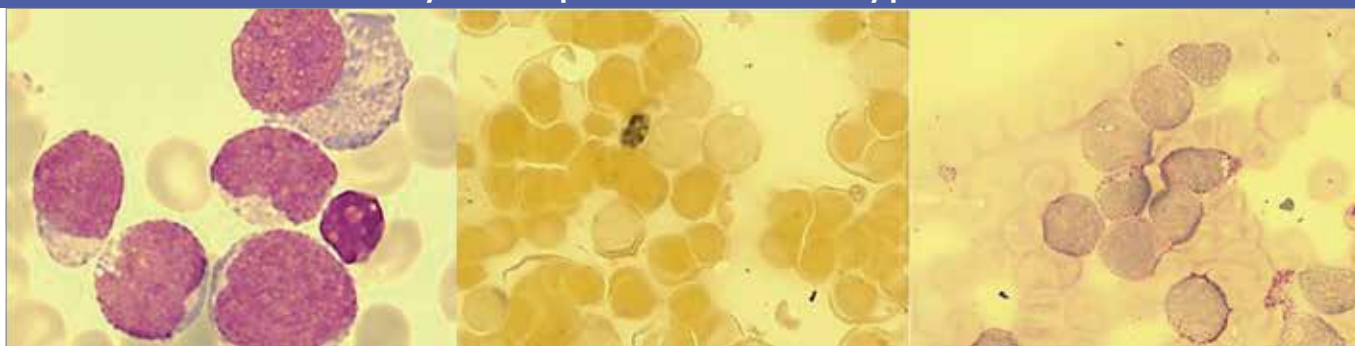


Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии

№ 3 | 20 | 2021

научно-практический журнал



Морфологический и цитохимический анализы опухолевых клеток при лейкозе из плазматоидных дендритных клеток. Из статьи И.А. Дёминой и соавт., с. 60

12

Агонисты рецепторов тромбопоэтина в лечении тяжелой затяжной и хронической иммунной тромбоцитопении у детей: клинические данные НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

Thrombopoietin receptor agonists for the treatment of severe persistent and chronic immune thrombocytopenia in children: clinical data of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology

52

Дисфункция эндотелия у пациентов с наследственным сфероцитозом и β -талассемией

Endothelial dysfunction in patients with hereditary spherocytosis and β -thalassemia

68

Таргетная терапия инфантильных глиом полушарной локализации

Targeted therapy of hemispheric infant gliomas



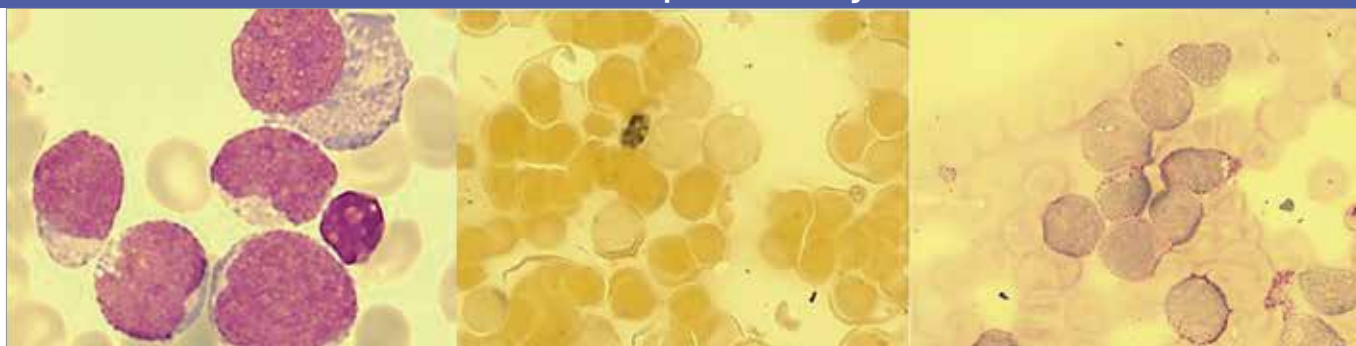
НАУКА —
ДЕТЯМ



Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology

№ 3 | 20 | 2021

scientific and practical journal



Morphological and cytochemical analyses of tumor cells in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm.
From the article by I.A. Demina, et al., p. 60

12

Thrombopoietin receptor agonists for the treatment of severe persistent and chronic immune thrombocytopenia in children: clinical data of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology

52

Endothelial dysfunction in patients with hereditary spherocytosis and β -thalassemia

68

Targeted therapy of hemispheric infant gliomas



НАУКА —
ДЕТЯМ



A peer-reviewed open-access journal, is published 4 times a year by the Foundation «Science – for Children Benefit» and «Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology». Printed in the Russian Federation. The electronic version of the journal is available online at www.hemoncim.com

Information for Subscribers

Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology is published 4 times a year. You may subscribe to *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* using a subscription catalogue "Newspapers, Magazines" of Rospechat Agency, subscription index – 12914.

Manuscript Submissions

Please submit your manuscript at http://www.hemoncim.com/authors_en.html. More information on manuscript submission is available at http://www.hemoncim.com/authors_en.html in corresponding sections.

Advertising

To place an advertisement or receive additional information, please contact us via e-mail: info@vind-fnkc.ru

Commercial Reprints

For commercial reprints, please contact us via e-mail: info@vind-fnkc.ru

Disclaimer

The Publisher and the Editors cannot be held responsible for errors or any consequences arising from the use of information contained in this journal. The ideas and opinions expressed do not necessarily reflect those of the Publisher and the Editors, neither does the publication of advertisements constitute any endorsement by the Publisher and Editors of the products advertised.

Indexing

The journal is indexed by *Scopus*, *Ulrich's Periodicals Directory* and *Russian Science Citation Index*.

Copyright

Copyright © 2021 by «Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology» («D. Rogachev NMRCPOI»), Oncology and Immunology. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored, translated, or transmitted in any form or by any means without the prior permission in writing from the copyright holder.

Address for correspondence

Editorial office of *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*: Samory Mashela St., 1, 117198, Moscow, Russia

For further information on rights and permissions, please contact us via e-mail: info@vind-fnkc.ru

Рецензируемый журнал с открытым доступом, издается 4 раза в год Фондом «Наука – детям» и Федеральным государственным бюджетным учреждением «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Журнал печатается в Российской Федерации. Электронная версия журнала доступна на сайте: www.hemoncim.com

Информация для подписчиков

Журнал «Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии» выходит 4 раза в год. Вы можете подписаться на журнал «Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии» по каталогу «Газеты. Журналы» агентства «Роспечать», подписной индекс – 12914.

Подача рукописей

Прислать рукопись можно по ссылке: http://www.hemoncim.com/authors_en.html Ознакомиться с правилами подачи рукописей можно в соответствующих разделах на сайте: http://www.hemoncim.com/authors_en.html

Размещение рекламных материалов

По вопросам размещения рекламы обращайтесь в редакцию. E-mail: info@vind-fnkc.ru

Репринт

По вопросам репринта обращайтесь в редакцию. E-mail: info@vind-fnkc.ru

Дисклеймер

Издатель и редакция не несут ответственности за ошибки или последствия использования информации, публикуемой в данном журнале. Идеи и мнения автора могут не совпадать с точкой зрения издателя и редакции. Издатель и редакция не несут ответственности за содержание и качество размещенных в журнале рекламных материалов.

Индексирование

Журнал индексируется в *Scopus*, *Ulrich's Periodicals Directory* и *Российском индексе научного цитирования*.

Авторское право

© 2021 Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России). Все авторские права сохранены. Запрещается полная или частичная репродукция, хранение, перевод или передача опубликованных материалов в любом виде или любыми средствами без письменного разрешения владельца авторских прав.

Адрес для корреспонденции

Редакция журнала «Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии»: Россия, 117198, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Для получения более подробной информации, касающейся авторских прав и разрешений, просим связаться с нами по электронной почте: info@vind-fnkc.ru

Founders

D. Rogachev NMRCPOI
Foundation «Science – for Children Benefit».

Publisher

LLC «Science and education».
Address: Russia, 121357, Moscow, Vereyskaya st., 17-311/1

The address of the editorial office

Tel.: +7 (495) 211-04-82
www.hemoncim.com
E-mail: journal@fnkc.ru
Advertising department: +7 (495) 211-04-82

The journal is registered in the Federal Service for Monitoring Compliance with Cultural Heritage Protection Law.
Registration number is ПИ № ФС77-69056
The journal was founded in 2002.

Printing office

LLC «PRINT-M».

The circulation is 3000 copies. The price is free. 6+

Учредители

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России,
Фонд «Наука – детям».

Издатель

ООО «Наука и образование».
Адрес: 121357, Москва, ул. Верейская, д. 17, пом. 311, к. 1

Редакция журнала

Tel.: +7 (495) 211-04-82
www.hemoncim.com E-mail: journal@fnkc.ru
По вопросам рекламы: +7 (495) 211-04-82

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охраны культурного наследия.
Регистрационный номер ПИ № ФС77-69056
Журнал основан в 2002 году.

Типография

ООО «ПРИНТ-М».

Тираж 3000 экз. Цена свободная. 6+

ВОПРОСЫ ГЕМАТОЛОГИИ/ОНКОЛОГИИ И ИММУНОПАТОЛОГИИ В ПЕДИАТРИИ

Научно-практический журнал

№ 3 | том 20 | 2021



Главный редактор

Новичкова Галина Анатольевна
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Заместители главного редактора

Масчан Алексей Александрович
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Москва, Россия

Румянцев Александр Григорьевич
доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Москва, Россия

Ответственный секретарь

Сметанина Наталия Сергеевна
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Члены редколлегии

Алейникова Ольга Витальевна
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАН,
Минск, Республика Беларусь

Балашов Дмитрий Николаевич
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Белогурова Маргарита Борисовна
доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург, Россия

Варфоломеева Светлана Рафаэлевна
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Володин Николай Николаевич
доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Москва,
Россия

Демихов Валерий Григорьевич
доктор медицинских наук, профессор, Рязань, Россия

Кит Олег Иванович
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН,
Ростов-на-Дону, Россия

Кулагин Александр Дмитриевич
доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург, Россия

Масчан Михаил Александрович
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Минков Милен
доктор медицинских наук, профессор, Вена, Австрия

Пантелеев Михаил Александрович
доктор физико-математических наук, Москва, Россия

Паровичникова Елена Николаевна
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Птушкин Вадим Вадимович
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Решетов Игорь Владимирович
доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Москва,
Россия

Румянцев Сергей Александрович
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН,
Москва, Россия

Трахтман Павел Евгеньевич
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Цаур Григорий Анатольевич
доктор медицинских наук, Екатеринбург, Россия

Щербина Анна Юрьевна
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Редакционный совет

Алексеева Е.И.
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН,
Москва, Россия

Атауллаханов Ф.И.
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН,
Москва, Россия

Афанасьев Б.В.
доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург, Россия

Вельте К.
профессор, Тюбинген, Германия

Виллих Н.
профессор, Мюнстер, Германия

Грачев Н.С.
доктор медицинских наук, Москва, Россия

Карачунский А.И.
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Крыжановский О.И.
кандидат медицинских наук, Сан-Франциско, США

Липтон Дж.
профессор, Нью-Йорк, США

Мякова Н.В.
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Накагавара А.
профессор, Чикаго, Япония

Окс Г.
профессор, Сизтл, США

Родригес-Галиндо К.
профессор, Мемфис, США

Самочатова Е.В.
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Скокова Ю.В.
доктор медицинских наук, Тюбинген, Германия

Тер-Ованесов М.Д.
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Фечина Л.Г.
кандидат медицинских наук, Екатеринбург, Россия

Чернов В.М.
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Хамин И.Г.
кандидат медицинских наук, Москва, Россия

Хармс Д.
профессор, Киль, Германия

Хенце Г.
профессор, Берлин, Германия

Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий ВАК,
в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций
на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук



Editor-in-Chief

Galina A. Novichkova
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Deputy Editors-in-Chief

Alexey A. Maschan
MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the RAS, Moscow, Russian Federation

Alexander G. Romyantsev
MD, DSc, Professor, Academician of the RAS, Moscow, Russian Federation

Executive Secretary

Nataliya S. Smetanina
MD, PhD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Members of the Editorial Board

Olga V. Aleynikova
MD, Corresponding Member of the NAS, Minsk, Republic of Belarus

Dmitry N. Balashov
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Margarita B. Belogurova
MD, DSc, Professor, Saint Petersburg, Russian Federation

Svetlana R. Varfolomeeva
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Nikolay N. Volodin
MD, DSc, Professor, Academician of the RAS, Moscow, Russian Federation

Valeriy G. Demikhov
MD, DSc, Professor, Ryazan, Russian Federation

Oleg I. Kit
MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the RAS, Rostov-on-Don, Russian Federation

Alexander D. Kulagin
MD, DSc, Professor, Saint Petersburg, Russian Federation

Mikhail A. Maschan
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Mylen Minkov
MD, DSc, Professor, Vienna, Austria

Mikhail A. Panteleev
PhD, DSc, Moscow, Russian Federation

Elene N. Parovichnikova
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Vadim V. Ptushkin
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Igor V. Reshetov
MD, DSc, Professor, Academician of the RAS, Moscow, Russian Federation

Sergey A. Romyantsev
MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the RAS, Moscow, Russian Federation

Pavel E. Trakhtman
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Grigory A. Tzaur
MD, PhD, DSc, Ekaterinburg, Russian Federation

Anna Yu. Shcherbina
MD, PhD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Advisory Editors

Alekseeva E.I.
MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the RAS, Moscow, Russia

Ataullakhanov F.I.
MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the RAS, Moscow, Russia

Afanasyev B.V.
MD, DSc, Professor, Saint Petersburg, Russia

Welte K.
Professor, Tübingen, Germany

Willich N.
Professor, Münster, Germany

Grachev N.S.
MD, DSc, Moscow, Russia

Karachunskiy A.I.
MD, DSc, Professor, Moscow, Russia

Kryzhanovsky O.I.
MD, San Francisco, USA

Lipton J.
Professor, New York, USA

Myakova N.V.
MD, DSc, Professor, Moscow, Russia

Nakagawara A.
Professor, Chiba, Japan

Ochs H.
Professor, Seattle, USA

Rodriguez-Galindo C.
Professor, Memphis, USA

Samochatova E.V.
MD, DSc, Professor, Moscow, Russia

Skokova Yu.V.
MD, DSc, Tübingen, Germany

Ter-Ovanesov M.D.
MD, DSc, Professor, Moscow, Russia

Fechina L.G.
MD, PhD, Yekaterinburg, Russia

Khamin I.G.
MD, Moscow, Russia

Harms D.
Professor, Kiel, Germany

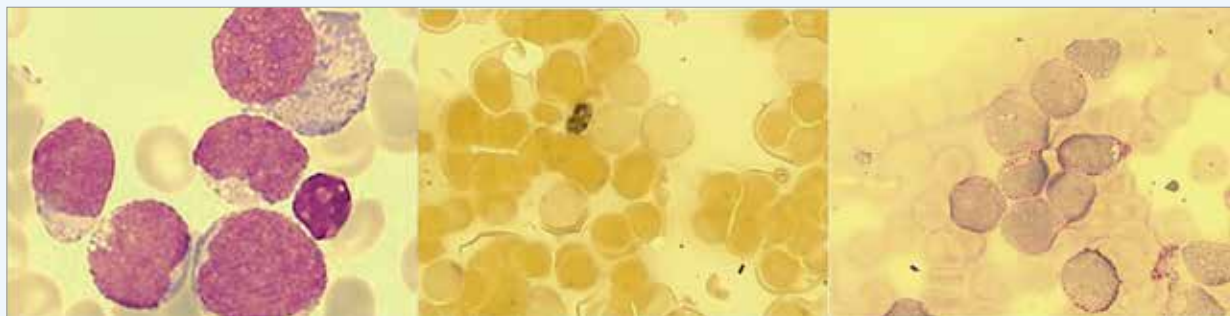
Henze G.
Professor, Berlin, Germany

Chernov V.M.
MD, DSc, Professor, Moscow, Russia

Содержание

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 2021, 20 (3)

Оформление обложки:



Морфологический и цитохимический анализы опухолевых клеток при лейкозе из плазмацитоидных дендритных клеток.

Из статьи И.А. Дёминой и соавт., с. 60

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Агонисты рецепторов тромбопоэтина в лечении тяжелой затяжной и хронической иммунной тромбоцитопении у детей: клинические данные НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева** 12

Е.В. Сунцова, А.А. Масчан, О.Н. Мироненко, Д.Д. Байдильдина, И.И. Калинина, М.Н. Корсантия, Н.Н. Коцкая, Ж.А. Кузьминова, Г.С. Овсянникова, У.Н. Петрова, А.В. Пшонкин, М.Н. Садовская, Т.Ю. Салимова, Н.М. Трубина, Д.В. Федорова, Г.А. Новичкова

- Prognostic evaluation of immune thrombocytopenia outcomes in Egyptian children: a retrospective single-center experience** 26

Aliaa Mohammed Diab, AlRawhaa Ahmed Abouamer, Ghada Saad Abdel Motaleb, Khaled Abdelaziem Eid, Heba Ismaiel Abdelnaiem

- Study of transcranial Doppler ultrasound and endothelin-1 in children with sickle cell anemia: a single-center study** 31

S. Ragab, E. Badr, H. El-Kholy, M. El-Hawy

- Эффективность лечебно-профилактических мероприятий, направленных на предупреждение развития тяжелой анемии у недоношенных детей массой тела при рождении менее 1500 г** 36

Д.Р. Шарифутдинова, Е.Н. Балашова, А.Р. Киртбая, А.Ю. Рындин, Ю.М. Голубцова, О.В. Ионов

- Частота встречаемости венозных тромбозов у детей и подростков с первично диагностированными лимфомами** 46

Д.А. Евстратов, Л.Х. Андержанова, А.В. Пшонкин, Ю.Г. Абугова, Л.А. Вавилова, Ю.Ю. Дьяконова, Н.М. Ершов, В.В. Фоминых, Н.В. Мякова, П.А. Жарков

- Дисфункция эндотелия у пациентов с наследственным сфероцитозом и β -талассемией** 52

Я.М. Чуйко, Е.А. Серёгина, Т.А. Вуймо, А.В. Полетаев, Н.С. Сметанина

- Диагностика острого лейкоза из плазмацитоидных дендритных клеток: описание пяти случаев** 60

И.А. Дёмина, С.А. Кашпор, О.И. Илларионова, М.Э. Дубровина, А.А. Дудорова, Ю.В. Ольшанская, А.А. Масчан, А.М. Попов

Таргетная терапия инфантильных глиом полушарной локализации Л.И. Папуша, Е.А. Сальникова, А.В. Панферова, М.А. Зайцева, И.Г. Вилесова, А.А. Меришавян, А.Е. Друй, А.И. Карачунский, Г.А. Новичкова	68
Капошиформная гемангиоэндотелиома/синдром Казабаха–Мерритт: клиничко-лабораторная характеристика. Анализ клинических случаев Л.А. Хачатрян, И.С. Клецкая, А.Н. Ремизов, Г.А. Новичкова, А.А. Масчан	74

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Внутричерепные кровоизлияния у детей с иммунной тромбоцитопенией Е.В. Сунцова, М.Н. Садовская, О.В. Спичак, С.С. Озеров, С.П. Хомякова, Н.Ю. Пищаева, И.И. Калинина, Г.Р. Казарян, И.Д. Шако, А.А. Масчан, Г.А. Новичкова	92
Первые случаи Hb Lepore в России М.В. Красильникова, Н.А. Карамян, Е.А. Литвин, С.Г. Манн	102
Тромбоз нижней полой вены и правого предсердия при эмбриональных опухолях у детей Д.Г. Ахаладзе, К.В. Шаталов, И.В. Арнаутова, Н.Н. Меркулов, Д.Ю. Качанов, Г.Г. Заргинава, А.А. Кривоносов, Н.В. Мякова	108
Опыт выполнения трансперитонеальной герниопластики у пациента с тяжелой формой гемофилии А, получающего профилактическое лечение эмицизумабом С.А. Шутов, К.И. Данишян, О.В. Щербакова, Л.А. Горгидзе, П.А. Батров, О.С. Димитриева	116
Геморрагическая тромбоцитопатия с дефектом сигнализации CalDAG-GEFI А.О. Копосова, Д.В. Фёдорова, А.В. Пшонкин, А.В. Полетаев, Е.А. Серёгина, С.А. Плясунова, Д.М. Полохов, М.А. Курникова, Е.В. Райкина, С.Г. Манн, П.А. Жарков	126

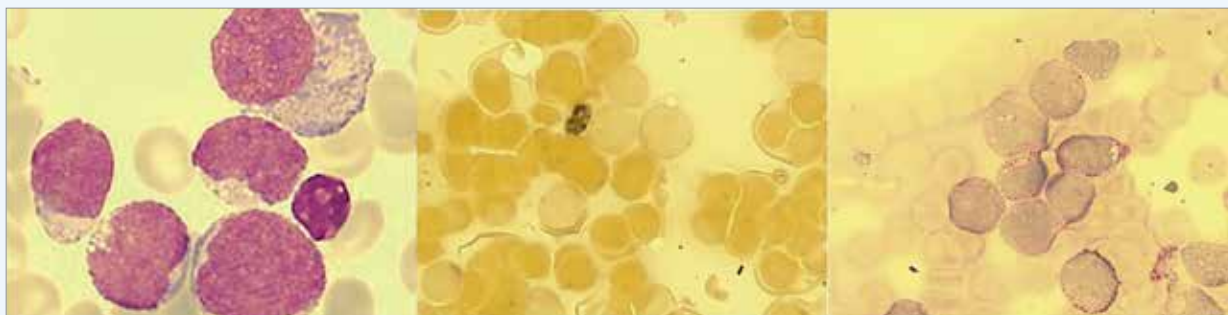
ШКОЛА ИММУНОЛОГА – МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

Клинический случай интерферопатии 1-го типа: гомозиготная мутация в гене STAT2 с усилением активности белка А.Л. Козлова, М.Е. Леонтьева, В.И. Бурлаков, З.А. Нестеренко, О.М. Лаба, М.В. Писарева, Н.Ю. Кан, А.Л. Хорева, А.А. Роппельт, Д.В. Юхачева, Ю.А. Родина, О.А. Швеи, Е.А. Деордиева, Н.Б. Кузьменко, А.А. Мухина, А.П. Щербаков, Д.С. Абрамов, Г.В. Терещенко, Д.М. Коновалов, Г.А. Новичкова	132
---	-----

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Применение высокоэффективной жидкостной хроматографии в диагностике порфирий А.И. Пузикова, Е.А. Литвин, Д.А. Кильдюшкин, А.Е. Друй	140
Лабораторные параметры системы гемостаза у пациентов с COVID-19 Е.А. Серёгина, Е.М. Кольцова, Ф.И. Атауллаханов, А.Г. Румянцев	147
Red cell distribution width as a differential parameter between iron deficiency anemia and α-thalassemia: an empirical approach Bijan Keikhaei, Mohammad Bahadoram, Mohammad-Reza Mahmoudian-Sani, Sara Bahadoram	156
Возможности иммунотерапии в лечении COVID-19 А.М. Малкова, А.А. Старшинова, И.В. Кудрявцев, И.Ф. Довгалюк, Ю.С. Зинченко, Д.А. Кудлай	158

Cover design:



Morphological and cytochemical analyses of tumor cells in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm.

From the article by I.A. Demina, et al., p. 60

ORIGINAL ARTICLE

- | | |
|--|----|
| Thrombopoietin receptor agonists for the treatment of severe persistent and chronic immune thrombocytopenia in children: clinical data of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology | 12 |
| E.V. Suntsova, A.A. Maschan, O.N. Mironenko, D.D. Baydildina, I.I. Kalinina, M.N. Korsantya, N.N. Kotskaya, Z.A. Kuzminova, G.S. Ovsyannikova, U.N. Petrova, A.V. Pshonkin, M.N. Sadvovskaya, T.Yu. Salimova, N.M. Trubina, D.V. Fedorova, G.A. Novichkova | |
| Prognostic evaluation of immune thrombocytopenia outcomes in Egyptian children: a retrospective single-center experience | 26 |
| Aliaa Mohammed Diab, AlRawhaa Ahmed Abouamer, Ghada Saad Abdel Motaleb, Khaled Abdelaziem Eid, Heba Ismaiel Abdelnaiem | |
| Study of transcranial Doppler ultrasound and endothelin-1 in children with sickle cell anemia: a single-center study | 31 |
| S. Ragab, E. Badr, H. El-Kholy, M. El-Hawy | |
| The effectiveness of umbilical cord milking/ delayed cord clamping and recombinant human erythropoietin in reducing red blood cell transfusions in extremely and very low birth weight infants | 36 |
| D.R. Sharafutdinova, E.N. Balashova, A.R. Kirtbaya, A.Yu. Ryndin, J.M. Golubtsova, O.V. Ionov | |
| Incidence of venous thromboembolism in children with primary lymphomas | 46 |
| D.A. Evstratov, L.H. Anderzhanova, A.V. Pshonkin, Yu.G. Abugova, L.A. Vavilova, Yu.Yu. Dyakonova, N.M. Ershov, V.V. Fominykh, N.V. Myakova, P.A. Zharkov | |
| Endothelial dysfunction in patients with hereditary spherocytosis and β-thalassemia | 52 |
| Ya.M. Chuyko, E.A. Seregina, T.A. Vuimo, A.V. Poletaev, N.S. Smetanina | |
| The diagnostics of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: report of five cases | 60 |
| I.A. Demina, S.A. Kashpor, O.I. Illarionova, M.E. Dubrovina, A.A. Dudorova, Yu.V. Olshanskaya, A.A. Maschan, A.M. Popov | |
| Targeted therapy of hemispheric infant gliomas | 68 |
| L.I. Papusha, E.A. Salnikova, A.V. Panferova, M.A. Zaytseva, I.G. Vilesova, A.A. Merishavyan, A.E. Druy, A.I. Karachunskiy, G.A. Novichkova | |

Kaposiform hemangioendothelioma/Kasabach–Merritt syndrome. Clinical and laboratory characteristics. Analysis of clinical cases

74

L.A. Khachatryan, I.S. Kletskaya, A.N. Remizov, G.A. Novichkova, A.A. Maschan

CLINICAL OBSERVATION

Intracranial hemorrhages in children with immune thrombocytopenia

92

E.V. Suntsova, M.N. Sadovskaya, O.V. Spichak, S.S. Ozerov, S.P. Khomyakova, N.Yu. Pishchayeva, I.I. Kalinina, G.R. Kazaryan, I.D. Shako, A.A. Maschan, G.A. Novichkova

First cases of Hb Lepore in the Russian Federation

102

M.V. Krasilnikova, N.A. Karamyan, E.A. Litvin, S.G. Mann

Inferior vena cava and right atrial thrombosis in children with embryonal tumors

108

D.G. Akhaladze, K.V. Shatalov, I.V. Arnautova, N.N. Merkulov, D.Yu. Kachanov, G.G. Zarginava, A.A. Krivonosov, N.V. Miakova

Transperitoneal hernioplasty in a patient with severe hemophilia A on preventive treatment with emicizumab

116

S.A. Shutov, K.I. Danishyan, O.V. Shcherbakova, L.A. Gorgidze, P.A. Batrov, O.S. Dimitrieva

Hemorrhagic thrombocytopathy with defective signal transduction CalDAG-GEFI

126

A.O. Kuposova, D.V. Fedorova, A.V. Pshonkin, A.V. Poletaev, E.A. Seregina, S.A. Plyasunova, D.M. Polokhov, M.A. Kurnikova, E.V. Raykina, S.G. Mann, P.A. Zharkov

SCHOOL OF IMMUNOLOGY – EXPERT OPINION

Clinical case of type I interferonopathy: homozygous *STAT2* gain-of-function mutation

132

A.L. Kozlova, M.E. Leonteva, V.I. Burlakov, Z.A. Nesterenko, O.M. Laba, M.V. Pisareva, N.Yu. Kan, A.L. Khoreva, A.A. Roppelt, D.V. Yukhacheva, Yu.A. Rodina, O.A. Shvets, E.A. Deordieva, N.B. Kuzmenko, A.A. Mukhina, A.P. Scherbakov, D.S. Abramov, G.V. Tereshchenko, D.M. Konovalov, G.A. Novichkova

LITERATURE REVIEW

Application of high-performance liquid chromatography in porphyrias diagnostics

140

A.I. Puzikova, E.A. Litvin, D.A. Kildyushkin, A.E. Druy

Laboratory parameters of hemostasis in patients with COVID-19

147

E.A. Seregina, E.M. Koltsova, F.I. Ataulakhanov, A.G. Rumyantsev

Red cell distribution width as a differential parameter between iron deficiency anemia and α -thalassemia: an empirical approach

156

Bijan Keikhaei, Mohammad Bahadoram, Mohammad-Reza Mahmoudian-Sani, Sara Bahadoram

Immunotherapy in the Treatment of COVID-19

158

A.M. Malkova, A.A. Starshinova, I.V. Kudryavtsev, I.F. Dovgalyuk, Yu.S. Zinchenko, D.A. Kudlay

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 17.04.2021
Принята к печати 19.05.2021

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-12-25

Агонисты рецепторов тромбопоэтина в лечении тяжелой затяжной и хронической иммунной тромбоцитопении у детей: клинические данные НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

Е.В. Сунцова, А.А. Масчан, О.Н. Мироненко, Д.Д. Байдильдина, И.И. Калинина,
М.Н. Корсантия, Н.Н. Коцкая, Ж.А. Кузьмина, Г.С. Овсянникова, У.Н. Петрова,
А.В. Пшонкин, М.Н. Садовская, Т.Ю. Салимова, Н.М. Трубина, Д.В. Федорова,
Г.А. Новичкова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии
и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Сунцова Елена Викторовна,
научный сотрудник отдела депрессий
кроветворения, миелоидных лейкозов,
редких и наследственных болезней ФГБУ
«НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: elena.suncova@fccho-moscow.ru

Агонисты тромбопоэтиновых рецепторов (ТПО-РА) – ромиплостим и элтромбопаг – значительно изменили возможности медикаментозной терапии тяжелой затяжной и хронической иммунной тромбоцитопении (ИТП). В настоящей статье представлены результаты ретроспективного исследования эффективности и безопасности ТПО-РА у пациентов в возрасте до 18 лет. Исследование поддержано независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. В исследование были включены 68 пациентов, которым проведено 89 курсов ТПО-РА (44 курса ромиплостима и 45 курсов элтромбопага). Медиана возраста пациентов на момент начала терапии – 6,5 года. Все пациенты получали предшествующую ИТП-направленную терапию 1–6-й линий. Медиана длительности заболевания составила 15,8 мес. Перед началом терапии ТПО-РА большинство пациентов имели экстремальную тромбоцитопению с симптомами кровоточивости. Тромбоцитарный ответ на ТПО-РА в большинстве случаев достигался в первые 2 мес от начала лечения. Терапевтически эффективная доза ромиплостима составила в среднем 10 мкг/кг/нед, элтромбопага – 75 мг/сут. Половина пациентов группы ромиплостима и 62% больных группы элтромбопага не нуждались в дополнительной терапии. Большинство пациентов (75,6–81,8%) достигли общего ответа, но только около 50% – длительного тромбоцитарного ответа (> более 24 нед). Шесть пациентов сохранили полный ответ после отмены ТПО-РА. Все нежелательные явления (НЯ) терапии ТПО-РА были транзиторными, наиболее частые из них тромбоцитоз (18,2–22,2%) и повышение печеночных трансаминаз при применении элтромбопага (28,9%). По причине развития НЯ терапия ТПО-РА отменена в 6 случаях. Два НЯ расценены как серьезные. Результаты исследования показали, что ТПО-РА у детей с тяжелой затяжной и хронической ИТП могут безопасно повышать число тромбоцитов, снижая риск развития спонтанной угрожающей жизни кровоточивости, у половины пациентов. Применение ТПО-РА позволяет избежать назначения длительной иммуносупрессивной терапии и выполнения спленэктомии либо отодвинуть их на более поздние сроки, в исключительных случаях возможно добиться ремиссии ИТП.

Ключевые слова: иммунная тромбоцитопения, дети, агонисты тромбопоэтиновых рецепторов, ромиплостим, элтромбопаг

Сунцова Е.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (3): 12–25.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-12-25

Thrombopoietin receptor agonists for the treatment of severe persistent and chronic immune thrombocytopenia in children: clinical data of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology

E.V. Suntsova, A.A. Maschan, O.N. Mironenko, D.D. Baydildina, I.I. Kalinina, M.N. Korsantya, N.N. Kotskaya, Z.A. Kuzminova, G.S. Ovsyannikova, U.N. Petrova, A.V. Pshonkin, M.N. Sadovskaya, T.Yu. Salimova, N.M. Trubina, D.V. Fedorova, G.A. Novichkova

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

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 17.04.2021

Accepted 19.05.2021

Thrombopoietin receptor agonists (TPO-RA) – romiplostim and eltrombopag – changed considerably the therapeutic options for severe persistent and chronic immune thrombocytopenia (ITP). The article presents the results of a retrospective study of TPO-RA efficacy and safety in patients under 18 years of age. The study was approved by the Independent Ethics Committee and Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. Sixty-eight children had a total of 89 courses of TPO-RA (44 romiplostim and 45 eltrombopag). Their median age was 6.5 years. The median ITP duration was 15.8 months. All patients received previous ITP therapy (1–6 lines). Before the initiation of TPO-RA, the majority of patients had thrombocytopenia with bleeding. In most cases, the platelet response was achieved within the first 2 months of treatment. The average effective doses of romiplostim and eltrombopag were 10 µg/kg per week and 75 mg per day, respectively. Half of patients in romiplostim group and 62% of patients in eltrombopag group did not require extra therapy. The majority of patients (75.6–81.8%) achieved an overall response, but only near 50% achieved a durable (more than 24 weeks) platelet response. Six patients sustained the response after TPO-RA discontinuation. The most common adverse events (AE) of TPO-RA therapy were transient elevation in hepatic enzymes in eltrombopag group (28.9%) and thrombocytosis (18.2–22.2%) in both groups. In 6 cases the therapy was discontinued due to AEs. Two AEs were serious. Our results demonstrate that TPO-RA could safely increase platelet counts and decrease the risk of spontaneous life-threatening bleeding in nearly half of children with severe persistent and chronic ITP. TPO-RA could help to avoid long-term immunosuppressive therapy and splenectomy or delay them and the ITP remission is possible in some cases.

Key words: immune thrombocytopenia, children, thrombopoietin receptor agonists, romiplostim, eltrombopag

Suntsova E.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (3): 12–25.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-12-25

Correspondence:

Elena V. Suntsova, a Researcher at the Department of Depression of Hematopoiesis, Myeloid Leukemia, Rare and Hereditary Diseases, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: elena.suncova@fccho-moscow.ru

Иммунная тромбоцитопения (ИТП) – приобретенное иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся изолированным снижением числа тромбоцитов в периферической крови и предрасположенностью к развитию спонтанной кровоточивости различной степени выраженности [1]. За последние десятилетия представления о механизмах снижения числа тромбоцитов при ИТП значительно усложнились [2–4]. Открытие и выделение эндогенного тромбопоэтина (ТПО), цитокина, регулирующего мегакариоцитопоз, привели к разработке новых методов лечения тяжелых форм ИТП [5–7]. Агонисты рецепторов ТПО (ТПО-РА) – ромиплостим (РМП) и элтромбопаг (ЭЛТ), взаимодействуя со специфическими ТПО-рецепторами, активируют внутриклеточные антиапоптотические пути, усиливают пролиферацию и дифференцировку мегакариоцитов из клеток-предшественников костного мозга (КМ) и способствуют увеличению выработки тромбоцитов [8–12]. Многочисленные, в том числе рандомизированные, клинические исследования показали эффективность ТПО-РА в достижении тромбоцитарных ответов при приемлемом профиле токсичности у взрослых [13–19] и детей [20–25]. В настоящей работе представлены собственные результаты ретроспективного исследования эффективности и безопасности применения ТПО-РА при тяжелой затяжной и хронической ИТП у детей и подростков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование поддержано независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Обработаны медицинские документы пациентов, направленных в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России с диагнозом ИТП. ИТП диагностировали на основании общепринятых критериев при отсутствии признаков вторичной тромбоцитопении и классифицировали согласно рекомендациям консенсусной конференции [26, 27]. Тяжесть геморрагического синдрома оценивали по клинической шкале кровотечений у детей с ИТП [27]. В исследование включали пациентов 1–18 лет с тяжелой затяжной и хронической ИТП или с рецидивом заболевания, получивших 1 вид предшествующей терапии и более, с числом тромбоцитов в периферической крови $< 30 \times 10^9/\text{л}$ и/или имевших проявления клинически значимой кровоточивости (II–IV степени), требующих проведения ИТП-направленной терапии. Из исследования исключали пациентов с впервые выявленной ИТП, вторичной иммунной и врожденной тромбоцитопенией и другими гематологическими заболеваниями, сопровождающимися снижением числа тромбоцитов, а также участников международных клини-

ческих исследований ТПО-РА. Вид ТПО-РА выбирали без применения процедуры рандомизации. Пациенты и/или их законные представители подписали информированное согласие на лечение. Режимы назначения ТПО-РА представлены в *таблице 1*. Целевым числом тромбоцитов считали $50\text{--}200 \times 10^9/\text{л}$. При кровотечениях или угрозе их развития на фоне уровня тромбоцитов $< 10\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$ совместно с ТПО-РА применяли дополнительное лечение «по требованию», как правило, внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ) и/или глюкокортикостероиды (ГКС). При превышении целевых значений тромбоцитов (без применения дополнительных видов терапии) дозу ТПО-РА титровали индивидуально за счет временных перерывов, уменьшения разовых доз или увеличения интервалов между введениями (приемами). Возобновляли терапию при возвращении в целевой диапазон. При отсутствии, утрате ответа или развитии нежелательных явлений (НЯ) на терапии одним выбранным ТПО-РА некоторым пациентам проводили замену на другой.

Эффективность ТПО-РА оценивали по достижению тромбоцитарного ответа: полный ответ (ПО) – тромбоциты $> 100 \times 10^9/\text{л}$, частичный ответ (ЧО) – тромбоциты $> 30 \times 10^9/\text{л}$ или повышение на $20 \times 10^9/\text{л}$ относительно базального значения (среднее число тромбоцитов в нескольких анализах перед началом использования ТПО-РА без применения другой терапии) без кровотечений. Для характеристики длительности поддержания тромбоцитарного ответа предложены следующие определения: общий ответ – удовлетворение критериям ПО или ЧО длительностью ≤ 2 нед, повторяющийся ответ – > 2 нед и < 24 нед, длительный ответ –

≥ 24 нед периода терапии. Характер длительного ответа оценивали по стабильности числа тромбоцитов: стабильный ответ – поддержание тромбоцитов в диапазоне целевых значений; флюктуирующий ответ – значительное колебание числа тромбоцитов с преимущественным пребыванием в пределах целевого диапазона при терапии в постоянной дозе и без применения других препаратов; убывающий ответ – снижение числа тромбоцитов ниже целевых значений после 24 нед и более, несмотря на продолжение терапии в постоянной дозе. Отсутствие ответа – сохранение базального числа тромбоцитов $\pm$ кровотечения на терапии ТПО-РА. Потеря ответа – снижение числа тромбоцитов до базального значения или ниже $\pm$ кровотечения при продолжении терапии или снижении дозы, или после отмены ТПО-РА. Ремиссия – сохранение тромбоцитарного ответа ≥ 6 мес после прекращения терапии ТПО-РА. Длительность ответа считали от достижения ПО или ЧО до потери ответа или даты сбора данных. Безопасность ТПО-РА оценивали по наличию, частоте, тяжести НЯ и необходимости коррекции доз ТПО-РА или их отмены из-за НЯ. Тяжесть НЯ определяли согласно критериям и оценке степени их тяжести Национального института изучения рака (NCI-CTCAE) [28].

Анализ данных

Нами оценивались различные описательные статистики (для количественных переменных: минимум, максимум, среднее значение, стандартное отклонение, медиана; для категориальных – частота и проценты).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполнен анализ клинических данных 179 пациентов за период с ноября 2010 г. по март 2017 г. Дата последнего сбора данных – март 2019 г. В исследуемую когорту включены 68 пациентов, из которых 33 инициально получили РМП и 35 – ЭЛТ (*рисунок 1*). В анализ эффективности и безопасности также включены курсы, проведенные после смены вида ТПО-РА: 11 человек получали РМП после ЭЛТ и 10 – ЭЛТ после РМП. С учетом терапии обоими ТПО-РА 68 пациентов получили 89 курсов ТПО-РА: РМП – 44 и ЭЛТ – 45 (*рисунок 2*). Демографические характеристики пациентов и базовые для ИТП данные до начала терапии представлены в *таблице 2*. В *таблицах 3–5* представлены число тромбоцитов, проявления геморрагического синдрома, описанные в анамнезе пациентов, и степень тяжести кровотечений. Предшествующая терапия ИТП до начала первого ТПО-РА описана в *таблице 6*.

В исследовании проанализированы дозы РМП и ЭЛТ, применяемые у пациентов в течение 89 курсов.

Таблица 1
Режимы назначения ТПО-РА

Table 1
The TPO-RA treatment regimens

Параметр Parameter	Ромиплостим Romiplostim	Эльтромбопэг Eltrombopag
Способ назначения Route of administration	Подкожно Subcutaneous	Внутрь Oral
Кратность назначения Frequency of administration	1 раз в неделю Once weekly	1 раз в сутки Once daily
Стартовая доза Starting dose	3–5 мкг/кг 3–5 µg/kg	25 мг – 1–11 лет или ≤ 30 кг 50 мг – 12–18 лет или ≥ 30 кг 25 mg – 1–11 years or ≤ 30 kg 50 mg – 12–18 years or ≥ 30 kg
Титрация дозы Dose titration	Через 2–3 нед на 2–5 мкг/кг After 2–3 weeks by 2–5 µg/kg	Через 2–3 нед на 12.5–25 мг After 2–3 weeks by 12.5–25 mg
Максимальная доза Maximum dose	250 мкг – $\leq 27\text{--}30$ кг 500 мкг – $\geq 27\text{--}30$ кг 250 µg – $\leq 27\text{--}30$ kg 500 µg – $\geq 27\text{--}30$ kg	75 мг/сут 75 mg/day
Длительность назначения Duration of administration	Индивидуальная Individual	

Рисунок 1
Выбор исследуемой когорты пациентов

Figure 1
The patient's study cohort selection

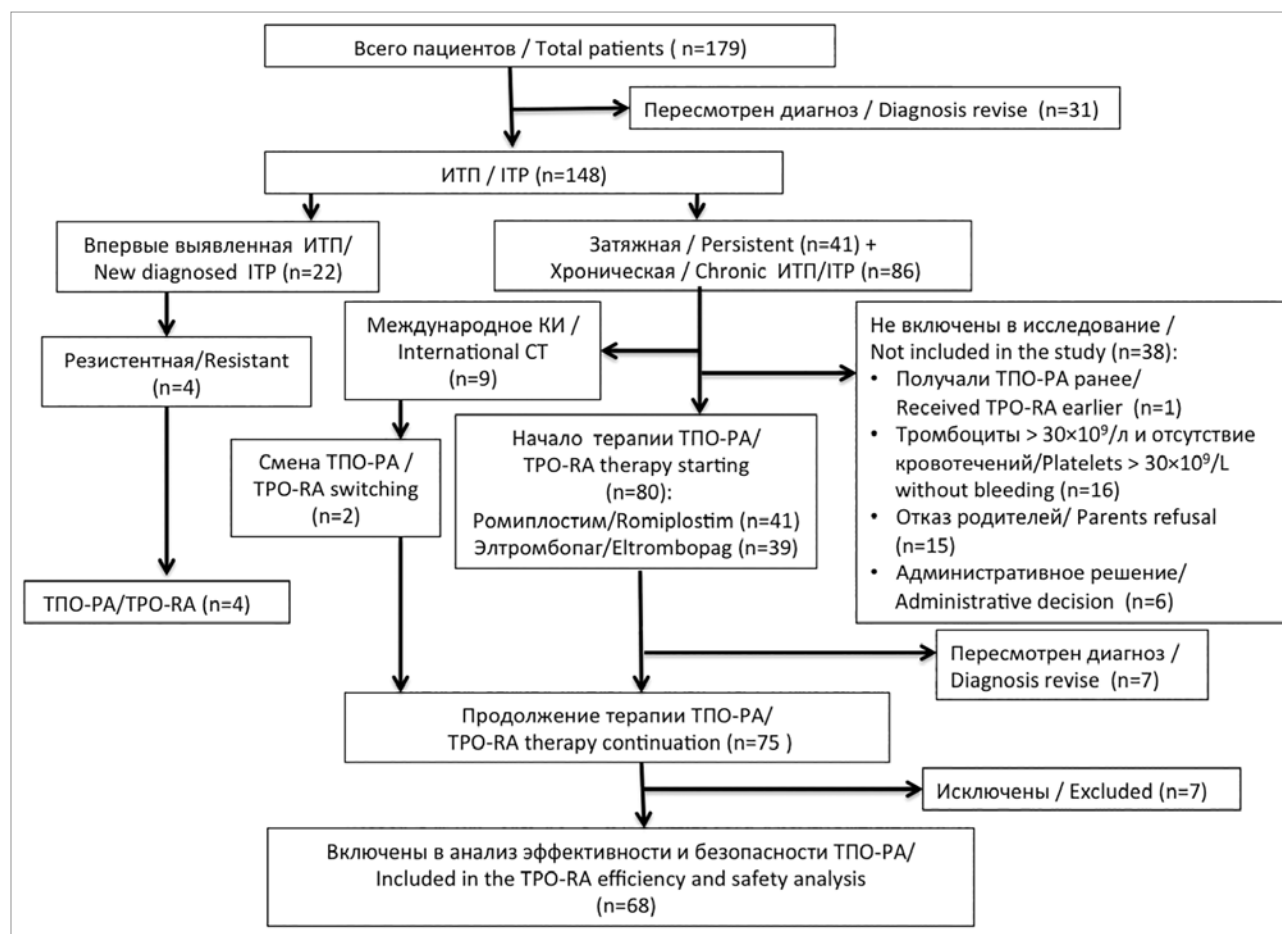
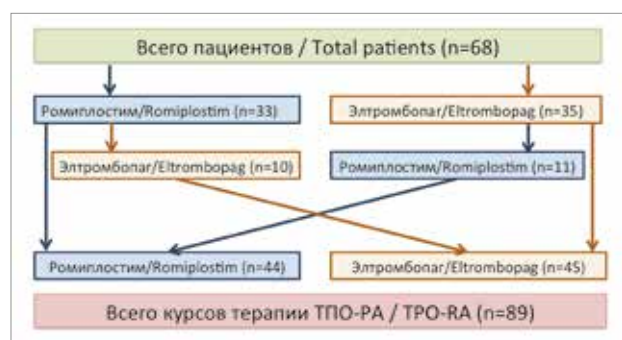


Рисунок 2
Количество курсов ТПО-РА

Figure 2
The number of TPO-RA courses



Эффективная доза ТПО-РА подбиралась индивидуально. Распределение пациентов в зависимости от стартовых и эффективных доз обоих ТПО-РА суммированы в таблице 7. Медиана стартовой дозы РМП составила 125 (50–500) мкг/нед, или 5 (2,6–10) мкг/кг, эффективной дозы – 250 (125–500) мкг/нед, или 10 (4–18) мкг/кг. При подборе эффективной дозы РМП эскалация потребовалась в 34 (77%) случаях, из них до 10 мкг/кг/нед – в 27 (61,4%), включая полу-

чавших > 10 мкг/кг/нед. В среднем эскалация проводилась 1–3-кратно с шагом 5 (2–9) мкг/кг/нед, в 1 случае по 1–2 мкг/кг/нед. Медиана дозы РМП, на которой констатируется отсутствие ответа, составила 250 (125–500) мкг/нед, или 12 (5–15) мкг/кг. Значения всех доз сопоставимы у получавших РМП первым курсом и после смены ТПО-РА. В группе ЭЛТ медиана стартовой дозы – 50 (12,5–75) мг/сут, или 1,2 (0,6–3,4) мг/кг, причем у детей < 10 лет стартовая доза чаще составляла 25 мг (1,5 мг/кг), а > 10 лет – 50 мг (1 мг/кг) и для получавших его первым курсом не превышала 2,5 мг/кг. Эскалация дозы потребовалась у 37 (82,2%) больных, из них ≥ 75 мг/сут – в 31 (68,9 %) случае, включая пациента с весом 99 кг, получавшего 100 мг/сут. В среднем эскалация проводилась за 1–3 шага на 25 мг/сут. Медиана эффективной дозы ЭЛТ для детей любого возраста составила 75 мг/сут, или 2,1 (0,8–5,1) мг/кг. У детей младше 10 лет эти дозы были выше, чем у пациентов старше 10 лет: соответственно 3 (1,1–5,1) мг/кг и 1,4 (0,8–2,2) мг/кг, но в течение первых курсов не превышали 3,8 мг/кг для всех возрастов. Медиана дозы к моменту конста-

Таблица 2
Характеристика пациентов

Table 2
Patients' characteristics

Характеристика Characteristics	Всего пациентов (n = 68) Total number of patients (n = 68)	1-й ТПО-РА Ромиплостим (n = 33) The 1st TPO-RA romiplostim (n = 33)	1-й ТПО-РА Эльтромбопэг (n = 35) The 1st TPO-RA eltrombopag (n = 35)
Девочки, n (%) Girls, n (%)	40 (58,8)	19 (57,6)	21 (60)
Мальчики, n (%) Boys, n (%)	28 (41,2)	14 (42,4)	14 (40)
Возраст, медиана (годы) Age, median (years)	6,5 (1,4–17,2)	5,3 (1,4–17,2)	9,8 (2,6–16,4)
Длительность ИТП, медиана (мес) Duration of ITP, median (months)	15,8 (3,2–101)	11,6 (3,2–61,3)	17,5 (3,8–101)
Затяжная ИТП, n (%) Persistent ITP, n (%)	27 (39,7)	17 (51,5)	10 (28,6)
Хроническая ИТП, n (%) Chronic ITP, n (%)	41 (60,3)	16 (48,5)	25 (71,4)
Тромбоциты, медиана, × 10 ⁹ /л Platelets, median, × 10 ⁹ /l	6 (0–36)	5 (0–28)	6 (0–36)
Кровотечения, n (%) Bleeding, n (%)	53 (77,9)	26 (78,8)	27 (77,1)
Предшествующая терапия, n (%): Previous therapy, n (%):			
1-я линия 1 st line	27 (39,7)	13 (39,4)	14 (40)
1-я и 2-я линии 1 st and 2 nd lines	32 (47,1)	17 (51,5)	15 (42,9)
≥ 3 линий ≥ 3 lines	9 (13,2)	3 (9,1)	6 (17,1)

Таблица 3
Базальное число тромбоцитов

Table 3
Basal platelet count

Количество тромбоцитов, × 10 ⁹ /л Platelet count, × 10 ⁹ /l	n (%)
< 10	42 (61,2)
10–19	21 (30,9)
20–29	4 (5,9)
≥ 30	1

Таблица 4
Проявления геморрагического синдрома

Table 4
Hemorrhagic manifestations

Параметр Parameter	Значение Value
Всего пациентов, n (%): Total number of patients, n (%):	68 (100)
пациенты с изолированным кожным геморрагическим синдромом patients with only cutaneous hemorrhagic syndrome	15 (22,1)
пациенты с кровотечениями patients with bleeding	53 (77,9)
Всего источников кровотечений*, n (%): Sources of bleeding in total*, n (%):	79 (100)
носовые nasal	49 (92,5)
десневые gingival	11 (20,8)
маточные uterine	7 (13,2)
желудочно-кишечные gastrointestinal	4 (7,5)
гематурия hematuria	4 (7,5)
внутренние органы/ЦНС internal organs/CNS	4 (7,5)/2

Примечание. * – 14 (26%) пациентов имели 2 источника кровотечений и 5 (9,4%) – ≥ 3. ЦНС – центральная нервная система.
Note. * – 14 (26%) patients had 2 sources of bleeding and 5 (9,4%) patients had ≥ 3 sources of bleeding. CNS – central nervous system.

тации неэффективности ЭЛТ – 75 мг/сут, или 2,4 (1,2–4,8) мг/кг, причем более 50% пациентов получали ≥ 2 мг/кг/сут.

Эффективность ТПО-РА оценивали по достижению тромбоцитарного ответа. Динамика числа

Таблица 5
Степень тяжести кровотечений

Table 5
The severity of bleeding

Кровотечения Bleeding	Степень Grade		
	II (легкая) II (mild)	III (умеренная) III (moderate)	IV (тяжелая) IV (severe)
Носовые, n (%) Nasal, n (%)	11 (22,4)	37 (75,5)	1 (2)
Десневые, n (%) Gingival, n (%)	11 (100)	0 (0)	0 (0)
Маточное, n (%) Uterine, n (%)	0 (0)	3 (42,9)	4 (57,1)
Желудочно-кишечные, n (%) Gastrointestinal, n (%)	1 (25)	2 (50)	1 (25)
Гематурия, n (%) Hematuria, n (%)	4 (100)	0 (0)	0 (0)
Внутренние органы/ЦНС, n (%) Internal organs/CNS, n (%)	0 (0)	1 (25)	3 (75)/2

тромбоцитов за первые недели терапии представлена на рисунке 3. Более половины (60%) пациентов достигали ответа в первые 2 мес от начала ТПО-РА. Во время терапии РМП интервал до достижения ЧО в среднем составил 3–4 нед, ПО – 5–8 нед. После смены ЭЛТ на РМП в 1 случае ПО удалось достичь через 6 мес, а в другом – ЧО был достигнут через 16 мес и ПО – через 18 мес. Последний пациент одновременно с РМП длительно получал дополнительное лечение (ВВИГ, ГКС, препараты интерферона), но достиг ответа после полной отмены всей другой терапии, кроме РМП. На терапии ЭЛТ интервал до ЧО составил в среднем 5–6 нед и ПО – 10 нед, из них в 5 случаях интервал до ПО составлял от 5 до 10 мес. После смены РМП на ЭЛТ интервалы до достижения ЧО и ПО были в целом сопоставимы, и у 2 детей ПО был достигнут

Таблица 6
Предшествующая терапия

Table 6
Previous therapy

Линия терапии/средства Therapy line/agents or interventions	n (%)	Всего линий терапии Therapy lines in total	n (%)
1-я линия: 1 st line:	68 (100)	1 линия 1 line	27 (39,7)
ГКС + ВВИГ (включая анти-D) corticosteroids + IVIG (incl. anti-D)	63 (92,6)		
ГКС corticosteroids	3 (4,4)		
ВВИГ (включая анти-D) IVIG (incl. anti-D)	2 (2,9)		
2-я линия: 2 nd line:	41 (60,3)	2 линии 2 lines	32 (47,1)
альфа-интерферон alpha-interferon	31 (45,6)		
даназол danazol	4 (5,9)		
ритуксимаб rituximab	4 (5,9)		
микофенолата мофетил mycophenolate mofetil	1 (1,5)		
циклофосфан cyclophosphan	1 (1,5)		
3-я линия: 3 rd line:	9 (13,2)	3 линии 3 lines	5 (7,4)
даназол danazol	5 (7,4)		
ритуксимаб rituximab	3 (4,4)		
микофенолата мофетил mycophenolate mofetil	1 (1,5)	4 линии 4 lines	3 (4,4)
4-я линия: 4 th line:	4 (5,9)		
циклоспорин А cyclosporin A	2 (2,9)		
ритуксимаб rituximab	1 (1,5)		
элтромбопаг* eltrombopag*	1 (1,5)	5 линий 5 lines	0
5-я линия: 5 th line:	1 (1,5)		
винбластин vinblastine	1 (1,5)	6 линий 6 lines	1 (1,5)
6-я линия: 6 th line:	1 (1,5)		
спленэктомия splenectomy	1 (1,5)		

Примечание. * – по международному клиническому исследованию.
Note. * – according to an international clinical trial. IVIG – intravenous immunoglobulins.

Таблица 7
Распределение пациентов по дозам ТПО-РА

Table 7
The distribution of patients by TPO-RA doses

ТПО-РА TPO-RA	
ромиплостим romiplostim	элтромбопаг eltrombopag
Стартовая доза Starting dose	
мкг/кг – n (%) µg/kg – n (%)	мг/кг – n (%) mg/kg – n (%)
< 5 – 14 (31,8)	< 1 – 10 (22,2)
5–8 – 23 (52,3)	1–2 – 27 (60)
> 8 – 7 (15,9)	> 2 – 8 (17,8)
Эффективная доза Effective dose	
мкг/кг – n (%) µg/kg – n (%)	мг/кг – n (%) mg/kg – n (%)
< 5 – 1 (2,8)	< 1 – 1 (2,9)
5–8 – 8 (22,2)	1–2 – 15 (44,1)
> 8 – 27 (75)	> 2 – 18 (53)

через 7 и 10 мес после замены РМП на ЭЛТ (таблица 8).

Длительность тромбоцитарных ответов оценена отдельно для первых курсов ТПО-РА и для всех курсов с учетом смены вида ТПО-РА (рисунки 4). Обращает на себя внимание, что среди получавших первым курсом РМП только 15 (45,5 %) пациентов достигли длительного ответа. Из них у 8 (53,3%) сохранился стабильный ответ, еще у 4 (26,7%) – флюктуирующий и у 2 (13,3%) наблюдался убывающий ответ. Одна пациентка с тяжелой затяжной ИТП достигла ремиссии > 11 мес к моменту последнего наблюдения. Из получавших первым курсом ЭЛТ длительный ответ имели 19 (54,3%) человек. По характеру длительного ответа среди достигших его пациентов: стабильный ответ – 10 (52,6%), флюктуирующий – 2 (10,5%), убывающий – 3 (15,8%) и 4 (тяжелая затяжная ИТП – 1 и хроническая ИТП – 3) сохранили ответ после прекращения терапии (ремиссия 1–2,5 года). В группе из 21 пациента, получивших оба ТПО-РА: при смене РМП на ЭЛТ у всех 10 больных достигнут общий ответ, но из них длительный – только у 4 (40%), и еще у 4 одновременно с достижением ответа развилась печеночная токсичность, и терапия была остановлена; при смене ЭЛТ на РМП тромбоцитарный ответ различной длительности (от 2 до 163 нед, т. е. более 3 лет) был достигнут у 8 (73%) из 11 пациентов. Суммарно из 44 получавших РМП пациентов по характеру длительного ответа у 9 (40,9%) отмечался стабильный ответ, у 5 (22,7%) – флюктуирующий, у 6 (27,3%) – убывающий (потеря длительного ответа зафиксирована через 9 мес – 2,7 года при продолжении терапии в постоянной дозе), и еще 1 пациентка с хронической ИТП достигла ремиссии через 3 нед после смены ЭЛТ на РМП. Среди 45 пациентов, получавших ЭЛТ, в 14 (60,9%) случаях длительный ответ характеризовали как стабильный, у 2 (8,7%) – флюктуирующий, у 3 (13%) – убывающий. Длительный ответ был утрачен через 8 мес – 2,3 года, из них в 1 случае – ЧО, в 2 – стабильный ПО (при попытке постепенной отмены терапии – 1 и при снижении дозы из-за печеночной токсичности – 1). Во всей группе из 68 пациентов с учетом применения обоих ТПО-РА у 7 (10,3%) ответ не был достигнут (у 1 пациента не было даже временного ответа на оба ТПО-РА), у 17 (25%) ответ был временный, в 44 (64,7%) случаях удалось достичь длительного ответа на одном из ТПО-РА, из них 8 (18,2%) впоследствии утратили достигнутый ответ, 30 (44%) сохранили стабильный или флюктуирующий ответ, еще 6 (13,6%) достигли ремиссии.

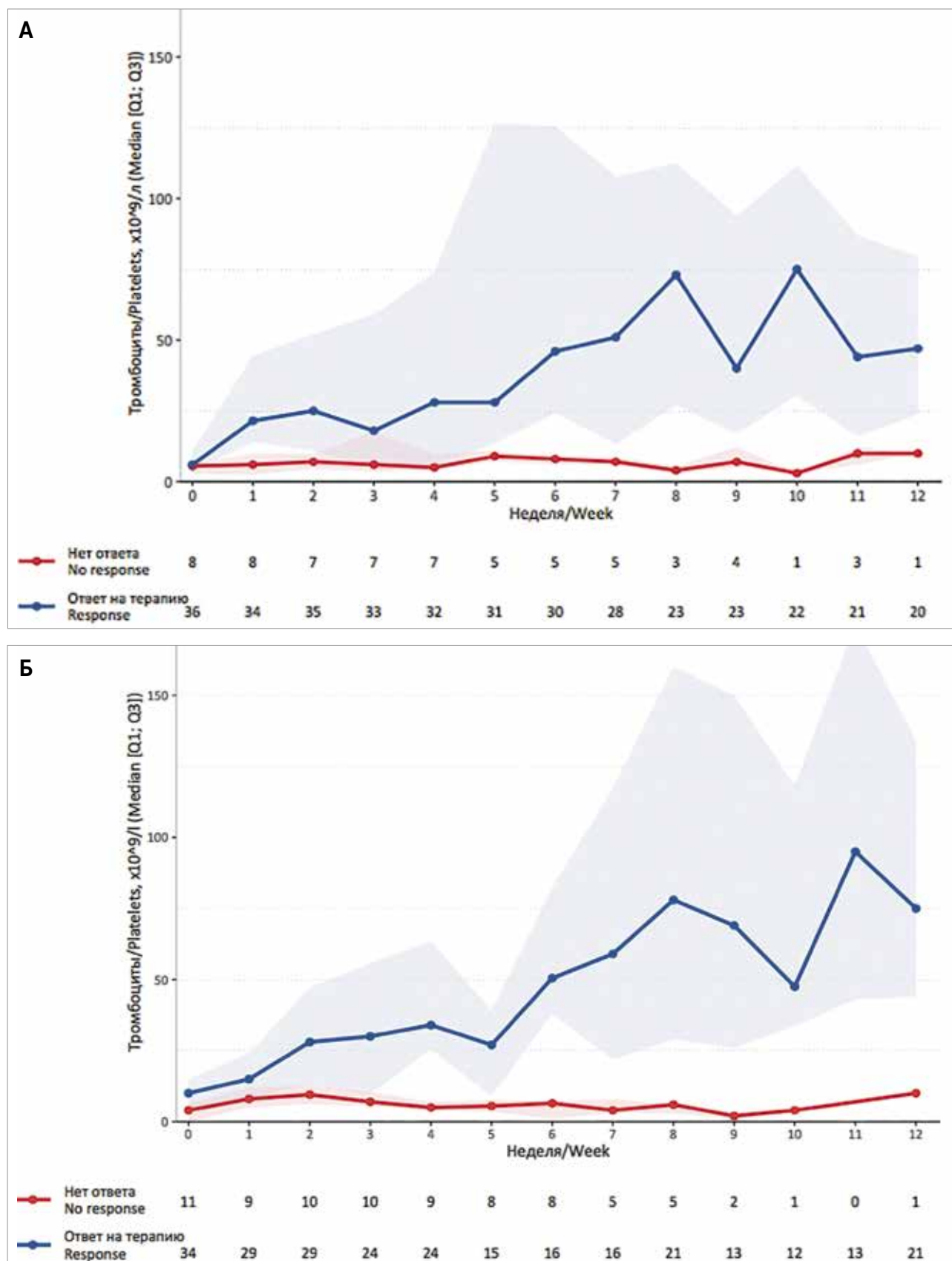
За период наблюдения части пациентов кроме ТПО-РА потребовалось назначение дополнительной терапии (таблица 9). При этом 50% больных, полу-

Рисунок 3

Повышение числа тромбоцитов в течение первых 3 мес терапии: А – ромиплостим; Б – элтромбопаг

Figure 3

The platelet count raising during the first 3 months of therapy: А – romiplostim; Б – eltrombopag



чавших РМП, и 62% – ЭЛТ, после начала терапии ТПО-РА в другой терапии не нуждались. Между курсами ТПО-РА и после неудачи терапии ТПО-РА

Таблица 8

Распределение пациентов по интервалам времени до достижения тромбоцитарного ответа

Table 8

The distribution of patients by time to platelet response

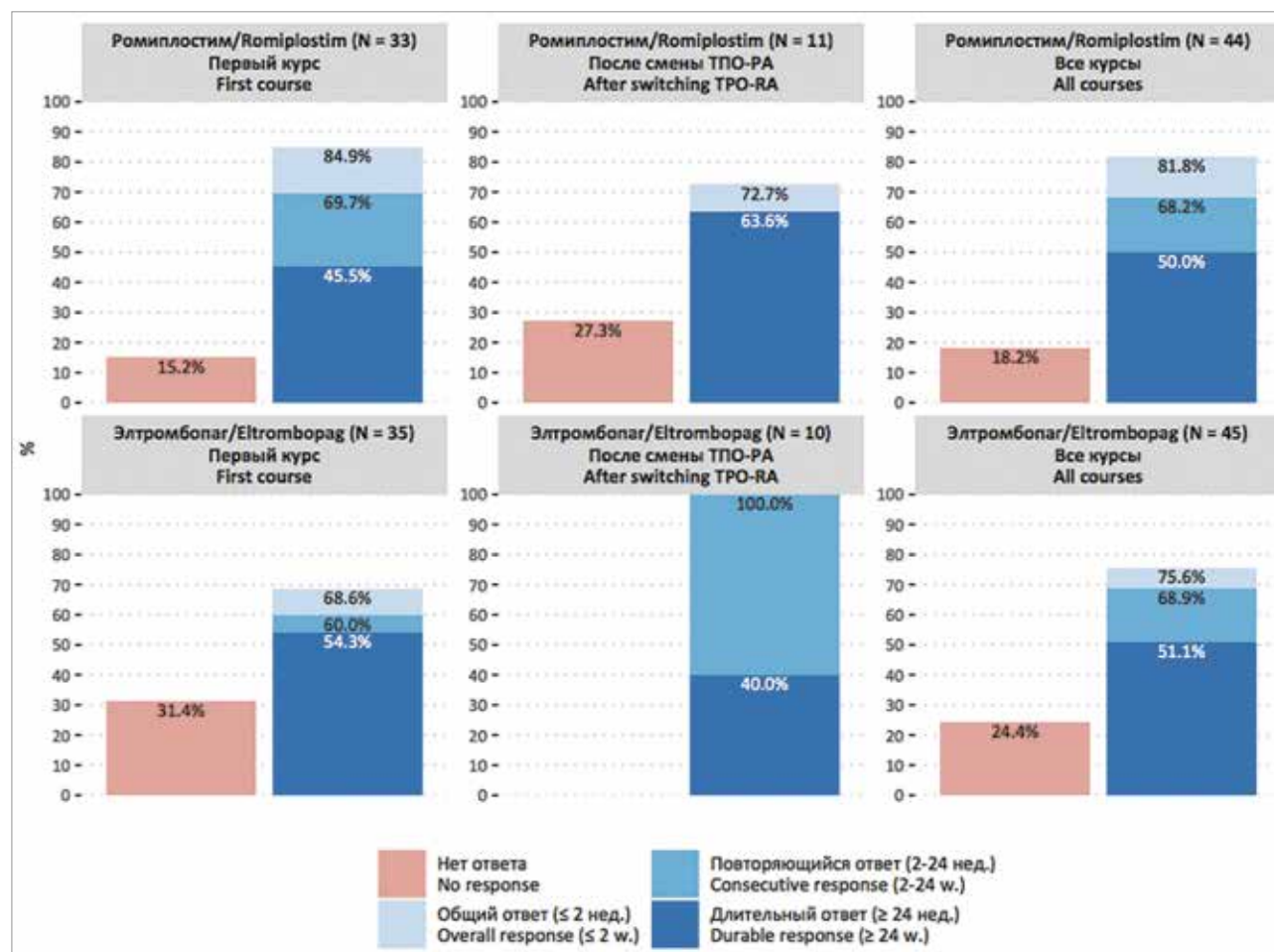
ТПО-РА TPO-RA	
ромиплостим (n = 44) romiplostim (n = 44)	эльтромбопэг (n = 45) eltrombopag (n = 45)
Частичный ответ Partial response	
n = 28	n = 24
Интервал, мес – n (%) Time interval, months – n (%)	Интервал, мес – n (%) Time interval, months – n (%)
< 1 – 18 (64,3)	< 1 – 11 (45,8)
1–2 – 8 (28,6)	1–2 – 9 (37,5)
> 2 (до 3,5) – 2 (7,1)	> 2 (до 3,8) – 4 (16,7)
> 2 (up to 3,5) – 2 (7,1)	> 2 (up to 3,8) – 4 (16,7)
Полный ответ Complete response	
n = 20	n = 19
Интервал, мес – n (%) Time interval, months – n (%)	Интервал, мес – n (%) Time interval, months – n (%)
< 1 – 7 (35)	< 1 – 1 (5,3)
1–2 – 8 (40)	1–2 – 5 (26,3)
> 2 (до 4,5) – 5 (25)	> 2 (до 10) – 13 (68,4)
> 2 (up to 4,5) – 5 (25)	> 2 (up to 10) – 13 (68,4)

Рисунок 4

Достижение тромбоцитарного ответа (ПО и ЧО) после первых курсов ТПО-РА, смены ТПО-РА и суммарный ответ

Figure 4

The platelet response (CR and PR) after the 1st TPO-RA courses, after TPO-RA switching and the whole response



в нескольких случаях пациенты получили последующие варианты терапии (таблица 10) или курсы ВВИГ ± ГКС «по требованию». Потребность в дополнительной терапии закономерно снижалась или полностью исчезала при эффективности ТПО-РА.

При оценке токсичности терапии ТПО-РА отмечено, что за период наблюдения 32 (47%) из 68 пациентов имели хотя бы одно связанное с лечением НЯ. Среди пациентов, получавших оба ТПО-РА, 3 детей имели НЯ в период обоих курсов. Всего зарегистрировано 72 НЯ. Подавляющее большинство НЯ имели легкую (66,7%) или умеренную (15,3%) степень тяжести и у 69% пациентов не требовали лечения. В половине случаев хотя бы однократно требовались пауза, снижение дозы или изменение кратности введений (приемов) ТПО-РА. Полностью отменить ТПО-РА из-за НЯ пришлось в 6 (6,7%) случаях среди всех курсов. Среди пациентов, получавших РМП, хотя бы 1 НЯ было зарегистрировано у 12 (27%), у 4 больных отмечалось по 2–4 разных НЯ (всего 19 НЯ). Наиболее частые из них – тромбоцитоз и головная боль. Во время приема ЭЛТ зарегистрированы 24 (53%) пациента

с НЯ, у большинства (67%) было по 2–4 НЯ (всего 53 НЯ). Наиболее частым НЯ во время приема ЭЛТ было повышение печеночных трансаминаз, отмеченное в 13 (28,9%) случаях. Все эпизоды были транзиторными, у 9 (69%) человек разрешались после паузы в приеме препарата или снижения дозы, у 4 (31%) стали причиной отмены ЭЛТ. Повышение печеночных ферментов часто сочеталось со снижением аппетита, тошнотой и тромбоцитозом или развивалось 3 НЯ одновременно. Тошнота и/или рвота, и/или снижение аппетита, не требующие отмены лечения, отмечены у 20% пациентов. В 2 случаях повторная рвота стала причиной отмены препарата. Из них у 1 пациента после первых приемов ЭЛТ было отмечено одновременное развитие тошноты, рвоты, диареи и болей в животе, потребовавших паузы в приеме препарата и назначения симптоматической терапии, указанные явления развились повторно после возобновления приема в сниженной дозе, что послужило основной причиной прекращения дальнейшего приема ЭЛТ.

Вторым по частоте НЯ стал тромбоцитоз. Временное повышение тромбоцитов $> 400 \times 10^9/\text{л}$ отмечалось практически с одинаковой частотой при терапии РМП и ЭЛТ. Все эпизоды тромбоцитоза, как и гепатотоксичность, разрешились без применения медикаментозной терапии. В 2 случаях при терапии ЭЛТ значимые эпизоды тромбоцитоза и гепатотоксичности повторялись несколько раз за короткий период времени, а повышение тромбоцитов при попытке титрации дозы препарата в течение 2–3 дней сменялось тяжелой тромбоцитопенией. В связи с неудачей подбора индивидуальной дозы ЭЛТ терапия была остановлена.

Два НЯ были расценены как серьезные: синдром отмены при терапии РМП и развитие угрожающего жизни синус-тромбоза во время приема ЭЛТ. Динамический офтальмологический контроль не выявил новых случаев развития катаракты на ЭЛТ. Одной пациентке после неудач нескольких линий терапии, уже имевшей лекарственную катаракту, был назначен ЭЛТ и за время наблюдения (22 мес) прогрессии заболевания не отмечено. Зарегистрированные НЯ суммированы в таблице 11.

Динамическая оценка частоты эпизодов кровоточивости в настоящем исследовании не проводилась. У пациентов, имевших в анамнезе клинически значимые кровотечения различной степени тяжести, сохранялись эпизоды кровотечений в период начала терапии ТПО-РА, а также в случаях их неэффективности. В целом кровотечения развивались при уровне тромбоцитов $< 20 \times 10^9/\text{л}$. Подавляющее большинство эпизодов кровоточивости характеризовалось минимальной или средней степенью тяжести. Закономерно, что после достижения тромбоцитарного

Таблица 9
Дополнительная терапия

Table 9
Additional therapy

Ромиплостим (n = 44) Romiplostim (n = 44)	
Монотерапия ромиплостимом Romiplostim monotherapy	22 (50%)
Ромиплостим + дополнительная терапия: Romiplostim + additional therapy:	22 (50%)
ромиплостим + 1-я линия (ВВИГ, ГКС) romiplostim + 1 st line (IVIg, corticosteroids)	19
ромиплостим + 2-я линия romiplostim + 2 nd line	0
ромиплостим + 1-я и 2-я линии (ритуксимаб, альфа-интерферон) romiplostim + 1 st and 2 nd line (rituximab, alpha-interferon)	3
Элтромбопаг (n = 45) Eltrombopag (n = 45)	
Монотерапия элтромбопагом Eltrombopag monotherapy	28 (62 %)
Элтромбопаг + дополнительная терапия: Eltrombopag + additional therapy:	17 (38 %)
элтромбопаг + 1-я линия (ВВИГ, ГКС) eltrombopag + 1 st line (IVIg, corticosteroids)	15
элтромбопаг + 2-я линия (ритуксимаб) eltrombopag + 2 nd line (rituximab)	1
элтромбопаг + 1-я и 2-я линии (циклофосфан) eltrombopag + 1 st and 2 nd line (cyclophosphan)	1

Таблица 10
Последующая терапия

Table 10
Subsequent therapy

Последующая терапия Subsequent therapy	
После 1-го курса ТПО-РА After the 1 st course of TPO-RA	
Смена ТПО-РА: - в рамках настоящего исследования (n = 21) - в рамках международных клинических исследований (n = 1) - вне протоколов (n = 2) Курс того же ТПО-РА (с повторным ответом) (n = 2) Ритуксимаб (n = 1) Альфа-интерферон (n = 1) Спленэктомия (n = 1) ТПО-РА switching: - in this study (n = 21) - in an international clinical trial (n = 1) - out of protocols (n = 2) The same TPO-RA course (with response) (n = 2) Rituximab (n = 1) Alpha-interferon (n = 1) Splenectomy (n = 1)	
Между курсами ТПО-РА Between TPO-RA courses	
Ритуксимаб (n = 5) Ритуксимаб и спленэктомия (n = 1) Ритуксимаб и альфа-интерферон (n = 1) Альфа-интерферон и микофенолата мофетил (n = 1) Rituximab (n = 5) Rituximab and splenectomy (n = 1) Rituximab and alpha-interferon (n = 1) Alpha-interferon and mycophenolate mofetil (n = 1)	
После 2-го курсов ТПО-РА After the 2 nd course of TPO-RA	
Циклофосфан + винкристин (n = 1) Даназол (n = 1) Ритуксимаб (n = 1) Альфа-интерферон и спленэктомия (n = 1) Спленэктомия (n = 2) Cyclophosphan + vincristine (n = 1) Danazol (n = 1) Rituximab (n = 1) Alpha-interferon and splenectomy (n = 1) Splenectomy (n = 2)	

ответа эпизодов кровоточивости не было. У части пациентов даже без достижения тромбоцитарного ответа отмечали клиническое улучшение и отсутствие кровоточивости.

Таблица 11
НЯ ТПО-РА

Table 11
Adverse events of TPO-RA

НЯ Adverse events	Ромиплостим (n = 44) Romiplostim (n = 44)	Эльтромбопэг (n = 45) Eltrombopag (n = 45)
Всего НЯ, n (%) Total number of adverse events, n (%)	19 (100)	53 (100)
Гепатотоксичность, n (%) Hepatotoxicity, n (%)	0 (0)	13 (28,9)
Тромбоцитоз, n (%) Thrombocytosis, n (%)	8 (18,2)	10 (22,2)
Тошнота и/или рвота, n (%) Nausea and/or vomiting, n (%)	1 (2,3)	9 (20)
Нарушение аппетита, n (%) Reduced appetite, n (%)	1 (2,3)	2 (4,4)
Головная боль, n (%) Headache, n (%)	5 (11,4)	4 (8,9)
Боли в конечностях, n (%) Pain in the extremities, n (%)	2 (4,5)	1 (2,2)
Боли в животе, n (%) Abdominal pain, n (%)	0 (0)	3 (6,7)
Диарея, n (%) Diarrhea, n (%)	0 (0)	1 (2,2)
Анемия, n (%) Anemia, n (%)	0 (0)	5 (11,1)
Дерматит, n (%) Dermatitis, n (%)	0 (0)	2 (4,4)
Изменения в мазках крови, n (%) Changes in blood smears, n (%)	1 (2,3)	2 (4,4)
Синдром отмены, n (%) Rebound syndrome, n (%)	1 (2,3)	0 (0)
Тромботические осложнения, n (%) Thrombotic complications, n (%)	0 (0)	1 (2,2)

Общая длительность наблюдения за данной группой пациентов составила 2,7 (0,1–6,8) года. Длительность терапии РМП – 1,3 (0,1–5,1) года, ЭЛТ – 1,7 (0,1–6,8) года. В целом около 1/3 детей получали терапию 2 года и более. За период наблюдения из 89 курсов в 62 (69,7%) терапия была прекращена, из них – 32 (72,7%) курса РМП и 30 (66,7%) – ЭЛТ. Причины отмены РМП: отсутствие ответа – 8 (25%), потеря ответа – 18 (56,2%), достижение стабильного ответа – 3 (9,4%), решение родителей или административные причины – 3 (9,4%). Причинами отмены ЭЛТ стали: отсутствие ответа – 10 (33,3%), потеря ответа – 9 (30%), достижение стабильного ответа – 5 (16,7%), НЯ – 6 (20%). При неэффективности, утрате ответа или развитии НЯ терапию прекращали одномоментно, а при достижении длительного стабильного тромбоцитарного ответа дозу ТПО-РА снижали постепенно в целях попытки поддержания ответа на минимальной дозе или получения ремиссии. На дату сбора данных 27 (39,7%) пациентов продолжали получать терапию: РМП – 12 и ЭЛТ – 15.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Терапия детей и подростков с тяжелыми формами ИТП остается сложной проблемой гематологии. На протяжении многих десятилетий продолжаются

поиски эффективных и безопасных видов терапии этой когорты пациентов. Появление ТПО-РА расширило спектр медикаментозных средств терапии [29–31]. Все пациенты исследованной когорты нуждались в продолжении ИТП-направленной терапии и начали получать ТПО-РА в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Инициально выбор между РМП и ЭЛТ осуществляли, учитывая индивидуальные медико-социальные факторы, такие как уверенность в приверженности родителей и пациентов терапии одним из препаратов, возраст ребенка и возможность соблюдения им интервалов между приемами пищи при терапии ЭЛТ, а также доступность препаратов и потенциальную возможность длительного продолжения терапии по месту жительства в случае ее эффективности. Родители пациентов младшего возраста чаще предпочитали подкожный путь введения ТПО-РА, чем ежедневный прием таблеток, требующий ограничений в пищевом режиме. Пациенты старшего возраста предпочитали самостоятельный прием таблеток. Это стало одной из причин того, что в группе пациентов, получавших первым РМП, средний возраст был несколько ниже, и длительность заболевания перед началом терапии меньше, чем в группе ЭЛТ. При смене ТПО-РА ни необходимость еженедельных подкожных введений РМП (в том числе самостоятельных), ни диетические рекомендации, ограничивающие совместный прием ЭЛТ с антацидами, витаминами или микроэлементами и молочными продуктами, не являлись серьезным препятствием для выполнения выбранного режима терапии.

Доза ТПО-РА, необходимая для достижения терапевтического эффекта, согласно общепринятым рекомендациям, подбиралась индивидуально. В исследованной группе пациентов отмечено, что средняя (и медианная) эффективная доза РМП оказалась практически в 2 раза выше (10 мкг/кг/нед) описанных в литературе (4–6 мкг/кг/нед). Основной причиной полученных различий являлось назначение более высоких стартовых доз и 2–3-шаговая коррекция по 3–5 мкг/кг в отличие от рекомендуемых 1–2 мкг/кг, а также тактика минимальной коррекции доз препарата у пациентов, достигших ответа. Такая градация была связана главным образом с организационными причинами, необходимостью более быстрого подбора индивидуальной дозы детям, получающим терапию вдалеке от места проживания, и необходимостью подбора дозы, кратной флаконам, удобной для продолжения длительной самостоятельной терапии дома. Очевидно, что инициальный высокодозный режим в наибольшей степени отвечает клиническим потребностям. При этом развитие тромбоцитоза с повышением риска венозных или артериальных тромбозов по сравнению со взрослыми минимально [13–15, 18]. При отсутствии соци-

ально-организационных ограничений и проведении терапии амбулаторно по месту жительства применима рекомендуемая производителем схема назначения.

Эффективная доза ЭЛТ подбиралась согласно общим рекомендациям, начиная со стартовой дозы, и повышалась до рекомендованной для взрослых пациентов. Медиана эффективной дозы ЭЛТ составила 75 мг/сут для детей любого возраста, что сопоставимо с литературными данными об отсутствии значимых различий терапевтической дозы ЭЛТ для взрослых и детей вне зависимости от возраста [23, 24, 27]. Естественно, что в пересчете на вес пациентов дозы были выше у детей младшего возраста, и в этой группе была больше частота НЯ. В целом в тактике подбора доз следует учитывать, что более низкие стартовые дозы препаратов и целевые значения числа тромбоцитов обеспечивают более низкую стоимость терапии и снижение частоты НЯ, и, напротив, высокие стартовые и поддерживающие дозы – более быстрое достижение эффекта, но могут быть сопряжены с транзиторным тромбоцитозом и другими НЯ.

Несмотря на то, что, согласно современным руководствам по терапии тяжелых форм ИТП, достижение определенного числа тромбоцитов не является главной целью лечения, в качестве основного критерия эффективности ТПО-РА было выбрано достижение тромбоцитарного ответа. Общий тромбоцитарный ответ на терапии РМП достигнут в 82% и ЭЛТ – в 77% случаев, а с учетом курсов терапии, проведенных пациентам обоими видами ТПО-РА – в 89%. Несмотря на высокую частоту общих ответов, длительный ответ был достигнут у значительно меньшего числа пациентов: РМП – в 48% случаев и ЭЛТ – в 50%, и с учетом терапии обоими ТПО-РА – в 65%. Обращает на себя внимание, что пациенты с меньшей длительностью заболевания достигали длительного ответа несколько реже, чем пациенты с хронической ИТП. Возможно, в нашей когорте эти различия могут быть объяснимы тем, что пациенты с затяжной ИТП чаще имели резистентность к инициальной терапии.

Достигнутые длительные ответы различались по характеру и стабильности поддержания числа тромбоцитов. Стабильный ответ, на достижение которого, как правило, рассчитывают пациенты и врачи, достигался не во всех случаях. У части пациентов отмечался так называемый флюктуирующий ответ, характеризующийся нестабильным числом тромбоцитов, хотя и не требующим коррекции дозы препарата и дополнительной терапии. Такой характер ответа чаще описан при применении РМП и более свойственен для пациентов младшего возраста, что, возможно, связано с их фармакокинетическими особенностями и более частыми эпизодами

интеркуррентных заболеваний, влияющих на число тромбоцитов. При достижении ответа на ЭЛТ в большинстве случаев значимых колебаний числа тромбоцитов за период наблюдения не отмечено. Более того, значительное число пациентов (34%), получавших РМП, утрачивали первоначально достигнутый кратковременный ответ, и еще почти треть – длительный стабильный ответ, описываемый как убывающий в период долгосрочного наблюдения, несмотря на продолжение регулярного введения препарата даже без коррекции доз или явного нарушения режима введения. Получавшие ЭЛТ в 27% случаев также утрачивали достигнутый ответ (в основном ЧО) при продолжении терапии в постоянной дозе, но чаще – при попытке подбора минимальной переносимой дозы в связи с повышением печеночных ферментов. Около 20% пациентов группы ЭЛТ утрачивали длительный стабильный ответ при попытке постепенной отмены препарата, при этом не во всех случаях удалось достичь повторного ответа, даже при применении препарата в более высоких дозах, чем изначально. Зачастую причины потери ответа на ТПО-РА определить не удавалось. Возможно, некоторые из случаев связаны с погрешностями самостоятельного применения препаратов, в отдельных случаях у пациентов, утративших ответ на РМП, могут обнаруживаться нейтрализующие антитела [15].

По данным литературы, тромбоцитарный ответ при применении ТПО-РА достигается как до, так и после спленэктомии [13, 19]. В нашем исследовании только 1 пациент подвергся спленэктомии до начала терапии ТПО-РА и достиг длительного тромбоцитарного ответа при приеме ЭЛТ. Другая пациентка после потери ЧО на ЭЛТ не ответила на спленэктомию, но получила длительный флюктуирующий ответ после назначения РМП. В случаях неэффективности одного ТПО-РА в нескольких исследованиях показана эффективность смены РМП на ЭЛТ и наоборот [32]. В нашей группе пациентов, получавших последовательно оба вида ТПО-РА из-за неудовлетворительного ответа или развития НЯ на первый препарат, также около половины достигли длительного тромбоцитарного ответа, что подтверждает возможность такого терапевтического подхода для части больных. Кроме того, как и в отдельных описанных в литературе случаях, в нашей когорте 6 (9%) из 68 пациентов после прекращения терапии ТПО-РА сохранили длительный (до 5 лет) стабильный тромбоцитарный ответ, т. е. достигли ремиссии ИТП.

Дополнительной характеристикой эффективности ТПО-РА являлись оценка частоты и тяжести геморрагических осложнений и необходимость в назначении дополнительной терапии. У пациентов, оказавшихся резистентными к ТПО-РА, симптомы

кровоточивости сохранялись, хотя нередко отмечалось так называемое клиническое улучшение. В случаях необходимости применялась неотложная терапия, в которой чаще нуждались пациенты младшего возраста из группы РМП. По всей видимости, это могло быть связано с их не подлежащей ограничениям и контролю физической активностью и более выраженным геморрагическим синдромом. У пациентов, достигших тромбоцитарного ответа, закономерно снижались частота и тяжесть геморрагических проявлений и потребность в дополнительной терапии.

При оценке токсичности терапии замечено, что НЯ могут развиваться на любых сроках от начала лечения (1 день – несколько месяцев), что диктует необходимость длительного наблюдения за пациентами. Спектр НЯ сопоставим с описанным ранее для взрослых и детей [13–24]. В основном развивались НЯ минимальной степени тяжести. Наиболее часто встречающимся НЯ (особенно в младшей возрастной группе) стало нарушение со стороны печеночной функции при приеме ЭЛТ (32%). Таким образом, частота гепатотоксичности в нашем исследовании оказалась более высокой, чем описанная в литературе (до 10–15%) [18, 19, 23, 24]. Почти половина пациентов, достигших ответа, имели хотя бы временное повышение уровня печеночных трансаминаз, и несмотря на то, что во всех случаях гепатотоксичность была обратимой, в 4 случаях данное НЯ стало причиной отмены терапии у больных, достигших тромбоцитарного ответа. Пациенты, не достигшие ответа, практически не имели признаков печеночной токсичности.

Другим важным отличием результатов нашего исследования стала высокая частота тромбоцитозов, зарегистрированных как на терапии РМП – 8 (18,2%), так и ЭЛТ – 10 (22,2%). Тромбоцитозы регистрировались при различной длительности терапии и у пациентов любого возраста, но чаще в младшей возрастной группе. У больных, получавших РМП, тромбоцитоз ассоциировался с длительным ответом. Пациенты группы ЭЛТ, у которых отмечался тромбоцитоз, также достигли ответа, но 2 из них прекратили терапию из-за одновременного развития тромбоцитоза и гепатотоксичности. Все эпизоды тромбоцитозов были обратимы и не ассоциировались с тромбозами. Единственный описанный случай тромбоза развивался при нормальном числе тромбоцитов после совместного назначения ЭЛТ и ГКС. По всей вероятности, полученные отличия в характере НЯ могут быть связаны с некоторым преобладанием в нашем исследовании детей младшего возраста и относительно более высокими абсолютными и относительными по отношению к весу пациентов дозами ТПО-РА.

В данной когорте исследование КМ не проводили и влияние ТПО-РА на развитие фиброза не оценивали. Части пациентов с тяжелой хронической ИТП, не ответивших на медикаментозную терапию, выполняли спленэктомию и одновременно проводили пункционное исследование КМ. Описание аспирата КМ во всех случаях соответствовало ИТП. Биопсия КМ была выполнена только 1 пациентке с тяжелой хронической ИТП, которая не достигла стабильного ответа после нескольких линий терапии, в том числе обоих ТПО-РА. При окраске КМ на ретикулин признаков фиброза обнаружено не было (степень миелофиброза – 0). Новых случаев и прогрессии лекарственной катаракты при приеме ЭЛТ не зарегистрировано. Уровень эндогенного ТПО и нейтрализующие антитела к РМП не исследовали. Два пациента за время наблюдения развили серьезные НЯ: синдром «рикошета» после остановки терапии РМП и редкий случай тромбоза в период приема ЭЛТ (дополнительно пациентка получала ГКС и ВВИГ). Оба НЯ разрешились.

В период терапии мы не применяли специальных шкал для оценки качества жизни, ассоциированного со здоровьем пациентов. Однако субъективно можно отметить значимое улучшение настроения и активности пациентов, достигших тромбоцитарного ответа. Они посещали школу, занимались физкультурой, вели обычный для своего возраста образ жизни. Пациенты без ответа в отличие от них продолжали регулярное стационарное лечение и имели связанные с ним существенные ограничения.

Несмотря на ретроспективный одноцентровый характер исследования, ведущий к селекции групп пациентов, отсутствие определенной клинической информации у некоторых из них, достаточно вариabельную длительность периода терапии, ограниченные возможности наблюдения и отсутствие контрольной группы – факторы, затруднявшие анализ полученных результатов и угрожающие субъективностью данного исследования, полученные нами данные в целом совпадают с опубликованными ранее результатами клинических исследований.

В клинической педиатрической практике РМП и ЭЛТ при тяжелой ИТП могут, по крайней мере, временно повышать число тромбоцитов до безопасного значения практически у половины детей, снижая риск развития спонтанной угрожающей жизни кровоточивости. ТПО-РА эффективны при различной длительности заболевания – как при хронической, так и при затяжной ИТП, когда общепринятое лечение не позволяет достичь удовлетворительного ответа, а прогноз по длительности заболевания еще трудно определить. При резистентности к общепринятой инициальной терапии предлагается применение ТПО-РА в более ранние сроки [27]. Использование

ТПО-РА является в целом безопасным видом медикаментозной терапии, позволяющим избежать назначения длительной иммуносупрессивной терапии или выполнения спленэктомии либо отодвинуть их на более поздние сроки, а в исключительных случаях возможно добиться продолжительного тромбоцитарного ответа или дожидаться отсроченной ремиссии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ТПО-РА – РМП и ЭЛТ – все чаще рассматриваются в качестве медикаментозной терапии для пациентов с тяжелыми формами ИТП. Тем не менее вопросы, касающиеся определения показаний к началу лечения, режимов дозирования, критериев эффективности, длительности применения и сроков прекращения терапии, а также их безопасности (особенно с учетом высокой стоимости препаратов), остаются актуальными. К сожалению, несмотря на признанную эффективность терапии ТПО-РА, значительная часть пациентов не достигают или утрачивают тромбоцитарный ответ и нуждаются в продолжении поиска эффективной терапии. Дальнейшие глобальные лабораторные и клинические исследования ведутся в целях поиска новых вариантов терапии тяжелых форм ИТП как для взрослых, так и для детей.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы статьи выражают глубокую благодарность д-ру мед. наук, профессору ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России Самочатовой Елене Владимировне за поддержку и помощь при подготовке статьи.

ORCID

Suntsova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1800>
Maschan A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>
Mironenko O.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8952-8386>
Baydildina D.D. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7130-8596>
Kalinina I.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0813-5626>
Korsantya M.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7837-6890>
Kotskaya N.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2787-6005>
Kuzminova Z.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8586-8586>
Ovsyannikova G.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8880-9266>
Petrova U.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1258-8281>
Pshonkin A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>
Sadvinskaya M.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7918-680X>
Salimova T.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2958-1705>
Trubina N.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2062-086X>
Fedorova D.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4567-1871>
Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Литература

- Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T., Michel M., Provan D., Arnold D.M., et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113 (11): 2386–93.
- Johnsen J. Pathogenesis in immune thrombocytopenia: new insights. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012: 306–12.
- Zufferey A., Kapur R., Semple J.W. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). *J Clin Med* 2017; 6 (2).
- Audia S., Mahévas M., Samson M., Godeau B., Bonnotte B. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Autoimmun Rev* 2017; 16 (6): 620–32.
- Stasi R., Bosworth J., Rhodes E., Shannon M.S., Willis F., Gordon-Smith E.C. Thrombopoietic agents. *Blood Rev* 2010; 24 (4–5): 179–90.
- Kuter D.J. The biology of thrombopoietin and thrombopoietin receptor agonists. *Int J Hematol* 2013; 98 (1): 10–23.
- Kuter D.J., Gernsheimer T.B. Thrombopoietin and platelet production in chronic immune thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23 (6): 1193–211.
- Kuter D.J. New thrombopoietic growth factors. *Blood* 2007; 109 (11): 4607–16.
- Ikeda Y., Miyakawa Y. Development of thrombopoietin receptor agonists for clinical use. *J Thromb Haemost* 2009; 7 Suppl 1: 239–44.
- Rank A., Weigert O., Ostermann H. Management of chronic immune thrombocytopenic purpura: targeting insufficient megakaryopoiesis as a novel therapeutic principle. *Biologics* 2010; 4: 139–45.
- Wang T., Wang Z., Yang R. Thrombopoietic growth factors in the treatment of immune thrombocytopenic purpura. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011; 77 (3): 172–83.
- Shih A., Nazi I., Kelton J.G., Arnold D.M. Novel treatments for immune thrombocytopenia. *Presse Med* 2014; 43 (4 Pt 2): e87–95.
- Kuter D.J., Bussel J.B., Lyons R.M., Pularkat V., Gernsheimer T.B., Senecal F.M., et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371 (9610): 395–403.
- Bussel J.B., Kuter D.J., Pularkat V., Lyons R.M., Guo M., Nichol J.L. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 2009; 113 (10): 2161–71.
- Kuter D.J., Bussel J.B., Newland A., Baker R.I., Lyons R.M., Wasser J., et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br J Haematol* 2013; 161 (3): 411–23.
- Newland A., Godeau B., Priego V., Viallard J.F., López Fernández M.F., Orejudo A., et al. Remission and platelet responses with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: final results from a phase 2 study. *Br J Haematol* 2016; 172 (2): 262–73.
- Bussel J.B., Cheng G., Saleh M.N., Psaila B., Kovaleva L., Meddeb B., et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2007; 357 (22): 2237–47.
- Saleh M.N., Bussel J.B., Cheng G., Meyer O., Bailey C.K., Arning M., et al.; EXTEND Study Group. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood* 2013; 121 (3): 537–45.
- Cheng G., Saleh M.N., Marcher C., Vasey S., Mayer B., Aivado M., et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2011; 377 (9763): 393–402.
- Tarantino M.D., Bussel J.B., Blanchette V.S., Despotovic J., Bennett C., Raj A., et al. Romiplostim in children with immune thrombocytopenia: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2016; 388 (10039): 45–54.
- Bussel J.B., Buchanan G.R., Nugent D.J., Gnarr D.J., Bomgaars L.R., Blanchette V.S., et al. A randomized, double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 118: 28–36.
- Bussel J.B., Hsieh L., Buchanan G.R., Stine K., Kalpatthi R., Gnarr D.J., et al.

- Long-term use of the thrombopoietin-mimetic romiplostim in children with severe chronic immune thrombocytopenia (ITP). *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62 (2): 208–13.
23. Bussel J.B., de Miguel P.G., Despotovic J.M., Grainger J.D., Sevilla J., Blanchette V.S., et al. Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicentre, placebo-controlled study. *Lancet Haematol* 2015; 2: e315–25.
 24. Grainger J.D., Locatelli F., Chotsampancharoen T., Donyush E., Pongtanakul B., Komvilaisak P., et al. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 1649–58.
 25. Neunert C., Despotovic J., Haley K., Lambert M.P., Nottage K., Shimano K., et al.; Pediatric ITP Consortium of North America (ICON). Thrombopoietin receptor agonist use in children: data from the pediatric ITP consortium of North America ICON2 study. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63 (8): 1407–13.
 26. Provan D., Stasi R., Newland A.C., Blanchette V.S., Bolton-Maggs P., Bussel J.B., et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115 (2): 168–86.
 27. Provan D., Arnold D.M., Bussel J.B., Chong B.H., Cooper N., Gernsheimer T., et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019; 3 (22): 3780–817.
 28. Cancer Therapy Evaluation Program/ Common Terminology Criteria for Adverse Events v3. CTCAE. [Электронный ресурс] Доступно по: http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf. Ссылка активна на 19.02.2015.
 29. Lakshmanan S., Cuker A. Contemporary management of primary immune thrombocytopenia in adults. *J Thromb Haemost* 2012; 10 (10): 1988–98.
 30. Journeycake J.M. Childhood immune thrombocytopenia: role of rituximab, recombinant thrombopoietin, and other new therapeutics. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012: 444–9.
 31. Ramaswamy K., Hsieh L., Leven E., Thompson M.V., Nugent D., Bussel J.B. Thrombopoietic agents for the treatment of persistent and chronic immune thrombocytopenia in children. *J Pediatr* 2014; 165 (3): 600–5.e4.
 32. Khellaf M., Viallard J.F., Hamidou M., Cheze S., Roudot-Thoraval F., Lefrere F., et al. A retrospective pilot evaluation of switching thrombopoietic receptor-agonists in immune thrombocytopenia. *Haematologica* 2013; 98 (6): 881–7.

Правила оформления статей

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (в отдельных файлах: текст статьи со списком литературы, таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, резюме).

Все страницы пронумерованы.

Шрифт – Times New Roman, 14 пунктов, 1,5 интервала.

2. На 1-й странице: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждений, в которых выполнена работа, их полный адрес с индексом.

В конце статьи: контактные телефоны, рабочий адрес с указанием индекса, факс, адрес электронной почты и фамилия, имя, отчество, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание авторов.

3. Объем статей: оригинальная – не более 12 стр.; описание наблюдений, заметки из практики – не более 5 стр.; обзор литературы – до 20 стр.

К статье должно быть приложено резюме на русском и английском языках: название статьи, фамилии и инициалами авторов, название учреждений, содержание работы; для оригинальных статей – структурированное резюме (введение, материалы и методы, результаты и т.д.). Объем резюме – до 1500 знаков с пробелами; количество ключевых слов – до 10.

4. Иллюстративный материал:

- фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы – четкими;

- фотографии представляются в оригинале или электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм);

- графики, схемы и рисунки – в формате EPS. Adobe Illustrator 7.0–10.0.

- Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подписочными подписями на отдельном листе, фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подписочной подписи;

- все таблицы пронумерованы, иметь название; все сокращения расшифрованы в примечании к таблице;

- ссылки на таблицы, рисунки и др. иллюстративные материалы приводятся по тексту статьи в круглых скобках.

5. Единицы измерений даются в СИ.

Аббревиатуры в тексте полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование необщепринятых

сокращений не допускается. Название генов пишется курсивом, название белков – обычным шрифтом.

6. Список цитируемой литературы:

- список ссылок в порядке цитирования; все источники пронумерованы, их нумерация должна строго соответствовать нумерации в тексте статьи;

- для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 6, указывают первые 6, далее «и др.» в русском или «et al.» – в английском тексте);

- при ссылке на статьи из журналов указывают название статьи; журнала, год, том, номер выпуска, страницы;

- при ссылке на монографии указывают полное название книги, место издания, название издательства, год издания;

- при ссылке на авторефераты диссертаций – полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания;

- при ссылке на данные, полученные из Интернета, указывают электронный адрес цитируемого источника;

- все ссылки на литературные источники печатают арабскими цифрами в квадратных скобках: например [5];

- количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательно не более 20–25 источников, в обзорах литературы – не более 60.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

8. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно, в порядке общей очереди.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Все поступающие статьи рецензируются.

Присланные материалы обратно не возвращаются.

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

Электронная почта: journal@fnkc.ru

Prognostic evaluation of immune thrombocytopenia outcomes in Egyptian children: a retrospective single-center experience

Aliaa Mohammed Diab¹, AlRawhaa Ahmed Abouamer¹, Ghada Saad Abdel Motaleb¹, Khaled Abdelaziem Eid², Heba Ismaiel Abdelnaiem¹

¹Benha University, Benha, Egypt

²Cairo University, Cairo, Egypt

Correspondence:

Aliaa Mohammed Diab,
Pediatric Department, Faculty of Medicine,
Benha University
E-mail: aliaadiab@yahoo.com

Immune thrombocytopenia (ITP) is the most common cause of thrombocytopenia in children. This retrospective study was designed to analyze presenting features of ITP cases in Benha, evaluate outcomes in children and determine prognostic factors. This research was accepted by Research Ethics Committee (REC) of Faculty of Medicine, Benha University (chairman: Prof. Nermeen Adly Mahmoud). Ethics committee reference number MS 40-3/2019. Records of 308 children with ITP in Benha University Hospitals and Benha Children Hospital haematology clinics between May 2014 and January 2021 were retrospectively analyzed. Socio-demographic, clinical, and laboratory data of the studied children such as age, gender, the type of residence, the date of diagnosis, complaints at presentation, preceding vaccination or infection, the type of bleeding, initial platelet count, LDH (lactate dehydrogenase) level, initial treatment, and outcomes were recorded. A total of 308 children diagnosed with ITP were included, clinical courses were determined as newly diagnosed and chronic in 71.4% and 28.6%, respectively. The median age of patients at diagnosis was 5 ± 3.4 years. The male/female ratio was 1.14. The median age at diagnosis was significantly higher in chronic ITP patients ($p < 0.001$); patients ≥ 10 years were more likely to develop chronic ITP than younger ones ($p = 0.029$). Regarding residency, seasonality, type of bleeding and history of preceding infection or vaccination, the difference was not statistically significant. Initial platelet counts $> 20 \times 10^9$ were significantly more prevalent in chronic ITP ($p < 0.001$). LDH level at presentation was significantly higher in chronic cases ($p = 0.046$). Initial lines of treatment were the following: steroids, IVIG, and IVIG with steroids (in 88%, 5.2%, and 2.9% of the cases, respectively). A total of 3.9% of the children did not receive any treatment. There was no significant difference in the outcomes between the initial lines of treatment ($p = 0.105$). In our study, age > 10 years, female gender, higher platelet count and high LDH level at presentation were found to increase the probability of chronic ITP.

Key words: *primary immune thrombocytopenia, immune thrombocytopenia outcome, immune thrombocytopenia prognostic factors*

Diab A.M., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (3): 26–30.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-26-30

Primarily immune thrombocytopenia (ITP) is an autoimmune disorder characterized by platelet count less than $100 \times 10^9/L$ in the absence of other causes. The disease is caused by increased platelet destruction by humoral or cellular immune mechanisms and often by inappropriate platelet production in the bone marrow [1]. The exact incidence is unknown, but it is estimated that 1/10,000 children each year is affected [2]. About 3 out of 4 children will recover from ITP within 12 months from their diagnosis [3]. The diagnosis of ITP is established when there is no clinically apparent associated conditions that may cause thrombocytopenia after a thorough history and physical examination. Findings that suggest a diagnosis other than ITP include the enlargement of lymph nodes, liver, spleen, or systemic symptoms (e.g., fever, anorexia, bone or joint pain, or weight loss) [4]. Children who have no or mild bleeding can be managed

with observation alone, regardless of platelet count. In cases requiring treatment, intravenous immunoglobulin (IVIG), anti-D immunoglobulin, or corticosteroids can be administered [5]. When, despite repeated doses of first-line treatment, the disease becomes resistant and chronic, lasting more than twelve months, other treatments should be applied. The use of the thrombopoietin receptor agonist eltrombopag has been approved in children older than one year with chronic ITP who have not responded to the first-line drugs [6]. In refractory cases, other options are the use of rituximab or less specific immunosuppressant drugs (e.g., cyclosporine, azathioprine, and mycophenolate mofetil) [7].

Aim of the study. To analyze the details of ITP cases, evaluate the outcomes among children in Benha and determine the prognostic factors as guidelines for new cases at the time of diagnosis.

MATERIALS AND METHODS

Study subjects

This retrospective study was conducted in Al-Qalubya Governorate at Haematology Clinics in Benha University Hospitals and Benha Children Hospital.

The data of patients with ITP (aged between 6 months and 17 years) admitted to Benha hospitals from May 2014 to January 2021 were collected.

Inclusion criteria:

- Patients diagnosed with ITP
- Age: from 6 months to ≤ 18 years

Exclusion criteria:

- Patients with significant lymphadenopathy, hepatomegaly, splenomegaly or systemic symptoms (e.g., bone or joint pain, or weight loss etc.) and atypical bone marrow findings.
- Cases diagnosed with ITP and associated with another chronic disease (e.g., chronic renal failure, chronic liver disease).
- Patients with other autoimmune diseases, such as hypothyroidism, celiac disease, etc.).

Methods

Three hundred and eight children diagnosed with ITP and followed up in pediatric haematology clinics in Benha University Hospitals and Benha Children Hospital were included.

A specially designed sheet was used to collect socio-demographic, clinical, and laboratory data of the studied children. Such information as age, gender, residence, date of diagnosis, complaints at presentation, as well as data on previous infection or vaccination, type of bleeding, initial platelet count, LDH level, initial treatment and follow-up of the disease were recorded.

Ethical consideration

This research was accepted by Research Ethics Committee (REC) of Faculty of Medicine, Benha University (chairman: Prof. Nermeen Adly Mahmoud). Ethics committee reference number MS 40-3/2019.

Statistical analysis

The collected data were tabulated and analyzed using SPSS version 16 software (SpssInc, Chicago, ILL Company). Categorical data were presented as numbers and percentages, Chi squared (χ^2) test and Fisher's exact test were used to analyze them. Quantitative data were tested for normality using Kolmogorov-Smirnov test, assuming normality at $p > 0.05$. Normally distributed variables were expressed as mean $\pm$ standard deviation, while nonparametric data were presented as median, IQR, and range and analyzed by Mann-Whitney U test. $P \leq 0.05$ was considered significant.

RESULTS

Out of 308 patients, 164 (53.2%) were males, and 144 (46.8%) were females; the median age of patients at diagnosis was 5 ± 3.4 years, the majority of the children were in the age group from 2 to 10 years old (72.7%). The incidence was higher in rural areas (61.7%) than in urban areas. The incidence in summer was higher (39.6%) than in other seasons of the year. Our study showed that about 90.9% of the study group had no history of preceding vaccination, and about 17.5% of the patients had a previous infection (14.9% and 2.6% of the patients had a history of upper respiratory tract infection and acute gastroenteritis, respectively). A total of 4.2% of the patients had positive consanguinity and 3.9% of the children had a positive family history for ITP (table 1).

Table 1
Baseline characteristics of the children diagnosed with ITP

Variable		Number of the patients (n = 308)	%
Age (years)	Median $\pm$ SD	5.0 $\pm$ 3.4	
	Range	0.5–17	
	< 2 years	40	13.0
	2–10 years	220	71.4
Gender	> 10 years	48	15.6
Gender	Male	164	53.2
	Female	144	46.8
Residence	Urban	118	38.3
	Rural	190	61.7
Season	Winter	70	22.7
	Spring	78	25.3
	Summer	122	39.6
	Autumn	38	12.4
Preceding infection	URTI	46	14.9
	GE	8	2.6
	No	254	82.5
Preceding vaccination	Yes	28	9.1
	No	280	90.9
Family history	Positive	12	3.9
	Negative	296	96.1
Consanguinity	Positive	13	4.2
	Negative	395	95.8

Also, about 97% of the study group had cutaneous manifestations, 18.5% of them had mucosal bleeding, and only 8 (2.6%) cases presented with other complaints, such as pallor, fatigue, and blurring of vision.

Our study showed that 220 (71.4%) cases had acute ITP, and 88 (23.6%) patients had chronic ITP. Older age was an important predictor of chronic disease with the median age of 8 ± 3.1 years in comparison to the median age of 3.8 ± 3.0 years in acute cases ($p < 0.001$). Patients aged ≥ 10 years developed chronic disease more often than younger ones ($p = 0.029$). Regarding gender distribution, our study showed that

females (58%) were more likely to develop chronic ITP than males (42%) ($p = 0.013$). According to the present study, the type of bleeding, the residency of patients, the season when a patient developed ITP, consanguinity and family history did not significantly modify the course of the disease (table 2). Also, the history of previous infection and preceding vaccination did not significantly affect the disease course.

Table 2
Demographic data outcome in ITP cases

Variable		Acute ITP (n = 220)	Chronic ITP (n = 88)	p value
Age (years)	Median $\pm$ SD	3.8 $\pm$ 3.0	8.0 $\pm$ 3.1	< 0.001 [†]
	Range	0.5–17	1.5–15	
	< 2 years, n (%)	34 (15.5)	6 (6.8)	
	2–10 years, n (%)	158 (71.8)	62 (70.5)	
	> 10 years, n (%)	28 (12.7)	20 (22.7)	0.022
	< 10 years	192 (87.3)	68 (77.3)	
Gender	Male	127 (57.7)	37 (42.0)	0.013
	Female	93 (42.3)	51 (58.0)	
Residence	Urban	86 (39.1)	32 (36.4)	0.656
	Rural	134 (60.9)	56 (63.6)	
Season	Winter	50 (22.7)	20 (22.7)	0.204
	Spring	60 (27.3)	18 (20.5)	
	Summer	88 (40.0)	34 (38.6)	
	Autumn	22 (10.0)	16 (18.2)	
Preceding infection	URTI	36 (16.4)	10 (11.4)	0.516*
	GE	6 (2.7)	2 (2.3)	
	No	178 (80.9)	76 (86.4)	
Preceding vaccination	Yes	18 (8.2)	10 (11.4)	0.38
	No	202 (91.8)	78 (88.6)	
Family history	Positive	6 (2.7)	6 (6.8)	0.108*
	Negative	214 (97.3)	82 (93.2)	
Consanguinity	Positive	7 (3.2)	6 (6.8)	0.206*
	Negative	213 (96.8)	82 (93.2)	

Note. [†] – p of Mann-Whitney U test; * – p of Fisher's exact test was used.

We found that 3.2% of the patients had no medication, 96.7% received steroid therapy, while 0.6% received IVIG therapy and 20% received combined therapy. Initial treatment was steroids or no treatment and statistically, there was no significant difference in the outcome ($p = 0.119$).

According to the present study, at the time of diagnosis, steroids were administered to 88% of the patients, IVIG to 5.2% of the patients and IVIG with steroids to 2.9% of the patients, while 3.9% of the patients did not receive any treatment (observation only group). Statistically there was no significant difference in the outcomes between initial lines of treatment ($p = 0.105$) (table 3).

Table 3
Initial lines of treatment in ITP cases

Initial treatment	Acute ITP (n = 220)	Chronic ITP (n = 88)	p value
	n (%)	n (%)	
Steroids	190 (86.4)	81 (92.0)	0.105
IVIG	12 (5.5)	4 (4.5)	
IVIG + steroids	6 (2.7)	3 (3.4)	
Observation	12 (5.5)	0 (0.0)	

Our study showed a significant difference in initial platelet counts between acute and chronic ITP, the median platelet count was 13×10^9 (range 2–54) in acute cases. We found that the median platelet count at diagnosis and platelet count $> 20 \times 10^9$ was significantly higher in patients who developed chronic ITP (the median platelet count was 18.5×10^9 (range 3–60) ($p < 0.001$)) (figure 1). Our study showed that LDH is an important predictor of chronic ITP (figure 2) as the median LDH level was significantly higher in chronic cases (746 U/L) compared to acute cases; the median was 714 U/L ($p = 0.002$) (table 4).

Figure 1
Box plot showing initial platelet counts (median and IQR)

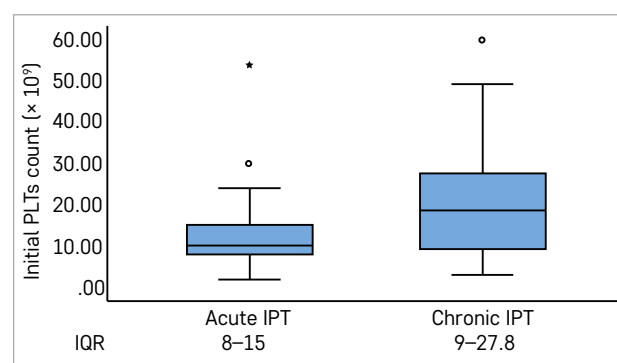


Figure 2
Box plot showing LDH at presentation (median and IQR)

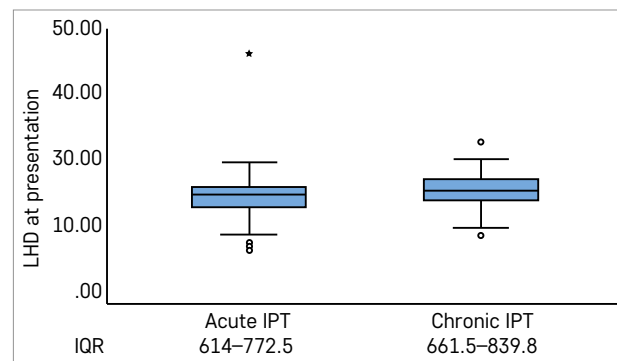


Table 4
Initial PLT and LDH and outcomes of ITP patients

	Acute ITP		Chronic ITP		p value
	median	range	median	range	
LDH at presentation	714	286–1800	746	402–1122	0.002
Initial platelet count, $\times 10^9$	10	2–54	18.5	3–60	< 0.001
< 20×10^9	n	%	n	%	< 0.001
> 20×10^9	194	88.2	50	56.8	
	26	11.8	38	43.2	

DISCUSSION

Our retrospective study was designed to determine the presenting features and the clinical characteristics of diagnosed immune thrombocytopenia cases (ITP) among studied children. It also aims to determine

the prognostic factors that could predict the disease course at diagnosis. The ages of the studied cases in the present study ranged between 6 months to 17 years, with a median age of 5 years. Makis et al. [8] similarly showed that the median age of incidence was 4.8 years in their retrospective study. Also, Yong et al. [9] agreed with this.

Our study showed a higher incidence in males than females (1.14:1) with no significance. This agrees with Saeidi et al. [10] and Nazari et al. [11] as they found a higher incidence in males.

Our results showed a higher incidence in rural areas compared to urban areas. Contrary to this result, AL-Zuhairy [12] found that about two-thirds of the patients diagnosed with ITP lived in Iraq's urban areas. Our study showed a higher incidence in summer than in other seasons of the year. This disagrees with Yong et al. [9] as they found a higher incidence in winter than other seasons of the year.

Our study showed that about 9.1% of the patients had a history of preceding vaccination before diagnosis. This agreed with Yong et al. [9] who found that 8.6% of patients received vaccination shortly before the ITP diagnosis, and France et al. [13] who found that 3.2% of patients received MMR vaccine before the ITP diagnosis.

Our study showed that 17.5% of the patients had a history of previous infection: 85.2% of them had a history of upper respiratory tract infection, and 14.8% of them had a history of gastroenteritis. This agrees with Söğüt et al. [14] who found that 22.5% of patients had evidence of infection before ITP diagnosis: 85% of them had a history of upper respiratory tract infection, and 15% of them had a history of acute gastroenteritis (AGE). However, the number of patients with a history of previous infection in our study was less than in Makis et al. [8] study, where 65% of newly diagnosed patients had a previous infection.

Our study showed that most of the study group (97.1%) had cutaneous bleeding such as petechiae, ecchymosis or both, and 18.5% had mucosal bleeding. This agrees with AL-Zuhairy [12] who showed that petechiae and/or bruising were the most common (92%) clinical features among children diagnosed with ITP, but in Makis et al. [8] study, the number of patients with mucosal bleeding was less (70%). Our study showed that at the time of presentation, the patients had elevated LDH levels (242 of our cases had data on LDH levels available). This agrees with Al-Samkari and Kuter [15] who found a statistically significant inverse correlation between LDH level and platelet count, as LDH is present in numerous cell types including platelets.

In this study, 71.4% and 28.6% of the cases had acute and chronic ITP, respectively. Grimaldi-Bensouda

et al. [16] also found that 24.2% of cases developed chronic ITP and Singh et al. [17] found that chronic ITP represents 15–20% of cases.

In the present study, there was a significant correlation between the age of the patients and the course of the disease. We found that the median age of chronic cases was 8 years and children aged ≥ 10 years had a significantly higher incidence of chronic ITP. This agrees with Gungor et al. [18] who found that age ≥ 10 years is a predictor of chronic ITP. This also agrees with Donato et al. [19] and Watts et al. [20] who revealed that older age was an important predictor of chronic disease.

There was no statistically significant difference between initial treatment and the course of the disease which is consistent with Bansal et al. [21]. Regarding gender distribution, our study revealed that females had a higher incidence to be chronic than males. This is consistent with Nazari et al. [11] who found that the female gender is an indicator for chronicity; this may be explained by the fact that, as in other immune disorders, sex hormones may play a role in the susceptibility to chronicity. In addition to impacting the immune system, sex hormones may also alter the clinical picture and response to therapy. In the present study, the residency of patients did not significantly modify the course of the disease. Also, there was no significant correlation between the season in which patients showed their first symptoms and the disease's course; this is supported by Akbayram et al. [22]. Also, the type of bleeding did not significantly modify the disease's course; this result was supported by Akbayram et al. [22].

Our study showed that there is a significant difference in initial platelet counts between the patients with acute ITP and chronic ITP as the median platelet count was $10 \times 10^9/L$ in acute cases and $18.5 \times 10^9/L$ in chronic cases, so we found a significantly higher median platelet count at diagnosis in patients who developed chronic ITP. This result agrees with Makis et al. [8] as the median platelet count at diagnosis was $14.6 \times 10^9/L$ in acute ITP and $26.3 \times 10^9/L$ in chronic cases. Also, our study showed that in chronic cases, the patients had a significantly higher platelet count ($\geq 20 \times 10^9/L$) than in acute cases; this is consistent with Gungor et al. [18].

Our study showed that LDH was an important predictor of chronic ITP; it was elevated in all ITP cases but was higher in cases of chronic ITP with the median level of 752 U/L vs 686 U/L in acute cases.

CONCLUSIONS

- Age ≥ 10 years is an important predictor of chronic disease.

- Females are more likely to develop chronic ITP than males.
- There is a statistically significant difference in initial platelet counts between patients with different courses of the disease.
- High LDH level is an important predictor of chronic ITP.

FUNDING

Not specified.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there is no conflict of interest.

References

- Abadi U., Yarchovsky-Dolberg O., Ellis M.H. Immune thrombocytopenia: recent progress in pathophysiology and treatment. *Clin Appl Thromb Hemost* 2015;21 (5): 397–404.
- Lanzkowsky P., ed. *Manual of pediatric hematology and oncology*. Elsevier; 2005 Jun. 4th ed; chapter 10, p: 250–9.
- Imbach P., Kühne T., Müller D., Berchtold W., Zimmerman S., Elalfy M., et al. Childhood ITP: 12 months follow-up data from the prospective registry I of the Intercontinental Childhood ITP Study Group (ICIS). *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46 (3): 351–6.
- Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T., Michel M., Provan D., Arnold D.M., et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113 (11): 2386–93.
- Provan D., Stasi R., Newland A.C., Blanchette V.S., Bolton-Maggs P., Bussell J.B., et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115 (2): 168–86.
- Burness C.B., Keating G.M., Garnock-Jones K.P. Eltrombopag: a review in paediatric chronic immune thrombocytopenia. *Drugs* 2016; 76 (8): 869–78.
- Liang Y., Zhang L., Gao J., Hu D., Ai Y. Rituximab for children with immune thrombocytopenia: a systematic review. *PloS One* 2012; 7 (5): e36698.
- Makis A., Gkoutisias A., Palianopoulos T., Pappa E., Papapetrou E., Tsaousi C., et al. Prognostic factors for immune thrombocytopenia outcome in Greek children: A retrospective single-centered analysis. *Adv Hematol* 2017; 2017: 7878605.
- Yong M., Schoonen W.M., Li L., Kanas G., Coalson J., Mowat F., et al. Epidemiology of paediatric immune thrombocytopenia in the General Practice Research Database. *Br J Haematol* 2010; 149 (6): 855–64.
- Saeidi S., Jaseb K., Asnafi A.A., Rahim F., Pourmotahari F., Mardaniyan S., et al. Immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a comparative retrospective study in IRAN. *Int J Hematol Oncology Stem Cell Res* 2014; 8 (3): 30.
- Nazari S.H., Abdollah G.F., Sadeghi K.M. Epidemiology of idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Iran J Pediatric Hematol Oncol* 2012; 2 (1): 35–9.
- AL-Zuhairy S.H. Evaluation of prognostic factors in newly diagnosed childhood primary immune thrombocytopenia (ITP): two-year prospective study at Al-Sadder Hospital, Misan Province. *Med J Babylon* 2013; 10: 855–69.
- France E.K., Glanz J., Xu S., Hambridge S., Yamasaki K., Black S.B., et al. Risk of immune thrombocytopenic purpura after measles-mumps-rubella immunization in children. *Pediatrics* 2008; 121 (3): e687–92.
- Söğüt G., Leblebisatan G., Barutçu A., Kiliç Y., Şaşmaz H.İ. Evaluation of Pediatric Patients with Immune Thrombocytopenia Regarding Clinical Course and Treatment Response: A Retrospective Single-Center Experience. *Pediatr Pract Res* 2020; 8 (2): 38–42.
- Al-Samkari H., Kuter D.J. Lactate dehydrogenase is elevated in immune thrombocytopenia and inversely correlates with platelet count. *Br J Haematol* 2019; 187 (3): e61–4.
- Grimaldi-Bensouda L., Nordon C., Leblanc T., Abenhaim L., Allali S., Armari-Alla C., et al. Childhood immune thrombocytopenia: A nationwide cohort study on condition management and outcomes. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64 (7): e26389.
- Singh G., Bansal D., Wright N.A. Immune thrombocytopenia in children: Consensus and controversies. *Ind J Pediatr* 2020; 87 (2): 150–7.
- Güngör T., Bilir Ö.A., Çulha V.K., Güngör A., Kara A., Azık F.M., et al. Retrospective evaluation of children with immune thrombocytopenic purpura and factors contributing to chronicity. *Pediatr Neonatol* 2019; 60 (4): 411–6.
- Donato H., Picón A., Martínez M., Rapetti M.C., Rosso A., Gomez S., et al. Demographic data, natural history, and prognostic factors of idiopathic thrombocytopenic purpura in children: a multicentered study from Argentina. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52 (4): 491–6.
- Watts R.G. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a 10-year natural history study at the childrens hospital of alabama. *Clini Pediatr* 2004; 43 (8): 691–702.
- Bansal D., Bhamare T.A., Trehan A., Ahluwalia J., Varma N., Marwaha R.K. Outcome of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54 (3): 403–7.
- Akbayram S., Dogan M., Ustyol L., Akgun C., Peker E., Bilici S., et al. The clinical outcome of 260 pediatric ITP patients in one center. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011; 17 (6): e30–5.

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-31-35

Study of transcranial Doppler ultrasound and endothelin-1 in children with sickle cell anemia: a single-center study

S. Ragab, E. Badr, H. El-Kholy, M. El-Hawy

Menoufia University, Menoufia, Egypt

To assess the impact of our transcranial Doppler (TCD) screening program on the incidence of a first stroke in children with sickle cell anemia and to study the role of elevated serum endothelin-1 (an inflammatory mediator) in these children. Background: stroke is a major complication of sickle cell disease (SCD), even in very young children. About 11% of children with homozygous sickle cell anemia (SS) develop stroke by the end of the second decade of life. The underlying etiology in most cases is an ischemic stroke caused by large-vessel stenosis or occlusion. Transcranial Doppler (TCD) recommended as a routine screening test to identify children at high risk of developing a stroke, measures flow velocities within large intracranial arteries. TCD should be routinely performed in children between 2 and 16 years as this age group is at the highest risk of sickle cerebral vasculopathy. We carried out a prospective case-control study which included 2 groups: a patient group consisted of 30 children with sickle cell anemia and sickle thalassemia and a group of 30 healthy children of matched age and sex. Each group included 11 males (36.5%) and 19 females (63.5%); the age range was 2 to 17 years. Both groups underwent a thorough clinical examination and laboratory tests (CBC, liver and renal function, serum ferritin and endothelin-1). Additionally, TCD was performed in all children included in the patient group. According to the results of TCD, time-averaged mean of the maximum velocity (TAMMX) was < 170 cm/s (normal), 170–200 cm/s (conditional), ≥ 200 cm/s (high risk) in 20 (66.7%), 4 (13.3%) 6 (20%) patients, respectively. The level of endothelin-1 was significantly higher in the patients (57.1 ± 91.3) than in the controls (21.9 ± 14.8). Hemoglobin concentration was significantly lower in the patient group than in the control group, but the levels of reticulocytes, WBCs and serum ferritin were significantly higher in the patients than in the healthy controls. Serum Endothelin-1 level was higher in patients with sickle cell anemia than control group.

Key words: *transcranial Doppler, endothelin-1, children and sickle cell anemia*

Ragab S., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (3): 31–35.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-31-35

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPhO»

Received 28.11.2020

Accepted 15.07.2021

Correspondence:

Mahmoud Ahmed El-Hawy,
Pediatrics Department, Faculty
of Medicine, Menoufia University
Address: Shebin el Korn,
32511 Menoufia, Egypt
E-mail: mahmodelhawy18@yahoo.com

Sickle cell disease is an inherited RBC disorder primarily affecting people of African descent, and characterized by hemolytic anemia, vaso-occlusive events, and vasculopathy leading to multiorgan damage and early mortality. Sickle cell disease is caused by a mutant form of hemoglobin known as sickle hemoglobin (HbS) that arises from replacement of glutamic acid with valine in position 6 on β -globin subunit of hemoglobin [1].

Sickle cell anemia (SCA; homozygous sickle haemoglobin (HbS), i.e. HbSS) occurs when thymine is substituted for adenine in the 6th codon of the beta globin gene, resulting in the production of valine (a hydrophobic amino acid) instead of glutamic acid, which is hydrophilic. Although all SCA patients share the same genetic mutation, the clinical course is highly variable between patients [2].

The Transcranial Doppler examination is performed using a 2 MHz frequency ultrasound probe. The higher frequency probes used in extracranial Doppler studies are not applicable for intracranial measurements

because higher frequency waves are not able to adequately penetrate through the skull. In addition to using a lower frequency probe, insonation of the cerebral arteries is only possible through thinner regions of the skull, termed acoustic windows. Therefore, familiarity with the anatomic location of cerebral arteries relative to the acoustic windows and blood flow velocities for the various arteries is critical for accurate blood flow measurements through the nonduplex mode [3].

Neurologic manifestations are common in SCD and include overt infarction or stroke, silent cerebral infarcts, and hemorrhage (rare in children, more often seen secondary to aneurysm rupture in adults). Stroke results in neurologic deficits, and silent cerebral infarcts can result in academic and behavioral difficulties and increase the risk of having a future stroke [4].

Patients present with vasculopathy involving the large intracranial arteries, most frequently the distal internal carotid artery and proximal middle and anterior cerebral arteries. Vasculopathy can progress

for months or years before symptoms develop and can result in the formation of numerous small collateral vessels, consistent with moyamoya syndrome [5].

Indicators of transcranial Doppler in children with sickle cell disease:

- TAMM velocity, $MCA \geq 170$ cm/sec;
- Maximum velocity in PCA, vertebral, or basilar arteries greater than or equal to MCA velocity;
- Turbulence;
- Visualization of PCA or ACA without visualization of MCA;
- Any $RI < 0.3$;
- Maximum MCA PSV ≥ 200 cm/sec [6].

Endothelin-1, a potent long-acting vasoconstrictor, counteracts the effects of nitric oxide in response to inflammatory stimuli, hypoxia, and shear stress. ET-1 is induced by sickle red blood cells *in vitro* and mediates reactive oxygen species generation through RBC NADPH oxidase activity. Treatment with an ET-1 receptor antagonist lowered RBC-associated protein disulfide isomerase oxidant activity in sickle mice [7].

Levels of ET-1 are increased in sickle cell disease patients during acute vaso-occlusive pain episodes and may remain elevated for weeks thereafter, suggesting that it may be partly responsible for prolongation of vaso-occlusive pain symptoms [8].

MATERIALS AND METHODS

A prospective case-control study was carried out at Menoufia University Hospital and El-Helal Hospital over a period of two years from December 2016 to April 2018.

The study was approved by the local ethics committee of Menoufia University and written consent was obtained from the parents.

All children's mothers gave their consent to the following:

- Complete history;
- Clinical examination;
- Laboratory investigations:
 1. Routine investigations:
 - complete blood picture;
 - kidney function test;
 - liver function tests;
 - serum ferritin
 2. Specific investigation (TCD – Serum Endothelin1).

Statistical analysis

The data collected were tabulated and analyzed by SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Version 20 on IBM compatible computer.

The results were presented by applying ranges, mean $\pm$ SD, X-square test, Mann-Whitney test, Kruskal-Wallis test and *p*-values. The *p*-value ≤ 0.05 was considered to be significant.

Pearson correlation was used for normally distributed quantitative variables, while Spearman correlation was used for quantitative variables that were not normally distributed or when one of the variables was qualitative.

RESULTS

The study included a total of 60 male and female participants: sickle cell anemia patients and apparently healthy children. In the group of patients, there were 11 males (36.5%) and 19 females (63.5%). Fourteen patients (46.7%) had a positive history of consanguinity, 16 (53.3%) patients had a negative history of consanguinity. Mean $\pm$ SD values of weight and height in the patient group were 18.83 ± 5.5 kg and 116.43 ± 20.15 cm, respectively. In the control group, 5 children (16.7%) had a positive consanguinity, 25 children (83.3%) had a negative consanguinity; mean $\pm$ SD values of weight and height were 22.63 ± 7.55 kg and 117.7 ± 19.73 cm, respectively (table 1).

Based on transcranial Doppler ultrasound, we divided the patients into three groups according to time-averaged mean of the maximum velocity (TAMMX): high risk TCD (6 patients (20%)), conditional TCD (4 patients (13.3%)), normal TCD (20 patients (66.7%)) (table 2).

In the patients, the laboratory findings were as follows: hemoglobin concentration (g/dl): 9.7 ± 1.7 ; WBC count ($\times 10^3/\text{mm}^3$): 8.9 ± 2.9 ; platelet count ($\times 10^3/\text{mm}^3$): 394.6 ± 90.9 ; reticulocyte count (%): 3.61 ± 1.13 ; serum ferritin level (ng/ml): 368.5 ± 802.9 . In the controls, the laboratory findings were as follows: hemoglobin concentration (g/dl): 11.5 ± 1.4 ; WBC count ($\times 10^3/\text{mm}^3$): 6.7 ± 1.9 ; platelet count ($\times 10^3/\text{mm}^3$): 253.3 ± 113.5 ; reticulocyte count (%): 0.58 ± 0.25 ; serum ferritin level (ng/ml): 44.4 ± 16.3 .

Thus, hemoglobin concentration was significantly lower in the patient group than in the control group. The level of reticulocytes, WBCs, creatinine, serum ferritin and SGOT were significantly higher in the patients than in the healthy controls, but there was no significant difference regarding MCV, MCH, platelets and SGPT (table 3).

The rate of blood transfusions was 100%, 50%, and 25% in the high-risk group, conditional group, and normal group, respectively). Therefore, the number of blood transfusions was significantly higher in the patients from the high-risk TCD group than in the patients from the conditional and normal TCD groups, but there was no significant difference regarding splenectomy or drug history (table 4).

Endothelin-1 concentration was significantly higher in the patient group (57.1 ± 91.3 ng/dl) than in the control group (21.9 ± 14.8 ng/dl) (table 5).

Table 1
General characteristics of the study group

	Case (n = 30)		Control (n = 30)		Test of sig.	p-value
	n	%	n	%		
Gender						
Male	11	36.5	11	36.5	X ² = ----	p = ----
Female	19	63.5	19	63.5		
Age						
Mean ± SD	7.7 ± 3.5		6.7 ± 3.4		Mann–Whitney = 1.3	p = 0.21 (> 0.05)
Range	2–15		2–15			
Residence						
Rural	17	56.7	19	63.5	X ² = 0.28	p = 0.79 (> 0.05)
Urban	13	43.3	11	36.5		
Consanguinity						
Yes	14	46.7	5	16.7	X ² = 6.2	p = 0.00 (HS) (≤ 0.001)
No	16	53.3	25	83.3		
Weight (kg)						
Mean ± SD	18.83±5.5		22.63 ± 7.55		t = 2.227	p = 0.030 (< 0.05) (S)
Range	10–30		12–39			
Height (cm)						
Mean ± SD	116.43 ± 20.15		117.7 ± 19.73		t = 0.246	p = 0.806 (> 0.05)
Range	80–155		86–160			

Note. NS – non-significant; S – significant.

Table 2
Transcranial Doppler ultrasound in sickle cell anemia patients

Item	Frequency (n = 30)	Percentage, %
TCD		
High-risk (more than 200 cm H ₂ O)	6	20
Conditional (170–199 cm H ₂ O)	4	13.3
Normal (170 or less cm H ₂ O)	20	66.7

Note. TCD – transcranial Doppler; Based on the results of transcranial Doppler ultrasound, the patients were divided into three groups: high-risk TCD (6 patients, 20%), conditional TCD (4 patients, 13.3%) and normal TCD (20 patients, 66.7%).

DISCUSSION

Sickle cell disease (SCD) is the most frequent cause of stroke in black children and the pathophysiology of stroke in SCD is complex [9].

Children who had significant vessel narrowing on cerebral angiography demonstrated an abnormally high TCD blood flow velocity (≥ 200 cm/s) in their cerebral arteries, particularly in the middle cerebral arteries (MCA) and/or in the internal carotid arteries (ICA) [10].

In our study, the weight of sickle cell anemia patients was significantly lower than that of the controls (table 1).

This result is in agreement with the findings reported by Rees et al. (2008) who showed that clinical and hematological characteristics such as weight and hemoglobin level in Nigerian children with sickle cell anemia were lower than in controls [11].

The patients' school performance was significantly lower than that of the controls (table 1).

These results are consistent with the results of King et al. (2014) who reported that patients with

sickle cell anemia, especially those with high time-averaged mean of the maximum velocity (TAMMX) on TCD, demonstrated decreased school performance and IQ-test scores. When other factors that contribute to school performance were examined as part of the Silent Cerebral Infarct Multicenter Clinical Trial (SIT trial), they observed decline in patients than controls.

Based on the results of transcranial Doppler ultrasound, the patients were divided into three groups: high-risk TCD (6 patients, 20%), conditional TCD (4 patients, 13.3%) and normal TCD (20 patients, 66.7%) (table 2).

These results are in agreement with those obtained by Arkuszewski et al. (2012) who reported about 110 patients in their cohort study with a total of 291 TCD examinations [12]. These patients had a mean age of 7.6 years with a range from 2–18 years of age. Of the 291 TCD examined, 46 (16%) patients had high risk TCD by TAMV criteria. One hundred and sixteen (40%) patients had conditional TCD, and 129 (44%) patients had normal transcranial doppler.

In the current study, hemoglobin levels were significantly lower in the patients than in the healthy controls; on the contrary, reticulocyte and WBC counts were significantly higher in the patients than in the control group. However, there was no significant difference regarding MCV, MCH and platelets between the two groups (table 3).

These results agree with the results of Abdullahi et al. (2014) who showed that the main hematological findings in their study of children with sickle cell anemia were moderate anemia, leukocytosis, reticulocytosis and increased platelet counts (at the

Table 3

A comparison of laboratory testing results of the patients and the controls

Items	Patients (n = 30)	Controls (n = 30)	Test of sig.	p-value
Hb (g/dl)				
Mean ± SD Range	9.7 ± 1.7 7–13	11.5 ± 1.4 9–14	Mann–Whitney = 3.9	p = 0.001 (S)
MCV (fl)				
Mean ± SD Range	82.3 ± 4.7 71–89	82.93 ± 6.2 71–90	t = 1.006	0.319 (NS)
MCH (pg)				
Mean ± SD Range	28.50 ± 2.67 23–39	27.97 ± 2.45 23–31	t = 2.016	0.058 (NS)
Reticulocytes (%)				
Mean ± SD Range	3.61 ± 1.13 1–5	0.58 ± 0.25 0.50–1	t = 14.352	p = 0.001 (S)
WBCs × 10 ⁹ /l				
Mean ± SD Range	8.9 ± 2.9 13–13.5	6.7 ± 1.9 3.5–9.9	t = 3.4	p = 0.001 (S)
PLT (× 10 ⁹ /l)				
Mean ± SD Range	394.6 ± 90.9 128–518	253.3 ± 113.5 190–454.7	Mann–Whitney = 1.3	p = 0.21 (NS)
Urea (mg/dl)				
Mean ± SD Range	20.8 ± 6.8 9–37	21.2 ± 3.8 16–29	Mann–Whitney = 0.54	p = 0.56 (NS)
Creatinine (mg/dl)				
Mean ± SD Range	0.70 ± 0.47 0–1	0.93 ± 0.25 0–1	Mann–Whitney = 2.3	p = 0.021 (S)
SGPT (U/l)				
Mean ± SD Range	30.6 ± 15.9 15–102	24.5 ± 6.4 13–36	Mann–Whitney = 1.6	p = 0.12 (NS)
SGOT (U/l)				
Mean ± SD Range	31.2 ± 17.3 13–81	23.2 ± 7.04 13–42	Mann–Whitney = 2.03	p = 0.04 (S)
Serum ferritin (ng/ml)				
Mean ± SD Range	368.5 ± 802.9 23–4318	44.4 ± 16.3 15–77	Mann–Whitney = 4.5	p = 0.001 (S)

Note. SGOT – serum glutamate oxaloacetic transaminase; SGPT – serum glutamic pyruvic transaminase; Hb – hemoglobin; WBC – white blood cell; PLT – platelets; MCV – mean corpuscular volume; MCH – mean corpuscular hemoglobin; t – student t-test; S – significant; NS – non-significant.

Table 4

A comparison between different patient categories regarding blood transfusion, surgical and drug history

Items	High-risk TCD (n = 6)		Conditional TCD (n = 4)		Normal TCD (n = 20)		Test of sig.	p-value
	n	%	n	%	n	%		
Blood transfusion								
Yes	6	100	2	50	5	25	X ² = 10.6	p = 0.005 (S)
No	0	0	2	50	15	75		
Surgical history (splenectomy)								
Yes	0	0	0	0	1	5	X ² = 0.52	p = 0.77 (NS)
No	6	100	4	100	19	95		
Hydroxyurea								
Yes	5	83.3	3	75	14	70	X ² = 0.43	p = 0.81 (NS)
No	1	16.7	1	25	6	30		
Hydroxyurea duration in months								
Mean ± SD	61 ± 32.3		57 ± 40.8		34 ± 30.7		Kruskal–Wallis = 4.4 p = 0.110(NS)	
Range	36–120		24–108		1–108			
L-carnitine								
Yes	6	100	4	100	20	100		
No	0	0	0	0	0	0		

Note. X² – Chi square; NS – non-significant; S – significant (p ≤ 0.05).

upper limit of the normal range) compared to the controls [13].

The number of blood transfusions was significantly higher in the patients from the high-risk TCD group than in the patients from the conditional and normal

TCD groups, but there was no significant difference regarding splenectomy or drug history (table 4).

These results are consistent with those of Pegelow et al. (2001) who reported an increased rate of blood transfusions in a high-risk group, as regular blood

Table 5
A comparison of endothelin-1 levels in the patients and the controls

Items	Patients (n = 30)	Controls (n = 30)	Test of sig.	p-value
Endothelin-1 (ng/dl)				
Mean $\pm$ SD Range	57.1 $\pm$ 91.3 8–432	21.9 $\pm$ 14.8 8–86	Mann–Whitney = 2.5	p = 0.013 (S)
	High-risk (n = 6)	Conditional (n = 4)	Normal TCD (n = 20)	Test of sig./p-value
Endothelin-1 (ng/dl)				
Mean $\pm$ SD Range	36.7 $\pm$ 17.4 12–55	46.3 $\pm$ 41.6 11–100	65.4 $\pm$ 110.2 8–86	Kruskal–Wallis = 0.332 p = 0.89 (NS)

Note. S – significant; NS – non-significant.

transfusions in high-risk patients with sickle cell anemia decreased the risk of stroke.

Endothelin-1 level was significantly higher in the patients than in the controls, but there was no significant difference between different patient categories (table 5).

These results agree with the findings obtained by Prado et al. (2013) who reported increased endothelin-1 levels in children with sickle cell anemia, as they studied the role of endothelin-1 as an

inflammatory mediator released in response to vaso-occlusive crises in sickle cell anemia due to vascular injury.

FUNDING

Not specified.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there is no conflict of interest.

References

- Rees D.C., Dick M., Height S.E., O'Driscoll S., Pohl K.R.E., Goss D.E., et al. A simple index using age, haemoglobin and aspartate transaminase predicts increased intracerebral flow velocity as measured by transcranial Doppler scanning in children with sickle cell anaemia. *Pediatrics* 2008; 121 (6): e1628–32.
- Brousseau D.C., Panepinto J.A., Nimmer M. The number of people with sickle-cell disease in the United States: national and state estimates. *Am J Hematol* 2010; 85 (1): 77–8.
- Alexandrov A.V., Sloan M.A., Wong L.K., Douville C., Razumovsky A.Y., Koroshetz W.J. et al. American Society of Neuroimaging Practice Guidelines Committee. Practice standards for transcranial Doppler ultrasound: part I – test performance. *J Neuroimaging* 2007; 17 (1): 11–8.
- Thust S., Burke C., and Siddiqui A. Neuroimaging findings in sickle cell disease. *Br J Radiol* 2014; 87: 20130699.
- DeBaun M., Armstrong D., McKinstery R., Ware R.E., Vichinsky E., Kirkham F.J., et al. Silent cerebral infarcts: a review on a prevalent and progressive cause of neurologic injury in sickle cell anemia. *Blood* 2012; 119: 4587–96.
- Brambilla D., Miller S., Adams R. Intra-individual variation in blood flow velocities in cerebral arteries of children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49: 318–22.
- Prado G.N., Romero J.R., Rivera A. Endothelin-1 receptor antagonists regulate cell surface-associated protein disulfide isomerase in sickle cell disease. *FASEB J* 2013; 27 (11): 4619–29.
- Ergul S., Brunson C.Y., Hutchinson J., Tawfik A., Kutlar A., Webb R.C., et al. Vasoactive factors in sickle cell disease: *in vitro* evidence for endothelin-1-mediated vasoconstriction. *Am J Hematol* 2004; 76 (3): 245–51.
- Connes P., Verlhac S., Bernaudin F. Advances in understanding the pathogenesis of cerebral vasculopathy in sickle cell anaemia. *BR J Haematol* 2013; 161: 484.
- Lagunju I.A., Sodeinde O., Telfer P. Transcranial Doppler ultrasonography in primary stroke prevention in children with sickle cell disease: our initial experience. *Arch Dis Child* 2010; 95 (Supp 1): A63.
- Rees D.C., Dick M., Height S.E., O'Driscoll S., Pohl K.R.E., Goss D.E., et al. A simple index using age, haemoglobin and aspartate transaminase predicts increased intracerebral flow velocity as measured by transcranial Doppler scanning in children with sickle cell anaemia. *Pediatrics* 2008; 121: 1628.
- Arkuszewski M., Krejza J., Chen R., Kwiatkowski J.L., Ichord R., Zimmerman R., et al. Accuracy of imaging transcranial Doppler ultrasonography in detection of intracranial arterial stenosis. *Neuroradiol J* 2012; 25: 402–10.
- Abdullahi S.U., Hassan-Hanga F., Ibrahim M. Ultrasonographic spleen size and haematological parameters in children with Sickle Cell Anaemia in Kano, Nigeria. *Niger Postgrad Med J* 2014; 21: 165–70.

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 19.12.2020
Принята к печати 12.07.2021

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-36-45

Эффективность лечебно-профилактических мероприятий, направленных на предупреждение развития тяжелой анемии у недоношенных детей массой тела при рождении менее 1500 г

Д.Р. Шарафутдинова^{1, 2}, Е.Н. Балашова¹, А.Р. Киртбая^{1, 2}, А.Ю. Рындина^{1, 2},
Ю.М. Голубцова^{1, 2}, О.В. Ионов^{1, 2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии
им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава
России (Сеченовский Университет), Москва

Контактная информация:

Шарафутдинова Дияна Рашидовна,
канд. мед. наук, ассистент кафедры
неонатологии Клинического института
детского здоровья им. Н.Ф. Филатова
ФГАОУ ВО «Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова» Минздрава России
(Сеченовский Университет);
врач-анестезиолог-реаниматолог
отделения реанимации и интенсивной
терапии им. проф. А.Г. Антонова
Института неонатологии и педиатрии
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России
Адрес: 119435, Москва,
ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4
E-mail: dikarush@gmail.com

Анемия недоношенных детей является одной из распространенных и серьезных проблем современной неонатологии. Основное внимание в настоящее время уделяется профилактике анемии недоношенных. Целью исследования являлась оценка эффективности лечебно-профилактических мероприятий, направленных на предупреждение развития тяжелой анемии у недоношенных новорожденных массой тела при рождении менее 1500 г. Данное клиническое исследование одобрено комиссией по этике биомедицинских исследований (протокол №12 от 17.11.2016) и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (протокол №19 от 29.11.2016). На базе клинических отделений Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России был проведен анализ 482 случаев выхаживания недоношенных детей, родившихся с очень и экстремально низкой массой тела в период с 2008 по 2018 г. Проведение сцеживания или отсроченное пережатие пуповины, как изолированно, так и в сочетании с терапией рекомбинантным человеческим эритропоэтином, статистически значительно снижают потребность в использовании трансфузий эритроцитсодержащих компонентов крови у недоношенных новорожденных с массой тела при рождении менее 1500 г. При уменьшении объема флеботомических потерь статистически значимо снижаются частота и объем проводимых трансфузий эритроцитсодержащих компонентов крови. Эффективность терапии эритропоэтином, время ее начала и различные схемы остаются спорными вопросами, требующими дальнейшего изучения.

Ключевые слова: анемия недоношенных, отсроченное пережатие пуповины, сцеживание пуповины, рекомбинантный человеческий эритропоэтин

Шарафутдинова Д.Р. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (3): 36–45. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-36-45

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 19.12.2020
Accepted 12.07.2021

The effectiveness of umbilical cord milking/ delayed cord clamping and recombinant human erythropoietin in reducing red blood cell transfusions in extremely and very low birth weight infants

D.R. Sharafutdinova^{1, 2}, E.N. Balashova¹, A.R. Kirtbaya^{1, 2}, A.Yu. Ryndina^{1, 2}, J.M. Golubtsova^{1, 2}, O.V. Ionov^{1, 2}

¹National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of the Russian Federation

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University), Moscow

Correspondence:

Diiana R. Sharafutdinova, assistant
of the Department of Neonatology
of I.M. Sechenov First Moscow State
Medical University of Ministry of Healthcare
of the Russian Federation (Sechenov
University); neonatologist of the Neonatal
Intensive Care Unit named by professor
A.G. Antonov of the Institute of neonatology
and pediatrics National Medical Research
Center for Obstetrics, Gynecology and
Perinatology named after Academician V.I.
Kulakov of Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 2, build. 4 Bolshaya Pirogovskaya
St., Moscow 119435, Russia
E-mail: dikarush@gmail.com

Anemia of prematurity is one of the most common and serious problems of neonatology. The main focus is to prevent of anemia in preterm infants. The aim of the study was to assess effectiveness of umbilical cord milking/delayed cord clamping and erythropoietin therapy in reducing red blood cell transfusions in extremely and very low birth weight infants. This clinical study was approved by the Commission on ethics of biomedical research (Protocol No. 12 November 17, 2016) and approved by the Scientific Council of National Medical Research Center for obstetrics, gynecology and perinatology named academician V.I. Kulakov of the ministry of Healthcare of the Russian Federation (Protocol No. 19 of November 29, 2016). Analysis of 482 extremely and very low birth weight infants was conducted (from 2008 to 2018). Umbilical cord milking or delayed umbilical cord clamping, both, and in combination with recombinant human erythropoietin therapy, decreasing the phlebotomy losses significantly reduces the need for transfusions of red blood cells in extremely and very low birth weight infants. The effectiveness of erythropoietin therapy, time of its start and various treatment schemes remain controversial, therefore further researches are necessary.

Key words: anemia of prematurity, delayed cord clamping, umbilical cord milking, recombinant human erythropoietin

Sharafutdinova D.R., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (3): 36–45.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-36-45

Анемия недоношенных является одной из наиболее распространенных и серьезных проблем современной неонатологии, в частотности, у глубоконедоношенных новорожденных. Совершенствование профилактических и терапевтических аспектов медицинской помощи способствует улучшению результатов лечения как доношенных, так и недоношенных пациентов. В целях профилактики анемии недоношенных проводятся сцеживание или отсроченное пережатие пуповины при рождении, а также терапия рекомбинантным человеческим эритропоэтином (рчЭПО), железосодержащими препаратами [1–4]. По данным систематического обзора, опубликованного в 2020 г., было продемонстрировано, что отсроченное пережатие пуповины в группе недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) снижает частоту заболеваемости и смертности [5]. В обзоре 18 рандомизированных контролируемых исследований было показано, что отсроченное пережатие пуповины на 30 с и более снижает риск смертности у недоношенных новорожденных на 32%, а также частоту внутрижелудочковых кровоизлияний, некротизирующего энтероколита и сепсиса, потребность в проведении трансфузий эритроцитсодержащих компонентов (ЭСК) крови, улучшает запасы железа в возрасте 3 и 6 месяцев жизни и показатели неврологического развития в возрасте 2 лет [1, 6, 7]. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные оценке профилактики и лечения ранней анемии недоношенных (РАН) рчЭПО, в настоящее время продолжается дискуссия о целесообразности рутинного назначения рчЭПО недоношенным новорожденным с очень низкой массой тела (ОНМТ) и ЭНМТ [5, 8–11].

Цель исследования – оценить эффективность лечебно-профилактических мероприятий, направленных на предупреждение развития тяжелой анемии у недоношенных новорожденных массой тела при рождении менее 1500 г.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенное нами клиническое исследование одобрено комиссией по этике биомедицинских исследований (протокол №12 от 17.11.2016) и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (протокол №19 от 29.11.2016).

В исследование были включены 482 недоношенных ребенка, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России в период с января 2008 по декабрь 2018 г.

Критериями исключения являлись осложненные монохориальные беременности, недоношенные дети с множественными врожденными пороками

развития, обменными заболеваниями, гемолитической болезнью новорожденных, врожденной анемией, недоношенные, которым проводились гемотрансфузии в первые 7 суток жизни, недоношенные, умершие до проведения первой гемотрансфузии.

Гестационный возраст (ГВ) новорожденных детей, включенных в исследование, составил от 26 до 33 недель. С 2014 г. всем недоношенным детям, рожденным в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, проводится процедура отсроченного пережатия или сцеживания пуповины. Сцеживание пуповины выполняется следующим образом: ребенок после извлечения из полости матки располагается на уровне плаценты, после чего доступный участок пуповины сцеживается по направлению от плаценты к ребенку 3–5 раз со скоростью 20 см за 2 с, затем пуповина пережимается и пересекается. При отсроченном пережатии происходит пассивный путь трансфузии пуповинной крови в течение 60 с и более, при этом положение ребенка должно быть строго ниже или на том же уровне, что и плацента.

С 2012 г. всем недоношенным детям массой тела менее 1500 г, рожденным в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, в целях профилактики и лечения анемии недоношенных, начиная со 2-й недели жизни назначается препарат рчЭПО. Доза препарата в соответствии с инструкцией составляет 200–250 МЕ/кг 3 раза в неделю подкожно. Длительность терапии составила не более 6 нед. Дотация препаратов железа проводилась при достижении объема энтерального питания 100 мл/кг/сут и более. Назначались препараты гидроксид полимальтозного комплекса в дозе 5–6 мг/кг/сут перорально.

Диагноз РАН устанавливался при снижении концентрации гемоглобина и/или гематокрита в периферической крови на 2 стандартных отклонения от среднего значения и более для данного постнатального возраста ребенка [12].

Заместительная гемотрансфузия ЭСК крови в периоде новорожденности проводилась согласно внутреннему протоколу Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Показаниями для гемотрансфузии являлись уровень гемоглобина и параметры проводимой респираторной терапии. Гемотрансфузию назначали новорожденным, требовавшим проведения традиционной или высокочастотной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) со средним давлением в дыхательных путях (MAP) > 8 см H₂O и фракцией вдыхаемого кислорода (FiO₂) > 0,4, при снижении концентрации в венозной крови гемоглобина ниже 115 г/л и/или гематокрита ниже 35%, при традиционной ИВЛ с MAP < 8 см H₂O или при необходимости неинвазивной вентиляции легких с FiO₂ ≤ 0,4, при снижении концентрации в венозной

крови гемоглобина менее 100 г/л и/или гематокрита менее 30%, а также детям, находящимся на респираторной поддержке методами Continuous Positive Airways Pressure/высокопоточные канюли при снижении концентрации в венозной крови гемоглобина менее 85 г/л и/или гематокрита менее 25%. В случаях, если у ребенка сохранялась зависимость от дополнительного кислорода и имелся хотя бы один из следующих симптомов: сохраняющаяся более 24 ч тахикардия (частота сердечных сокращений более 180 уд/мин); тахипноэ (частота дыхательных движений более 80/мин); прибавка массы тела менее 10 г/кг/сут в течение 4 дней, несмотря на калорийность питания более 100 ккал/кг/сут; учащение кратковременных апноэ или появление апноэ, сопровождающихся брадикардией; повышение концентрации лактата в периферической крови более 2,5 ммоль/л, также проводилась гемотрансфузия. Абсолютным показанием для проведения гемотрансфузии ЭСК являлись уровень гемоглобина в венозной крови менее 70 г/л и гематокрита менее 20%.

Уровень в венозной крови гемоглобина и гематокрита определялся при проведении общего анализа крови (кровь в объеме 0,2 мл набиралась в пробирку с этилендиаминтетрауксусной кислотой). Исследование проводилось на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XE 4000i (Sysmex, Япония) с использованием реагентов той же фирмы.

Новорожденные дети массой тела при рождении менее 1500 г ($n = 482$) были разделены на 4 группы в зависимости от проводимых профилактических противоанемических мероприятий (рисунки): 1-я группа (без рчЭПО и сцеживания пуповины) – недоношенные новорожденные, получавшие препараты железа, но которым не проводились ни процедура отсроченного пережатия или сцеживания пуповины,

ни терапия рчЭПО ($n = 132$, из них 112 детей с ОНМТ и 20 – с ЭНМТ при рождении); 2-я группа (рчЭПО) – недоношенные новорожденные, получавшие препараты рчЭПО и препараты железа, но которым не проводилась процедура отсроченного пережатия или сцеживания пуповины ($n = 189$, среди них 128 детей с ОНМТ и 61 ребенок с ЭНМТ); 3-я группа (сцеживание/отсроченное пережатие пуповины) – недоношенные новорожденные, которым при рождении проводилась процедура сцеживания или отсроченного пережатия пуповины и не получавшие терапию рчЭПО ($n = 31$, среди них 21 ребенок с ОНМТ и 10 детей с ЭНМТ); 4-я группа (сцеживание + рчЭПО) – недоношенные новорожденные, которым при рождении проводилась процедура сцеживания или отсроченного пережатия пуповины и получавшие терапию рчЭПО ($n = 130$, среди них 85 детей с ОНМТ и 45 – с ЭНМТ).

Статистический анализ данных выполнен с помощью пакета статистических прикладных программ SPSS v.17.0. Расчет выборки был произведен с помощью программы Statistica 10. Сделан вывод, что размер выборки достаточен для выполнения поставленных задач. Количественные переменные обработаны методом вариационной статистики. Для каждого количественного параметра были определены медиана (Me) и интерквартильный размах (IQR) (25–75-й квартили), 95% доверительный интервал (ДИ). Для качественных переменных определялись показатели частоты (%). Перед проведением сравнительного анализа количественных переменных в исследуемых группах проверяли соответствие нормальному распределению (тест Колмогорова–Смирнова, графический анализ данных). Учитывая отсутствие нормального распределения данных, для оценки статистической значимости различий количественных переменных в нескольких

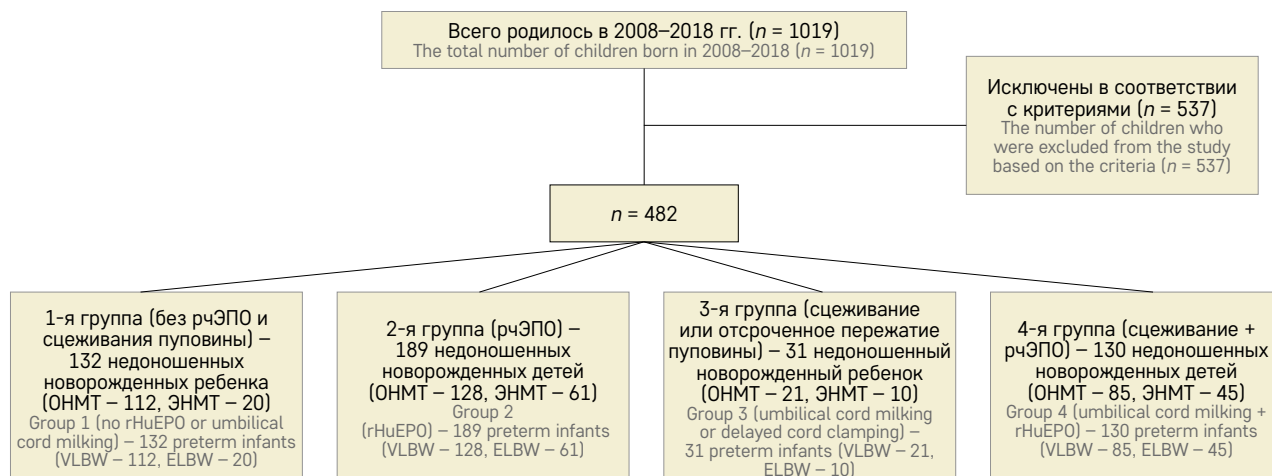
Рисунок

Разделение детей на группы в зависимости от проводимых профилактических противоанемических мероприятий

Figure

Division of children into groups depending on the preventive anti-anemic measures

rHuEPO – recombinant human erythropoietin; VLBW – very low birth weight; ELBW – extremely low birth weight



группах использовался непараметрический критерий Краскела–Уоллиса, критерий Манна–Уитни – при попарном сравнении. Для оценки статистически значимых различий качественных переменных использовался критерий χ^2 Пирсона. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$ (95% уровень значимости) и при $p < 0,01$ (99% уровень значимости) при попарном сравнении. Связь между изучаемыми количественными показателями оценивалась по результатам корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции (r) Пирсона и Спирмена и последующим установлением их значимости по критерию t . Оценка показателя корреляции проводилась по шкале Чеддока. Показатель корреляции (r) менее 0,3 считался незначимым, если он находился в диапазоне от 0,3 до 0,5 – корреляционная связь являлась умеренной силы, от 0,5 до 0,7 – заметная, более 0,7 – сильная (заметная) корреляционная связь. Для оценки вероятности наступления события при сравнительном анализе рассчитывалось отношение шансов (ОШ). Значение ОШ приводилось с 95% ДИ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из 482 недоношенных детей, включенных в исследование, 160 (28,9%) были проведены гемотрансфузии эритроцитосодержащих компонентов крови в целях коррекции анемии недоношенных.

Для оценки эффективности проводимых противоанемических профилактических и лечебных мероприятий у детей массой тела при рождении менее 1500 г были отобраны с учетом критериев исключения 482 недоношенных новорожденных, которых разделили на 4 группы (рисунк). Исследуемые

группы детей статистически значимо не отличались по массе и длине тела при рождении, ГВ, оценке по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни (таблица 1).

Группы детей были статистически сопоставимы и не отличались по длительности инвазивной ИВЛ и неинвазивной респираторной терапии, длительности госпитализации, в том числе в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), массе тела и постконцептуальному возрасту (ПКВ) при выписке из стационара (таблица 2).

При проведении корреляционного анализа были выявлены значимые прямые корреляции высокой тесноты по шкале Чеддока между объемом флеботомических потерь и частотой и объемом проводимых трансфузий ЭСК крови ($r = 0,72$, $p = 0,015$ и $r = 0,78$, $p = 0,002$ соответственно).

Частота гемотрансфузий в 3-й и 4-й группах по сравнению с 1-й и 2-й группами была значимо ниже. Между 1-й и 2-й группами, а также 3-й и 4-й группами значимых различий в частоте и общем объеме трансфузий ЭСК выявлено не было (таблица 3).

При проведении анализа эффективности профилактики и лечения РАН у исследуемых групп пациентов выявлено статистически значимое снижение частоты гемотрансфузий в 3-й и 4-й группах по сравнению с 1-й и 2-й группами среди детей с ЭНМТ. Общий объем гемотрансфузий (мл/кг) в течение всего периода лечения в стационаре среди детей с ЭНМТ в 3-й и 4-й группах был значимо меньше, чем в 1-й и 2-й группах ($p < 0,05$) (таблица 3). Между 3-й и 4-й группами детей значимых различий в частоте и общем объеме гемотрансфузий, проводимых в течение госпитализации, не выявлено, в том числе среди новорожденных с ЭНМТ. Возраст детей, при котором проводилась первая гемотрансфузия ЭСК

Таблица 1
Характеристика исследуемых групп пациентов (Me (IQR))

Table 1
Characteristics of the patient groups under study (Me (IQR))

Параметр Parameter	1-я группа (n = 132) Group 1 (n = 132)	2-я группа (n = 189) Group 2 (n = 189)	3-я группа (n = 31) Group 3 (n = 31)	4-я группа (n = 130) Group 4 (n = 130)	p
ГВ, недели Gestational age, weeks	31 (29–32)	30 (28–31)	30 (29–32)	30 (29–32)	0,092
Масса тела при рождении, г Birth weight, grams	1302 (1147–1440)	1240 (980–1430)	1323 (990–1425)	1280 (987–1445)	0,253
Длина тела при рождении, см Body length at birth, cm	38,5 (36–40)	38 (35–40)	38 (35–40)	38 (35–40)	0,582
Оценка по шкале Апгар, 1-я минута, баллы Apgar score at 1 minute, points	6 (4–7)	6 (5–7)	6 (6–7)	6 (5–7)	0,124
Оценка по шкале Апгар, 5-я минута, баллы Apgar score at 5 minutes, points	7 (6–8)	7 (7–8)	7 (7–8)	7 (7–8)	0,176
ЭНМТ, n (%) VLBW, n (%)	112 (84,8)	128 (67,7)	21 (67,7)	85 (65,3)	0,423
ЭНМТ, n (%) ELBW, n (%)	20 (15,2)	61 (32,3)	10 (32,3)	45 (34,7)	0,211
Мальчики, n (%) Boys, n (%)	67 (50,8)	91 (48,1)	17 (54,8)	69 (53,1)	0,115
Девочки, n (%) Girls, n (%)	65 (49,2)	98 (51,9)	14 (45,2)	61 (46,9)	0,285

крови, среди пациентов исследуемых групп значимо не различался.

При проведении сравнительного анализа в исследуемых группах пациентов не было выявлено значимых отличий в частоте полицитемии и некротизирующего энтероколита (НЭК), частоте развития таких исходов, как ретинопатия недоношенных (РН), перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ), внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) и бронхолегочная

дисплазия (БЛД) (таблица 4). ВЖК I и II степени чаще встречались во 2-й и в 3-й группах пациентов по сравнению с 1-й группой, однако данные поражения были диагностированы до проведения первой гемотрансфузии ЭСК крови и, соответственно, не являлись ее следствием. Частота встречаемости полицитемии была значимо выше в 3-й группе пациентов, которым проводилось отсроченное пережатие или сцеживание пуповины. Тем не менее частота проведения

Таблица 2

Сравнительный анализ длительности респираторной терапии, госпитализации, массы тела и ПКВ при выписке из стационара в исследуемых группах пациентов (Me (IQR))

Table 2

A comparative analysis of the duration of respiratory therapy, length of hospital stay, body weight and postconceptional age at discharge from the hospital in the patient groups under study (Me (IQR))

Параметр Parameter	1-я группа (n = 132) Group 1 (n = 132)	2-я группа (n = 189) Group 2 (n = 189)	3-я группа (n = 31) Group 3 (n = 31)	4-я группа (n = 130) Group 4 (n = 130)	p
Длительность инвазивной ИВЛ, ч The duration of invasive mechanical ventilation, hours	102 (66–182)	96 (68–176)	88 (53–164)	92 (52–152)	0,315
Длительность неинвазивной респираторной терапии, ч The duration of non-invasive respiratory therapy, hours	188 (82–396)	196 (93–416)	169 (86–408)	202 (74–421)	0,468
Длительность лечения в ОРИТ, сут The duration of treatment in the intensive care unit, days	26 (15–87)	18 (17–74)	12 (8–27)	17 (10–31)	0,252
Длительность госпитализации, сут The length of hospital stay, days	68 (32–116)	55 (28–86)	50 (37–92)	48 (30–94)	0,418
ПКВ при выписке, нед Postconceptional age at discharge, weeks	39,5 (36,5–40)	38,5 (37–39,5)	38 (37,5–39)	38 (37–38,5)	0,512
Масса тела при выписке, г Body weight at discharge, grams	2354 (1920–2592)	2420 (2116–2518)	2439 (1976–2694)	2406 (2107–2698)	0,316

Таблица 3

Эффективность профилактики и лечения РАН у исследуемых групп пациентов (Me (IQR))

Table 3

The effectiveness of prevention and treatment of early anemia of prematurity (EAP) in the patient groups (Me (IQR))

Параметр Parameter	1-я группа (n = 132) Group 1 (n = 132)	2-я группа (n = 189) Group 2 (n = 189)	3-я группа (n = 31) Group 3 (n = 31)	4-я группа (n = 130) Group 4 (n = 130)	p
Возраст детей при первой гемотрансфузии, сутки The age of infants at the first blood transfusion, days	15,5 (8–36)	16 (8–38)	21 (11–24)	16,5 (12–18)	0,622
Частота гемотрансфузий в течение всего периода госпитализации The number of blood transfusions during the entire hospital stay	2 (1–4)	2 (1–4)	1 (0–2)	1 (0–3)	0,004* $p_{1-3} = 0,048^*$ $p_{2-3} = 0,037^*$ $p_{1-4} = 0,022^*$ $p_{2-4} = 0,031^*$ $p_{3-4} = 0,624$
Частота гемотрансфузий в течение периода госпитализации у детей с ЭНМТ The number of blood transfusions during the hospital stay in ELBW infants	3 (1–4)	2 (1–4)	1 (1–4)	1 (1–4)	0,026* $p_{1-3} = 0,036^*$ $p_{2-3} = 0,024^*$ $p_{1-4} = 0,028^*$ $p_{2-4} = 0,016^*$ $p_{3-4} = 0,512$
Общий объем гемотрансфузий за период госпитализации, мл/кг The total number of blood transfusions during the hospital stay, ml/kg	28,5 (10–73)	22,5 (10–60)	19,5 (15–29,5)	16,5 (15–38)	0,001* $p_{1-3} = 0,028^*$ $p_{1-4} = 0,019^*$ $p_{2-3} = 0,015^*$ $p_{2-4} = 0,006^*$ $p_{3-4} = 0,414$
Общий объем гемотрансфузий за период госпитализации у детей ЭНМТ, мл/кг The total number of blood transfusions during the hospital stay in ELBW infants, ml/kg	35 (10–73)	30 (10–60)	26,5 (15–92)	22,5 (18–38)	0,002* $p_{1-3} = 0,021^*$ $p_{2-3} = 0,036^*$ $p_{1-4} = 0,017^*$ $p_{2-4} = 0,031^*$ $p_{3-4} = 0,716$

Примечание. Здесь и в таблице 4: * – статистически значимые различия показателей ($p < 0,05$)

Note. Here and in Table 4: * – statistically significant differences in the parameters ($p < 0,05$)

операции частичной обменной трансфузии во всех группах значимо не отличалась. Частота оперативного НЭК $\geq$ III степени во всех группах значимо не отличалась. Частота НЭК II стадии была значимо выше в 3-й группе новорожденных, которым проводилось только сцеживание или отсроченное пережатие пуповины без рчЭПО, по сравнению с 1-й и 4-й группами, что не демонстрирует изолированное влияние терапии рчЭПО на развитие НЭК. Значимых различий в общей частоте БЛД (средней и тяжелой форм) во всех группах не было выявлено, однако частота БЛД тяжелой формы была выше в 4-й группе по сравнению с 3-й группой.

Не было выявлено значимых различий между исследуемыми группами при оценке частоты врожденной инфекции (врожденная пневмония и сепсис), РН $\geq$ III степени, ПВЛ, РАН (таблица 4).

Проведен сравнительный анализ влияния терапии рчЭПО на развитие РН и было установлено, что вероятность развития РН $\geq$ II степени в группах пациентов, получавших и не получавших терапию рчЭПО,

значимо не отличаются – ОШ 1,9 (95% ДИ 0,52–6,92), что демонстрирует отсутствие влияния рчЭПО на развитие и прогрессирование РН $\geq$ II степени.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведение трансфузии ЭСК крови является единственным доказанным эффективным методом лечения тяжелой анемии недоношенных. В ряде проводимых исследований отмечено, что гемотрансфузии, в особенности неоднократные, могут приводить к развитию таких неблагоприятных и жизнеугрожающих осложнений у недоношенных новорожденных, как некротизирующий энтероколит и внутрижелудочковые кровоизлияния [13, 14]. Это свидетельствует об актуальности профилактики и терапии РАН как состояния, приводящего к сниженной тканевой перфузии и гипоксии внутренних органов, в частности головного мозга. Именно определение наиболее эффективных способов профилактики РАН является клинически и прогностически

Таблица 4

Сравнительный анализ частоты заболеваний при различных способах профилактики и лечения РАН у исследуемых групп пациентов

Table 4

A comparative analysis of disease incidence in the patient groups undergoing different preventive and treatment measures for EAP

Параметр Parameter	1-я группа (n = 132) Group 1 (n = 132)	2-я группа (n = 189) Group 2 (n = 189)	3-я группа (n = 31) Group 3 (n = 31)	4-я группа (n = 130) Group 4 (n = 130)	p
Врожденная пневмония, n (%) Congenital pneumonia, n (%)	88 (66,7)	126 (66,7)	24 (77,4)	105 (79,5)	0,526
Врожденный сепсис, n (%) Congenital sepsis, n (%)	4 (3)	7 (3,7)	1 (3,2)	6 (4,6)	0,899
РАН, n (%) EAP, n (%)	124 (93,9)	172 (91)	28 (93,3)	124 (95,3)	0,562
Полицилемия, n (%) Polycythemia, n (%)	4 (3)	6 (3,2)	4 (12,9)	2 (1,5)	0,156 $p_{3-4} = 0,003^*$
Частичная обменная трансфузия, n (%) Partial exchange transfusion (PET), n (%)	1 (0,8)	0	1 (3,2)	1 (0,8)	0,232
РН $\geq$ III степени, n (%) Retinopathy of prematurity (ROP) $\geq$ stage III, n (%)	3 (2,3)	7 (3,7)	0	4 (3,1)	0,110
ПВЛ, n (%) Periventricular leukomalacia, n (%)	7 (5,3)	7 (3,7)	1 (3,2)	3 (2,3)	0,379
ВЖК I степени, n (%) Intraventricular hemorrhage (IVH), stage I, n (%)	12 (9,1)	38 (20,1)	7 (22,5)	17 (13,1)	$p_{1-2} = 0,013^*$ $p_{1-3} = 0,015^*$
ВЖК II степени, n (%) IVH, stage II, n (%)	14 (10,6)	4 (2,1)	1 (3,2)	10 (7,7)	$p_{1-2} = 0,024^*$ $p_{2-4} = 0,010^*$
ВЖК III степени, n (%) IVH, stage III, n (%)	0	2 (1,1)	0	1 (0,8)	0,640
НЭК II степени, n (%) Necrotizing enterocolitis (NEC), stage II, n (%)	9 (6,8)	24 (12,7)	6 (19,3)	7 (5,4)	$p_{1-3}, p_{3-4} < 0,001^*$
НЭК $\geq$ III стадии, n (%) NEC $\geq$ stage III, n (%)	0	1 (0,5)	0	2 (1,5)	0,155
БЛД средняя, n (%) Moderate bronchopulmonary dysplasia (BPD), n (%)	9 (6,8)	21 (11,1)	2 (6,4)	12 (9,2)	0,448
БЛД тяжелая, n (%) Severe BPD, n (%)	4 (3)	3 (1,6)	0	8 (6,2)	$p_{3-4} = 0,003^*$
Всего БЛД, n (%) The total number of patients with BPD, n (%)	13 (9,8)	24 (12,7)	2 (6,4)	20 (15,4)	0,124

более важным и первичным, а не стремление к минимизации гемотрансфузий ЭСК крови, которые имеют наибольшее значение как фактор риска развития НЭК и других неблагоприятных состояний и осложнений [15].

Проведенные метаанализы показали, что отсроченное пережатие пуповины (через 60–120 с) после рождения у недоношенных детей в последующем снижает частоту гемотрансфузий. Американским обществом акушерства и гинекологии (ACOG) в 2012 г. были приняты рекомендации по проведению отсроченного пережатия пуповины в течение 60 с и более после рождения ребенка или сцеживания пуповины у недоношенных новорожденных гестационного возраста менее 37 недель [16]. Европейским обществом по перинатальной медицине также рекомендуется проведение отсроченного пережатия пуповины в течение 60 с и более после рождения ребенка [17]. Отсроченное пережатие пуповины на 30 с и более снижает риск смертности у недоношенных новорожденных на 32%, а также значительно увеличивает объем циркулирующей крови новорожденного [18], снижает частоту развития анемии у новорожденных [1, 2, 19], гемотрансфузий ЭСК крови, повышает запасы железа в возрасте 3 и 6 месяцев жизни, снижает частоту НЭК, сепсиса и ВЖК, частоту проведения кардиотонической терапии, а также улучшает показатели неврологического развития в возрасте 2 лет [1, 3, 17, 20–23].

В нашем исследовании также было выявлено значимое снижение частоты и объема гемотрансфузий ЭСК крови у недоношенных детей, которым проводилось сцеживание или отсроченное пережатие пуповины. Средняя частота трансфузий в течение всего периода лечения в стационаре среди детей, которым проводилась процедура сцеживания или отсроченного пережатия пуповины, составила 1, в то время как среди детей, которым данная процедура не проводилась, – 2 и более.

В исследовании Н. Rabe и соавт. среди недоношенных новорожденных менее 33 недель гестации не было выявлено существенных различий при использовании 2 методик (отсроченное пережатие или сцеживание пуповины). В другом исследовании (А.С. Katheria и соавт., 2015), включавшем 154 новорожденных ГВ менее 32 недель, рожденных путем кесарева сечения, демонстрируются преимущества сцеживания перед отсроченным пережатием пуповины. При применении сцеживания пуповины отмечаются более высокий уровень гемоглобина, улучшение показателей гемодинамики в первые 15 ч жизни, увеличение выброса правого желудочка в первые 12 ч жизни, а также становление диуреза в первые 24 ч жизни [24]. Нельзя не отметить неоднородность методологии, а также техники проводимого

сцеживания пуповины в представленных исследованиях. Отмечены также различия в протоколах проведения гемотрансфузий, в частности в исследованиях С. Hosono и соавт. [25] и Н. Rabe и соавт. [1] применялась рестриктивная тактика проведения гемотрансфузии в отличие от S. Alan и соавт. [26]. Выполненный в 2015 г. систематический обзор программы неонатальной реанимационной помощи (International Liaison Committee on Resuscitation) рекомендует проводить отсроченное пережатие пуповины в течение 60 с и более после рождения у доношенных и недоношенных новорожденных вне зависимости от того, требуется ли им проведение реанимационной помощи. Авторы не рекомендуют рутинное применение сцеживания пуповины у недоношенных новорожденных с ЭНМТ в связи с быстрым изменением объема циркулирующей крови после проведения процедуры у таких детей и отсутствием данных об отдаленных последствиях применения этой методики [27]. Авторы исследования рекомендуют использовать методики отсроченного пережатия или сцеживания пуповины, в целях снижения объема флеботомических потерь максимально использовать пуповинную кровь для проведения первичного лабораторного обследования новорожденному, обеспечить недоношенному ребенку адекватную нутритивную поддержку, оптимизировать достаточное поступление железа.

В рандомизированном клиническом исследовании А. Katheria и соавт. [28] приводятся данные об отсутствии статистически значимой разницы в смертности и общем количестве ВЖК между группами недоношенных новорожденных ГВ менее 32 недель, которым проводилось сцеживание или отсроченное пережатие пуповины. Однако частота тяжелых ВЖК ≥ 3 степени была статистически значимо выше в группе детей, которым проводилось сцеживание пуповины, по сравнению с отсроченным пережатием (8% (20/236) и 3% (8/238) соответственно, $p = 0,02$). Предполагается, что высокая скорость трансфузии крови при сцеживании пуповины по сравнению с отсроченным пережатием приводит к повышению скорости мозгового кровотока, что в свою очередь может приводить к более высокому риску развития тяжелых ВЖК у недоношенных новорожденных [29]. Ограничениями применения сцеживания пуповины являются отсутствие стандартизации техники проведения процедуры (кратность, скорость сцеживаний), потенциально высокая нагрузка на прекардиальные сосуды и правые отделы сердца (объем крови сравним при проведении плановых гемотрансфузий, которые проводятся в течение нескольких часов), менее изученная методика в рандомизированных контролируемых исследованиях по сравнению с отсроченным пережатием пуповины. В 2020 г. был опубликован

метаанализ, включивший 19 исследований по оценке эффективности и безопасности сцеживания пуповины у недоношенных новорожденных. В 5 исследованиях ($n = 922$) проводилось сравнение сцеживания и отсроченного пережатия пуповины, в 14 ($n = 1092$) – сцеживания и немедленного пережатия пуповины. При сцеживании в отличие от отсроченного пережатия пуповины значительно повышался риск ВЖК ($\geq$ III степени) (отношение рисков (ОР) 1,95 (95% ДИ 1,01–3,76), $p = 0,05$). При сцеживании в отличие от немедленного пережатия пуповины была меньше частота трансфузии ЭСК крови (ОР 0,56 (95% ДИ 0,43–0,73), $p < 0,001$), но не отмечалось улучшения клинических исходов. Таким образом, на основании имеющихся данных не рекомендуется проводить сцеживание пуповины у глубоко недоношенных новорожденных [30].

В целях профилактики и лечения РАН применяются препараты рЧЭПО, поскольку гипорегенераторный характер гемопоэза является ведущим патогенетическим механизмом развития анемии недоношенных. На эффективность профилактики и лечения рЧЭПО влияют как возраст и длительность терапии препаратом, так и схемы его дозирования [9–11, 31, 32]. Существуют ранняя и поздняя схема назначения препаратов рЧЭПО. Ранняя схема подразумевает начало терапии рЧЭПО до 8 суток жизни, поздняя – после 8 суток жизни. При применении рЧЭПО отмечается повышение ретикулоцитов, концентрации гематокрита и маркеров потребления железа, которое проявляется снижением уровня ферритина [33].

Описана эффективность раннего назначения препаратов рЧЭПО [11]. Тем не менее в настоящее время продолжается дискуссия о целесообразности и положительном влиянии рЧЭПО для профилактики и лечения РАН. В ряде отечественных исследований, посвященных эффективности применения рЧЭПО при лечении и профилактике РАН, было продемонстрировано положительное влияние препарата [34–36]. Исследование М. Crowley и соавт. показало, что назначение рЧЭПО ни в ранние (2–14-е сутки жизни), ни в более поздние (2–3-я недели жизни) сроки, а также сочетание терапии рЧЭПО с препаратами железа, фолиевой кислотой, витамином B_{12} не снижают частоту и общий объем гемотрансфузий у недоношенных новорожденных [37]. По мнению J.S. Von Linder и соавт., терапия рЧЭПО не снижает частоту проведенных гемотрансфузий в течение 1-й недели жизни, однако может быть эффективной для снижения частоты более поздних гемотрансфузий [38]. В связи с тем, что поздние гемотрансфузии могут быть ассоциированы с развитием НЭК, снижение их частоты может являться клинически значимым результатом. В исследовании О. Vesquet

и соавт. [39] получены результаты, что в частоте поздних гемотрансфузий – после 15 суток жизни в группах детей, получавших ($n = 21$) и не получавших рЧЭПО ($n = 27$), значимых различий не выявлено. Единственным фактором, который значимо снижал частоту проведения гемотрансфузий после 15 суток жизни у новорожденных, являлась минимизация объема флеботомических потерь крови при проведении лабораторного исследования и венепункций.

Среди профилактических мер по снижению риска развития анемии большую важность имеет снижение флеботомических потерь за счет минимизации объемов крови для проведения анализов. По данным ряда исследований, в течение первых 2 недель жизни объем флеботомических потерь крови у недоношенных новорожденных насчитывает от 11 до 22 мл/кг/нед [35, 37], что составляет значительное количество, учитывая общий объем циркулирующей крови недоношенного ребенка (90–100 мл/кг). В нашем исследовании было показано, что объем флеботомических потерь статистически значимо коррелирует с частотой ($r = 0,72$, $p = 0,015$) и объемом ($r = 0,78$, $p = 0,002$) проводимых трансфузий ЭСК крови.

Британским протоколом Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children (British Journal of Haematology, 2016) в целях снижения частоты гемотрансфузии не рекомендуется рутинное применение рЧЭПО у недоношенных новорожденных (сила рекомендаций 1, уровень достоверности В) [40]. Однако у недоношенных детей, рожденных в семьях свидетелей Иеговы (организация, запрещенная на территории Российской Федерации), возможно применение рЧЭПО. В 2020 г. опубликовано обновление метаанализов Кохрейн по оценке эффективности раннего назначения рЧЭПО при анемии недоношенных. Авторы делают вывод, что терапия рЧЭПО в качестве профилактики и лечения РАН рутинно не рекомендуется, однако при ее применении значимо снижается частота НЭК, ПВЛ и ВЖК. Раннее назначение эритропоэтина (до 8 суток жизни) не увеличивает риск развития РН [41].

В нашем исследовании была выявлена значимая обратная корреляционная связь умеренной тесноты частоты и объема гемотрансфузий и ГВ ($r = -0,443$, $p < 0,001$, $r = -0,406$, $p = 0,002$ соответственно).

Оценка эффективности профилактических противоанемических мероприятий в нашем исследовании показала, что между группами со сцеживанием и комбинацией сцеживания и терапии рЧЭПО не выявлено значимых отличий в частоте и объеме гемотрансфузий, что демонстрирует преимущество методик сцеживания или отсроченного пережатия пуповины перед терапией рЧЭПО. Значимых различий в исследуемых группах пациентов в частоте ПВЛ, РН $\geq$ III степени, БЛД средней и тяжелой степени,

НЭК, ВЖК различной степени тяжести не было выявлено.

Исследования по применению наиболее оптимальной схемы терапии рЧЭПО продолжаются. В настоящее время завершен набор пациентов в крупное исследование Optimized Erythropoietin Treatment на базе Университета Айовы (США), в которое включены дети ГВ менее 37 недель массой тела при рождении от 1000 до 1500 г, получающие препарат эритропоэтина-альфа по различным схемам. Авторами планируется оценка частоты и объема гемотрансфузий, выживаемости и отдаленных исходов в исследуемых группах пациентов [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, залогом успеха и снижения частоты гемотрансфузий ЭСК крови у недоношенных новорожденных является использование комплекса профилактических технологий, доказавших свою эффективность. Для снижения частоты и уменьшения тяжести анемии всем недоношенным детям с массой тела при рождении менее 1500 г рекомендуется проведение методик сцеживания или отсроченного

перезатяжения пуповины, а также стремление к минимизации объемов крови для лабораторных обследований. Отсутствие различий в частоте и объеме трансфузий у новорожденных, которым проводилась процедура сцеживания пуповины и комбинация сцеживания или отсроченного перезатяжения пуповины и терапии рЧЭПО, демонстрирует преимущество сцеживания или отсроченного перезатяжения пуповины над терапией рЧЭПО. Эффективность и целесообразность рутинного назначения эритропоэтина недоношенным новорожденным остаются спорными вопросами, требующими дальнейшего изучения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Sharafutdinova D.R. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9626-5481>

Balashova E.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3741-0770>

Kirtbaya A.R. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7628-8157>

Ryndin A.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5560-8759>

Golubtsova J.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2288-1721>

Ionov O.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4153-133X>

Литература

1. Rabe H., Diaz-Rossello J.L., Duley L., Dowswell T. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 9 (9): CD003248. DOI: 10.1002/14651858
2. Patel S., Clark E.A., Rodriguez C.E., Metz T.D., Abbaszadeh M., Yoder B.A. Effect of umbilical cord milking on morbidity and survival in extremely low gestational age neonates. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211 (5): 519.e1–7. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.05.037
3. Rabe H., Jewison A., Alvarez R.F. Milking compared with delayed cord clamping to increase placental transfusion in preterm neonates: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2011; 117 (2 Pt 1): 205–11. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181fe46ff
4. Safarulla A.A. Review of Benefits of Cord Milking over Delayed Cord Clamping in the preterm infant and future directions of research. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 30 (24): 2966–73. DOI: 10.1080/14767058.2016.1269319
5. Liyanage S.K., Ninan K., McDonald S.D. Guidelines on Deferred Cord Clamping and Cord Milking: A Systematic Review. *Pediatrics* 2020; 146 (5): e20201429. DOI: 10.1542/peds.2020-1429. PMID: 33087551
6. Fogarty M., Osborn D.A., Askie L., Seidler A.L., Hunter K., Lui K., et al. Delayed vs early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218 (1): 1–18. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.10.231
7. Raju T.N. Timing of umbilical cord clamping after birth for optimizing placental transfusion. *Curr Opin Pediatr* 2013; 25 (2): 180–7. DOI: 10.1097/MOP.0b013e3182835d2a9e
8. Juul S. Erythropoietin in anemia of prematurity. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25 (Suppl 5): 80–4. DOI: 10.3109/14767058.2012.716987
9. Ohls R.K., Kamath-Rayne B.D., Christensen R.D., Wiedmeier S.E., Rosenberg A., Fuller J., et al. Cognitive outcomes of preterm infants randomized to darbepoetin, erythropoietin, or placebo. *Pediatrics* 2014; 133 (6): 1023–30. DOI: 10.1542/peds.2013-4307
10. Ohls R.K., Christensen R.D. Recombinant erythropoietin compared with erythrocyte transfusion in the treatment of anemia of prematurity. *J Pediatr* 1991; 119 (5): 781–8. DOI: 10.1016/s0022-3476(05)80303-8
11. Ohlsson A., Aher S.M. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (9): CD004863. DOI: 10.1002/14651858.CD004863
12. Dallman P.R. Blood and blood-forming tissues. In: Rudolph A., ed. *Pediatrics*. 16th ed. New York: Appleton-Century-Crofts; 1977.
13. Canadian Paediatric Society. Red blood cell transfusions in newborn infants: Revised guidelines. *Paediatr Child Health*. 2015.
14. Whyte R., Kirpalani H. Low versus high haemoglobin concentration threshold for blood transfusion for preventing morbidity and mortality in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (11): CD000512. DOI: 10.1002/14651858
15. Klein H.G., Flegel W.A., Natanson C. Red blood cell transfusion: precision vs imprecision medicine. *JAMA* 2015; 314 (15): 1557–8. DOI: 10.1001/jama.2015.10890
16. Committee on Obstetric Practice, American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion no. 543: timing of umbilical cord clamping after birth. *Obstet Gynecol* 2012; 120 (6): 1522–6. DOI: 10.1097/01.AOG.0000423817.47165.48
17. Sweet D.G., Carnielli V., Greisen G., Hallman M., Ozek E., Plavka R., et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants. *Neonol*

- natology 2013; 103 (4): 353–68. DOI: 10.1159/000349928
18. Baezinger O., Stolkin F., Keel M., von Siebenthal K., Fauchere J.C., Kundu S.D., et al. The influence of the timing of cord clamping on postnatal cerebral oxygenation in preterm neonates: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2007; 119 (3): 455–9. DOI: 10.1542/peds.2006-2725
 19. Takami T., Suganami Y., Sunohara D., Kondo A., Mizukaki N., Fujioka T., et al. Umbilical cord milking stabilizes cerebral oxygenation and perfusion in infants born before 29 weeks of gestation. *J Pediatr* 2012; 161 (4): 742–7.
 20. Katheria A., Blank D., Rich W., Finer N. Umbilical cord milking improves transition in premature infants at birth. *PLoS One* 2014; 9 (4): e94085. DOI: 10.1371/journal.pone.0094085
 21. Katheria A.C., Leone T.A., Woelkers D., Garey D.M., Rich W., Finer N.N. The effects of umbilical cord milking on hemodynamics and neonatal outcomes in premature neonates. *J Pediatr* 2014; 164 (5): 1045–50.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.01.024
 22. Strauss R.G. Anaemia of prematurity: Pathophysiology and treatment *Blood Rev* 2010; 24 (6): 221–5. DOI: 10.1016/j.blre.2010.08.001
 23. Chapman J., Marfurt S., Reid J. Effectiveness of Delayed Cord Clamping in Reducing Postdelivery Complications in Preterm Infants: A Systematic Review. *J Perinat Neonatal Nurs* 2016; 30 (4): 372–8. DOI: 10.1097/JPN.0000000000000215
 24. Katheria A.C., Truong G., Cousins L., Oshiro B., Finer N.N. Umbilical Cord Milking Versus Delayed Cord Clamping in Preterm Infants. *Pediatrics* 2015; 136 (1): 61–9. DOI: 10.1542/peds.2015-0368
 25. Hosono S., Mugishima H., Kitamura T., Inami I., Fujita H., Hosono A., et al. Effect of hemoglobin on transfusion and neonatal adaptation in extremely low-birth-weight infants. *Pediatr Int* 2008; 50 (3): 306–11. DOI: 10.1111/j.1442-200X.2008.02586.x
 26. Alan S., Arsan S., Okulu E., Akin I.M., Kilic A., Taskin S., et al. Effects of umbilical cord milking on the need for packed red blood cell transfusions and early neonatal hemodynamic adaptation in preterm infants born < 1500 g: a prospective, randomized, controlled trial. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014; 36 (8): e493–8. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000143
 27. American Heart Association. Web-based integrated guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care e part 13: neonatal resuscitation. [Электронный ресурс] Доступно по: <https://ECCguidelines.heart.org>. 2015. Ссылка активна на 19.12.2020.
 28. Katheria A.C., Reister F., Essers J., Mendler M., Hummler H., Subramaniam A., et al. Association of Umbilical Cord Milking vs Delayed Umbilical Cord Clamping With Death or Severe Intraventricular Hemorrhage Among Preterm Infants. *JAMA* 2019; 322 (19): 1877–86. DOI: 10.1001/jama.2019.16004
 29. Katheria A.C., Szychowski J.M., Essers J., Mendler M.R., Dempsey E.M., Schmölzer G.M., et al. Early Cardiac and Cerebral Hemodynamics with Umbilical Cord Milking Compared with Delayed Cord Clamping in Infants Born Preterm. *J Pediatr* 2020; 223: 51–6.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.04.010
 30. Balasubramanian H., Ananthan A., Jain V., Rao S.C., Kabra N. Umbilical cord milking in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2020; 105 (6): 572–80. DOI: 10.1136/archdischild-2019-318627
 31. Шарафутдинова Д.Р., Балашова Е.Н., Ионов О.В., Киртбая А.Р., Голубцова Ю.М., Зубков В.В. и др. Эффективность применения различных схем терапии рекомбинантным человеческим эритропоэтином у детей с очень и экстремально низкой массой. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2019; 18 (2): 75–82. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-0-0
 32. Шарафутдинова Д.Р., Балашова Е.Н., Павлович С.В., Ионов О.В., Киртбая А.Р., Ленишкина А.А. и др. Эффективность профилактики и лечения ранней анемии недоношенных у новорожденных детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2017; 16 (4): 13–20. DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-4-13-20
 33. Олс Р., Едер М. Гематология, иммунология и инфекционные болезни. Пер. с англ. Под ред. Румянцев А.Г. М.: Логосфера; 2013.
 34. Демихов В.Г., Дмитриев А.В., Шокев О.А., Демихова Е.В. Ранняя анемия недоношенных: оптимизация стратегии терапии. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2015; 1: 81–7. DOI: 10.17650/2311-1267-2015-1-81-87
 35. Новиков А.В., Морщакова Е.Ф., Дмитриев А.В. Эритропоэтин в комплексном лечении и профилактике анемии у детей при критических состояниях неонатального периода. *Вопросы практической педиатрии* 2006; 1 (4): 43–7.
 36. Пилипенко Ю.Н., Дмитриев А.В., Морщакова Е.Ф. Сравнительная эффективность применения различных доз рекомбинантного человеческого эритропоэтина в профилактике и лечении ранней анемии недоношенных. *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова* 2008; 4: 97–103.
 37. Crowley M., Kirpalani H. A rational approach to red blood cell transfusion in the neonatal ICU. *Curr Opin Pediatr* 2010; 22 (2): 151–7. DOI: 10.1097/MOP.0b013e328336eb3e
 38. Von Lindern J.S., Lopriore E. Management and prevention of neonatal anemia: current evidence and guidelines. *Expert Rev Hematol* 2014; 7 (2): 195–202. DOI: 10.1586/17474086.2014.878225
 39. Becquet O., Guyot D., Kuo P., Pawlotsky F., Besnard M., Papouin M., et al. Respective effects of phlebotomy losses and erythropoietin treatment on the need for blood transfusion in very premature infants. *BMC Pediatr* 2013; 13: 176. DOI: 10.1186/1471-2431-13-176
 40. New H.V., Berryman J., Bolton-Maggs H.B., Cantwell C., Chalmers A., Davies T., et al. Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. *Br J Haematol* 2016; 175 (5): 784–828. DOI: 10.1111/bjh.14233
 41. Ohlsson A., Aher S.M. Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 2 (2): CD004863. DOI: 10.1002/14651858.CD004863.pub6
 42. Клиническое исследование: эффективность терапии эритропоэтином. [Электронный ресурс] Доступно по: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02075970>. Ссылка активна на 19.12.2020.

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 16.02.2021
Принята к печати 15.07.2021

Контактная информация:

Евстратов Дмитрий Андреевич,
врач-гематолог отделения
онкогематологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: Evstratov.D.A@yandex.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-46-50

Частота встречаемости венозных тромбозов у детей и подростков с первично диагностированными лимфомами

Д.А. Евстратов, Л.Х. Андержанова, А.В. Пшонкин, Ю.Г. Аbugова, Л.А. Вавилова, Ю.Ю. Дьяконова, Н.М. Ершов, В.В. Фоминых, Н.В. Мякова, П.А. Жарков

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Наличие злокачественного новообразования повышает риск развития венозных тромбозов (ВТ) как у взрослых, так и у детей. Целью данной работы является определение частоты встречаемости ВТ у детей и подростков с лимфомами. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. В исследование были включены 262 пациента младше 18 лет с первично диагностированными лимфомами, получавшие терапию в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России с 01.01.2013 по 31.12.2019. Анализировали особенности распределения пациентов по возрасту и полу, частоту, кумулятивную вероятность (КВ) выявления, а также различия в локализации, медиане времени выявления симптоматических (сВТ) и асимптоматических эпизодов (аВТ) ВТ, их связь с центральными венозными катетерами (ЦВК). Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы XLSTAT 2020 (Addinsoft, Франция). Медиана возраста составила 11,1 года (межквартильный размах (МКР) 6,5 года – 15 лет), распределение по полу (мальчики:девочки) – 2,2:1. У 65 (24,8%, 95% доверительный интервал (ДИ): 19,6–30) пациентов был диагностирован 71 эпизод ВТ. сВТ среди всех ВТ было 31%. КВ развития сВТ на 400-й день составила 8,1% (95% ДИ: 5,4–12,2), а аВТ – 18,7% (95% ДИ: 14,4–24,2). Медиана времени до диагностики ВТ составила 38 дней (МКР 16,5–91,5 дня). Отмечался тренд в отношении более ранней диагностики сВТ (медиана 23,5 дня, МКР – 17–42 дня), чем аВТ (медиана 62 дня, МКР 14–80 дней), $p = 0,075$. ВТ в 67,6% случаев были связаны с ЦВК. В 1 случае аВТ правого предсердия привел к тромбозам болей легочных артерий (ТЭЛА). ВТ являются частым осложнением у детей и подростков с лимфомами. Большинство эпизодов ВТ являлись асимптоматическими, 1 из которых стал наиболее вероятной причиной ТЭЛА у ребенка. Необходимо проведение дальнейших исследований для поиска факторов риска развития ВТ.

Ключевые слова: венозный тромбоз, дети, подростки, лимфома, тромбоз легочных артерий

Евстратов Д.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (3): 46–50. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-46-50

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 16.02.2021
Accepted 15.07.2021

Incidence of venous thromboembolism in children with primary lymphomas

D.A. Evstratov, L.H. Anderzhanova, A.V. Pshonkin, Yu.G. Abugova, L.A. Vavilova, Yu.Yu. Dyakonova, N.M. Ershov, V.V. Fominykh, N.V. Myakova, P.A. Zharkov

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

Cancer increases the risk of venous thromboembolism (VTE) in adults and children. The aim of our study was to evaluate the incidence of VTE in children and adolescents with lymphomas. The study was approved by the Independent Ethics Committee of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. A retrospective analysis based on medical data of 262 children and adolescents (0–18 years) with primary lymphomas ($n = 262$) who were treated in Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology since 01.01.2013 to 31.12.2019 had been performed. Such parameters as age and sex distribution of patients, the frequency, as well as the cumulative incidence of detection (CI) and differences in localization, the median time of detection of symptomatic (sVTE) and asymptomatic episodes of VT (aVTE), their relationship with central venous catheters (CVC) were analyzed. Statistical processing of the obtained data was carried out using the XLSTAT 2020 program (Addinsoft, France). The median age was 11.1 years (interquartile range (IQR) 6.5–15 years), the ratio of males to females was 2.2:1. There were 71 episodes of VTE in 65 patients (24.8%, 95% confidence interval (CI): 19.6–30). Among all episodes of VTE 31% were defined as sVTE at 400 day CI for sVTE was found to be 8.1% (95% CI: 5.4–12.2) and CI for aVTE – 18.7% (95% CI: 14.4–24.2). The median time to VTE episode was 38 days (IQR 16.5–91.5 days). There was a trend towards an earlier diagnosis of sVTE (median 23.5 days, IQR – 17–42 days) than aVTE (median 62 days, IQR 14–80 days), $p = 0.075$. VTE was CVC-related in 67.7% of all VTE cases. In one case, asymptomatic thrombosis of right atrium led to pulmonary embolism (PE). VTE is a frequent complication in children and adolescents with lymphomas. Most episodes of VTE were asymptomatic, one of which was the most likely cause of PE in the child. Further research is needed to find risk factors for VTE.

Key words: venous thromboembolism, children, adolescents, lymphoma, pulmonary embolism

Evstratov D.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (3): 46–50. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-46-50

Correspondence:
Dmitry A. Evstratov,
MD, Hematologist in oncohematology
department, Dmitry Rogachev National
Medical Research Center of Pediatric
Hematology, Oncology and Immunology,
Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: Evstratov.D.A@yandex.ru

Наличие злокачественного новообразования (ЗНО) повышает риск развития ВТ у детей и у взрослых [1, 2]. Патогенез ВТ у пациентов со ЗНО многофакторный. Во-первых, опухолевые клетки могут продуцировать вещества, обладающие прокоагулянтной и проагрегантной активностью, во-вторых, они могут продуцировать цитокины с провоспалительной и неоангиогенной активностью, в-третьих, может присутствовать инвазия или сдавление сосудистой стенки. Кроме того, при терапии данной группы заболеваний используются потенциально тромбогенные препараты, такие как глюкокортикостероидные гормоны и аспарагиназа [3–5]. В большинстве случаев лечения ЗНО у детей и подростков пациенты нуждаются в продолжительном использовании центрального венозного катетера (ЦВК), что является известным фактором риска развития ВТ [6]. У детей и подростков с онкогематологическими заболеваниями риск развития ВТ зависит от вида ЗНО [7, 8]. У детей и подростков с лимфомами распространенность ВТ и факторы риска их развития изучены недостаточно.

Целью данной работы является определение частоты развития ВТ у детей и подростков с лимфомами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 262 пациента младше 18 лет с первично диагностированными лимфомами, получавшие терапию в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России с 01.01.2013 по 31.12.2019. Исследование поддержано независимым этическим комитетом и одобрено ученым советом НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (протокол №7 от 17.11.2020). Родители пациентов дали свое согласие на использование персональной информации в научно-клинических целях и публикациях.

Критерии включения в исследование: пациенты обоего пола младше 18 лет, впервые установленный диагноз «лимфома», подписанное родителями пациентов добровольное информированное согласие. Критерии исключения: наличие первичного иммунодефицитного состояния, отказ родителей от участия в исследовании, возраст старше 18 лет, пациенты, получавшие предшествующую химиотерапию, кроме циторедуктивной, рецидив лимфомы.

Соотношение мальчики:девочки составило 2,2:1. Медиана возраста составила 11,1 года (межквартильный размах (МКР) 6,6 года – 15 лет). Средний возраст пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ) ($13,3 \pm 3,6$ года) был достоверно больше, чем пациентов с неходжкинскими лимфомами (НХЛ) ($9,6 \pm 4,5$ года), $p < 0,0001$. Эпидемиологические данные представлены в таблице 1.

Включенные в исследование пациенты с ЛХ ($n = 84$) получали терапию по протоколам GPOH-HD-

Таблица 1

Эпидемиологические характеристики детей и подростков с лимфомами

Table 1

Epidemiologic characteristics of children and adolescents with lymphomas

Показатель Characteristic	Число пациентов, n Patients, n	% (95% ДИ) % (95% CI)
Мужской пол Males	179	68,3 (62,7–74)
Женский пол Females	83	31,7 (26–37,3)
I стадия Stage I	8	3,1 (1–5,1)
II стадия Stage II	22	29,4 (23,9–34,9)
III стадия Stage III	85	32,4 (26,8–38,1)
IV стадия Stage IV	92	35,1 (29,3–40,9)
АККЛ ALCL	25	9,5 (6–13,1)
ЛБ BL	90	34,4 (28,6–40,1)
ДКВКЛ DLBCL	23	8,8 (5,4–12,2)
ЛБЛ LBL	26	9,9 (6,3–13,5)
ЛХ HL	84	32 (26,4–37,7)
ПМВКЛ PMBCL	7	2,7 (0,7–4,6)
Редкие лимфомы* Rare Lymphomas*	7	2,7 (0,7–4,6)

Примечание. ДИ – доверительный интервал; АККЛ – анапластическая крупноклеточная лимфома; ЛБ – лимфома Беркитта; ДКВКЛ – диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома; ЛБЛ – лимфобластная лимфома; ПМВКЛ – первичная медиастинальная В-клеточная лимфома. * – 4 пациента с гепатолиенальной Т-клеточной лимфомой, 2 – с подкожной панникулитоподобной Т-клеточной лимфомой, 1 – с В-клеточной неклассифицируемой лимфомой с промежуточными признаками между ДКВКЛ и ЛХ.

Note. CI – confident interval; ALCL – anaplastic large cell lymphoma; BL – Burkitt lymphoma; DLBCL – diffuse large B-cell lymphoma; LBL – lymphoblastic lymphoma; HL – Hodgkin lymphoma; PMBCL – primary mediastinal B-cell lymphoma. * – 4 patients with hepatosplenic T-cell lymphoma, 2 patients with subcutaneous panniculitic T-cell lymphoma, 1 patient with gray zone lymphoma with features of DLBCL and HL.

2002 и EuroNet-phl-c1 [9, 10]. Дети с АККЛ ($n = 25$) – по протоколу, основанному на ALCL99, в случае высокого риска рецидива – с добавлением кризотиниба [11]. Пациенты с ЛБ ($n = 90$) и ДКВКЛ ($n = 23$) лечились по протоколу В-НХЛ-2010М [12]. Дети с ПМВКЛ ($n = 7$) до 2015 г. получали терапию по протоколу В-НХЛ-2010М, а позже – по схеме DA-EPOCH-R [13]. Пациенты с редкими лимфомами ($n = 7$) получали разнородную терапию [14]. Стадирование ЛХ проводилось по системе Ann Arbor, а НХЛ – по Murphy [15, 16].

За ВТ принимали тромбоз глубоких вен (ТГВ), правого предсердия и тромбозомболию легочной артерии (ТЭЛА).

Тромбоз считался симптоматическим (сВТ), если у пациента были выявлены клинические признаки ВТ. Если же ВТ был диагностирован при скрининге или плановом инструментальном исследовании и при этом у пациента отсутствовали симптомы, характерные для ВТ, то он считался асимптоматическим (аВТ).

В качестве объективного подтверждения ВТ принимали результаты мультиспиральной компьютерной томографии с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансной томографии с внутривенным

контрастированием и ультразвуковых исследований (доплерография и эхокардиография).

За начальную точку наблюдения был принят первый день специфической терапии. Если ВТ был выявлен до момента начала противоопухолевой терапии, то считалось, что ВТ был выявлен на день 0. Пациенты наблюдались до момента рецидива или смерти, медиана времени наблюдения составила 2,3 года (МКР 0,8–4 года). Пациенты, получавшие трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток от аллогенного донора ($n = 9$), цензурировались на день +100 от миелоинфузии.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы XLSTAT 2020 (Addinsoft, Франция). Сравнение количественных переменных проводилось методом Манна–Уитни. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Оценку вероятности развития ВТ проводили методом исследования кумулятивной вероятности (КВ) с указанием 95% ДИ. Различия в КВ между группами оценивались методом Gray.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За выбранный период наблюдения был выявлен 71 эпизод ВТ у 65 пациентов (24,8%, 95% ДИ: 19,6–30). На 400-й день наблюдения КВ выявления ВТ составила 25,6% (95% ДИ: 20,7–31,6) (рисунки А). Двадцать два эпизода ВТ были симптоматическими (31% всех эпизодов ВТ; 95% ДИ: 22–41,7), 49 – асимптоматическими. КВ развития сВТ на 400-й день наблюдения составила 8,1% (95% ДИ: 5,4–12,2), а аВТ – 18,7% (95% ДИ: 14,4–24,2) (рисунки Б, В).

КВ развития ВТ у пациентов с ЛХ (24,4%, 95% ДИ: 16,7–35,8) и НХЛ (26%, 95% ДИ: 20,2–33,5) достоверно не отличалась, $p = 0,7$. Также не было достоверных различий в КВ сВТ у пациентов с НХЛ (6,8%, 95% ДИ: 3,9–11,8) и ЛХ (10,7%, 95% ДИ: 5,8–19,9), $p = 0,28$.

Медиана времени до диагностики ВТ составила 38 дней (МКР 16,5–91,5 дня). Отмечался тренд в отношении более ранней диагностики сВТ (медиана 23,5 дня, МКР – 17–42 дня), чем аВТ (медиана 62 дня, МКР 14–80 дней), $p = 0,075$. У 6 пациентов ВТ был диагностирован в точке «0», в 5 случаях ВТ был асимптоматическим. Локализация ВТ представлена в таблице 2.

На долю комбинированных эпизодов ВТ приходилось 4% ($n = 3$). В 2 случаях комбинированный ВТ был представлен тромбозом в бассейне верхней полой вены и нижней полой вены, в 1 случае – тромбозом в бассейне верхней полой вены, в правом предсердии и ТЭЛА. Таким образом, на долю ТЭЛА пришлось 8,5% (95% ДИ: 2–15) всех случаев ВТ. Клинически значимая ТЭЛА была выявлена только в 2 случаях.

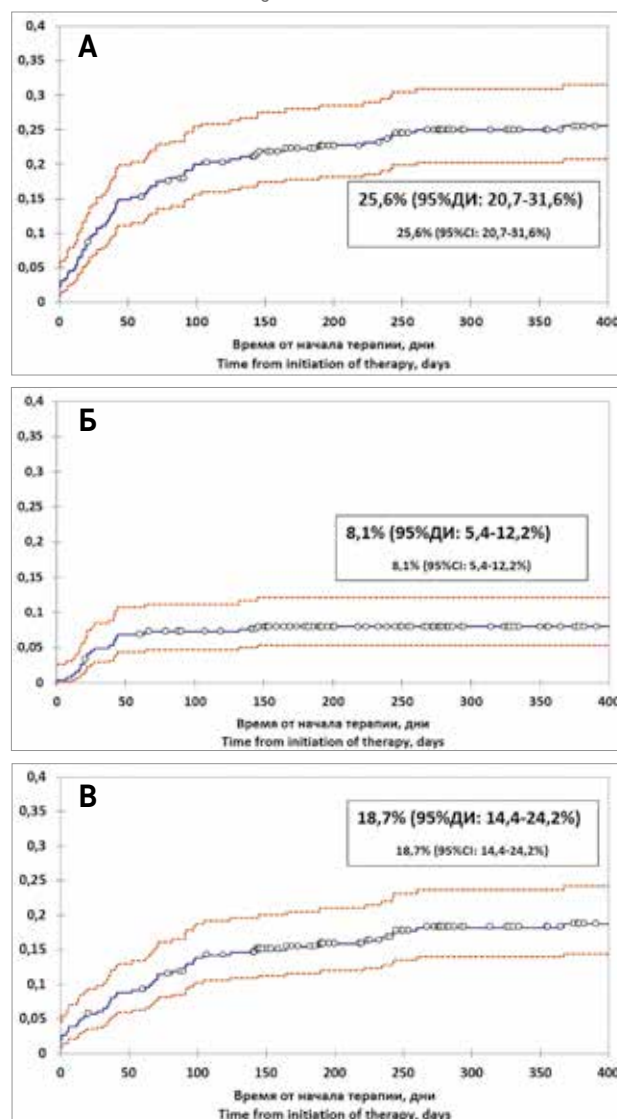
ЦВК был установлен у 98% пациентов. В 67,6% случаев ВТ был связан с ЦВК. Среди аВТ ЦВК-ас-

Рисунок

А – КВ развития ВТ у детей и подростков с лимфомами; Б – КВ развития сВТ у детей и подростков с лимфомами; В – КВ развития аВТ у детей и подростков с лимфомами
95% ДИ обозначен на рисунках красной прерывистой линией

Figure 5

A – cumulative incidence of venous thromboembolism in children and adolescents with lymphomas; Б – cumulative incidence of symptomatic venous thromboembolism in children and adolescents with lymphomas; В – cumulative incidence of asymptomatic venous thromboembolism in children and adolescents with lymphomas
The 95% CI is shown in the figures with the red dashed line



социированных тромбозов было 71,4% (95% ДИ: 58,8–84,1), а среди сВТ – 59,1% (95% ДИ: 38,5–79,6). ЦВК-ассоциированные ВТ были диагностированы достоверно позже (медиана 47,5 дня, МКР 24,2–99,5 дня), чем ВТ, не связанные с ЦВК (медиана 20 дней, МКР – 2,5–43 дня), $p = 0,005$.

У 6 пациентов развился второй эпизод ВТ (4 аВТ и 2 сВТ). Во всех случаях ВТ развился в другой вене. Нарастания размеров аВТ с развитием характерной картины венозной недостаточности не было зарегистрировано ни в одном случае. В 1 случае была диагно-

Таблица 2
Локализация ВТ у детей и подростков с лимфомами
Table 2
VTE localisation in children and adolescents with lymphomas

Локализация Localisation	сВТ Symptomatic VTE		аВТ Asymptomatic VTE	
	n	% (95% ДИ) % (95% CI)	n	% (95% ДИ) % (95% CI)
Бассейн воротной вены The portal vein	0	0	3	6,1 (0–13)
Бассейн верхней полой вены The superior vena cava	11	50 (29–71)	28	57,1 (43,3–71)
Комбинированный ВТ Combined VTE	1	4,5 (0–13)	2	4,1 (0–9,6)
Бассейн нижней полой вены The inferior vena cava	5	23 (5–40)	4	8,2 (0,5–15,8)
Правое предсердие The right atrium	1	4,5 (0–13)	9	18,4 (7,5–29,2)
Тромбоз центральных венозных синусов Cerebral venous sinus thrombosis	2	9 (0–21)	0	0
ТЭЛА Pulmonary embolism	2	9 (0–21)	3	6,1 (0–13)

стирована симптоматическая ТЭЛА через 3 дня после диагностики флотирующего тромба правого предсердия.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Когорта пациентов была сформирована таким образом, чтобы максимально исключить влияние дополнительных факторов на развитие ВТ. В данном исследовании нами было показано, что частота ВТ у детей с лимфомами достигает 24,8% (95% ДИ: 19,6–30%), что в целом соответствует ранее опубликованным данным с менее селектированной выборкой пациентов детского возраста [8]. Сходно с ранее полученными результатами, в выборке первичных пациентов большинство эпизодов ВТ носили асимптоматический характер и были выявлены в ходе рутинного инструментального обследования. По-видимому, этим можно объяснить различия в частоте ВТ в нашей работе и наиболее крупных исследованиях зарубежных коллег. Так, в работе U. Athale и соавт. частота тромбоза у детей с различными видами лимфом составила 12% (95% ДИ: 5,6–21), включая 1 эпизод артериального тромбоза нисходящей аорты, однако в данном исследовании авторы не учитывали результаты рутинных ультразвуковых исследований и было описано лишь 2 эпизода аВТ – правого предсердия и нисходящей аорты, которые были выявлены при плановом эхокардиографическом исследовании [17]. В исследовании А.С. Федоровой и соавт. частота ВТ у детей, подростков и молодых взрослых с лимфомами составляла $5,5 \pm 1\%$, учитывались только сВТ [18].

Действительно, частота выявления аВТ будет напрямую зависеть от локальной практики – в учреж-

дениях с налаженным рутинным инструментальным контролем она будет ожидаемо выше. Кроме того, частота аВТ будет зависеть от частоты и длительности использования ЦВК, что также продемонстрировано в текущем исследовании, так, в нашей работе ЦВК использовался у 98% пациентов.

аВТ в сосудах внутренних органов и правом предсердии могут потенциально являться источником тромбозмболии или угрожать нарастанием размеров тромба с развитием клинически значимого поражения этих органов. В нашей выборке у 1 пациентки был выявлен асимптоматический флотирующий тромб правого предсердия, а через 3 дня развилась клиническая картина ТЭЛА. Особого интереса заслуживает тот факт, что аВТ могут возникать и на фоне проводимой антикоагулянтной терапии [19]. По-видимому, часть аВТ представлена тромботическими наложениями, формирующимися на трубке ЦВК, и не являются истинными тромбозами [20, 21]. Безусловно, определение показаний к проведению вторичной антитромботической профилактики и оценка ее эффективности, особенно в случаях аВТ, требуют проведения дополнительного анализа, выходящего за пределы текущей работы.

В нашем исследовании медиана времени до выявления ВТ составила 38 дней. Поскольку пациенты с разными типами лимфом получали терапию по разным протоколам, мы посчитали деление на этапы терапии для всей когорты пациентов некорректным. Тем не менее половина всех эпизодов была диагностирована до 38 дней от начала терапии, что как раз приходится на этап индукции ремиссии.

У 8% (95% ДИ: 4,7–11,3) пациентов был диагностирован хотя бы 1 эпизод сВТ. Частота сВТ сопоставима с данными более ранних исследований [17, 18]. Доля ЦВК-ассоциированных тромбозов среди сВТ была меньше, чем среди аВТ, однако эти различия не достигли необходимого уровня достоверности. КВ выявления аВТ через 400 дней была выше (18,7%, 95% ДИ: 14,4–24,2), чем сВТ (8,1%, 95% ДИ: 5,4–12,2%). Из рисунков Б и В видно, что график КВ сВТ выходит на плато на 145-й день, в то время как график сВТ – на 367-й день. В среднем сВТ были диагностированы раньше, чем аВТ, однако статистически значимых различий не было получено, что может быть объяснено относительно небольшой выборкой.

Несмотря на преобладание аВТ, сВТ с клинической точки зрения являются наиболее значимыми. У 1 пациента в нашей выборке развился ЦВК-ассоциированный сВТ правого предсердия. По данным эхокардиографии тромб занимал 1/2 объема правого предсердия, что привело к резкой синусовой тахикардии, купированной на фоне лизиса тромба.

В нашем исследовании симптоматическая ТЭЛА была выявлена у 2 пациентов. В обоих случаях основной симптоматикой было развитие дыхательной недостаточ-

ности. Необходимо отметить, что в 1 из вышеописанных случаев наиболее вероятной причиной эмболии мог послужить АВТ правого предсердия, что подчеркивает актуальность рутинного ультразвукового мониторинга сердечной деятельности. Тем не менее в обоих случаях пациенты не нуждались в проведении реанимационных мероприятий и не требовали перевода в отделение реанимации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные нами эпидемиологические особенности подчеркивают актуальность исследования причин и факторов риска ВТ у детей с лимфомами. Мы считаем необходимым проведение дальнейших исследований, направленных на поиск потенциальных факторов риска, а также разработки оптимальных протоколов

анти тромботической терапии и профилактики у детей со ЗНО.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Evstratov D.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2801-7421>
Anderzhanova L.H. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3247-8688>
Pshonkin A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>
Abugova Yu.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5201-6475>
Vavilova L.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7959-3512>
Dyakonova Yu.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8725-7532>
Ershov N.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2677-367X>
Fominykh V.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2294-0821>
Myakova N.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4779-1896>
Zharkov P.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>

Литература

- Walker A.J., Grainge M.J., Card T.R., West J., Ranta S., Ludvigsson J.F. Venous thromboembolism in children with cancer - a population-based cohort study. *Thromb Res* 2014; 133 (3): 340-4.
- Khorana A.A., Connolly G.C. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27 (29): 4839-47.
- Noble S., Pasi J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer* 2010; 102 (Suppl 1): S2-9.
- Huerta C., Johansson S., Wallander M.A., García Rodríguez L.A. Risk factors and short-term mortality of venous thromboembolism diagnosed in the primary care setting in the United Kingdom. *Arch Intern Med* 2007; 167 (9): 935-43.
- Goyal G., Bhatt V.R. L-asparaginase and venous thromboembolism in acute lymphocytic leukemia. *Future Oncol* 2015; 11 (17): 2459-70.
- Ullman A.J., Marsh N., Mihala G., Cooke M., Rickard C.M. Complications of Central Venous Access Devices: A Systematic Review. *Pediatrics* 2015; 136 (5): e1331-44.
- Athale U., Siciliano S., Thabane L., Pai N., Cox S., Lathia A., et al. Epidemiology and clinical risk factors predisposing to thromboembolism in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51 (6): 792-7.
- Жарков П.А., Морозова Д.С., Гобадзе Д.А., Евстратов Д.А., Федорова Д.В., Жарикова Л.И. и др. Тромбозы глубоких вен у детей с заболеваниями крови. *Онкогематология* 2019; 14 (1): 20-30.
- Евстратов Д.А., Мякова Н.В., Пшонкин А.В., Аbugova Ю.Г., Дьяконова Ю.Ю., Радыгина С.А. и др. Эффективность и токсичность терапии детей и подростков с лимфомой Ходжкина по протоколу GPOH-HD-2002. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2019; 18 (1): 49-54.
- [Электронный ресурс] Доступно по: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00433459>. Ссылка активна на 15.07.2021.
- Le Deley M.C., Rosolen A., Williams D.M., Horibe K., Wrobel G., Attarbaschi A., et al. Vinblastine in children and adolescents with high-risk anaplastic large-cell lymphoma: results of the randomized ALCL99-vinblastine trial. *J Clin Oncol* 2010; 28 (25): 3987-93.
- Maschan A., Myakova N., Aleinikova O., Abugova Y., Ponomareva N., Belogurova M., et al. Rituximab and reduced-intensity chemotherapy in children and adolescents with mature B-cell lymphoma: interim results for 231 patients enrolled in the second Russian-Belorusian multicentre study B-NHL-2010M. *Br J Haematol* 2019; 186 (3): 477-83.
- Аbugova Ю.Г., Мякова Н.В., Абрамов Д.С., Дьяконова Ю.Ю., Фоминых В.В., Евстратов Д.А. и др. Результаты мультицентрового исследования лечения пациентов детского возраста с впервые установленной первичной медиастинальной В-клеточной лимфомой по протоколам В-НХЛ-М-10 и Da-EPOCH-R. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2019; 18 (1): 43-8.
- PDQ® Pediatric Treatment Editorial Board. PDQ Childhood Non-Hodgkin Lymphoma Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Updated 2.12.2020. Available at: <https://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/child-nhl-treatment-pdq>. Accessed 2.12.2020. [PMID: 26389181]
- Lister T.A., Crowther D., Sutcliffe S.B., Glatstein E., Canellos G.P., Young R.C., et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989; 7 (11): 1630-6.
- Murphy S.B., Fairclough D.L., Hutchison R.E., Berard C.W. Non-Hodgkin's lymphomas of childhood: an analysis of the histology, staging, and response to treatment of 338 cases at a single institution. *J Clin Oncol* 1989; 7 (2): 186-93.
- Athale U.H., Nagel K., Khan A.A., Chan A.K. Thromboembolism in children with lymphoma. *Thromb Res* 2008; 122 (4): 459-65.
- Фёдорова А.С., Дмитриев В.В., Липай Н.В., Марковец А.Ф., Бегун И.В., Дмитриев Е.В. Венозные тромбозы у детей, подростков и молодых взрослых больных лимфомами: частота развития, характеристика, факторы риска и влияние на прогноз. *Онкогематология* 2018; 13 (2): 9-20.
- Жарков П.А. Анти тромботическая терапия и профилактика тромбозов глубоких вен у детей с гемобластомами и синдромами костномозговой недостаточности. Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2019.
- Фёдорова Д.В., Жарков П.А., Пшонкин А.В. Тромботические наложения на центральных венозных катетерах как фактор риска развития катетер-ассоциированных тромбозов глубоких вен. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2016; 15 (2): 20-6.
- Boddi M., Villa G., Chiostrì M., De Antonis F., De Fanti I., Spinelli A., et al. Incidence of ultrasound-detected asymptomatic long-term central vein catheter-related thrombosis and fibrin sheath in cancer patients. *Eur J Haematol* 2015; 95 (5): 472-9.

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 11.05.2021
Принята к печати 12.07.2021

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-52-59

Дисфункция эндотелия у пациентов с наследственным сфероцитозом и β -талассемией

Я.М. Чуйко¹, Е.А. Серёгина^{2,3}, Т.А. Вуймо^{2,3}, А.В. Полетаев²,
Н.С. Сметанина²

¹ФГАУ ВО «Российский национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, Москва

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

³ФГБУН Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, Москва

Контактная информация:

Серёгина Елена Александровна, научный
сотрудник лаборатории клинического
гемостаза ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: elserereg@inbox.ru

Пациенты с наследственным сфероцитозом и β -талассемией характеризуются повышенным риском тромбоза по сравнению с общей популяцией. Развитие гиперкоагуляции может быть связано с эндотелиальной дисфункцией. Целью данного исследования является оценка состояния свертывания крови и эндотелия у детей с наследственным сфероцитозом и β -талассемией. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Состояние системы гемостаза у 18 детей с наследственным сфероцитозом (10 мальчиков и 8 девочек от 1 до 13 лет) и 8 детей с β -талассемией (4 мальчика и 4 девочки от 3 до 8 лет) оценивали с использованием стандартных времен свертывания (активированное частичное тромбопластиновое время – АЧТВ, тромбиновое время – ТВ, протромбиновый индекс – ПИ), концентрации фибриногена и маркеров дисфункции эндотелия: концентраций эндотелина-1 и тромбомодулина. Пациенты с наследственным сфероцитозом были разделены на 2 подгруппы: во время гемолитического кризиса ($n = 11$) и вне гемолитического кризиса ($n = 7$). Пациентов с β -талассемией разделили на 3 подгруппы в зависимости от тяжести заболевания: большая, промежуточная и малая формы. Значения АЧТВ, ТВ и ПИ не различались между подгруппами. Мы обнаружили снижение концентрации фибриногена у пациентов с тяжелым течением заболевания: во время гемолитического кризиса при наследственном сфероцитозе ($1,9 \pm 0,3$ мг/мл при референтном диапазоне 2–3,9 мг/мл) и при большой форме β -талассемии ($1,8 \pm 0,3$ мг/мл при референтном диапазоне 2–3,9 мг/мл). Это может быть вызвано потреблением фибриногена при активном гемолизе. Содержание тромбомодулина было повышено у всех пациентов с наследственным сфероцитозом, но медианное значение было выше у пациентов с кризом (6665 пг/мл против 5976 пг/мл при референтном диапазоне 275–909 пг/мл). У пациентов с β -талассемией содержание тромбомодулина было значительно повышено при большой и промежуточной формах (6389 ± 537 пг/мл и 6804 ± 120 пг/мл соответственно) по сравнению с малой формой (2727 ± 213 пг/мл). Однако и при малой форме β -талассемии концентрация тромбомодулина все еще была выше нормального диапазона. Концентрация эндотелина-1 была повышена у 55% пациентов с наследственным сфероцитозом во время кризиса и 43% больных вне криза. В целом содержание эндотелина-1 было значительно повышено у пациентов с большой и промежуточной формами β -талассемии (при малой форме соответствовало референтным значениям) по сравнению с пациентами с наследственным сфероцитозом даже во время криза ($2,33 \pm 2,89$ фмоль/мл и $0,95 \pm 0,35$ фмоль/мл соответственно). Содержание тромбомодулина и эндотелина-1 выявляет дисфункцию эндотелия у детей с гемолизом, что может быть одной из причин прокоагулянтного состояния. Более резкие изменения наблюдаются при большей интенсивности гемолиза: у пациентов с наследственным сфероцитозом во время гемолитического кризиса и у больных с большой и промежуточной формами β -талассемии.

Ключевые слова: гемостаз, наследственный сфероцитоз, β -талассемия, эндотелиальная дисфункция, дети, тромбомодулин, эндотелин-1, гемолиз

Чуйко Я.М. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (3): 52–59.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-52-59

Endothelial dysfunction in patients with hereditary spherocytosis and β -thalassemia

Ya.M. Chuyko¹, E.A. Seregina^{2,3}, T.A. Vuimo^{2,3}, A.V. Poletaev², N.S. Smetanina²

¹Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

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

³Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences Moscow

Patients with hereditary spherocytosis and β -Thalassemia are characterized by the increased risk of thrombosis. The early manifestation of thrombotic complications can occur even in childhood especially after surgery. Hypercoagulability can be associated with endothelial dysfunction. The aim of this study was to investigate the hemostatic state and endothelial function in children with hereditary spherocytosis and β -thalassemia. The study was approved by the Independent Ethics Committee of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. The hemostatic status of 18 children (10 boys and 8 girls from 1 to 13 years) with hereditary spherocytosis and of 8 children (4 boys and 4 girls from 3 to 8 years) with β -thalassemia was assessed using clotting times (activated partial thromboplastin time – APTT, thrombin time – TT, prothrombin time PT), fibrinogen levels and markers of endothelium dysfunction: endothelin-1 and thrombomodulin levels. Patients with hereditary spherocytosis were divided into 2 groups: during the hemolytic crisis (11 patients) and without the hemolytic crisis (7 patients). Patients with β -Thalassemia were divided into 3 groups: β -thalassemia major, β -thalassemia intermedia and β -thalassemia minor. APTT, TT and PT were not changed significantly between groups. We find the decreased fibrinogen levels in patients with severe condition: in hereditary spherocytosis patients during hemolytic crisis (1.9 ± 0.3 ng/ml with normal range 2–3.9 ng/ml) and in β -thalassemia major patients (1.8 ± 0.3 ng/ml with normal range 2–3.9 ng/ml). This could be caused by consumption of fibrinogen during acute hemolysis. The Thrombomodulin levels were increased in all hereditary spherocytosis patients, but median value was higher in group with hemolytic crisis (6665 pg/ml vs 5976 pg/ml with normal value 275–909 pg/ml) indicating endothelium dysfunction and activation of blood clotting. In β -thalassemia patients Thrombomodulin levels were more elevated in β -thalassemia major and β -thalassemia intermedia (6389 ± 537 pg/ml vs 6804 ± 120 pg/ml) compared to β -thalassemia minor (2727 ± 213 pg/ml) which is still higher than normal range. Endothelin-1 levels were elevated on 55% with hereditary spherocytosis patients during crisis vs 43% without. In general Endothelin-1 levels were more elevated in β -thalassemia patients (were normal in β -thalassemia minor) vs hereditary spherocytosis patients (2.33 ± 2.89 fmol/ml vs 0.95 ± 0.35 fmol/ml). Thrombomodulin and endothelin-1 levels revealed endothelium dysfunction in children with hemolysis. More dramatic changes observed in severe condition: in hereditary spherocytosis patients during hemolytic crisis and in β -thalassemia major and β -thalassemia intermedia patients.

Key words: hemostasis, hereditary spherocytosis, β -thalassemia, endothelial dysfunction, children, thrombomodulin, endothelin-1, hemolysis

Chuyko Ya.M., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (3): 52–59.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-52-59

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 11.05.2021

Accepted 12.07.2021

Correspondence:

Elena A. Seregina,
a Research Associate of the Laboratory
of Clinical Hemostasis, Dmitry Rogachev
National Medical Research Center
of Pediatric Hematology, Oncology and
Immunology, Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samoy Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: elsereg@inbox.ru

Наследственный сфероцитоз (НС) и β -талассемия – это наследственные гемолитические анемии, которые объединяет общий синдром – внутриклеточный гемолиз. Однако механизм возникновения гемолиза различный. В основе патогенеза НС лежит аномалия каркасных белков мембраны эритроцита, в связи с чем нарушается эластичность этих клеток. При β -талассемии вследствие дисбаланса глобиновых цепей происходит окислительное повреждение внутреннего слоя клеточной мембраны с нарушением деформируемости эритроцитов. Эти изменения, как при НС, так и при β -талассемии, приводят к элиминации эритроцитов из кровотока.

Клиническая картина у пациентов с гемолитической анемией разнообразна: от бессимптомного носительства, хронического компенсированного гемолиза и до тяжелой гемолитической анемии, требующей заместительных трансфузий донорских эритроцитов, а иногда и脾эктомии. Многие исследователи обращают внимание на нарушения в системе свертывания крови, которые могут приводить к различным осложнениям, в том числе к тромбозам, кардиологическим нарушениям и легочной недостаточности [1–8].

Механизмы, сопутствующие гиперкоагуляции при большой и промежуточной формах β -талассемии, включают в себя активацию тромбоцитов,

аномальную экспрессию молекул адгезии на эндотелиальных клетках сосудов, дисфункцию печени, повышение количества прокоагулянтных поверхностей и циркулирующих микровезикул в связи с аномалией эритроцитов [6, 9–13]. Гиперкоагуляция у пациентов с этими формами β -талассемии может наблюдаться с детского возраста [14].

Несмотря на различные механизмы возникновения гемолиза, при НС гиперкоагуляцию связывают с аналогичными, что и при β -талассемии, причинами, это активация тромбоцитов, наличие микровезикул, высвобождающихся в процессе лизиса эритроцитов, эндотелиальные нарушения и расстройство микроциркуляции [1, 2, 4, 5, 15–18]. Тем не менее основной механизм развития гиперкоагуляции при β -талассемии и НС остается в значительной степени неясным.

Риск развития тромбоза при гемолитических анемиях возрастает после хирургических вмешательств, в особенности –脾эктомии [18, 19].

До сих пор одним из вопросов остается возможность оценки функции эндотелия с точки зрения нарушений системы гемостаза. Эндотелиальные клетки выстилают кровеносные сосуды и играют важную роль в том числе и в гемостазе. Эндотелий содержит в себе ряд трансмембранных белков и рецепторов, а также способен накапливать и синте-

зировать большое количество биологически активных веществ, участвующих в системе свертывания крови. Последние исследования показывают, что нарушение нормальной функции эндотелия напрямую приводит к развитию сердечно-сосудистых заболеваний [20].

Эндотелиальная дисфункция может играть не последнюю роль в нарушении системы гемостаза у детей с гемолитическими анемиями. Традиционно используемые коагулологические методы диагностики состояния свертывающей системы, за исключением концентрации фибриногена [5], не обладают достаточной чувствительностью для характеристики механизмов изменения свертывания крови при гемолитических анемиях, однако сообщается о гиперкоагуляции, детектируемой с помощью интегральных тестов гемостаза [21, 22]. Тем не менее вопрос о механизме развития этих нарушений и вкладе в него эндотелиальной функции остается открытым. Данная работа посвящена оценке состояния эндотелия у детей с НС и β -талассемией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование одобрено независимым этическим комитетом (выписка из протокола №10/2014) и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Пациенты

В исследование включены 18 пациентов с НС (10 мальчиков и 8 девочек в возрасте от 1 до 13 лет, медиана возраста 6 лет), все до проведения спленэк-

томии. Пациенты были разделены на 2 подгруппы в зависимости от интенсивности гемолиза: в состоянии гемолитического криза (11 пациентов, из них 6 мальчиков и 5 девочек в возрасте от 1 до 11 лет) и вне гемолитического криза (7 пациентов, из них 4 мальчика и 3 девочки в возрасте от 2 до 13 лет). Диагноз НС у всех пациентов был установлен в соответствии с клиническими рекомендациями [23]. В исследование также были включены пациенты с β -талассемией: 4 – с большой формой (2 мальчика и 2 девочки от 3 до 7 лет, медиана возраста 4 года), 2 – с промежуточной формой (1 мальчик 6 лет и 1 девочка 7 лет), 2 – с малой формой (1 мальчик 6 лет и 1 девочка 8 лет). Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в таблице. Пациенты с большой формой β -талассемии не получали адекватную заместительную терапию донорскими эритроцитами (гемоглобин до трансфузии у всех пациентов был менее 85 г/л), что сопровождалось сохранением интенсивного гемолиза, выраженной гепатоспленомегалией. На исследование кровь у этих детей забиралась перед началом очередной заместительной трансфузии (примерно через 4–6 нед после проведенной трансфузии). Пациентам с промежуточной формой β -талассемии проводили фармакологическую стимуляцию синтеза фетального гемоглобина, что обеспечивало субнормальное содержание гемоглобина в кровотоке.

Для определения референтных значений проводилось исследование концентрации тромбомодулина и эндотелина-1 у 20 здоровых взрослых добровольцев (5 мужчин и 15 женщин в возрасте от 18 до 30 лет, медиана возраста 24 года).

Таблица

Концентрация гемоглобина, билирубина и активность лактатдегидрогеназы у пациентов с НС и β -талассемией

Table

The levels of hemoglobin and bilirubin and the activity of lactate dehydrogenase in patients with hereditary spherocytosis (HS) and β -thalassemia

Параметр Parameter	Гемоглобин, г/л (норма 115–138 г/л) Hemoglobin, g/L (normal range: 115 – 138 g/L)	Билирубин общий, мкмоль/л (норма 1–17 мкмоль/л) Total bilirubin, μ mol/L (normal range: 1 – 17 μ mol/L)	Билирубин прямой, мкмоль/л (норма 0–3,4 мкмоль/л) Direct bilirubin, μ mol/L (normal range: 0 – 3.4 μ mol/L)	Лактатдегидрогеназа, Ед/л (норма 100–280 Ед/л) Lactate dehydrogenase, U/L (normal range: 100–280 U/L)
НС HS				
Состояние криза During a crisis	58–116	16–279	4,2–10,8	288–3156
Вне криза Without a crisis	104–166	6–83	2,4–8,2	155–271
Статистическая значимость различий Statistical significance of differences	$p = 0,02$	$p = 0,04$	$p = 0,03$	$p = 0,001$
β -талассемия* β -thalassemia*				
Большая форма β -thalassemia major	64–99	28–51	9–13	194–319
Промежуточная форма β -thalassemia intermedia	93–113	20–37	6–13	265–317
Малая форма β -thalassemia minor	107–119	10–22	4–6	224–236

Примечание. Данные представлены в виде минимального и максимального значений показателя в группе. * – значимость различий сложно оценить из-за малой выборки

Note. The data are presented as minimal and maximal values in a group. * – it is difficult to assess the significance of differences due to a small sample size

Реагенты

В исследовании были использованы следующие реагенты: SynthASil, RecombiPlasTin 2G, QFA-Fibrinogen, Thrombin Time (HemosIL, Instrumentation Laboratory, Massachusetts, США), набор реагентов Endothelin-1 Elisa kit, (BIOMEDICA, Австрия), набор реагентов Trombomodulin Elisa kit (Cloud Clone, США).

Забор крови и пробоподготовка

Кровь у пациентов забиралась в пробирку Monovette 3 мл с 0,106М буфера цитрата натрия (pH 5,5) в соотношении объема крови к антикоагулянту 9:1. Кровь была обработана путем центрифугирования при 1600g в течение 15 мин для получения бедной тромбоцитами плазмы (БТП). Часть БТП была заморожена для выполнения исследований.

Клоттинговые тесты

Следующие тесты были проведены на свежей БТП: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПИ), тромбиновое время (ТВ), концентрация фибриногена. Все исследования проводились в соответствии с инструкциями соответствующего производителя на полуавтоматическом анализаторе ACL TOP 700 (Instrumentation Laboratory, США) в лаборатории клинического гемостаза НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Диапазон нормальных значений предоставлен производителем.

Концентрация эндотелина-1 и тромбомодулина

Тесты были проведены на размороженной БТП методом иммуноферментного анализа. Для измерений использован планшетный ридер ThermoMax UV Max Kinetic Microplate reader (США).

Статистический анализ

Анализ статистических различий между рядами данных проводился с использованием критерия Манна-Уитни с уровнем статистической значимости $p < 0,05$. Для всех расчетов была использована программа OriginPro 8,0 (OriginLab Corporation, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Стандартный тест оценки внешнего пути свертывания крови, ПИ по Квику (в процентах) оставались в диапазоне нормальных значений у всех пациентов с НС и β -талассемией, независимо от тяжести течения заболевания (рисунки 1А, 2А). В то время как АЧТВ, оценивающее внутренний путь свертывания крови, было удлинено у 2 детей с НС вне криза (рисунок 1Б). Также нами отмечено удлинение ТВ и снижение концентрации фибриногена у большин-

ства пациентов с гемолизом (рисунки 1В, Г, 2В, Г). Несмотря на то, что статистически значимой разницы ($p > 0,05$) в концентрации фибриногена между группами больных не наблюдалось, что может быть связано с небольшой выборкой, у 67% пациентов с НС во время криза и у 75% больных с большой формой β -талассемии отмечено снижение фибриногена, в то время как вне криза НС только в 14% случаев наблюдалось аналогичное снижение фибриногена.

Некоторые исследователи также описывают снижение концентрации фибриногена у пациентов с гемолитической анемией [5, 22, 24], объясняя этот феномен потреблением белка в процессах патологического свертывания при гемолизе [24, 25]. Полученные нами данные о нормальном содержании фибриногена у пациентов вне острого или хронического гемолиза и его снижение при тяжелом течении заболевания подтверждают высказанную ранее гипотезу. ТВ часто напрямую зависит от концентрации фибриногена и в связи с самой низкой активацией среди времен свертывания более чувствительно даже к минорному потреблению факторов свертывания, которое может возникать на фоне гемолиза и гиперкоагуляции у пациентов. Показатели стандартной коагулограммы не отражают изменений в системе свертывания у пациентов с гемолизом в виде гиперкоагуляции, однако, возможно, отражают итог: некую легкую коагулопатию потребления факторов во время гемолиза в виде легкого удлинения ТВ и снижения фибриногена.

Результаты измерения маркеров эндотелиальной дисфункции, тромбомодулина и эндотелина-1 представлены на рисунке 3. Диапазон референтных значений получен по результатам исследования концентрации эндотелина-1 (0–1 фмоль/мл) и тромбомодулина (315–909 пг/мл) у 20 здоровых добровольцев от 18 до 30 лет. У пациентов с НС наблюдается повышение тромбомодулина как на фоне криза, так и вне его, однако медианное значение во время криза выше, чем вне криза (6665 пг/мл против 5976 пг/мл, $p = 0,20$), возможно, с увеличением числа исследуемых больных значимость возрастет. Интересно, что у пациентов с хроническим гемолизом, с большой и промежуточной формами β -талассемии нами отмечено значение тромбомодулина в 3 раза выше, чем у больных с малой формой β -талассемии (рисунок 3Б). К сожалению, оценить статистическую значимость сложно вследствие малых выборок. Концентрация эндотелина-1 повышена у всех пациентов с НС, однако во время криза концентрация эндотелина-1 почти в 2 раза выше, чем вне криза (медиана 0,9 фмоль/мл и 0,5 фмоль/мл соответственно). У пациентов с большой и промежуточной формами β -талассемии наблюдались подъемы концентрации эндотелина-1 до 8 фМ/мл, в то время как при малой форме β -талассемии она

Рисунок 1

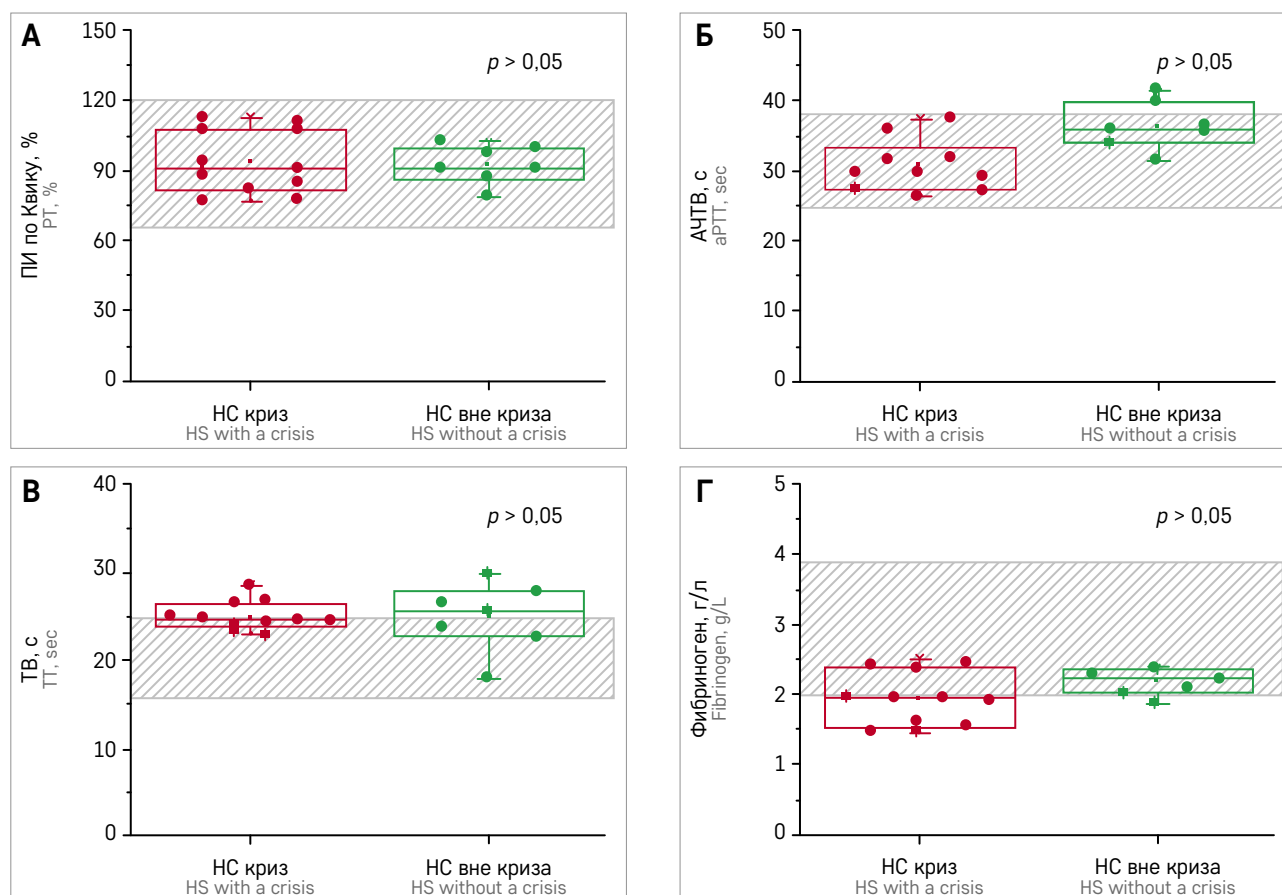
Показатели стандартных тестов оценки свертывания крови у пациентов с НС: А – ПИ по Квику; Б – АЧТВ; В – ТВ; Г – концентрация фибриногена

НС криз – пациенты с НС в состоянии криза; НС вне криза – пациенты с НС вне криза. Диапазон нормальных значений отмечен штриховкой

Figure 1

Standard coagulation tests in patients with hereditary spherocytosis: А – prothrombin time (PT); Б – activated partial thromboplastin time (aPTT); В – thrombin time (TT); Г – fibrinogen concentration

HS with a crisis: patients with HS experiencing a crisis; HS without a crisis: patients with HS without a crisis. The normal range is shown as hatched



сохранялась в референтных пределах. Полученные нами результаты демонстрируют, что, несмотря на эффективность проводимой фармакологической стимуляции синтеза фетального гемоглобина у пациентов с промежуточной формой β -талассемии в виде сохранения концентрации гемоглобина более 90 г/л и минимальной спленомегалии, сохраняющийся гемолиз поддерживает напряженность системы гемостаза и заинтересованность эндотелия.

Считается, что в норме есть прямая зависимость между сосудосуживающими и сосудорасширяющими агентами, в том числе между концентрацией NO и поступлением эндотелина-1 в кровоток [26]. Возможно, вследствие снижения содержания NO у пациентов с гемолитическими анемиями [27] мы видим такие изменения в концентрации эндотелина-1, что еще раз указывает на развитие эндотелиальной дисфункции при гемолизе.

Тем не менее тромбозы у детей с гемолитическими анемиями встречаются нечасто и в основном

после оперативного вмешательства [18, 28, 29], однако уже в детском возрасте мы можем наблюдать развитие дисфункции эндотелия – изменения в концентрациях тромбомодулина и эндотелина-1.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

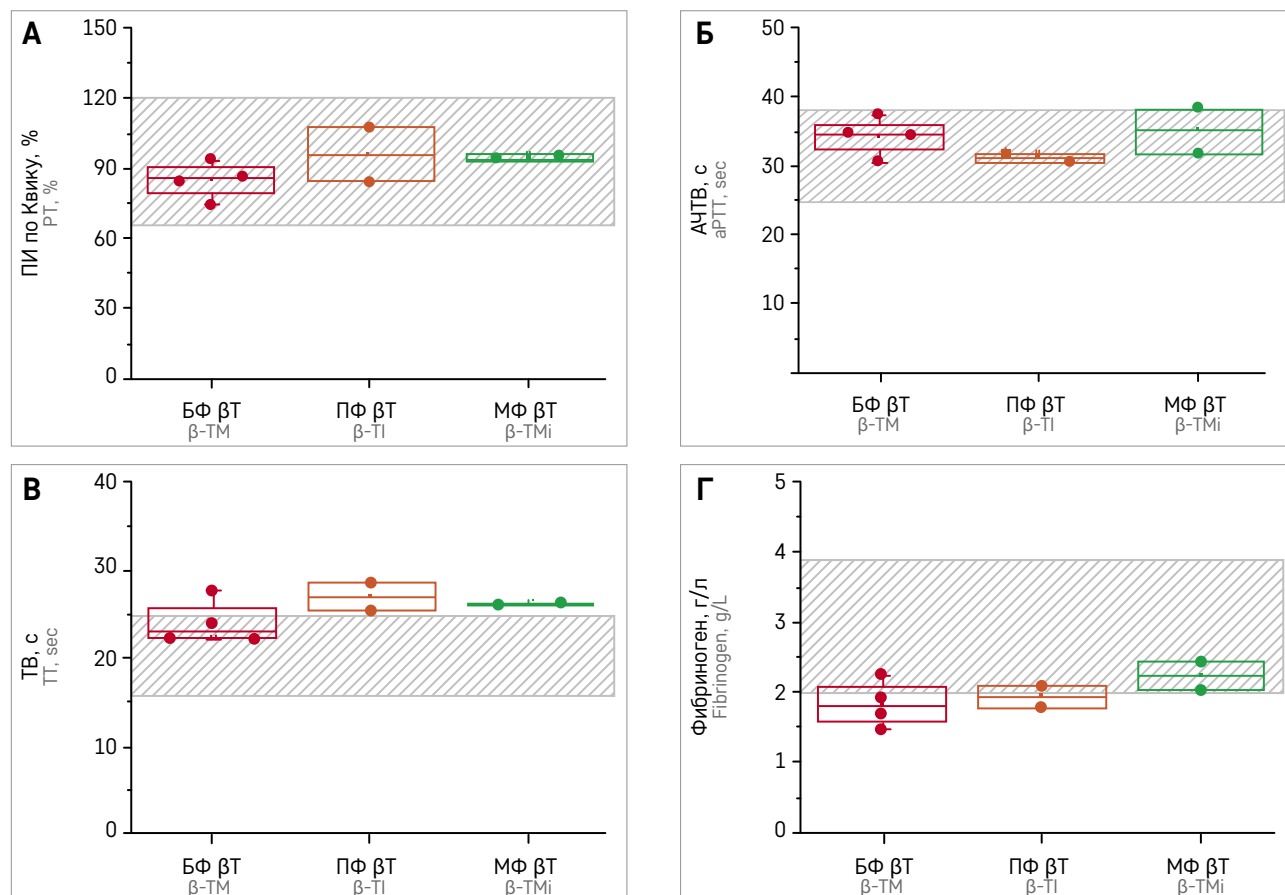
У части пациентов с НС и β -талассемией могут возникать тромбозы (чаще всего после спленэктомии в случае НС или при промежуточной форме β -талассемии), особенно в старшем возрасте [14, 18, 19]. Несмотря на то, что первопричина развития гемолитических процессов у этих двух заболеваний разная, основные причины развития тромбозов могут быть схожи (например, активация плазменного и тромбоцитарного звена, эндотелиальная дисфункция и нарушение микроциркуляции) [1, 2, 4, 5, 15–18]. Измененные эритроциты, потерявшие свою пластичность из-за изменения структуры мембраны, при прохождении через капилляры разрушаются,

Рисунок 2

Показатели стандартных тестов оценки свертывания крови у пациентов с β -талассемией: А – ПИ по Квику; Б – АЧТВ; В – ТВ; Г – концентрация фибриногена
БФ β T – большая форма β -талассемии; ПФ β T – промежуточная форма β -талассемии; МФ β T – малая форма β -талассемии. Диапазон нормальных значений отмечен штриховкой

Figure 2

Standard coagulation tests in patients with β -thalassemia: А – PT; Б – aPTT; В – TT; Г – fibrinogen concentration.
 β -TM – β -thalassemia major; β -Ti – β -thalassemia intermedia; β -Tmi – β -thalassemia minor. The normal range is shown as hatched



усиливается утилизация эритроцитов макрофагами селезенки, что в совокупности приводит не только к возникновению гемолиза, но и к нарушению свертывания крови. Полученные нами данные показывают вклад в развитие тромбозов такого явления, как дисфункция эндотелия. Эндотелий выстилает поверхность сосудов и при отсутствии повреждений обладает атромбогенными свойствами. При НС и β -талассемии наблюдается аномальный рост концентраций эндотелина-1 и свободного тромбомодулина, одного из важнейших регуляторов свертывания крови, находящегося на поверхности эндотелия и тысячекратно ускоряющего активацию протеина С при взаимодействии с ним тромбина. Эндотелин же в свою очередь также является важным звеном в поддержании гемостаза, будучи одним из сильнейших агентов вазоконстрикции. Исходя из полученных результатов, можно предположить, что у детей с β -талассемией и НС развивается дисфункция эндотелия, из-за чего также нарушается гемостатический баланс, что в свою очередь может приводить

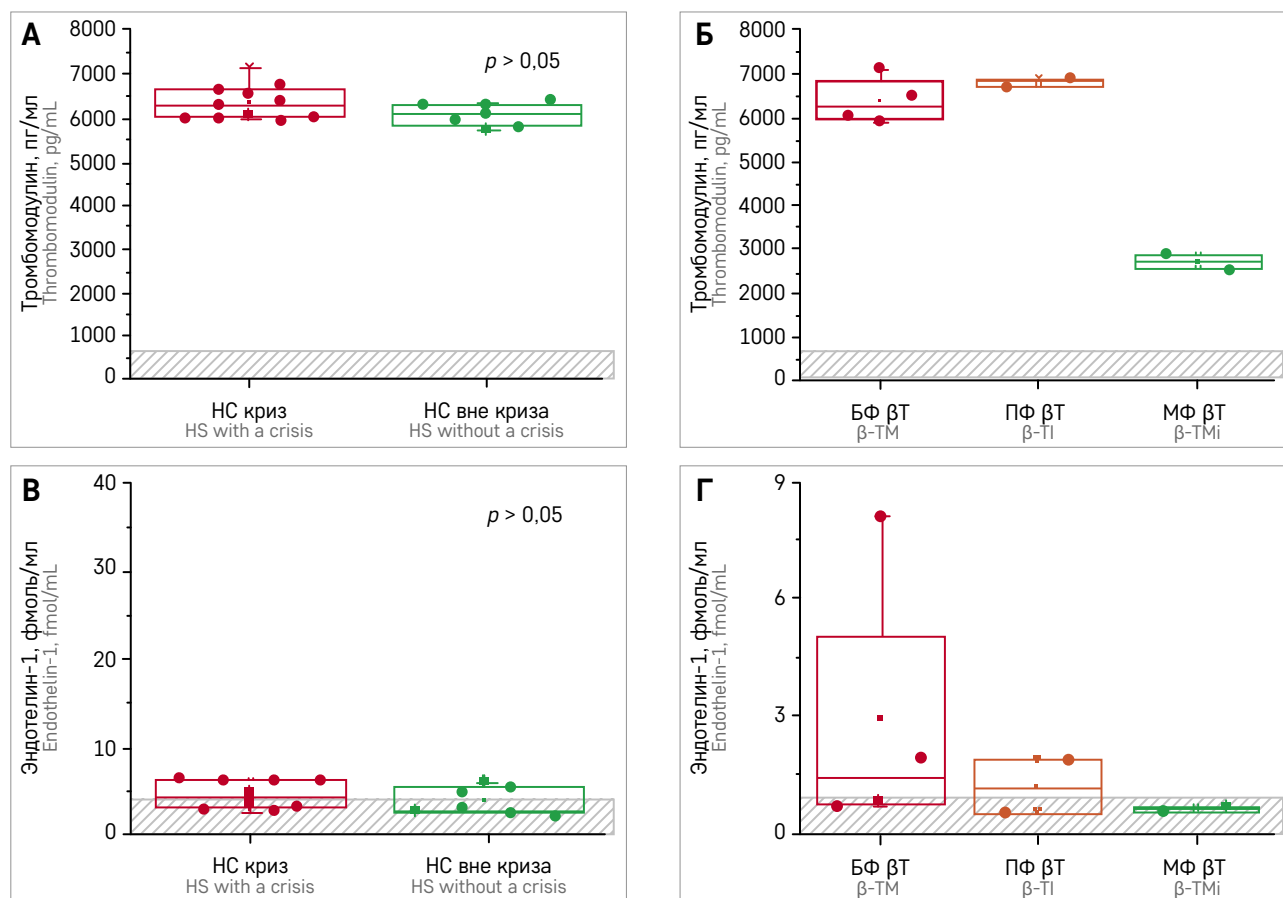
к развитию тромбозов при возникновении дополнительных факторов риска (в детской популяции это в основном оперативные вмешательства). До конца механизм развития эндотелиальной дисфункции до сих пор не ясен [30]. Однако в последнее время все больше исследований посвящено маркерам развития эндотелиальных нарушений. Измерение уровней асимметричного диметиларгина [31] у пациентов с большой формой β -талассемии предсказывает дальнейшее развитие дисфункции эндотелия, снижение содержания NO и простогландина E2 [30] в свою очередь также отражает нарушения в функции сосудистой стенки у пациентов с гемолизом. Сообщается, что в конечном счете эндотелиальные нарушения у таких пациентов приводят к сердечно-сосудистым заболеваниям, что также увеличивает риск развития клинических проявлений нарушений гемостаза [20]. Стандартные методы оценки гемостаза (АЧТВ, ТВ, ПИ по Квику) при этом оказались нечувствительными к протромботическим тенденциям при данных заболеваниях. Однако при усилении гемолиза наблюда-

Рисунок 3

Концентрация тромбомодулина и эндотелина-1 у пациентов с НС и с β -талассемией
 Диапазон нормальных значений отмечен штриховкой

Figure 3

The concentrations of thrombomodulin and endothelin-1 in patients with HS and in patients with β -thalassemia
 The normal range is shown as hatched



ется снижение концентрации фибриногена [5, 22, 24]. Изменения маркеров дисфункции эндотелия раньше освещают один из механизмов, приводящих в дальнейшем к нарушению свертывания крови, и, возможно, совместно с другими методиками позволят выявить у пациента риск развития тромботических осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные нами тенденции в изменении маркеров эндотелиальной дисфункции говорят о развитии нарушений в системе гемостаза у пациентов с гемолизом еще в детском возрасте. Вопрос о механизмах развития эндотелиальной дисфункции при этих патологиях остается открытым, однако полученные данные по изменению тромбомодулина и эндотелина-1 в совокупности с известной клинической картиной гиперкоагуляции не оставляют

сомнений в участии сосудистого звена свертывания в этих изменениях. Поиск новых маркеров детекции нарушений свертывания и изучение механизмов развития этих нарушений у пациентов с гемолитическими анемиями позволят в дальнейшем рано выявлять повышение риска тромбозов у пациентов с НС и β -талассемией.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Chuyko Ya.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3650-0309>

Seregina E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7534-3863>

Vuimo T.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3491-1884>

Poletaev A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5209-2099>

Smetanina N.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8805-1499>

Литература

1. Barker J.E., Wandersee N.J. Thrombosis in Heritable Hemolytic Disorders: Curr Opin Hematol 1999; 6 (2): 71. DOI: 10.1097/00062752-199903000-00003
2. McGrew W., Avant G.R. Hereditary Spherocytosis and Portal Vein Thrombosis. J Clin Gastroenterol 1984; 6 (4): 381–2.
3. Ezov N., Levin-Harrus T., Mittelman M., Redlich M., Shabat S., Ward S.M., et al. A Chemically Induced Rat Model of Hemolysis with Disseminated Thrombosis. Cardiovasc Toxicol 2002; 2 (3): 181–93. DOI: 10.1007/s12012-002-0003-6
4. Ataga K.I. Hypercoagulability and Thrombotic Complications in Hemolytic Anemias. Haematologica 2009; 94 (11): 1481–4. DOI: 10.3324/haematol.2009.013672
5. Cray S.E., Troendle S., Ahmad N., Buchanan G.R. Traditional Laboratory Measures of Cardiovascular Risk in Hereditary Spherocytosis. Pediatr Blood Cancer 2010; 55 (4): 684–9. DOI: 10.1002/pbc.22640
6. Taher A., Isma'eel H., Mehio G., Bignamini D., Kattamis A., Rachmilewitz E.A., et al. Prevalence of Thromboembolic Events among 8 860 Patients with Thalassemia Major and Intermedia in the Mediterranean Area and Iran. Thromb Haemost 2006; 96 (4): 488–91.
7. Bolton-Maggs P.H.B., Stevens R.F., Dodd N.J., Lamont G., Tittensor P., King M.-J. General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Spherocytosis. Br J Haematol 2004; 126 (4): 455–74. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.05052.x
8. Abdullah F., Zhang Y., Camp M., Rossberg M.I., Bathurst M.A., Colombani P.M., et al. Splenectomy in Hereditary Spherocytosis: Review of 1657 Patients and Application of the Pediatric Quality Indicators. Pediatr Blood Cancer 2009; 52 (7): 834–7. DOI: 10.1002/pbc.21954
9. Ataga K.I., Cappellini M.D., Rachmilewitz E.A. β -Thalassemia and Sickle Cell Anaemia as Paradigms of Hypercoagulability. Br J Haematol 2007; 139 (1): 3–13. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06740.x
10. Cappellini M.D., Poggiali E., Taher A.T., Musallam K.M. Hypercoagulability in β -Thalassemia: A Status Quo. Expert Rev Hematol 2012; 5 (5): 505–11, quiz 512. DOI: 10.1586/ehm.12.42
11. Borenstain-Ben Yashar V., Barenholz Y., Hy-Am E., Rachmilewitz E.A., Eldor A. Phosphatidylserine in the Outer Leaflet of Red Blood Cells from Beta-Thalassemia Patients May Explain the Chronic Hypercoagulable State and Thrombotic Episodes. Am J Hematol 1993; 44 (1): 63–5. DOI: 10.1002/ajh.2830440114
12. Panigrahi I., Agarwal S. Thromboembolic Complications in Beta-Thalassemia: Beyond the Horizon. Thromb Res 2007; 120 (6): 783–9. DOI: 10.1016/j.thromres.2007.01.015
13. Habib A., Kunzelmann C., Shamseddeen W., Zobairi F., Freyssinet J.-M., Taher A. Elevated Levels of Circulating Procoagulant Microparticles in Patients with Beta-Thalassemia Intermedia. Haematologica 2008; 93 (6): 941–2. DOI: 10.3324/haematol.12460
14. Eldor A., Durst R., Hy-Am E., Goldfarb A., Gillis S., Rachmilewitz E.A., et al. A Chronic Hypercoagulable State in Patients with Beta-Thalassemia Major Is Already Present in Childhood. Br J Haematol 1999; 107 (4): 739–46. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1999.01758.x
15. Mullier F., Lainey E., Fenneteau O., Da Costa L., Schillinger F., Bailly N., et al. Additional Erythrocytic and Reticulocytic Parameters Helpful for Diagnosis of Hereditary Spherocytosis: Results of a Multicentre Study. Ann Hematol 2011; 90 (7): 759–68. DOI: 10.1007/s00277-010-1138-3
16. Wagner G.M., Chiu D.T., Yee M.C., Lubin B.H. Red Cell Vesiculation – a Common Membrane Physiologic Event. J Lab Clin Med 1986; 108 (4): 315–24.
17. Troendle S.B., Adix L., Cray S.E., Buchanan G.R. Laboratory Markers of Thrombosis Risk in Children with Hereditary Spherocytosis. Pediatr Blood Cancer 2007; 49 (6): 781–5. DOI: 10.1002/pbc.21319
18. Gelas T., Scalabre A., Hameury F., Dubois R., Grosos C., Mouriquand P.D., et al. Portal Vein Thrombosis after Laparoscopic Splenectomy during Childhood. J Thromb Thrombolysis 2014; 38 (2): 218–22. DOI: 10.1007/s11239-013-1037-2
19. Das A., Bansal D., Ahluwalia J., Das R., Rohit M.K., Attri S.V., et al. Risk Factors for Thromboembolism and Pulmonary Artery Hypertension Following Splenectomy in Children with Hereditary Spherocytosis. Pediatr Blood Cancer 2014; 61 (1): 29–33. DOI: 10.1002/pbc.24766
20. Haybar H., Shahrabi S., Rezaeeyan H., Shirzad R., Saki N. Endothelial Cells: From Dysfunction Mechanism to Pharmacological Effect in Cardiovascular Disease. Cardiovasc Toxicol 2019; 19 (1): 13–22. DOI: 10.1007/s12012-018-9493-8
21. Özdemir Z.C., Kar Y.D., Gündüz E., Bör Ö. Evaluation of the Coagulation Profile With Rotational Thromboelastometry in Children With Hereditary Spherocytosis. J Pediatr Hematol Oncol 2020; 42 (4): e195–8. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001702
22. Seregina E.A., Poletaev A.V., Bondar E.V., Vuimo T.A., Ataullakhanov F.I., Smetanina N.S. The Hemostasis System in Children with Hereditary Spherocytosis. Thromb Res 2019; 176: 11–7. DOI: 10.1016/j.thromres.2019.02.004
23. Сметанина Н.С., Масчан А.А., Кузьминова Ж.А., Луговская С.А. Клинические рекомендации. Детская гематология. Под ред. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Жуковской Е.В. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. С. 145–59.
24. Nasimuzzaman M., Arumugam P.I., Mullins E.S., James J.M., Vanden Heuvel K., Narciso M.G., et al. Elimination of the Fibrinogen Integrin $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ -Binding Motif Improves Renal Pathology in Mice with Sickle Cell Anemia. Blood Adv 2019; 3 (9): 1519–32. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019032342
25. Favaloro E.J., (Adcock) Funk D.M., Lippi G. Pre-Analytical Variables in Coagulation Testing Associated With Diagnostic Errors in Hemostasis. Lab Med 2012; 43 (2): 1.2–10. DOI: 10.1309/LM749BQETKYPPVM
26. Постникова Л.Б., Кубышева Н.И., Миндубаев Р.З., Болдина М.В., Соодаева С.К. Особенности содержания эндотелина-1 и эндобронхиальной концентрации метаболитов оксида азота при хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология 2010; 3: 108–12.
27. Frei A.C., Guo Y., Jones D.W., Pritchard K.A., Fagan K.A., Hogg N., et al. Vascular Dysfunction in a Murine Model of Severe Hemolysis. Blood 2008; 112 (2): 398–405. DOI: 10.1182/blood-2007-12-126714
28. Iolascon A., Andolfo I., Barcellini W., Corcione F., Garçon L., De Franceschi L., et al. Recommendations Regarding Splenectomy in Hereditary Hemolytic Anemias. Haematologica 2017; 102 (8): 1304–13. DOI: 10.3324/haematol.2016.161166
29. Alexakis N., Dardamanis D., Albanopoulos K., Ptohis N., Skalistira M., Karagiorga M., et al. Incidence Risk Factors and Outcome of Portal Vein Thrombosis After Laparoscopic-Assisted Splenectomy in β -Thalassemia Patients: A Prospective Exploratory Study. J Laparoendosc Adv Surg Tech 2013; 23 (2): 123–8. DOI: 10.1089/lap.2012.0268
30. Satitthummanid S., Uaprasert N., Songmuang S.B., Rojnuckarin P., Tosukhowong P., Sutcharitchan P., et al. Depleted Nitric Oxide and Prostaglandin E2 Levels Are Correlated with Endothelial Dysfunction in β -Thalassemia/HbE Patients. Int J Hematol 2017; 106 (3): 366–74. DOI: 10.1007/s12185-017-2247-8
31. Gursel O., Tapan S., Sertoglu E., Taşçılar E., Eker I., Ileri T., et al. Elevated Plasma Asymmetric Dimethylarginine Levels in Children with Beta-Thalassemia Major May Be an Early Marker for Endothelial Dysfunction. Haematology 2018; 23 (5): 304–8. DOI: 10.1080/10245332.2017.1396027

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 16.06.2021
Принята к печати 15.07.2021

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-60-67

Диагностика острого лейкоза из плазмацитоидных дендритных клеток: описание пяти случаев

И.А. Дёмина, С.А. Кашпор, О.И. Илларионова, М.Э. Дубровина, А.А. Дудорова, Ю.В. Ольшанская, А.А. Масчан, А.М. Попов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Дёмина Ирина Андреевна,
врач клинической лабораторной
диагностики лаборатории
иммунофенотипирования гемобластозов
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: idemina@mail.ru

Диагностика редких форм онкогематологических заболеваний требует всестороннего обследования и внимательного изучения всех результатов. Одним из таких заболеваний, которое при первичной диагностике может быть в некоторых случаях ошибочно отнесено к дерматологическим за счет агрессивного поражения кожи, является лейкоз из плазмацитоидных дендритных клеток (ПДКЛ). Нами ретроспективно проанализированы данные иммунофенотипического, морфологического и цитогенетического исследований опухолевых клеток костного мозга 5 пациентов в возрасте от 8 лет до 51 года с диагнозом ПДКЛ, выявленных в период с апреля 2013 г. по март 2020 г. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Не было обнаружено выраженных признаков, позволяющих однозначно охарактеризовать бластные клетки. Также не было выявлено связи между выбранной тактикой лечения и исходами заболевания на настоящий момент: 3 пациента скончались (2 в прогрессии заболевания, 1 в рецидиве), 2 находятся в ремиссии. При отсутствии выраженных кожных проявлений важнейшим исследованием при диагностике ПДКЛ становится иммунофенотипирование клеток костного мозга, позволяющее установить диагноз при малой информативности других методов. Только иммунофенотипирование дает возможность определить антигенный профиль, отличающий нормальные дендритные клетки от опухолевых по сочетанию наличия и отсутствия маркеров CD2, CD7, CD38, CD56, CD303 и др. В данной работе мы подробно описываем 5 клинических случаев ПДКЛ и основные подходы к оценке цитометрических данных при этой патологии, а также редкий случай коэкспрессии iCD79a. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: лейкоз из плазмацитоидных дендритных клеток, иммунофенотипирование

Дёмина И.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (3): 60–67.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-60-67

The diagnostics of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: report of five cases

I.A. Demina, S.A. Kashpor, O.I. Illarionova, M.E. Dubrovina, A.A. Dudorova, Yu.V. Olshanskaya, A.A. Maschan, A.M. Popov

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

The diagnosis of rare hematological disorders requires a comprehensive clinical and laboratory investigation with careful interpretation of all test results. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN) is one of such rare entities. We have performed a retrospective analysis of the results of immunophenotyping, cytomorphology and cytogenetics of bone marrow tumor cells from 5 patients with BPDCN aged from 8 to 51 years. The study was approved by the Independent Ethics Committee of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. No specific characteristics of blasts were found. No correlation with the treatment and outcomes was noted as well: 3 patients died of progression or relapse (2 and 1, respectively). Bone marrow immunophenotyping is probably the most valuable laboratory test which allows physicians to establish the proper diagnosis in the absence of skin lesions. Flow cytometry immunophenotyping is the only technique used to determine the antigen profile that enables us to distinguish normal plasmacytoid dendritic cells from tumor ones by the presence (or absence) of the expression of CD2, CD7, CD38, CD56, CD303 etc. In the present paper, we provide a detailed description of five cases of BPDCN and main methods for flow cytometry data analysis. The parents of the patients agreed to use the information, including photos of children, in scientific research and publications.

Key words: blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm, immunophenotyping

Demina I.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (3): 60–67.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-60-67

Лейкоз из плазмацитоидных дендритных клеток (ПДКЛ) является редким, клинически агрессивным новообразованием, происходящим из плазмацитоидных дендритных клеток-предшественников [1]. Диагноз зачастую устанавливается

уже на стадии активных клинических проявлений с широко распространенными поражениями в первую очередь кожи, костного мозга (КМ), периферической крови и лимфатических узлов [2–4]. ПДКЛ может возникать в любом возрасте, но чаще всего пора-

жает пациентов после 60 лет, причем в этом возрасте вероятность негативного исхода значительно увеличивается: в течение 10 мес обычно диагностируется рецидив [5–7]. Общая частота встречаемости ПДКЛ крайне низка и составляет 0,44% всех гематологических злокачественных новообразований [8]. При этом преимущественно заболевают мужчины – соотношение по полу составляет 3,3/1 [9]. Описание педиатрических случаев ПДКЛ в литературе крайне скудно, но чаще описывается более оптимистичный результат лечения, чем это обычно наблюдается у взрослых. При анализе массива литературных данных о 74 педиатрических и 283 взрослых пациентах не было определено существенной разницы между клиническими проявлениями среди детей и взрослых, которые также включали поражения кожи, КМ и других органов [10]. При этом результаты лечения пациентов детского возраста были значительно лучше, чем взрослых. Дети были более склонны к достижению полной ремиссии (86% против 52%) вне зависимости от типа химиотерапии.

Диагностика ПДКЛ основывается на патоморфологии при наличии кожных поражений в сочетании с иммунофенотипическими исследованиями [11]. Морфологически в КМ при ПДКЛ клетки среднего размера, округлой и/или неправильной формы, с мелкодисперсным хроматином с нечеткими ядрышками, скудной цитоплазмой с незрелым хроматином, напоминающим лимфобласты или миелобласты. Они часто имеют цитоплазматические вакуоли и псевдоподии, но эти признаки не являются специфичными, поскольку они могут обнаруживаться и при других гематологических новообразованиях [12]. Клональная эволюция в развитии ПДКЛ в настоящее время остается невыясненной. Были отмечены разнообразные неспецифические цитогенетические аномалии, которые преимущественно связаны с утратой части геномного материала 5q21 или 5q34,

12p13, 6q23, 13q13–21, 15q и потерей 9-й хромосомы (чаще встречаются делеции 5q) вне зависимости от наличия или отсутствия кожных проявлений. Однако конкретный ген, который может быть ответственным за развитие ПДКЛ, в настоящее время не обнаружен [13]. В связи с этим цитогенетический анализ проводят только при отсутствии надежных параметров прогноза. Для агрессивно текущих вариантов ПДКЛ проводят флуоресцентную гибридизацию *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) в поисках биаллельной потери локуса 9p21.3 в генах циклинзависимой киназы CDKN2A/CDKN2B. Иммуногистохимия помогает установить диагноз лишь при наличии поражений кожи. Недавно было продемонстрировано, что коэкспрессия CD123 и TCF4, выявленных с помощью иммуногистохимии, является надежным маркером ПДКЛ [14]. При отсутствии таковых основным исследованием, позволяющим установить диагноз ПДКЛ, является иммунофенотипирование методом проточной цитометрии. Иммунофенотипические критерии достаточно четко характеризуют ПДКЛ (рисунк 1). Для него обычно отсутствие экспрессии линейно-специфических маркеров (CD19, поверхностного и цитоплазматического CD3, CD64, миелопероксидазы) и наличие CD4, CD56, CD123, HLA-DR, TCL1 и TCF4 [3, 16]. Несмотря на значительные успехи в иммунофенотипической характеристике ПДКЛ, данные относительно различий между реактивными/нормальными плазматическими дендритными клетками (ПДК) и клетками ПДКЛ остаются спорными. Поиск и выявление этих различий являются важной диагностической задачей, особенно при оценке образцов КМ с минимальным количеством опухолевых клеток либо при диагностике пациентов с преимущественно экстрамедуллярной локализацией.

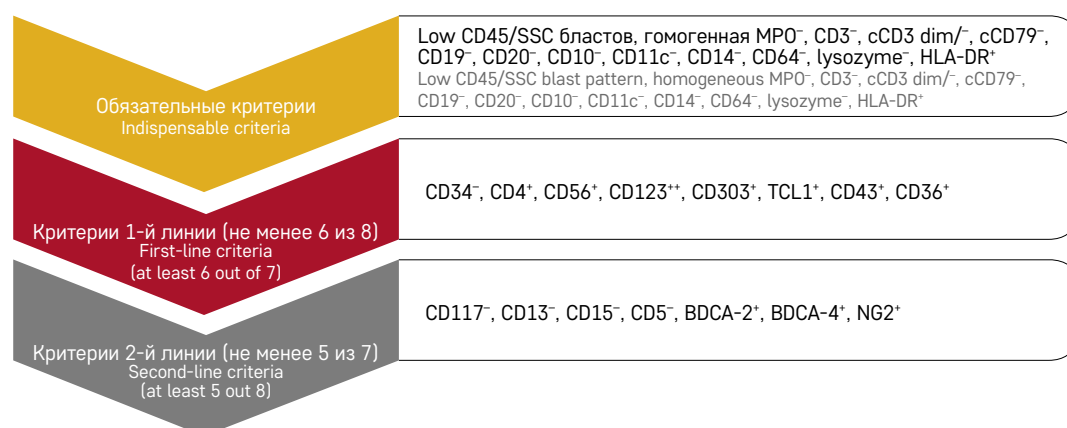
В нашей работе мы описываем результаты иммунофенотипических, морфологических и цитогенетических исследований, полученные при диагностике

Рисунок 1

Иммунофенотипические критерии диагностики ПДКЛ по N.J. Tsagarakis и соавт. [15]

Figure 1

Immunophenotyping criteria for BPDCN diagnosis according to N.J. Tsagarakis et al. [15]



5 пациентов с ПДКЛ. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях. В связи с редкостью этой патологии и особенностями ее иммунофенотипа мы подробно описываем основные стратегии цитометрической диагностики и представляем редкий случай коэкспрессии линейных маркеров у 1 из пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами ретроспективно проанализированы данные иммунофенотипического, морфологического и цитогенетического исследований опухолевых клеток КМ 5 пациентов в возрасте от 8 лет до 51 года с диагнозом ПДКЛ, выявленных в период с апреля 2013 г. по март 2020 г. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Иммунофенотипирование производили методом 8-цветной проточной цитометрии на 3-лазерном приборе FACS Canto II (Becton Dickinson (BD), США). Ежедневная настройка и мониторинг стабильности работы прибора осуществлялись с помощью частиц Cytometer Setup and Tracking (BD) согласно рекомендациям группы EuroFlow [17]. Расчет цифровой компенсации перекрестного свечения флуорохромов производили с использованием калибровочной системы CompBeads (BD). Моноклональные антитела (МкАТ) были мечены флуоресцеинизотиоцианатом (FITC), R-фикоэритрином (PE), перидининхлорофилл-протеином (PerCP), аллофиоксианином (APC), красителями BV421 и BV510, а также tandemными конъюгатами PE и APC с цианином 7 (PE-Cy7 и APC-Cy7 соответственно). Были использованы антитела к антигенам: CD19, cytCD22, cytCD79a, CD7, cytCD3, CD5, CD2, CD4, CD3, CD56, CD34, CD123, CD11a, CD11b, CD11c, CD14, CD15, CD13, CD33, CD41a, CD61, CD66b, CD86, CD117, CD203c, CD235, CD303, cytMPO, cytLisozyme, CD45, NG2, HLA-DR. В соответствии с панелью [18] все антитела были распределены в 5 пробирок. При этом в каждой комбинации обязательно присутствовал CD45. Окрашивание первичномеченными МкАТ проводили согласно инструкции производителя. После инкубации суспензии клеток КМ с МкАТ взвесь обрабатывали раствором для лизиса эритроцитов (FACS Lysing solution, BD), а затем отмывали фосфатно-солевым буфером (Cell Wash, BD). Результаты иммунофенотипирования оценивали с помощью программного обеспечения FACS Diva 4.6.1 (BD) и Kaluza 2.0 (Beckman Coulter, США).

Анализировали не менее 30 тыс ядросодержащих клеток. Первоначально все образцы КМ исследовали для выявления опухолевой популяции и оценки ее

линейной принадлежности. Опухолевые клетки выделяли на точечных графиках по экспрессии CD45. Затем оценивалась экспрессия каждого диагностически значимого маркера против бокового светорассеяния. В случаях частичной экспрессии антигена бластными клетками строилась гистограмма, которая позволяла более четко оценить, какое количество бластных клеток экспрессировало маркер. Популяция клеток считалась позитивной, если более 20% из них экспрессировали исследуемый антиген на мембране или более 10% – внутриклеточно [18]. В качестве внутреннего контроля использовали сохранившиеся в образце нормальные клетки. Цитогенетическое и морфологическое исследования проводили по стандартным методикам согласно рекомендациям фирм-изготовителей реагентов и наборов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С 2013 по 2020 г. нами были обследованы 5 пациентов в возрасте от 8 лет до 51 года с ПДКЛ. Были проведены морфологический, цитогенетический и иммунофенотипический анализы образцов КМ. По результатам этих исследований не было обнаружено выраженных признаков, позволяющих однозначно охарактеризовать бластные клетки (рисунки 2, таблица 1). Также не было связи между выбранной тактикой лечения и исходами заболевания на настоящий момент: 3 пациента скончались (2 в прогрессии заболевания, 1 в рецидиве), 2 находятся в ремиссии.

По данным цитогенетического исследования у 2 пациентов не было обнаружено никаких перестроек, у 2 больных наблюдалась делеция гена *ETV6* и 1 пациент имел комплексные изменения кариотипа. Морфологически бластные клетки можно было отнести к лимфоидной и/или моноцитарной клеточным линиям. В случаях выявления делеции гена *ETV6* бластные клетки морфологически преимущественно имели черты моноцитарной линии.

Экспрессия основных диагностических маркеров представлена в таблице 2.

У 1 из пациентов, мальчика 10 лет, была выявлена внутриклеточная экспрессия CD79a (рисунок 3). Однако на тех же клетках был выявлен набор обязательных признаков ПДКЛ, включая отсутствие миелопероксидазы, лизоцима, CD3, CD11c, CD14 при наличии CD4, CD123, CD56. Никаких цитогенетических аномалий выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диагностика ПДКЛ бывает существенно затруднена в связи с редкостью заболевания и ограниченной ценностью данных основных лабораторных методов за исключением иммунофенотипирования.

Рисунок 2

Морфологический и цитохимический анализы опухолевых клеток при ПДКЛ: А – морфология бластов смешанной моноцитарно-лимфоидной природы. Отсутствует неспецифическая эстераза (Б), определяется гликоген (В), отсутствуют липиды (Г) и миелопероксидаза (Д)

Figure 2

Morphological and cytochemical analyses of tumor cells in BPDCN: A – morphology of blast cells of mixed monocytic and lymphoid nature. Non-specific esterase is absent (Б), glycogen is present (В), lipids (Г) and myeloperoxidase (Д) are absent

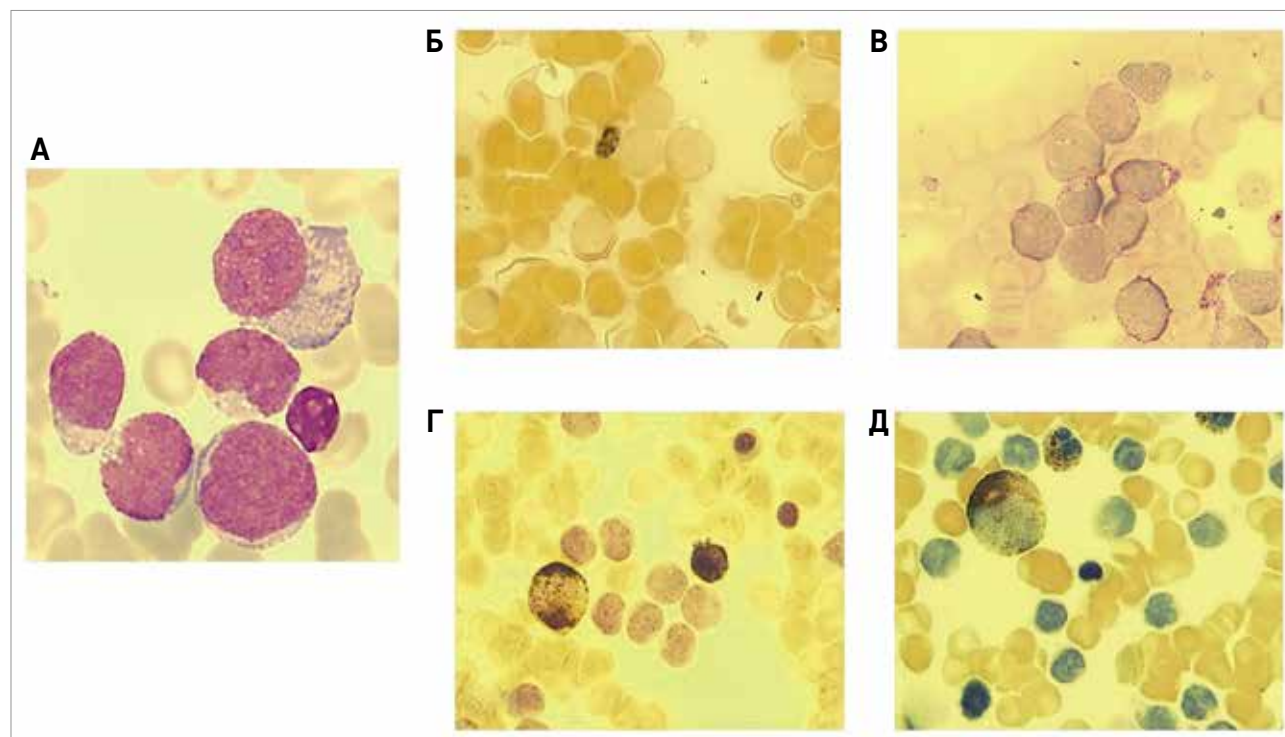


Таблица 1

Цитогенетический и морфологический анализы КМ, протоколы лечения и исходы пациентов с диагнозом ПДКЛ

Table 1

Cytogenetic and morphological studies of the bone marrow, treatment protocols and outcomes of patients diagnosed with BPDCN

№	Возраст Age	Пол Sex	Цитогенетика Cytogenetics	Морфология Morphology	Лечение Treatment	Исход Outcome
1	8	Женский Female	Перестроек не обнаружено No rearrangements	Бласты лимфоидной природы Lymphoid blasts	ALL-BFM 2000, блок CLAE ALL-BFM 2000, CLAE cycle	Смерть в прогрессии заболевания Death during disease progression
2	17	Мужской Male	t(1;6)(q21;q25) Делеция гена ETV6 t(1;6)(q21;q25) Deletion of the ETV6 gene	Бласты смешанной моноцитарно-лимфоидной природы Blasts of mixed monocytic and lymphoid nature	ALL-BFM 2000, протокол I, блок FLAM, ИСТ, аллогенная ТГСК ALL-BFM 2000, protocol I, FLAM cycle, IST, allogeneic HSCT	Смерть в рецидиве 1 Death during relapse 1
3	51	Женский Female	Делеция 3'-конца гена ETV6 Deletion of 3' end of the ETV6 gene	Бласты моноцитарной природы Monocytic blasts	7 + 3	Смерть в прогрессии заболевания Death during disease progression
4	9	Женский Female	Комплексные изменения Complex changes	КМ полиморфный по составу Polymorphic composition of the bone marrow	BFM-AML-2004 – 1-я ремиссия, поздний костномозговой рецидив, ALL-BFM-2000 + блок FLAI – 2-я ремиссия, гаплоидентичная ТГСК BFM-AML-2004: 1 st remission, late bone marrow relapse; ALL-BFM-2000 + FLAI cycle: 2 nd remission, haploidentical HSCT	Ремиссия 2 Remission 2
5	10	Мужской Male	Перестроек не обнаружено No rearrangements	Нет данных No data available	AML-BFM 2004 блок AIE, гаплоидентичная ТГСК AML-BFM 2004 AIE cycle, haploidentical HSCT	Ремиссия 1 Remission 1

Примечание. ИСТ – иммуносупрессивная терапия, ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Note. IST – immunosuppressive therapy, HSCT – hematopoietic stem cell transplantation.

Таблица 2

Количество опухолевых клеток (в процентах), экспрессирующих основные диагностические маркеры у пациентов с ПДКЛ

Table 2

The amount of tumor cells (as a percentage) expressing main diagnostic markers in patients with BPDCN

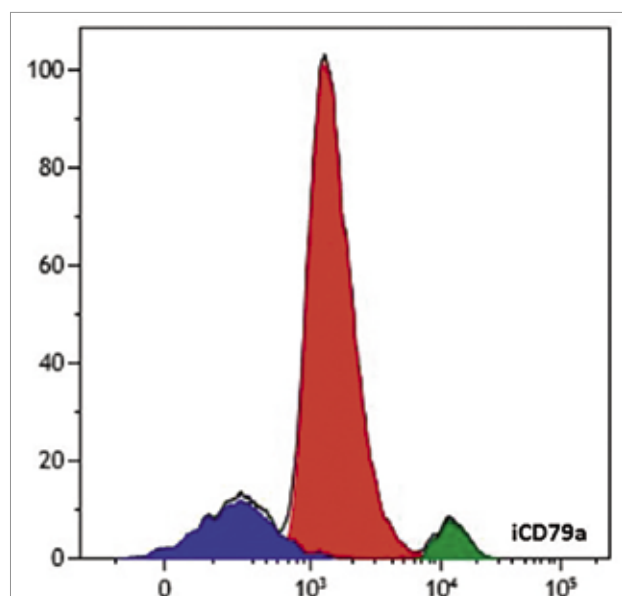
№	Возраст Age	Пол Sex	Доля бластов от общего числа клеток, % The proportion of blasts of the total amount of cells, %	CD45	CD56	CD4	HLA-DR	CD123	CD33	CD7	CD86	CD303
1	8	Женский Female	16	100	77	37	95	Нет данных No data available	0	79	Нет данных No data available	Нет данных No data available
2	17	Мужской Male	87	100	70	100	100	100	0	0	Нет данных No data available	70
3	51	Женский Female	76	100	100	100	100	100	83	68	60	91
4	9	Женский Female	62	100	80	63	100	100	63	63	98	25
5	10	Мужской Male	32	100	100	100	100	100	60	64	63	23

Рисунок 3

Экспрессия iCD79a у пациента с ПДКЛ. Красный цвет – опухолевые клетки, синий – Т-лимфоциты, зеленый – В-лимфоциты

Figure 3

The expression of iCD79a in a patient with BPDCN. Red color: tumor cells, blue color: T lymphocytes, green color: B lymphocytes



Цитогенетические и цитологические исследования малоэффективны в решении этой задачи. При анализе данных обследованных нами пациентов у всех определялись разные характеристики опухолевых клеток: у 1 морфология бластной популяции соответствовала лимфоидной природе, у 1 – моноцитарной, у 1 фенотип мог соответствовать как лимфоидной, так и моноцитарной природе, еще у 1 популяция была полиморфной и не имела четких признаков определенной линии дифференцировки. В ряде исследований [11, 19, 20] было показано, что морфология бластов при ПДКЛ весьма

разнообразна и не имеет четких диагностических признаков. Группой исследователей Sakamoto и соавт. [19] был предложен термин «иммуобластоидный вариант» для описания случаев ПДКЛ, в которых опухолевые клетки напоминают иммуобласты с характерным круглым ядром с везикулярным хроматином и выступающим ядрышком. В их исследовании к этой категории относились 35% обследованных пациентов. Однако этот термин не нашел широкого распространения.

Проведенный цитогенетический анализ показал наличие аномалий в 3 из 5 случаев, при этом у 2 пациентов наблюдалась делеция гена *ETV6*. Наличие данной аберрации не коррелировало ни с морфологией опухолевых клеток, ни с иммунофенотипом. В исследовании N.A. Gao и соавт. [21] описывается случай ПДКЛ с перестройкой гена *ETV6*, обнаруженной методом FISH. В других исследованиях [22, 23] также было отмечено большое разнообразие цитогенетических перестроек при ПДКЛ и не подтверждена диагностическая ценность цитогенетического анализа при этом заболевании.

Иммунофенотипирование является основным методом в диагностике подавляющего большинства острых лейкозов [24]. Особенно важны результаты этого исследования для редко встречающихся вариантов лейкоза, таких как ПДКЛ [25]. В первую очередь необходимо точно дифференцировать нормальные ПДК от опухолевых. Важно учитывать, что в область ПДК могут попадать базофилы, также экспрессирующие CD123. Чаще всего они деградулируют в процессе пробоподготовки и их боковое светорассеяние существенно уменьшается, что приводит к смешиванию этих 2 популяций на графиках SSC против CD123. Стратегия их разделения на примере образца нормального КМ приведена на рисунке 4.

При диагностическом поиске важно обращать внимание на то, что клетки острого миелоидного лейкоза с перестройками гена *KMT2A* могут также экспрессировать CD4 и CD56, поэтому такие случаи могут быть ошибочно интерпретированы как ПДКЛ [26]. Также сложности возникают при обнаружении признаков недифференцированного или неклассифицируемого лейкоза, когда так же как при ПДКЛ, может наблюдаться отсутствие основных линейных маркеров [27].

На рисунке 5 представлен пример распределения основных диагностических маркеров на бластных клетках ПДКЛ у пациента 17 лет, демонстрирующий отсутствие линейных маркеров при наличии CD123, CD10, HLA-DR.

Рисунок 4

Базофилы (синий цвет) и ПДК (зеленый цвет), экспрессирующие CD123, могут быть эффективно разделены по экспрессии HLA-DR и CD45RA

Figure 4

Basophils (blue color) and plasmacytoid dendritic cells (green color) expressing CD123 can be successfully divided based on the expression of HLA-DR and CD45RA

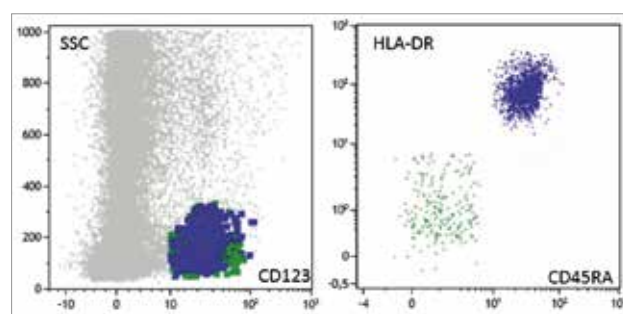
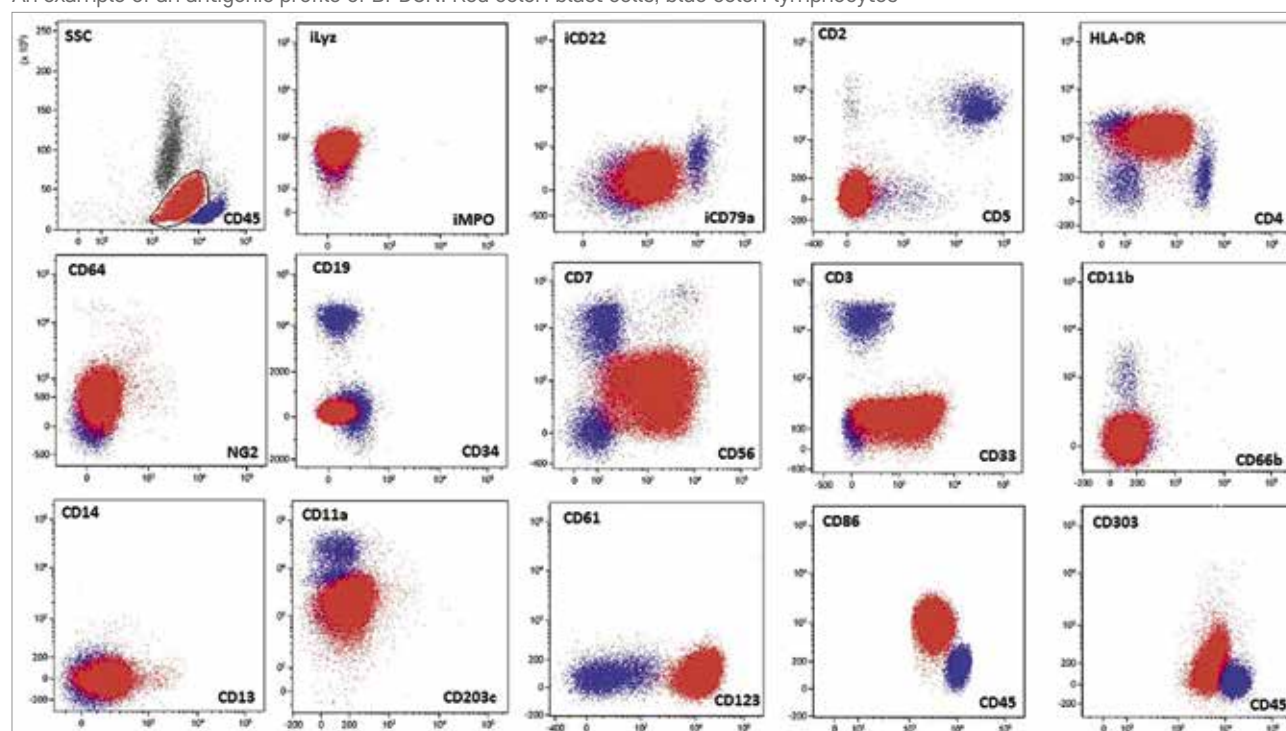


Рисунок 5

Пример антигенного профиля ПДКЛ. Красный цвет – бласты, синий – лимфоциты

Figure 5

An example of an antigenic profile of BPDCN. Red color: blast cells, blue color: lymphocytes



Недавно было опубликовано масштабное исследование, в которое были включены 398 пациентов с ПДКЛ [28]. В работе показано, что в 96% случаев определяется иммунофенотип CD4⁺CD56⁺CD123⁺. Во всех случаях отсутствовала экспрессия маркеров CD3, CD19, CD20, CD11c, лизоцима и миелопероксидазы. Маркеры миелоидной линии CD33 и CD117 выявлялись достаточно часто – в 15% и 34% случаев соответственно. Маркер клеток-предшественников CD34 встречался редко, только в 2% случаев. Среди наших пациентов CD117 определялся у 2 из 5 пациентов, CD33 – у 3 из 5. У 1 из пациентов, мальчика 10 лет, присутствовала экспрессия внутриклеточного CD79a, при этом никаких цитогенетических аномалий обнаружено не было.

В таблице 2 представлены результаты иммунофенотипирования 5 пациентов с ПДКЛ. Высокий уровень экспрессии CD45, CD56, CD123, HLA-DR, CD303 на более чем 20% бластных клеток позволил диагностировать ПДКЛ в соответствии с критериями классификации Всемирной организации здравоохранения 2016 г. [1]. Кроме вышеперечисленных маркеров у 3 пациентов отмечалась экспрессия маркера CD86. Антиген CD86 экспрессируется интердигитирующими дендритными клетками, поэтому мы также включили его в диагностическую панель [29]. Надо отметить, что четкая экспрессия одновременно всех основных маркеров ПДКЛ наблюдается не часто. В описании результатов обследования 91 пациента она была определена в 46% случаев [30].

Нормальные дендритные клетки весьма схожи с опухолевыми ПДК и экспрессируют CD4, CD123, CD303, HLA-DR и TCF4 при отсутствии экспрессии линейно-специфичных антигенов. Было показано, что CD56 обычно экспрессируется субпопуляциями нормальных дендритных клеток, составляющих до 20% их общего количества [31] как в периферической крови, так и в КМ у здоровых людей [32–34]. Предполагается, что эти CD56⁺ дендритные клетки являются предшественниками как нормальных, так и опухолевых клеток при ПДКЛ. CD56⁺ нормальные дендритные клетки являются положительными также по CD2, CD38 и CD303, но отрицательными по CD7. Этот антигенный профиль существенно отличается от CD56⁺-клеток ПДКЛ, которые часто являются CD2-отрицательными (81%), CD7-положительными (64%), с отрицательным CD303 (56%) и слабым или отрицательным CD38 (82%). На основании иммунофенотипического различия была разработана новая панель антител для проточной цитометрии [31], включающая эти маркеры и позволяющая диагностировать ПДКЛ с высокой точностью [31]. Эта панель была проспективно протестирована в 19 образцах КМ от 7 пациентов и показала возможность достоверно отличать опухолевые клетки ПДКЛ от реактивных дендритных клеток во всех образцах [31]. Следует отметить, что каждый образец КМ содержал реактивные дендритные клетки, которые служили внутренним контролем для сравнения. Другие

маркеры, которые можно было бы изучить в будущем для отличия клеток ПДКЛ от нормальных дендритных клеток, включают CD5, CD13, CD22 и CD33.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимы надежные и воспроизводимые критерии для оценки образцов КМ при потенциально низком уровне количества клеток ПДКЛ. Для успешного лечения ПДКЛ крайне необходимо совершенно точно отличать неопластические дендритные клетки от фоновых дендритных клеток как при первичной диагностике, так и при мониторинге течения заболевания, что становится возможным с использованием современных подходов иммунофенотипирования методом проточной цитометрии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Demina I.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4317-2094>

Illarionova O.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2685-674X>

Olshanskaya Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2352-7716>

Maschan A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Popov A.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0889-6986>

Литература

- Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R., Thiele J., Borowitz M.J., Le Beau M.M., et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127 (20): 2391–405.
- Khoury J.D. Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm. *Curr Hematol Malig Rep* 2018; 13 (6): 477–83.
- Facchetti F., Petrella T., Pileri S. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. In: Swerdlow S., Campo E., Harris N., Jaffe E., Pileri S., Stein H., et al., eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon; 2017: 174–7.
- Sapienza M.R., Pileri A., Derenzini E., Melle F., Motta G., Fiori S., et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: state of the art and prospects. *Cancers* 2019; 11 (5): 595.
- Julia F., Petrella T., Beylot-Barry M., Bagot M., Lipsker D., Machet L., et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: clinical features in 90 patients. *Br J Dermatol* 2013; 169 (3): 579–86.
- Pagano L., Valentini C.G., Pulsoni A., Fisogni S., Carluccio P., Mannelli F., et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation: an italian multicenter study. *Haematologica* 2013; 98 (2): 239–46.
- Berti E., Lucioni M., Onida F., Novara F., Caprini E., Fiandrino G., et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: clinical, immunohistochemical and molecular evaluation of 23 cases with primary cutaneous involvement. *Blood* 2011; 118: 3565.
- Feuillard J., Jacob M.C., Valensi F., Maynadié M., Gressin R., Chaperot L., et al. Clinical and biologic features of CD4⁺ CD56⁺ malignancies. *Blood* 2002; 99 (5): 1556–63.
- Sapienza M.R., Pileri A., Derenzini E., Melle F., Motta G., Fiori S., et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: state of the art and prospects. *Cancers* 2019; 11 (5): 595.
- Kim M.J.M., Nasr A., Kabir B., de Nanassy J., Tang K., Menzies-Toman D., et al. Pediatric blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a systematic literature review. *Pediatr Hematol Oncol* 2017; 39 (7): 528–37.
- Garnache-Ottou F., Vidal C., Biichlé S., Renosi F., Poret E., Pagadoy M., et al. How should we diagnose and treat

- blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm patients? *Blood Adv* 2019; 3 (24): 4238–51.
12. Lyapichev K.A., Sukswai N., Konoplev S., Khoury J.D. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with unusual lymphoid features and macrovacuoles. *Ann Hematol* 2019; 98 (9): 2221–2.
 13. Fu Y., Fesler M., Mahmud G., Bernreuter K., Jia D., Batanian J.R. Narrowing down the common deleted region of 5q to 6.0 Mb in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms. *Cancer Gene Ther* 2013; 206 (7–8): 293–8.
 14. Sukswai N., Aung P.P., Yin C.C., Li S., Wang W., Wang S.A., et al. Dual Expression of TCF4 and CD123 Is Highly Sensitive and Specific For Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm. *Am J Surg Pathol* 2019; 43 (10): 1429–37.
 15. Tsagarakis N. J., Paterakis G. Dendritic Cell Leukemia: a Review. *Curr Oncol* 2020; 22 (6): 55.
 16. Alayed K., Patel K.P., Konoplev S., Singh R.R., Routbort M.J., Reddy N., et al. TET2 mutations, myelodysplastic features, and a distinct immunoprofile characterize blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm in the bone marrow. *Am J Hematol* 2013; 88 (12): 1055–61.
 17. Kalina T., Flores-Montero J., Van Der Velden V.H.J., Martin-Ayuso M., Böttcher S., Ritgen M., et al. Euro-Flow standardization of flow cytometer instrument settings and immunophenotyping protocols. *Leukemia* 2012; 26 (9): 1986–2010.
 18. Новикова И.А., Вержбицкая Т.Ю., Мовчан Л.В., Цаур Г.А., Белевцев М.В., Попов А.М. Стандарт российско-белорусской кооперативной группы по иммунофенотипированию острого лимфобластного лейкоза у детей. *Онкогематология* 2018; 13 (1): 73–82.
 19. Sakamoto K., Katayama R., Asaka R., Sakata S., Baba S., Nakasone H., et al. Recurrent 8q24 rearrangement in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: association with immunoblastoid cytomorphology, MYC expression, and drug response. *Leukemia* 2018; 32 (12): 2590–603.
 20. Cota C., Vale E., Viana I., Requena L., Ferrara G., Anemona L., et al. Cutaneous manifestations of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm—morphologic and phenotypic variability in a series of 33 patients. *Am J Surg Pathol* 2010; 34 (1): 75–87.
 21. Gao N.A., Wang X.X., Sun J.R., Yu W.Z., Guo N.J. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic manifestation and ETV6 gene rearrangement: A case report. *Exp Ther Med* 2015; 9 (4): 1109–12.
 22. Tokuda K., Eguchi-Ishimae M., Yagi C., Kawabe M., Moritani K., Niiya T., et al. CLTC-ALK fusion as a primary event in congenital blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Genes Chromosom Cancer* 2014; 53 (1): 78–89.
 23. Yang N., Huh J., Chung W.S., Cho M.S., Ryu K.H., Chung H.S. KMT2A (MLL)-MLL1 rearrangement in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Cancer genetics* 2015; 208 (9): 464–7.
 24. Weir E.G., Boowitz M.J. Flow cytometry in the diagnosis of acute leukemia. *Semin Hematol* 2001; 38 (2): 124–38.
 25. Guru G.M., Pemmaraju N., Atallah E. Epidemiology and survival of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Leuk Res* 2018; 73: 21–3.
 26. Lee J.M., Kim I.S., Lee J.N., Park S.H., Kim H.H., Chang C.L., et al. Acute myeloid leukemia with MLL rearrangement and CD4+/CD56+ expression can be misdiagnosed as Blastic Plasmacytoid dendritic cell neoplasm: two case reports. *Ann Lab Med* 2016; 36 (5): 494–7.
 27. Lee S.E., Park H.Y., Kwon D., Jeon Y.K., Kim W.Y. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with unusual extracutaneous manifestation: two case reports and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98 (6): e14344.
 28. Laribi K., Baugier de Materre A., Sobh M., Cerroni L., Valentini C.G., Aoki T., et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms: results of an international survey on 398 adult patients. *Blood Adv* 2020; 4 (19): 4838–48.
 29. Qureshi O.S., Zheng Y., Nakamura K., Attridge K., Manzotti C., Schmidt E.M., et al. Trans-endocytosis of CD80 and CD86: a molecular basis for the cell-extrinsic function of CTLA-4. *Science* 2011; 332 (6029): 600–3.
 30. Julia F., Dalle S., Duru G., Balme B., Vergier B., Ortonne N., et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms: clinic-immunohistochemical correlations in a series of 91 patients. *Am J Surg Pathol* 2014; 38 (5): 673–80.
 31. Wang W., Khoury J.D., Miranda R.N., Jorgensen J.L., Xu J., Loghavi S., et al. Immunophenotypic characterization of reactive and neoplastic plasmacytoid dendritic cells permits establishment of a 10-color flow cytometric panel for initial workup and residual disease evaluation of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Haematologica* 2021; 106 (4): 1047–55.
 32. Comeau M.R., Maliszewski C.R., Galibert L. CD123bright plasmacytoid predendritic cells: progenitors undergoing cell fate conversion? *J Immunol* 2002; 169 (1): 75–83.
 33. Osaki Y., Yokohama A., Saito A., Tahara K., Yanagisawa K., Ogawa Y., et al. Characterization of CD56+ dendritic-like cells: a normal counterpart of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm? *PLoS One* 2013; 8 (11): e81722.
 34. Petrella T., Comeau M.R., Maynadié M., Couillault G., De Muret A., Maliszewski C.R., et al. Agranular CD4+ CD56+ hematodermic neoplasm (blastic NK-cell lymphoma) originates from a population of CD56+ precursor cells related to plasmacytoid monocytes. *Am J Surg Pathol* 2002; 26 (7): 852–62.

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 16.06.2021
Принята к печати 05.07.2021

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-68-73

Таргетная терапия инфантильных глиом полушарной локализации

Л.И. Папуша, Е.А. Сальникова, А.В. Панферова, М.А. Зайцева, И.Г. Вилесова, А.А. Меришавян, А.Е. Друй, А.И. Карачунский, Г.А. Новичкова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Папуша Людмила Ивановна,
канд. мед. наук, врач-детский онколог,
заведующая отделом оптимизации
терапии опухолей центральной нервной
системы ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: ludmila.mur@mail.ru

Инфантильные глиомы высокой степени злокачественности – одни из наиболее частых опухолей центральной нервной системы у детей до года. Стандартная терапия включает хирургическое удаление опухоли и проведение полихимиотерапии. Прогноз при глиоме высокой степени злокачественности у детей до года лучше, чем у пациентов более старшего возраста, однако отсутствие эффективных схем противорецидивной терапии и невозможность применения лучевой терапии предопределяют негативный прогноз в группе инфантильных глиом в случае прогрессии заболевания. У большинства пациентов с инфантильными глиомами высокой степени злокачественности полушарной локализации выявляют перестройки генов рецепторных тирозинкиназ – *NTRK1/2/3* (24%), *ALK* (41%), *ROS1* (28%), *MET* (7%). Результаты применения ингибиторов тирозинкиназ показывают высокую эффективность и безопасность в лечении пациентов с *NTRK*-позитивными глиомами. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. В статье представлено два примера успешного использования таргетной терапии у пациентов с инфантильными глиомами высокой степени злокачественности при отсутствии эффективности стандартной химиотерапии. В обоих случаях получен стойкий ответ: в первом случае достигнут полный ответ на терапию, длительность лечения на настоящее время составляет 1 год, во втором – отсутствует прогрессия заболевания в течение 20 нед терапии. Из нежелательных эффектов таргетной терапии отмечалась только транзиторная нейтропения в первом случае, во втором случае побочных явлений обнаружено не было. Для расширения терапевтических опций и назначения препаратов таргетной терапии в стандартный алгоритм диагностики у пациентов с полушарными инфантильными глиомами должно быть включено проведение молекулярно-генетического исследования ткани опухоли, направленное на поиск химерных генов/транскриптов с участием *NTRK1/2/3*, *ALK* и *ROS1*. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: инфантильные глиомы, *ETV6-NTRK3*, *ZCCHC8-ROS1*, *TRK*-ингибиторы, *ентректиниб*

Папуша Л.И. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (3): 68–73.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-68-73

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 16.06.2021
Accepted 05.07.2021

Targeted therapy of hemispheric infant gliomas

L.I. Papusha, E.A. Salnikova, A.V. Panferova, M.A. Zaytseva, I.G. Vilesova, A.A. Merishavyan, A.E. Druy, A.I. Karachunskiy, G.A. Novichkova

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

Correspondence:

Ludmila I. Papusha, cand. med. sci., Senior
Physician, Head of the Department
of Optimization of CNS Tumor Therapy,
Dmitry Rogachev National Medical
Research Center of Pediatric Hematology,
Oncology and Immunology, Ministry
of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: ludmila.mur@mail.ru

Infant high grade gliomas (HGG) are the most frequent tumors of the central nervous system in children below 1 year of age. Standard therapy involves surgical resection and chemotherapy. Prognosis in infant HGG is better than in older patients, however, the absence of effective regimens of anti-recurrence therapy and the impossibility of radiation therapy implementation predetermine a negative prognosis in the group of infant gliomas in case of disease progression. In most patients with infant HGG of hemispheric localization, gene rearrangements of receptor tyrosine kinases – *NTRK1/2/3* (24%), *ALK* (41%), *ROS1* (28%), *MET* (7%) are described. The results of tyrosine kinase inhibitor administration show high efficacy and safety in the treatment of patients with *NTRK*-positive gliomas. The study was approved by the Independent Ethics Committee of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. The paper presents two examples of the successful use of targeted therapy in patients with infant HGG lacking the efficacy of the standard chemotherapy. In both cases, a persistent response was obtained: in the first case, a complete response to therapy was achieved, the duration of treatment is currently 1 year, in the second case – there is no progression of the disease during 20 weeks of therapy. Of the adverse events (AE) of targeted therapy in patients, only transitory neutropenia was noted in the first case, in the second case, AEs were not detected. In order to expand therapeutic options and prescribe targeted therapy drugs, a molecular genetic investigation of tumor tissue is mandatory for patients with hemispheric infant gliomas. The parents of the patients agreed to use the information, including photos of children, in scientific research and publications.

Key words: infant gliomas, *ETV6-NTRK3*, *ZCCHC8-ROS1*, *TRK*-inhibitors, *entrectinib*

Papusha L.I., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (3): 68–73.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-68-73

Инфантильные глиомы головного мозга являются редкими опухолями и составляют около 10% всех новообразований центральной нервной системы (ЦНС) у детей. Однако инфантильные глиомы высокой степени злокачественности (ГВЦЗ) являются одними из наиболее частых опухолей ЦНС у детей младше 1 года – на их долю приходится около 16% [1].

Основные гистологические варианты инфантильных ГВЦЗ – глиобластома и анапластическая астроцитома. Стандартом терапии пациентов с инфантильными ГВЦЗ является хирургическое удаление опухоли и полихимиотерапия (ПХТ).

В целом дети с инфантильными ГВЦЗ имеют более высокие показатели общей выживаемости (ОВ) по сравнению с пациентами старшего возраста (54,5% против 6,6%) [2, 3]. Однако в случае развития прогрессии болезни прогноз у пациентов с инфантильными ГВЦЗ неблагоприятный, так как отсутствуют эффективные режимы противорецидивной терапии, а использование лучевой терапии у детей младше 12 месяцев невозможно, поскольку сопряжено с высоким риском осложнений (неврологические, нейропсихологические, эндокринологические, нарушения слуха, возникновение вторичных опухолей).

Исследование A.S. Guerreiro Stucklin и соавт. (2019) показало, что у большинства пациентов с инфантильными ГВЦЗ полушарной локализации выявляют перестройки генов рецепторных тирозинкиназ – *NTRK1/2/3* (24%), *ALK* (41%), *ROS1* (28%), *MET* (7%) [4]. Образование химерных генов приводит к aberrантной экспрессии химерных белков, что влечет за собой конститутивную активацию таких сигнальных путей, как *RAS/MAPK*, *PI3K*, и неконтролируемую пролиферацию клеток.

Показатели 5-летней ОВ у пациентов с химерными генами с участием *ALK*, *ROS1*, *NTRK1/2/3* различаются и составляют 53,8%, 25% и 42,9% соответственно при небольшом числе пациентов в каждой группе, включенных в исследование (12, 8 и 7 соответственно) [4].

Результаты применения TRK-ингибиторов демонстрируют высокую эффективность и безопасность в лечении пациентов с *NTRK*-позитивными глиомами [5]. Использование *NTRK/ALK/ROS1*-ингибиторов дает возможность оптимизации терапии и улучшения прогноза в данной группе пациентов и является одной из дополнительных терапевтических опций, более предпочтительной из-за меньшей токсичности препаратов.

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

В статье представлено два примера успешного использования таргетной терапии у пациентов с инфантильными ГВЦЗ.

Для использования информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях получено добровольное информированное согласие законных представителей пациентов.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №1

Девочка 3., 2 года. В возрасте 4 месяцев впервые поступила в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Из анамнеза заболевания известно, что в возрасте 3 месяцев появились увеличение окружности головы, выбухание большого родничка, рвота, нистагм. По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга выявлена гигантская опухоль левой гемисферы размерами $9 \times 5,6 \times 9,3$ см (объем 240 см^3), с наличием множественных кист, компримирующая и смещающая ножки мозга и верхние отделы моста, с выраженным смещением срединных структур (рисунки 1А). МРТ спинного мозга не выявила метастатического поражения.

Учитывая наличие гипертензионно-гидроцефального синдрома, по месту жительства был установлен вентрикулоперитонеальный шунт.

При поступлении в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в неврологическом статусе отмечались правосторонний гемипарез, центральный парез мимической мускулатуры справа, нистагм, регресс моторных навыков, из инфекционных очагов – венитрикулит. Учитывая тяжелый неврологический и соматический статусы ребенка, а также огромные размеры опухоли и высокий риск интраоперационных осложнений, от проведения биопсии на первом этапе было решено отказаться. По жизненным показаниям была начата ПХТ (первый блок винкристин/циклофосфан, второй – карбоплатин/этопозид). По результатам контрольной МРТ после 2 блоков ПХТ выявлено уменьшение размеров опухоли на 32,5%. Учитывая сокращение размеров опухоли и купирование очагов инфекции была проведена биопсия образования.

По данным гистологического исследования была верифицирована глиобластома, для определения молекулярного драйвера опухоли было рекомендовано выполнение молекулярно-генетического исследования.

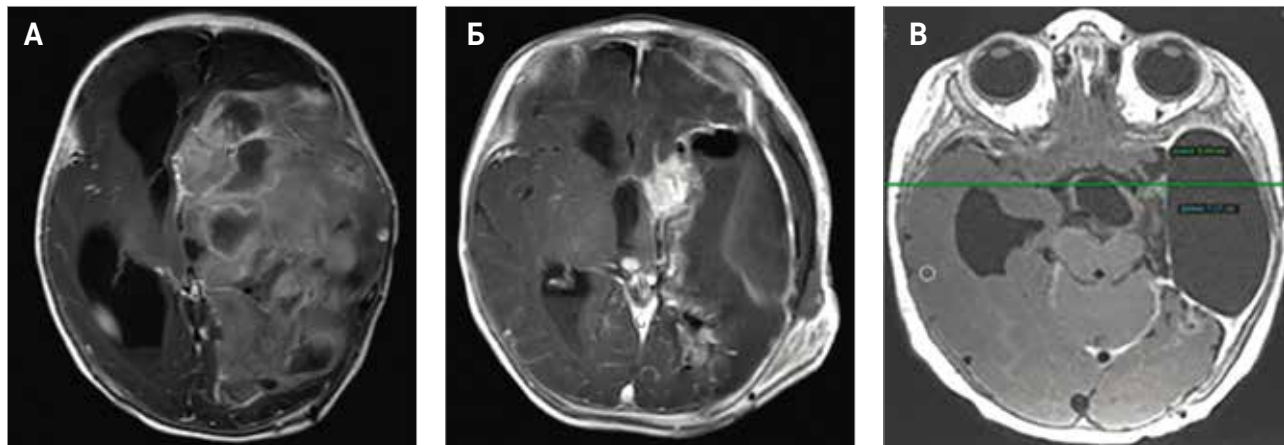
С учетом положительного ответа на лечение было проведено еще 2 аналогичных блока ПХТ. Однако по данным МРТ дальнейшего сокращения размеров опухоли не наблюдалось, клинически отмечалась отрицательная динамика в неврологическом статусе (появление судорог). Следующим этапом лечения было выполнено субтотальное удаление опухоли. Объем остаточного компонента опухоли составил 3 см^3 (рисунки 1Б).

Рисунок 1

А – МРТ до операции. T2-взвешенные изображения, выявляющие опухоль в проекции левого полушария мозга; Б – МРТ после субтотального удаления опухоли до начала таргетной терапии. Остаточный компонент опухолевой ткани (расчетный объем 3 см³); В – МРТ спустя 4 нед после начала таргетной терапии. Минимальный остаточный компонент опухолевой ткани (расчетный объем 0,3 см³)

Figure 1

A – MRI before surgery. T2-weighted images showing a tumor in the projection of the left cerebral hemisphere; Б – MRI after subtotal resection of the tumor, prior to targeted therapy. Residual tumor tissue (the calculated volume – 3 cm³); В – MRI after 4 weeks of targeted therapy. Minimal residual tumor tissue (the calculated volume – 0.3 cm³)



По данным повторного гистологического исследования была подтверждена идентичная морфологическая картина опухоли с вторичными посттерапевтическими изменениями.

Молекулярно-генетическое исследование ткани опухоли методом полимеразной цепной реакции выявило экспрессию химерного гена *ETV6-NTRK3*.

Учитывая развитие клинической прогрессии заболевания на фоне стандартной химиотерапии, наличие остаточной опухоли, данные молекулярно-генетического исследования, решением врачебной комиссии в рамках программы расширенного доступа фирмы-производителя было инициировано назначение таргетной терапии TRK-ингибитором (энтректиниб) ежедневно перорально. По данным МРТ в динамике через 4 нед терапии был зафиксирован частичный ответ (*рисунок 1В*). Полный ответ был достигнут через 4 мес терапии (*рисунок 2*).

Переносимость таргетной терапии удовлетворительная, из нежелательных явлений отмечалось развитие транзиторной нейтропении II–IV степени. В неврологическом статусе отмечена положительная динамика в виде купирования судорог, восстановления моторных навыков.

В настоящее время длительность терапии составляет 12 мес, сохраняется полный ответ.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №2

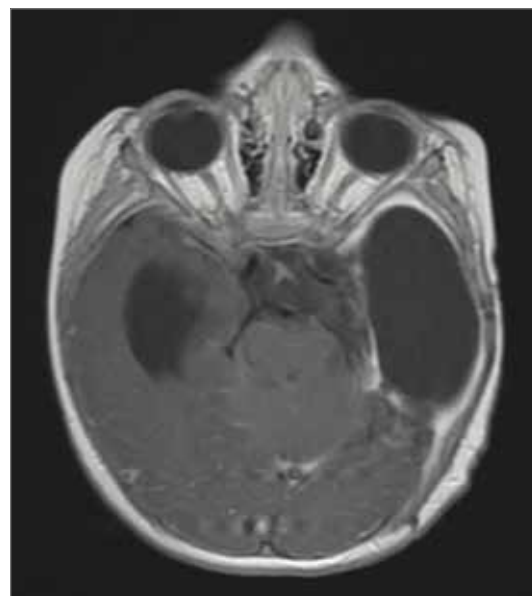
Девочка Е., 1 год 9 месяцев. Из анамнеза заболевания известно, что при плановой нейросонографии в возрасте 1,5 месяца было обнаружено объемное

Рисунок 2

МРТ через 4 мес применения энтректиниба. Не выявлено патологического накопления контрастного вещества – достигнут полный ответ на терапию

Figure 2

MRI after 4 months of therapy with entrectinib. There were no signs of pathological contrast uptake – complete response to treatment was achieved



образование левого полушария головного мозга. По данным МРТ головного мозга (возраст 1 месяц 3 недели) было подтверждено наличие объемного образования 1,5 × 1,6 × 1,7 см в лобно-теменной области слева.

В неврологическом статусе девочка развивалась по возрасту, никакой неврологической симптоматики не выявлялось, в связи с чем от оперативного лечения было решено воздержаться.

МРТ головного мозга с контрастным усилением и без него через 2 мес выявила увеличение размеров объемного образования левой лобно-теменной области (рисунок 3А).

Проведена операция – удаление объемного образования указанной локализации.

Гистологически верифицирована ГВСЗ – анапластическая астроцитома, WHO Grade III.

Послеоперационный период протекал без осложнений. В неврологическом статусе нарастания очаговой симптоматики не отмечалось. МРТ в раннем послеоперационном периоде не выполнено.

По данным МРТ головного мозга через 4 нед после операции по контуру послеоперационной полости в латеральных отделах определяется мелкий участок накопления контрастного вещества (КВ) – наиболее вероятно, остаточная опухоль (рисунок 3Б). При МРТ спинного мозга данных за вторичное поражение вещества спинного мозга или его оболочек не получено.

По месту жительства было проведено 3 курса ПХТ по протоколу BabyPOG. По данным МРТ в динамике отмечался продолженный рост остаточной опухоли.

Была продолжена ПХТ по прежней схеме с выполнением еще 2 циклов. МРТ головного мозга свидетельствовала о дальнейшем продолженном росте опухоли (рисунок 3В).

Выполнена повторная операция по удалению опухоли. Послеоперационный период протекал гладко. В неврологическом статусе – легкий гемипарез справа.

МРТ в декретированные сроки после операции не выполнено.

МРТ ЦНС через 4 нед после операции: по внутреннему контуру зоны послеоперационных изменений отмечается мелкий участок накопления КВ, размером до $0,4 \times 0,6 \times 0,3$ см (рисунок 3Г). Убедительных данных за вторичное поражение вещества спинного мозга или его оболочек не получено.

Референс гистологического материала в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева: морфологическая картина соответствует анапластической астроцитоме, WHO Grade III.

Пациентка была госпитализирована в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для дообследования и определения тактики терапии. По результатам

Рисунок 3

А – МРТ до первой операции. Объемное образование в левой лобно-теменной области; Б – МРТ через 4 нед после первой операции. Мелкий участок накопления КВ в латеральных отделах послеоперационной полости; В – продолженный рост опухоли на фоне стандартной ПХТ; Г – МРТ через 4 нед после повторной операции

Figure 3

А – MRI before the first surgery. A space-occupying lesion in the left frontoparietal region; Б – MRI at 4 weeks after the first surgery. A small area of contrast uptake in the lateral regions of the post-surgical site; В – continued tumor growth during standard polychemotherapy; Г – MRI at 4 weeks after repeat surgery

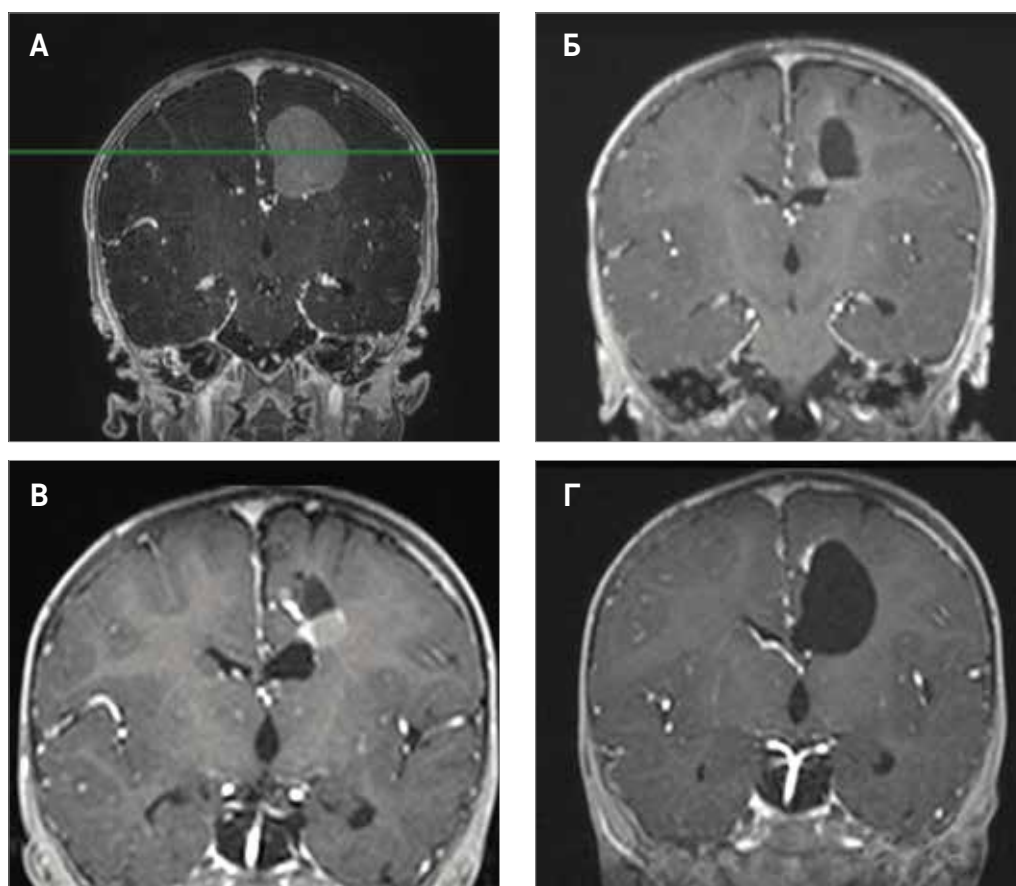
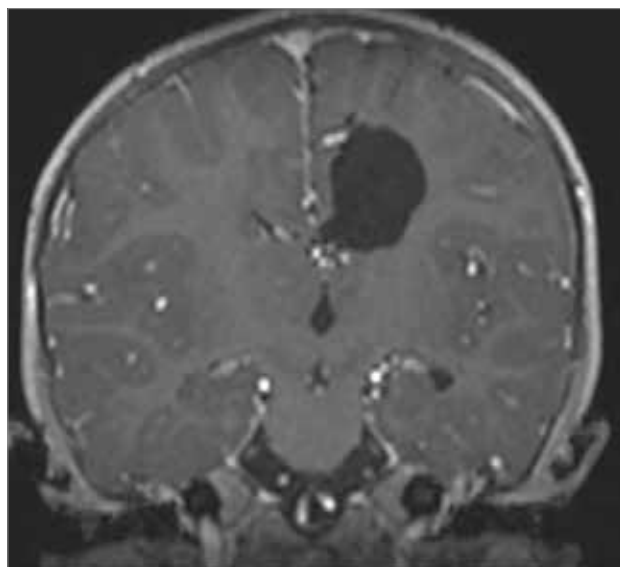


Рисунок 4

МРТ через 15 нед таргетной терапии. Признаков прогрессирования заболевания нет

Figure 4

MRI after 15 weeks of targeted therapy. No signs of disease progression



секвенирования РНК выявлен химерный транскрипт *ZCCHC8-ROS1*, ранее описанный у пациента с врожденной глиобластомой [6].

По данным МРТ ЦНС через 2 мес после повторной операции сохраняется единичный мелкий очаг слабо-выраженного накопления КВ по правому контуру послеоперационной полости – остаточная опухоль/сосудистый очаг. Признаков вторичного поражения спинного мозга не выявлено.

Учитывая продолженный рост опухоли на фоне стандартной ПХТ, наличие в ткани опухоли химерного транскрипта *ZCCHC8-ROS1*, решением врачебной комиссии в рамках программы расширенного доступа фирмы-производителя была инициирована таргетная терапия TRK-ингибитором (энтректиниб) ежедневно перорально в дозе 300 мг/сут. Пауз в приеме препарата не было. Нежелательных эффектов не отмечалось.

По данным МРТ ЦНС через 6 и 15 нед от начала таргетной терапии данных за прогрессию заболевания не выявлено (рисунок 4). Длительность терапии в настоящее время составляет 20 нед.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным МРТ инфантильные глиобластомы полушарной локализации – это гигантские образования солидно-кистозной структуры, в большинстве случаев с кровоизлияниями. В случае внутриутробного развития опухоли или несвоевременной постановки диагноза описаны случаи мертворождения и смерти в течение первых 2 месяцев жизни. Это может быть связано с высокой частотой кровотечений и

внутричерепных кровоизлияний. Анапластические астроцитомы обычно представляют собой меньшие по размерам образования солидной структуры.

Несмотря на то, что около 50% больных с инфантильными ГВЗ отвечают на инициальную ПХТ, у пациентов с прогрессированием или рецидивом болезни ввиду отсутствия эффективных схем противорецидивной химиотерапии и крайне ограниченного/невозможного использования лучевой терапии прогноз крайне неблагоприятный.

Оба клинических случая, представленных в статье, продемонстрировали неэффективность стандартной химиотерапии: у пациентки с инфантильной глиобластомой (первый случай) развилась выраженная клиническая прогрессия; у пациентки с анапластической астроцитомой (второй случай) отмечен продолженный рост опухоли, выявленный по данным контрольной МРТ. При этом в обоих случаях получен стойкий ответ на таргетную терапию.

Первый случай успешного использования таргетной терапии TRK-ингибиторами у ребенка с рефрактерным течением опухоли головного мозга был описан совсем недавно – в 2018 г. [5]. В 2018 и 2019 гг. FDA одобрило использование препаратов ларотректиниб (TRK-ингибитор) и энтректиниб (TRK/ROS1/ALK-ингибитор) для лечения взрослых и детей с солидными опухолями с перестройками генов *NTRK*, препарат энтректиниб зарегистрирован для лечения взрослых и детей в возрасте старше 12 лет с солидными опухолями с перестройками генов *NTRK*, а также для лечения взрослых пациентов с немелкоклеточным раком легкого с перестройками *ROS1*.

В настоящее время проводятся клинические исследования, в которых оцениваются эффективность и безопасность применения TRK-ингибиторов у детей – ларотректиниба и энтректиниба. Предварительные результаты демонстрируют быстрый и длительный объективный ответ на терапию.

В исследовании STARTRK-NG частота объективных ответов на терапию энтректинибом составила 86%, при этом лучшие результаты были зафиксированы у пациентов с опухолями ЦНС ($n = 8$) – 4 полных ответа (*ETV6-NTRK3*, *EML1-NTRK2*, *GOPC-ROS1* и *TPR-NTRK1*), 2 частичных ответа (*KANK1-NTRK2* и *EEF1G-ROS1*) [5, 7].

Пероральный прием препаратов позволяет увеличить комплаентность, улучшить качество жизни пациентов и сократить время пребывания в стационаре. Переносимость такой терапии удовлетворительная в подавляющем большинстве случаев. Из наиболее частых нежелательных побочных эффектов терапии ларотректинибом описаны умеренное повышение печеночных ферментов, цитопения и рвота; энтректинибом – прибавка в весе, неврологические нарушения (сонливость, парестезии, атаксия) и переломы [5].

Из нежелательных эффектов таргетной терапии у наших пациентов отмечалась только транзиторная нейтропения в первом случае, во втором случае побочных явлений обнаружено не было.

Вопрос о длительности таргетной терапии остается открытым. В исследовании SCOUT существует опция прекращения терапии ларотректинибом через 2 года от начала лечения с возможностью возобновления приема препарата в случае развития прогрессии заболевания [7]. Опыт использования таргетной терапии BRAF-ингибиторами у пациентов с *BRAF*-позитивными глиомами продемонстрировал быстрое развитие прогрессии заболевания на фоне отмены препаратов, однако возобновление терапии приводило к восстановлению ответа [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлен успешный опыт применения таргетной терапии энтректинибом у пациентов с инфантильными ГВСЗ. Для назначения таргетных

препаратов пациентам с полушарными инфантильными глиомами необходимо проведение молекулярно-генетического исследования ткани опухоли, направленное на поиск химерных генов/транскриптов с участием *NTRK1/2/3*, *ALK* и *ROS1*.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при спонсорской поддержке фонда «Наука – детям».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Papusha L.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7750-5216>

Salnikova E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9846-2793>

Panferova A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8580-3499>

Zaytseva M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2015-5790>

Vilesova I.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6296-4305>

Merishavyan A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5310-5928>

Druy A.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>

Karachunskiy A.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9300-5198>

Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Литература

1. Viane A.N., Pu C., Perry A., Li M.M., Luo M., Santi M. Congenital tumors of the central nervous system: an institutional review of 64 cases with emphasis on tumors with unique histologic and molecular characteristics. *Brain Pathol* 2021; 31 (1): 45–60. DOI: 10.1111/bpa.12885
2. Jones C., Karajannis M.A., Jones D.T.W., Kieran M.W., Monje M., Baker S.J. et al. Pediatric high-grade glioma: biologically and clinically in need of new thinking. *Neuro Oncol* 2017; 19 (2): 153–61. DOI: 10.1093/neuonc/now101
3. Lafay-Cousin L., Strother D. Current treatment approaches for infants with malignant central nervous system tumors. *Oncologist* 2009; 14 (4): 433–44. DOI: 10.1634/theoncologist.2008-0193
4. Guerreiro Stucklin A.S., Ryall S., Fukuoka K., Zapotocky M., Lassetta A., Li C., et al. Alterations in *ALK/ROS1/NTRK/MET* drive a group of infantile hemispheric gliomas. *Nat Commun* 2019; 10 (1): 4343. DOI: 10.1038/s41467-019-12187-5
5. Desai A.V., Robinson G.W., Basu E.M., et al. Updated entrectinib data in children and adolescents with recurrent or refractory solid tumors, including primary CNS tumors. *J Clin Oncol* 2020; 38 (15 suppl): 107. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.107
6. Cocce M.C., Mardin B.R., Bens S., Stütz A.M., Lubieniecki F., Vater I., et al. Identification of *ZCCHC8* as fusion partner of *ROS1* in a case of congenital glioblastoma multiforme with a t(6;12)(q21;q24.3). *Genes Chromosomes Cancer* 2016; 55 (9): 677–87. DOI: 10.1002/gcc.22369
7. Doebele R.C., Drilon A., Paz-Ares L., Siena S., Shaw A.T., Farago A.F., et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic *NTRK* fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. *Lancet Oncol* 2020; 21 (2): 271–82. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30691-6
8. Nobre L., Zapotocky M., Ramaswamy V., Ryall S., Bennett J., Alderete D., et al. Outcomes of *BRAF V600E* Pediatric Gliomas Treated With Targeted *BRAF* Inhibition. *JCO Precis Oncol* 2020; 4: P0.19.00298. DOI: 10.1200/PO.19.00298

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 19.07.2021
Принята к печати 09.08.2021

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-74-91

Капошиформная гемангиоэндотелиома/синдром Казабаха–Мерритт: клинико-лабораторная характеристика. Анализ клинических случаев

Л.А. Хачатрян, И.С. Клецкая, А.Н. Ремизов, Г.А. Новичкова, А.А. Масчан

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Хачатрян Лили Альбертовна,
канд. мед. наук, заведующая
боксированным отделением гематологии/
онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: lili.2510@yandex.ru

Капошиформная гемангиоэндотелиома (КГЭ) – это редкая, как правило, врожденная сосудистая опухоль. Гистологически напоминает саркому Капоши, но этиологически она не ассоциирована с вирусом герпеса 8-го типа. КГЭ относится к опухолям промежуточной степени злокачественности. Самым грозным и тяжелым осложнением является присоединение тромбоцитопении и коагулопатии потребления, т. е. развитие синдрома/феномена Казабаха–Мерритт (СКМ), который и определяет высокую летальность (до 30%) при данном гистологическом варианте. Частота встречаемости СКМ неизвестна. Пациенты с КГЭ/СКМ имеют четкие клинические и лабораторные характеристики, которые в большинстве случаев позволяют поставить диагноз, не подтверждая его гистологически. За 7-милетний период наблюдения в нашем Центре были зарегистрированы 32 пациента с КГЭ, у 90,6% она осложнилась развитием СКМ. Исследование поддержано независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. У большинства пациентов (72%) опухоль выявлялась с рождения, в половине случаев (59%) гематологические осложнения диагностировались одновременно с выявлением опухоли. К частым локальным осложнениям относятся контрактуры суставов, деструкция костной ткани, прорастание в соседние органы. У половины пациентов отмечались также изменения со стороны сердца: от малой патологии до врожденных пороков. Кроме того, выявлялся ряд клинико-инструментальных изменений, связанных с перегрузкой объемом: увеличение размеров печени, гипертрофия миокарда. Несмотря на наличие четких клинико-лабораторных характеристик СКМ, некоторые случаи требуют проведения дифференциального диагноза с другими сосудистыми аномалиями, сопровождающимися тромбоцитопенией и коагулопатией потребления, а именно с врожденными гемангиомами (rapidly involuting congenital hemangioma), мультифокальным лимфангиоэндотелиоматозом с тромбоцитопенией, капошиформным лимфангиоматозом, венозными мальформациями. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: капошиформная гемангиоэндотелиома, синдром Казабаха–Мерритт, тромбоцитопения, коагулопатия потребления

Хачатрян Л.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (3): 74–91. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-74-91

Kaposiform hemangioendothelioma/Kasabach–Merritt syndrome. Clinical and laboratory characteristics. Analysis of clinical cases

L.A. Khachatryan, I.S. Kletskaia, A.N. Remizov, G.A. Novichkova, A.A. Maschan

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

Correspondence:

Lili A. Khachatryan,
cand. med. sci., Head of Box Department
of Hematology/Oncology, Dmitry Rogachev
National Medical Research Center
of Pediatric Hematology, Oncology
and Immunology, Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: lili.2510@yandex.ru

Kaposiform hemangioendothelioma (KHE) is a rare, usually congenital vascular tumor. It resembles Kaposi sarcoma histologically, but etiologically it is not associated with herpes simplex virus type 8. KHE refers to tumors of intermediate malignancy degree. The most severe complication is the addition of thrombocytopenia and consumption coagulopathy, i.e. development of the Kasabach–Merritt syndrome/phenomenon (KMS), which determines the high mortality rate (up to 30%) in this histological variant. The frequency of occurrence of KMS is unknown. Over Patients with KHE/KMS have clear clinical and laboratory characteristics, which in most cases allow make to diagnose without histological confirmation. Over 7-year follow-up period 32 patients with KHE were registered in our center; in 90.6% of cases it was complicated by the development of KMS. The study was approved by the Independent Ethics Committee and Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. In the most of patients the tumor was detected from birth (84%), in half of the cases (52%) hematological complications were diagnosed simultaneously with the detection of the tumor. Common local complications include joint contractures, destruction of bone tissue, and invasion of neighboring organs. The half of the patients had changes in the heart function: from minor cardiac pathology to congenital defects. In addition, there were clinical and instrumental changes associated with volume overload: an increase in liver size, myocardial hypertrophy. Despite the presence of clear clinical and laboratory characteristics of KMS, some cases require differential diagnosis with other vascular anomalies accompanied by thrombocytopenia and consumption coagulopathy – with congenital hemangiomas (rapidly involuting congenital hemangioma), multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia, kaposiform lymphangiomatosis, venous malformations. The parents of the patients agreed to use the information, including photos of children, in scientific research and publications.

Key words: kaposiform hemangioendothelioma, Kasabach–Merritt syndrome, thrombocytopenia, consumption coagulopathy

Khachatryan L.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (3): 74–91.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-74-91

Капошиформная гемангиоэндотелиома (КГЭ), или гемангиома с «признаками» саркомы Капоши, или капошиобразная младенческая гемангиоэндотелиома, была впервые описана в 1993 г. Zuckerberg и соавт. у новорожденного ребенка с ретроперитонеальной локализацией опухоли [1]. Гистологически эта опухоль напоминала саркому Капоши, но этиологически она не была ассоциирована с вирусом герпеса 8-го типа [2].

В большинстве случаев опухоль носит врожденный характер и выявляется в первые 2 года жизни (в 45% случаях – до 1 года), хотя есть описание редких случаев у взрослых [3–5]. Частота встречаемости составляет приблизительно 0,07 на 100 000 детей в год [6–8].

Согласно современной классификации Всемирной организации здравоохранения, КГЭ относится к локально агрессивным опухолям с промежуточной степенью злокачественности – новообразование отличается локально инфильтративным ростом, для него не характерны отдаленные метастазы [9].

КГЭ практически всегда сопровождается синдромом (феноменом) Казабаха–Мерритт (СКМ), который придает опухоли еще более агрессивное течение, обуславливая высокую летальность (до 30%), связанную со вторичной тромбоцитопенией и коагулопатией потребления [10, 11].

Клиническая характеристика опухоли

КГЭ представлена двумя формами – кожной и висцеральной, последняя имеет в основном ретроперитонеальную локализацию.

Клиническая презентация весьма однообразна, если опухоль поражает мягкие ткани (кожная форма). КГЭ – это опухоль, которая представлена не классическим объемным образованием, выступающим над поверхностью кожи, а имеет вид инфильтративного образования, приводящего к общему увеличению пораженного участка тела (рисунки 1). Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Опухоль может иметь самую разнообразную локализацию. По данным литературы, она с одинаковой частотой выявляется на туловище и конечностях (преимущественно проксимальные отделы), однако излюбленной локализацией являются естественные складки (рисунки 2) [12, 13].

КГЭ характеризуется рядом особенностей:

1. Кожа над опухолью – от ярко-красного до багрового цвета; при развитии СКМ отмечается локальный геморрагический синдром, представленный либо в виде участков кровоизлияния (петехии, экхимозы), либо в виде

Рисунок 1

А – пациентка Е.К. Гигантская опухоль, циркулярно охватывающая предплечье, область локтевого и лучезапястного суставов; индуративное пропитывание мягких тканей кровью (кровоизлияние в мягкие ткани); Б – пациент А.А. Гигантская опухоль, циркулярно охватывающая бедро с переходом на паховую область с перифокальным геморрагическим синдромом

Figure 1

А – patient E.K. A giant tumor circularly covering the forearm, the area of the elbow and wrist joints; indurative blood soaking of soft tissue (soft tissue hemorrhage); Б – patient A.A. Giant tumor circularly covering the thigh with a transition to the groin with perifocal hemorrhagic syndrome



Рисунок 2

Клинические проявления (локализация опухоли в области естественных складок)

А – пациент К.А. Подмышечная область; Б – пациент В.Р. Паховая область и бедро

Figure 2

Clinical manifestations (tumor localization in the area of natural folds)

А – patient K.A. Axillary area; Б – patient V.R. Groin and thigh



индуративного пропитывания тканей кровью (рисунки 1).

2. Опухоль не имеет очевидных границ, хотя в ряде случаев удается пальпировать четко разграниченные дольки, из которых может состоять патологическое образование.

3. Отмечается выраженный локальный отек.

4. Пораженные ткани достаточно плотные, иногда с бугристой поверхностью.

5. При развитии СКМ практически всегда отмечается выраженный болевой синдром (68,75%). Он обусловлен несколькими факторами: во-первых, возможным сдавлением сосудисто-нервных пучков опухолью, во-вторых, повторяющимися кровоизлияниями как в здоровые ткани, так и в ткань опухоли.

6. Температура кожи над опухолью на 0,5–0,8°C выше температуры окружающих тканей.

7. Может отмечаться локальный гипергидроз (рисунок 3) и гипертрихоз (рисунок 4).

8. Возможно развитие значимого ограничения движений в пораженном участке, особенно если затронуты суставы.

Гематологические изменения при СКМ представлены:

- Тромбоцитопенией, которая имеет выраженный характер (как правило, тромбоциты менее $20 \times 10^9/\text{л}$) [14, 15]. По данным нашего исследования, у 70% пациентов в дебюте заболевания количе-

ство тромбоцитов было менее $50 \times 10^9/\text{л}$. Тромбоцитопения обусловлена синдромом потребления (массивное микротромбообразование на «территории» сосудистого образования).

- Анемией смешанного характера [16]. Основной генез – микроангиопатический – механическое разрушение эритроцитов при прохождении через микротромбы в патологически сформированных сосудах опухоли. В мазке крови могут выявляться шизоциты – фрагментированные эритроциты, образующиеся в результате механического повреждения эритроцитов [10, 12, 14]. Определенный вклад в развитие анемии вносят также повторяющиеся эпизоды кровоизлияний в ткань опухоли и/или полости (рисунок 5). У всех пациентов в нашем исследовании отмечалась анемия от легкой степени до тяжелой.

- Коагулопатией потребления и фибринолизом, которые проявляются изменениями двух основных показателей:

- снижением фибрингена (в 100% случаев) вплоть до нулевых значений [17]. В половине случаев

Рисунок 3

Клинические проявления. Локальный гипергидроз

Figure 3

Clinical manifestations. Local hyperhidrosis



Рисунок 4

Клинические проявления. Локальный гипертрихоз

Figure 4

Clinical manifestations. Local hypertrichosis



Рисунок 5

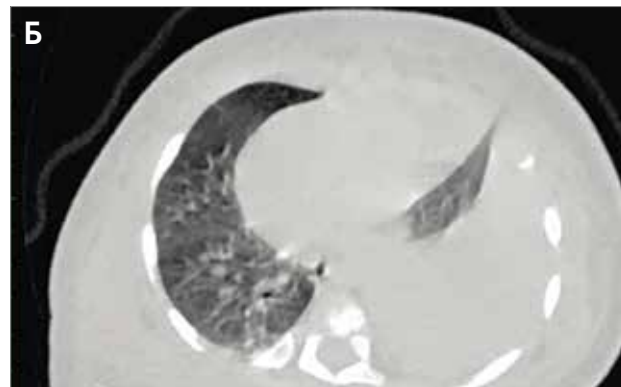
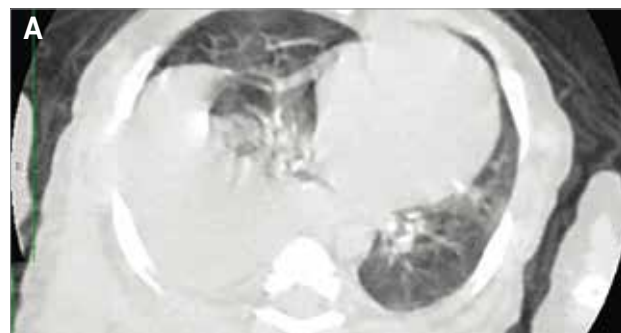
КТ органов грудной клетки, аксиальный срез

А – пациентка А.М. В левой плевральной полости значительное количество жидкости (кровь), компрессионный субателектаз левого легкого; Б – пациентка О.А. В правой плевральной полости значительное количество жидкости (кровь), компрессионный субателектаз правого легкого

Figure 5

CT scan of the chest, axial section

А – patient A.M. A significant amount of fluid (blood) in the left pleural cavity, compression subatelectasis of the left lung; Б – patient O.A. There is a significant amount of fluid (blood) in the right pleural cavity, compression subatelectasis of the right lung



в нашей группе пациентов с СКМ инициальный уровень фибриногена был менее 1 г/л;

– повышением продуктов деградации фибрина (Д-димер) более 1000 нг/мл (в 100% случаев).

Гистологические характеристики опухоли

Гистологически КГЭ представляет собой опухоль дольчатого строения с инфильтративным характером роста, плохо отграниченную от окружающих тканей. Морфологическим субстратом опухоли являются многочисленные дольчатые/нодулярные структуры (рисунк 6), состоящие из компактно расположенных капилляров, очагово содержащих микротромбы, и из эндотелиальных клеток овальной или веретеновидной формы. На периферии долек/нодулей определяются эктазированные тонкостенные сосуды (рисунк 7). В отдельных участках дольки пролабируют в просвет сосуда, придавая ему полулунную или щелевидную форму (рисунк 6). Компоненты опухоли (веретеновидные клетки и капилляры) представлены в разных соотношениях. Веретеновидные клетки могут содержать интрацитоплазматические гиалиновые глобулы. На периферии долек определяется пролиферация лимфатических сосудов. Нередко встречаются депозиты гемосидерина. Цитологическая атипия не выражена, митотическая и пролиферативная активность низкие [18].

Иммуногистохимические характеристики

В веретеновидных клетках отмечается экспрессия CD31, CD34, подопланина; реакции с антителами к GLUT-1, HHV8 – негативные [19, 20]. Экспрессия CD31 и подопланина определяется в тонкостенных щелевидных сосудах на периферии долек (рисунк 8). Тромбоцитарные микротромбы могут быть выявлены при иммуногистохимическом исследовании к CD61. Уровень пролиферативной активности по Ki-67 в большинстве случаев низкий (в среднем 5–7%).

Дифференциальную диагностику проводят с:

- саркомой Капоши (болезнь Капоши) – исключительно редкий диагноз у грудных детей. В детском возрасте всегда ассоциирован с иммунодефицитными состояниями, как приобретенными, так и врожденными. Для дифференциальной диагностики необходимо проведение биопсии с иммуногистохимическим (или методом полимеразной цепной реакции) выявлением HHV8 в ткани опухоли;
- пучковой ангиомой (ПА, “tufted”-ангиома) – основной дифференциальный диагноз. Термин ПА, или “tufted”-ангиома, был введен W. Jones и M. Orkin в 1989 г. [21], впервые был описан в литературе в 1949 г. под названием: ангиобластома Nakagawa [22]. В настоящее время ПА и КГЭ рассматриваются как опухоли одного спектра, при этом ТА счита-

Рисунок 6

КГЭ (окраска гематоксилином и эозином, × 100)
Опухоль нодулярного строения с инвазивным ростом в мышечную ткань. Разные по размеру дольки сливаются друг с другом. Определяются дилатированные сосуды, причудливой формы

Figure 6

Kaposiform hemangioendothelioma (hematoxylin and eosin (H&E), × 100)

Multinodular tumor with invasive growth to the striated muscle. Confluent lobules of various size. There are also tortuous dilated vessels

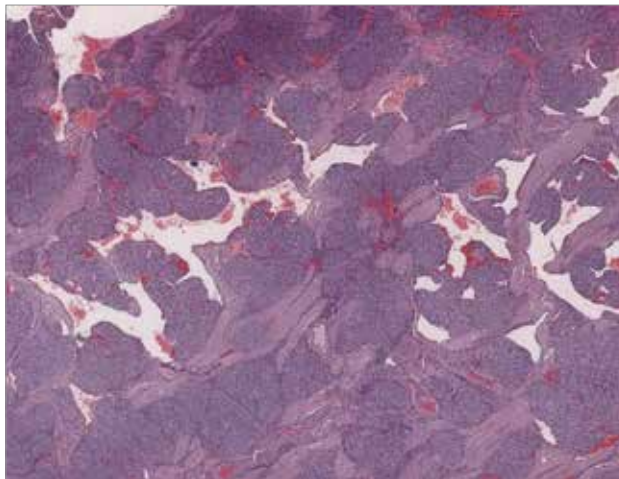


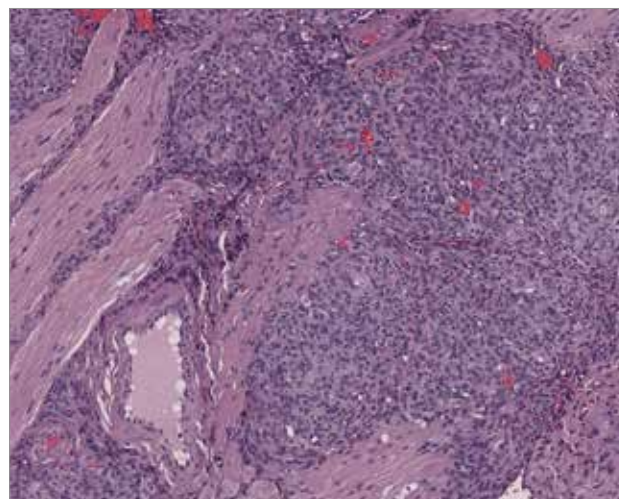
Рисунок 7

КГЭ (окраска гематоксилином и эозином, × 200)
Нодулы образованы мелкими капилляроподобными сосудами, частично заполненными кровью и содержащими микротромбы, и веретеновидными клетками на периферии

Figure 7

Kaposiform hemangioendothelioma (H&E, × 200)

Nodules are composed of small capillary-sized vessels, focally containing blood and microthrombi, and spindle cells at the periphery



ется «малой формой» КГЭ [18]. ПА представлена дискретно расположенными дольками, рассеянными в дерме и подкожной жировой ткани (по типу «пушечных ядер»), построенными из тонкостенных капилляров малого калибра. Как правило, к долькам прилежат эктазированные тонкостенные лимфатические сосуды щелевидной конфигурации. В отличие от КГЭ дольки не имеют тенденции к слиянию, разде-

лены фиброзированной стромой (рисунок 9). На периферии долек могут присутствовать немногочисленные веретенновидные элементы. Иммунофенотип ПА аналогичен таковому при КГЭ [23].

Прогноз

КГЭ может персистировать неопределенное время и в отличие от инфантильной гемангиомы она не имеет тенденции к спонтанному регрессу [12, 24].

Рисунок 8

КГЭ. Иммуногистохимическое исследование: А – экспрессия CD31 в эндотелии сосудов и веретенновидных клетках; Б – патогномоничный для КГЭ паттерн экспрессии подопланина (D2-40) в веретенновидных клетках на периферии долек

Figure 8
Kaposiform hemangioendothelioma. Immunohistochemistry: A – CD31 expression in the endothelium and in the spindle cells; B – specific for KHE Podoplanin (D2-40) staining pattern in the spindle cell component at the periphery of the lobules

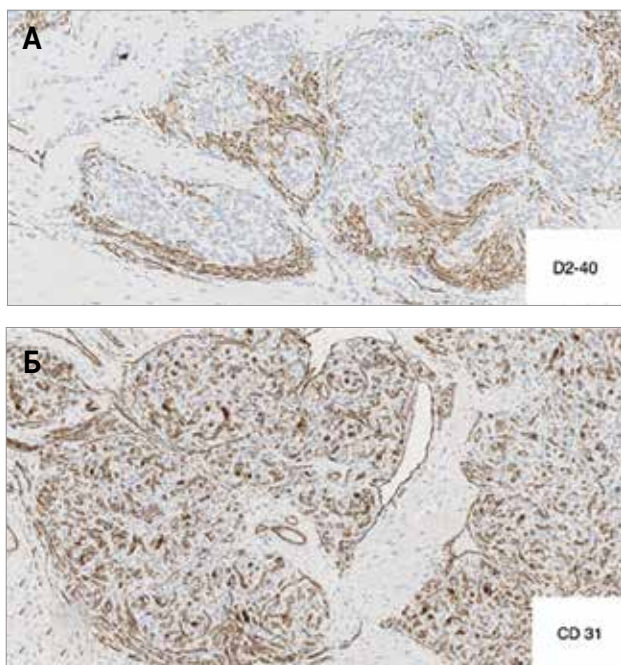
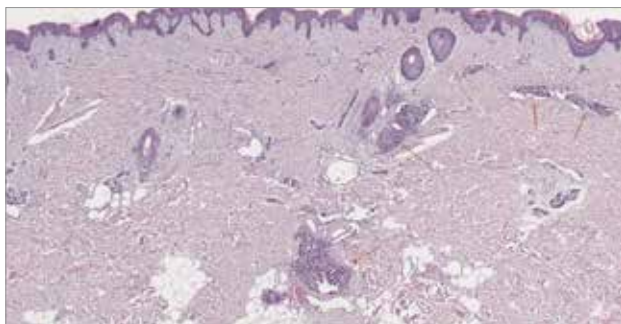


Рисунок 9

ПА (окраска гематоксилином и эозином, × 100) Стрелками указаны рассеянные в дерме немногочисленные узелки, окруженные тонкостенными щелевидными сосудами

Figure 9
“Tufted”-angioma (H&E, × 100)
Arrows – rare lobular structures scattered within the dermis, surrounded with thin-walled slit-like vessels



Прогноз во многом определяется размерами и локализацией опухоли, а также присоединением таких грозных осложнений, как тромбоцитопения и коагулопатия потребления, т. е. развитием СКМ, который наблюдается в 90% случаев КГЭ [10, 11, 14, 25, 26]. Впервые данный синдром был описан в 1940 г. педиатрами Хейгом Казабахом и Катариной Мерритт у 2-месячного мальчика с инфантильной гемангиомой [27]. В течение достаточно длительного времени термин «Синдром Казабаха–Мерритт» применялся при наличии гигантского сосудистого образования, сопровождающегося тромбоцитопенией. Так было до 1997 г., когда Sarkar и соавт. и Enjolras и соавт. было показано, что в основе СКМ лежит не инфантильная гемангиома, а сосудистая опухоль иного гистологического строения – КГЭ/ПА [3, 28].

Частота встречаемости СКМ неизвестна. Дебют заболевания приходится на ранний возраст – в 79% случаев в возрасте до 1 года [29]. Врожденные формы не так редки (до 20–25%), иногда КГЭ диагностируются еще внутриутробно. Martinez и соавт. описан случай внутриутробной гибели плода в результате развития фетоплацентарной анасарки [30]. Сосудистая опухоль, ассоциированная с развитием данного состояния, выявляется у 50% пациентов с рождения. Мальчики и девочки заболевают приблизительно с одинаковой частотой [8, 10].

Показано, что определенные локализации опухоли достоверно чаще ассоциированы с развитием СКМ. Почти все дети с локализацией опухоли в ретроперитонеальном пространстве, а также в средостении развивают СКМ. Кроме того, обнаружена корреляция между размером образования и частотой развития СКМ: площадь поражения 49 см² и более предрасполагает к развитию СКМ [29]. Данный факт подтверждается также результатами исследования Gritan и соавт., которые продемонстрировали ассоциацию между увеличивающимися размерами/объемами опухоли и частотой развития СКМ [31].

В целом причины, по которым развитие СКМ связано с КГЭ и ПА, в настоящее время неясны. Эти варианты ангиом с учетом их строения в зарубежной литературе называют «опухолями-ловушками» [32]. Это достаточно точное определение, которое отражает гематологические изменения, присущие данному синдрому: тромбоцитопения и коагулопатия потребления, а также микроангиопатическая анемия. Возможно, в основе патогенеза гематологических изменений лежат особенности строения опухоли:

1. Уникальная архитектура сосудов, представленная многочисленными извитыми капиллярами, отходящими от крупных питающих сосудов, что создает условия для возникновения турбулентного потока крови.

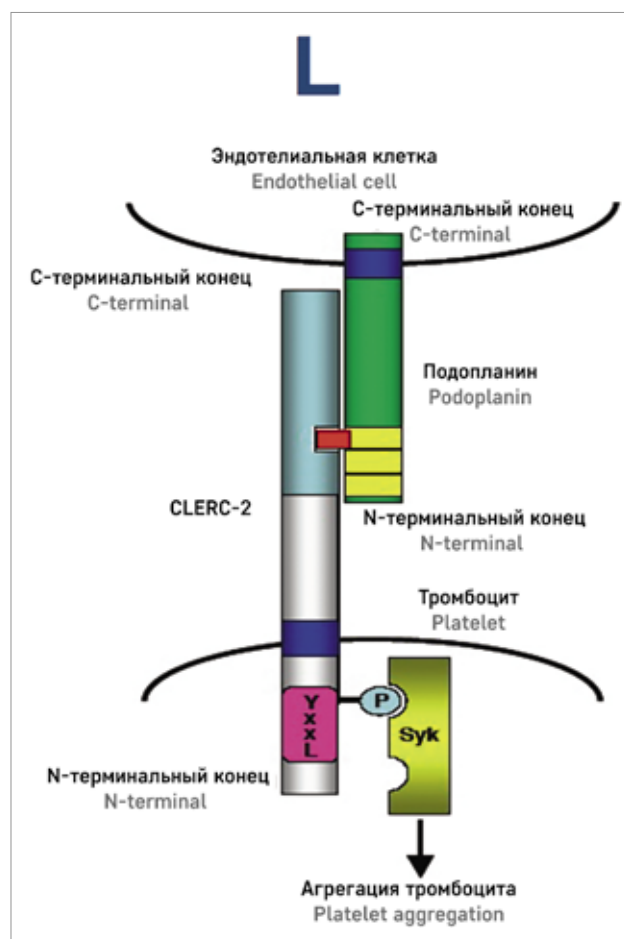
2. Наличие лимфатического компонента в составе данной опухоли. Важным этапом нормального формирования лимфатического и кровеносного русла во время эмбриогенеза является своевременное их разграничение, которое реализуется за счет механизма взаимодействия подопланина (маркер эндотелиальных клеток лимфатических сосудов) с его естественным лигандом – рецептором CLEC-2, высоко экспрессирующимся на тромбоцитах (рисунки 10). В здоровом организме такое взаимодействие исключено. В патологически измененных сосудах опухоли это приводит к выраженной активации тромбоцитов (подопланин – сильный активатор тромбоцитов), что, с одной стороны, способствует выбросу проангиогенных факторов из альфа-гранул, стимулирующих рост опухоли, а, с другой стороны, приводит к агрегации тромбоцитов и активации коагуляционного звена гемостаза [33, 34].

Рисунок 10

Взаимодействие подопланина с лигандом CLEC-2. Связывание подопланина с рецептором CLEC-2 является основным активатором образования тромбов, что наблюдается при опухолях с подопланин-позитивным лимфатическим фенотипом

Figure 10

Interaction of podoplanin with CLEC-2 ligand. Binding of podoplanin to the CLEC-2 receptor is the main activator of thrombus formation, which is observed in tumors with podoplanin-positive lymphatic phenotype



Дифференциальный диагноз

Несмотря на очевидную простоту диагноза СКМ, существует ряд других сосудистых аномалий, которые могут сопровождаться тромбоцитопенией.

В дифференциальном диагностическом ряду следует помнить о следующих заболеваниях:

- RICH (rapidly involuting congenital hemangioma) – быстро инволюционирующая врожденная гемангиома, один из вариантов врожденных гемангиом;
- мультифокальный лимфангиоэндотелиоматоз с тромбоцитопенией;
- капошиформный лимфангиоматоз;
- венозные сосудистые мальформации.

RICH. Опухоль имеет вид массивного образования, выступающего над поверхностью, достигая порой не одного десятка сантиметров в диаметре. Как правило, образование многоузловое, неоднородной консистенции, теплое на ощупь [35]. Кожа над ним тонкая, легко ранимая, от обычной окраски до синюшно-фиолетового цвета, иногда с перифокальным гало (венчиком гипопигментации) (рисунки 11А). На ее поверхности могут просматриваться радиально расположенные телеангиэктазии или она может быть «усыпана» в центре гладкими красными узлами (рисунки 11Б). В отличие от КГЭ эта опухоль всегда подвергается инволюции, в среднем к первому году жизни (обычно в интервале 6–18 месяцев) [35, 36].

По данным компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастным усилением она в отличие от КГЭ пред-

Рисунок 11

Гигантская врожденная гемангиома (RICH) левого бедра (А), околоушной области (Б). А – гигантское сферической формы образование левого бедра темно-фиолетового цвета с перифокальным «Halo»; Б – гигантское образование правой околоушной области с множественными ярко-красными узлами

Figure 11

Giant congenital hemangioma (RICH) of the left thigh (А), parotid region (Б). А – giant spherical formation of the left thigh of dark purple color with perifocal «Halo»; Б – giant mass in the right parotid region with multiple bright red nodules



ставлена опухолью сферической формы с четко очерченными границами, с центрипетальным характером контрастирования и центральным рубцом в связи с наличием тромбозов, некрозов или внутриопухолевого кровоизлияния. Кроме того, характерны кальцинаты, количество которых увеличивается по мере инволюции опухоли [37].

Несмотря на то, что RICH имеет иные клинические характеристики, она является самой сложной в плане дифференциального диагноза с СКМ.

Мультифокальный лимфангиоэндотелиоматоз с тромбоцитопенией. Клинически патологический процесс представлен множественными диссеминированными образованиями на коже по типу макул, папул или темно-красных/фиолетовых пятен, имеющих размеры от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров в диаметре. Для этого заболевания характерно висцеральное поражение в частности желудочно-кишечного тракта, приводящее к регулярным желудочно-кишечным кровотечениям, а также поражение легких (возможны кровоизлияния в паренхиму), печени, селезенки, синовиальных оболочек и поперечно-полосатой мускулатуры.

Капошиформный лимфангиоматоз. Это очень редкая патология лимфатических сосудов, характеризующаяся высокой смертностью. Есть данные, что в основе заболевания лежит соматическая мутация в гене *NRAS* [38]. Несмотря на схожесть гистологической картины КЛА с КГЭ, с клинической точки зрения они отличаются. Преимущественное поражение органов средостения, сопровождающееся нарастающими респираторными симптомами и геморрагическим выпотом, являются ключевыми клиническими проявлениями заболевания, которыми, как правило, и презентирует капошиформный лимфангиоматоз. Мультифокальные аномалии лимфатических сосудов могут приводить также к поражению кожи, селезенки, костей в отличие от КГЭ, для которой характерно унифокальное поражение мягких тканей. Геморрагический синдром, обусловленный тромбоцитопенией и коагулопатией потребления, чаще представлен кровотечениями/кровоизлияниями в полости, в то время как кожный геморрагический синдром бывает редко. Тромбоцитопения носит менее выраженный и стойкий характер, чем при СКМ [39].

Венозные сосудистые мальформации. С клинической точки зрения они имеют совершенно иную презентацию, так как в их основе лежит не пролиферативный процесс, неизбежно приводящий к некоему дополнительному объему, а нарушение формирования сосудистой сети в периоде васкулогенеза [3]. К моменту рождения они всегда сформированы, даже если не всегда клинически визуализируются. Обычно на коже определяется измененная сеть кровеносных сосудов от бледно-розового до синюшного цвета.

При длительном течении заболевания сосудистая сеть может придавать рельефный характер коже. Если процесс имеет распространенный, диффузный характер, это может быть проявлением генетически детерминированного синдрома (рисунк 12). Сосудистые мальформации никогда не регрессируют.

С гематологической точки зрения все эти сосудистые аномалии объединяют изменения со стороны общего анализа крови и коагулограммы (таблица 1). Но генез этих изменений различен.

Что касается сосудистых опухолей, сопровождающихся тромбоцитопенией и коагулопатией потребления, то в основе патогенеза лежит особенность строения, а именно наличие лимфатического компонента. Это так называемые смешанные образования, гемангио-лимфангиогенные опухоли. Фокальная экспрессия подопланина на эндотелиальных клетках лимфатических сосудов закономерно приводит к агрегации и гибели тромбоцитов с вовлечением в патологический процесс коагуляционного звена гемостаза. Наиболее значимые изменения (тромбоциты менее $20 \times 10^9/\text{л}$, фибриноген менее 1 г/л) [14] наблюдаются при СКМ, что, возможно, связано с более выраженным лимфатическим компонентом сосудистой опухоли. При врожденных гемангиомах (RICH-субтип) и мультифокальном лимфангиоэндотелиоматозе изменения со стороны крови носят более «скромный» и непостоянный характер.

При венозных мальформациях, которые по характеру кровотока относятся к мальформации с низким

Рисунок 12

Венозная сосудистая мальформация в рамках синдрома Баннаян–Райли–Рувалкаба
Распространенная сосудистая капиллярно-венозная сеть, захватывающая всю поверхность спины с распространением на область шеи, лица, грудной клетки и брюшной полости

Figure 12
Venous vascular malformation within the Bannayan–Ruvalcaba–Riley syndrome
A widespread vasculature, covering the entire surface of the back with extension to the neck, face, chest and abdomen



кровотоком (slow-flow), происходит изменение реологии крови, что способствует тромбообразованию. В общем анализе крови может отмечаться легкая тромбоцитопения (более $100 \times 10^9/\text{л}$) [16], в коагулограмме – косвенные признаки тромбообразования – повышение уровня Д-димера, обычно не более 2000–3000 нг/мл, гипофибриногенемия, как правило, минимальная.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период с 2013 по 2020 г. в нашем Центре прошли обследование и лечение 32 пациента с КГЭ. Исследование поддержано независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Основные характеристики пациентов с КГЭ представлены в *таблице 2*.

Соотношение мальчиков и девочек было практически одинаковым – 1,1:1. Дебют заболевания у всех пациентов в возрасте до 1 года, у большинства – в периоде новорожденности: опухоль выявлялась с рождения у 23 (72%) пациентов (*таблица 3*), внутриутробно – у 2 (В.М., А.А.).

В нашем исследовании КГЭ в половине случаев локализовывалась в области конечностей – 15 (47%) пациентов (*рисунок 13*). При этом у большинства больных ($n = 12$; 80%) отмечалось поражение нижней конечности, чаще всего проксимальных отделов (73%). У 3 из них (А.А., В.Р., Ч.Р.) опухоль распространялась на мышцы брюшинного пространства.

Приблизительно с одинаковой частотой опухоль затрагивала туловище и область головы/шеи – 8 (25%) пациентов (*рисунок 14*) и 6 (19%) пациентов (*рисунок 15*) соответственно.

У 3 (9,3%) больных отмечалось изолированное поражение брюшинного пространства/средостения.

Таблица 1

Сосудистые аномалии, сопряженные с тромбоцитопенией и коагулопатией потребления

Table 1

Vascular anomalies possibly associated with thrombocytopenia and consumption coagulopathy

Сосудистые аномалии Vascular anomalies	Характеристика Characteristic
ПА/КГЭ "Tufted"-angioma/kaposiform hemangioendothelioma	Глубокая стойкая тромбоцитопения с тяжелой гипофибриногенемией, коагулопатией потребления и повышением Д-димера (СКМ) Profound and sustained thrombocytopenia with profound hypofibrinogenemia, consumptive coagulopathy and elevated D-dimer (Kasabach-Merritt Syndrome, KMS)
RICH	Транзиторная легкая/умеренная тромбоцитопения +/- коагулопатия потребления с повышением уровня Д-димера Transient mild/moderate thrombocytopenia +/- consumption coagulopathy with increased D-Dimer levels
Мультифокальный лимфангиоэндотелиоматоз с тромбоцитопенией/кожно-висцеральный ангиоматоз с тромбоцитопенией Multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia/cutaneovisceral angiomatosis with thrombocytopenia	Стойкая, периодическая, от умеренно выраженной до тяжелой тромбоцитопения с кровотечением из желудочно-кишечного тракта или геморражем в паренхиму легкого Persistent, intermittent, moderate to profound thrombocytopenia with gastrointestinal tract bleeding or pulmonary hemorrhage
Венозная мальформация/лимфатико-венозная мальформация Venous malformation/lymphatic-venous malformations	Легкая или умеренно выраженная тромбоцитопения +/- гипофибриногенемия и повышение уровня Д-димера Chronic localized intravascular coagulopathy with elevated D-dimer +/- hypofibrinogenemia, and moderate thrombocytopenia
Капошиформный лимфангиоматоз Kaposiform lymphangiomatosis	Легкая или умеренно выраженная тромбоцитопения +/- гипофибриногенемия и повышение Д-димера Mild to moderate thrombocytopenia +/- hypofibrinogenemia, and D-dimer elevation

По данным литературы, висцеральные формы всегда ассоциированы с КГЭ и практически всегда приводят к развитию СКМ [8, 16, 40]. В нашем исследовании у 2 из 3 пациентов с висцеральными формами КГЭ сопровождалась развитием СКМ.

У всех пациентов отмечалось увеличение регионарных лимфатических узлов, которое обычно выявляется методами визуализации (ультразвуковое исследование/КТ/МРТ). Дифференцировка регионарных лимфатических узлов пальпаторно практически невозможна. Максимальные размеры лимфатических узлов, по данным нашего исследования, достигали 3–4 см в диаметре.

Осложнения КГЭ

Осложнения КГЭ можно разделить на две категории: осложнения системного характера и осложнения локального характера.

Самым грозным осложнением системного характера при данном гистологическом варианте является развитие коагулопатии и тромбоцитопении потребления, т. е. СКМ (*рисунок 16*).

По данным нашего исследования, у 90,6% пациентов с КГЭ отмечался СКМ. В *таблице 3* представлены инициальные (в самом дебюте заболевания) гематологические показатели и возраст их возникновения у пациентов с КГЭ, развивших СКМ. Все инициальные показатели взяты из представленных в выписках данных анамнеза с места жительства. Не у всех пациентов были известны исходные гематологические показатели, что обусловлено недостаточным объемом проведенного обследования по месту жительства. Как правило, это было связано с неверно установленным инициальным диагнозом, а также с ограниченными техническими возможностями лабораторий в регионах.

Необходимо отметить, что не у всех пациентов гематологические осложнения диагностиру-

Таблица 2

Общая характеристика пациентов с КГЭ

Table 2

General characteristics of patients with KHE

Пациент Patient	Возраст начала заболевания Age start diseases	Пол Sex	Локализация Localisation	Объем, см ³ Volume, cm ³	Локальный отек/геморрагический синдром Local edema/hemorrhagic syndrome	Боль Ache	Локальный гипергидроз/гипертрихоз Local hyperhidrosis/hypertrichosis	Локальные осложнения Local complications	Тромбоцитопения/коагулопатия потребления Thrombocytopenia/consumption coagulopathy
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
А.А.	С рождения Since birth	Мужской Male	Нижняя конечность (бедро) Lower limb (thigh)	804	+	+	+/-	Деструкция костей таза, контрактура коленного и тазобедренного суставов, крипторхизм Destruction of the pelvic bones, contracture of the knee and hip joints, cryptorchidism	+
А.М.	2 месяца 2 months	Женский Female	Грудная клетка/плечо/верхнее средостение Chest/shoulder/upper mediastinum	1787	+	+	-	Гемоторакс/ателектаз, синдром Горнера, перелом ключицы Hemothorax/atelectasis, syndrome Horner, clavicle fracture	+
А.С. A.S.	С рождения Since birth	Женский Female	Нижняя конечность (голень/бедро) Lower limb (leg)	200	+	-	-	Контрактура коленного сустава Knee joint contracture	+
Б.К. B.K.	С рождения Since birth	Мужской Male	Голова (околоушная область) с интракраниальным распространением Head (parotid region) with intracranial spread	201	+	+	-	Деформация костей черепа Cranium bones deformation	+
Б.А. B.A.	С рождения Since birth	Мужской Male	Грудная клетка Chest	388	+	-	-	-	+
Бул.К. Bul.K.	С рождения Since birth	Мужской Male	Туловище (брюшная стенка) Corpus (abdominal wall)	56	+	-	-	Крипторхизм Cryptorchidism	+
В.Р. V.R.	С рождения Since birth	Мужской Male	Нижняя конечность/малый таз/забрюшинная область Lower limb/pelvis/retroperitoneal space	651	+	+	-	Деструкция костей таза, крипторхизм, гипоплазия почки (на стороне поражения) Destruction of the pelvic bones, cryptorchidism, renal hypoplasia (on the affected side)	+
В.М. V.M.	С рождения Since birth	Женский Female	Шея/грудная клетка/плечо Neck/chest/shoulder	319	+	+	+/-	Ограничение движений в области шеи Restriction of movements in the neck area	+
В.В. V.V.	С рождения Since birth	Женский Female	Конечность/бедро Limb/hip	165	+	-	-	-	+
Г.Е. G.E.	12 месяцев 12 months	Женский Female	Забрюшинное пространство/средостение Retroperitoneal space/mediastinum		+	+	+/-	Разрушение позвонков/компрессионный перелом, распространение в спинномозговой канал с компрессионной миелопатией, сколиоз Destruction of the vertebrae/compression fracture, spread to the spinal canal with compression myelopathy, scoliosis	+
Е.В. E.V.	С рождения Since birth	Мужской Male	Нижняя конечность Lower limb	96	+	+	-	-	+
Е.К.	С рождения Since birth	Женский Female	Верхняя конечность Upper limb	215	+	+	+/-	Контрактура локтевого сустава Elbow joint contracture	+
З.Ф. Z.F.	С рождения Since birth	Женский Female	Голова (околоушная область) Head (parotid region)	75	+	+	+/-	-	+
К.А.	С рождения Since birth	Мужской Male	Грудная клетка Chest	255	+	+	-	-	+

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
К.В. K.V.	С рождения Since birth	Женский Female	Нижняя конечность Lower limb	264	+	+	–	Контрактура коленного и голеностопных суставов, некроз мягких тканей Knee and ankle joint contracture Soft tissue necrosis	+
К.З. K.Z.	С рождения Since birth	Мужской Male	Нижняя конечность (стопа) Lower limb (foot)	38	+	+	+/+	Деформация пальцев стопы Toe deformity	+
Кур.А. Kur.A.	4 месяца 4 months	Женский Female	Голова Head	185	+	+	–	Деструкция костей черепа, инвазия в антрум, барабанную полость и околоушную слюнную железу Destruction of the bones of the cranium Invasion of the antrum, tympanic cavity, and parotid salivary gland	+
Л.А. L.A.	С рождения Since birth	Мужской Male	Нижняя конечность (область коленного сустава) Lower limb (knee joint area)	Нет данных No data	+	Нет данных No data	Нет данных No data	Контрактура коленного сустава Knee joint contracture	+
М.Р. M.R.	С рождения Since birth	Женский Female	Голова (околоушная область) Head (parotid region)	260	+	+	–	Сдавление верхних дыхательных путей (трахеостома)/ прорастание в среднее ухо и наружный слуховой проход Compression of the upper airway/invasion into the middle ear and external auditory canal	+
М.Л. M.L.	С рождения Since birth	Мужской Male	Верхняя конечность Upper limb	158	+	+	–	Контрактура локтевого сустава Elbow joint contracture	+
Н.Ю. N.Yu.	С рождения Since birth	Женский Female	Голова (щечная область) Head (buccal region)	561	+	–	–	Охватывает околоушную, левую и правую подчелюстные слюнные железы Covers the parotid, left and right submandibular salivary glands	+
О.А.	1 месяц 1 month	Женский Female	Туловище (боковая поверхность грудной клетки и брюшной полости)/ диафрагма Corpus (side of the chest and abdomen)/ diaphragm	118	+	+	–	Гемоторакс/ателектаз Hemothorax/atelectasis	+
Р.А. R.A.	1,5 месяца 1.5 months	Мужской Male	Средостение Mediastinum	36	–	–	–	Гемоторакс/перикардит, опухоль охватывает главные магистральные артерии дуги аорты Hemothorax/pericarditis; the tumor covers the main arteries of the aortic arch	+
С.Ю. S.Yu.	С рождения Since birth	Мужской Male	Голова (околоушная область) Head (parotid region)	165	+	+	–	Прорастание в барабанную полость, евстахиевую трубу, парафарингеальное пространство, околоушную слюнную железу, мышцы шеи Intergrowth into the tympanic cavity, Eustachian tube, parapharyngeal space, into the parotid salivary gland, neck muscles	+
С.Н. S.N.	С рождения Since birth	Мужской Male	Нижняя конечность Lower limb	141	+	+	–	–	+
Т.Н. T.N.	С рождения Since birth	Мужской Male	Нижняя конечность Lower limb	231	+	+	–	–	+
У.Д. U.D.	С рождения Since birth	Женский Female	Грудная клетка Chest	261	+	+	–	Деструкция лопатки Destruction of the scapula	+
Ч.В. Ch.V.	С рождения Since birth	Женский Female	Грудная клетка Chest	144	+	+	–	Вялый парез и гипотрофия мышц левой руки, левосторонний парез гортани Flaccid paresis and muscle wasting of the left arm; left-sided laryngeal paresis	+

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ч.Р. Ch.R.	С рождения Since birth	Мужской Male	Нижняя конечность (голень, бедро) с распространением в малый таз Lower limb (lower leg, thigh) with extension to the pelvis	189	+	–	+/+	Контрактура коленного сустава Knee joint contracture	+
К.Т. K.T.	С рождения Since birth	Женский Female	Верхняя конечность Upper limb	28	–	–	–	–	–
Л.Р. L.R.	9 месяцев 9 months	Мужской Male	Забрюшинное пространство Retroperitoneal space	26,4	–	+	–	Контрактура коленного и тазобедренного суставов Contracture of the knee and hip joints	–
У.И. U.I.	С рождения Since birth	Мужской Male	Нижняя конечность Lower limb	24	–	–	–	–	–

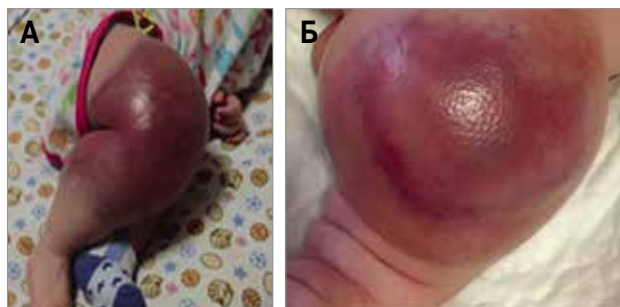
Рисунок 13

Клинические проявления (локализация опухоли в области конечностей)
А – пациент Л.А. Область коленного сустава; Б – пациент Е.В. Область бедра с переходом на ягодичную область

Figure 13

Clinical manifestations (tumor localization in the extremities)

А – patient L.A. Knee joint area; Б – patient E.V. The thigh area with the transition to the gluteal area

**Рисунок 14**

Клинические проявления (локализация опухоли в области туловища)
А – пациентка А.М. Грудная клетка; Б – пациентка О.А. Передняя брюшная стенка

Figure 14

Clinical manifestations (localization of the tumor in the corpus)
А – patient A.M. Chest; Б – patient O.A. Anterior abdominal wall

**Рисунок 15**

Клинические проявления (локализация опухоли в области головы)
А – пациент Б.К. Гигантское сосудистое образование околоушной области с распространением на затылочную область, шею, наружный слуховой проход, барабанную полость, основание черепа; Б – пациентка М.Р. Гигантское сосудистое образование околоушной области с распространением на затылочную область, заднюю поверхность шеи

Figure 15

Clinical manifestations (tumor localization in the head region)

А – patient B.K. A giant vascular formation of the parotid region with spread to the occipital region, neck, external auditory canal, tympanic cavity, base of the cranium; Б – patient M.R. A giant vascular mass in the parotid region with extension to the occipital region, the back of the neck

**Рисунок 16**

Массивное распространенное кровоизлияние в ткань опухоли (А – область бедра; Б – верхний плечевой пояс/шея) и в окружающие ткани

Figure 16

Massive spread hemorrhage into tumor tissue (А – thigh area; Б – upper shoulder girdle/neck) and into surrounding tissues



ются одновременно с выявлением опухоли. Лишь в половине случаев (59%) они развиваются в дебюте заболевания, у остальных (41%) коагулопатия и тромбоцитопения потребления презентуют позже, запаздывая от момента выявления опухоли на 0,5–4 мес. Это еще раз подтверждает факт наличия

корреляции между объемом образования и вероятностью развития СКМ. Необходимо отметить, что у большинства пациентов (93%), у которых КГЭ в дебюте сопровождалась СКМ, объем опухоли составлял более 100 см³. У 1 пациентки (Н.Ю.) гематологические изменения были зарегистрированы в возрасте 6 месяцев,

Таблица 3

Инициальные гематологические показатели, сопряженные с развитием СКМ*

Table 3

Initial hematological parameters associated with the development of KMS*

Пациент Patient	Возраст выявления образования Age start diseases	Возраст начала СКМ Age start KMS	Количество тромбоцитов в дебюте, × 10 ⁹ /л Number of platelets at the beginning, × 10 ⁹ /l	Уровень Hb в дебюте, г/л Hb at the beginning, g/l	Уровень фибриногена в дебюте, г/л Fibrinogen level at the beginning, g/l	Д-димер в дебюте, нг/мл D-Dimer level at the beginning, ng/ml
A.A.	С рождения Since birth	0,5 месяца 0.5 months	20	75	0,8	Нет данных No data
A.M.	2 месяца 2 months	2 месяца 2 months	84	88	0,5	Нет данных No data
A.C. A.S.	С рождения Since birth	С рождения Since birth	110	192	1,3	2200
B.K. B.K.	С рождения Since birth	С рождения Since birth	22	114	0,88	12 098
B.A. B.A.	С рождения Since birth	3 месяца 3 months	22	68	1,6	Нет данных No data
Бул.К. Bul.K.	С рождения Since birth	С рождения Since birth	34	115	1,33	Нет данных No data
B.P. V.R.	С рождения Since birth	С рождения Since birth	36	87	2	Нет данных No data
B.M. V.M.	С рождения Since birth	С рождения Since birth	110	80	0,7	Нет данных No data
B.V. V.V.	С рождения Since birth	1 месяц 1 month	26	116	1,72	49 495
G.E. G.E.	22 месяца 22 months	12 месяцев 12 months	72	115	Нет данных No data	Нет данных No data
E.V. E.V.	С рождения Since birth	С рождения Since birth	32	98	0,15	14 207
E.K.	С рождения Since birth	1 месяц 1 month	76	104	Нет коагуляции No coagulation	Нет данных No data
Z.F. Z.F.	С рождения Since birth	3 месяца 3 months	54	84	1	10 800
K.A.	С рождения Since birth	2,5 месяца 2.5 months	8	73	Нет данных No data	Нет данных No data
K.V. K.V.	С рождения Since birth	0,5 месяца 0.5 months	6	63	0	12 252
K.Z. K.Z.	С рождения Since birth	1 месяц 1 month	60	123	1,94	Нет данных No data
Kur.A. Kur.A.	4 месяца 4 months	4,5 месяца 4.5 months	46	99	1,3	Нет данных No data
L.A. L.A.	С рождения Since birth	С рождения Since birth	53	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data
M.P. M.R.	С рождения Since birth	С рождения Since birth	8	70	0,58	Нет данных No data
M.L. M.L.	С рождения Since birth	3 месяца 3 months	Снижены Lowered	86	0,96	Нет данных No data
N.Yu. N.Yu.	С рождения Since birth	6 месяцев 6 months	22	76	Нет данных No data	Нет данных No data
O.A.	1 месяц 1 month	1 месяц 1 month	66	95	0,4	Нет данных No data
R.A. R.A.	1,5 месяца 1.5 months	1,5 месяца 1.5 months	3	63	Нет данных No data	13 000
S.Yu. S.Yu.	С рождения Since birth	1,5 месяца 1.5 months	30	88	2,2	Нет данных No data
S.N. S.N.	С рождения Since birth	С рождения Since birth	7	110	0,6	5635
T.N. T.N.	С рождения Since birth	С рождения Since birth	10	Анемия Anemia	Гипокоагуляция Hypocoagulation	Нет данных No data
U.D. U.D.	С рождения Since birth	С рождения Since birth	31	121	1,99	Повышен Heightened
Ch.V. Ch.V.	1 месяц 1 month	С рождения Since birth	40	н/д	0	Нет данных No data
Ch.R. Ch.R.	С рождения Since birth	1,5 месяца 1.5 months	87	107	0,9	Нет данных No data

Примечание. * – все инициальные показатели взяты из представленных в выписке данных анамнеза.
Note. * – all initial indicators are taken from the anamnesis data presented in the extract.

что, возможно, было обусловлено проводимой гормональной терапией по поводу КГЭ. У 2 детей (Г.Е., Ч.В.) заболевание дебютировало с тромбоцитопенией, в то время как само образование было выявлено лишь спустя месяцы, что было связано с глубокой локализацией опухоли (Г.Е. – забрюшинное пространство/средостение; Ч.В. – глубокие мышцы спины).

Локальные осложнения

Локальные осложнения обусловлены инвазивным/инфильтративным ростом опухоли. У наблюдаемых нами пациентов данные осложнения выявлены в 23 (68,75%) случаях. Они представлены следующими изменениями:

1. Прорастание опухоли в полости может привести к развитию локального геморрагического синдрома, например, к гемотораксу с компрессионным ателектазом легкого (рисунок 5). Данное осложнение было зарегистрировано у 3 пациентов.

2. Деструкция костных структур (отмечена у 6 пациентов):

- при близкой локализации опухоли к костным структурам, например, поражение костей черепа при локализации патологического образования в области головы, что, возможно, обусловлено незначительной толщиной мягких тканей (рисунок 17);

- при длительном течении заболевания (рисунки 18, 19).

3. Функциональные расстройства. Вовлечение в патологический процесс суставов или мышц, задействованных в движении, может привести к нарушениям движения и контрактурам в этих суставах. Данное осложнение было выявлено приблизительно в 1/3 случаев (у 12 пациентов).

4. Вторичные изменения мягких тканей в результате нарушения микроциркуляции, в частности развитие некроза (рисунок 20), а также микротрещин из-за перерастяжения мягких тканей.

5. Сдавление регионарных нервных волокон (синдром Горнера, вялый парез руки, парез гортани) – 2 пациента.

6. Нарушение развития органов (гипоплазия почки, крипторхизм) – 3 пациента.

Частота встречаемости локальных осложнений представлена на рисунке 21.

Помимо очевидных осложнений, связанных с наличием самой опухоли, а также сопровождающих ее в большинстве случаев гематологических осложнений у половины пациентов (59%) отмечаются те или иные изменения со стороны сердца (таблица 4): от малой патологии развития до врожденных пороков сердца (ВПС: межпредсердные и межжелудочковые сообщения, двустворчатый клапан аорты) – 44%. Кроме того, отмечались гипертрофические изменения различных отделов сердца, развитие

Рисунок 17

Пациентка К.А. 3D-реконструкция: А – нативное исследование; Б – исследование с внутривенным контрастированием, венозная фаза
Очаги деструкции затылочной и левой теменной костей в области локализации высоко васкуляризованного мягкотканного компонента

Figure 17

Patient K.A. 3D reconstruction: А – native examination; Б – examination with intravenous contrast, venous phase
Foci of destruction of the occipital and left parietal bones in the area of localization of the highly vascularized soft tissue component

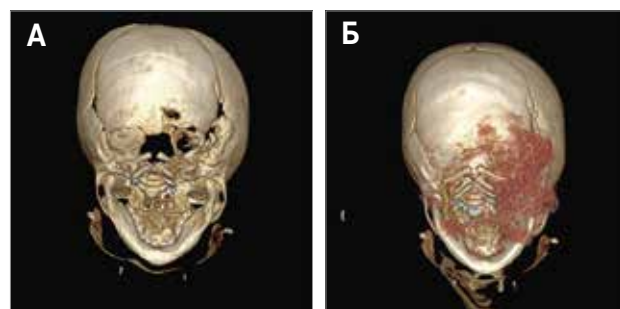
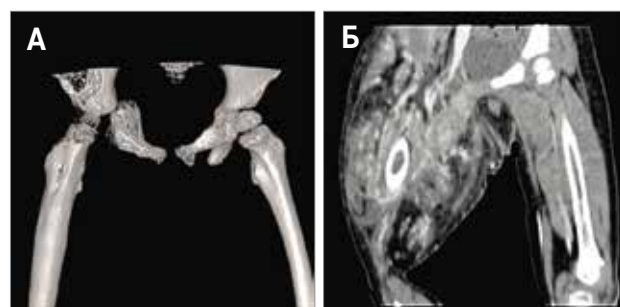


Рисунок 18

Пациент А.А. А – 3D-реконструкция, нативное исследование; Б – корональная проекция, венозная фаза контрастирования
Множественные очаги деструкции бедренной и тазовых костей в области проекции гигантской сосудистой опухоли

Figure 18

Patient A.A.: А – 3D reconstruction, native examination; Б – coronal projection, venous contrasting phase
Multiple foci of destruction of the femur and pelvic bones in the projection area of the giant vascular tumor



сердечной недостаточности, увеличение размеров печени, которые, скорее всего, связаны с перегрузкой объемом. Увеличение размеров селезенки, возможно, обусловлено увеличением функциональной нагрузки на орган: дополнительным местом разрешения активированных тромбоцитов, прошедших через зону патологических сосудов опухоли, является ретикулоэндотелиальная система селезенки.

У 3 детей развилась вторичная кардиомиопатия (В.М., Е.К., К.В.), у 2 из них (В.М., К.В.) – сердечная недостаточность (2А), которая клинически проявлялась тахикардией, тахипноэ, а также снижением фракции выброса и повышением уровня тропонина. Данное осложнение было обусловлено большим объемом опухоли с увеличенным венозным возвратом крови, т. е. повышением преднагрузки.

Рисунок 19

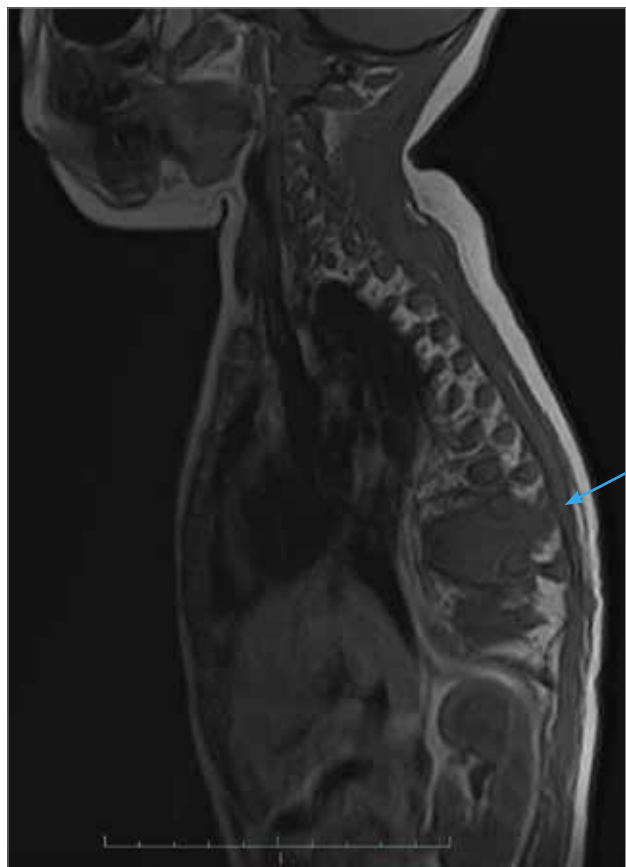
МРТ пациентки Г.Е.

Изменение костной структуры тел позвонков в сегменте Th5–L1: компрессионная деформация тел Th6, Th7, Th9, Th11 позвонков с наличием внекостного патологического солидного компонента

Figure 19

MRI (patient G.E.)

Changes in the bone structure of the vertebral bodies in the Th5–L1 segment: compression deformity of the Th6, Th7, Th9, Th11 vertebral bodies with the presence of an extraosseous pathological solid component



Несмотря на то, что опухоль имеет совершенно четкие клинические характеристики, у большинства пациентов (76%) инициальный диагноз был ошибочным (таблица 5). Чаще всего он звучал как:

1. Гематома/инфицированная гематома.
2. Сосудистая мальформация.
3. ИТП.
4. Злокачественные новообразования (рабдомиосаркома, саркома, гистiocитоз).
5. Сосудистые образования иной природы.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диагноз СКМ и КГЭ, которая в большинстве случаев с ним ассоциирована, достаточно прост и устанавливается на основании совокупности клинико-лабораторных данных:

1. Наличие инфильтративной опухоли с типичными клиническими характеристиками.

Рисунок 20

Пациентка К.В. Вторичные изменения мягких тканей в месте основной локализации патологического процесса в виде формирования черного струпа с четкой демаркационной зоной

Figure 20

Patient K.V. Secondary changes in soft tissues at the site of the main localization of the pathological process in the form of the formation of a black scab with a clear demarcation zone



Рисунок 21

Частота встречаемости локальных осложнений

Figure 21

Frequency of occurrence of local complications



Таблица 4
Сопутствующие клинические проявления

Table 4
Concomitant clinical manifestations

Пациент Patient	Увеличение печени, см из-под края реберной дуги Increase of the liver, cm from under the costal arch	Увеличение селезенки, см из-под края реберной дуги Increase of the spleen, cm from under the costal arch	Изменения со стороны сердца Heart changes	Другие изменения Other changes
1	2	3	4	5
A.A.	–	–	Нет данных No data	–
A.M.	+5	–	–	Регресс психомоторных навыков Regression of psychomotor skills
A.C. A.S.	+3	–	ВПС: двустворчатый клапан аорты с краевым фиброзом без признаков стеноза и/или недостаточности. Расширение проксимального отдела аорты. Открытое овальное окно (ООО) менее 2 мм Congenital heart disease (CHD): bicuspid aortic valve with marginal fibrosis without signs of stenosis and/or insufficiency. Expansion of the proximal aorta. Open oval window less than 2 mm	–
Б.К. B.K.	+5–6	–	Межпредсердное сообщение (3,5–4 мм), умеренное расширение восходящего отдела аорты. Умеренная гипертрофия межжелудочковой перегородки (МЖП) Atrial communication (3.5–4 mm), moderate expansion of the ascending aorta. Moderate interventricular septum (IVS) hypertrophy	Желтуха Jaundice
Б.А. B.A.	+ 2	+2	ООО с лево-правым сбросом, снижение фракции выброса до 53% Open oval window with left-right discharge, reduction of ejection fraction to 53%	–
Бул.К. Bul.K.	–	–	–	–
В.Р. V.R.	+4	+2–3	ВПС: щелевидный дефект МЖП CHD: slit defect of IVS	–
В.М. V.M.	–	–	Щелевидный дефект межпредсердной перегородки (МПП), аневризматическая деформация МПП, сердечная недостаточность Slot-like defect of the atrial septum, aneurysmal deformity of the atrial septum, heart failure	Желтуха, омфалит Jaundice, omphalitis
В.В. V.V.	–	–	ООО Open oval window	–
Г.Е. G.E.	–	–	–	Снижение двигательной активности Decreased motor activity
Е.В. E.V.	–	–	Гипертрофия миокарда левого желудочка Left ventricular myocardial hypertrophy	–
Е.К.	+3	+2	ООО. Умеренное расширение восходящей аорты, минимальная регургитация на клапане аорты Open oval window. Moderate enlargement of the ascending aorta, minimal regurgitation on the aortic valve	–
З.Ф. Z.F.	+2	–	–	–
Кур.А. Kur.A.	–	+3	ООО 1,5–2 мм с лево-правым сбросом Open oval window 1.5–2 mm with left-right discharge	–
К.В. K.V.	+2	–	Утолщение миокарда левого желудочка, расширение аорты и ствола легочной артерии. Сердечная недостаточность Thickening of the left ventricular myocardium, expansion of the aorta and pulmonary artery trunk. Heart failure	–
К.З. K.Z.	–	–	–	–
К.А.	–	–	Гипертрофия МЖП, диастолическая дисфункция левого желудочка по 1-му типу; ООО IVS hypertrophy, type 1 left ventricle diastolic dysfunction; open oval window	–
Л.А. L.A.	+4	+3	Гипертрофия левого желудочка, синдром короткого PQ Left ventricle hypertrophy, short PQ syndrome	–
М.Р. M.R.	+3	+1	–	–
М.Л. M.L.	+2	–	–	Эпителиально-копчиковый ход Epithelial-coccygeal passage
Н.Ю. N.Yu.	–	–	–	–
О.А.	+4	+2	–	–

1	2	3	4	5
P.A. R.A.	–	–	Выпотной перикардит Pericardial effusion	–
C.Yu. S.Yu.	–	–	Утолщение МЖП, небольшое количество жидкости в перикарде Thickening of the IVS, a small amount of fluid in the pericardium	–
C.H. S.N.	+2	+4	Аневризматическая деформация МПП, межпредсердное сообщение 3–3,5 мм, ООД; выпот в перикарде Aneurysmal deformity of the atrial septum, interatrial communication 3–3.5 mm, open oval window; pericardial effusion	Кандидозный дерматит, омфалит, желтуха Candidal dermatitis, omphalitis, jaundice
T.H. T.N.	+2	–	ООД. Гипертрофия левого желудочка/гипердинамический тип кровообращения Open oval window. Left ventricle hypertrophy/hyperdynamic type of blood circulation	–
У.Д. U.D.	–	+3	Два межпредсердных сообщения с лево-правым сбросом. Умеренная гипертрофия МЖП. Недостаточность кровообращения I–IIA степени. Персистирующая легочная гипертензия Two atrial communications with left-right discharge. Moderate IVS hypertrophy. Circulatory insufficiency I–IIA degree. Persistent pulmonary hypertension	–
Ч.В. Ch.V.	–	–	ООД с лево-правым сбросом. Гипердинамический тип кровообращения. Выпот в перикарде Open oval window with left-right shunt. Hyperdynamic type of blood circulation. Pericardial effusion	Ларингомалация; стеноз носослезного канала Laryngomalacia; nasolacrimal stenosis
Ч.Р. Ch.R.	–	–	ООД Open oval window	–
K.T.	–	–	–	–
L.P. L.R.	–	–	–	–
У.И. U.I.	–	–	–	–

Таблица 5
Инициальные диагнозы

Table 5
Initial diagnoses

Пациент Patient	Ошибка в диагнозе Misdiagnosis	Инициальный диагноз Initial diagnoses
1	2	3
A.A.	Да Yes	Сосудистая мальформация Vascular malformation
A.M.	Да Yes	Гемангиома Hemangioma
A.C. A.S.	Нет No	
B.K. B.K.	Да Yes	Кавернозная гемангиома/иммунная тромбоцитопения (ИТП) Cavernous hemangioma/immune thrombocytopenia (ITP)
B.A. B.A.	Да Yes	Некротическая флегмона/рабдомиосаркома Necrotizing phlegmon/rhabdomyosarcoma
Бул.К. Bul.K.	Нет No	
V.R. V.R.	Да Yes	Гематома Hematoma
V.M. V.M.	Да Yes	Врожденный невус/лимфангиома/гемангиома Congenital nevus/lymphangioma/hemangioma
V.V. V.V.	Да Yes	Кавернозная гемангиома Cavernous hemangioma
G.E. G.E.	Да Yes	ИТП ITP
E.V. E.V.	Да Yes	Гемангиома/тромбоцитопения/анемия Hemangioma/thrombocytopenia/anemia
E.K.	Да Yes	Артериовенозная мальформация Arteriovenous malformation
Z.F. Z.F.	Да Yes	Гематома/абсцесс Hematoma/abscess
K.A.	Да Yes	Лимфангиома/СКМ Lymphangioma/KMS
K.V. K.V.	Да Yes	Артериовенозная мальформация Arteriovenous malformation

1	2	3
K.Z. K.Z.	Да Yes	Злокачественная эмбриональная опухоль Malignant embryonic tumor
Kur.A. Kur.A.	Да Yes	Гистиоцитоз/гемангиома/железодифицитная анемия Histiocytosis/hemangioma/iron deficiency anemia
L.A. L.A.	Да Yes	Гематома/неонатальная тромбоцитопения Hematoma/neonatal thrombocytopenia
M.R. M.R.	Нет No	
M.L. M.L.	Нет No	
N.Yu. N.Yu.	Да Yes	Артериовенозная мальформация Arteriovenous malformation
O.A.	Да Yes	Обширная гематома/тромбоцитопения Extensive hematoma/thrombocytopenia
P.A. R.A.	Нет No	
S.Yu. S.Yu.	Да Yes	Гемангиома/анемия Hemangioma/anemia
S.N. S.N.	Нет No	
T.H. T.N.	Да Yes	Лимфангиома/гемолитическая анемия/тромбоцитопения Lymphangioma/hemolytic anemia/thrombocytopenia
U.D. U.D.	Нет No	
Ch.V. Ch.V.	Да Yes	ИТП/болезнь Виллебранда/лимфопролиферативное заболевание ITP/von Willebrand disease/lymphoproliferative disease
Ch.R. Ch.R.	Да Yes	Саркома бедра Hip sarcoma

2. Изменения лабораторных показателей:

- глубокая тромбоцитопения;
- коагулопатия потребления (снижение фибриногена, повышение Д-димера);
- анемия смешанного генеза.

Диагноз подтверждается данными визуализации (КТ или МРТ) пораженной области с проведением обязательного внутривенного контрастирования.

На КТ образование имеет нечеткие, неровные контуры, неоднородной структуры, с неравномерным утолщением и тяжистостью мышц и подкожно-жировой клетчатки. Как правило, отмечается неравномерное накопление контрастного вещества преимущественно в венозную фазу.

На МРТ отмечается диффузная инфильтрация мягких тканей без четких контуров, неоднородной структуры; в режиме T2/fatsat/STIR имеет гиперинтенсивный сигнал, в режиме T1 – изоинтенсивный. Диффузное интенсивное накопление контрастного вещества максимально в венозную и паренхиматозные фазы с распределением его по сосудистому типу. Иногда определяются депозиты гемосидерина [16].

При СКМ гистологический вариант сосудистой опухоли очевиден: в большинстве случаев в основе патологического процесса – КГЭ, реже ПА. Однако, безусловно, для верификации диагноза необходимо проведение биопсии. К сожалению, в дебюте заболевания проведение биопсии практически невозможно в связи с высоким риском развития некупируемого кровотечения на фоне глубокой тромбоцитопении и коагулопатии потребления, а заместительная трансфузионная терапия, особенно тромбоцитарной взвесью, может значимо не только усугубить тромбоцитопению и усилить кровотечение, но и способствовать более интенсивному росту опухоли. Кроме того, любое инвазивное вмешательство также способствует более ускоренному росту опухоли [41], что мы и наблюдали у представленных нами пациентов, кому биопсия проводилась по месту жительства. При восстановлении показателей гемограммы желателен проведение биопсии для подтверждения диагноза.

Если сосудистая опухоль не сопровождается развитием СКМ, то проведение биопсии явля-

ется обязательным для выбора правильной тактики ведения пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Считается, что СКМ относится к очень редким заболеваниям с неизвестной частотой встречаемости. Не исключено, что это отчасти связано с весьма вольной трактовкой данного синдрома и постановкой диагноза на основании формальных критериев. Зачастую за этот синдром принимаются любые другие сосудистые аномалии, включая сосудистые мальформации, которые сопровождаются тромбоцитопенией, либо, наоборот, гематологические проявления трактуются как отдельная самостоятельная патология вне связи с сосудистым образованием.

Наличие тромбоцитопении у ребенка первого года жизни требует обязательного исследования коагуляционного звена гемостаза. Изменения в обоих звеньях гемостаза могут быть следствием наличия сосудистого образования, иногда «спрятанного» глубоко в забрюшинном пространстве или средостении, что требует обязательного проведения КТ/МРТ с контрастным усилением органов брюшной полости и грудной клетки для верификации диагноза. Безусловно, об этом синдроме необходимо помнить не только педиатрам и хирургам, но и врачам узких специальностей: дерматологам, онкологам и гематологам. Ранняя верификация диагноза позволит в ряде случаев избежать тяжелых гематологических осложнений, сопряженных с высокой летальностью, а максимально быстрое начало лечения уменьшит вероятность грубых функциональных расстройств, связанных с инфильтративным ростом опухоли.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Khachatryan L.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7265-0414>

Remizov A.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1918-0841>

Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Maschan A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Литература

1. Zukerberg L.R., Nickoloff B.J., Weiss S.W. Kaposiform hemangioendothelioma of infancy and childhood. An aggressive neoplasm associated with Kasabach–Merritt syndrome and lymphangiomatosis. *Am J Surg Pathol* 1993; 17 (4): 321–8.
2. O' Rafferty G., O' Regan G.M., Irvin A.D., Smith O.P. Recent advances in the pathobiology and management of Kasabach–Merritt phenomenon. *Br J Haematol* 2015; 171: 38–51.
3. Sarcar M., Mulliken J.B., Kozakewich H.P., Robertson R.L., Burrows P.E. Thrombocytopenic coagulopathy (Kazabach–Merritt phenomenon) is associated with kaposiform hemangioendothelioma and with common infantile hemangioma. *Plast Reconstr Surg* 1997; 100: 1377–86.
4. Lyons L.L., North P.E., Mac-Moune Lai F., Stoler M.H., Folpe A.L., Weiss S.W. Kaposiform hemangio-

- endothelioma: a study of 33 cases emphasizing its pathologic, immunophenotypic, and biologic uniqueness from juvenile hemangioma. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 559–68.
5. Gruman A., Liang M.G., Mulliken J.B., Fishman S.J., Burrows P.E., Kozakewich H.P., et al. Kaposiform hemangioendothelioma without Kasabach-Merritt phenomenon. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 616–22.
 6. Rodriguez V., Lee A., Witman P.M., Anderson P.A. Kasabach-Merritt phenomenon: case series and retrospective review of the Mayo Clinic experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31: 522.
 7. Ryen C., Price V., John P., Mahant S., Baruchel S., Brandão L., et al. Kasabach-Merritt phenomenon: a single centre experience. *Eur J Haematol* 2010; 84: 97.
 8. Croteau S.E., Liang M.G., Kozakewich H.P., Alomari A.I., Fishman S.J., Mulliken J.B., et al. Kaposiform hemangioendothelioma: atypical features and risks of Kasabach-Merritt phenomenon in 107 referrals. *J Pediatr* 2013; 162 (1): 142–7.
 9. ISSVA Classification of Vascular Anomalies ©2018 International Society for the Study of Vascular Anomalies Available at "issva.org/classification" Accessed 27.03.2021.
 10. Kelly M. Kasabach-Merritt phenomenon. *Pediatr Clin North Am* 2010; 57 (5): 1085–9.
 11. Tlougan B.E., Lee M.T., Drolet B.A., Frieden I.J., Adams D.M., Garzon M.C. Medical management of tumors associated with Kasabach-Merritt phenomenon: an expert survey. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013; 35 (8): 618–22.
 12. Drolet B.A., Trenor C.C., Brandão L.R., Chui Y.E., Chun R.H., Dasgupta R., et al. Consensus-derived practice standards plan for complicated Kaposiform hemangioendothelioma. *J Pediatr* 2013; 163 (1): 285–91.
 13. Fernández Y., Bernabeu-Wittel M., Garcia-Morillo J.S. Kaposiform hemangioendothelioma. *Eur J Intern Med* 2009; 20 (2): 106–13.
 14. Hall G.W. Kasabach-Merritt syndrome: pathogenesis and management. *Br J Haematol* 2001; 112 (4): 851–62.
 15. Ji Y., Yang K., Peng S., Chen S., Xiang B., Xu Z., et al. Kaposiform hemangioendothelioma: clinical features, complications and risk factors for Kasabach-Merritt phenomenon. *Br J Dermatol* 2018; 179 (2): 457–63.
 16. Nouail P., Viseux V., Enjolras O. Phénomène de Kasabach-Merritt. *Ann Dermatol Venerol* 2007; 134 (6–7): 580–6.
 17. Adams D.M., Hammill A. Other vascular tumors. *Semin Pediatric Surg* 2014; 23: 173–7.
 18. Wechsler J. *Patologie cutanee tumoral*. 2nd ed. 2016: 300–1.
 19. Gupta A., Kozakewich H. Histopathology of vascular anomalies. *Clin Plast Surg* 2011; 38 (1): 31–44.
 20. Aboutaleb A., Jessup C.J., North P.E., Mihm M.C. Jr. Histopathology of vascular anomalies. *Facial Plast Surg* 2012; 28 (6): 545–53.
 21. Jones E.W., Orkin M. Tufted angioma (angioblastoma). A Benign progressive angioma, not to be confused with Kaposi's sarcoma or low-grade angiosarcoma. *J Acad Dermatol* 1989; 20: 214–25.
 22. Igarashi M., Oh-I T., Koga M. The relationship between angioblastoma (Nakagawa) and tufted angioma: report of four cases with angioblastoma and a literature-based comparison of the two conditions. *J Dermatol* 2000; 27: 537–42.
 23. Wechsler J. *Patologie cutanee tumoral*. 2nd ed. 2016: 286–7.
 24. Vin-Christian K., McCalmont T.N., Frieden I.J. Kaposiform hemangioendothelioma. An aggressive, locally invasive vascular tumor than can mimic hemangioma of infancy. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1573–8.
 25. Hermans D.J., van Beynum I.M., van der Vijver R.J., Schultze Kool L.J., de Blaauw I., van der Vleuten C.J.M. Kaposiform hemangioendothelioma with Kasabach-Merritt syndrome: a new indication for propranolol treatment. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011; 33 (4): e171–3.
 26. Wang P., Zhou W., Tao L., Zhao N., Chen X.-W. Clinical analysis of Kasabach-Merritt syndrome in 17 neonates. *BMC Pediatr* 2014; 14: 146.
 27. Kasabach H.H., Merritt K.K. Capillary hemangioma with extensive purpura. *Am J Dis Child* 1940; 59: 1063–79.
 28. Enjolras O., Wassef M., Mazoyer E., Frieden I.J., Rieu P.N., Drouet L., et al. Infants with Kasabach-Merritt syndrome do not have "true" hemangiomas. *J Pediatr* 1997; 130: 631–40.
 29. Schmid I., Klenk A.K., Sparber-Sauer M., Koscielniak E., Maxwell R., Häberle B. Kaposiform hemangioendothelioma in children: a benign vascular tumor with multiple treatment options. *World J Pediatric* 2018; 14: 322–9.
 30. Martinez A.E., Robinson M.J., Alexis J.B. Kaposiform hemangioendothelioma associated with nonimmune fetal hydrops. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128: 678–81.
 31. Gruman A., Liang M.G., Mulliken J.B., Fishman S.J., Burrows P.E., Kozakewich H.P., et al. Kaposiform hemangioendothelioma without Kasabach-Merritt phenomenon. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 616–22.
 32. Leaute-Labrese C., Sans-Martin V. Infantile hemangioma. *Presse Med* 2010; 39 (4): 499–510.
 33. Мартынов А.А., Канева В.Н., Пантелеев М.А., Свешникова А.Н. CLEC-2-индуцированная внутриклеточная сигнализация в тромбоцитах крови. *Биомедицинская химия* 2018; 64 (5): 387–96.
 34. Глуханюк Е.В., Демина М.А., Игнатова А.А., Орехова Е.В., Хачатрян Л.А., Пантелеев М.А. Первый опыт оценки функции активности тромбоцитов у больных с синдромом Казабаха-Мерритт. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии* 2016; 15 (4): 21–7.
 35. Chiaverini C., Kurzenne J.Y., Rogopoulos A., Ortonne J.P., Lacour J.P. Hemangioma congenital non-involutive: deux cas. *Ann. Dermatol Venerol* 2002; 129: 735–7.
 36. Berenguer B., Mulliken J.B., Enjolras O., Boon L.M., Wassef M., Josset P., et al. Rapidly involuting congenital hemangioma: clinical and histopathologic features. *Pediatr Dev Pathol* 2003; 6 (6): 495–510.
 37. Kulungowski A.M., Alomari A.I., Chawla A., Christison-Laday E.R., Fishman S.J. Lessons from a liver hemangioma registry: subtype classification. *J Pediatric Surg* 2012; 47: 165–70.
 38. Foster J.B., Li D., March M.E., Sheppard S.E., Adams D.M., Hakonarson H., et al. Kaposiform lymphangiomatosis effectively treated with MEK inhibition. *EMBO Mol Med* 2020; 12 (10): e12324.
 39. Croteau S.E., Kozakewich H.P.W., Perez-Atayde A.R., Fishman S.J., Alomari A.I., Chaudry G., et al. Kaposiform lymphangiomatosis: a distinct aggressive lymphatic anomaly. *J Pediatr* 2014; 164 (2): 383–8.
 40. Hochman M. Management of vascular tumors. *Facial Plast Surg* 2012; 28 (6): 584–9.
 41. Mulliken J.B., Anupindi S., Ezekowitz R.A., Mihm M.C. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 13-2004. A newborn girl with a large cutaneous lesion, thrombocytopenia and anemia. *N Engl J Med* 2004; 350 (17): 1764–75.

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 15.09.2020
Принята к печати 12.04.2021

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-92-101

Внутричерепные кровоизлияния у детей с иммунной тромбоцитопенией

Е.В. Сунцова¹, М.Н. Садовская¹, О.В. Спичак², С.С. Озеров¹, С.П. Хомякова¹,
Н.Ю. Пищаева², И.И. Калинина¹, Г.Р. Казарян², И.Д. Шако², А.А. Масчан¹,
Г.А. Новичкова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²БУ ХМАО-Югры «Нижневартовская окружная клиническая детская больница», Нижневартовск

Контактная информация:

Сунцова Елена Викторовна,
научный сотрудник отдела депрессий
крововетворения, миелоидных лейкозов,
редких и наследственных болезней
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: elena.suncova@fccho-moscow.ru

Первичная иммунная тромбоцитопения у большинства детей является доброкачественным и самоограниченным процессом. Тяжелые, угрожающие жизни состояния, в том числе внутричерепные кровоизлияния, у детей развиваются редко. Факторы риска, предрасполагающие к развитию тяжелых геморрагических осложнений, не определены. В целях сокращения тяжести неврологических последствий и летальности при внутричерепных кровоизлияниях необходимо проведение своевременной комплексной неотложной терапии. В статье представлено 4 случая развития внутричерепного кровоизлияния при иммунной тромбоцитопении у детей с различными исходами. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: иммунная тромбоцитопения, внутричерепные кровоизлияния

Сунцова Е.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (3): 92–101. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-92-101

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 15.09.2020
Accepted 12.04.2021

Intracranial hemorrhages in children with immune thrombocytopenia

E.V. Suntsova¹, M.N. Sadovskaya¹, O.V. Spichak², S.S. Ozerov¹, S.P. Khomyakova¹, N.Yu. Pishchayeva²,
I.I. Kalinina¹, G.R. Kazaryan², I.D. Shako², A.A. Maschan¹, G.A. Novichkova¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²Regional Children's Hospital, Nizhnevartovsk

Correspondence:

Elena V. Suntsova, a Researcher
at the Department of Depression
of Hematopoiesis, Myeloid Leukemia, Rare
and Hereditary Diseases, Dmitry Rogachev
National Medical Research Center of
Pediatric Hematology, Oncology and
Immunology, Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: elena.suncova@fccho-moscow.ru

Primary immune thrombocytopenia is a benign and self-limiting process in the majority of children. Severe life-threatening hemorrhages, including intracranial, develop rarely. Risk factors predisposing for development of severe hemorrhagic complications have not been determined. In order to decrease the severity of neurological consequences and mortality in intracranial hemorrhages, timely combined urgent therapy is necessary. There are four clinical cases of intracranial hemorrhage in immune thrombocytopenia in children with different outcomes in this article. The parents of the patients agreed to use the information, including photos of children, in scientific research and publications.

Key words: immune thrombocytopenia, intracranial hemorrhages

Suntsova E.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (3): 92–101.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-92-101

Иммунная тромбоцитопения (ИТП) – иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся изолированным снижением числа тромбоцитов и предрасположенностью к развитию спонтанной кровоточивости различной степени тяжести [1]. У большинства детей ИТП является доброкачественным самоограниченным процессом, и, несмотря на низкое число тромбоцитов, тяжелые жизнеугрожающие кровотечения развиваются редко. Внутричерепное кровоизлияние (ВЧК) – редкое, но опасное осложнение ИТП у детей [2]. Факторы риска, предрасполагающие к развитию ВЧК, определены плохо. Для лучшего понимания природы этого тяжелого геморрагического осложнения несколько исследователей собрали и проанализировали клини-

ческие характеристики случаев развития ВЧК у детей с ИТП.

В Японии с 1980 по 1995 г. была собрана информация из нескольких медицинских учреждений в целях изучения частоты и обстоятельств развития ВЧК у пациентов с ИТП в возрасте до 20 лет [3]. Всего были выявлены 8 пациентов с ВЧК (по 4 пациента с острой и хронической ИТП). Из них с 1990 по 1995 г. ВЧК развили 4 (0,52%) из 772 пациентов. Возраст больных на момент диагностики ВЧК составил от 1 месяца до 19 лет, а интервал от постановки диагноза ИТП до ВЧК – от 2 дней до 78 мес. Число тромбоцитов в начале заболевания было $2-55 \times 10^9/\text{л}$ и непосредственно перед развитием ВЧК – $1-12 \times 10^9/\text{л}$. Кровоточивость тяжелой степени

отмечалась у 1 пациента. В качестве возможных провоцирующих ВЧК факторов у 7 пациентов рассматривались: травма, вирусная инфекция, прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и менструация. Два пациента с длительностью заболевания < 6 мес получали предшествующее лечение внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ) и глюкокортикостероидами (ГКС), один из них непосредственно перед развитием ВЧК терапию не принимал, другой получил очередные курсы ВВИГ и ГКС без эффекта; третий пациент находился под наблюдением и получил ВВИГ только перед развитием ВЧК, еще у одного больного ВЧК развилось во время инфузии первого курса ВВИГ. Четыре пациента с длительностью ИТП > 6 мес принимали ГКС, ВВИГ, анти-D, даназол, 6-меркаптопурин, кроме того, им проводили плазмаферез, из них 3 больных непосредственно перед развитием ВЧК терапию не получали и 1 пациентка принимала ВВИГ в связи с развитием нескольких тяжелых кровотечений одновременно. После развития ВЧК 3 пациента лечились консервативно (ВВИГ и трансфузии тромбоконцентрата), 1 больному была выполнена экстренная спленэктомия, 2 – частичная эмболизация селезеночной вены и плазмаферез, 2 – эвакуация гематомы. В исходе ВЧК среди пациентов с острой ИТП 1 умер и у 1 развились неврологические осложнения, все больные с хронической ИТП выжили, но у 2 также развились неврологические осложнения. Дополнительно отмечено, что у 3 пациенток позднее была диагностирована системная красная волчанка (СКВ).

В 1997–2000 гг. в рамках общенационального американского обследования были собраны случаи развития ВЧК у пациентов с ИТП младше 17 лет [2]. В качестве контрольной группы проанализирована информация по случаям ИТП у детей с числом тромбоцитов < $30 \times 10^9/\text{л}$ без ВЧК. Всего в исследование включили 120 детей с первичной ИТП, из них 40 пациентов с ВЧК и 80 человек вошли в контрольную группу. Медиана числа тромбоцитов в группах с и без ВЧК была сходной: $5 \times 10^9/\text{л}$ и $8 \times 10^9/\text{л}$ соответственно. В 90% случаев ВЧК развилось при числе тромбоцитов < $20 \times 10^9/\text{л}$ и в 75% – < $10 \times 10^9/\text{л}$. Четыре (10%) пациента на момент ВЧК имели число тромбоцитов от 35 до $61 \times 10^9/\text{л}$. Интервал времени от диагноза ИТП до развития ВЧК варьировал от первых дней до нескольких месяцев: 45% пациентов развили ВЧК в течение первой недели (из них в 10 случаях ВЧК было первой манифестацией ИТП), из оставшихся 55% больных 10 развили ВЧК в период от 1 нед до 6 мес и 12 пациентов – более чем через 6 мес от постановки диагноза. При оценке возможных факторов риска было выявлено, что у 1/3 пациентов развитию ВЧК предшествовала травма головы. Пациенты с ВЧК в полтора раза чаще

имели различные источники кровотечений, кроме кожного геморрагического синдрома, в сравнении с контрольной группой; наиболее часто (22%) – гематурию. У пациентов с ВЧК чаще указывалось на использование НПВП. Большинство больных с различной длительностью ИТП до развития ВЧК получали предшествующее лечение. Наиболее частыми используемыми вариантами терапии были: ВВИГ (65%), стероиды (50%), анти-D (25%), иммуносупрессивные препараты (15%), заместительные трансфузии тромбоконцентрата (15%) и спленэктомия (15%). После диагностики ВЧК все пациенты получали: ВВИГ (78%), трансфузии тромбоконцентрата (75%), стероиды (73%), спленэктомию (43%), краниотомию (35%). При оценке взаимосвязи между полученными клиническими данными было отмечено, что после травмы головы ВЧК чаще развивалось в дебюте ИТП, чем в более отдаленные сроки заболевания (60% против 23%); травма головы чаще была предрасполагающим фактором для развития ВЧК у детей в возрасте младше 3 лет и у них же ВЧК чаще было первым признаком ИТП. Пациенты, развившие ВЧК как первый признак ИТП, реже имели другие источники кровотечений в сравнении с детьми, развившими ВЧК позднее. Достаточно часто пациенты развивали ВЧК в течение первой недели заболевания, что было сопряжено с неудовлетворительным ответом на инициальную терапию и со значительно худшим исходом. В целом при анализе исходов отмечено, что в 10 (25%) случаях ВЧК оказалось летальным, и еще у 10 (33%) пациентов развились серьезные неврологические последствия: гемипарез, поражение черепно-мозговых нервов, в том числе лицевого, нарушение речи и развитие эпилептических приступов. Различий в исходах среди пациентов, получивших медикаментозное лечение или экстренную спленэктомию после ВЧК, отмечено не было; в противоположность: из 14 детей, подвергшихся краниотомии, только 2 (14%) полностью восстановились.

В рамках исследования, выполненного в Египте, за 10 лет было идентифицировано 10 (0,54%) случаев ВЧК из 1840 пациентов с ИТП в возрасте до 18 лет [4]. ВЧК диагностировалось у детей любого возраста. Длительность ИТП до ВЧК варьировала от 1 нед до нескольких лет. Медиана числа тромбоцитов на момент развития ВЧК составляла $8 (4-18) \times 10^9/\text{л}$. В 1 случае развитию ВЧК предшествовала травма головы. У всех пациентов был выражен кожный геморрагический синдром, у 7 больных отмечались кровотечения из различных источников: со слизистых ротовой полости, носовые и маточные. До ВЧК 3 ребенка терапию не принимали, остальные получили лечение за 2–3 нед до развития ВЧК (стероиды – 3, ВВИГ – 3, анти-D – 1). Приблизительно за 6 ч до

диагностики ВЧК в клинической картине у 6 пациентов отмечались головная боль, тошнота, рвота, сонливость, у 3 – судороги и у 1 появился гемипарез. Для подтверждения ВЧК всем пациентам выполнялись компьютерная (КТ) или магнитно-резонансная (МРТ) томография головного мозга: в 9 случаях было диагностировано внутримозговое кровоизлияние и в 1 – субдуральная гематома. Артериовенозных мальформаций выявлено не было. В течение 2–24 ч с момента развития клинических проявлений ВЧК все пациенты поступили в отделения интенсивной терапии и получили терапию: ВВИГ + метилпреднизолон – 5, анти-D – 5, трансфузии тромбоконцентрата – 3. Никому из детей не выполнялись экстренная спленэктомия, плазмаферез или хирургическая эвакуация гематомы. При оценке исходов ВЧК в этой группе из 10 детей 2 пациента умерли в течение первых 3 сут, у 3 развилась симптоматическая эпилепсия, 5 восстановились полностью.

По результатам одного из индийских исследований сообщено о 17 (2,3%) случаях ВЧК у 750 пациентов до 18 лет с ИТП различной длительности [5]. Медиана возраста в группе составила 10 (0,8–18) лет. В течение заболевания у больных отмечались кожный геморрагический синдром (82%), кровоточивость слизистых оболочек (29%), гематурия (6%), гастроинтестинальные кровотечения (18%), у 62% пациентов женского пола – маточные кровотечения. Пять (29%) пациентов развили ВЧК в начале ИТП, из них в 4 случаях развитию ВЧК предшествовала травма головы, а у 1 использовались НПВП. Медиана числа тромбоцитов во время развития ВЧК составила $12 (2–50) \times 10^9/\text{л}$; число тромбоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$ отмечалось у 35%, $10–20 \times 10^9/\text{л}$ – у 41%, $> 20 \times 10^9/\text{л}$ – у 24% пациентов. Длительность ИТП до развития ВЧК – от 1 дня до 60 мес. До ВЧК 14 пациентов получали ГКС (дексаметазон – 3, преднизолон – 11), 1 пациент с хронической ИТП принимал циклоспорин А. В клинической картине ВЧК отмечались: головная боль – 8, нарушение чувствительности – 6, тошнота и рвота – 3, судороги – 1 и гемипарез – 1. По результатам визуализационных исследований в 82% случаев было диагностировано внутримозговое кровоизлияние, в 18% – субдуральная гематома. В качестве неотложной терапии ВЧК пациенты получали: стероиды – 13, ВВИГ – 4, спленэктомию – 1, дополнительные трансфузии тромбоконцентратом – 8, краниотомия была выполнена в 1 случае. В исходе ВЧК в данной группе умерли 24% (большинство в течение первых 3 дней) и восстановились на терапии 76% детей.

В другом индийском исследовании были описаны самые высокие показатели частоты ВЧК (11 (4%) из 270 пациентов) и летальности среди детей с затяжной и хронической ИТП [6]. Интервал от диагностики ИТП

до развития ВЧК составил 6–55 мес. У 2 детей отмечались лишь минимальные проявления геморрагического синдрома и у 6 – кровотечения средней степени тяжести. Число тромбоцитов на момент презентации ВЧК составляло $10–20 \times 10^9/\text{л}$. Ни у кого не было указаний на травму головы или прием НПВП. По данным визуализации у 9 человек диагностировано внутримозговое кровоизлияние в полушария головного мозга и по 1 случаю – субдуральная гематома и кровоизлияние в средний мозг. При оценке исходов ВЧК в этой группе из 11 пациентов 7 умерли, у 3 сохранялись неврологические осложнения и только 1 полностью восстановился.

В выбранной группе пациентов с ИТП младше 18 лет, консультировавшихся, наблюдавшихся или получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, нам встретились 4 случая ВЧК. Основные клинические характеристики пациентов представлены в *таблице*.

Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №1

Девочка заболела остро с появления кожной геморрагической сыпи после проведения плановой вакцинации в возрасте 11 месяцев. При обследовании в клиническом анализе крови выявлена изолированная тромбоцитопения до $14 \times 10^9/\text{л}$. Диагностирована ИТП. После инициальной терапии ВВИГ и ГКС тромбоцитарный ответ достигнут не был, потребовались множественные повторные курсы комбинированной терапии, которые позволяли достигать лишь временного клинического улучшения. В качестве терапии 2-й линии применяли реаферон и даназол (без эффекта, тромбоциты $2–17 \times 10^9/\text{л}$). В возрасте 4 лет на фоне сохраняющейся тромбоцитопении девочка получила травму головы. При обследовании отмечался обильный полиморфный геморрагический синдром по всей поверхности кожных покровов и геморрагии на видимых слизистых оболочках ротовой полости. Общемозговой, очаговой неврологической и нейроофтальмологической симптоматики не было. По результатам МРТ головного мозга диагностирована гематома правой теменной области размерами $31 \times 29 \times 24$ мм (*рисунок 1А*). Проводилась комбинированная консервативная терапия: ВВИГ + ГКС + тромбоконцентрат, на фоне которой прирост числа тромбоцитов кратковременно составил максимально до $34 \times 10^9/\text{л}$. Хирургическое вмешательство не проводилось. Учитывая тяжелое хроническое течение ИТП и перенесенное ВЧК, была инициирована терапия ТПО-РА. Назначен элтромбопаг 50 мг/сут, в связи с отсутствием тромбоцитарного ответа через

Таблица
Основные клинические характеристики пациентов

Table
Main clinical characteristics of patients

№	Возраст Age	Интервал ИТП-ВЧК Interval ITP-ICH	Тромбоциты, × 10 ⁹ /л Platelets, 10 ⁹ /L	Геморрагический синдром Hemorrhagic syndrome	Другие факторы Another factors	Терапия Therapy			Исход Outcome
						предшеству- ющая prior	неотложная (после ВЧК) emergency (after ICH)	последую- щая subsequent	
1	4 года 4 years	3 года 3 years	2	Кожный, десневые кровотечения Cutaneous, gingival bleeding	Травма Trauma	ВВИГ Стероиды ИНФ Даназол IVIГ Steroids IFN Danazol	ВВИГ Стероиды Тромбомасса IVIГ Steroids Platelet concentrate	ТПО-РА TPO-RA	Жива без ответа и без терапии Alive without response and any therapy
2	9 лет 9 years	7 мес 7 months	10	Кожный, носовые кровотечения Cutaneous, nasal bleeding	—	ВВИГ Стероиды ИНФ IVIГ Steroids IFN	ВВИГ Стероиды IVIГ Steroids	ТПО-РА Ритуксимаб + стероиды TPO-RA Rituximab + steroids	Жива в ремиссии Alive in remission
3	9 лет 9 years	7,5 года 7.5 years	10	Кожный, носовые кровотечения, гематурия Cutaneous, nasal bleeding, hematuria	Травма Trauma	ВВИГ Стероиды Ритуксимаб ТПО-РА ИНФ IVIГ Steroids Rituximab TPO-RA IFN	ВВИГ Стероиды Спленэктомия Краниотомия IVIГ Steroids Splenectomy Craniotomy	ТПО-РА TPO-RA	Жив без ответа Alive without response
4	6 месяцев 6 months	1 день 1 day	4	Кожный, конъюнктив, кровоточивость со слизистых рта Cutaneous, conjunctiva, bleeding from the oral mucosa	Возраст до 1 года Under 1 year old	ВВИГ IVIГ	Стероиды Тромбоконцентрат Краниотомия Steroids Platelet concentrate Craniotomy	—	Смерть в ремиссии Death in remission

Примечание. ИНФ – интерфероны; ТПО-РА – агонисты тромбопоэтиновых рецепторов
Note. IVIG – intravenous immunoglobulins; IFN – interferons; TPO-RA – thrombopoietin receptor agonists

3 нед доза увеличена до 75 мг/сут. Общая длительность терапии элтромбопагом составила 1 год, но число тромбоцитов не повышалось. В течение последующих 2 лет от специфической терапии родители девочки отказывались, затем был назначен ромиплостим 8–16 мкг/кг (250–500 мкг/нед) на 6 мес, но терапевтический эффект также не достигнут. В настоящее время девочка страдает ИТП в течение 8 лет, сохраняется тромбоцитопения ($10 \times 10^9/\text{л}$), выражен значимый кожный геморрагический синдром, кровоточивости не отмечалось. Неврологических осложнений нет. От дальнейшей терапии, в том числе от выполнения спленэктомии, родители отказались.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №2

Девочка, 9 лет, заболела остро на фоне полного здоровья с появления геморрагической сыпи на коже. В клиническом анализе крови выявлена изолированная тромбоцитопения до $10 \times 10^9/\text{л}$. На основании общепринятого обследования диагностирована ИТП. Начата специфическая терапия: ВВИГ – без значимого прироста числа тромбоцитов, метилпреднизолон – без эффекта, дексаметазон – с достижением полного тромбоцитарного ответа (тромбоциты

$279 \times 10^9/\text{л}$). Через 1 и 2 мес от начала заболевания число тромбоцитов снижалось до $5\text{--}12 \times 10^9/\text{л}$, временный тромбоцитарный ответ достигался после повторных курсов дексаметазона. В связи с затяжным течением ИТП девочка получала реаферон подкожно в течение 3 мес без эффекта (тромбоциты до $10 \times 10^9/\text{л}$). Спустя 7 мес от постановки диагноза и через 10 дней после очередного курса ВВИГ на фоне тромбоцитопении у девочки появились жалобы на головокружение и двоение в глазах. Предположено развитие ВЧК и выполнено МРТ головного мозга, на котором визуализировалось округлое образование размером $12,5 \times 9$ мм с зоной перифокального отека – внутримозговое кровоизлияние среднего мозга (рисунок 15). Девочка получила комбинированную консервативную терапию ВВИГ + дексаметазон с достижением временного тромбоцитарного ответа. Через 7,5 мес от дебюта ИТП в связи с тяжелым течением заболевания была начата терапия ТПО-РА: элтромбопаг 50–75 мг/сут в течение 2 мес без эффекта, затем пациентка получила 5 введений ромиплостима (250–500 мкг/нед), но от дальнейшей терапии родители отказались. Учитывая сохранение тяжелой тромбоцитопении, снижение тромбоцитов до $0 \times 10^9/\text{л}$ и перенесенное ВЧК, совместно с родителями пациентки принято решение о продолжении

консервативной терапии. Начат курс ритуксимаба в комбинации с ГКС. После 4 введений ритуксимаба достигнут полный тромбоцитарный ответ. В настоящее время девочка находится в ремиссии ИТП 4 года. Неврологических осложнений нет.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №3

Мальчик впервые заболел в возрасте 2 лет с появления кожного геморрагического синдрома и носового кровотечения, которые развились после плановой вакцинации. В автоматическом клиническом анализе крови тромбоциты $0 \times 10^9/\text{л}$. После постановки диагноза ИТП проводилась общепринятая терапия: преднизолон в стандартной дозе с постепенной отменой и ВВИГ, на которой достигался кратковременный ответ. В последующем ребенку регулярно требовались повторные курсы преднизолона, ВВИГ, дексаметазона, на фоне которых достигался временный частичный ответ (тромбоциты до $44\text{--}47 \times 10^9/\text{л}$). Через 7 мес от начала ИТП присоединилась гематурия, потребовавшая назначения очередного курса преднизолона. В качестве дальнейшей терапии в связи с тяжелым течением заболевания был назначен ритуксимаб, но после 3 введений состояние вновь ухудшилось. Учитывая повторные носовые кровотечения и эпизоды гематурии, ребенок продолжал получать регулярные курсы стандартных и высоких доз ГКС и ВВИГ с достижением ответа на 3–5 дней. Через 3 года от начала заболевания была инициирована терапия элтромбопагом, доза препарата постепенно повышалась с 25 до 75 мг/сут, общая продолжительность терапии составила 2,5 мес, но тромбоцитарного ответа получено не было. Элтромбопаг был заменен на ромиплостим также с постепенной эскалацией дозы 83–125–250 мкг/нед (максимально 11 мкг/кг), терапия продолжалась 12 нед, но ответа также не получено. Далее в течение 1,5 года мальчик получал терапию реафероном, число тромбоцитов держалось на уровне $24\text{--}28 \times 10^9/\text{л}$, кровотечения не повторялись, но появились жалобы на головную боль. По результатам МРТ были описаны очаги, подозрительные на кавернозные ангиомы. Мальчик получал ноотропную терапию, головная боль периодически возобновлялась. Через 7,5 года от начала ИТП на фоне сохранения тромбоцитопении состояние ребенка ухудшилось за счет развития интенсивной головной боли и боли в правом глазу, сопровождавшихся тошнотой, повторной рвотой и слабостью. Ребенок был экстренно госпитализирован, при осмотре отмечался кожный геморрагический синдром, кровоточивости не было. По данным МРТ головного мозга выявлено объемное образование (гематома) теменной доли правого полушария,

размерами $41 \times 35 \times 37$ мм с выраженным перифокальным отеком и дислокацией срединных структур головного мозга (рисунки 1В). В связи с тромбоцитопенией назначена комбинированная консервативная неотложная терапия: ВВИГ + дексаметазон, число тромбоцитов повысилось до $102 \times 10^9/\text{л}$. Продолжали беспокоить головная боль, тошнота, отмечались двоение в глазах, слабость левой руки и ноги, шаткость походки. Учитывая развитие жизнеугрожающего осложнения и возможность достижения лишь очень кратковременного ответа с помощью консервативной терапии, было принято решение о проведении поэтапного хирургического лечения: 1-й этап – спленэктомия, 2-й этап – удаление гематомы под нейронавигационным контролем. После выполнения спленэктомии эффект не получен, и через неделю было принято решение о возобновлении терапии ромиплостимом. В настоящее время мальчик наблюдается с рефрактерным течением ИТП, периодически нуждается в проведении курсов ВВИГ. Терапия ромиплостимом продолжается в течение 3 лет в связи с риском повторного развития ВЧК, несмотря на отсутствие тромбоцитарного ответа. Неврологических осложнений нет.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №4

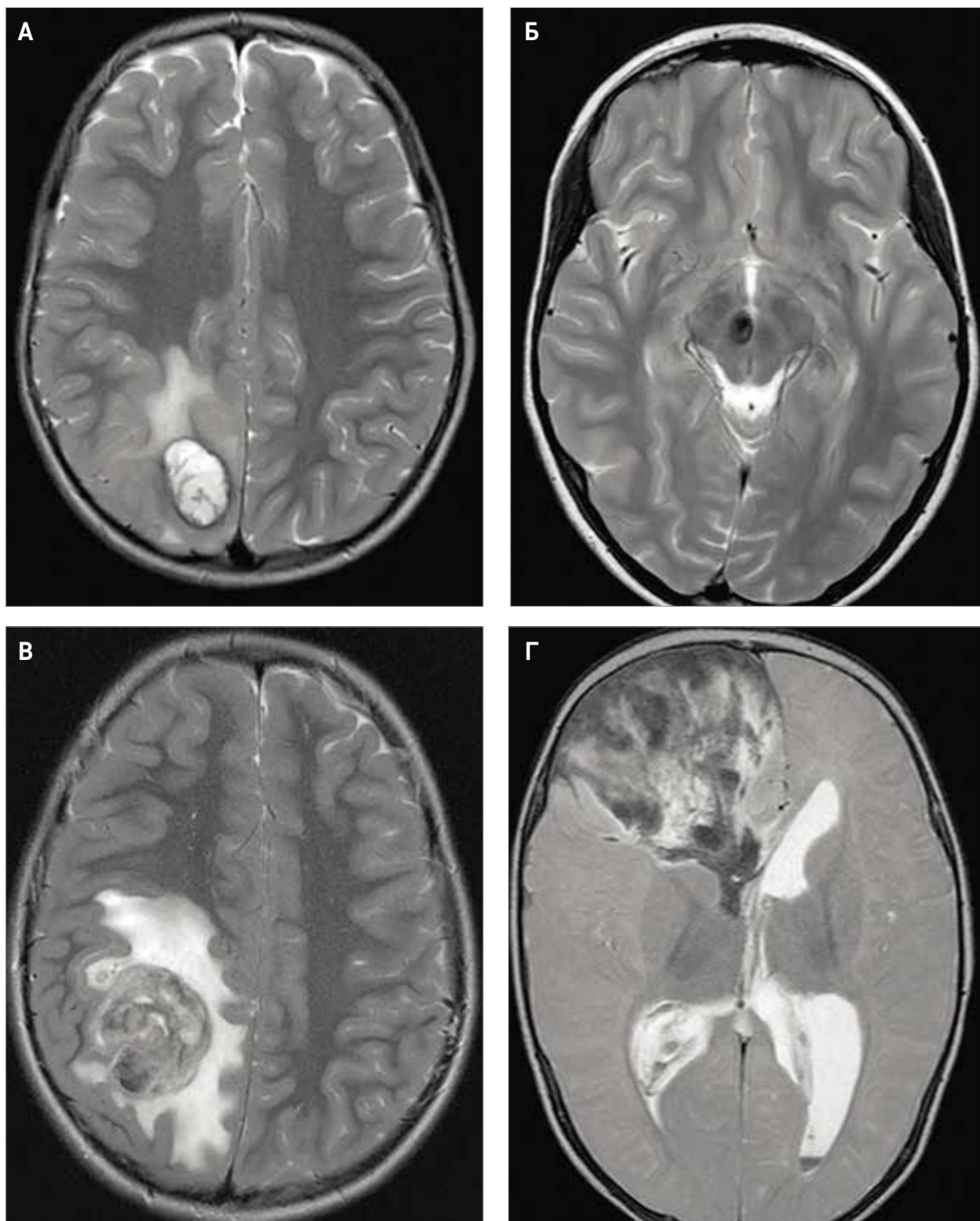
Мальчик, 6 месяцев, заболел остро на фоне соматического здоровья, когда родители обратили внимание на появление петехиальных высыпаний на коже лица, туловища, конечностей. В клиническом анализе крови выявлена изолированная тромбоцитопения до $4 \times 10^9/\text{л}$. На основании проведенного обследования была диагностирована впервые выявленная ИТП. Учитывая возраст ребенка, экстремально низкое число тромбоцитов и присутствие кожного геморрагического синдрома, состояние расценено как тяжелое, начато введение ВВИГ 1 г/кг/курс. После окончания курса ВВИГ у ребенка появилась повторная рвота, а через сутки развился эпизод тонических судорог с нарушением сознания вплоть до комы. В клиническом анализе крови обнаружено снижение уровня гемоглобина до 62 г/л. Пациент переведен в отделение интенсивной терапии, где получал противосудорожную терапию, высокие дозы ГКС, заместительную терапию компонентами крови и рекомбинантный фактор свертывания VII. По результатам МРТ головного мозга выявлены внутримозговое кровоизлияние в правую лобную долю размером $47 \times 49 \times 48$ мм, внутрижелудочковое кровоизлияние и отек головного мозга (рисунки 1Г). В связи с большим объемом гематомы и выраженностью неврологической симптоматики была выполнена краниотомия с удалением внутримозговой гематомы. Через 2 сут отмечена нормализация числа тромбо-

Рисунок 1

Нейровизуализация: А – пациентка 1. Гематома правой теменной области; Б – пациентка 2. Внутримозговое кровоизлияние среднего мозга с зоной перифокального отека; В – пациент 3. Гематома теменной доли правого полушария с выраженным перифокальным отеком и дислокацией срединных структур головного мозга; Г – пациент 4. Внутримозговое кровоизлияние в правую лобную долю, внутривентрикулярное кровоизлияние и отек головного мозга

Figure 1

Neuroimaging: А – patient 1. Hematoma of the right parietal region; Б – patient 2. Intracerebral hemorrhage of the mesencephalon with perifocal edema; В – patient 3. Hematoma of the parietal lobe of the right hemisphere with pronounced perifocal edema and dislocation of the median structures of the brain; Г – patient 4. Intracerebral hemorrhage in the right frontal lobe, intraventricular hemorrhage and the brain edema



цитов, и ребенок в ИТП-направленной терапии не нуждался. Однако сохранялась тяжелая неврологическая симптоматика на фоне отека головного мозга и его вклинения в большое затылочное отверстие, диагностированы кома III степени, мидриаз с отсутствием реакции зрачков на свет, спастический тетрапарез, нестабильность гемодинамики, ребенок нуждался в искусственной вентиляции легких. Проводилась нейрометаболическая, ноотропная, противотечная и другая сопроводительная терапия. Через 6 мес ребенок умер в результате остановки сердечной деятельности.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным литературы, у 60–75% детей ИТП полностью разрешается в течение нескольких недель или месяцев от начала заболевания без каких-либо последствий [7]. Частота тяжелых кровотечений в среднем составляет до 20%, а угрожающих жизни – до 3% [8, 9]. Учитывая благоприятный прогноз и редкость серьезных кровотечений у детей, а также потенциальную токсичность ИТП-направленной иммуносупрессивной терапии, международные эксперты рекомендуют назначать лечение только детям с тяжелыми формами заболевания [10]. При этом тяжесть ИТП предлагается определять, руководствуясь не столько числом тромбоцитов, сколько клинической выраженностью признаков кровоточивости или риском ее развития. Сложность заключается в том, что факторы, предрасполагающие к развитию геморрагических осложнений, кроме тромбоцитопении, остаются плохо определенными, и на практике тяжесть ИТП возможно оценить только ретроспективно, после развития кровотечения. При этом предотвращение тяжелых жизнеугрожающих кровотечений остается главной целью лечения пациентов с ИТП.

ВЧК – самое редкое и самое грозное осложнение ИТП у детей, сопряженное с высокой летальностью и развитием серьезных неврологических последствий. Считается, что в среднем ВЧК развивается у 0,1–1% детей с ИТП [11]. Однако, по данным литературы, это значение сильно варьирует. В ряде европейских стран случаи развития ВЧК при ИТП у детей вовсе отсутствовали на протяжении нескольких лет, а в других странах достигали 3,3–4% [4, 6, 12]. Кроме того, остается высокой летальность при ВЧК, которая может достигать 20–63%, и у 18–40% детей сохраняются серьезные неврологические последствия ВЧК [2, 3, 5, 11]. Такие исходы особенно впечатляют на фоне общего благоприятного прогноза ИТП у детей.

В целях снижения частоты развития и тяжести последствий ВЧК на протяжении длительного времени предпринимаются попытки идентифици-

ровать группу пациентов высокого риска на основании клинических наблюдений и лабораторных исследований. В качестве основного фактора риска ВЧК по-прежнему рассматривается тяжелая тромбоцитопения ($10\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$). Действительно, в 90% случаев ВЧК развивается при числе тромбоцитов $< 20 \times 10^9/\text{л}$ и в большинстве случаев $< 10 \times 10^9/\text{л}$. По нашим собственным наблюдениям, число тромбоцитов у пациентов непосредственно перед развитием ВЧК составляло $2\text{--}10 \times 10^9/\text{л}$. Тем не менее известно, что подавляющее большинство детей с ИТП, также имеющих число тромбоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$, ВЧК не развивают [2]. И напротив, описаны случаи развития ВЧК у пациентов с числом тромбоцитов $> 50 \times 10^9/\text{л}$ [2]. Вторым фактором риска для развития ВЧК считается присутствие в клинической картине различных источников кровотечений (особенно $\geq$ III степени тяжести), кроме кожного геморрагического синдрома. У пациентов с ВЧК чаще отмечена корреляция с носовыми, десневыми, желудочно-кишечными кровотечениями, а также с гематурией и маточными кровотечениями у девочек подросткового возраста в сравнении с контрольной группой [2, 4, 11]. Одновременно описываются клинические случаи, когда ВЧК было первым клинически значимым проявлением заболевания кроме петехиальной сыпи и синяков [2, 3, 5, 13]. Среди описанных пациентов все имели кожный геморрагический синдром, у 2 были геморрагические проявления на слизистых оболочках ротовой полости, у 2 – носовые кровотечения, у 1 – повторные почечные кровотечения и у 1 – фатальное ВЧК было первым тяжелым проявлением заболевания. Еще одним важным фактором риска ВЧК является травма головы. Замечено, что травмы чаще предшествовали развитию ВЧК у детей в возрасте младше 3 лет с числом тромбоцитов $< 20 \times 10^9/\text{л}$, в таких случаях ВЧК чаще было первым проявлением ИТП. В наших наблюдениях у 2 детей 4 и 9 лет ВЧК также могло быть следствием травмы головы на фоне тяжелой тромбоцитопении, при этом у пациента первого года жизни, развившего ВЧК в первые дни заболевания, связи с травмой головы не было задокументировано. Другие факторы риска, такие как присоединение инфекционного процесса, прием НПВП и наличие артериовенозных мальформаций сосудов головы, также могут предрасполагать к развитию ВЧК [2, 3, 5, 11]. Кроме того, повышенный риск развития жизнеугрожающих кровотечений, в том числе ВЧК, имеют пациенты с синдромом Фишера–Эванса. Описаны случаи последующей диагностики СКВ у пациенток с ИТП и ВЧК в анамнезе [3]. Таким образом, на основании анализа результатов проведенных на настоящий момент исследований совершенно очевидно, что подсчета числа тромбоцитов и клинических характеристик ИТП абсолютно недо-

статочны для адекватной оценки риска развития серьезных кровотечений у детей с ИТП.

Дополнительной сложностью является отсутствие периода максимального риска развития ВЧК. Длительность ИТП до развития ВЧК очень вариабельна. Кровоизлияние может развиваться на первой неделе заболевания, а иногда быть первым и единственным тяжелым геморрагическим проявлением ИТП [2, 3, 5, 11, 13]. В случаях тяжелой затяжной или хронической тромбоцитопении, плохо поддающейся терапии, от диагностики ИТП до ВЧК проходит несколько месяцев или даже лет [2–6, 11]. Это подтверждается и нашими наблюдениями, в которых ВЧК диагностировано как на первой неделе заболевания, так и через 8 мес, 3 и 7,5 года после постановки диагноза.

Сохраняются определенные разногласия и относительно интенсивности терапии для предотвращения серьезных геморрагических осложнений [2]. Часть специалистов считают, что нужно лечить всех детей при снижении числа тромбоцитов $< 20 \times 10^9/\text{л}$ и наиболее активную тактику терапии применять при впервые выявленной ИТП у пациентов младшего возраста. Другие исследователи отмечают, что частота развития ВЧК не зависит от интенсивности лечения, и даже регулярные курсы ВВИГ и ГКС не способны предупредить внезапное развитие жизнеугрожающего кровотечения [2, 4, 5]. По данным литературы, большинство пациентов (70–80%), развивших ВЧК, получали предшествующую терапию (ВВИГ, ГКС, анти-D, спленэктомия) в связи с острой, затяжной или хронической ИТП, причем около половины – непосредственно перед развитием ВЧК [3, 4, 11, 14, 15]. Однако не во всех исследованиях представлена эффективность лечения, поскольку важен не сам по себе факт проведения терапии, а достижение тромбоцитарного ответа. Наши пациенты находились на различных этапах терапии: 2 с хронической ИТП перед развитием ВЧК базовое лечение не получали, 1 пациентка с затяжным течением ИТП получила курс ВВИГ с достижением частичного ответа незадолго до развития ВЧК, 1 больной с впервые выявленной ИТП развил ВЧК в течение суток от окончания курса ВВИГ еще до возможности оценить его эффективность. Последнее наблюдение, к сожалению, только подтверждает мнение тех специалистов, которые считают, что вероятность развития ВЧК при ИТП у детей достоверно предвидеть и предотвратить в настоящее время крайне сложно.

Клинические симптомы ВЧК проявляются остро и могут включать общемозговую симптоматику, такую как тошнота, рвота, головная боль, сонливость, раздражительность, спутанность и потеря сознания, нарушение координации, судороги, которые не являются специфическими и иногда могут ошибочно

трактоваться как побочные проявления терапии. Например, общеизвестны инфузионные реакции при введении ВВИГ, кортикостероидов (особенно в высоких дозах) и ритуксимаба. Терапия ИФН-альфа и ТПО-РА также иногда сопровождается головной болью, тошнотой, слабостью и другими общими симптомами. При ВЧК также могут развиваться очаговые неврологические симптомы, такие как нарушение зрения – нечеткость, выпадение полей зрения, косоглазие, двоение в глазах, а также нарушение чувствительности, парезы и параличи конечностей [4, 14, 15]. В случаях обширного кровоизлияния может быть обнаружено снижение уровня гемоглобина, необъяснимое внешней кровопотерей [15]. Во всех подозрительных на ВЧК случаях пациентов с ИТП в период тяжелой тромбоцитопении даже без очаговой неврологической симптоматики необходимо госпитализировать в специализированные отделения для обследования и при необходимости начала неотложной терапии в целях предотвращения прогрессии кровотечения и неврологических нарушений.

Самым быстрым и доступным методом нейровизуализации является КТ, которая помогает как в подтверждении диагноза «Кровоизлияние в головной мозг», так и в уточнении вида (внутричерепное, субарахноидальное, субдуральное, эпидуральное, внутрижелудочковое), локализации и объема кровоизлияния, а также в выявлении отека или сдавления окружающих тканей, смещения срединной линии головного мозга. При необходимости возможно выполнение компьютерной ангиографии, которая помогает выявить сопутствующие сосудистые мальформации и признаки продолжающегося кровотечения. Эквивалентом КТ является МРТ, которая помогает определять кровоизлияния на разных фазах патофизиологического процесса и дополнительно выявлять подлежащие состояния, такие как опухоль и геморрагическая трансформация головного мозга [16–18].

Поскольку главной целью терапии при ВЧК является сокращение летальности, частоты и тяжести неврологических последствий, то следует обратить особое внимание на доступность, своевременность и качество проведения неотложной терапии детей с тяжелой ИТП. Помимо общих мероприятий, направленных на контроль показателей жизнедеятельности, основной задачей лечения ВЧК при ИТП является максимально быстрое повышение числа тромбоцитов. У детей назначение курса ВВИГ в дозе 1–2 г/кг обычно приводит к повышению числа тромбоцитов $> 50 \times 10^9/\text{л}$ в течение 24 ч и в большинстве случаев может являться препаратом выбора для купирования кровотечений [11, 16]. Тем не менее эффективность ВВИГ не 100% и не мгновенна. Учитывая, что при развитии ВЧК однокомпонентной терапии может

быть недостаточно, рекомендуется применение ВВИГ с высокими дозами ГКС. Кроме того, в неотложной ситуации показаны заместительные трансфузии тромбоконцентрата, которые могут очень быстро и эффективно повысить число тромбоцитов, особенно в комбинации с ВВИГ и ГКС [10, 11, 16]. В таких тяжелых случаях, как ВЧК при ИТП, также возможно применение комплекса факторов свертывания крови II, VII, IX и X или рекомбинантного фактора VIIa.

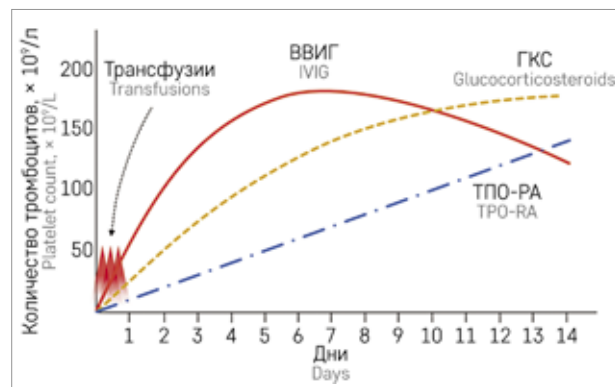
Принимая во внимание, что в последнее десятилетие в ряде рандомизированных клинических исследований отмечено снижение частоты и тяжести геморрагических осложнений у пациентов с тяжелой ИТП при применении препаратов из группы ТПО-РА, их также можно рассматривать в качестве дополнительной терапии в неотложных ситуациях [10, 16]. Хотя ТПО-РА обычно повышают число тромбоцитов самое раннее через 5–8 дней от начала терапии, тем не менее с их помощью возможно поддержать оптимальное число тромбоцитов в период восстановления после ВЧК и профилировать повторные геморрагические осложнения при персистенции тромбоцитопении (рисунки 2) [16]. В доступной литературе пока не опубликованы сравнительные данные о частоте развития ВЧК у пациентов до и после начала более широкого применения ТПО-РА.

В наших клинических наблюдениях 2 пациентки начали получать ТПО-РА уже после перенесенного эпизода ВЧК: одна из них (с затяжной ИТП) получила непродолжительные курсы элтромбопага и ромиплостима без достижения эффекта и позже достигла ремиссии после курса ритуксимаба; вторая (с хронической ИТП) получила более длительные курсы элтромбопага и ромиплостима, но также без эффекта и живет без тромбоцитарного ответа в связи с отказом от терапии. У третьего пациента с хронической ИТП кровоизлияние в головной мозг произошло после множественных попыток медикаментозной терапии (даназол, ИФН-альфа, ритуксимаб, оба ТПО-РА), а после неудачи экстренной спленэктомии в связи с ВЧК ребенку была возобновлена терапия ромиплостимом, поскольку известно, что у части пациентов даже без достижения тромбоцитарного ответа ТПО-РА могут способствовать уменьшению частоты и тяжести геморрагических проявлений.

Помимо комплексной медикаментозной терапии при ВЧК в ряде случаев применяют экстренное хирургическое лечение. Пациентам с хронической ИТП, резистентной к общепринятой терапии, выполняют экстренную спленэктомию. Однако хирургическое лечение не ассоциируется с лучшим исходом по сравнению с комплексной консервативной терапией ВЧК [2, 4, 10, 16]. Пациентам с внутримозговыми кровоизлияниями большого объема и тяжелыми неврологическими проявлениями показана консуль-

Рисунок 2
Комбинированная неотложная терапия тяжелого кровотечения при ИТП [16]

Figure 2
Combined urgent therapy for severe bleeding in ITP [16]



тация нейрохирурга в целях определения показаний к удалению гематомы. Поскольку проведение нейрохирургической операции сопряжено с повышенным риском вторичного кровоизлияния, то оно требует адекватной предоперационной гемостатической подготовки в целях повышения числа тромбоцитов до $100 \times 10^9/\text{л}$. В одном из наших случаев краниотомия выполнялась вторым этапом после спленэктомии + ВВИГ и ГКС. Однако, по данным литературы, даже при соблюдении всех необходимых требований краниотомия при ВЧК на фоне ИТП может ассоциироваться с худшим исходом и обычно резервируется для самых тяжелых клинических случаев [2, 3, 5, 13, 17, 18]. У детей, перенесших ВЧК, могут сохраняться тяжелые неврологические последствия, такие как парезы, параличи, дефекты речи, когнитивные расстройства, симптоматическая эпилепсия и др. [2]. Специфического медикаментозного лечения для улучшения неврологического статуса после ВЧК пока не существует. Наконец, не последнюю роль в снижении частоты и тяжести ВЧК необходимо отводить проведению просветительской работы среди пациентов и родителей в целях профилактики травм в течение всего периода тяжелой тромбоцитопении, поддержания бдительности и своевременного выявления симптомов развивающегося ВЧК, требующих немедленного обращения за медицинской помощью [4, 11, 14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая редкость развития ВЧК у детей с ИТП, вероятно, в целом такие клинические случаи не влияют на общую благоприятную оценку прогноза заболевания. Однако обеспокоенность пациентов, родителей и лечащих врачей, а также катастрофический характер данного осложнения и его сопряженность с высокой смертностью и необратимыми неврологическими последствиями диктуют, на наш

взгляд, необходимость отдельного обсуждения подобных случаев и заставляют детских гематологов и других специалистов, занимающихся проблемой ИТП, продолжать поиск потенциальных факторов риска развития жизнеугрожающих кровотечений, в том числе ВЧК, и оптимальных подходов к лечению ИТП в целом.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Suntsova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1800>
Sadovskaya M.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7918-680X>
Spichak O.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3918-6781>
Ozerov S.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7891-402X>
Khomyakova S.P. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0782-3726>
Pishchayeva N. Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1897-5335>
Kalinina I.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0813-5626>
Kazaryan G.R. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1881-7444>
Shako I.D. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6009-8095>
Maschan A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>
Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Литература

- Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T., Michel M., Provan D., Arnold D.M., et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113 (11): 2386–93.
- Psaila B., Petrovic A., Page L.K., Menell J., Schonholz M., Bussel J.B. Intracranial hemorrhage (ICH) in children with immune thrombocytopenia (ITP): study of 40 cases. *Blood* 2009; 114 (23): 4777–83.
- Iyori H., Bessho F., Ookawa H., Konishi S., Shirahata A., Miyazaki S., et al.; Japanese Study Group on childhood ITP. Intracranial hemorrhage in children with immune thrombocytopenic purpura. *Japanese Study Group on childhood ITP. Ann Hematol* 2000; 79 (12): 691–5.
- Elalfy M., Elbarbary N., Khaddah N., Abdelwahab M., El Rashidy F., Hassab H., Al-Tonbary Y. Intracranial hemorrhage in acute and chronic childhood immune thrombocytopenic purpura over a ten-year period: an Egyptian multicenter study. *Acta Haematol* 2010; 123 (1): 59–63.
- Choudhary D.R., Naithani R., Mahapatra M., Kumar R., Mishra P., Saxena R. Intracranial hemorrhage in childhood immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52 (4): 529–31.
- Bansal D., Bhamare T.A., Trehan A., Ahluwalia J., Varma N., Marwaha R.K. Outcome of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54 (3): 403–7.
- Nugent D.J. Immune thrombocytopenic purpura of childhood. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006: 97–103.
- Neunert C.E., Buchanan G.R., Imbach P., Bolton-Maggs P.H.B., Bennett C.M., Neufeld E.J., et al. Severe hemorrhage in children with newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2008; 112 (10): 4003–8.
- Neunert C., Noroozi N., Norman G., Buchanan G.R., Goy J., Nazi I., et al. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2015; 13 (3): 457–64.
- Provan D., Stasi R., Newland A.C., Blanchette V.S., Bolton-Maggs P., Bussel J.B., et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115 (2): 168–86.
- Butros L.J., Bussel J.B. Intracranial hemorrhage in immune thrombocytopenic purpura: a retrospective analysis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25 (8): 660–4.
- Zeller B., Rajantie J., Hedlund-Treutiger I., Tedgård U., Wesenberg F., Jonsson O.G., Henter J.I.; NOPHO ITP. Childhood idiopathic thrombocytopenic purpura in the Nordic countries: epidemiology and predictors of chronic disease. *Acta Paediatr* 2005; 94 (2): 178–84. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2005.tb01887.x
- So M.Y., Li C.H., Lee A.C., Kwong N.S. Intracranial haemorrhage among Chinese children with immune thrombocytopenia in a Hong Kong regional hospital. *Hong Kong Med J* 2013; 19 (2): 129–34.
- Muda Z., Ibrahim H., Abdulrahman E.J., Mahfuzah M., Othman I.S., Asohan T., Menon B.S. Spontaneous intracranial haemorrhage in children with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Med J Malaysia* 2014; 69 (6): 288–90.
- Uetz B., Wawer A., Nathrath M., Burdach S. Intracranial hemorrhage in immune thrombocytopenia (ITP): fatal course in spite of maximum therapy. *Klin Padiatr* 2010; 222 (6): 383–5.
- Arnold D.M. Bleeding complications in immune thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015; 2015: 237–42.
- de Oliveira Manoel A.L., Goffi A., Zampieri F.G., Turkel-Parrella D., Duggal A., Marotta T.R., et al. The critical care management of spontaneous intracranial hemorrhage: a contemporary review. *Crit Care* 2016; 20: 272.
- Caceres J.A., Goldstein J.N. Intracranial hemorrhage. *Emerg Med Clin North Am* 2012; 30 (3): 771–94.

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 05.06.2020
Принята к печати 05.07.2021

Контактная информация:

Красильникова Марина Владимировна,
врач-педиатр приемного отделения ФГБУ
«НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: marina.krasilnikova@fccho-moscow.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-102-107

Первые случаи Hb Lepore в России

М.В. Красильникова, Н.А. Карамян, Е.А. Литвин, С.Г. Манн

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Hb Lepore как результат слияния фрагментов β - и δ -глобиновых генов приводит к снижению продукции не- α -глобиновых цепей, участвующих в образовании гемоглобина. До настоящего времени случаев Hb Lepore в России описано не было. Мы приводим описание двух случаев, один из них семейный, Hb Lepore Boston–Washington. Незначительное количество аномального гемоглобина обнаружено при капиллярном электрофорезе, с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии цепей гемоглобина показано наличие аномальной глобиновой цепи, окончательный диагноз: Hb Lepore Boston–Washington был установлен после молекулярно-биологического анализа глобиновых генов. У всех носителей выявлены аномалии в периферической крови. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: гипохромия микроцитоз эритроцитов, гемоглобинопатия, Hb Lepore Boston–Washington

Красильникова М.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (3): 102–107. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-102-107

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 05.06.2020
Accepted 05.07.2021

First cases of Hb Lepore in the Russian Federation

M.V. Krasilnikova, N.A. Karamyan, E.A. Litvin, S.G. Mann

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

Hb Lepore, as the result of fusion of the β - and δ -globin genes, leads to decreased amount of non- α -globin chains availability for hemoglobin formation. Hb Lepore, up to now, was not identified among Russian patients. We provide clinical and laboratory information on Hb Lepore Boston–Washington in two cases, one of them familial. A small amount of abnormal Hb was detected by capillary electrophoresis, an abnormal globin chain was shown by HPLC, and the final diagnosis of Hb Lepore Boston–Washington was made by molecular biological analysis of globin genes. Peripheral blood for all affected people revealed RBC's hypochromia microcytosis and normal Hb concentration. The parents of the patients agreed to use the information, including photos of children, in scientific research and publications.

Key words: erythrocyte's hypochromia microcytosis, hemoglobinopathy, Hb Lepore Boston–Washington

Krasilnikova M.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (3): 102–107.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-102-107

Последние десятилетия показали рост гемоглобинопатий в России, что традиционно связывается с миграционными процессами на постсоветском пространстве. В основном это касается β - и α -талассемий, серповидноклеточной болезни (гемоглобинопатии S, C, D) и гемоглобинопатии E, распространенных среди этнических групп, проживающих в южных регионах страны.

Hb Lepore – гибридный гемоглобин, содержащий измененные не- α -глобиновые цепи, представляющие собой результат неравного кроссинговера – аминокислотную последовательность, имеющую C-терминальный фрагмент β -глобина и N-терминальный фрагмент, идентичный δ -глобину [1]. В настоящее

время описано 5 вариантов Hb Lepore, отличающихся по месту разрыва при кроссинговере позиции не- α -глобиновой цепи: Hb Lepore Boston–Washington ($\delta 87/\beta 116$), Hb Lepore Baltimore ($\delta 50/\beta 86$), Hb Lepore Hollandia ($\delta 22/\beta 50$), Hb Lepore ARUP ($\delta 31/\beta 50$) и Hb Lepore–Leiden (complex rearrangement) [2–7]. Hb Lepore Boston–Washington является наиболее распространенным вариантом этого аномального гемоглобина [8]. Пациенты с Hb Lepore, как правило, имеют гипохромия, микроцитоз эритроцитов при не измененной концентрации гемоглобина в крови, что затрудняет диагностику данной формы количественной гемоглобинопатии [9]. При использовании высокоэффективной жидкостной хроматографии

(ВЭЖХ) глобиновых цепей удается выявить около 10% гибридной $\delta\beta$ -глобиновой цепи [9].

Внедрение высокотехнологичной лабораторной диагностики (биохимический скрининг с помощью капиллярного электрофореза, разделение цепей глобина с помощью ВЭЖХ, молекулярно-генетические исследования) позволило выявить редкие формы гемоглобинопатий с неярко выраженной клинической картиной, ранее не описанные в России.

Приводим описание двух хорошо документированных наблюдений: семейного и спорадического случаев носительства аномального Hb Lepore, в России ранее не представленного. В первом случае носительство аномального Hb Lepore Boston–Washington было выявлено в семье, проживающей на востоке Западной Сибири, все члены семьи этнически русские. Во втором случае Hb Lepore Boston–Washington был выявлен у жительницы Москвы, молдаванки по национальности. Родители подписали информированное согласие на проведение молекулярно-генетического исследования и дали разрешение на использование персональных данных (своих и ребенка) в научных исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №1

Пациент ЛВВ, 32 года, летом 2018 г. проходил плановое медицинское обследование по месту работы. В общем анализе крови, выполненном на гематологическом автоматическом анализаторе, выявлены повышение числа эритроцитов (RBC) (до $5,61 \times 10^{12}/л$), гипохромия (среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) до 21,5 пг), микроцитоз (средний объем эритроцитов (MCV) до 59,5 фл) и пойкилоцитоз (ширина распределения эритроцитов по объему (RDW) до 19,3%) эритроцитов при нормальной средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC) (309 г/л). Причем аналогичные изменения крови присутствовали в течение всей жизни пациента. Гемоглобин, со слов пациента, в течение всей жизни сохранялся в пределах нормы. Тщательно собранный анамнез при последнем диспансерном наблюдении показал необходимость обследования его сына (ЛГВ), так как в общем анализе крови ребенка отмечались аналогичные изменения.

Из анамнеза жизни мальчика известно, что в ранних исследованиях крови (до 4-летнего возраста) на фоне заболеваний отмечалось небольшое снижение гемоглобина (минимально 98 г/л), в здоровом состоянии его уровень сохранялся выше 100 г/л. В более старшем возрасте гемоглобин ребенка соответствовал возрастной норме. При этом в течение всей жизни мальчика в гемограммах отмечались повышенное количество эритроцитов,

гипохромия, микроцитоз и анизопойкилоцитоз эритроцитов.

По месту жительства было проведено обследование ребенка и его родителей. В гемограмме мальчика от августа 2018 г. (возраст 6 лет): число лейкоцитов (WBC) $7,2 \times 10^9/л$, гемоглобин 121 г/л, RBC $6,12 \times 10^{12}/л$, число тромбоцитов (PLT) $234 \times 10^9/л$, MCV 61 фл, MCH 19,7 пг, MCHC 300 г/л, RDW 18,8%, нейтрофилы палочкоядерные 6%, нейтрофилы сегментоядерные 54%, эозинофилы 1%, моноциты 13%, лимфоциты 26%, скорость оседания эритроцитов 5 мм/ч. По данным исследования обмена железа: сывороточное железо 19 мкмоль/л, ферритин сыворотки 28,6 нг/мл. При исследовании фракций гемоглобина от 11.07.2018 обнаружена аномальная фракция HbX 10,3% (HbA 84,2%, HbF 2,8%, HbA2 2,7%). По результатам обследования отца в биохимическом анализе крови от 11.07.2018: сывороточное железо 27,5 мкмоль/л, латентная железосвязывающая способность 21 мкмоль/л, общая железосвязывающая способность 48,5%, ферритин сыворотки 174 нг/мл. При исследовании гемоглобина отца (29.11.2018) также выявлена аномальная фракция HbX 11,2% (HbA 86,2%, HbA2 2,6%). Обследование матери ребенка патологии не выявило.

В целях уточнения диагноза ребенок и его семья были направлены на обследование в консультативное отделение ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Результаты проведенного обследования представлены в таблице.

Таблица

Основные показатели крови общего анализа крови пациентов с Hb Lepore

Table

Key complete blood count parameters in the patients with Hb Lepore

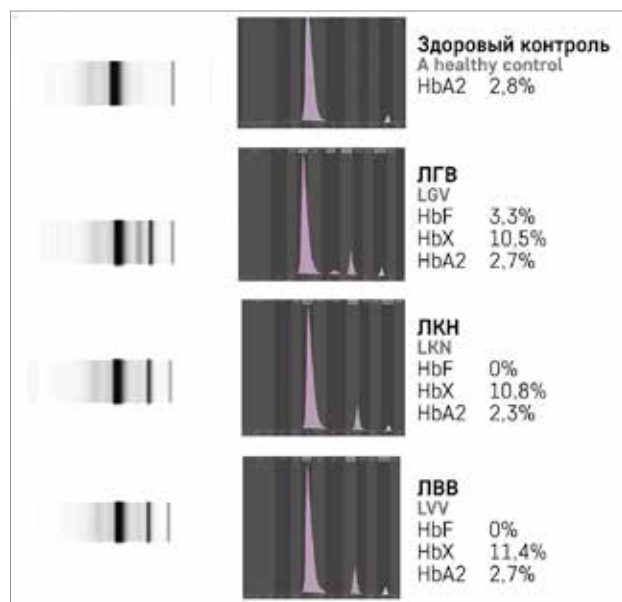
Показатель Parameter	Пациенты Patients		
	ЛВВ LVV	ЛГВ LGV	НЯП NYaP
WBC, $\times 10^9/л$ WBC, $\times 10^9/l$	6,5	4,36	13,31
PLT, $\times 10^9/л$ PLT, $\times 10^9/l$	247	269	174
RBC, $\times 10^{12}/л$ RBC, $\times 10^{12}/l$	5,61	5,64	5,65
Hb, г/л Hb, g/l	142	122	111
HCT, %	46	39,7	34,3
MCV, фл MCV, fL	59,5	63,5	60,7
MCH, пг MCH, pg	21,5	21,6	19,6
MCHC, г/л MCHC, g/l	309	341	324
RDW, %	19,3	15,9	17
Retic, %	Нет данных No data available	0,46	1,18
HbX, %	11,4	10,5	10,4
HbA2, %	2,7	2,7	2,3
HbF, %	0	3,3	0
Аномальная цепь, % Abnormal chain, %	5,90	4,68	4,72

Рисунок 1

Результаты капиллярного электрофореза гемоглобина семьи Л.

Figure 1

The results of capillary electrophoresis of hemoglobin in the L. family members



Присутствие структурно-аномального гемоглобина у ребенка (HbX 10,5%), его отца (HbX 11,4%) и бабушки по линии отца (HbX 11,8%) было выявлено с помощью современной техники капиллярного электрофореза на полностью автоматизированной системе нового поколения Capillarys Neonat Fast (Sebia S.A., Франция) с использованием набора реагентов Sebia Capillarys Hemoglobin (рисунки 1).

Для дальнейшей идентификации аномального гемоглобина пациенту и всем членам его семьи проведено исследование глобиновых цепей методом ВЭЖХ (УФ-хроматограф Waters ACQUITY UPLC H-Class system, США) и молекулярно-генетическое исследование глобиновых генов. Исследование глобиновых цепей показало наличие аномальной глобиновой цепи у пациента, его отца и бабушки (рисунки 2).

Всем членам семьи проведено молекулярно-генетическое исследование методом мультиплексной амплификации лигазно-связанных проб (MLPA), разработанным голландской компанией MRC Holland, с помощью набора Product Description SALSA® MLPA® Probemix P102-D1 HBB. У ребенка (ЛГВ), его отца (ЛВВ) и бабушки по линии отца (ЛКН) обнаружен Hb Lepore Boston–Washington в гетерозиготном состоянии (рисунки 3). Молекулярно-генетическое исследование, проведенное матери мальчика и его бабушке по линии отца, изменений не выявили.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №2

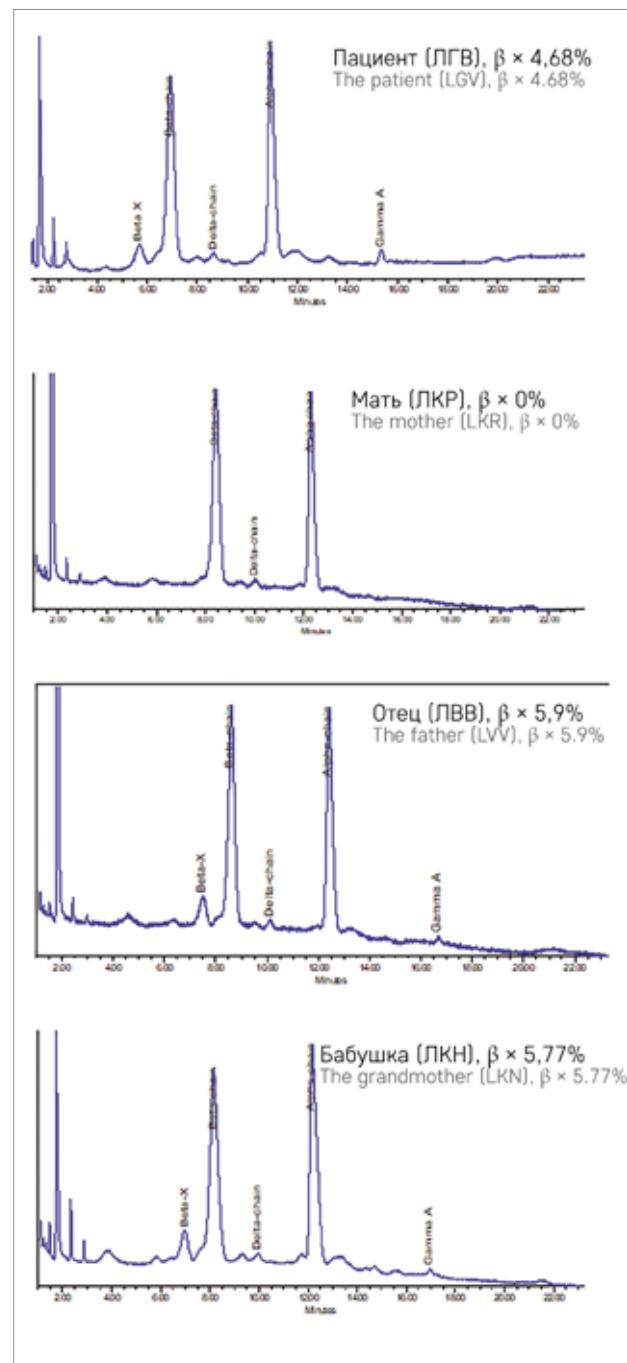
Пациентка НЯП, 32 года, впервые обратилась в Центр им. Дмитрия Рогачева в декабре 2019 г.

Рисунок 2

ВЭЖХ глобиновых цепей семьи Л.

Figure 2

High-performance liquid chromatography (HPLC) of globin chains in the L. family members



Из анамнеза известно, что до этого у нее была диагностирована железодефицитная анемия и проведен курс ферротерапии, дефицит железа купирован. Однако лечащий врач пациентки обратил внимание на сохраняющийся эритроцитоз, гипохромию и микроцитоз эритроцитов в общем анализе крови после нормализации параметров обмена железа и содержания гемоглобина. Пациентка была направлена на консультацию к гематологу. Результаты обследования представлены в таблице.

Результаты капиллярного электрофореза и ВЭЖХ цепей глобина показали наличие аномального гемоглобина (рисунки 4), а проведенное молекулярно-генетическое исследование подтвердило

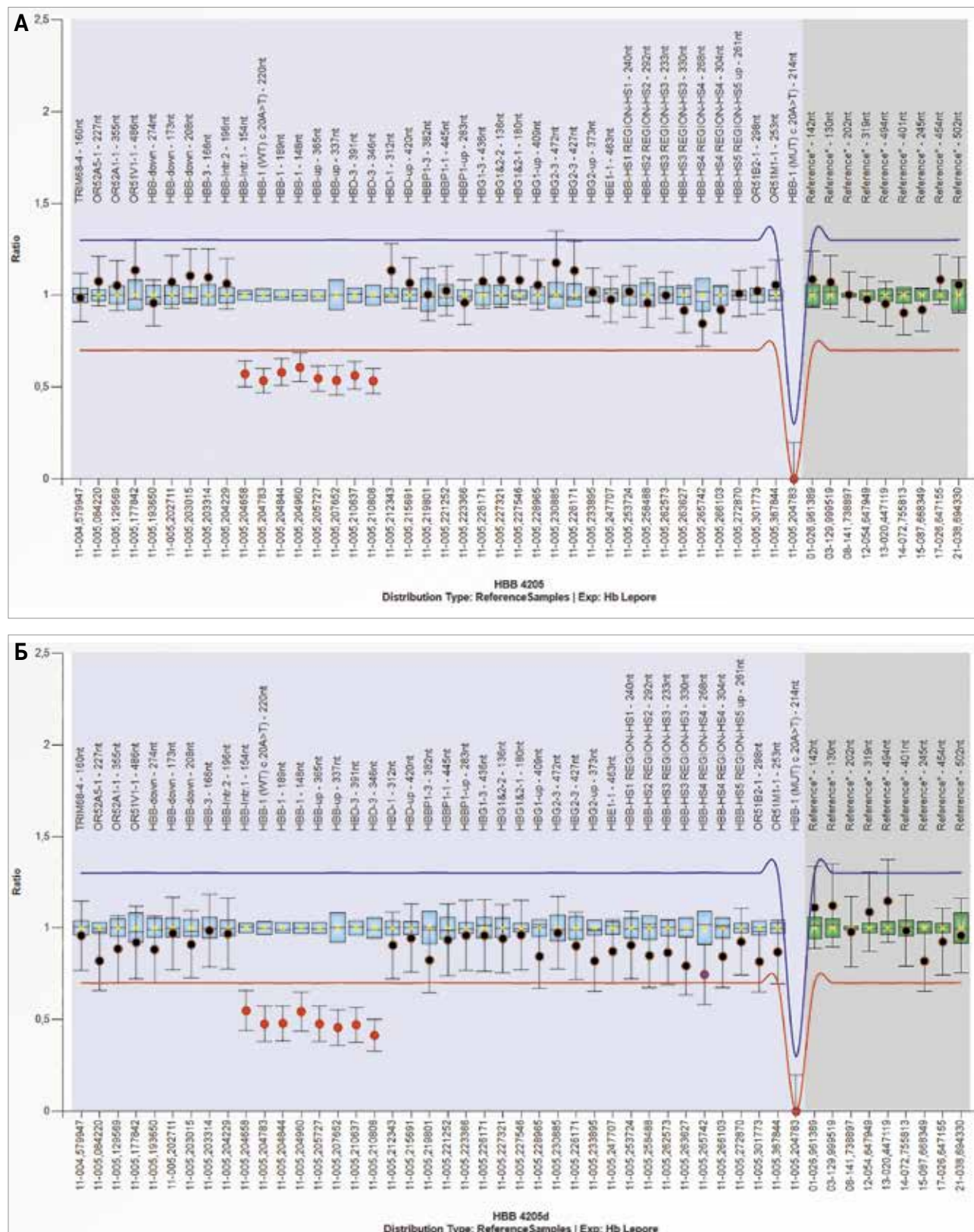
наличие у пациентки Hb Lepore Boston–Washington (рисунки 5).

Рисунок 3

Результаты молекулярно-генетического исследования семьи Л.: А – пациент (ЛГВ); Б – отец пациента (ЛВВ); В – бабушка пациента (ЛКН); Г – мать пациента (ЛКР)

Figure 3

The results of molecular genetic testing in the L. family members: А – the patient (LGV); Б – the patient's father (LVV); В – the patient's grandmother (LKN); Г – the patient's mother (LKR)



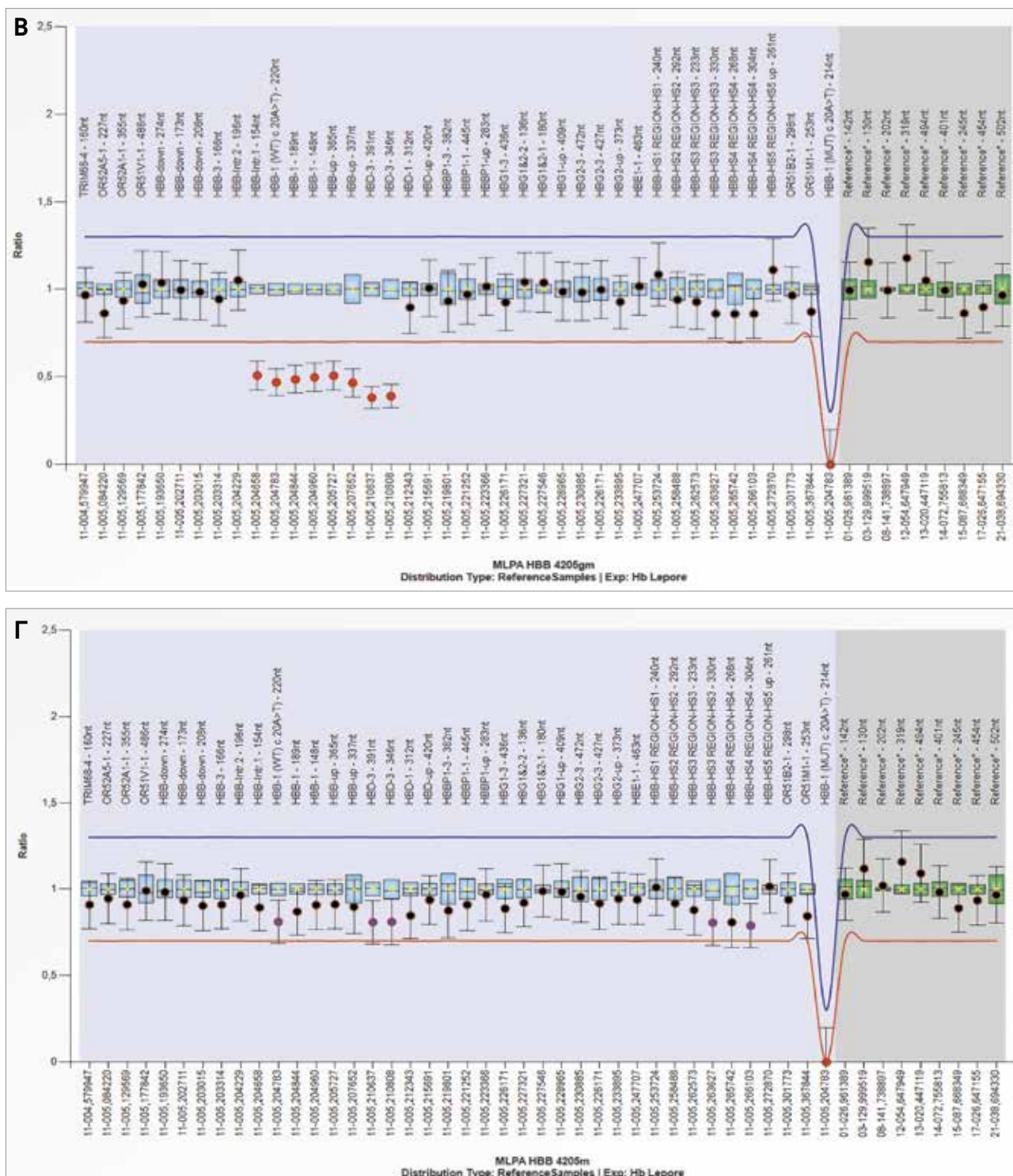


Рисунок 4

Результаты исследования гемоглобина пациентки НЯП: А – капиллярный электрофорез; Б – ВЭЖХ цепей глобина

Figure 4

The results of hemoglobin testing in the patient NYaP: A – capillary electrophoresis; Б – HPLC of globin chains

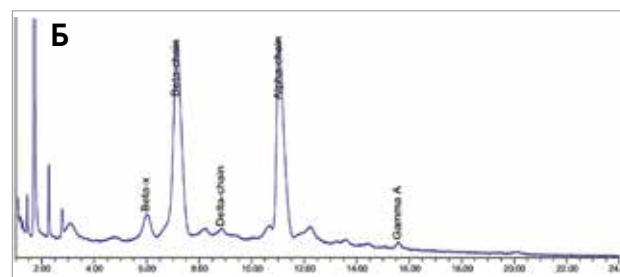
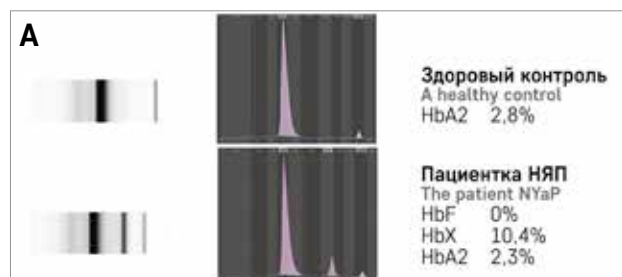
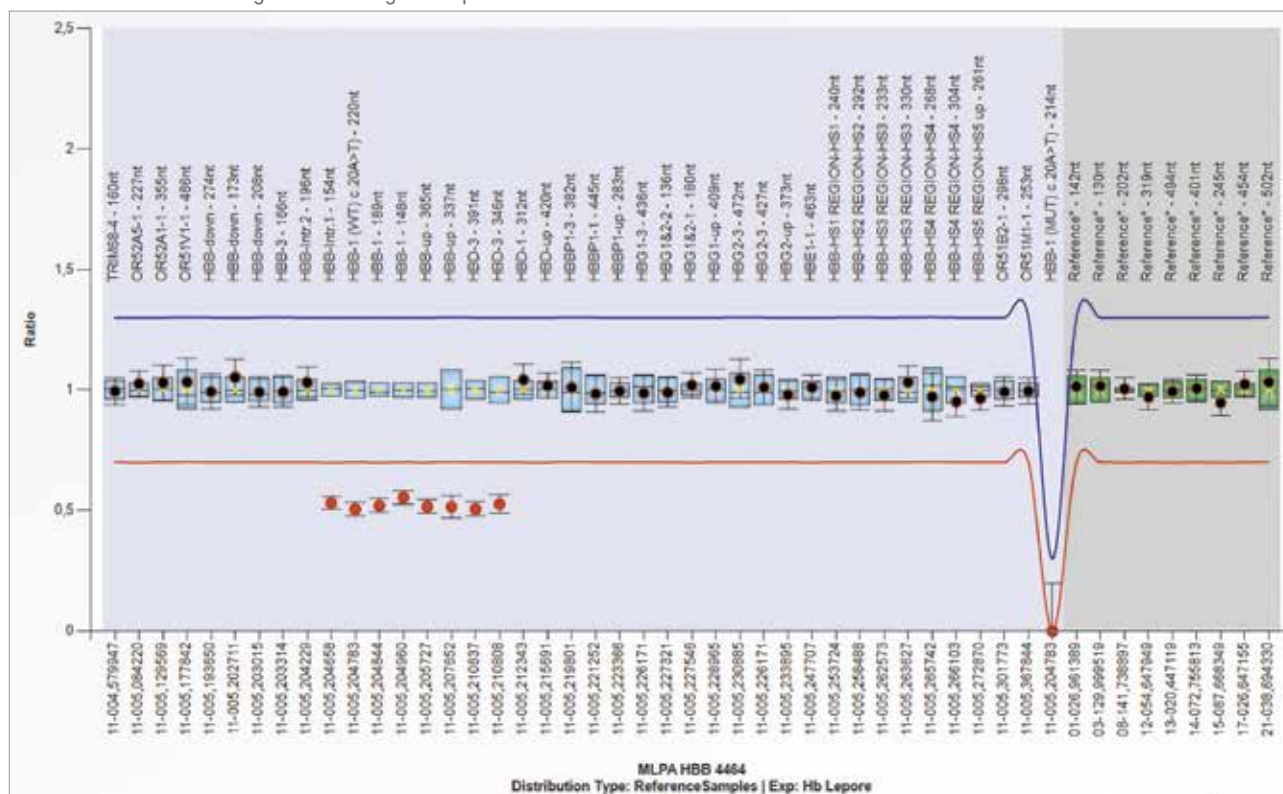


Рисунок 5

Результаты молекулярно-генетического исследования пациентки НЯП

Figure 5

The results of molecular genetic testing in the patient NYaP



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате последовательного применения современных методов диагностики нами впервые выявлено носительство аномального Hb Lepore у пациентов, проживающих на территории России. Во всех описанных случаях Hb Lepore был представлен типом Boston–Washington.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Krasilnikova M.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0929-4792>

Karamjan N.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9865-527X>

Litvin E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6331-5339>

Mann S.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1014-5196>

Литература

1. Baglioni C. The fusion of two peptide chains in hemoglobin Lepore and its interpretation as a genetic deletion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1962; 48: 1880–6.
2. Ostertag W., Smith E.W. Hemoglobin Lepore Baltimore, a third type of a crossover (850/886). *Eur J Biochem* 1969; 10: 371–6.
3. Baird M., Schreiner H., Driscoll C., Bank A. Localization of the site of recombination in formation of the Lepore Boston globin gene. *J Clin Invest* 1981; 68: 560–4.
4. Barnabas J., Muller C.J. Hemoglobin Lepore Hollandia. *Nature* 1962; 194: 931–2.
5. Weatherall D., Higgs D.R. The haemoglobinopathies. Bailliere's Clinical Haematology, VI. London: Saunders; 1993.
6. Harteveld C.L., Wijermans P.W., Arksteijn S.G.J., Van Delft P., Kerkhoffs J.-L., Giordano P.C. Hb Lepore-Leiden: a new δ/β rearrangement associated with a β -thalassemia minor phenotype. *Hemoglobin* 2008; 32 (5): 446–53.
7. Nussenzeig R.H., Vanhille D.L., Hussey D., Agarwal A.M. Development of a rapid multiplex PCR assay for identification of the three common hemoglobin Lepore variants (Boston–Washington, Baltimore, and Hollandia) and identification of a new Lepore variant. *Am J Hematology* 2012; 87 (10): E74–5.
8. Pirastru M., Manca L., Trova S., Mereu P. Biochemical and Molecular Analysis of the Hb Lepore–Boston–Washington in a Syrian Homozygous Child. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 1261972.
9. Ribeiro M.L., Cunha E., Goncalves P., Martin Nuiiez G., Fernandez Galan M.A., Tamagnini G.P., Smetanina N.S., Gu L.-H., Huisman T.H.J. Hb Lepore–Baltimore ($\delta^{68Leu}\beta^{84Thr}$) and Hb Lepore–Washington–Boston ($\delta^{87Gln}\beta^{IVS-II-8}$) in Central Portugal and Spanish Alta Extremadura. *Hum Genet* 1997; 99: 669–73.

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 29.03.2021
Принята к печати 25.06.2021

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-108-115

Тромбоз нижней полой вены и правого предсердия при эмбриональных опухолях у детей

Д.Г. Ахаладзе¹, К.В. Шаталов², И.В. Арнаутова², Н.Н. Меркулов¹, Д.Ю. Качанов¹,
Г.Г. Заргинава², А.А. Кривоносов¹, Н.В. Мякова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Ахаладзе Дмитрий Гурамович,
канд. мед. наук, руководитель группы
торакоабдоминальной хирургии ФГБУ
«НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: d.g.akhaldze@gmail.com

Опухолевый тромбоз центрального венозного русла при эмбриональных опухолях у детей – редкое осложнение, требующее комплексного подхода в лечении, включающего полихимиотерапию и вмешательство многопрофильной команды, состоящей из хирургов-онкологов и кардиохирургов. В статье рассмотрено описание истории болезни пациента 9 месяцев с билатеральной нефробластомой и опухолевым тромбозом нижней полой вены и правого предсердия, а также представлен краткий обзор литературы. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: опухолевый тромбоз нижней полой вены, нефробластома, дети, искусственное кровообращение, тромбоз правого предсердия

Ахаладзе Д.Г. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (3): 108–115. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-108-115

Inferior vena cava and right atrial thrombosis in children with embryonal tumors

D.G. Akhaladze¹, K.V. Shatalov², I.V. Arnautova², N.N. Merkulov¹, D.Yu. Kachanov¹, G.G. Zarginava²,
A.A. Krivonosov¹, N.V. Miakova¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Tumor thrombosis of the central venous system in children with embryonal tumors is a rare complication, requiring a comprehensive treatment approach, with chemotherapy and the intervention of a multidisciplinary team of oncologists and cardiac surgeons. The article describes the medical history of a 9-month-old patient with bilateral nephroblastoma and tumor thrombosis of inferior vena cava and right atrium, as well as provides a brief review of the literature. The patient's parents gave their consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: inferior vena cava tumor thrombosis, nephroblastoma, children, cardiac bypass, right atrial thrombosis

Akhaladze D.G., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (3): 108–115.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-108-115

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 29.03.2021
Accepted 25.06.2021

Correspondence:

Dmitry G. Akhaladze,
cand. med. sci., head of thoracoabdominal
surgery group, Dmitry Rogachev National
Medical Research Center of Pediatric
Hematology, Oncology and Immunology,
Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: d.g.akhaldze@gmail.com

Опухолевый тромбоз различных отделов венозного русла является редким, но грозным осложнением при некоторых солидных опухолях у детей. В мировой литературе находят отражение единичные наблюдения тромбозов нижней полой вены (НПВ) при ряде злокачественных новообразований детского возраста: опухоли печени [1, 2], нейробластома забрюшинной локализации [2–6], опухоли почки, преимущественно нефробластома [7, 8], опухоли органов женской репродуктивной системы [2, 9], также описаны тромбозы НПВ неопухолевого генеза при нарушениях системы свертывания и септических состояниях [10, 11]. Опухолевый тромбоз при нефробластоме встречается примерно

в 4–10% случаев. Из этого числа в 20–35% случаев тромбоз локализован в почечной вене и у 1–6% пациентов распространяется до правого предсердия [12].

Лечение опухолевых тромбозов является сложной задачей, требующей подготовки и детального планирования хирургической тактики. Внутрипредсердные тромбы относятся к наиболее редким видам тромбозов и требуют высокотехнологичной хирургической помощи, подразумевающей взаимодействие хирургов различных специальностей, а также онкологов и лучевых диагностов [13, 14].

Целью настоящей публикации является описание собственного клинического наблюдения, а также представление обзора литературы, отра-

жающего опыт лечения детей с преимущественно эмбриональными опухолями, осложненными распространенным тромбозом НПВ.

Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Клинический случай

Мальчик, 9 месяцев, впервые был обследован в стационаре по месту жительства в связи с жалобами на водянку яичек. По данным мультиспиральной компьютерной томографии выявлено билатеральное опухолевое поражение почек. Справа размер опухоли составил 110 × 100 × 127 мм, объем 667 мл, слева – 17 × 16 × 14 мм, объем 1,9 мл. Просвет НПВ был тотально выполнен характерным для данного заболевания тромбом, распространяющимся в левую почечную и правую печеночную вены и выше, в правое предсердие (стадия IV по Ciancio [15]). Размер опухолевого тромба составил 80 × 19 × 20 мм (рисунки 1). Очаговых новообразований легких и других локализаций при обследовании выявлено не было. Ввиду наличия распространенного опухолевого тромбоза, вызывающего вторичную легочную гипертензию и синдром Бадда–Киари, пациенту была назначена антикоагулянтная терапия низкомолекулярным гепарином в лечебной дозировке. С учетом двустороннего поражения почек и наиболее вероятного диагноза – нефробластома – была начата неоадъювантная химиотерапия в рамках протокола SIOP-RTSG 2016 [16] в режиме AVD (актиномицин D, винкристин, доксорубин). Лечение ребенка переносило удовлетворительно, модификации доз не требовалось. После завершения 7 курсов полихимиотерапии через 2 мес от начала заболевания пациент был переведен в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для хирургического этапа лечения. При поступлении состояние ребенка было тяжелым за счет кахексии и выраженной опухолевой интоксикации, однако параметры гемодинамики оставались стабильными и не требовали медикаментозной коррекции, видимо, в связи с развитием коллатерального кровообращения.

По данным компьютерной томографии после неоадъювантной химиотерапии и антикоагулянтной терапии размер опухолей правой и левой почек, а также размер и распространенность опухолевого тромба не изменились (рисунки 2). Таким образом, хирургическое вмешательство являлось единственным возможным вариантом лечения резистентного к химиотерапии новообразования. Учитывая высокую локализацию опухолевого тромба и билатеральное поражение почек, было решено провести операцию усилиями совместной бригады онкохирургов и кардиохирургов. После консилиума с кардиохирургами НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева и подробного

обсуждения технических особенностей оперативного вмешательства, характеристик опухолевого тромба по данным инструментальных исследований (отсутствии флотации и опасности эмболии) первым был запланирован абдоминальный этап операции в целях удаления правой почки и надпочечника. Планировалась также экстирпация НПВ, поскольку длительное существование ее полной обструкции позволило сформироваться коллатеральному кровообращению. Необходимость правосторонней гемигепатэктомии предстояло решить интраоперационно.

Абдоминальный этап операции

Пациент был переведен в НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева, где после плановых подготовительных мероприятий был выполнен первый этап операции. При осуществлении доступа в брюшную полость обращала на себя внимание резко увеличенная в размере печень, плотной консистенции, синюшного цвета (следствие диагностированного ранее синдрома Бадда–Киари). Правая почка, замещенная опухолью, имела размер 120 × 110 мм и была мобилизована в едином блоке с правым надпочечником. При ревизии левой почки в верхнем полюсе определялось мягкотканное образование плотноэластической консистенции, размерами 18 × 16 мм. В результате опухолевого тромбоза НПВ на расстоянии 5 см проксимальнее конfluence подвздошных вен была резко расширена и имела диаметр не менее 4 см. После мобилизации правой почки была выделена на протяжении левая почечная вена, просвет которой на дистанции до 10 мм был выполнен опухолевым тромбом. При интраоперационном ультразвуковом исследовании было подтверждено распространение опухолевого тромба в просвет правой печеночной вены с частичным сохранением пристеночного кровотока.

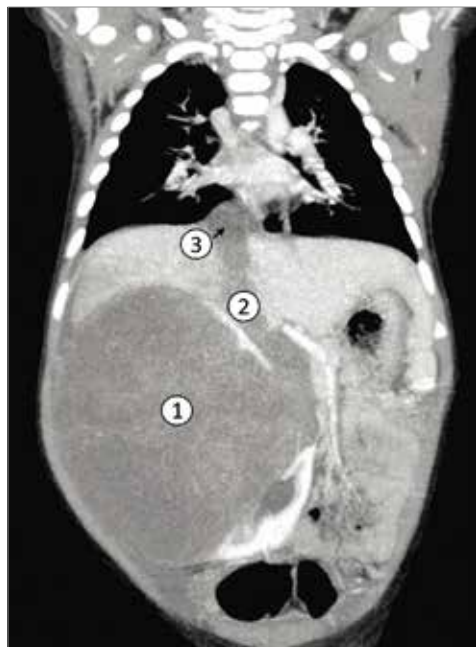
Далее приступили к правосторонней гемигепатэктомии. При разделении рыхлой паракаваальной клетчатки из медиальной полуокружности правой печеночной вены началось интенсивное кровотечение. В связи с продолжающимся кровотечением и невозможностью ушивания дефекта печеночной вены в условиях выраженного синдрома Бадда–Киари и его последствий выполнена тотальная сосудистая изоляция печени (перезжата гепатодуоденальная связка, наложены турникеты на подпеченочный и поддиафрагмальный отделы НПВ). Паренхима печени разделена вдоль главной портальной фиссуры. После пересечения правых сосудов афферентного и эфферентного кровоснабжения и правого долевого печеночного протока выполнены правосторонняя гемигепатэктомия, сегментэктомия 1, пуск кровотока. Время тотальной сосудистой изоляции печени составило 44 мин. Кровоток в левой доле печени адекватный.

Рисунок 1

Компьютерная томограмма до неoadъювантной химиотерапии: 1 – опухоль правой почки; 2 – опухолевый тромб в НПВ; 3 – опухолевый тромб в правом предсердии

Figure 1

A CT image before neoadjuvant chemotherapy: 1 – the tumor of the right kidney; 2 – the tumor thrombus in the inferior vena cava; 3 – the tumor thrombus in the right atrium

**Рисунок 2**

Компьютерная томограмма после неoadъювантной химиотерапии: 1 – опухолевый тромб в правой печечной вене; 2 – опухолевый тромб в левой почечной вене; 3 – опухолевый тромб в НПВ; 4 – опухоль правой почки

Figure 2

A CT image after neoadjuvant chemotherapy: 1 – the tumor thrombus in the right hepatic vein; 2 – the tumor thrombus in the left renal vein; 3 – the tumor thrombus in the inferior vena cava; 4 – the tumor of the right kidney



В связи с продолжающейся диффузной кровоточивостью и нестабильностью параметров гемодинамики было принято решение об удалении мобилизованного органокомплекса с забрюшинными лимфатическими узлами и завершение вмешательства. Интраоперационная кровопотеря составила 750 мл (79,8 мл/кг). Таким образом, на первом этапе были выполнены нефрадреналэктомия справа, правосторонняя гемигепатэктомия, сегментэктомия 1, экстирпация НПВ, забрюшинная лимфаденэктомия (рисунки 3, 4). Непрерывность НПВ не восстанавливалась в связи с адекватным оттоком от левой почки и нижних конечностей по сформированным венозным коллатералям. Резекция левой почки как этап комплексного лечения билатеральных нефробластом была запланирована после проведения дополнительных курсов химиотерапии по схеме AV (винкристин, дактиномицин) в целях соблюдения временных интервалов протокола.

Кардиохирургический этап операции

После стабилизации пациента и улучшения гемодинамических показателей на 3-и сутки после абдоминального этапа было принято решение о выполнении кардиохирургического вмешательства.

Была выполнена срединная стернотомия. Обнаружено, что сердце увеличено в размерах за счет правых отделов, и в полости правого предсердия определяется плотное опухолевидное образование, исходящее из устья НПВ. На фоне гипотермической перфузии с охлаждением тела больного до 32°C произведено вскрытие параллельно атриовентрикулярной борозде и визуализировано опухолевидное образование с гладкой поверхностью, плотной консистенции, исходящее из устья НПВ, интимно прилегающее к ее стенке (рисунок 5). Попытки энуклеации опухоли из НПВ были неэффективными, в связи с чем принято решение об удалении опухоли вместе с культей ранее отсеченной НПВ. Рассечен правый купол диафрагмы, удалена культя НПВ с опухолью с оставлением участка НПВ с дренирующими устьями левой и средней печеночных вен, из которых получен адекватный кровоток. С использованием ксенографта (из яремной вены быка) сформирован тоннель для оттока из левой и срединной печеночных вен в правое предсердие (рисунок 6). Пациент был согрет, сердечная деятельность с синусовым ритмом восстановилась самостоятельно. Продолжительность искусственного кровообращения составила 128 мин.

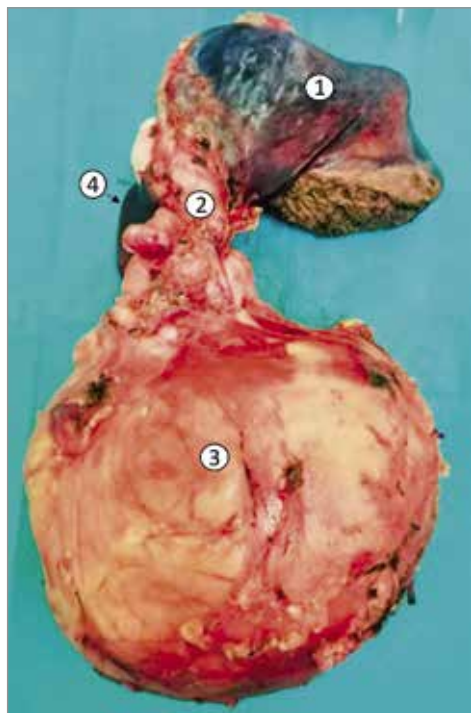
Заключение гистологического исследования удаленного органокомплекса: нефробластома, стромальный тип, гистологически группа промежуточного риска, локальная стадия III (витальный опухолевый тромб в крае НПВ).

Рисунок 3

Макропрепарат, резецированный единым блоком:
1 – правая доля печени; 2 – НПВ; 3 – правая почка,
несущая опухоль, и правый надпочечник; 4 – S1
печени

Figure 3

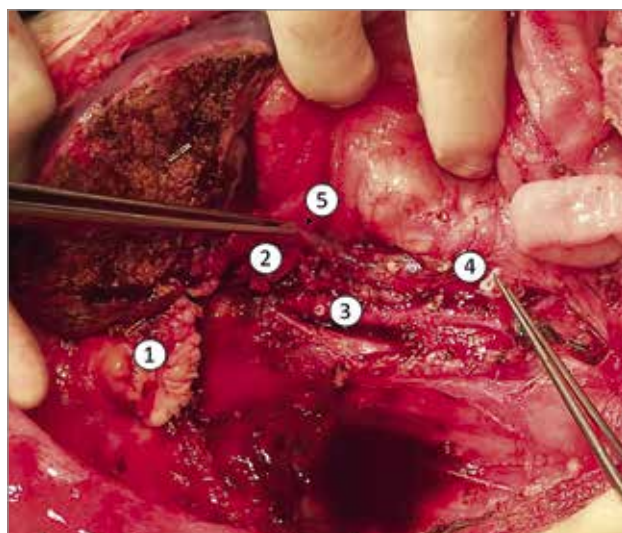
A gross specimen resected en bloc: 1 – the right lobe of
the liver; 2 – the inferior vena cava; 3 – the right kidney
containing the tumor and the right adrenal gland; 4 – S1 of
the liver

**Рисунок 4**

Вид операционного поля после удаления органо-
комплекса и забрюшинной лимфаденэктомии: 1 –
культия поддиафрагмального отдела НПВ; 2 – культия
пузырного протока; 3 – культия правой почечной ар-
терии; 4 – дистальная культия НПВ; 5 – культия левой
почечной вены

Figure 4

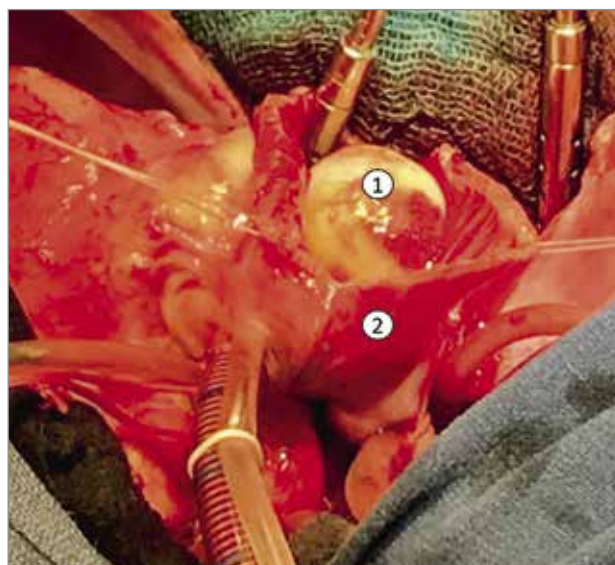
An operating field after the resection of the block of organs
and a retroperitoneal lymphadenectomy: the stump of the
subdiaphragmatic portion of the inferior vena cava; 2 – the
stump of the cystic duct; 3 – the stump of the right renal
artery; 4 – the distal stump of the inferior vena cava; 5 – the
stump of the left renal vein

**Рисунок 5**

Опухолевый тромб в правом предсердии: 1 – опу-
холевый тромб; 2 – правое предсердие при атриотомии

Figure 5

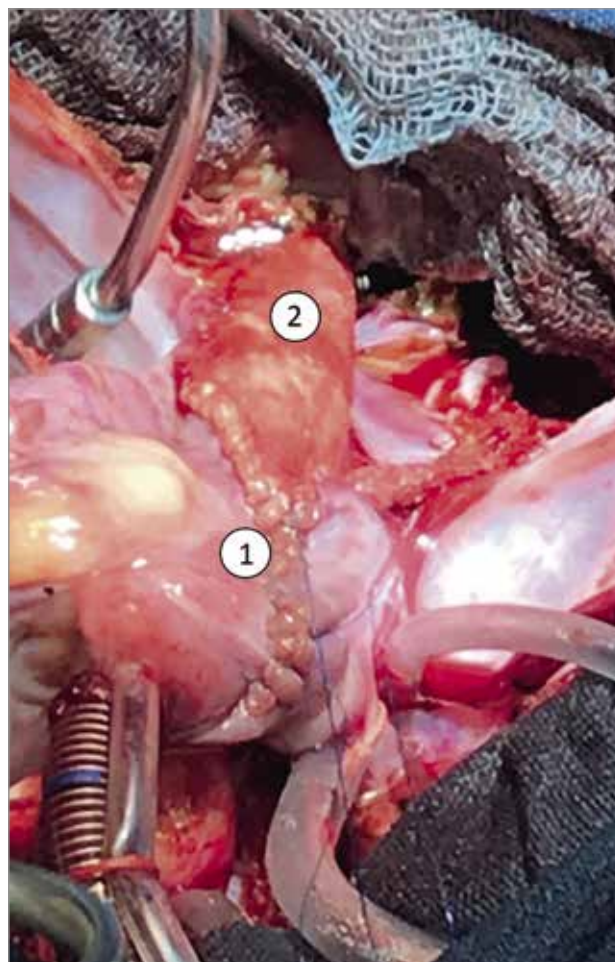
The tumor thrombus in the right atrium: 1 – the tumor
thrombus; 2 – the right atrium during atriotomy

**Рисунок 6**

Пластика НПВ ксенографтом: 1 – правое предсердие
после пластики; 2 – сформированный кондуит

Figure 6

A plastic repair of the inferior vena cava with a xenograft:
1 – the right atrium after the surgical repair; 2 – a newly
formed conduit



После стабилизации состояния в отделении реанимации и интенсивной терапии НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева пациент был направлен в отделение реанимации и интенсивной терапии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Ребенок был переведен на самостоятельное дыхание, параметры жизнедеятельности оставались стабильными. Учитывая витальную опухоль по данным гистологического исследования, на 11-е сутки после операции согласно протоколу SIOP-RTSG 2016 была начата адъювантная химиотерапия (винкристин). К сожалению, к 28-м суткам состояние ребенка ухудшилось за счет септических осложнений, и на 30-е сутки после последнего хирургического вмешательства пациент умер из-за прогрессии полиорганной недостаточности.

Обсуждение и обзор литературы

Описанное нами наблюдение иллюстрирует максимальный объем вмешательства при нефробластоме, включающий в том числе резекцию печени. Несмотря на то, что опухолевый тромбоз осложняет течение у детей с нефробластомой с частотой до 10% [12], его распространение в НПВ выше устьев печеночных вен, в том числе распространение в их просвет и на камеры сердца, достаточно редкое явление [17], вызывающее ряд вопросов. Среди них: роль неоадъювантной химиотерапии с точки зрения сокращения размеров опухолевого тромба и влияние полученного результата на стратегию хирургического этапа лечения, место применения искусственного кровообращения при распространении тромба выше диафрагмы, тактика относительно пластики НПВ и используемые для этого материалы.

Впервые случай опухолевого тромбоза НПВ с вовлечением правых отделов сердца при нефробластоме у ребенка описал G. Anselmi при аутопсии в 1970-е годы [18]. С тех пор были сформированы подходы к лечению данного состояния. Тактика лечения детей с опухолью Вильмса, осложненной тромбозом НПВ, в Европейском (SIOP) и Американском (COG – Children's Oncology Group) протоколах схожи [16, 19]. Дети получают неоадъювантную химиотерапию, за которой следует хирургическое вмешательство. В 1970-е годы J. Wagget и C. Koop впервые использовали предоперационную химиотерапию для уменьшения размеров опухолевых тромбов у детей с нефробластомой, используя актиномицин D и винкристин [20]. R. Shamberger и соавт. отметили уменьшение опухолевого тромба у 39 (80%) из 49 пациентов с опухолью Вильмса после 8 курсов полихимиотерапии, что подтвердило ее преимущества [20]. G. Hadley и соавт. показали, что после неоадъювантной химиотерапии у 30% детей с локализацией тромба в предсердии имело место его сокращение, а тромбэкстракция из НПВ не потребовала искус-

ственного кровообращения [21, 22]. Принимая во внимание уверенность в необходимости радикального удаления опухолевого тромба, которая объединяет подавляющее большинство работ, а также техническую сложность таких операций, преимущества предоперационного химиотерапевтического лечения стали очевидными. Напротив, встречаются публикации, где уменьшение опухолевого тромба надпочечной локализации в ответ на лекарственное лечение описано не у всех анализируемых пациентов, а лишь в 10–13% наблюдений [21, 23, 24]. Так, M. Elayadi и соавт. связывают такие результаты с наличием «кровенного» компонента в опухолевом тромбе, на размеры которого не влияет применение химиотерапевтических агентов. Даже при отсутствии сокращения объема опухолевого тромба, неоадъювантная химиотерапия уменьшает его толщину и степень инвазии в сосудистую стенку, что ключевым образом может влиять на хирургическую стратегию. Тем не менее излишне длительная химиотерапия, напротив, может способствовать адгезии опухолевого тромба к эндотелию, затрудняя выполнение хирургического вмешательства [25].

Следует отметить, что несмотря на то, что наличие опухолевого тромбоза НПВ общепризнанно рассматривается как показание к проведению неоадъювантной химиотерапии, вопрос о ее длительности и количестве используемых препаратов остается открытым [26]. L. Morris и соавт. проанализировали влияние длительности предоперационной химиотерапии на частоту регресса опухолевого тромба. В первой части исследования изучались описанные в англоязычной литературе случаи за период 1996–2013 гг. ($n = 498$, из них с вовлечением правого предсердия 136 (27%). Было показано, что продление предоперационной химиотерапии более 6 нед по сравнению со стандартным курсом (4–6 нед) не влияло на частоту регресса опухолевого тромба, полноту резекции и необходимость выполнения кавотомии. К аналогичным выводам авторы пришли при анализе медицинских данных 166 пациентов с опухолевым тромбозом, включенных в протокол SIOP WT 2001, получавших 4 нед неоадъювантной химиотерапии по схеме AV или 6 нед по схеме AVD. Интересными в контексте описываемого случая явились данные о том, что гистологический тип опухоли влиял на частоту регресса опухолевого тромба, при этом сокращение размеров тромба у пациентов со стромальным вариантом нефробластомы было выявлено лишь в 17% случаев. В связи с этим в протоколе SIOP-RTSG 2016 при наличии опухолевого тромбоза НПВ у пациентов с локализованными формами нефробластомы рекомендовано проведение стандартной предоперационной химиотерапии по схеме AV в течение 4 нед [26].

В представленном нами наблюдении неоадъювантная химиотерапия по схеме AVD не оказала влияния на размер и распространенность опухолевого тромба, равно как и на степень инвазии сосудистой стенки, что вынудило выполнить экстирпацию сосуда на всем протяжении. Пристеночный кровоток был сохранен лишь на ограниченном участке – в зоне впадения левой и срединной печеночных вен. Объяснением отсутствия значимого сокращения опухоли на фоне проведенного лечения явились результаты планового гистологического исследования, свидетельствующие о стромальном варианте нефробластомы.

S.S. Qureshi и соавт. поставили перед собой задачу оценить характеристики тромбов НПВ и их влияние на выживаемость [27]. Исследование включало 43 пациента с нефробластомой в возрасте от 1,6 до 13,5 года с опухолевым тромбозом НПВ. У 26% детей опухолевый тромб имел внутрисердечную локализацию. В 63% случаев на фоне неоадъювантной химиотерапии опухолевый тромб в предсердии регрессировал, что позволяло избежать тромбозэкстракции в условиях искусственного кровообращения. Другим 7 пациентам для тромбозэкстракции искусственное кровообращение все же потребовалось. Общая и безрецидивная 5-летняя выживаемости всех пациентов с опухолью Вильмса составили 82% и 81% соответственно. Авторы пришли к выводу, что наличие опухолевого тромба, его интраоперационная фрагментация (у 27 (72,9%) пациентов) не влияет на онкологический прогноз, но распространение тромба на правые камеры сердца ассоциировано с более высокой частотой хирургических осложнений. Ранее считали, что использование искусственного кровообращения у детей связано с риском переохлаждения, большей кровопотерей и развитием коагулопатии [28], но в литературе находит отражение и противоположное мнение [29]. Работа S.S. Qureshi и соавт. примечательна также тем, что в ней упомянута фрагментация опухолевого тромба и обсуждено отсутствие влияния на прогноз этого обстоятельства. Остается предположить, что авторы уповают на эффект адъювантной химиотерапии и, вероятно, лучевой терапии. Такую тактику оправдывает описание успешного опыта лечения девочки 2,5 года с нефробластомой правой почки с прорастанием опухолевого тромба в правый желудочек и инвазией в печеночные вены. После неоадъювантной химиотерапии ребенку была выполнена нефрэктомия, затем в условиях искусственного кровообращения – тромбозэкстракция из правого предсердия и правого желудочка. Инвазия тромба в печеночные вены не позволила выполнить радикальную резекцию. Гистологически верифицирована нефробластома смешанного гистологического

типа, промежуточная группа риска. Ребенок получил адъювантную химиотерапию и лучевую терапию в дозе 25,2 Гр с удовлетворительным результатом [30].

У описанного нами пациента использование аппарата искусственного кровообращения было обязательным, а решение о выполнении правосторонней гемигепатэктомии было принято в целях повышения радикальности операции и удаления любых макроскопически определяемых проявлений болезни, особенно учитывая отсутствие эффекта от предоперационной химиотерапии и невозможность рассчитывать на эффект предстоящих химио- и лучевой терапии. В то же время в сложившихся интраоперационных условиях удалить опухоль единым блоком с внутрисердечным компонентом тромба не представлялось возможным, и культя НПВ под диафрагмой была оставлена до удаления на кардиохирургическом этапе операции (локальная стадия III подтверждена результатом гистологического исследования). Стромальный морфологический тип нефробластомы, невзирая на локальную стадию III, позволил бы рассчитывать на удовлетворительный онкологический результат после завершения лечения по протоколу SIOP-RTSG 2016. К сожалению, инфекционные осложнения, развившиеся после химиотерапии, локализовать не удалось, и пациент умер от сепсиса и полиорганной недостаточности.

У подобных пациентов помимо применения искусственного кровообращения отдельного внимания заслуживают такие технические особенности операций, как выбор оптимального доступа и тактика в отношении протезирования/пластики магистрального сосуда. При удалении небольших нефиксированных тромбов в предсердии в литературе описаны абдоминальный доступ и френотомия с последующей тромбозэкстракцией. При наличии технической возможности тромб низводят ниже диафрагмы и «вывихивают» из просвета сосуда. У описанного в настоящей статье пациента такой доступ был невыполним в связи с облитерацией и инвазией тромба в стенку НПВ. Инвазия тромба в НПВ ставит вопрос о частичной или полной резекции сосуда. S. Psutka демонстрирует возможность прогнозирования резекции НПВ по данным предоперационной визуализации у взрослых пациентов с почечно-клеточной карциномой, имеющей распространение в просвет НПВ [31]. Наличие полной окклюзии и длительной обструкции НПВ может предполагать адекватный коллатеральный кровоток и позволяет выполнить резекцию сосуда единым блоком с опухолевым тромбом без последующего восстановления естественного венозного возврата. Однако при отсутствии развитого коллатерального кровообращения пластика НПВ становится обязательной [31, 32].

На способах реконструкции НПВ внимание акцентировано в ограниченном числе публикаций. F.F. Marshall и B.A. Reitz рекомендуют использовать сосудистую «вставку» из аутологичных вен или ксеноперикарда [33]. Следует иметь в виду, что аутовенозные трансплантаты применимы у детей не всех возрастов, поскольку объем доступного сосудистого материала при массе тела менее 10 кг мал. Альтернативой являются различные виды синтетических протезов, однако их применение в ряде случаев осложняется тромбозом и/или инфицированием [34].

Еще одной отличительной особенностью описанного наблюдения является восстановление венозного оттока от культи печени. В отличие от пациентов с нефробластомой вопрос о реконструкции гепатико-кавального конfluence у пациентов с опухолями печени встает чаще [35, 36]. В настоящем же наблюдении использован ксенографт, из которого был сформирован кондуит, проксимально анастомозированный с устьями левой и срединной печеночными венами, а дистально – с правым предсердием. Важно отметить преимущества использования коронарного аспиратора, который в ходе кардиохирургического этапа операции осуществляет дренаж крови из печени, позволяет не выключать печень из кровообращения и не осуществлять ее холодовую перфузию. У описанного нами пациента именно таким образом осуществлялся отток из устья левой и срединной печеночных вен после экстирпации культи НПВ и во время гепатико-атриальной реконструкции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опухолевый тромбоз НПВ у детей чаще осложняет течение злокачественного процесса при опухолях почки и печени. Злокачественные эмбриональные опухоли других локализаций, распространяющиеся на НПВ, редки [2–6, 9, 37], а публикации о распространении на камеры сердца вовсе единичны. Согласно данным литературы [27], наличие опухо-

левого тромба не влияет на онкологический прогноз пациента с нефробластомой, неоадьювантная химиотерапия и верно выбранная хирургическая тактика позволяют уменьшить сроки послеоперационной реабилитации, а также обеспечить радикальность хирургического вмешательства.

Удаление тромба из камер сердца в подавляющем большинстве случаев требует осуществления искусственного кровообращения, которое позволяет не выполнять консервацию печени или ее культи и временно дренировать венозный возврат в коронарный аспиратор.

В случаях преобладания в составе тромба опухолевой ткани над «кровенным» компонентом неоадьювантная химиотерапия способна сократить его объем и изменить хирургическую тактику. Однако в любом случае при наличии тромбоза необходима гепаринотерапия. Пластика НПВ необходима при отсутствии развитого коллатерального оттока крови из бассейна НПВ, а для сосудистой пластики предпочтительно использовать аутовенозные трансплантаты. При их недоступности у детей раннего возраста предпочтение может быть отдано ксенографтам или синтетическим протезам.

Приведенное собственное наблюдение наглядно демонстрирует возможность выполнения комбинированного вмешательства большого объема.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Akhiladze D.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1387-209X>

Shatalov K.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1120-9363>

Arnautova I.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3204-3561>

Kachanov D.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>

Zarginava G.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1072-8850>

Merkulov N.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0404-6420>

Krivososov A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2636-0675>

Miakova N.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4779-1896>

Литература

1. LaQuaglia M.J., Kim H.B., Fynn-Thompson F., Baird C., Vakili K. Resection of hepatic tumors with central venous and right atrial extension using cardiopulmonary bypass. *J Pediatr Surg* 2018; 30: 14–8.
2. Ohtsuka Y., Takahashi H., Ohnuma N., Tanabe M., Yoshida H., Iwai J. Detection of tumor thrombus in children using color Doppler ultrasonography. *J Pediatr Surg* 1997; 32 (10): 1507–10. DOI: 10.1016/s0022-3468(97)90578-9
3. Bagatell R., Morgan E., Cosentino C., Whitesell L. Two cases of pediatric neuroblastoma with tumor thrombus in the inferior vena cava. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24 (5): 397–400. DOI: 10.1097/00043426-200206000-00015
4. Day D.L., Johnson R., Cohen M.D. Abdominal neuroblastoma with inferior vena caval tumor thrombus: report of three cases (one with right atrial extension). *Pediatr Radiol* 1991; 21 (3): 205–7. DOI: 10.1007/BF02011049
5. Kwee W.S., Hausman R., van der Harten J.J., de Waal F.C., Schreuder C.H. Neuroblastoma with a fulminant clinical course caused by tumor embolism. *Eur J Pediatr* 1979; 132 (1): 61–6. DOI: 10.1007/BF00443206
6. Nagda S.N., Lo S.S., Melian E., Manera R., Emami B. Unusual thoracic problems in patients with malignancies: case 1. Neuroblastoma presenting with intracardiac tumor thrombus. *J Clin Oncol* 2005; 23 (12): 2856–7. DOI: 10.1200/JCO.2005.01.115

7. Шароев Т.А., Казанцев А.П. Рак почки у детей. Материалы рабочего совещания главных детских онкологов России с симпозиумом по проблемам опухолей почек у детей. М.; 2002. С. 36–7.
8. Derom A., De Gols J., Vermassen F., Derom F. Use of the biomedicus pump in resection of renal carcinoma invading the vena cava. *Eur J Surg Oncol* 1994; 20 (6): 686–7.
9. Almassi G.H. Surgery for tumors with cavoatrial extension. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 12 (2): 111–8. DOI: 10.1053/ct.2000.5083
10. Ashkenazi S., Pickering L.K., Robinson L.H. Diagnosis and management of septic thrombosis of the inferior vena cava caused by *Candida tropicalis*. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9 (6): 446–7. DOI: 10.1097/00006454-199006000-00017
11. Demarmels F., Lüthy A.R., Hirt A., Furlan M., Lämmle B. Inferior vena cava thrombosis in a child with nephroblastoma and combined deficiency of antithrombin III and free protein S. *Blut* 1990; 61 (5): 295–7. DOI: 10.1007/BF01732880
12. Giannoulia-Karadana A., Moschovi M., Koutsovitou P., Tolis G., Tzortzotou-Stathopoulou F. Inferior vena cava and right atrial thrombosis in children with nephroblastoma: diagnostic and therapeutic problems. *J Pediatr Surg* 2000; 35 (10): 1459–61. DOI: 10.1053/jpsu.2000.16414
13. Neves R.J., Zincke H. Surgical treatment of renal cancer with vena cava extension. *Br J Urol* 1987; 59 (5): 390–5. DOI: 10.1111/j.1464-410x.1987.tb04832.x
14. Давыдов М.И., Матвеев В.Б. Хирургическое лечение больных раком почки с опухолевым тромбозом почечной и нижней полой вены. *Онкоурология* 2005; (2).
15. Ciancio G., Vaidya A., Savoie M., Soloway M. Management of renal cell carcinoma with level III thrombus in the inferior vena cava. *J Urol* 2002; 168 (4 Pt 1): 1374–7. DOI: 10.1097/01.ju.0000023441.00587.02
16. van den Heuvel-Eibrink M.M., Hol J.A., Pritchard-Jones K., van Tinteren H., Furtwängler R., Verschuur A.C., et al. Rationale for the treatment of Wilms tumour in the UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 protocol 2017. *Nat Rev Urol* 2017; 14 (12): 743–52. DOI: 10.1038/nrurol.2017.163
17. McMahon S., Carachi R. Wilms' tumor with intravascular extension: A review article. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2014; 19 (4): 195–200. DOI: 10.4103/0971-9261.141998
18. Anselmi G., Suárez J.A., Machado I., Moleiro F., Blanco P. Wilms' tumour propagated through the inferior vena cava into the right heart cavities. *Heart* 1970; 32 (4): 575–8.
19. Green D.M. The evolution of treatment for Wilms tumor. *J Pediatr Surg* 2013; 48 (1): 14–9. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2012.10.012
20. Wagget J., Koop C.E. Wilms' tumor: preoperative radiotherapy and chemotherapy in the management of massive tumors. *Cancer* 1970; 26 (2): 338–40. DOI: 10.1002/1097-0142(197008)26:2<338::aid-cn-cr2820260215>3.0.co;2-z
21. Shamberger R.C., Ritchey M.L., Haase G.M., Bergemann T.L., Loecheit-Yoshioka T., Breslow N.E., et al. Intravascular extension of Wilms tumor. *Ann Surg* 2001; 234 (1): 116–21. DOI: 10.1097/0000658-200107000-00017
22. Hadley G.P., Sheik-Gafoor M.H., Buckels N.J. The management of nephroblastoma with cavo-atrial disease at presentation: experience from a developing country. *Pediatr Surg Int* 2010; 26 (12): 1169–72. DOI: 10.1007/s00383-010-2667-5
23. Ritchey M.L., Kelalis P.P., Haase G.M., Shochat S.J., Green D.M., D'Angio G. Preoperative therapy for intracaval and atrial extension of Wilms tumor. *Cancer* 1993; 71 (12): 4104–10. DOI: 10.1002/1097-0142(19930615)71:12<4104::aid-cn-cr2820711249>3.0.co;2-7
24. Loh A., Bishop M., Krasin M., Daviddoff A.M., Langham M.R. Jr. Long-term physiologic and oncologic outcomes of inferior vena cava thrombosis in pediatric malignant abdominal tumors. *J Pediatr Surg* 2015; 50 (4): 550–5. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2014.11.044
25. Elayadi M., Hammad M., Sallam K., Ahmed G., Ahmed S., Ibrahim A., et al. Management and outcome of pediatric Wilms tumor with malignant inferior Vena cava thrombus: largest cohort of single-center experience. *Int J Clin Oncol* 2020; 25 (7): 1425–31. DOI: 10.1007/s10147-020-01667-0
26. Morris L., Squire R., Sznajder B., van Tinteren H., Godzinski J., Powis M. Optimal neoadjuvant chemotherapy duration in Wilms tumour with intravascular thrombus: A literature review and evidence from SIOP WT 2001 trial. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66 (11): e27930. DOI: 10.1002/pbc.27930
27. Qureshi S.S., Bhagat M., Smriti V., Murli D., Baheti A., Yadav S., et al. Intravascular extension of Wilms tumor: Characteristics of tumor thrombus and their impact on outcomes. *J Pediatr Urol* 2020; S1477–5131 (20): 30560-X. DOI: 10.1016/j.jpuro.2020.10.003
28. Novick A.C., Kaye M.C., Cosgrove D.M., Angermeier K., Pontes J.E., Montie J.E., et al. Experience with cardiopulmonary bypass and deep hypothermic circulatory arrest in the management of retroperitoneal tumors with large vena caval thrombi. *Ann Surg* 1990; 212 (4): 472–7. DOI: 10.1097/0000658-199010000-00010
29. Szavay P., Luthle T., Semler O., Graf N., Fuchs J. Surgery of cavoatrial tumor thrombus in nephroblastoma: a report of the SIOP/GPOH study. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43 (1): 40–5. DOI: 10.1002/pbc.20056
30. Imle R., Tosev G., Behnisch W., Schenk J.P., Rauch H., Mueller A., et al. Intracardiac Extension of Wilms Tumor: A Case of a 2.5-Year-Old Girl Presenting with Upper Venous Congestion Caused by Tumor Growth into the Right Cardiac Ventricle. *Case Rep Oncol* 2019; 12 (1): 33–8. DOI: 10.1159/000496020
31. Psutka S.P., Boorjian S.A., Thompson R.H., Schmit G.D., Schmitz J.J., Bower T.C., et al. Clinical and radiographic predictors of the need for inferior vena cava resection during nephrectomy for patients with renal cell carcinoma and caval tumour thrombus. *BJU Int* 2015; 116 (3): 388–96. DOI: 10.1111/bju.13005
32. Kearney G.P., Waters W.B., Klein L.A., Richie J.P., Gittes R.F. Results of inferior vena cava resection for renal cell carcinoma. *J Urol* 1981; 125 (6): 769–73. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)55199-x
33. Marshall F.F., Reitz B.A. Supradiaphragmatic renal cell carcinoma tumor thrombus: indications for vena caval reconstruction with pericardium. *J Urol* 1985; 133 (2): 266–8. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)48912-9
34. Caldarelli G., Minervini A., Guerra M., Bonari G., Caldarelli C., Minervini R. Prosthetic replacement of the inferior vena cava and the iliofemoral vein for urologically related malignancies. *BJU Int* 2002; 90 (4): 368–74. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2002.02919.x
35. Шаталов К.В., Арнаутова И.В., Джиджихия К.М., Василевская И.В., Инюшкина Е.В. Случай успешного удаления у ребенка опухоли правого предсердия, произрастающей из гепатобластомы. *Детские болезни сердца и сосудов* 2015; (2): 30–3.
36. Kim E.F., Shatalov K.V., Filin A.V., Arnautova I.V., Galyan T.N., Tarba N.S., et al. Surgical treatment of hepatoblastoma PRETEXT/POST-TEXT III and IV. *Khirurgiia (Mosk)* 2017; (12): 70–4. DOI: 10.17116/hirurgia20171270-74
37. Bauchinger S., Lackner H., Schwinger W., Sovinz P., Benesch M., Sorantin E., et al. Primary renal neuroblastoma metastasizing into liver and lungs with tumor thrombus extension into the right atrium. *Klin Padiatr* 2014; 226 (6–7): 369–1. DOI: 10.1055/s-0034-1375654

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 31.05.2021
Принята к печати 02.07.2021

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-116-124

Опыт выполнения трансперитонеальной герниопластики у пациента с тяжелой формой гемофилии А, получающего профилактическое лечение эмицизумабом

С.А. Шутов, К.И. Данишян, О.В. Щербакова, Л.А. Горгидзе, П.А. Батров,
О.С. Димитриева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Шутов Сергей Александрович,
д-р мед. наук, ведущий научный
сотрудник ФГБУ «НМИЦ гематологии»
Минздрава России
Адрес: 125167, Москва,
Новый Зыковский проезд, 4
E-mail: oktava08@mail.ru

Выполнение хирургических вмешательств у больных тяжелой формой гемофилии А, получающих с профилактической целью эмицизумаб, требует выработки протокола ведения периоперационного периода. Цель: представить первый опыт выполнения лапароскопической герниопластики, гемостатической терапии и лабораторного контроля у пациента, страдающего тяжелой формой гемофилии А, получающего профилактическое лечение препаратом эмицизумаб. Трансперитонеальная герниопластика была выполнена пациенту 31 года, страдающему тяжелой формой гемофилии А, находящемуся на профилактической терапии эмицизумабом. Гемостатическая терапия рекомбинантным FVIII проводилась в течение 5 сут. Лабораторный контроль (определение FVIII хромогенным и клоттинговым методами, тромбоэластография, определение активированного частичного тромбопластинового времени и титра ингибитора) осуществляли на протяжении 8 сут. Для осуществления полноценного послеоперационного гемостаза потребовалось значительно меньшее количество концентрата FVIII за счет меньшей кратности введений по сравнению с аналогичными хирургическими вмешательствами у пациентов с тяжелой формой гемофилии А, не получающих профилактическую терапию эмицизумабом. По данным тромбоэластографии ни одного эпизода гиперкоагуляции зарегистрировано не было. Эмицизумаб в монотерапии может обеспечить адекватный гемостаз при хирургических вмешательствах, сопряженных с потенциально низким риском периоперационного кровотечения у больных гемофилией А. В иных ситуациях применение стандартных доз концентрата FVIII на фоне эмицизумаба позволяет контролировать гемостаз в послеоперационном периоде без риска тромботических осложнений. Пациент подписал согласие на использование информации, в том числе фотографий, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: тяжелая форма гемофилии А, эмицизумаб, хромогенный метод, тромбоэластография

Шутов С.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (3): 116–124. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-116-124

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 31.05.2021
Accepted 02.07.2021

Transperitoneal hernioplasty in a patient with severe hemophilia A on preventive treatment with emicizumab

S.A. Shutov, K.I. Danishyan, O.V. Shcherbakova, L.A. Gorgidze, P.A. Batrov, O.S. Dimitrieva

National Medical Research Centre for Haematology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Correspondence:

Sergei A. Shutov,
dr. med. sci., Leading Researcher
at the National Medical Research Centre
for Haematology, Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 4 Novy Zykovsky Proezd,
Moscow, 125167, Russia
E-mail: oktava08@mail.ru

Performance of surgical interventions in patients with severe hemophilia A on emicizumab requires the development of a protocol for the perioperative period management. Objective. To present the first experience of laparoscopic hernioplasty, hemostatic therapy and laboratory monitoring in a patient with severe hemophilia A on emicizumab. A transperitoneal hernioplasty was performed in a 31-year-old patient with severe hemophilia A on emicizumab. The patient received hemostatic therapy with recombinant FVIII for 5 days. Laboratory parameters (detection of FVIII via chromogenic and clotting methods, thromboelastography, determination of aPTT and FVII inhibitor titer) were monitored for 8 days. For a complete postoperative hemostasis, a significantly smaller amount of FVIII concentrate was required due to the lower frequency of administrations compared to similar surgical interventions in patients with severe hemophilia A who did not receive prophylactic therapy with emicizumab. According to thromboelastography data, not a single episode of hypercoagulation was recorded. Emicizumab monotherapy can maintain adequate hemostasis during surgical procedures associated with a potentially low risk of perioperative bleeding in patients with hemophilia A. In other situations, the use of standard doses of FVIII concentrate concomitantly with emicizumab makes it possible to control hemostasis during postoperative period without the risk of thrombotic complications. The patient has signed a consent to the use of information, including photos, for research purposes and in publications.

Key words: severe hemophilia A, emicizumab, chromogenic method, thromboelastography

Shutov S.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (3): 116–124.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-116-124

Гемофилия – одно из наиболее часто встречающихся наследственных, сцепленных с полом заболеваний, основной характеристикой которого является нарушение плазменного звена гемостаза. Распространенность составляет 10–14 больных на 100 000 мужчин. Средний возраст пациентов в настоящее время составляет 37,5 года, средняя продолжительность жизни – 76 лет, ежегодный прирост числа больных – 8–16% [1–3]. С начала 90-х годов прошлого века в целях предотвращения кровотечений, развития гемофилической артропатии и инвалидности стала внедряться схема профилактического (систематического) введения препаратов заместительной гемостатической терапии больным гемофилией [4–7]. В последние годы наряду с плазматическими и рекомбинантными препаратами FVIII для профилактики кровотечений у пациентов, страдающих гемофилией А, используется миметик FVIII эмицизумаб (Hemlibra®, Hoffmann-La Roche, Basel, Швейцария), представляющий собой рекомбинантные биспецифичные гуманизированные моноклональные антитела на основе иммуноглобулина G4, продуцируемые клетками яичников китайского хомячка по технологии рекомбинантной ДНК. Эмицизумаб связывает активированный FIX (FIXa) с FX, восстанавливая нормальный каскад свертывания крови в отсутствие физиологической прокоагулянтной активности FVIII у больных гемофилией А. В данном случае мы имеем дело с терапией, не основанной на факторах свертывания. Учитывая значительный период полувыведения эмицизумаба (27 дней) и длительное (до 6 мес после введения последней дозы) влияние на гемостаз, актуальным представляется вопрос выполнения хирургических вмешательств пациентам без отмены профилактической схемы лечения. В настоящий момент в зарубежных источниках описано 308 «малых» (удаление венозных портов, экстракция зубов) и 44 «больших» операции у пациентов, получающих эмицизумаб [8–16]. В 2020 г. были опубликованы результаты 40 (31 «малых» и 9 «больших») хирургических вмешательств у 40 пациентов с ингибиторной формой гемофилии. Дополнительное введение rFVIIa потребовалось в 89% случаев при «больших» операциях [9]. E. Santagostino и соавт. в 2019 г. представили собственные результаты. В 83,3% «больших» хирургических вмешательств дополнительно вводили препараты FVIII при тяжелой форме гемофилии А или rFVIIa при ингибиторной форме гемофилии. Послеоперационные кровотечения были зафиксированы в 20% наблюдений [8].

Возможность эффективно повышать коагуляционный потенциал крови, применяя современные гемостатические препараты, значительно снижает риск, связанный с оперативным вмешательством.

Использование концентрированных препаратов факторов свертывания коренным образом изменило возможности хирургического лечения больных гемофилией. При этом введение дефицитных факторов свертывания больным гемофилией не переводит их в разряд «обычных» пациентов. По данным ряда авторов, частота послеоперационных осложнений геморрагического характера при плановых операциях у больных гемофилией колеблется от 25 до 32% всех послеоперационных осложнений [17, 18]. Для индивидуального подбора схемы гемостатической терапии (дозы и кратности введения препаратов) и контроля системы гемостаза в реальных физиологических условиях необходимо до хирургического вмешательства и на протяжении всего периоперационного периода оценивать результаты всех возможных гемостатических тестов, как рутинных (хронометрические показатели, прокоагулянтная активность факторов свертывания), так и интегральных (тромбоэластография, ТЭГ) [19–21]. Такой комплексный мониторинг повысит безопасность хирургического вмешательства у больных гемофилией и сведет к минимуму риски геморрагических и тромботических осложнений.

Цель исследования – представить первый опыт выполнения лапароскопической герниопластики, гемостатической терапии и лабораторного контроля у пациента, страдающего тяжелой формой гемофилии А, получающего профилактическое лечение препаратом эмицизумаб.

Пациент подписал согласие на использование информации, в том числе фотографий, в научных исследованиях и публикациях.

Клинический случай

Пациент Д., 31 год. Вес 92,6 кг. Диагноз: гемофилия А, тяжелая форма (FVIII ≤ 1%), вправимая косая паховая грыжа слева. Заболевание протекает с типичными геморрагическими проявлениями (спонтанные кровотечения, гемофилическая артропатия). Диагноз установлен в возрасте до 1 года. В детстве отмечались гематурия, десневые кровотечения при смене зубов. Перенесенные операции: в 2016 г. – фиксация пластины для лечения перелома правой плечевой кости и фиксация пластины для лечения перелома правого коленного сустава, в 2019 г. – эндопротезирование правого коленного сустава. Образ жизни активный. Получал трансфузии криопреципитата, с 2006 г. – концентраты FVIII по требованию, с 2018 г. – профилактическую терапию рекомбинантным концентратом FVIII в режиме третичной профилактики (2000–2000–3000 ME/сут). С 2019 г. проведение терапии осложнилось отсутствием периферического венозного доступа.

С октября 2019 г. пациент участвует в клиническом исследовании препарата эмицизумаб. Режим введения эмицизумаба – подкожно в дозе 277,8 мг 1 раз в 2 нед из расчета 3 мг/кг/нед. Во время проведения терапии эмицизумабом у пациента отмечено почти полное прекращение кровотечений.

Выпячивание в левой паховой области появилось в марте 2021 г. Был установлен диагноз вправимой косой паховой грыжи слева, что явилось показанием к выполнению герниопластики в плановом порядке. Хирургическое вмешательство было выполнено 14.04.2021 на 7-е сутки после последнего введения препарата эмицизумаб. Операция – трансперитонеальная герниопластика облегченной, анатомически разработанной сеткой Bard 3D Max LIGHT Mesh. Продолжительность операции составила 115 мин, кровопотеря – 10 мл. Особенностью явилась избы-

Рисунок 1

УЗИ зоны хирургического вмешательства. Сетчатый протез не смещен. Скоплений свободной жидкости (крови) в над- и подсетчатом пространстве нет. Гематомы мягких тканей нет

Figure 1

Ultrasound examination of the surgical area. The mesh was not relocated. Free fluid or blood did not accumulated in the space around of the mesh. There was not a soft tissue hematoma



Сетчатый протез
The mesh prosthesis

Таблица 2

Схема лабораторного контроля

Table 2

Laboratory assays

№	Время Time	Сутки Postoperative day	FVIII и ингибитор (хромогенный метод) FVIII activity/titer of FVIII inhibitor (chromogenic method)	FVIII и ингибитор (клоттинговый метод) FVIII activity/titer of FVIII inhibitor (clotting method)	АЧТВ aPTT	ТЭГ TEG
0	1-е сутки до операции 1 day before surgery	До операции Before surgery	× ×	× ×	×	×
1	За 30 мин до операции 30 min before surgery	1-е сутки 1 POD	×	×		×
2	Через 8 ч после 4000 ME FVIII 8 h after 4000 ME FVIII		×	×		×
3	Через 12 ч после 2000 ME FVIII 12 h after 2000 ME FVIII		×	×		×
4	Через 24 ч после 2000 ME FVIII 24 h after 2000 ME FVIII	3-и сутки 3 POD	×			×
5	Через 24 ч после 2000 ME FVIII 24 h after 2000 ME FVIII	5-е сутки 5 POD	×			×
6	Через 24 ч после 2000 ME FVIII 24 h after 2000 ME FVIII	6-е сутки 6 POD	×			×
7	Через 48 ч после 2000 ME FVIII 48 h after 2000 ME FVIII	7-е сутки 7 POD	×			×

Примечание. АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.
Note. aPTT – activated partial thromboplastin time, TEG – thromboelastography.

точная васкуляризация оболочек семенного канатика и грыжевого мешка. Выделение и мобилизацию тканей в целях более надежного гемостаза выполняли рассекающим диссектором LigaSure Advance LF5544 с энергетической платформой ForceTriad™ (Covidien, США). Дренаж установлен не был для лучшей перитонизации. Через сутки после операции было выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) зоны хирургического вмешательства (рисунок 1).

Гематомы в области семенного канатика, крови в брюшной полости, а также гематомы мягких тканей обнаружено не было. Гемостатическая терапия рекомбинантным FVIII проводилась 5 сут. Лабораторный контроль осуществляли на протяжении 8 сут (сутки до операции и 7 последующих суток до выписки из стационара). Схемы гемостатической терапии и лабораторного контроля представлены в таблицах 1, 2.

Геморрагических и тромботических осложнений не было. Препараты, угнетающие фибринолиз, не применялись, тромбопрофилактика не проводилась. Побочных эффектов зарегистрировано

Таблица 1

Схема гемостатической терапии

Table 1

Additional hemostatic therapy

Доза FVIII Dosis FVIII	Время Time	Сутки Postoperative day
4000 ME (40 ME/кг) 4000 ME (40 ME/kg)	За 60 мин до операции 60 min before surgery	1-е сутки 1 POD
2000 ME	Через 8 ч After 8 hours	
2000 ME	Через 12 ч After 12 hours	
2000 ME	Через 12 ч After 12 hours	2-е сутки 2 POD
2000 ME	Через 12 ч After 12 hours	
2000 ME	Каждые 24 ч Every 24 hours	3–5-е сутки 3–5 PODs

не было. Пациент был выписан на 7-е сутки после операции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Так как эмицизумаб не требует активации тромбином, для того, чтобы связаться с субстратами, некоторые лабораторные тесты коагуляции, такие как активированное время свертывания и АЧТВ, показывают сокращенное/нормальное время свертывания у пациентов, получающих эмицизумаб. Это приводит к тому, что все анализы коагуляции, основанные на АЧТВ, включая одностадийный анализ (клоттинговые тесты) активности FVIII и анализ Бетезда, будут давать искаженные результаты. Это необходимо учитывать при назначении и интерпретации результатов лабораторных тестов у пациентов, получающих эмицизумаб, и тех, кому препарат был отменен менее 6 мес назад. Для периперационного контроля системы гемостаза (определение прокоагулянтной активности FVIII и титра ингибитора) у нашего больного мы использовали хромогенный метод исследования с бычьим реагентом, который не чувствителен к эмицизумабу и не искажается при его применении. Это позволило определить истинную активность эндогенного и введенного FVIII. Для сравнения определяли прокоагулянтную активность FVIII и титр ингибитора клоттинговым методом. Состояние гемостаза оценивали на анализаторе Sysmex CA-2000 (фирма "Sysmex Corporation", Япония), хромогенный анализ выполняли с использованием бычьих реагентов (Siemens Healthcare Diagnostics, Марбург, Германия). Одновременно определяли коагуляционный потенциал крови интегральным тестом ТЭГ. Измерение параметров ТЭГ проводили согласно стандартной методике на тромбоэластографе TEG 5000 ("Haemoscope Corporation", США). Оценивали следующие параметры: R – время реакции от начала теста до достижения амплитуды сигнала 2 мм, т. е. время от начала измерения до образования первых волокон фибрина; K – время коагуляции, т. е. время, необходимое для увеличения амплитуды сигнала от 2 до 20 мм, характеризующее кинетику свертывания; α – угол наклона восходящей части ТЭГ, отражающий скорость свертывания, максимальная амплитуда (MA) – параметр, характеризующий конечный этап тромбообразования – полимеризацию фибрина и плотность образовавшегося сгустка. Коагуляционный индекс (CI) – основной интегральный расчетный показатель, который показывает состояние гемостаза в совокупности, рассчитывали по формуле:

$$CI = -0,1227R + 0,0092K + 0,166MA - 0,1241\alpha - 5,0220 [15].$$

Анализ выполнялся с помощью программного обеспечения Haemoscope TEG Analytic.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Эмицизумаб, являясь миметиком фактора свертывания крови VIII, выполняет его функцию, однако не имеет с ним структурного сходства и не требует этапа активации тромбином для начала работы. Скорость реакций при проведении анализов коагулирующей активности, основанных на внутреннем пути свертывания, зависит от наличия этапа активации. Соответственно, лабораторные тесты, основанные на времени образования фибринового сгустка, одним из слагаемых которого является время активации фактора свертывания крови VIII, при использовании эмицизумаба будут искажены. Как литературные данные, так и результаты нашего наблюдения показывают, что использование клоттинговых методов у пациентов, получающих эмицизумаб, дает искаженные результаты и они не должны применяться у таких больных для оценки активности FVIII.

Мониторинг коагулологического потенциала крови в периперационном периоде позволил нам определить несколько важных позиций, основанных на соотношении определения фактора свертывания хромогенным методом и результатов ТЭГ (рисунки 2–9). Во-первых, профилактическое введение эмицизумаба создает некий буфер системы гемостаза, вполне определенную и устойчивую нижнюю границу коагуляционного потенциала. Вероятно, это является следствием стабильной концентрации эмицизумаба при использовании в любом из зарегистрированных режимов применения, независимо от возраста и других индивидуальных особенностей пациента. Таким образом, исключается возможность возникновения острого массивного кровотечения. При ином геморрагическом событии мы имеем резерв времени для своевременного вмешательства. Во-вторых, не увеличивается риск тромбообразования: поскольку FVIII имеет большее по сравнению с эмицизумабом сродство к FIXa и FX и вытесняет эмицизумаб из связи с указанными факторами, то коагуляционный эффект эмицизумаба и экзогенного FVIII не суммируется. Тактика гемостатической терапии в периперационном периоде может строиться, ориентируясь на прокоагулянтную активность FVIII, его фармакокинетику и фармакодинамику. Этот факт имеет значение при выполнении хирургического вмешательства вне специализированного медицинского центра, оснащенного необходимым лабораторно-диагностическим оборудованием, а также при необходимости назначения периперационной тромбопрофилактики.

Представители рабочей группы по гемостазу Швейцарского общества гематологов и Швейцар-

ской сети гемофилии выступили с заявлением о возможности использования интегральных тестов коагуляции, таких как ТЭГ, для адаптации заместительной терапии в периоперационном периоде и необходимости включения их в исследовательские проекты по оптимальному ведению пациентов, принимающих эмицизумаб [22]. Данная позиция оспаривается Mancuso и соавт. (2016 г.). Авторы указывают на недостаточную стандартизацию ТЭГ цельной крови, несмотря на то, что данный тест регистрирует и коагуляцию, и фибринолиз. Наше клиническое наблюдение показывает объективность показателей ТЭГ для контроля коагулологического потенциала у пациентов, получающих эмицизумаб (рисунки 2–9).

Несомненным положительным фактором является возможность в режиме реального времени оценивать все звенья гемостаза для быстрой ответной реакции при необходимости.

На протяжении 6 сут после операции (рисунки 5–9) мы наблюдали закономерное снижение прокоагулянтной активности FVIII, определяемого хромогенным методом, на фоне уменьшения дополнительной гемостатической терапии. При этом по данным ТЭГ была зафиксирована компенсация коагуляционного потенциала.

Мы получили несколько одинаковых результатов прокоагулянтной активности FVIII клоттинговым методом (FVIII около 500%) вне зависимости

Рисунок 2

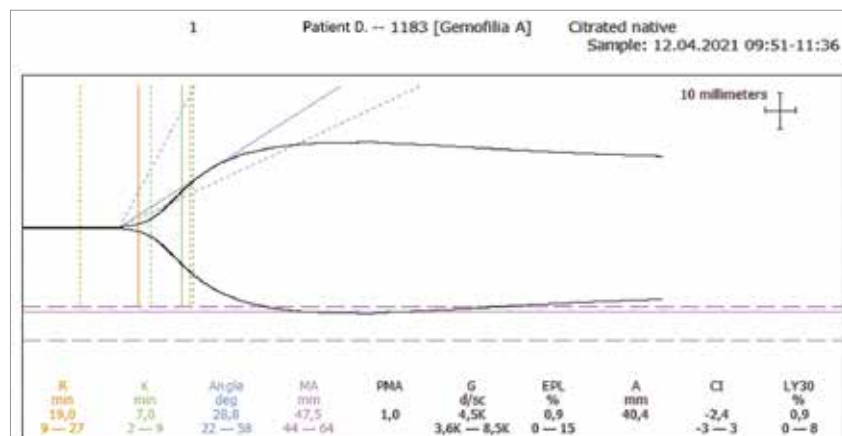
Гемостаз до введения FVIII

Нормокоагуляция по плазменному звену (интервалы R, K и угол α) и тромбоцитарному звену (МА) гемостаза с минимальным лизисом на 30-й минуте. CI (производное от R, K и угла α) направлен в сторону гипокоагуляции, но полностью компенсирован

Figure 2

Hemostasis before FVIII infusion

The coagulation index is directed towards hypocoagulation, but is fully compensated



АЧТВ 26 с (29–38 с)
Ингибитор FVIII (хромогенный метод) 0 БЕ (0–0,60 БЕ)
Активность FVIII (хромогенный метод) < 0,1%
Активность FVIII (клоттинговый метод) 462%
aPTT 26 с (29–38 с)
FVIII inhibitor titer by chromogenic method 0 BE (0–0.60 BE)
FVIII activity by chromogenic method < 0.1%
FVIII activity by clotting method 462%

Рисунок 3

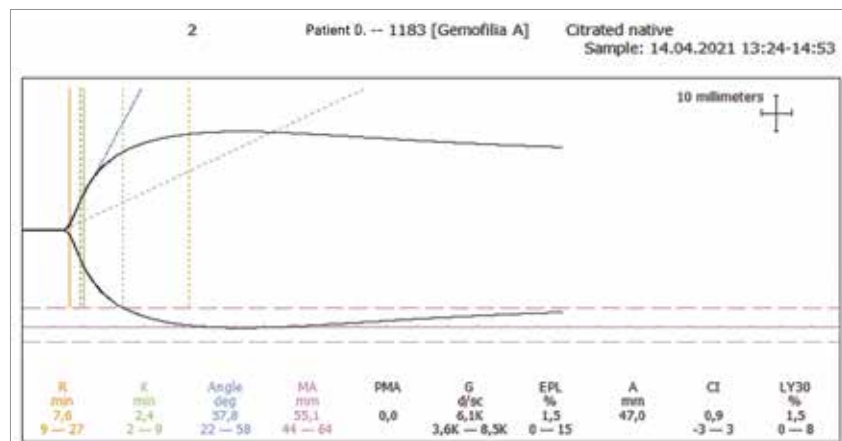
Гемостаз через 30 мин после введения FVIII 4000 ME

Умеренная гиперкоагуляция в фазе инициации (укорочение интервала R) с сохраняющейся тенденцией к гиперкоагуляции в фазе усиления и фазе распространения (при нормальных значениях K и угла α соответственно и нормокоагуляция по тромбоцитарному звену гемостаза (МА)

Figure 3

Hemostasis 30 min after 4000 ME of FVIII infusion

Moderate hypercoagulation in the initiation phase (shortening of the R interval), with a tendency to hypercoagulation in the amplification and propagation phases and normocoagulation in the platelet hemostasis component



Активность FVIII (хромогенный метод) 89,6%
Активность FVIII (клоттинговый метод) 662%
FVIII activity by chromogenic method 89.6%
FVIII activity by clotting method 662%

Рисунок 4

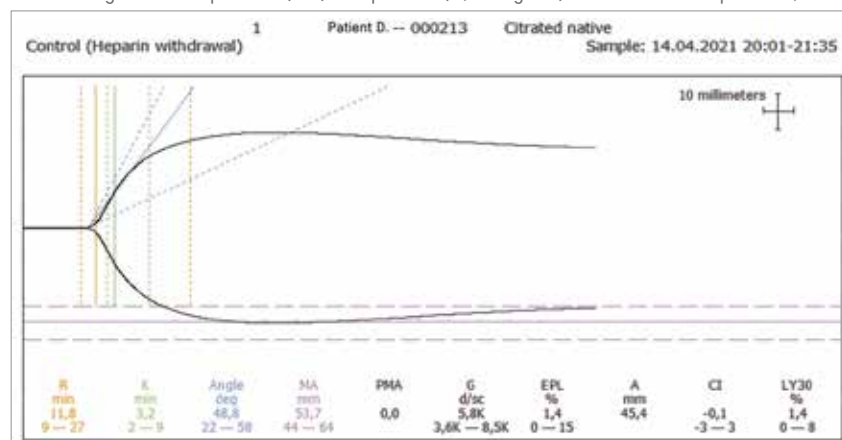
Гемостаз через 8 ч после введения FVIII 4000 МЕ

Нормокоагуляция по тромбоцитарному (МА) и плазменному звену гемостаза (R, К угол α), без отклонения CI, с сохраняющимся минимальным лизисом на 30-й минуте (LY30) 1,4%

Figure 4

Hemostasis 8 hours after 4000ME of FVIII infusion

Normocoagulation on platelet (MA) and plasma (R, K angle α) hemostasis components, without deviation of the coagulation index (CI)



Активность FVIII (хромогенный метод) 66%
Активность FVIII (клоттинговый метод) 533%
FVIII activity by chromogenic method 66%
FVIII activity by clotting method 533%

Рисунок 5

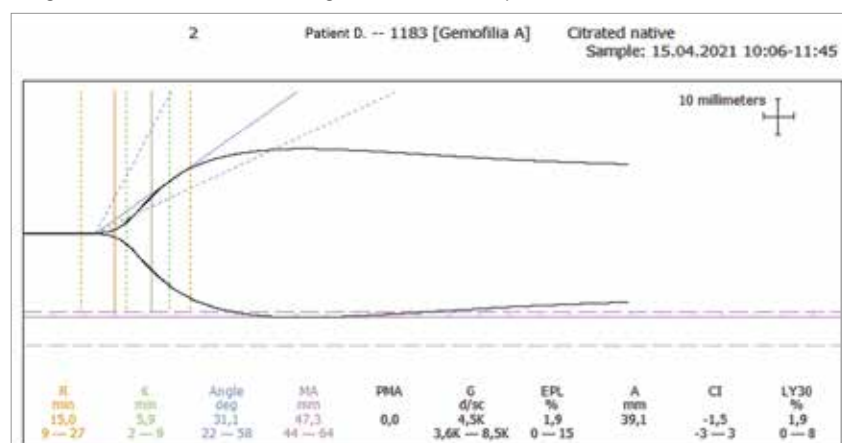
Гемостаз через 12 ч после введения FVIII 2000 МЕ

На рисунках 5-7 нормокоагуляция по двум звеньям гемостаза. CI направлен в сторону гипокоагуляции, но полностью компенсирован

Figure 5

Hemostasis 12 hours after 2000 ME of FVIII infusion

In figures 5-7: there are normocoagulation of two components of hemostasis. The CI is trended to hypocoagulation, but fully compensated



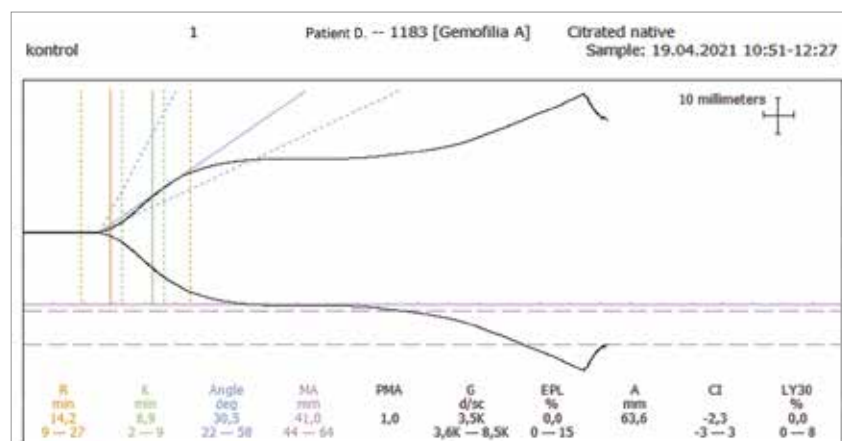
Активность FVIII (хромогенный метод) 60,7%
Активность FVIII (клоттинговый метод) 577%
FVIII activity by chromogenic method 60.7%
FVIII activity by clotting method 577%

Рисунок 6

Гемостаз через 24 ч после введения FVIII 2000 МЕ и на 3-и сутки после операции. В конце исследования определяется артефакт, возникший в результате механического воздействия на прибор

Figure 6

Hemostasis 24 hours after 2000 ME of FVIII infusion. There is an artefact in the end of assay due to mechanical affect



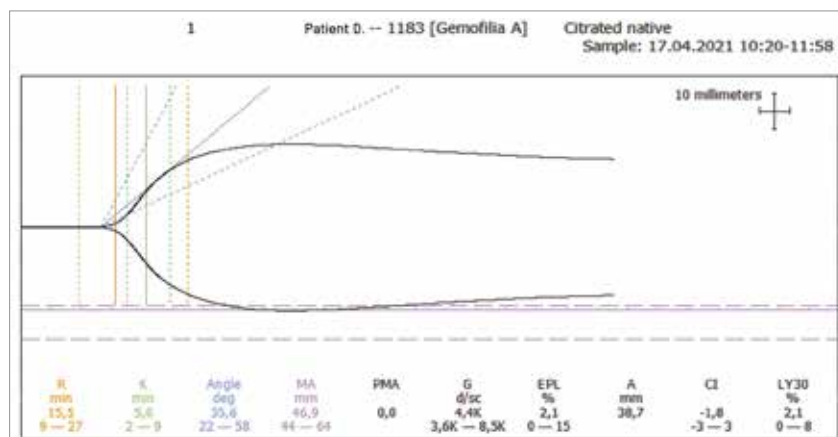
Активность FVIII (хромогенный метод) 29,3%
FVIII activity by chromogenic method was 29.3% at 3 postoperative day

Рисунок 7

Гемостаз через 24ч после введения FVIII 2000ME и на 5-е сутки после операции

Figure 7

Hemostasis 24 hours after 4000ME of FVIII infusion (5 POD)



Активность FVIII (хромогенный метод)

13,9%

FVIII activity by chromogenic method was 13.9% at 5 postoperative day

Рисунок 8

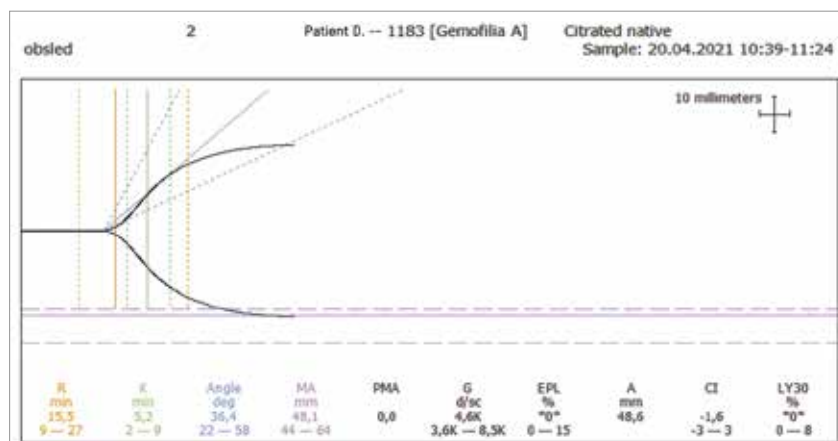
Гемостаз через 24 ч после введения FVIII 2000 ME и на 6-е сутки после операции

На рисунках 8, 9 нормокоагуляция в фазу инициации (среднее значение R), тенденция к гипокоагуляции в фазу усиления (показатель K удлиннен до верхней границы нормы) и в фазу распространения (значение угла α на нижней границе нормы). Компенсированный CI имеет отрицательное значение, т. е. направлен в сторону гипокоагуляции. Показатель тромбоцитарного звена гемостаза (MA) в пределах нормальных значений

Figure 8

Hemostasis 24 hours after 2000 ME of FVIII infusion (6 POD)

In figures 8, 9: The compensated CI is negative, trended to hypocoagulation. The index of the platelet hemostasis component is the maximum amplitude within the normal range



Активность FVIII (хромогенный метод)

12,9%

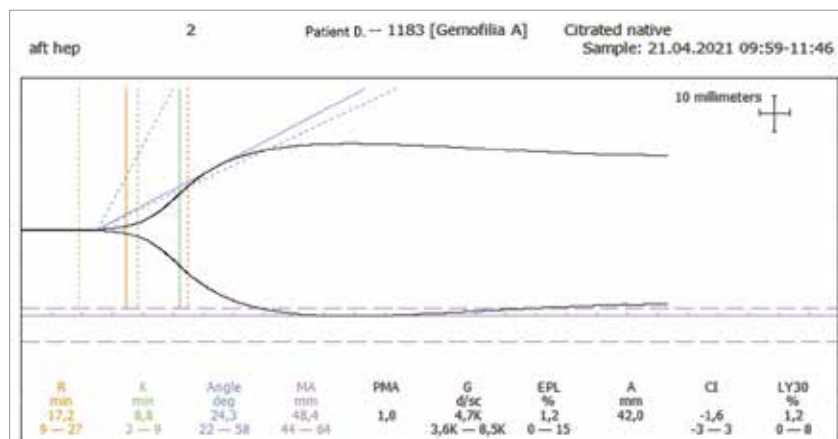
FVIII activity by chromogenic method was 12.9% at 6 postoperative day

Рисунок 9

Гемостаз через 48 ч после введения FVIII 2000 ME и на 7-е сутки после операции

Figure 9

Hemostasis 24 hours after 2000 ME of FVIII infusion (7 POD)



Активность FVIII (хромогенный метод)

1,9%

FVIII activity by chromogenic method was 1.9% at 7 postoperative day

от введения FVIII, после чего прекратили проводить данный тест, поскольку он даже косвенно, ориентировочно не отражает реальной прокоагулянтной активности FVIII в крови пациента, получающего эмицизумаб. Нормальное, характерное для людей без гемофилии, значение АЧТВ (32 с в нашем исследовании) свидетельствует лишь о наличии эмицизумаба в крови и не отражает действительный коагуляционный статус.

Заслуживает, на наш взгляд, отдельного обсуждения тема «больших» и «малых» операций. Имеющееся в настоящее время условное деление представляется достаточно спорным. Значительная раневая поверхность при выполнении «большого» хирургического вмешательства по эндопротезированию сустава располагается поверхностно, не в закрытой полости, что облегчает визуальный контроль кровотечения. Потеря крови во время операции в настоящее время не имеет определяющего значения для гемостаза. Операции внутри полости сустава, как бы длительно не продолжались, не могут осложниться значительным кровотечением в послеоперационном периоде ввиду ограниченности размера полости сустава. При этом вероятность возникновения послеоперационного кровотечения, поздней его диагностики и, соответственно, значительной кровопотери выше при выполнении условно «малой» полостной хирургической операции, такой как холецистэктомия или герниопластика. В связи с этим целесообразным представляется разделение хирургических операций по расположению раневой поверхности относительно апоневротического слоя и брюшины/плевры: до апоневроза, между апоневрозом и париетальной брюшиной/плеврой, внутри брюшной/плевральной полости. Именно риск возможного неконтролируемого послеоперационного кровотечения должен быть основополагающим для условного разграничения оперативных вмешательств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При назначении гемостатической терапии больным гемофилией необходимо учитывать индивидуальные особенности каждого конкретного пациента, а именно: компенсаторные механизмы свертывающей системы, коморбидную патологию, изменение клинической ситуации, прием лекарственных препаратов. Проведенные нами ранее исследования показали, что система гемостаза может нормально функционировать (стационарная скорость роста сгустка будет оставаться в пределах своих физиологических значений) даже при дефиците (в диапазоне 5–30% от нормы) активности

факторов свертывания у больных гемофилией без ингибитора [23, 24].

В представленном клиническом наблюдении причинами дополнительного назначения FVIII явились значительная раневая поверхность хорошо кровоснабжаемых оболочек семенного канатика, особенность метода хирургического вмешательства, при котором отсутствует возможность установки дренажа операционной раны, и указания пациента на эпизод гемартроза при физической нагрузке на фоне эмицизумаба.

При назначении дополнительной гемостатической терапии мы ориентировались на результаты коагулологических тестов (хромогенный метод определения прокоагулянтной активности FVIII и ТЭГ), данные объективного инструментального метода исследования (УЗИ) и анализ клинической ситуации. Итогом явилось в два раза меньшее по сравнению с аналогичными хирургическими вмешательствами у больных с тяжелой формой гемофилии А, не получающих профилактическую терапию эмицизумабом, количество примененного концентрата FVIII за счет меньшей дозы и меньшей кратности введений без ущерба для коагуляционного потенциала пациента.

ВЫВОДЫ

1. Возможно безопасно выполнять хирургические вмешательства пациентам, получающим с профилактической целью терапию эмицизумабом, без отмены препарата.
2. Лабораторный контроль системы гемостаза у пациентов, получающих эмицизумаб, необходимо проводить хромогенным методом для определения прокоагулянтной активности FVIII и наличия/отсутствия ингибитора к фактору свертывания, исключить клоттинговый метод, а также тест определения АЧТВ.
3. Интегральный тест ТЭГ является одним из возможных методов контроля гемостаза в периоперационном периоде при применении эмицизумаба.
4. В случае невозможности объективного лабораторного контроля при выполнении экстренного хирургического вмешательства больному гемофилией А вне специализированного медицинского центра необходимо проводить гемостатическую терапию по стандартным схемам назначения концентрата FVIII, косвенно контролируя гемостаз визуально и инструментальными методами исследования.
5. Данные интегрального теста (ТЭГ) показывают, что эмицизумаб в монотерапии может обеспечить адекватный гемостаз при хирургических вмешательствах, сопряженных с низким риском неконтролируемого послеоперационного кровотечения.

6. Наш опыт показывает, что применение FVIII на фоне эмицизумаба обеспечивает адекватный гемостаз во время операции без повышения риска тромботических осложнений, поскольку стабильная концентрация эмицизумаба снижает риск неконтролируемого кровотечения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Shutov S.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5347-2947>

Danishyan K.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3662-9751>

Shcherbakova O.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6081-1177>

Gorgidze L.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5235-2356>

Batrov P.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5379-4981>

Dimitrieva O.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6430-1740>

Литература

- Fransen van de Putte D.E., Fischer K., Pulles A.E., Roosendaal G., Biesma D.H., Schutgens R.E.G., et al. Non-fatal cardiovascular disease, malignancies, and other co-morbidity in adult haemophilia patients. *Thromb Res* 2012; 130: 157–62.
- Dolan G. The challenge of an ageing haemophilic population. *Haemophilia* 2010; 16 (Suppl 5): 11–6.
- Fransen van de Putte D.E., Fischer K., Makris M., Tait R.C., Collins P.W., Meijer K., et al. Increased prevalence of hypertension in haemophilia patients. *Thromb Haemost* 2012; 108: 750–5.
- Berntorp E., Astermark J., Björkman S., Blanchette V.S., Fischer K., Giangrande P.L.F., et al. Consensus perspectives on prophylactic therapy for haemophilia: summary statement. *Haemophilia* 2003; 9: 1–4.
- Carcao M., Lambert T. Prophylaxis in haemophilia with inhibitors: update from international experience. *Haemophilia* 2010; 16: 16–23.
- Collins P.W., Björkman S., Fischer K., Blanchette V., Oh M., Schroth P., et al. Factor VIII requirement to maintain a target plasma level in the prophylactic treatment of severe hemophilia A: influences of variance in pharmacokinetics and treatment regimens. *J Thromb Haemost* 2010; 8 (2): 269–75.
- Van den Berg H.M. Issues surrounding therapeutic choices for hemophilia patients. *Haematologica* 2004; 89 (6): 645–50.
- Santagostino E., Oldenburg J., Chang T. Surgical experience from four phase III studies (HAVEN 1-4) of emicizumab in persons with haemophilia A (PwHA) with or without FVIII inhibitors. *Res Pract Thromb Haemost* 2019; 3 (S1): 115.
- Surgical Experience from the Phase III STASEY Trial. [Электронный ресурс] Доступно по: <https://abstracts.isth.org/abstract/surgical-experience-from-the-phase-iii-stasey-trial-of-emicizumab-prophylaxis-in-persons-with-hemophilia-a-pwaha-with-fviii-inhibitors-data-from-the-second-interim-analysis>. Ссылка активна на 09.09.2020.
- Biron-Andreani C., Diaz-Cau I., Ranc A., Navarro R., Leonardi C., Dischino M., et al. Major surgery management in patients with haemophilia A and inhibitors on emicizumab prophylaxis without global coagulation monitoring. *Br J Haematol* 2020; 189 (3): e100–3.
- James I., Welsby I.J., Schroder J.N., Onwuemene O.A. Activated Coagulation Time and Hepcon Protamine Titration Device to Manage Unfractionated Heparin During Cardiopulmonary Bypass in a Hemophilia A Patient on Emicizumab. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2020; S1053–0770 (20): 30853–3.
- Barg A.A., Avishai E., Budnik I., Levy-Mendelovich S., Barazani T.B., Kenet G., et al. Emicizumab prophylaxis among infants and toddlers with severe hemophilia A and inhibitors – a single-center cohort. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66 (11): e27886.
- Paper: A Phase IV, Multicenter, Open-Label Study of Emicizumab Prophylaxis in Persons with Hemophilia A with or without FVIII Inhibitors Undergoing Minor Surgical Procedures. Poster 322. ASH 2020. [Электронный ресурс] Доступно по: <https://ash.confex.com/ash/2020/web-program/Paper134906.html>. Ссылка активна на 15.07.2021.
- Evans M.S., Davis C., Eyster M.E. Total knee replacement with and without emicizumab: a unique comparison of perioperative management. *Blood Adv* 2020; 4 (5): 855–7.
- Lewandowska M., Randall N., Baker N., Maahs J., Sagar J., Greist A., et al. Management of people with haemophilia A undergoing surgery while receiving emicizumab prophylaxis: Real-world experience from a large comprehensive treatment centre in the US. *Haemophilia* 2021; 27 (1): 90–9.
- Seaman C.D., Ragni M.V. Emicizumab use in major orthopedic surgery. *Blood Adv* 2019; 3 (11): 1722–4.
- Hazendonk H., Kruij M., Mathôt R., Cnossen M.H. Pharmacokinetic-guided dosing of factor VIII concentrate in a patient with haemophilia during renal transplantation. *BMJ Case Rep* 2016; 2016: bcr2016217069.
- Mannucci P.M., Mancuso M.E., Santagostino E. How we choose factor VIII to treat hemophilia. *Blood* 2012; 119 (18): 4108–14.
- da Luz L.T., Nascimento B., Rizoli S. Thrombelastography (TEG): practical consideration on its clinical use in trauma resuscitation. *Scan J Trauma Res Emerg Med* 2013; 21: 29–42.
- Bischof D., Dalbert S., Zollinger A., Ganter M.T., Hofer C.K. Thrombelastography in the surgical patient. *Minerva Anest* 2010; 76: 131–7.
- Галстян Г.М., Полеводова О.А., Яковлева Е.В., Щекина А.Е. Применение ротационной тромбоэластометрии для диагностики дефицита факторов свертывания и контроля гемостатической терапии у больных наследственными коагулопатиями. *Гематология и трансфузиология* 2019; 64 (3): 297–316.
- Fontana P., Alberio L., Albisetti M., Angelillo-Scherrer A., Asmis L.M., Casini A., et al. "Management of bleeding events and invasive procedures in patients with haemophilia A without inhibitors treated with emicizumab." *Swiss medical weekly* 150 (2020): w20422.
- Шутов С.А., Карагюлян С.Р., Данишян К.И. Особенности лечения острых хирургических заболеваний органов брюшной полости у больных гемофилией. *Хирургия* 2014; (3): 25–31.
- Шутов С.А., Карагюлян С.Р., Данишян К.И. Оптимизация заместительной гемостатической терапии при выполнении хирургических вмешательств у больных гемофилией. *Вестник службы крови России* 2015; (2): 68–73.

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 15.07.2021
Принята к печати 16.08.2021

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-126-131

Геморрагическая тромбоцитопатия с дефектом сигнализации CalDAG-GEFI

А.О. Копосова¹, Д.В. Фёдорова¹, А.В. Пшонкин¹, А.В. Полетаев¹, Е.А. Серёгина^{1,2}, С.А. Плясунова¹, Д.М. Полохов¹, М.А. Курникова¹, Е.В. Райкина¹, С.Г. Манн¹, П.А. Жарков¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²ФГБУН Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, Москва

Контактная информация:

Копосова Анастасия Олеговна,
врач-гематолог консультативного
отделения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: anastasia.koposova@
fccho-moscow.ru

Геморрагическая тромбоцитопатия с дефектом сигнализации тромбоцитов CalDAG-GEFI является редким заболеванием, связанным с мутацией в гене *RASGRP2*. К настоящему времени имеются сведения о данном заболевании у не менее чем 10 человек в мире. Мы представляем описание клинического наблюдения данной патологии у ребенка 9 лет, а также предлагаем анализ доступной литературы, посвященной патогенетическим аспектам, клиническим проявлениям и распространенности этого редкого заболевания. Родители пациентки дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: кровоточивость, дети, тромбоцитопатия, гемостаз, *RASGRP2*, CalDAG-GEFI

Копосова А.О. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (3): 126–131. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-126-131

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 15.07.2021

Accepted 16.08.2021

Hemorrhagic thrombocytopathy with defective signal transduction CalDAG-GEFI

A.O. Koposova¹, D.V. Fedorova¹, A.V. Pshonkin¹, A.V. Poletaev¹, E.A. Seregina^{1,2}, S.A. Plyasunova¹, D.M. Polokhov¹, M.A. Kurnikova¹, E.V. Raykina¹, S.G. Mann¹, P.A. Zharkov¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences, Moscow

Correspondence:

Anastasia O. Koposova,
hematologist of Outpatient Consultative
Unit, Dmitry Rogachev National Medical
Research Center of Pediatric Hematology,
Oncology and Immunology, Ministry
of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: anastasia.koposova@
fccho-moscow.ru

Hemorrhagic thrombocytopathy with defective signal transduction CalDAG-GEFI is a rare disease associated with a mutation in the *RASGRP2* gene. At the moment, this disease is described in 10 person in the world. We present clinical case report of this pathology of a 9-year-old child. We also offer a review of the available literature about pathogenetic features, clinical manifestations and prevalence of this rare disease. The patient's parents gave their consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: bleeding, children, thrombocytopathy, hemostasis, *RASGRP2*, CalDAG-GEFI

Koposova A.O., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (3): 126–131.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-126-131

Носовые кровотечения и появление экхимозов – одна из наиболее частых жалоб в педиатрии. До 9% детей имеют носовые кровотечения [1], а у 12% младенцев в общей детской популяции (возраст от 6 до 12 месяцев) при осмотре можно выявить экхимозы [2]. Несмотря на то, что количество экхимозов у детей с нарушениями свертываемости крови может увеличиваться и они могут появляться даже у младенцев [3–5], зачастую отличить здорового ребенка с наличием вышеперечисленных симптомов от пациента с проявлениями кровоточивости как следствием нарушения системы гемостаза представляет собой большую проблему для педиатра и гематолога. Особенно это касается патологии тромбоцитарного звена, при которой дебют выраженных геморрагических проявлений может наблюдаться в более позднем возрасте [6].

Наследственные тромбоцитопатии представляют собой гетерогенную группу редких заболеваний системы гемостаза, различных по своим клиническим проявлениям. Наиболее выраженный геморрагический синдром отмечается у пациентов с тромбоастенией Гланцмана, остальные тяжелые тромбоцитопатии встречаются реже, а некоторые из них не описаны вовсе [7]. Диагностика конкретного вида тромбоцитопатии зачастую может быть затруднена как по причине низкой клинической настороженности вследствие невысокой распространенности выраженных клинических форм, различной степени выраженности проявлений геморрагического синдрома, так и ввиду сложностей лабораторной диагностики [1, 7, 8]. Неудивительно, что большинство видов тромбоцитопатий, в том числе наиболее тяжелые нарушения функции тромбоцитов, диагностируются при

помощи генетических методов. С момента публикации рекомендаций Международного общества по тромбозу и гемостазу секвенирование нового поколения (next generation sequencing, NGS) значительно расширило спектр молекулярного поиска для наследственных тромбоцитопатий с точки зрения числа определенных нарушений (в настоящее время существует более 50 генов, отвечающих за нарушения функции тромбоцитов) [9]. Поскольку NGS становится все более распространенным и доступным методом, оно может переходить на более раннюю ступень в диагностическом поиске [6].

Приводим клинический случай пациентки с редкой формой наследственной тромбоцитопатии, впервые выявленной на территории Российской Федерации. Родители пациентки дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка в возрасте 4 лет (август 2016 г.) впервые была направлена на консультацию к гематологу в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с жалобами на частые носовые кровотечения, кровотечения из ссадин, мест взятия капиллярной крови, легкое появление экхимозов, петехиальные элементы. Наследственность по геморрагическим эпизодам не отягощена. Из анамнеза заболевания известно, что ребенок болен с рождения. После вакцинации против гепатита В у девочки возникло выраженное кровотечение из места инъекции, которое потребовало проведения гемотрансфузионной терапии. Повторный эпизод кровотечения произошел после взятия капиллярной крови. Рецидивы кровоточивости отмечались с возраста 4 месяцев, длительность кровотечения после взятия капиллярной крови составила 20 мин.

Пациентка была обследована в возрасте 7 месяцев, заподозрена болезнь Виллебранда, однако диагноз не был подтвержден при повторном обследовании (в возрасте 1,5 года). С возраста 1 года у ребенка присоединились рецидивирующие носовые кровотечения, приводящие к анемизации, требовавшие вызова скорой медицинской помощи и повторных госпитализаций. При оценке анамnestического индекса кровоточивости (pediatric bleeding questionnaire, PBQ) суммарный балл составил 16 баллов (норма менее 2 баллов) [10].

При физикальном осмотре состояние ребенка было расценено как удовлетворительное. Геморрагический синдром был представлен множественными петехиальными и пурпурозными элементами, экхимозами преимущественно на коже нижних конечностей (рисунки 1). Видимые слизистые чистые, зев

Рисунок 1

Множественные петехиальные и пурпурозные элементы, экхимозы преимущественно на коже нижних конечностей

Figure 1

Multiple petechial and purpuric hemorrhages, ecchymoses mostly on the skin of the lower extremities



не гиперемирован. Периферические лимфоузлы множественные, мелкие, мягкие, безболезненные по основным группам. По органам и системам без особенностей.

На момент первичного приема у ребенка с выраженными анамnestическими признаками патологического геморрагического синдрома было заподозрено наследственное нарушение свертывающей системы крови.

Пациентке было назначено обследование в объеме общего анализа крови с дифференциальным подсчетом лейкоцитов и ретикулоцитов, коагулограммы (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбин, фибриноген, тромбиновое время), исследования активности фактора Виллебранда, концентрации антигена фактора Виллебранда, агрегации тромбоцитов с аденозиндифосфатом (АДФ), ристоцетином, коллагеном, адреналином, пептидом, активирующим тромбиновый рецептор (thrombin receptor-activating peptide, TRAP), нативной тромбоэластограммы, функциональной активности тромбоцитов (ФАТ), их морфологии. Учитывая удаленность проживания пациентки, было принято решение о взятии дополнительного образца крови для исследования активности факторов свертывания VIII, XIII, а также ингибитора плазмина.

По результатам обследования у девочки не было получено данных за геморрагическую коагулопатию (скрининговые тесты, антиплазмин, фактор Виллебранда, активность фактора свертывания XIII в пределах референсных значений). В агрегатограмме обращало на себя внимание снижение агрегации тромбоцитов с адреналином и АДФ при сохранной агрегации с коллагеном и сниженной – с ристоцетином с последующей дезагрегацией. При исследовании методом световой микроскопии морфологических изменений со стороны тромбоцитов выявлено не было. По результатам исследования ФАТ был выявлен вариант возрастной нормы.

По данным агрегации тромбоцитов нельзя было исключить вариантное течение тромбастении Гланцмана, тем не менее данное предположение не подтверждалось результатами ФАТ. С учетом полученных данных на данном этапе не удалось уточнить диагноз. Ребенок был направлен для продолжения динамического наблюдения гематологом по месту жительства с рекомендациями по неспецифической терапии препаратом эптакон альфа активированным в случае выраженной кровоточивости.

Повторная явка пациентки состоялась через 1 год в сентябре 2017 г. За истекший период сохранялись рецидивирующие носовые кровотечения, приводившие к анемизации, потребовавшие повторных госпитализаций, купировавшиеся введением транексамовой кислоты и этамзилата, тампонадой носовых ходов, полное купирование кровотечений отмечалось после введения эптакон альфа активированного, также сохранялся выраженный кожный геморрагический синдром. В заместительных гемотрансфузиях за период наблюдения пациентка не нуждалась.

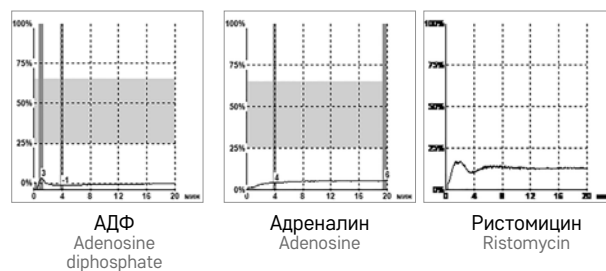
По результатам повторного обследования сохранялось снижение агрегации тромбоцитов с АДФ и адреналином и умеренное снижение агрегации тромбоцитов с ристоцетином с последующей дезагрегацией (рисунки 2). Учитывая появившиеся диагностические возможности в нашем Центре, ребенок был направлен на последующее генетическое обследование методом NGS. Исходя из анамнестической эффективности препарата эптакон альфа активированного, были сохранены прежние рекомендации.

При повторной явке к гематологу в апреле 2021 г. были рассмотрены результаты проведенного генетического обследования: у ребенка в гене *RASGRP2* обнаружен патогенный вариант в гомо(геми?)зиготном состоянии: NM_153819.1: c.742G>A, p.(Gly248Arg).

Таким образом, на основании полученных данных ребенку был установлен диагноз «геморрагическая тромбоцитопатия: дефект сигнализации тромбоцитов – дефект CalDAG-GEFI (*RASGRP2* p.Gly248Arg)».

Рисунок 2
Исследование агрегации тромбоцитов по Борну

Figure 2
Platelet aggregation testing (Born aggregometry)



Показатель агрегации Aggregation variable	Пределы нормы Normal range	Значение Value
АДФ Adenosine diphosphate	25-65%	3% дезагрегация 3% disaggregation
Адреналин Adrenaline	50-85%	6%
Ристоцин Ristocetin	55-100%	18% дезагрегация 18% disaggregation

Ген *RASGRP2* кодирует главную сигнальную молекулу тромбоцитов CalDAG-GEFI, являющуюся фактором обмена гуаниновых нуклеотидов (guanine nucleotide exchange factor, GEF), который имеет решающее значение для активации Ras-подобной гуанозиндифосфатазы (ГТФаза), мишенью которой является Rap1 в тромбоцитах. CalDAG-GEFI (*RASGRP2*, 11q13) был впервые идентифицирован в 1997 г. [11]. Он является членом семейства RasGRP. CalDAG-GEFI (calcium diacylglycerol guanine nucleotide exchange factor I) преимущественно экспрессируется в головном мозге [12], а внутри гемопоэтических стволовых клеток – в мегакариоцитах, тромбоцитах, а также в нейтрофилах [13]. Впервые случай семейной тромбоцитопатии, связанной с дефектом сигнализации CalDAG-GEFI, который играет фундаментальную роль в Ca^{2+} -зависимой активации гена *Ras-1* (*Rap1*) в тромбоцитах, был описан в литературе в 2014 г. [14]. Rap1 представляет собой малую ГТФазу (семейство малых ГТФ гидролаз), принадлежащую к семейству генов и белков RAS, кодирующих так называемые малые G-белки (малые ГТФазы). Rap переключается между связанными с ГТФ неактивной и активной формами [15]. Факторы обмена гуаниновых нуклеотидов отвечают за активацию Rap1, а белки (GAP), активирующие ГТФазу, деактивируют Rap1 путем гидролиза гуанозиндифосфата до гуанозинтрифосфата [16].

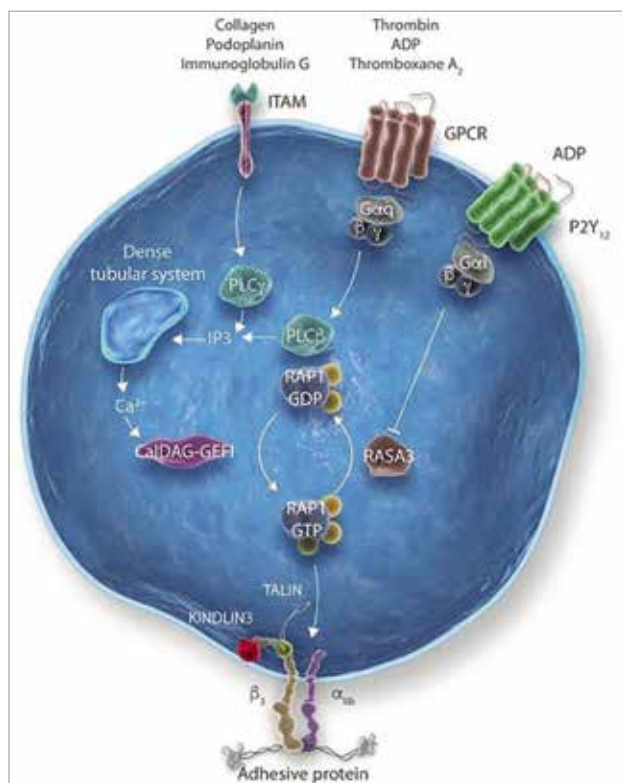
Связанная с гуанозинтрифосфатом форма Rap1 регулирует активацию интегринов в тромбоцитах, включая гликопротеин $\alpha IIb\beta 3$, который в своей активированной форме связывает адгезивные белки для запуска агрегации тромбоцитов [16]. При стимуляции тромбоцитов агонистами, которые связываются с рецепторами, связанными с G-белком (G-protein-coupled receptors, GPCR) типа

Рисунок 3

Регулирование активации Rap1 с помощью CalDAG-GEFI и RASA3. Источник: <https://ashpublications.org/blood/article/128/9/1165/35769/Inherited-CalDAG-GEFI-deficiency>

Figure 3

Regulation of Rap1 activation by CalDAG-GEFI and RASA3. Source: <https://ashpublications.org/blood/article/128/9/1165/35769/Inherited-CalDAG-GEFI-deficiency>



Gq, или с рецепторами, связанными с так называемым иммунорецепторным тирозиновым активационным мотивом (immunoreceptor tyrosine-based activating motif, ITAM), изоформа b или g фосфолипазы C (phospholipase C, PLC) активируется и образует инозитол-1,4,5-трифосфат (inositol 1,4,5-trisphosphate, IP3) (рисунок 3).

Агонисты связываются с GPCR типа Gq или со связанными с ITAM рецепторами, активируют изоформу b или g PLC с образованием IP3, который высвобождает Ca^{2+} из депо. Ca^{2+} вызывает быструю CalDAG-GEFI-зависимую активацию Rap1, которая благодаря взаимодействию талина и киндлина-3 (талины и киндлин – это цитоплазматические белки, которые связываются с интегрином и модулируют его сродство к внеклеточным лигандам) способствует связыванию адгезивных белков с $\alpha\text{IIb}\beta_3$, обеспечивая агрегацию тромбоцитов. Процесс регулируется RASA3, который гидролизует Rap1-GTP до неактивного Rap-GDP.

P2Y12, GPCR типа Gi, который связывает АДФ, инактивирует RASA3, обеспечивая устойчивую передачу сигналов Rap1 и полную агрегацию тромбоцитов.

IP3 высвобождает ионы кальция из депо, что вызывает быструю CalDAG-GEFI-зависимую активацию Rap1 с последующей активацией $\alpha\text{IIb}\beta_3$ и агрегацией тромбоцитов [16]. Этот процесс регулируется RASA3, GAP, который переключает Rap1-GTP обратно на Rap-гуанозинтрифосфат в тромбоцитах, препятствуя устойчивой передаче сигналов [16]. P2Y12, GPCR типа Gi, который связывает АДФ, инактивирует RASA3, обеспечивая устойчивую передачу сигналов Rap1 и полную агрегацию тромбоцитов [16]. Это объясняет, почему тромбоциты с дефектом пути рецептора P2Y12 изначально имеют нормальную агрегацию с последующей быстрой дезагрегацией, когда они стимулируются АДФ даже при очень высоких его концентрациях [17].

Учитывая важность CalDAG-GEFI в запуске агрегации тромбоцитов, можно предсказать, что его дефицит или потеря функции будут напрямую связаны с нарушениями агрегации тромбоцитов.

Описаны результаты исследования, проведенного на мышах с дефектом CalDAG-GEFI, у которых отмечалось нарушение агрегации тромбоцитов, вызванное различными агонистами, за исключением высоких концентраций тромбина [13]. Фенотип тромбоцитов, подобный фенотипу мышей с поражением CalDAG-GEFI, отмечался у пациентов с дефицитом CalDAG-GEFI, описанным Canault и соавт. [14] и Lozano [18]. Исследования показали нарушение агрегации тромбоцитов кроме случаев, когда оно было вызвано высокими концентрациями коллагена или TRAP-6. Эти данные согласуются с тем, что в тромбоцитах человека существуют альтернативные пути для активации интегрин, не требующие CalDAG-GEFI [11].

В настоящий момент из мировой литературы нам известно лишь о 10 пациентах с тромбоцитопатией с дефектом CALDAG-GEFI (5 мужчин и 5 женщин) с различными мутациями в гене *RASGRP2*. У всех пациентов наблюдалось нарушение функции тромбоцитов. У каждого из описанных больных дебют кожно-слизистых кровотечений отмечался с раннего детства, в последующем в течение жизни имели место спонтанные кожно-слизистые и желудочно-кишечные кровотечения, однако замечено, что степень тяжести проявлений кровоточивости уменьшалась в более зрелом возрасте. Геморрагический синдром был представлен длительными, тяжелыми, частыми носовыми кровотечениями, требовавшими тампонады носовых ходов, гематурией, появлением гематом, также имели место кровотечения после экстракции зубов, приводящие к анемизации и требовавшие проведения заместительной гемотранфузионной терапии донорскими эритроцитами и тромбоцитарным концентратом [14, 18–20]. Клинические проявления геморрагического синдрома у женщин были более выраженными ввиду аномальных маточных крово-

течений, приводящих к хронической железодефицитной анемии и требовавших применения терапии комбинированными оральными контрацептивами на фоне саплементации препаратами железа [18, 20]. Все пациенты не имели негативных проявлений со стороны иммунной системы, не отличались восприимчивостью к бактериальным инфекциям [18].

При инициальном обследовании пациентов число и морфология (включая размер) тромбоцитов, протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген и фактор Виллебранда были в пределах нормы. Исследование функциональной активности тромбоцитов показало снижение минимальной агрегации с АДФ и адреналином, в то время как агрегация с коллагеном и ристоцетином была нормальной или минимально сниженной [14, 18–20]. Всем пациентам диагноз наследственной тромбоцитопатии, ассоциированной с дефектом сигнализации тромбоцитов (дефект CalDAG-GEFI) был установлен при помощи NGS.

Интересно, что найденный вариант нуклеотидной замены у нашей пациентки не описан в научной медицинской литературе, однако два других миссенс-варианта в этой же позиции: с.742G>C/р.(Gly248Arg) и с.742G>T/р.(Gly248Trp) описаны в литературе как патогенные у пациентов с геморрагической тромбоцитопатией (PMIDs: 31724816, 24958846, 27235135). Компьютерные программы предсказания эффекта замены аминокислоты характеризуют вариант как повреждающий (CADD phred: 34, SIFT: 0, damaging; Polyphen 2 HDIV: 1, damaging; Polyphen 2 HVAR: 0.991, damaging; PROVEAN: -7.86, deleterious; UMD Predictor: 100, pathogenic). Этот вариант зарегистрирован в базе данных аллельных вариантов человека dbSNP и имеет крайне низкую популяционную частоту (1 аллель на 251 330 хромосом). По совокупности данных вариант был классифицирован как патогенный.

Раннее проявление тяжелых симптомов кровоточивости у нашей пациентки аналогично таковым в описанных случаях с мутациями в гене *RASGRP2*. Результаты агрегации тромбоцитов также в значительной степени соответствуют приведенным в литературе результатам. В частности, принимая во внимание результаты тестов агрегации тромбоцитов, у нашей пациентки имеет место сохранная агрегация с коллагеном и сниженная с ристоцетином, в то время как с АДФ и адреналином показатель снижен, аналогично представленным данным у зарубежных

авторов. Описанный тип наследственной тромбоцитопатии удалось выявить в каждом случае благодаря высокопроизводительному секвенированию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика наследственных тромбоцитопатий остается сложным вопросом, требующим единого подхода и высокого уровня клинической настороженности у пациентов с изолированной тромбоцитопатией и наличием кровоточивости. NGS у пациентов с неуточненными тромбоцитопатиями является обязательным методом диагностики ввиду сложности постановки диагноза, в связи с чем оно должно применяться на ранних этапах диагностического поиска.

Из-за большого различия в проявлениях кровоточивости у пациентов с наследственной тромбоцитопатией подход к терапии должен быть индивидуальным. К сожалению, несмотря на значительные успехи в диагностике наследственных тромбоцитопатий, в настоящее время недоступны препараты для таргетной терапии конкретных дефектов тромбоцитов. Важнейшим принципом ведения больных с наследственными тромбоцитопатиями является обучение самих пациентов и их родителей соответствующему образу жизни, поддержание гигиены полости рта, избегание повышенных физических нагрузок и травм, а также своевременное оказание помощи. Немаловажным аспектом остается предотвращение развития железодефицитной анемии путем саплементации препаратами железа.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Koposova A.O. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5606-4335>
Fedorova D.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4567-1871>
Pshonkin A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>
Poletaev A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5209-2099>
Seregina E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7534-3863>
Plyasunova S.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4503-0735>
Polokhov D.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6905-2878>
Kurnikova M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0900-6874>
Raykina E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7634-2053>
Mann S.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1014-5196>
Zharkov P.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>

Литература

- McGarry G.W. Recurrent epistaxis in children. *BMJ Clin Evid* 2013; 2013: 0311.
- Carpenter R.F. The prevalence and distribution of bruising in babies. *Arch Dis Child* 1999; 80: 363–6.
- Collins P.W., Hamilton M., Dunstan F.D., Maguire S., Nuttall D.E., Liesner R., et al. Patterns of bruising in preschool children with inherited bleeding disorders: a longitudinal study. *Arch Dis Child* 2017; 102: 1110–7.
- Downes A.J., Crossland D.S., Mellon A.F. Prevalence and distribution of petechiae in well babies. *Arch Dis Child* 2002; 86: 291–2.
- Soheilifar J., Ahmadi M., Ahmadi M., Mobaeni A.R. Prevalence and location of petechial spots in well infants. *Arch Dis Child* 2010; 95: 518–20.
- Lambert M.P. Inherited Platelet Disorders: A Modern Approach to Evaluation and Treatment. *Hematol Oncol Clin North Am* 2019; 33 (3): 471–87. doi: 10.1016/j.hoc.2019.01.008
- Федорова Д.В., Жарков П.А., Игнатова А.А., Федотов А.Ю., Полохов Д.М., Полетаев А.В. и др. Диагностика тромбоцитопатий у детей: корреляции исследования функциональной активности тромбоцитов с клинической картиной и результатами агрегометрии. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2018; 17 (1): 16–22.
- Свирин П.В., Тернавский А.П., Вдовин В.В., Ларина Л.Е., Ражева А.С., Лившиц А.М. и др. Распространенность геморрагических проявлений у московских детей школьного возраста. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2011; 90 (4): 43–7.
- Siddiq S., Clark A., Mumford A. Haemophilia. A systematic review of the management and outcomes of pregnancy in Glanzmann thrombasthenia. Available at: <http://thrombo.cambridgednadiagnosis.org.uk/gene-disorder-list/>. Accessed October 1, 2018.
- Bowman M., Riddell J., Rand M.L., Tosetto A., Silva M., James P.D. Evaluation of the diagnostic utility for von Willebrand disease of a pediatric bleeding questionnaire. *J Thromb Haemost* 2009; 7 (8): 1418–21.
- Cifuni S.M., Wagner D.D., Bergmeier W. CalDAG-GEFI and protein kinase C represent alternative pathways leading to activation of integrin $\alpha\text{IIb}\beta_3$ in platelets. *Blood* 2008; 112 (5): 1696–703.
- Kawasaki H., Springett G.M., Toki S., Canales J.J., Harlan P., Blumenshtiel J.P., et al. A Rap guanine nucleotide exchange factor enriched highly in the basal ganglia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 13278–83.
- Crittenden J.R., Bergmeier W., Zhang Y., Piffath C.L., Liang Y., Wagner D.D., et al. CalDAG-GEFI integrates signaling for platelet aggregation and thrombus formation. *Nat Med* 2004; 10 (9): 982–6.
- Canault M., Ghalloussi D., Grosdidier C., Guinier M., Perret C., Chelghoum N., et al. Human CalDAG-GEFI gene (RASGRP2) mutation affects platelet function and causes severe bleeding. *J Exp Med* 2014; 211 (7): 1349–62.
- Lagarrigue F., Kim C., Ginsberg M.H. The Rap1-RIAM-talin axis of integrin activation and blood cell function. *Blood* 2016; 128 (4): 479–87.
- Stefanini L., Paul D.S., Robledo R.F., Chan E.R., Getz T.M., Campbell R.A., et al. RASA3 is a critical inhibitor of RAP1-dependent platelet activation. *J Clin Invest* 2015; 125 (4): 1419–32.
- Cattaneo M. The platelet P2Y12 receptor for adenosine diphosphate: congenital and drug-induced defects. *Blood* 2011; 117 (7): 2102–12.
- Lozano M.L., Cook A., Bastida J.M., Paul D.S., Iruin G., Cid A.R., et al. Novel mutations in RASGRP2, which encodes CalDAG-GEFI, abrogate Rap1 activation, causing platelet dysfunction. *Blood* 2016; 128 (9): 1282–9.
- Yun J.W., Lee K.-O., Jung C.W., Oh S.-Y., Kim S.-H., Choi C.W., et al. Hereditary platelet function disorder from RASGRP2 gene mutations encoding CalDAG-GEFI identified by whole-exome sequencing in a Korean woman with severe bleeding. *Haematologica* 2019; 104 (6): e274–6.
- Rosenberg N., Dardik R., Hauschner H., Nakav S., Barel O., Luboshitz J., et al. Mutations in RASGRP2 gene identified in patients misdiagnosed as Glanzmann thrombasthenia patients. *Blood Cells Mol Dis* 2021; 89: 102560.

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 05.07.2021
Принята к печати 26.07.2021

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-132-139

Клинический случай интерферонопатии 1-го типа: гомозиготная мутация в гене *STAT2* с усилением активности белка

А.Л. Козлова¹, М.Е. Леонтьева¹, В.И. Бурлаков¹, З.А. Нестеренко¹, О.М. Лаба²,
М.В. Писарева², Н.Ю. Кан¹, А.Л. Хорева¹, А.А. Роппель¹, Д.В. Юхачева¹, Ю.А. Родина¹,
О.А. Швець¹, Е.А. Деордиева¹, Н.Б. Кузьменко¹, А.А. Мухина¹, А.П. Щербаков¹,
Д.С. Абрамов¹, Г.В. Терещенко¹, Д.М. Коновалов¹, Г.А. Новичкова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница», Ярославль

Контактная информация:

Козлова Анна Леонидовна,
канд. мед. наук, старший научный
сотрудник отдела оптимизации лечения
иммунодефицитов ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: annamax-99@mail.ru

Статья посвящена крайне редкому варианту интерферонопатии 1-го типа, связанному с гомозиготной мутацией с усилением активности белка gain of function (GOF) в гене *STAT2* у ребенка 5 лет. Впервые данный генетический вариант был описан в 2019 г. и к настоящему времени известно всего 3 случая с подобной патологией. В статье представлен четвертый клинический случай и наш опыт ведения пациента с *STAT2* GOF, также приведены ключевые аспекты патогенеза, клинической картины на основании анализа известных случаев этого заболевания. Отсутствие установленных критериев и методов лечения данного заболевания обусловлено редкостью встречаемости и относительной новизной описанной нозологии. Нами представлен опыт лечения с использованием ингибитора JAK-киназы с последующей оценкой эффективности проводимой терапии и нежелательных явлений. Родители пациентки дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: *STAT2* GOF, аутовоспалительный синдром, интерферонопатия 1-го типа, ингибитор JAK-киназы, дети

Козлова А.Л. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (3): 132–139. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-132-139

Clinical case of type I interferonopathy: homozygous *STAT2* gain-of-function mutation

A.L. Kozlova¹, M.E. Leonteva¹, V.I. Burlakov¹, Z.A. Nesterenko¹, O.M. Laba², M.V. Pisareva², N.Yu. Kan¹,
A.L. Khoreva¹, A.A. Roppelt¹, D.V. Yuhacheva¹, Yu.A. Rodina¹, O.A. Shvets¹, E.A. Deordieva¹, N.B. Kuzmenko¹,
A.A. Mukhina¹, A.P. Scherbakov¹, D.S. Abramov¹, G.V. Tereshchenko¹, D.M. Konovalov¹, G.A. Novichkova¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²Regional Children's Clinical Hospital, Yaroslavl

The article is devoted to an extremely rare variant of type I interferonopathies associated with a homozygous gain of function (GOF) mutation in the *STAT2* gene in a 5-year-old child. This genetic defect was first described in 2019, and so far only 3 cases are known in the world with a similar pathology. Here we present the fourth clinical case and our experience in managing a patient with *STAT2* GOF. The article presents the key aspects of the pathogenesis, clinical picture based on the analysis of all known cases of the disease. The absence of established criteria and methods of treatment for this disease is due to the rarity and relative novelty of the described nosology. We present the experience of treatment using a JAK kinase inhibitor, followed by an assessment of the effectiveness of the therapy and side effects. The patient's parents agreed to use the information, including the child's photo, in scientific research and publications.

Key words: *STAT2* GOF, autoinflammatory syndrome, interferonopathy I type, treatment JAK inhibitor, children

Kozlova A.L., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (3): 132–139.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-132-139

Correspondence:

Anna L. Kozlova,
cand. med. sci., a senior researcher at the
Department of Treatment Optimization for
Immunodeficiencies, Department
of Immunology, Dmitry Rogachev National
Medical Research Center of Pediatric
Hematology, Oncology and Immunology,
Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: annamax-99@mail.ru

Интерферонопатии (ИФП) 1-го типа – это недавно описанная группа аутовоспалительных заболеваний, характеризующаяся дисрегуляцией пути интерферона (IFN) 1-го типа и различными аутовоспалительными и аутоиммунными проявлениями, связанными с избыточной активно-

стью IFNs. ИФП являются редкой патологией, частота варьирует от 1:10 000 до 1:10 000 000 [1]. Частота встречаемости недавно описанных заболеваний не подлежит подсчету, такие случаи в литературе на сегодняшний день единичные. К подобным редким случаям относится ИФП, связанная с мутацией в гене

STAT2, с усилением активности белка. В международной литературе описано всего 3 подобных случая [2, 3].

Впервые в 2019 г. Christopher J.A. Duncan и соавт. представили клинические наблюдения 2 братьев от близкородственного брака с гомозиготной заменой в гене STAT2. С рождения у детей отмечались тромбоцитопения с дальнейшим развитием панцитопении, поражение центральной нервной системы (ЦНС) в виде изменения белого вещества и кальцификации паренхимы головного мозга, развитие внутричерепного кровоизлияния, отставание в нейropsychическом развитии, гиперферритинемия, гипертрансаминаземия, повышение Д-димера. У одного ребенка наблюдалась протеинурия с артериальной гипертензией, при этом функция почек была сохранна. В дальнейшем развились признаки гемофагоцитоза. Другой ребенок в семье страдал частыми приступами апноэ, связанными с поражением ЦНС (таблица 1) [2].

В 2020 г. Conor Gruber и соавт. описали подобный клинический случай с гомозиготной мутацией в гене STAT2. У ребенка с рождения отмечались поражение кожи в виде язв, лимфаденит, судороги, кальцификация головного мозга, прогрессирующее интерстициальное поражение легких. В этой же семье ранее погибли в раннем возрасте 2 брата и сестра, предположительно от инфекционных осложнений без установленного патогена (таблица 1) [3]. Выявленный вариант в гене STAT2 GOF приводит к нарушению процесса негативной регуляции интерферонового ответа [3].

STAT (signal transducers and activators of transcription) – это семейство белков, которые участвуют в преобразовании сигнала и активации транскрипции. Они являются ключевыми белками в передаче сигналов цитокинов от клеточной мембраны в ядро, минуя привлечение вторичных мессенджеров [4]. Семейство STAT включает 7 разновидностей данного белка. Первыми были открыты белки STAT1 и STAT2 в 1990 г. как участники интерферонового пути передачи сигнала в клетках. STAT1, STAT3, STAT5A и STAT5B связываются с множеством различных лигандов в противовес белкам STAT2, STAT4 и STAT6, которые активируются только определенными цитокинами [5]. STAT2 активируется только в ответ на IFN- α , STAT4 – на IL-12 [4].

Белок STAT2 принимает активное участие в клеточном ответе на IFN 1-го и 3-го типов. Связывание IFN 1-го типа с рецепторным комплексом активирует фосфорилирование JAK-киназ: JAK1 (Janus kinase I) и TYK2 (Tyrosine kinase 2). Далее происходит активация сигнальных преобразователей и активаторов транскрипции STAT1 и STAT2. Образуется гетеродимер, транслоцирующийся в ядро клетки,

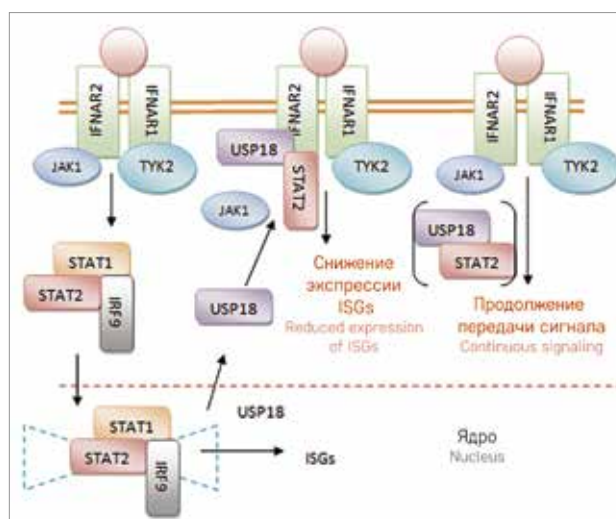
где молекулы STAT связываются с IRF9 (interferon-regulatory factor 9) с образованием комплекса ISGF3 (IFN-stimulated gene factor 3), который вызывает экспрессию IFN-стимулированных генов (ISG) посредством связывания с элементом ISRE (IFN-stimulated regulatory element), на целевых промоторах. Таким образом, активируется экспрессия множества генов, имеющих данный элемент в промоторе [6].

Другая функция STAT2 сопряжена с участием в негативной регуляции интерферонового ответа. Известными негативными регуляторами, которые участвуют в непосредственной передаче сигналов IFNAR, являются SOCS1 и SOCS3, а также убиквитин-специфическая протеаза 18 (USP18). USP18 играет ведущую роль, так как специфически взаимодействует с интерфероновым рецептором. USP18 напрямую связывается с внутриклеточной частью IFNAR2 и конкурирует с JAK1 за взаимодействие с рецептором, что приводит к ингибированию передачи сигналов IFN 1-го типа [7]. Для связывания USP18 с IFNAR2 необходим посредник. В данном случае роль адаптера играет белок STAT2. STAT2 одновременно связывается с USP18 и IFNAR2, создавая уникальный комплекс (USP18–IFNAR2–STAT2), благодаря которому USP18 способен фосфорилировать JAK1, а также снижать связывание IFN с IFNAR2 за счет димеризации самого рецептора (рисунки 1) [8].

Рисунок 1

Схематичное изображение нарушения интерферонового ответа (адаптировано из C.J.A. Duncan, 2019)

Figure 1
Schematic representation of interferon response impairment (adapted from C.J.A. Duncan, 2019)



При описанном генетическом варианте происходит перестройка в белке STAT2, в результате которой ослабевает молекулярная связь между STAT2 и USP18. STAT2 более не способен надлежащим образом транспортировать USP18 к IFNAR2 и удерживать его там. Следовательно, данный вид мутации относится к GOF не за счет усиления активности

транскрипционного комплекса, а, скорее, за счет неспособности мутированного *STAT2* осуществлять негативную регуляцию интерфероновой реакции [2].

Клинические проявления у пациентов со *STAT2* GOF весьма разнообразны, однако ведущим остается поражение ЦНС. У описанных пациентов наблюдались судороги, кальцификация головного мозга, изменение белого вещества, отставание в развитии, патология мозжечка, внутричерепные кровоизлияния. Патология со стороны нервной системы имела ранний дебют (в первые месяцы жизни) в виде нейровоспалительного заболевания. В гемограмме с рождения отмечаются анемия, тромбоцитопения, может быть выражен лимфопролиферативный синдром. Нарушения в иммунологическом статусе и тяжелые инфекционные процессы не характерны либо незначительны. Более специфичными симптомами данного заболевания являются интерстициальное поражение легочной ткани, асептические лихорадки и повышение экспрессии IFN-стимулированных генов (таблица 1).

Диагноз устанавливается по совокупности клинических, лабораторных и инструментальных данных с обязательным проведением молекулярно-генетического анализа и оценкой функционального теста в виде экспрессии генов, индуцируемых IFN 1-го типа [9].

Терапевтические подходы для лечения пациентов с мутацией в гене *STAT2* GOF в настоящий момент не разработаны. Комплексная противомикробная терапия в сочетании с ГКС была неэффективна. В связи с поздней инициацией терапии оценить эффективность ингибиторов JAK-киназы в полной мере не представляется возможным [2, 3]. Лабораторно было доказано снижение уровня экспрессии ISGs у 2 братьев, описанных ранее, на фоне приема риксолинтиба, но в связи с поздним началом лечения множественные полиорганные нарушения привели к смерти пациентов [2].

Вопрос о проведении ТГСК остается нерешенным. Одному из описанных детей в связи с выраженной панцитопенией была проведена ТГСК, осложнившаяся течением тяжелого гемолитического сепсиса с летальным исходом [2].

Приводим клиническое наблюдение пациентки 5 лет с гомозиготной мутацией в гене *STAT2* GOF, проходившей лечение в отделении иммунологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Родители пациентки дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка, 2015 года рождения, от 3-й беременности, 2-х самостоятельных родов на сроке 40–41

нед. Семейный анамнез отягощен смертью первого ребенка в возрасте 5 лет, у которого в клинической картине наблюдались нейродегенеративные изменения, поражение легких (таблица 1).

У описываемой пациентки в неонатальном периоде отмечалась легкая тромбоцитопения (до 145 тыс/мкл). В 3 месяца впервые отмечена лихорадка до 39°C длительностью 2 нед на фоне течения фарингита, после которой развилось альтернирующее расходящееся косоглазие с птозом левого века. По данным исследования вызванных зрительных потенциалов выявлено двустороннее демиелинизирующее поражение путей зрительного анализатора с акцентом слева. В дальнейшем в гемограмме периодически отмечалось снижение уровня тромбоцитов, минимально до 59 тыс/мкл. В 2 года после перенесенной респираторной инфекции развились атаксия, вялость, слабость, дизартрия. По данным визуализации головного мозга (мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ)) выявлены очаговые изменения головного мозга, участок лейкопатии правой височной доли и кальцификация в скорлупе хвостатых ядер с 2 сторон. В связи с подозрением на туберозный склероз проводилось молекулярно-генетическое исследование генов *TSC1* и *TSC2* – мутации не выявлены. Также периодически отмечалась нейтропения, минимально до 0,8 тыс/мкл с самостоятельной нормализацией показателей. Биохимические показатели крови были без значимых изменений. Повышение острофазовых белков крови не отмечалось.

При проведении полного экзомного секвенирования выявлена замена в гене *STAT2* с.442C>T, р.Arg148Trp в гомозиготном состоянии, описанная ранее у пациентов с *STAT2* GOF [2]. Аналогичные замены в гетерозиготном состоянии выявлены у родителей методом секвенирования по Сэнгеру. Учитывая клинико-анамнестические данные и результат молекулярно-генетического исследования, ребенку верифицирован диагноз: ИФП 1-го типа – дефект *STAT2* с усилением активности белка (*STAT2* GOF).

С 4 лет ребенок наблюдается в отделении иммунологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. При первичном осмотре выявлена неврологическая симптоматика в виде расходящегося косоглазия, птоза левого века, задержка психомоторного развития, а также поведенческие особенности в виде немотивированной агрессии. В отделении проведено комплексное обследование, включая МСКТ органов грудной клетки, где были выявлены двусторонние инфильтративные изменения, распространяющиеся вдоль междолевой плевры (рисунок 2). На МРТ головного мозга выявлены участки кальцификации, преимущественно в субкортикальном белом

Таблица 1
Характеристика пациентов с *STAT2* GOF
Table 1
Characteristics of the patients with *STAT2* GOF

Клиническая характеристика Clinical characteristic	Пациент 1 (с.442C>T) Patient 1 (с.442C>T)	Пациент 2 (с.442C>T) Patient 2 (с.442C>T)	Пациент 3 (с.443G>A) Patient 3 (с.443G>A)	Пациент 4 (с.442C>T; НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева) Patient 4 (с.442C>T) (D. Rogachev NMRCPhOI)
Пол Gender	Мужской Male	Мужской Male	Мужской Male	Женский Female
Близкородственный брак Consanguineous marriage	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Нет No
Наследственный анамнез Family health history	Не отягощен Negative	Не отягощен Negative	Умерли 3 ребенка в раннем возрасте от неустановленно- го инфекционного процесса 3 children died at an early age of an unknown infection	В 5 лет умер брат от дыха- тельной и сердечной недо- статочности The boy died at the age of 5 of respiratory and heart failure
Этническая принадлежность Ethnicity	Пакистан Pakistan	Пакистан Pakistan	Марокко Morocco	Россия Russia
Неонатальная тромбоцитопения Neonatal thrombocytopenia	Да Yes	Нет No	Нет No	Да Yes
Цитопения или нейтропения Cytopenia or neutropenia	Панцитопения Pancytopenia	Анемия Anemia	Анемия Anemia	Нейтропения, анемия Neutropenia, anemia
Апноэ Apnea	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Нет No
Судороги Convulsions	Да Yes	Нарушение ЭЭГ Abnormal EEG	Да Yes	Да Yes
Отставание в развитии Developmental delay	Да Yes	Да Yes	Нет данных No data	Да Yes
Поражение головного мозга Brain damage	Да Yes	Да Yes	Нет No	Да Yes
Кальцификаты в веществе головного мозга Calcifications in the brain	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Да Yes
Внутричерепное кровоизлияние Intracranial hemorrhage	Да Yes	Да Yes	Нет No	Нет No
Гипоплазия мозжечка Cerebellar hypoplasia	Нет No	Да Yes	Нет No	Нет No
Лихорадка без очага инфекции Fever without infection	Да Yes	Нет No	Да Yes	Да Yes
Синдром активации макрофагов Macrophage activation syndrome	Да Yes	Нет No	Нет No	Нет No
Гиперферритинемия Hyperferritinemia	Да Yes	Нет No	Нет No	Нет No
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	Да Yes	Нет No	Нет No	Нет No
Острое почечное повреждение Acute kidney injury	Да Yes	Нет No	Нет No	Нет No
Протеинурия Proteinuria	Да Yes	Да Yes	Нет данных No data	Нет No
Тромботическая микроангиопатия Thrombotic microangiopathy	Да Yes	Возможно Probably	Нет No	Нет No
Диарея Diarrhea	Нет No	Нет No	Да Yes	Да Yes
Лимфаденит Lymphadenitis	Нет No	Нет No	Подмышечный, паховый Axillary, inguinal	Подмышечный на фоне вакцинации БЦЖ Axillary, associated with BCG vaccination
Повышение Д-димера Increased D-dimer level	Да Yes	Да Yes	Нет данных No data	Нет No
Повышение экспрессии ISG Increased ISG expression	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Нет данных No data
Летальный исход Death	Да (20 мес) Yes (20 mos)	Да (3 мес) Yes (3 mos)	Да (5 мес) Yes (5 mos)	Нет No
Причины летального исхода Causes of death	Сепсис после ТГСК Sepsis after HSCT	Неврологические осложнения Neurological complications	Дыхательная недостаточность (альвеолярный протеиноз легких) Respiratory failure (pulmonary alveolar proteinosis)	
Проводимая терапия Therapy	Антибактериальная терапия ГКС-терапия Руксолитиниб ТГСК Antibacterial therapy GCS therapy Ruxolitinib HSCT	Руксолитиниб Ruxolitinib	Антибактериальная, противовирусная, противогрибковая терапия ГКС-терапия Antibacterial, antiviral, antifungal therapy GCS therapy	Тофацитиниб Tofacitinib

Примечание. ЭЭГ – электроэнцефалография; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ГКС – глюкокортикостероиды
Note. EEG – electroencephalography; HSCT – hematopoietic stem cell transplantation; GCS – glucocorticosteroids

веществе и в области базальных ядер (рисунк 3). В связи с выраженными изменениями легочной ткани проведена биопсия легкого, где были обна-

Рисунок 2

МСКТ органов грудной клетки

В периферических отделах паренхимы обоих легких отмечаются очаги и тяжистые участки консолидации наибольшей плотностью и размерами в нижних долях

Figure 2

Multispiral computed tomography (MSCT) of the chest
In the peripheral parenchyma of both lungs, there are foci and cord-like areas of consolidation; the foci of the highest density and maximum size are in the lower lobes of both lungs

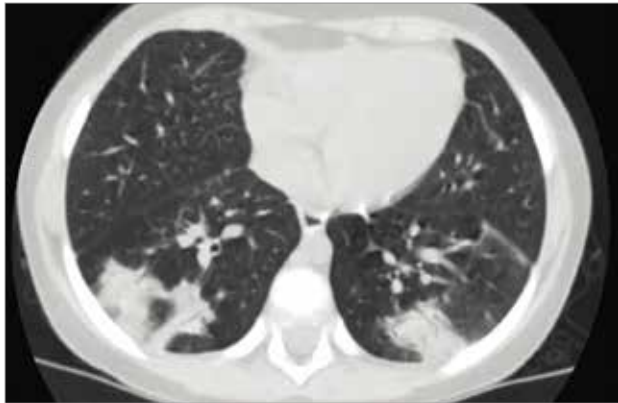


Рисунок 4

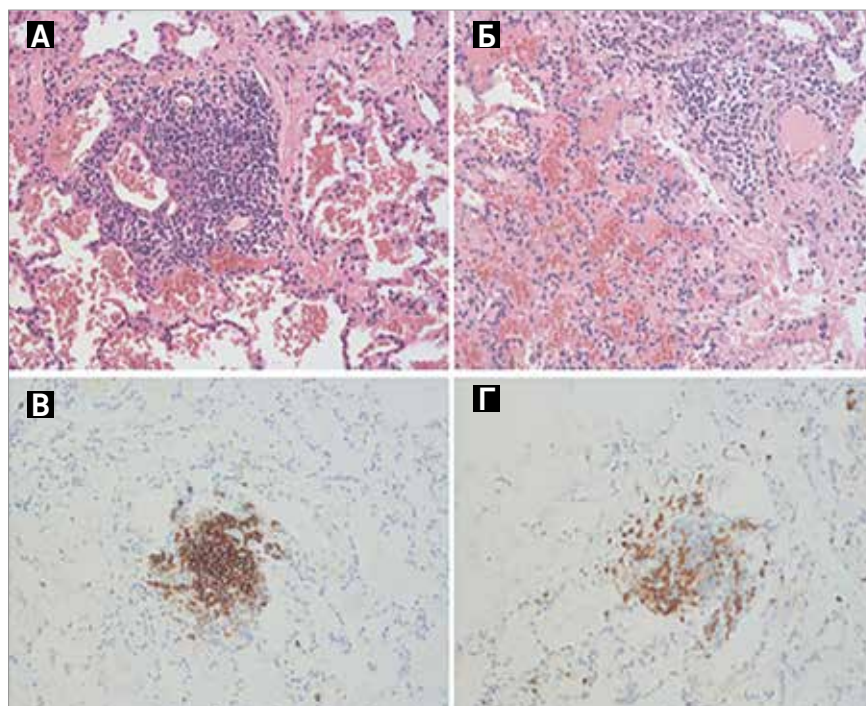
Морфологическая картина биоптата легкого

Определяются минимально выраженные перибронхиоларные лимфоидные скопления, в просвете альвеол – слущенные альвеолоциты 2-го порядка, единичные лимфоциты в межальвеолярных перегородках, в просвете альвеол – скопления частично лизированных эритроцитов. А – гиперплазия бронхоассоциированной лимфоидной ткани (окраска гематоксилином и эозином, × 200); Б – в просвете альвеол частично лизированная кровь, слущенные альвеолоциты 2-го порядка, интерстициальная инфильтрация мелкими лимфоцитами (окраска гематоксилином и эозином, × 200); В – лимфоидные нодулы представлены преимущественно CD20-позитивными В-лимфоцитами (иммуногистохимическое исследование к анти-CD20, × 200); Г – примесь немногочисленных реактивных CD3-позитивных Т-лимфоцитов, в том числе расположенных интерстициально (иммуногистохимическое исследование к анти-CD3, × 200)

Figure 4

The morphology of the lung

There are minimally apparent peribronchiolar lymphoid accumulations; in the lumen of the alveoli, there are desquamated alveolar type II cells and accumulations of partially lysed erythrocytes; in the interalveolar septa, there are individual lymphocytes. А – hyperplasia of bronchus-associated lymphoid tissue (H&E staining, × 200); Б – partially lysed blood in the lumen of the alveoli, desquamated alveolar type II cells, interstitial infiltration with small lymphocytes (H&E staining, × 200); В – lymphoid nodules are mainly composed of CD20+ B cells (anti-CD20 IHC, × 200); Г – additionally, there are a few reactive CD3+ T cells (anti-CD3 IHC, × 200)



ружены признаки бронхиолита, ассоциированного с интерстициальными изменениями легочной ткани (рисунк 4).

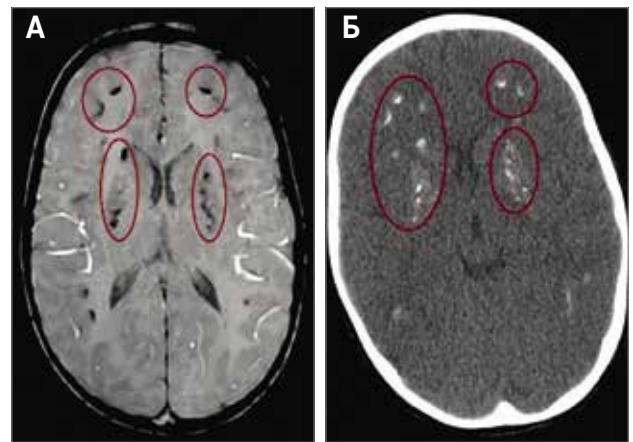
Рисунок 3

Визуализация вещества головного мозга: А – МРТ; Б – МСКТ

В веществе полушарий головного мозга определяются множественные участки кальцификации

Figure 3

Brain imaging: А – an MRI image; Б – an MSCT image
Multiple areas of calcification in the cerebral hemispheres



Значимых отклонений в лабораторных показателях крови выявлено не было (таблицы 2–4).

На основании данных об усилении интерферонового ответа за счет негативной регуляции JAK-киназы в патогенезе заболевания и опыта лечения других пациентов с STAT2 GOF принято решение об инициации терапии ингибитором JAK-киназ – тофацитинибом. Терапия была одобрена консилиумом специалистов, этическим комитетом Центра, матерью пациента подписано информированное согласие на проведение лечения. Терапия была инициирована в дозе 20 мг/сут.

Спустя 2 мес приема ингибитора JAK-киназы тофацитиниба отмечена положительная динамика в виде сокращения очагов консолидации по данным МСКТ органов грудной клетки (рисунк 5)

Таблица 2
Лабораторные показатели

Table 2
Laboratory parameters

Показатель Parameter	Результат Result	Нормальные значения Normal values
Нб, г/л Hb, g/l	115	110–140
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ Erythrocytes, $\times 10^{12}/l$	5,1	3,5–4,8
Лейкоциты, $\times 10^9/л$ Leukocytes, $\times 10^9/l$	4,24	5,5–12,9
Нейтрофилы, $\times 10^9/л$ Neutrophils, $\times 10^9/l$	1,67	2,27–5,66
Тромбоциты, $\times 10^9/л$ Platelets, $\times 10^9/l$	287	180–140
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч Erythrocyte sedimentation rate, mm/h	26	2–10
С-реактивный белок, мг/л C-reactive protein, mg/l	1,7	0–5
Ферритин, мкг/л Ferritin, $\mu g/l$	56,2	20–140
Аланинаминотрансфераза, Ед/л Alanine aminotransferase, U/l	23	0–29
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л Aspartate aminotransferase, U/l	39	0–48
Аутоантитела Autoantibodies	Отрицательно Negative	Отрицательно Negative
TREC, $\times 10^5/л$ TREC, $\times 10^5/l$	590	470–4100
KREC, $\times 10^5/л$ KREC, $\times 10^5/l$	5210	780–7700

Таблица 3
Концентрация сывороточных иммуноглобулинов пациента

Table 3
Serum immunoglobulins of patient

Показатель Parameter	Результат Result	Нормальные значения Normal values
Иммуноглобулин А, г/л Immunoglobulin A, g/l	0,699	0,1–1
Иммуноглобулин М, г/л Immunoglobulin M, g/l	0,423	0,6–1,8
Иммуноглобулин G, г/л Immunoglobulin G, g/l	10,3	4,6–14,6
Иммуноглобулин Е, Ед/мл Immunoglobulin E, U/ml	2090	0–45

Таблица 4
Иммунофенотипирование лейкоцитов пациента

Table 4
Immunophenotype of patient's leukocytes

Показатель Parameter	Результат Result	Нормальные значения Normal values
Лейкоциты (WBC), $\times 10^6/мл$ Leukocytes (WBC), $\times 10^6/ml$	4,4	6,10–11,4
Гранулоциты (GRA), % Granulocytes (GRA), %	46	37–61
Гранулоциты (GRA), $\times 10^6/мл$ Granulocytes (GRA), $\times 10^6/ml$	2,02	1,52–6,06
Моноциты (MON), % Monocytes (MON), %	9	2–7
Моноциты (MON), $\times 10^6/мл$ Monocytes (MON), $\times 10^6/ml$	0,4	0,00–0,80
Лимфоциты (LYM), % Lymphocytes (LYM), %	44	38–64
Лимфоциты (LYM), $\times 10^6/мл$ Lymphocytes (LYM), $\times 10^6/ml$	1,94	2,40–5,81
CD3, % CD3, $\times 10^6/мл$	58,7	62–80
CD3, $\times 10^6/мл$ CD3, $\times 10^6/ml$	1,14	1,61–4,23
CD3/4, % от LYM CD3/4, % of LYM	38	35–51
CD3/4, $\times 10^6/мл$ CD3/4, $\times 10^6/ml$	0,74	0,90–2,86
CD3/8, % CD3/8, $\times 10^6/мл$	19	22–38
CD3/8, $\times 10^6/мл$ CD3/8, $\times 10^6/ml$	0,38	0,63–1,91
CD3/4/8 ⁺ , % от LYM CD3/4/8 ⁺ , % of LYM	1	
CD3/4/8 ⁺ , $\times 10^6/мл$ CD3/4/8 ⁺ , $\times 10^6/ml$	0,02	0,63–1,91
CD19, % от LYM CD19, % of LYM	35,2	21–28
CD19, $\times 10^6/мл$ CD19, $\times 10^6/ml$	0,68	0,70–1,30
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ LYM (NK-cells), % от LYM CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ LYM (NK-cells), % of LYM	6,1	4–23
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ LYM (NK-cells), $\times 10^6/мл$ CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ LYM (NK-cells), $\times 10^6/ml$	0,12	0,096–1,33
CD56 ⁺ high NK, % от NK-cells CD56 ⁺ high NK, % of NK-cells	8,5	
CD56 ⁺ high NK, $\times 10^6/мл$ CD56 ⁺ high NK, $\times 10^6/ml$	0,01	
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ LYM (T-NK-cells), % от LYM CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ LYM (T-NK-cells), % of LYM	0,1	0–10
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ LYM (T-NK-cells), $\times 10^6/мл$ CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ LYM (T-NK-cells), $\times 10^6/ml$	0	
CD14 ⁺ high CD16 ⁺ MON, % от MON CD14 ⁺ high CD16 ⁺ MON, % of MON	63,8	
CD14 ⁺ high CD16 ⁺ MON, $\times 10^6/мл$ CD14 ⁺ high CD16 ⁺ MON, $\times 10^6/ml$	0,25	
CD14 ⁺ high CD16 ⁺ high MON, % от MON CD14 ⁺ high CD16 ⁺ high MON, % of MON	21	
CD14 ⁺ high CD16 ⁺ high MON, $\times 10^6/мл$ CD14 ⁺ high CD16 ⁺ high MON, $\times 10^6/ml$	0,08	
CD14 ⁺ CD16 ⁺ high MON, % от MON CD14 ⁺ CD16 ⁺ high MON, % of MON	13,5	
CD14 ⁺ CD16 ⁺ high MON, $\times 10^6/мл$ CD14 ⁺ CD16 ⁺ high MON, $\times 10^6/ml$	0,05	

Рисунок 5

МСКТ органов грудной клетки на фоне терапии ингибитором JAK-киназы. Отмечается уменьшение очагов консолидации в паренхиме легких

Figure 5

Multispiral computed tomography (MSCT) of the chest. In the peripheral parenchyma of both lungs, there are foci and cord-like areas of consolidation; the foci of the highest density and maximum size are in the lower lobes of both lungs



На фоне проводимой терапии нежелательных явлений, требующих ее отмены, отмечено не было. В настоящий момент продолжается катamnестическое наблюдение за пациенткой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дефект *STAT2* GOF – крайне редкая патология, манифестирующая в раннем детском возрасте, имеющая тяжелые клинические проявления и неблагоприятный прогноз при отсутствии специфической патогенетической терапии. *STAT2* GOF трудно диагностируется ввиду малоспецифической клинической картины, плохой осведомленности специалистов о данной патологии и методах ее лечения.

Сложность клинического случая заключается в том, что все пациенты с данной патологией имели тяжелое течение с неадекватным ответом на проводимую терапию и в итоге с летальным исходом. Терапия ингибитором JAK-киназ назначалась либо поздно, либо не проводилась вовсе, что, возможно, имело важное значение в судьбе этих пациентов. Лечение ингибитором JAK-киназ в настоящее время является перспективным методом терапии с учетом блокады передачи сигналов IFNAR и контроля за синтезом IFNs. Мы надеемся, что регулярная патогенетическая терапия ингибитором JAK-киназ будет способствовать дальнейшему улучшению состояния пациента с формированием в будущем лекарственной ремиссии.

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

А.Ю. Щербина, профессор, заведующая отделением иммунологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

В настоящее время генетически обусловленные дефекты иммунитета, или первичные иммунодефициты (ПИД), представляют собой разнородную группу из более чем 450 заболеваний [10]. Даже такая недавно выделенная в классификации подгруппа, как аутовоспалительные синдромы, к которым относится описанное в статье заболевание, насчитывает уже более 60 нозологий с разнообразной клинической картиной, не всегда включающей очевидные симптомы аутовоспаления (лихорадка и лабораторная активность). Тем не менее прогрессивный, инвалидизирующий характер этих заболеваний делает раннюю диагностику особенно важной. Учитывая неспецифичность симптомов, на первый план выходит возможность проведения расширенной генетической диагностики у пациентов с ранним дебютом полиорганной симптоматики.

В данном случае у пациентки выявлен дефект в гене *STAT2*, ранее описанный в научной литературе, и с доказанной патогенностью [2, 3]. Это облегчило относительно быструю постановку диагноза и начало перспективной, на мой взгляд, терапии ингибиторами JAK-киназ.

Однако, если речь идет о таких редких заболеваниях, когда число пациентов, и, соответственно, генетических дефектов не превышает десятка, крайне важно функциональное подтверждение патогенетической значимости каждого впервые выявленного дефекта, несмотря на порой крайне похожую клиническую картину.

Кроме того, для некоторых генов, задействованных в патогенезе ПИД, известны мутации, как нарушающие функцию белка (LOF – loss of function), так и усиливающие ее (GOF – gain of function) [11]. Мутации GOF и LOF одного и того же гена приводят к патологическим состояниям, однако и клиническая картина, и подходы к терапии значительно отличаются. Так, например, помимо описанного в данной публикации GOF-дефекта гена *STAT2*, известно состояние, в основе которого лежат LOF-мутации данного гена [12]. Они приводят к ПИД с развитием смертельных вирусных инфекций, в частности, при иммунизации живыми аттенуированными вирусными вакцинами. И если в случае GOF *STAT2* имеет место избыточная активация сигнального пути IFN 1-го типа, и логичным методом терапии является супрессия этого пути, то в случае LOF *STAT2* дефект продукции IFN невозможно восстановить и подходы

к терапии данного состояния являются нерешенным вопросом.

Таким образом, диагностика и терапия ПИД на современном этапе является высокотехнологичной задачей, требующей применения современных генетических и молекулярно-биологических методов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Kozlova A.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2869-6535>

Leonteva M.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0799-1025>

Burlakov V.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1267-9957>

Nesterenko Z.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4427-054X>

Laba O.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5784-1263>

Pisareva M.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6486-9149>

Kan N.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3564-6496>

Khoreva A.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7684-9188>

Roppelt A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5132-1267>

Yukhacheva D.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9078-8206>

Rodina Yu.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9857-4456>

Shvets O.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5347-7150>

Deordieva E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8208-2075>

Kuzmenko N.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1669-8621>

Mukhina A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3305-1694>

Scherbakov A.P. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6359-8690>

Abramov D.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3664-2876>

Tereshchenko G.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7317-7104>

Kononov D.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>

Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Литература

1. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Интерфернопатии I типа. 2018.
2. Duncan C.J.A., Thompson B., Chen R., Rice G.I., Gothe F., Young D.F., et al. Severe type I interferonopathy and unrestrained interferon signaling due to a homozygous germline mutation in STAT2. *Sci Immunol* 2019; 4 (42): eaav7501. DOI: 10.1126/sciimmunol.aav7501
3. Gruber C., Martin-Fernandez M., Ailal F., Qiu X., Taft J., Altman J., et al. Homozygous STAT2 gain-of-function mutation by loss of USP18 activity in a patient with type I interferonopathy. *J Exp Med* 2020; 217 (5): e20192319. DOI: 10.1084/jem.20192319
4. Uddin S., Chamdin A., Plataniotis L.C. Interaction of the transcriptional activator Stat-2 with the type I interferon receptor. *J Biol Chem* 1995; 270 (42): 24627–30. DOI: 10.1074/jbc.270.42.24627
5. MacLennan I., Vinuesa C. Dendritic cells, BAFF, and APRIL: innate players in adaptive antibody responses. *Immunity* 2002; 17 (3): 235–8. DOI: 10.1016/s1074-7613(02)00398-9
6. d'Angelo D.M., Di Filippo P., Breda L., Chiarelli F. Type I Interferonopathies in Children: An Overview. *Front Pediatr* 2021; 9: 631329. DOI: 10.3389/fped.2021.631329
7. Basters A., Knobeloch K.-P., Fritz G. USP18 – a multifunctional component in the interferon response. *Bio-sci Rep* 2018; 38 (6): BSR20180250. DOI: 10.1042/BSR20180250
8. Arimoto K.-I., Löchte S., Stoner S.A., Burkart C., Zhang Y., Miyauchi S., et al. STAT2 is an essential adaptor in USP18-mediated suppression of type I interferon signaling. *Nat Struct Mol Biol* 2017; 24 (3): 279–89. DOI: 10.1038/nsmb.3378
9. Козлова А.Л., Романенко Е.С., Бураков В.И., Дерипапа Е.В., Хомякова С.П., Ремизов А.Н. и др. Клинический случай интерферонопатии I типа: синдром Айкарди-Гутьерес. *Педиатрия* 2019; 98 (3): 257–65. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-257-265
10. Bousfiha A., Jeddane L., Picard C., Al-Herz W., Ailal F., Chatila T., et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol* 2020; 40 (1): 66–81.
11. Arjunaraja S., Snow A.L. Gain-of-function mutations and immunodeficiency: at a loss for proper tuning of lymphocyte signaling. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015; 15 (6): 533–8.
12. Hambleton S., Goodbourn S., Young D.F., Dickinson P., Mohammad S.M., Valappil M., et al. STAT2 deficiency and susceptibility to viral illness in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110 (8): 3053–8.

© 2021 ФГБУ «НИИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 20.05.2021
Принята к печати 01.07.2021

Контактная информация:
Александра Игоревна Пузикова,
студентка ФГАУ ВО «Первый Московский
государственный медицинский
университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России
(Сеченовский Университет)
Адрес: 119991, Москва,
ул. Трубецкая, 8-2
E-mail: puzikova_a_i@student.sechenov.ru

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHOI»
Received 20.05.2021
Accepted 01.07.2021

Correspondence:
Alexandra I. Puzikova,
Student at I.M. Sechenov First Moscow
State Medical University, Ministry of
Healthcare of the Russian Federation
Address: 8-2 Trubetskaya St.,
Moscow 119991, Russia
E-mail: puzikova_a_i@student.sechenov.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-140-144

Применение высокоэффективной жидкостной хроматографии в диагностике порфирий

А.И. Пузикова¹, Е.А. Литвин², Д.А. Кильдюшкин¹, А.Е. Друй²

¹ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Порфирии различаются по этапу синтеза гема, на котором происходит сбой, приводящий к накоплению промежуточных продуктов – порфиринов. Ввиду низкой специфичности клинических проявлений порфирий и латентного течения заболеваний их своевременная диагностика затруднена. В статье дается обоснование применения высокоэффективной жидкостной хроматографии в определении порфиринов. Метод пригоден к выявлению порфиринов в моче, крови и кале пациентов. Продемонстрированы примеры его работы.

Ключевые слова: порфирии, диагностика, высокоэффективная жидкостная хроматография, определение порфиринов

Пузикова А.И. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (3): 140–144. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-140-144

Application of high-performance liquid chromatography in porphyrias diagnostics

A.I. Puzikova¹, E.A. Litvin², D.A. Kildyushkin¹, A.E. Druy²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

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

Porphyrias are distinguished by the stage of heme synthesis at which a failure occurs, leading to the accumulation of intermediate products – porphyrins. Due to the low specificity of clinical manifestations of porphyria and the latent course of the disease, their timely diagnosis is difficult. This article substantiates the effectiveness of high-performance liquid chromatography method in the determination of porphyrins. The method is suitable for porphyrin determination in urine, blood and feces of patients. Examples of its work are shown.

Key words: porphyrias, diagnosis, high performance liquid chromatography, determination of porphyrins

Puzikova A.I., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (3): 140–144.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-140-144

Порфирии – группа гетерогенных заболеваний, вызванных дефектами ферментов биосинтеза гема. Как правило, порфирии – это результат врожденных дефектов, нежели приобретенных. Синтез гема (рисунки 1) – многостадийный процесс, и если на любом его этапе происходит сбой, он приводит к росту концентрации промежуточного продукта: порфиринов и/или их предшественников. Эти субстраты накапливаются в крови и тканях, усиленно выделяются с мочой и калом.

Порфирины – циклические тетрапиррольные соединения, и хотя они и не обладают биологической активностью, но являются достаточно сильными оксидантами и не могут эффективно выполнять функцию конечных продуктов: гема, билирубина, цитохромов печени [1].

Порфирии классифицируют по:

- ферменту, где происходит мутация, приводящая к накоплению аномального порфирина;
- симптоматике: неврологической или кожной;
- месту продукции (и накопления) аномального порфирина: печень или костный мозг [3].

Классификация порфирий представлена в таблице.

Распространенность острых порфирий насчитывает 7–12 на 100 000, по данным Национального гематологического сообщества. Они характеризуются прогрессирующим течением и преобладающим поражением нервной системы [4]. Все острые порфирии проявляются в эпизодах кризов, сопровождающихся мышечной слабостью (42–60%), гипертонией (36–54%) и тахикардией (28–80%). Абдоминальные симптомы включают в себя боль в животе (85–95%), тошноту и рвоту (43–88%), запор (48–84%) или диарею (5–12%) [5, 6].

Врожденная эритропоэтическая порфирия – очень редкое заболевание, на сегодняшний день выявлено и зарегистрировано всего около 150 случаев [7]. На 2004 г. выявлено 5 пациентов с порфирией, вызванной дефицитом АЛК-дегидратазы [8].

Среди острых порфирий чаще всего встречается острая перемежающаяся порфирия [9]. Обычно заболевание протекает в латентной форме: 90% носителей мутации в ферменте HMBS никогда не проявляют описанных симптомов [10].

Рисунок 1
Схема биосинтеза гема [2]

Figure 1
Heme biosynthesis [2]

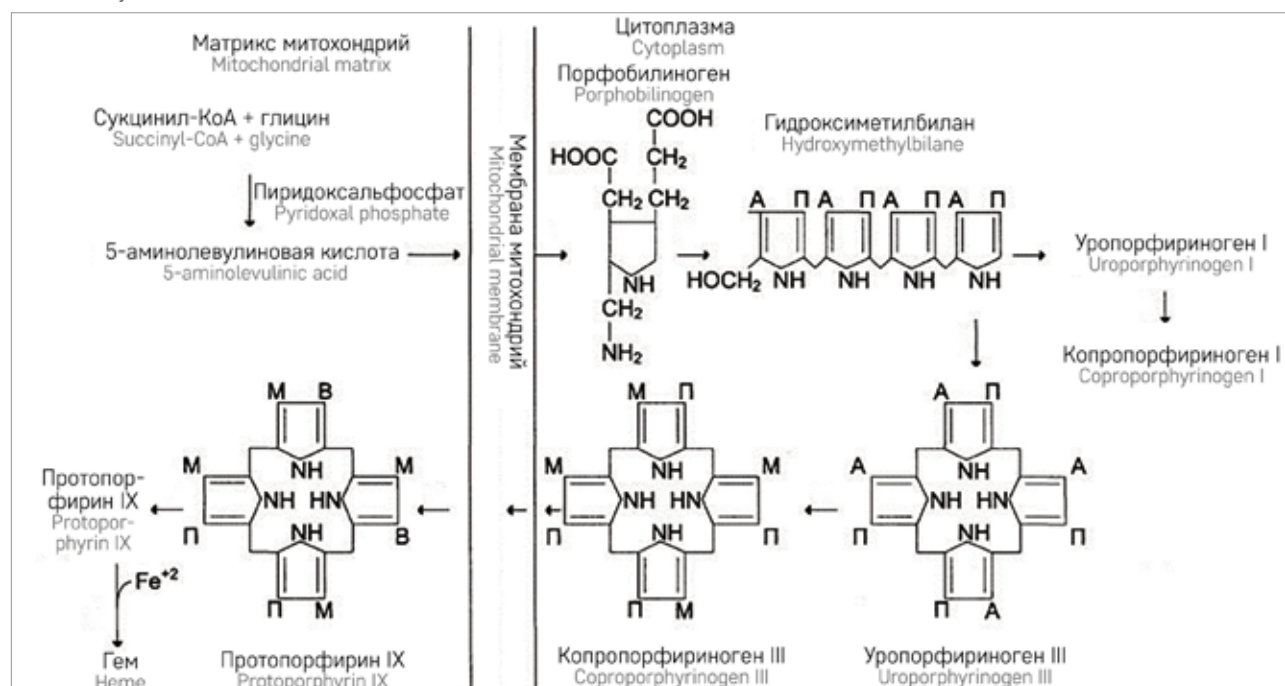


Таблица
Классификация порфирий [3]

Table
Classification of the porphyrias [3]

Название Name	Мутация в гене (обозначение) Mutated gene (symbol)	Острые симптомы Acute symptoms	Кожные симптомы Cutaneous symptoms
Порфирия, обусловленная дефицитом АЛК-дегидратазы Delta-aminolevulinic aciduria	АЛК-дегидратаза (ALAD) ALA dehydratase (ALAD)	+++	0
Острая перемежающаяся порфирия Acute intermittent porphyria	Гидроксиметилбилан-синтаза (HMBS) Hydroxymethyl-bilane synthase (HMBS)	+++	0
Врожденная эритропоэтическая порфирия Congenital erythropoietic porphyria	UROgen III-синтаза (UROS) UROgen III synthase (UROS)	0	+++
Порфирия кожная медленная Porphyria cutanea tarda	UROgen-декарбоксилаза (UROD) UROgen decarboxylase (UROD)	0	+
Наследственная копропорфирия Hereditary coproporphyria	COPROgen-оксидаза (CPOX) COPROgen oxidase (CPOX)	++	+
Вариетная порфирия Variegata porphyria	PROTOgen-оксидаза (PPOX) PROTOgen oxidase (PPOX)	++	+
Эритропоэтическая протопорфирия Erythropoietic Protoporphyria	Феррохелатаза Ferrochelatase	0	++
X-сцепленная доминантная протопорфирия X-linked dominant protoporphyria	Синтаза аминолевулиновой кислоты-2 Aminolevulinic acid synthase 2	0	++
Гепатоэритропоэтическая порфирия Hepatoerythropoietic porphyria	UROgen-декарбоксилаза (UROD) UROgen decarboxylase (UROD)	+	++

Врожденная эритропоэтическая порфирия и поздняя кожная порфирия лишены неврологической симптоматики.

Начало приступа печеночных порфирий провоцируют разнообразные факторы, не сводящиеся к единому критерию: воздействие липофильных ксенобиотиков и соединений (лаки, краски, органические растворители, пестициды), алкоголь, стресс, дефицит калорий, физические нагрузки, эндо- и экзогенные гормоны, а также сопутствующие инфекции [11]. Прием препаратов, ингибирующих цитохромы печени (вплоть до нестероидных противовоспалительных средств и пищевых продуктов,

наподобие грейпфрутового сока), также может спровоцировать эпизод. Дополнительный фактор риска для кожной медленной порфирии – перегрузка печени железом. В свою очередь, она также может быть вызвана злоупотреблением алкоголем, индукторами гемоксигеназы или вирусами гепатитов В и С [11]. Характерными симптомами кожной медленной порфирии являются огрубение кожи и появление на открытых участках (тыльная сторона рук, шея и лицо) пузырей с серозной жидкостью, эрозий, рубцов и гиперпигментации. Кожные симптомы (волдыри, гиперпигментация, рубцы, эрозия) никогда не возникают при острой перемежающейся и обусловленной

дефицитом АЛК-дегидратазы порфириях, а у 60% пациентов с variegate порфирией – это единственное проявление болезни [12].

В случае эритропоэтической протопорфирии часто (25%) встречается холелитиаз, образованный кристаллами из гидрофобного протопорфирина в гепатоцитах и желчных каналах. Печеночная недостаточность поражает 2–5% пациентов, у многих наблюдается дефицит железа с микроцитарной анемией и низким содержанием витамина Д [12].

X-сцепленная доминантная протопорфирия, гепатоэритропоэтическая порфирия и врожденная эритропоэтическая порфирия имеют характерный симптом: аномальную чувствительность к солнцу (фотодерматоз). Пребывание на свету (в том числе искусственном) вызывает сильную боль, жжение, отечность и зуд на подверженной излучению коже. Накапливающиеся в коже порфирины выступают как фотосенсибилизаторы [13]. Длительное или частое воздействие светом в случаях врожденной эритропоэтической порфирии и гепатоэритропоэтической порфирии приводит к образованию волдырей и последующему рубцеванию пораженных участков [14]. У пациентов с X-сцепленной доминантной протопорфирией и эритропоэтической протопорфирией пребывание на солнце вызывает острую жгучую боль и гиперемию кожи без образования рубцов, что затрудняет диагностику [15].

Клинически явные порфирии у детей встречаются крайне редко, лишь 5% пациентов с острой перемежающейся порфирией проявляют признаки в детстве [10]. Самому младшему пациенту было 3 года [16]. Развивающаяся также в детском возрасте гепатоэритропоэтическая порфирия имеет кожные проявления, сходные с врожденной эритропоэтической порфирией, но лишена отличительных признаков: спленомегалии и эритродонтии [17]. С 1969 г. зарегистрировано 34 случая гепатоэритропоэтической порфирии у детей [18].

Наиболее частые клинические проявления порфирий неспецифичны, что в совокупности с редкой встречаемостью и латентностью течения значительно осложняет своевременную диагностику и ухудшает прогноз заболевания. Более того, после приступов острых порфирий (в течение 2 сут) содержание предшественников гема приходит в норму [19]. В физиологических условиях остаточной активности фермента хватает для поддержания нормального гомеостаза гема, в этот период их анализ не имеет диагностической ценности.

Важное значение в постановке диагноза и установлении формы порфирии имеют определение содержания и разделение порфиринов, а также продуктов их неполного биосинтеза, т. е. их идентификация. В настоящее время для этого используют

комплекс лабораторных методов: биохимических, хроматографических и генетических. Биологическим материалом для большинства лабораторных методов служит разовая или суточная моча, реже кал, эритроциты и лимфоциты крови, плазма и сыворотка.

Генетические методы направлены на выявление поломок в генах, кодирующих ферменты биосинтеза гема: *HMBS* (OMIM#17600), *UROD* (OMIM#176100), *PPOX* (OMIM#176200), *CPOX* (OMIM#176300), *ALAD* (OMIM#612740), *UROS* (OMIM#263700). Молекулярно-генетические методы исследования должны использоваться для определения носительства герминального генетического варианта. Эти исследования, хотя и позволяют с высокой точностью верифицировать диагноз и установить характер генетического нарушения, приведшего к болезни, доступны не каждому лечебно-профилактическому учреждению. Они требуют дорогого и специального оборудования, а в качестве материалов используются фибробласты, лимфоциты и иногда биопсия печени [20]. Секвенирование занимает много времени: полный анализ выполняется в течение 2 мес.

Стандартный биохимический тест для обнаружения 5-аминолевулиновой кислоты и порфобилиногена в крови, моче, кале и крови при помощи реактива Эрлиха. В основе метода лежит реакция альдегида, входящего в состав реактива Эрлиха, с индол-содержащими соединениями (аминолевулиновая кислота и порфобилиноген) [21, 22]. Однако этот метод применяется лишь в скрининге острой перемежающейся порфирии [23].

Метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) для определения порфиринов также используется в диагностике порфирий [24]. Хроматография – аналитический метод разделения многокомпонентной смеси. Он основан на явлении сорбции–десорбции компонентов смеси между подвижной и неподвижной фазами. В жидкостной хроматографии неподвижной фазой выступает сорбент, а подвижной – жидкость, которая через этот сорбент движется вместе с исследуемым образцом. Разделение достигается за счет того, что компоненты пробы с разными скоростями взаимодействуют с сорбентом при направленном движении в подвижной фазе [25].

В ВЭЖХ в роли неподвижной фазы используется сорбент, спрессованный в колонки, в них помещают образец и под высоким давлением вымывают определенным растворителем, и соединения разной природы и строения с разной скоростью вымываются из колонки. Выделяют нормально-фазную и обращенно-фазную ВЭЖХ. Обращенно-фазная хроматография задействует гидрофобный сорбент: силикагель с привитыми углеводородными цепями C4, C18, а подвижной фазой выступает

смесь воды, спиртов, слабых кислот и буферных растворов [25].

Для анализа порфиринов в биологическом материале метод обращенно-фазной ВЭЖХ подходит, так как порфирины – это нелетучие соединения с умеренной полярностью, растворимые в воде и других полярных органических растворителях (ацетон, ацетонитрил, нитробензол, метанол) [26]. Разница в строении порфиринов (наличие карбоксильных групп в структуре и положение боковых радикалов в циклической части молекулы) влияет на физико-химические свойства этих соединений, в частности на растворимость в воде. По времени удерживания на ВЭЖХ-колонке можно судить о структуре порфиринов.

Порфирины поглощают излучение в видимой и ультрафиолетовой областях спектра и обладают характерными спектральными свойствами [19]. Их отличительным признаком, независимо от строения боковых цепей, является максимум поглощения при длине волны около 400 нм: полоса Core [27]. Диодная матрица – самый распространенный и бюджетный вариант детектора ультрафиолетовой лампы – может определять сигналы от этих соединений.

Более того, ВЭЖХ позволяет анализировать образцы в мягких условиях (от комнатной температуры до 60°C). Образцы биожидкостей человека требуют меньших затрат на пробоподготовку по сравнению с другими типами хроматографии, например газовой [25].

Метод ВЭЖХ позволяет проводить качественный анализ, опираясь на время удерживания на колонке, объем удерживания, изучение спектральных характеристик компонента (ультрафиолетовая детекция, масс-спектрометрия, инфракрасная спектроскопия и др.). Количественный анализ также возможен. Сигнал отделенного от остальных соединения соответствует определенной концентрации. Чем он выше (т. е. чем выше пик на хроматограмме), тем больше содержание компонента. Если есть внутренний стандарт, добавляемый к каждой пробе в известных концентрациях, то на его сигнал можно нормировать сигналы исследуемых соединений и тем самым получать более точное значение.

Существует несколько методик определения порфиринов в биоматериале при помощи ВЭЖХ. В соответствии с ранее опубликованной методикой [19, 24] в качестве внутреннего стандарта используется 2-винил 4-гидроксиметил-дейтеропорфирин IX. Этот ксенобиотик не встречается в организме человека, имеет сходное строение (следовательно, пробоподготовка действует на него так же, как и на остальные порфирины) и отделяется от других компонентов в выбранных условиях. Мезопорфирин IX не используется в качестве внутреннего стандарта, поскольку пациент может принимать его в лечебных целях [28]. Метод позволяет

идентифицировать 9 порфиринов плюс собственно гем и внутренний стандарт (рисунки 2–5).

Рисунок 2

Хроматограмма донорской мочи с добавлением внутреннего стандарта (1 – внутренний стандарт)

Figure 2
Chromatogram of the donor's urine sample with the addition of an internal standard (1 – internal standard)

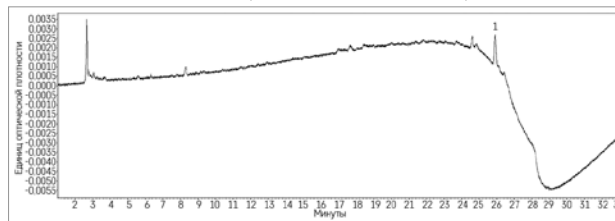


Рисунок 3

Хроматограмма донорской мочи с использованием стандартов: 1 – уропорфирин I; 2 – уропорфирин III; 3 – гептацикарбоксилпорфирин I; 4 – гексацикарбоксилпорфирин I; 5 – пентакарбоксилпорфирин I; 6 – копропорфирин I; 7 – копропорфирин III; 8 – внутренний стандарт; 9 – мезопорфирин IX; 10 – протопорфирин IX

Figure 3
Chromatogram of the donor's urine sample using the following standards: 1 – uroporphyrin I; 2 – uroporphyrin III; 3 – heptacarboxylporphyrin I; 4 – hexacarboxylporphyrin I; 5 – pentacarboxylporphyrin I; 6 – coproporphyrin I; 7 – coproporphyrin III; 8 – internal standard; 9 – mesoporphyrin IX; 10 – protoporphyrin IX

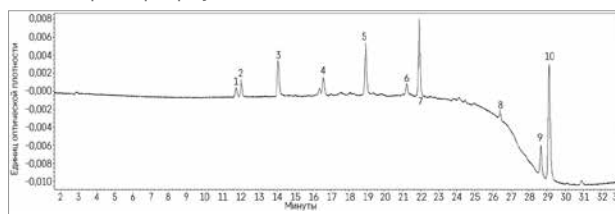


Рисунок 4

Хроматограмма мочи пациента с подозрением на уропорфирию: 1 – копропорфирин III; 2 – внутренний стандарт

Figure 4
Chromatogram of the urine of a patient with suspected uroporphyrin: 1 – coproporphyrin III; 2 – internal standard

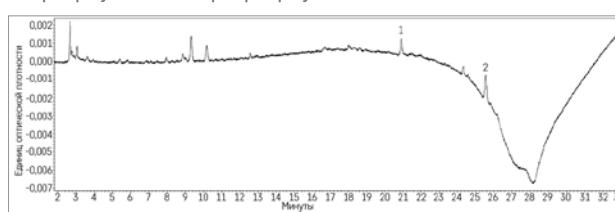
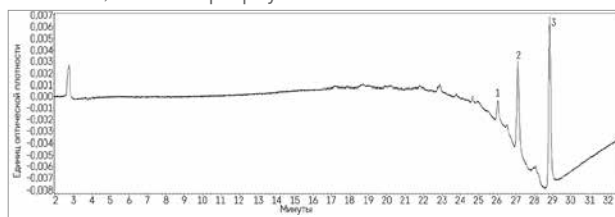


Рисунок 5

Хроматограмма плазмы крови пациента с врожденной эритропоэтической порфирией: 1 – внутренний стандарт; 2 – гем; 3 – мезопорфирин IX

Figure 5
Chromatogram of the blood plasma of a patient with congenital erythropoietic porphyria: 1 – internal standard; 2 – heme; 3 – mesoporphyrin IX



Хроматограммы демонстрируют хорошую селективность метода (все пики исследуемых соединений отделены друг от друга) и чувствительность. Пики, не имеющие диагностической ценности, не мешают определяемым соединениям и не влияют на их форму.

Метод позволяет работать с мочой или кровью пациентов и определять в ней порфирины. В зависимости от биоматериала отличается количество подготовительных операций: для мочи достаточно техники dilute & shoot (разведение образца и центрифугирование), плазма крови же требует более сложной очистки, куда входит и осаждение белков, и разведение пробы. Длительность анализа одного образца вне зависимости от использованного материала составляет 41 мин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Порфирии – редко встречающиеся заболевания, которые к тому же имеют либо неспецифическую симптоматику, либо протекают в латентной

форме. Вследствие этого своевременная диагностика порфирий затруднена. Существуют разные методы диагностики этой группы заболеваний, включающих в себя биохимические, ферментативные и генетические тесты. Тест с реактивом Эрлиха не позволяет определить более редкие формы порфирий. Генетические методы затратны и трудоемки. ВЭЖХ позволяет быстро и бюджетно определить порфирины в биологических жидкостях организма: плазме крови, моче, что делает данный метод весьма полезным в диагностике порфирий.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Puzikova A.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7848-8112>

Litvin E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6331-5339>

Kildyushkin D.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8807-2145>

Druy A.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>

Литература

1. Fratz E.J., Stojanovski B.M., Ferreira G.C. Toward Heme: 5-Aminolevulinic Synthase and Initiation of Porphyrin Synthesis. Handbook of Porphyrin Science, Heme Biochemistry, Vol 26. World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., Place Published; 2014, Pp. 3–68.
2. Биохимия: учебник для вузов. Под ред. Северина Е.С. 5-е изд. М.: 2009. 768 с.
3. Bissell D.M., Wang B. Acute Hepatic Porphyrin. J Clin Transl Hepatol 2015; 3 (1): 17–26.
4. Pischik E., Kauppinen R. Neurological manifestations of acute intermittent porphyria. Cellular and Molecular Biology (Noisy-Le-Grand, France), 2009; 55: 72–83.
5. Phillips J.D. Heme biosynthesis and the porphyrias. Mol Genet Metab 2019; 128 (3): 164–77.
6. Owusu S.K., Asamoah E.O., Ofori-Darko V.A. Acute intermittent porphyria. An often forgotten diagnosis in acute abdomen. West Afr J Med 1992; 11: 162–4.
7. Greer J.P., Foerster J., Lukens J.N., Rodgers G.M., Paraskevas F., Glader B. In: Wintrobe's clinical Hematology. 12th ed. Sylvia S., ed. Bottemley Porphyria; 2004. Pp. 1058–62.
8. Doss M.O., Stauch T., Gross U., Renz M., Akagi R., Doss-Frank M., et al. The third case of Doss porphyria (delta-amino-levulinic acid dehydratase deficiency) in Germany. J Inher Metab Dis 2004; 27 (4): 529–36.
9. Elder G., Harper P., Badminton M., Sandberg S., Deybach J.C. The incidence of inherited porphyrias in Europe. J Inher Metab Dis 2013; 36 (5): 849–57.
10. Balwani M., Singh P., Seth A., Debnath E.M., Naik H., Doherty D., et al. Acute Intermittent Porphyria in children: A case report and review of the literature. Mol Genet Metab 2016; 119: 295–9.
11. Pischik E., Kauppinen R. An update of clinical management of acute intermittent porphyria. Appl Clin Genet 2015; 8: 201–14.
12. Stein P.E., Badminton M.N., Rees D.C. Update review of the acute porphyrias. Br J Haematol 2017; 176 (4): 527–38.
13. Kakoullis L., Louppides S., Papachristodoulou E., Panos G. Porphyrins and photosensitivity: pathophysiology for the clinician. Postgrad Med 2018; 130: 673–86.
14. Anderson K.E., Lee C., Desnick R.J. Nelson Text Book of Pediatrics. 18th ed. Vol. 1. Philadelphia: Kliegman, Behrman, Jenson, Stanton, Saunders Elsevier; 2007. Pp. 645–7.
15. Woolf J., Marsden J.T., Degg T., Whatley S., Reed P., Brazil N., et al. Best practice guidelines on first-line laboratory testing for porphyria. Ann Clin Biochem 2017; 54 (2): 188–98.
16. Sykes R.M. Acute intermittent porphyria, seizures, and antiepileptic drugs: a report on a 3-year-old Nigerian boy. Seizure 2001; 10: 64–6.
17. Bhavasar R., Santoshkumar G., Prakash B.R. Erythrodontia in congenital erythropoietic porphyria. J Oral Maxillofac Pathol 2011; 15 (1): 69–73.
18. Puy H., Gouya L., Deybach J.C. Porphyrins. Lancet 2010; 375: 924–37.
19. Macours P. Improvement in HPLC separation of porphyrin isomers and application to biochemical diagnosis of porphyrias. Clin Chem Lab Med 2006; 44 (12): 1433–40.
20. Hindmarsh J.T. Enzyme assays and the porphyrias: which tissues and when indicated. Clin Dermatol 1998; 16: 245–50.
21. Mauzerall D., Granick S. The occurrence and determination of aminolevulinic acid and porphobilinogen in urine. J Biol Chem 1956; 219: 435–46.
22. Tietz N.W., Burtis C.A., Ashwood E.R. Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, 4th ed. Sanders Co; 2005.
23. Richard A. McPherson Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods: First South Asia Edition e-Book. Elsevier Health Sciences; 2017. P. 459.
24. Hindmarsh J.T., Oliveras L. Biochemical Differentiation of the Porphyrins Clin Biochem 1999; 32 (8): 609–19.
25. Бёккер Ю. Хроматография. Инструментальная аналитика: методы хроматографии и капиллярного электрофореза. Техносфера; 2009. С. 472.
26. Johnson P.M., Perkins S.L., Kennedy S.W. A high speed liquid-chromatographic method for measuring urine porphyrins. Clin Chem 1988; 34: 103–5.
27. Бриттон Г. Биохимия природных пигментов. Пер. с англ. – М.: Мир; 1986. С. 109.
28. Patel M., Day D.J. Metalloporphyrin class of therapeutic catalytic antioxidants. Trends Pharmacol Sci 1999; 20 (9): 359–64.

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-147-155

Лабораторные параметры системы гемостаза у пациентов с COVID-19

Е.А. Серёгина^{1,2}, Е.М. Кольцова^{1,2}, Ф.И. Атауллаханов^{1,2}, А.Г. Румянцев¹¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва²ФГБУН Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, Москва

Новая коронавирусная инфекция (в настоящее время классифицируемая как COVID-19), впервые выявленная в декабре 2019 г. в Ухане (Китайская Народная Республика), способствовала значительному росту смертности в мире. Помимо дыхательной недостаточности, которую развивают практически все пациенты с COVID-19, распространенным нарушением у них является коагулопатия. В настоящее время COVID-19 продолжает быть жизнеугрожающим заболеванием и требует новых разработок и решений для определения профилактических и лечебных стратегий. В исследованиях часто сообщается об аномалии баланса систем свертывания и фибринолиза при COVID-19, однако до сих пор не существует адекватного набора лабораторных тестов, которые бы смогли обеспечить диагностику коагулопатии при данном заболевании. В настоящем обзоре проведен анализ современных исследований, посвященных клиническим проявлениям коагулопатии при COVID-19, а также проведен анализ информативности лабораторных тестов гемостаза в отношении тяжести течения и клинических исходов при данном заболевании.

Ключевые слова: COVID-19, свертывание, коагулопатия, интегральные тесты гемостаза

Серёгина Е.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (3): 147–155. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-147-155

Laboratory parameters of hemostasis in patients with COVID-19

Е.А. Seregina^{1,2}, Е.М. Koltsova^{1,2}, F.I. Ataulakhov^{1,2}, A.G. Rumyantsev¹¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow²Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences, Moscow

The new coronavirus infection (currently classified as COVID-19), first identified in December 2019 in Wuhan, China, has contributed to a significant increase in global mortality. Coagulopathy is a common disorder in COVID-19 patients, which develops in parallel with respiratory failure. Currently, COVID-19 continues to be a life-threatening disease and requires new developments and solutions to define preventive and curative strategies. Studies often report an abnormality in the balance of coagulation and fibrinolytic systems in COVID-19, but there is still no adequate set of laboratory tests that could provide a diagnosis of coagulopathy in COVID-19. This review analyzes current studies on the clinical manifestations of COVID-19 coagulopathy, and also analyzes the informativeness of laboratory hemostasis tests in relation to the severity of the disease and clinical outcomes.

Key words: COVID-19, coagulation, coagulopathy, integral hemostasis tests

Seregina E.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (3): 147–155. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-147-155

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызванная вирусом SARS-CoV-2, продолжает быть жизнеугрожающим заболеванием и требует новых разработок и решений для определения профилактических и лечебных стратегий. Одной из основных проблем этого заболевания является большое число пациентов, нуждающихся в расширенной респираторной поддержке из-за развития пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома, поскольку легкие являются основной, хотя и не единственной, мишенью вируса. Молекулярные механизмы, патогенные факторы и все типы клеток-мишеней при инфекции SARS-CoV-2 все еще не изучены, но предполагается, что развитие гиперактивного иммунного ответа и параллельное

развитие нарушений свертывания играют основную роль в течении болезни, прогнозе и развитии осложнений [1, 2]. Наряду с дыхательной недостаточностью, которая развивается практически у всех пациентов с COVID-19, а также нарушением работы иммунного ответа основным осложнением у таких больных является гиперкоагуляция, проявляющая себя клинически в виде тромбозмболии легочной артерии (ТЭЛА) и тромбозов различной локализации [3, 4]. На фоне клиники тромботических осложнений экспертами Международного общества тромбоза и гемостаза (ISTH), а также экспертами Министерства здравоохранения Российской Федерации были опубликованы рекомендации по терапии и диагностике нарушений свертывания у больных COVID-19,

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 21.09.2020

Принята к печати 02.02.2021

Контактная информация:

Кольцова Екатерина Михайловна, ведущий научный сотрудник лаборатории трансляционной медицины ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, заместитель директора по науке–ученый секретарь ФГБУН Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: ekaterina_koltsova@bk.ru

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 21.09.2020

Accepted 02.02.2021

Correspondence:

Ekaterina M. Koltsova, leading researcher of the Laboratory of Translational Medicine, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Deputy Director of Science–Scientific Secretary of the Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Science
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: ekaterina_koltsova@bk.ru

в которых предлагается применение как минимум профилактических доз нефракционированного или низкомолекулярного (НМГ) гепарина у всех пациентов с данным заболеванием или же использование в качестве антитромботической терапии прямых пероральных антикоагулянтов: ривароксабан в дозе 10 мг 1 раз в сутки или апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки. В качестве препарата второй линии может рассматриваться дабигатран этексилат. Кроме того, пациентам показан регулярный скрининг таких показателей коагулограммы, как активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), уровень фибриногена и Д-димеров [5, 6]. Несмотря на наличие большого количества исследований, отмечающих высокий процент тромботических осложнений различной локализации у пациентов с COVID-19, до сих пор не выработаны единые критерии назначения антикоагулянтной профилактики и терапии, хотя необходимость применения антитромботической терапии не вызывает вопросов в мировом сообществе. На данном этапе принято решение назначать антикоагулянтную терапию уже при амбулаторном лечении, однако ее продолжительность также остается под вопросом [6]. Сообщается о возможных тромботических осложнениях, несмотря на антитромботическую профилактику [7], это говорит о том, что помимо применения лекарственных средств необходим адекватный лабораторный мониторинг состояния гемостаза у пациентов.

Клинические проявления тромбгеморрагического характера при COVID-19 до и после начала рутинного применения антикоагулянтов

Большое количество исследований сообщает о наличии различной клиники тромбозов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Большинство исследований касается пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), однако есть работы, отмечающие наличие тромбгеморрагических осложнений и у пациентов обычных терапевтических отделений.

В исследование Cui и соавт. [8] был включен 81 пациент с пневмонией, вызванной COVID-19, поступивший в ОРИТ. Средний возраст пациентов был 59,9 года (32–91 год), из них 44 (54%) женщины. У 33 (41%) пациентов имелись хронические заболевания, включая гипертензию, диабет, ишемическую болезнь сердца. Пациенты не получали никаких антикоагулянтов. У 20 (25%) больных с тяжелой пневмонией развился тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижней конечности, 8 из них впоследствии погибли из-за прогрессирования COVID-19.

Однако даже после начала профилактики антикоагулянтами в терапевтических отделениях и ОРИТ

частота тромботических осложнений снизилась не сильно, оставаясь высокой даже у пациентов терапевтических отделений. В исследование Middeldorp и соавт. [9] были включены 198 пациентов, 75 (38%) из которых поступили в ОРИТ. Профилактика тромбоза была начата у 167 (84%) больных, в то время как у 19 (9,6%) была продолжена антикоагулянтная терапия по сопутствующим показаниям, которые присутствовали на момент поступления (например, мерцательная аритмия). Двадцать девять (15%) больных на момент поступления получали антиагрегантную терапию. Пациенты терапевтического отделения получали профилактику тромбоза с использованием надропарина 2850 МЕ 1 раз в день или 5700 МЕ для лиц с массой тела ≥ 100 кг. Начиная с середины исследования пациенты ОРИТ получали двойную дозу надропарина по сравнению с больными терапевтических отделений: надропарин 2850 МЕ 2 раза в день для лиц с массой тела < 100 кг и 5700 МЕ 2 раза в день для пациентов с массой тела ≥ 100 кг. За медианное время наблюдения (7 дней) у 39 (20%) пациентов были диагностированы венозные тромбозомболические осложнения (ВТЭО). ВТЭО включали ТЭЛА с/без ТГВ у 13 (6,6%) пациентов, проксимальный ТГВ у 14 (7,1%), дистальный ТГВ у 11 (5,6%) и ТГВ верхней конечности у 1 (0,5%). ВТЭО были симптоматическими у 25 (13%) больных и выявлены случайно или путем скрининга у 14 (7,1%). Наличие ВТЭО было ассоциировано с повышенной летальностью (отношение рисков (ОР) 2,4; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,02–5,5). Кумулятивная частота ВТЭО была выше у пациентов ОРИТ (26% (95% ДИ 17–37), 47% (95% ДИ 34–58) и 59% (95% ДИ 42–72) на 7-й, 14-й и 21-й дни соответственно), чем в терапевтических отделениях (5,8% (95% ДИ 1,4–15), 9,2% (95% ДИ 2,6–21) и 9,2% (95% ДИ 2,6–21) на 7-й, 14-й и 21-й дни соответственно). Риск ВТЭО у пациентов ОРИТ не снизился после перехода на двойную профилактическую дозу надропарина (41% против 58%). Среди 123 пациентов с COVID-19, поступивших в терапевтические отделения, у 4 (3%) были диагностированы симптоматические ВТЭО, несмотря на профилактику тромбоза. Примечательно, что ни у одного из 19 пациентов, продолжающих антикоагулянтную терапию, которую они получали по другим показаниям, не развились ВТЭО. Во французском исследовании Helms и соавт. [10] были обследованы 150 пациентов ОРИТ, получавших профилактические и терапевтические дозы НМГ, обнаружено всего 64 артериальных и венозных тромботических события, из которых большую часть составляли ТЭЛА (встречаемость в исследуемой когорте составила 16,6%). В работе Klok и соавт. [11] кумулятивная встречаемость тромботических событий составила 31% (95% ДИ 20–41), из которых по ультразвуковому исследованию

дованию или компьютерной ангиографии легочной артерии были выявлены венозные тромбозы в 27% случаев (95% ДИ 17–37) и артериальные тромбозы в 3,7% случаев (95% ДИ 0–8,2). ТЭЛА была самым частым тромботическим осложнением ($n = 25$, 81% всех тромботических событий).

Тем не менее все же стоит отметить, что макротромбозы (ТГВ, ТЭЛА, ишемические инсульты, инфаркты) не являются основным компонентом смертности при COVID-19. Данные аутопсий погибших пациентов не всегда выявляют ТГВ нижних конечностей или какой-либо макроскопически очевидной ТЭЛА. Тромбоцитарно-фибриновые тромбы встречаются в 80–100% легких, исследованных при вскрытии [12, 13]. Исследование Komtoss и соавт. [14] показало, что основные патоморфологические изменения состоят из микротромбозов альвеолярных капилляров со связанной с ними очаговой экссудацией фибрина в альвеолы, развивающейся, по-видимому, в результате повреждения микрососудов. Эти данные свидетельствуют о том, что микрососудистое легочное кровообращение повреждается на ранней стадии COVID-19 и что это важный патофизиологический механизм при прогрессировании заболевания до клинически тяжелого.

Обширные кровотечения на фоне COVID-19 встречаются нечасто. В исследовании Al-Samkari и соавт. [15] общая частота кровотечений и частота обширных кровотечений составили 4,8% (95% ДИ 2,9–7,3) и 2,3% (95% ДИ 1,0–4,2) соответственно. У больных в критическом состоянии частота обширных кровотечений составила 5,6% (95% ДИ 2,4–10,7). Исследование Paranjpe и соавт. [16] выявило, что среди тех, кто не получал антикоагулянты, у 38 (1,9%) пациентов были случаи кровотечения по сравнению с 24 (3%) больными, получающими антикоагулянты, однако разница между группами была недостоверной ($p = 0,2$). Из 24 пациентов, у которых были случаи кровотечения на антикоагулянтах, у 15 (63%) они наблюдались после начала терапии антикоагулянтами и у 9 (37%) – до начала терапии антикоагулянтами. Случаи кровотечения были более частыми среди интубированных пациентов (30/395; 7,5%), чем среди неинтубированных (32/2378; 1,35%).

Лабораторная оценка состояния системы гемостаза у пациентов с COVID-19

Большое количество исследований посвящено стандартной коагулограмме при новой коронавирусной инфекции. Широко исследованы стандартные времена свертывания: АЧТВ и ПВ. Вне гепаринотерапии при госпитализации у большинства больных COVID-19 наблюдались нормальные значения АЧТВ и легкое удлинение показателей ПВ, часть авторов делают выводы, что критическое удлинение ПВ

влияет на исход лечения пациента, что ассоциировано с развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания [17–22]. При сравнении АЧТВ в группах с легким и тяжелым течением заболевания часть исследователей сообщает об отсутствии разницы между группами [1, 17–20, 23], в то время как часть других – о наличии различий с тенденцией к удлинению в группе с тяжелым течением инфекции [24, 25]. В работе Wu и соавт. [23] сравнивается группа выживших и группа погибших пациентов с COVID-19: показана статистически значимая разница в показателях АЧТВ при поступлении (29,6 с против 24,1 с соответственно, $p = 0,04$), причем тенденция к удлинению АЧТВ наблюдалась, наоборот, у выживших пациентов с COVID-19. В этой же работе [23] описано сравнение пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом и без осложнений, отличий по АЧТВ между группами таких пациентов не найдено ($p = 0,13$).

Довольно мало статей, где авторы публикуют результаты измерения тромбинового времени (ТВ), это, скорее всего, связано с тем, что оно значимо не отличалось у пациентов с новой коронавирусной инфекцией от контрольных значений [17, 21]. Nap и соавт. [17] сообщают, что при сравнении пациентов в легком, тяжелом и критическом состоянии различий в ТВ между группами не обнаружено, при сравнении с контрольной группой отличалась группа пациентов в критическом состоянии: ТВ в ней было несколько укорочено (в среднем 18,34 с против 16,54 с соответственно, $p < 0,001$).

В большинстве исследований указано, что ПВ удлинено как у пациентов с COVID-19, находящихся в ОРИТ [18, 26], так и у больных, не получавших лечения в реанимации [19, 20, 27–29]. Кроме того, в большинстве литературных источников показано различие ПВ между группами тяжелых пациентов и больных с легким течением инфекции [18, 23, 24], а также статистически значимая разница ПВ выживших и погибших пациентов с COVID-19 [20, 22]. Однако в нескольких публикациях сообщается о нормальных значениях ПВ у больных с новой коронавирусной инфекцией [17, 23, 30] и одновременно об отсутствии различий между группами тяжелых и легких пациентов [17], а также группами выживших и погибших [21, 23].

Как уже отмечалось, диссеминированное нарушение свертывания крови, которое развивается при новой коронавирусной инфекции, имеет другие динамические параметры и значительно отличается от септического диссеминированного внутрисосудистого свертывания [31–35], для которого характерны драматические удлинения показателей АЧТВ и ПВ при стадии коагулопатии потребления, при которой развиваются кровотечения. Таким образом,

стандартные тесты свертывания не показали себя критериями для оценки состояния свертывания у пациентов с коронавирусной инфекцией как на фоне терапии, так и при поступлении до начала лечения. Многие авторы надеялись, что изменение концентрации фибриногена как белка острой фазы воспаления поможет в выделении групп риска среди пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Однако концентрации фибриногена были повышены во всех группах пациентов, с тяжелым и стандартным течением инфекции, без статистически значимой разницы как между группами по тяжести [17, 36, 37], так и между погибшими/выжившими [38].

Концентрация естественных антикоагулянтов также исследована: в литературе сообщается о снижении антитромбина III (АТIII) у части пациентов и о том, что у многих больных его уровень находится на нижней границе нормальных значений [2, 17, 26, 30, 35]. Концентрация АТIII значимо не отличалась между группами пациентов в легком, тяжелом и критическом состоянии в исследовании Нап и соавт. [17], однако данный показатель отличался у больных COVID-19 в целом и у группы здоровых добровольцев ($85,46 \pm 14,43\%$ против $98,82 \pm 12,91\%$ соответственно; $p < 0,001$). Наоборот, Nougier и соавт. [39] показали различия в концентрации АТIII между группами тяжелых реанимационных пациентов и больных, не требующих лечения в ОРИТ: $87 \pm 28\%$ против $106 \pm 14\%$ соответственно ($p = 0,016$). При сравнении групп выживших и погибших пациентов с COVID-19 Tang и соавт. [22], несмотря на тенденцию к общему снижению АТIII в группе погибших, сообщают об отсутствии различий: в группе выживших АТIII в среднем составил 91%, а в группе погибших – 84% ($p = 0,096$), в то время как von Meijenfeldt и соавт. [38] сообщают о достоверном снижении АТIII в группе погибших пациентов. Также в качестве поиска адекватных маркеров состояния гемостаза исследованы активность естественного антикоагулянта протеина С (РС) и прокоагулянтного фактора FVIII у пациентов с COVID-19. Авторы [30] сообщают, что активность фактора FVIII была значительно повышена у пациентов с новой коронавирусной инфекцией и у 7 из 10 больных составила более 400% (выше уровня чувствительности прибора) при норме 50–200%. При этом активность РС была снижена – $104 \pm 40\%$ при норме 83–168%. Von Meijenfeldt и соавт. [38] и Nougier и соавт. [39] сообщают об аналогичном повышении концентрации FVIII, как и Panigada и соавт. [26], которые также отмечают повышение фактора фон Виллебранда (vWF) у тяжелых пациентов с новой коронавирусной инфекцией на искусственной вентиляции легких. Это дополнительно доказывает развитие эндотелиальной дисфункции, так как vWF депонируется в клетках эндотелия в

тельцах Вайбеля–Паладе, и его концентрация растет в кровотоке в ответ на повреждение клеток сосуда. Интересно, что Panigada и соавт. [26] в противовес Tabatai и соавт. [30] сообщают о легком повышении РС у тяжелых пациентов с COVID-19, но одновременно с крайне низкой активностью протеина S (PS) (в среднем 69 Ед/дл, разброс 33–109 Ед/дл). Von Meijenfeldt и соавт. [38] отмечают отсутствие разницы по активности FVIII между группами больных с тяжелым и легким течением COVID-19, а также между погибшими и выжившими пациентами.

Самым значимым маркером, ассоциированным с тяжестью течения COVID-19 и смертью, называют Д-димер [17–19, 22, 24, 40]. Согласно Billet и соавт. [40], более высокие уровни Д-димера были напрямую связаны с повышенной смертностью ($p < 0,0001$). Кроме того, анализ показал, что у больных с тяжелым течением значения Д-димера статистически значимо выше, чем у пациентов с более легкими формами COVID-19 [18, 19, 24, 28, 35], а также критически высокие уровни Д-димера ассоциированы с повышенным риском смерти [22, 23]. Leonard-Lorant и соавт. [41] провели анализ 106 пациентов с COVID-19 с подозрением на ТЭЛА, которая была подтверждена с помощью ангиографического исследования легких у 32 (30%) больных. Однако многие авторы упоминают, что из-за низкой специфичности этот тест сложно использовать как маркер точного предсказания развития тромботических осложнений. Так как повышенные уровни Д-димера не всегда указывают именно на развивающийся тромбоз: Д-димер может являться маркером лизиса фибринового сгустка, не проявившего себя в виде наложения и реального тромба, а также может повышаться неспецифически при наличии ряда печеночных и почечных заболеваний, при травмах, диабете или беременности. Концентрации прочих маркеров свертывания (тромбин-антитромбинового комплекса, плазмин-антиплазминового комплекса, фрагментов протромбина 1 и 2) в целом повышены у больных по сравнению со здоровыми, однако не коррелируют с тяжестью заболевания [38, 42].

Изучение литературных данных показывает, что единой динамики показателей стандартной коагулограммы у пациентов с различной степенью тяжести COVID-19 не наблюдается, в том числе совокупность этих тестов не дает ответа о группах риска развития гемостазиологических осложнений у больных на фоне течения новой коронавирусной инфекции. Двумя наиболее эффективными показателями, изменяющимися у критических пациентов, являются ПВ и концентрация Д-димера.

В последнее время в клинической практике все чаще применяются интегральные тесты оценки системы гемостаза, которые дают объектив-

зацию сложному динамическому процессу свертывания крови и более приближены к его течению *in vivo*.

Тромбоэластография (ТЭГ) и тромбоэластометрия (РОТЭМ) основаны на измерении вискози-эластоупругих свойств крови и оценке формирования сгустка. В настоящее время опубликовано несколько работ, описывающих опыт применения ТЭГ и РОТЭМ для пациентов с тяжелой формой COVID-19 в условиях интенсивной терапии [26, 39, 43–48]. Panigada и соавт. [26] показали гиперкоагуляцию по показателям ТЭГ у 24 пациентов с COVID-19 в ОРИТ. Они отметили, что время реакции (R) и время образования сгустка (k) были короче, чем у контрольной группы у 50% и 83% тяжелых пациентов соответственно. Значения угла α и максимальной амплитуды (МА) были выше, чем у контрольной группы у 72% и 83% пациентов с COVID-19 соответственно, тогда как лизис сгустка через 30 мин (LY-30) был ниже у 100% больных COVID-19. Аналогичные результаты наблюдались у Maatman и соавт. [43] и Wright и соавт., [47], которые с использованием ТЭГ показали известную COVID-19-ассоциированную гиперкоагуляцию, а также нарушение фибринолиза (определяется при LY-30 < 0,8%) у 12 и 44 пациентов соответственно [47], поступивших в ОРИТ. Было обнаружено, что пациенты с гиперкоагуляцией и нарушениями фибринолиза по ТЭГ имеют более высокую частоту и меньшее время до эпизода венозной тромбоэмболии (40% у пациентов с изменениями против 5% у больных без нарушения фибринолиза, $p = 0,013$) [47]. Аналогично, Mortus и соавт. [45] обнаружили укорочение k, увеличение угла α или высокое значение МА в ТЭГ у 19 из 21 пациента, поступившего с тяжелой формой COVID-19. Очень схожие данные представляют Patel и соавт. [46] в исследовании ТЭГ с добавлением каолина и гепариназы. Они отмечают, что тяжелые пациенты с COVID-19 характеризуются значимым повышением МА, несмотря на применение терапии НМГ. Также 74% пациентов с COVID-19, включенных в это исследование [46], при постановке теста ТЭГ-функциональный фибриноген (вариант с добавлением ингибиторов агрегации тромбоцитов), использованный авторами для оценки вклада фибриногена в гиперкоагуляцию при новой коронавирусной инфекции, имели МА выше нормального диапазона. В исследовании Mitrovic и соавт. [49] проводилось сравнение параметров РОТЭМ у пациентов с различной тяжестью заболевания и было выявлено, что степень гиперкоагуляции коррелирует с тяжестью. Еще одно исследование состояния гемостаза с помощью интегральных тестов проведено Nougier и соавт. [39]. Авторы сообщают об изменении параметров РОТЭМ: увеличении прочности сгустка MCF и скорости роста сгустка alpha-angle у пациентов с

подтвержденным диагнозом COVID-19, но при этом статистически значимое различие между группой пациентов с тяжелым течением в ОРИТ и группой больных, не требующих реанимационных мероприятий, отсутствует ($p > 0,05$). Также в этой работе [39] используется тест генерации тромбина (ТГТ), авторы отмечают, что пиковая концентрация тромбина (Peak) и эндогенный тромбиновый потенциал (ЭТП) находились в нормальном диапазоне, также статистически значимая разница между группой реанимационных пациентов и группой больных с легким течением наблюдается только по максимальной концентрации тромбина ($p = 0,004$). В обсуждении авторы отмечают, что тест ТГТ не предполагал нейтрализации гепарина в отличие от РОТЭМ, все пациенты находились на терапии НМГ со значением анти-Ха-активности $0,35 \pm 0,20$ МЕ/мл, что соответствовало ожидаемому профилактическому диапазону. В обсуждении сказано, что ожидаемые значения ТГТ, как правило, находятся в гипокоагуляции при данной терапии НМГ, однако у пациентов с COVID-19 параметры ЭТП и Peak лишь нормализовались. В исследование Morena-Barrio и соавт. [50] были включены 127 госпитализированных пациентов с подтвержденной инфекцией COVID-19, 24 – с SARS-CoV-2-отрицательной пневмонией и 12 здоровых добровольцев. Несмотря на постоянное использование гепаринотерапии, у пациентов с COVID-19 ТГТ в среднем был такой же, как у здоровых добровольцев. У больных COVID-19 лагтайм в ТГТ положительно коррелировал с маркерами воспаления (С-реактивным белком, интерлейкином-6) и Д-димером, в то время как ЭТП обратно коррелировал с Д-димером и маркером разрушения клеток (лактат-дегидрогеназой) и положительно коррелировал с уровнем фибриногена. Пациенты с глубоким снижением ЭТП ассоциированы с высоким риском смерти. Кривая ROC-анализа и модель Каплана-Майера показали, что отношение Д-димер/ЭТП было связано с внутрибольничной смертностью (ОР 2,5; $p = 0,006$) и с возникновением серьезных осложнений, в том числе тромбозов (ОР 2,38; $p = 0,004$).

Granjes и соавт. [44] применяли вариант ТЭГ для ведения 72 пациентов с COVID-19 во время лечения с применением антикоагулянтной терапии, 28 больных получали ту же терапию, однако она не контролировалась с помощью ТЭГ. Все пациенты начинали со стандартной профилактической дозы эноксапарина натрия. ТЭГ выполнялась пациентам каждые 48–72 ч. Для коррекции терапии авторы ориентировались на комбинацию из 2 параметров: R, которое в основном зависит от плазменного звена свертывания, и МА, которая позволяет оценить функцию тромбоцитов, фибриноген и плотность сгустка. Авторы разработали систему: увеличение дозы эноксапарина на 0,25 мг/кг при $R < 4,5$, а также добавление анти-

агрегантной терапии при МА более 45, уменьшение дозы эноксапарина на 0,25 мг/кг при $R > 6$, а также сохранение антикоагулянтной терапии на прежнем уровне при R от 4,5 до 6 или при удлинении R , но МА более 45. Хотя Д-димер, С-реактивный белок и ферритин были значительно повышены у пациентов с тяжелым течением болезни (погибшие, больные с острым повреждением почек, легочной недостаточностью): эти параметры не различались между группами, которые вели с помощью ТЭГ и на стандартной терапии. Гиперактивность тромбоцитов, выявленная с помощью МА > 50 , независимо от наличия тромбоцитоза была связана с тромботическими и ишемическими осложнениями, глубокая тромбоцитопения (количество тромбоцитов $< 100\,000/\text{мкл}$) была чаще у пациентов, которые погибли. Больные, не управляемые алгоритмом изменения антикоагулянтной терапии с помощью ТЭГ, имели повышенный риск

последующей искусственной вентиляции легких (ОР 10,9; $p < 0,0001$), риск острого повреждения почек (ОР 2,3; $p = 0,0017$), риск необходимости диализа (ОР 7,8; $p < 0,0001$) и риск смерти (ОР 7,7; $p < 0,0001$). Семнадцать (60,7%) из 28 пациентов без контроля ТЭГ и изменения антикоагулянтной терапии погибли по сравнению с 4 (5,6%) из 72 больных с изменением терапии на основании результатов ТЭГ ($p < 0,0001$). Авторы показали, что алгоритм антикоагулянтного и антиагрегантного лечения на основании результатов ТЭГ снизил смертность на 82% ($p = 0,0002$).

Результаты предварительного исследования Бовт и соавт. [51] показали, что динамический индекс скорости роста сгустка находится в области сильной гиперкоагуляции в большем проценте случаев у погибших пациентов по сравнению с выжившими.

Показатели тестов гемостаза при COVID-19 обобщены в таблице.

Таблица
Показания лабораторных тестов гемостаза при COVID-19

Table

Hemostasis laboratory test parameters in COVID-19

Лабораторный показатель Laboratory parameter	COVID-19 в целом vs здоровые COVID-19 vs healthy	Источники References	Тяжелое течение vs легкое/ среднее течение Severe vs mild/moderate COVID-19	Источники References	Погибшие vs выжившие Nonsurvivors vs survivors	Источники References
1	2	3	4	5	6	7
Коагулограмма Clotting tests						
АЧТВ APTT	Нет различий No difference	[17–22]	Нет различий No difference	[1, 17–20, 23]	Укорочение Shortening	[23]
			Удлинение Elongation	[24, 25]		
ПВ PT	Нет различий No difference	[17, 23, 30]	Нет различий No difference	[17]	Нет различий No difference	[21, 23]
	Удлинение Elongation	[19, 20, 27–29]	Удлинение Elongation	[18, 23, 24]	Удлинение Elongation	[20, 22]
ТВ TT	Нет различий No difference	[17, 21]	В целом различий нет, может наблюдаться укорочение у пациентов в критическом состоянии No difference in general, but may be shortened in critically ill patients	[17]	–	
Белки системы свертывания/системы фибринолиза Coagulation/fibrinolysis proteins						
Fg	Повышение Increase	[17, 36, 37]	Нет различий No difference	[17, 36, 37]	Нет различий No difference	[38]
АТIII	Нижняя граница нормы либо снижен The lower limit of the reference range or decrease	[2, 17, 26, 30, 35]	Нет различий No difference	[17]	Нет различий No difference	[22]
			Снижение Decrease	[39]	Снижение Decrease	[38]
PC	Снижение Decrease	[30]	–		–	
PS	Снижение Decrease	[26]	–		–	
FVIII	Повышение Increase	[38, 57–59]	Нет различий No difference	[38]	Нет различий No difference	[38]
FVII	Снижение Decrease	[42]	Нет различий No difference	[42]		
vWF	Повышение Increase	[42, 58]	Повышение у пациентов на искусственной вентиляции легких Increase in patients on artificial lung ventilation	[26]	Повышение Increase	[38]
ADAMTS-13	Снижение Decrease	[38, 42]	Снижение Decrease	[38]	Снижение Decrease	[38]
PAI-1	Повышение Increase	[38]	Нет различий No difference	[38]	–	

1	2	3	4	5	6	7
Маркеры свертывания Clotting markers						
Д-димер D-dimers	Повышение Increase	[17–19, 22, 24, 40]	Повышение Increase	[18, 19, 24, 28, 35]	Нет различий No difference	[38]
					Повышение Increase	[19, 22, 40]
TAT	Повышение Increase	[38, 42]	Повышение Increase	[38]	Нет различий No difference	[38]
PAP	Повышение Increase	[38, 42]	Нет различий No difference	[38]	Нет различий No difference	[38]
F1+2	Нет различий No difference	[42]	Нет различий No difference	[42]	–	
Интегральные тесты гемостаза Integral hemostasis tests						
ТЭГ/РОТЭМ TEG/ROTEM	Гиперкоагуляция и гипофибринолиз Hypercoagulation and hypofibrinolysis	[43, 47, 58, 59]	Гиперкоагуляция Hypercoagulation	[49]	Гипокоагуляция в ТЭГ – предиктор летального исхода, однако это может быть связано с более высокодозной антикоагулянтной терапией TEG hypocoagulation is a predictor of patient death, but it may be associated with higher-dose anticoagulant therapy	[49]
	Нет отличий от нормы у нетяжелых пациентов No difference in non-severe patients	[42]	Нет различий No difference	[59]		
ТГТ TGT	Показания в пределах нормы, несмотря на назначенные антикоагулянты Indications are within reference range, despite the prescribed anticoagulants	[50, 59]	Нет различий No difference	[38]	Гипокоагуляция в ТГТ – предиктор летального исхода, однако это связано с более высокодозной антикоагулянтной терапией (параметры коррелируют с анти-Ха) Hypocoagulation in TGT is a predictor of patient death, but this is associated with higher-dose anticoagulant therapy (parameters correlate with anti-Xa)	[38]
	Гиперкоагуляция Hypercoagulation	[38, 60]				
Тромбодинамика Thrombodynamics	–		–		Индекс скорости роста сгустка сдвинут в гиперкоагуляцию Clot growth rate index is shifted to hypercoagulation	[51]

Примечание. Fg – фибриноген; FVIII – фактор свертывания VIII; FVII – фактор свертывания VII; PAI-1 – активатор ингибитора плазмина-1; ADAMTS-13 – протеаза, расщепляющая vWF; TAT – тромбин-антитромбиновый комплекс; PAP – плазмин-антиплазминовый комплекс; F1 + 2 – фрагмент протромбина 1 и 2.

Note. APTT – activated partial thromboplastin time; PT – prothrombin time; TB – thrombin time; ATIII – antithrombin III; Fg – fibrinogen; PC – protein C; PS – protein S; FVIII – coagulation factor VIII; FVII – coagulation factor VII; vWF – von Willebrand factor; PAI-1 – plasmin inhibitor activator-1; ADAMTS-13 – protease that cleaves von Willebrand factor; TAT – thrombin-antithrombin complex; PAP – plasmin-antiplasmin complex; F1 + 2 – prothrombin fragment 1 and 2; TEG – thromboelastography; ROTEM – rotational thromboelastometry; TGT – thrombin generation test.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из-за очень высокой частоты тромбозомболических осложнений, а также из-за возникновения микротромбозов в легких, которые сложно визуализировать, несмотря на стандартную антикоагулянтную профилактику, у тяжелых пациентов с инфекцией COVID-19 с повышенным уровнем Д-димера [52–56] могут случаться повторные осложнения или не происходить улучшение, тогда как сообщается, что в среднем антикоагулянтная терапия положительно влияет на прогноз и скорость выздоровления. Данные, касающиеся лучших биомаркеров для принятия решений об увеличении антикоагулянтной терапии у пациентов с тяжелой формой COVID-19, все еще набираются, однако

благодаря свойствам, способным оценить различные компоненты свертывания, а также чувствительности к гиперкоагуляции, параметры интегральных тестов гемостаза вполне могут быть использованы в качестве таких биомаркеров.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа была поддержана грантом Российского научного фонда (проект №20-75-00057).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Seregina E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7534-3863>

Koltsova E.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0167-6726>

Ataullakhanov F.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3403-181X>

Rumyantsev A.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>

Литература

- Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507–13.
- Ranucci M., Ballotta A., Di Dedda U., Bayshnikova E., Dei Poli M., Resta M., et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1747–51.
- Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D., Kant K.M., et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res* 2020; 191: 148–50.
- Litjens J., Leclerc M., Chochois C., Monsallier J., Ramakers M., Auvray M., et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1743–6.
- Thachil J., Tang N., Gando S., Falanga A., Cattaneo M., Levi M., et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1023–6.
- Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10.
- Elkattawy S., Posimreddy S., Guragai N., Habib M., Shamoon F. Extensive Thrombosis in a Severe COVID-19 Patient Despite Prophylactic Low Molecular Weight Heparin. *Cureus* 2020; 12 (10): e11152. DOI: 10.7759/cureus.11152
- Cui S., Chen S., Li X., Liu S., Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1421–4.
- Middeldorp S., Coppens M., van Haaps T.F., Foppen M., Vlaar A.P., Müller M.C.C.A., et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18 (8): 1995–2002. DOI: 10.1111/jth.14888
- Helms J., Tacquard C., Severac F., Leonard-Lorant I., Ohana M., Delabranche X., et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020; 46: 1089–98.
- Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D.A.M.P.J., Kant K.M., et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020; 191: 145–7. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013
- Dolhnikoff M., Duarte-Neto A.N., Almeida Monteiro R.A., Silva L.F.F., Oliveira E.P., Saldiva P.H.N., et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1517–9.
- Carsana L., Sonzogni A., Nasr A., Rossi R.S., Pellegrinelli A., Zerbi P., et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 1135–40.
- Kommoss F.K.F., Schwab C., Taver- nar L., Schreck J., Wagner W.L., Merle U., et al. Pathologie der schweren COVID-19-bedingten Lungenschädigung. *Dtsch Arzteblatt Int* 2020; 117: 500–6.
- Al-Samkari H., Karp Leaf R.S., Dzik W.H., Carlson J.C., Fogerty A.E., Waheed A., et al. COVID and Coagulation: Bleeding and Thrombotic Manifestations of SARS-CoV2 Infection. *Blood* 2020; 136 (4): 489–500. DOI: 10.1182/blood.2020006520
- Paranjpe I., Fuster V., Lala A., Russak A.J., Glicksberg B.S., Levin M.A., et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 122–4.
- Han H., Yang L., Liu R., Liu F., Wu K., Li J., et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med CCLM* 2020; 58: 1116–20.
- Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506.
- Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323: 1061.
- Yang W., Cao Q., Qin L., Wang X., Cheng Z., Pan A., et al. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *J Infect* 2020; 80: 388–93.
- Long H., Nie L., Xiang X., Li H., Zhang X., Fu X., et al. D-Dimer and Prothrombin Time Are the Significant Indicators of Severe COVID-19 and Poor Prognosis. *BioMed Res Int* 2020; 2020: 1–10.
- Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 844–7.
- Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S., et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; 180: 934.
- Wan S., Xiang Y., Fang W., Zheng Y., Li B., Hu Y., et al. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *J Med Virol* 2020; 92: 797–806.
- Guo T., Fan Y., Chen M., Wu X., Zhang L., He T., et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020; 5: 811.
- Panigada M., Bottino N., Tagliabue P., Grasselli G., Novembrino C., Chantarangkul V., et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1738–42.
- Di Micco P., Russo V., Carannante N., Imperato M., Rodolfi S., Cardillo G., et al. Clotting Factors in COVID-19: Epidemiological Association and Prognostic Values in Different Clinical Presentations in an Italian Cohort. *J Clin Med* 2020; 9: 1371.
- Liu Y., Liao W., Wan L., Xiang T., Zhang W. Correlation Between Relative Nasopharyngeal Virus RNA Load and Lymphocyte Count Disease Severity in Patients with COVID-19. *Viral Immunol* 2021; 34 (5): 330–5. DOI: 10.1089/vim.2020.0062
- Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054–62.
- Tabatabai A., Rabin J., Menaker J., Madathil R., Galvagno S., Menne A., et al. Factor VIII and Functional Protein C Activity in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019: A Case Series. *A A Pract* 2020; 14 (7): e01236.
- Seitz R., Schramm W. DIC in COVID-19: Implications for prognosis and treatment? *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1798–9.
- Iba T., Levy J.H., Connors J.M., Warkentin T.E., Thachil J., Levi M. The unique characteristics of COVID-19

- coagulopathy. *Crit Care* 2020; 24: 360.
33. Ai T., Yang Z., Hou H., Zhan C., Chen C., Lv W., et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology* 2020; 296: E32–40.
 34. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L., Cecconi M., Ferrazzi P., Sebastian T., et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res* 2020; 191: 9–14.
 35. Iba T., Levy J.H., Levi M., Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 2103–9.
 36. Tang N., Bai H., Chen X., Gong J., Li D., Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1094–9.
 37. Streng A.S., Delnoij T.S.R., Mulder M.M.G., Sels J.W.E.M., Wetters R.J.H., Verhezen P.W.M., et al. Monitoring of Unfractionated Heparin in Severe COVID-19: An Observational Study of Patients on CRRT and ECMO. *TH Open* 2020; 04: e365–75.
 38. von Meijenfeldt F.A., Havervall S., Adelmeijer J., Lundström A., Rudberg A.-S., Magnusson M., et al. Prothrombotic changes in patients with COVID-19 are associated with disease severity and mortality. *Res Pract Thromb Haemost* 2021; 5: 132–41.
 39. Nougier C., Benoit R., Simon M., Desmurs-Clavel H., Marcotte G., Argaud L., et al. Hypofibrinolytic state and high thrombin generation may play a major role in SARS-CoV2 associated thrombosis. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 2215–9.
 40. Billett H.H., Reyes-Gil M., Szymanski J., Ikemura K., Stahl L.R., Lo Y., et al. Anticoagulation in COVID-19: Effect of Enoxaparin, Heparin, and Apixaban on Mortality. *Thromb Haemost* 2020; 120: 1691–9.
 41. Léonard-Lorant I., Delabranche X., Séverac F., Helms J., Pauzet C., Colange O., et al. Acute Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19 at CT Angiography and Relationship to D-Dimer Levels. *Radiology* 2020; 296: E189–91.
 42. Blasi A., Meijenfeldt F.A., Adelmeijer J., Calvo A., Ibañez C., Perdomo J., et al. *In vitro* hypercoagulability and ongoing in vivo activation of coagulation and fibrinolysis in COVID-19 patients on anticoagulation. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 2646–53.
 43. Maatman T.K., Jalali F., Feizpour C., Douglas A., McGuire S.P., Kinnaman G., et al. Routine Venous Thromboembolism Prophylaxis May Be Inadequate in the Hypercoagulable State of Severe Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med* 2020; 48 (9): e783–90. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004466
 44. Hranjec T., Estreicher M., Rogers B., Kohler L., Solomon R., Hennessy S., et al. Integral Use of Thromboelastography With Platelet Mapping to Guide Appropriate Treatment, Avoid Complications, and Improve Survival of Patients With Coronavirus Disease 2019–Related Coagulopathy. *Crit Care Explor* 2020; 2: e0287.
 45. Mortus J.R., Manek S.E., Brubaker L.S., Loo M., Cruz M.A., Trautner B.W., et al. Thromboelastographic Results and Hypercoagulability Syndrome in Patients With Coronavirus Disease 2019 Who Are Critically Ill. *JAMA Netw Open*. 2020; 3 (6): e2011192.
 46. Patel B.V., Arachchillage D.J., Ridge C.A., Bianchi P., Doyle J.F., Garfield B., et al. Pulmonary Angiopathy in Severe COVID-19: Physiologic, Imaging, and Hematologic Observations. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: 690–9.
 47. Wright F.L., Vogler T.O., Moore E.E., Moore H.B., Wohlauer M.V., Urban S., et al. Fibrinolysis Shutdown Correlation with Thromboembolic Events in Severe COVID-19 Infection. *J Am Coll Surg* 2020; 231: 193–203.e1.
 48. Bocci M.G., Maviglia R., Consalvo L.M., Grieco D.L., Montini L., Mercurio G., et al. Thromboelastography clot strength profiles and effect of systemic anticoagulation in COVID-19 acute respiratory distress syndrome: a prospective, observational study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24: 12466–79.
 49. Mitrovic M., Sabljic N., Cvetkovic Z., Pantic N., Zivkovic Dakic A., Bukumiric Z., et al. Rotational Thromboelastometry (ROTEM) Profiling of COVID-19 Patients. *Platelets* 2021; 32 (5): 690–6.
 50. de la Morena-Barrio M.E., Bravo-Pérez C., Miñano A., de la Morena-Barrio B., Fernandez-Perez M.P., Bernal E., et al. Prognostic value of thrombin generation parameters in hospitalized COVID-19 patients. *Sci Rep* 2020; 11 (1): 7792. DOI:10.21203/rs.3.rs-115220/v1
 51. Бовт Е.А., Бражник В.А., Буланов А.Ю., Васильева Е.Ю., Вуймо Т.А., Затеищikov Д.А. и др. Результаты многоцентрового мониторинга показателей гемостаза у больных COVID-19. *Педиатрия* 2020; 99: 62–73.
 52. Kommoss F.K.F., Schwab C., Tavernar L., Schreck J., Wagner W.L., Merle U., et al. The Pathology of Severe COVID-19-Related Lung Damage. *Dtsch Arztebl Int* 2020; 117 (29–30): 500–6. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0500
 53. Fox S.E., Akmatbekov A., Harbert J.L., Li G., Quincy Brown J., Vander Heide R.S. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med* 2020; 8 (7): 681–6.
 54. Middeldorp S., Coppens M., Haaps T.F., Foppen M., Vlaar A.P., Müller M.C.A., et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1995–2002.
 55. Demelo-Rodríguez P., Cervilla-Muñoz E., Ordieres-Ortega L., Parra-Virto A., Toledano-Macías M., Toledo-Samaniego N., et al. Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer levels. *Thromb Res* 2020; 192: 23–6.
 56. Barnes G.D., Burnett A., Allen A., Blumenstein M., Clark N.P., Cuker A., et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis* 2020; 50: 72–81.
 57. Tabatabai A., Rabin J., Menaker J., Madathil R., Galvagno S., Menne A., et al. Factor VIII and Functional Protein C Activity in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019: A Case Series. *A A Pract* 2020; 14 (7): e01236.
 58. Panigada M., Bottino N., Tagliabue P., Grasselli G., Novembrino C., Chantarakul V., et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1738–42.
 59. Nougier C., Benoit R., Simon M., Desmurs-Clavel H., Marcotte G., Argaud L., et al. Hypofibrinolytic state and high thrombin generation may play a major role in SARS-CoV2 associated thrombosis. *J Thromb Haemost* 2020; 18 (9): 2215–9. DOI: 10.1111/jth.15016
 60. Benati M., Salvagno G.L., Nitto S.D., Gelati M., Lavorgna B., Fava C., et al. Thrombin Generation in Patients with Coronavirus Disease 2019. *Semin Thromb Hemost* 2021; 47 (4): 447–50. DOI: 10.1055/s-0041-1722844

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 16.02.2021

Accepted 15.04.2021

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-156-157

Red cell distribution width as a differential parameter between iron deficiency anemia and α -thalassemia: an empirical approach

Bijan Keikhaei, Mohammad Bahadoram, Mohammad-Reza Mahmoudian-Sani, Sara Bahadoram

Thalassemia and Hemoglobinopathy Research Center, Research Institute of Health, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

Correspondence:

Mohammad-Reza Mahmoudian-Sani,
Assistant Professor of Molecular Medicine
School of Medicine Ahvaz Jundishapur
University of Medical Sciences
E-mail: mohamadsani495@gmail.com

Iron deficiency anemia (IDA) and thalassemia minor are the most common hypochromic microcytic anemias in the world. Different formulas have been proposed to differentiate IDA from beta thalassemia minor. However, yet no formula has been proposed to differentiate IDA from alpha thalassemia minor, and Hb electrophoresis is not helpful in this hemoglobinopathy. Red cell distribution width (RDW) as indicator of changes in red blood cell size is primarily employed to differentiate IDA from other microcytic anemias. An empirical approach involving iron therapy over 1 month has shown that an increase in Hb concentration by 1 g/dL over this period is indicative of IDA, while no changes in Hb concentration are suggestive of alpha thalassemia. RDW measured after iron therapy in order to differentiate IDA and related disorders from alpha thalassemia is a better index than an increased reticulocyte count. Due to the high prevalence of IDA and costly and time-consuming nature of specific diagnostic tests, the RDW index is considered as a very sensitive and cost-effective tool in the differential diagnosis of IDA.

Key words: iron deficiency anemia, α -thalassemia, red cell distribution width, hypochromic microcytic anemias, β -thalassemia

Keikhaei B., et al. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2021; 20 (3): 156–157.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-156-157

Iron deficiency anemia (IDA) and thalassemia minor are the most common hypochromic microcytic anemias in the world. IDA is essentially a nutritional disorder, while thalassemia occurs as a result of a genetic disorder in the synthesis of alpha or beta chains of hemoglobin (Hb), which is therefore divided into alpha and beta thalassemia (α -/ β -thalassemia) [1]. Previous studies have shown that more than 50% of women in Khuzestan province in Iran suffer from IDA and 7–10% of them carry β -thalassemia trait (β -TT). Beta thalassemia minor has mild symptoms. Moreover, the prevalence of α -thalassemia minor and silent alpha thalassemia carriers in this province has been reported to be about 20–30% [2–4]. In silent alpha thalassemia, only one of the four genes encoding the alpha chain is deleted or disrupted, and individuals are completely asymptomatic. Premarital screening (PMS) tests are very important because of the similarity of IDA and thalassemia minor symptoms and the risk of marriage between two people with thalassemia minor. If both partners have thalassemia minor, they should have complementary tests (PMD) [5]. Different formulas have been proposed to differentiate IDA from beta thalassemia minor. For example, if an RBC count is above 5 million cells per μ L, the diagnosis is in favor of beta thalassemia minor, and if it is lower, the diagnosis is in favor of IDA. More conclusively, an increase in hemoglobin A2 (HbA2) levels on hemoglobin electrophoresis confirms the presence of β -TT [6]. However, yet no formula has been proposed to differentiate IDA from alpha

thalassemia minor, and Hb electrophoresis is not helpful in this hemoglobinopathy; therefore, the diagnostic approach is to rule out other microcytic anemias. Red cell distribution width (RDW) is an indicator of changes in red blood cell size and is primarily employed to differentiate IDA from other microcytic anemias. Recent evidence, however, suggests that this indicator may help to confirm a diagnosis of such diseases as cardiovascular disease, thromboembolism, diabetes, cancer, obstructive pulmonary disease, liver and kidney disease. As mentioned above, the differentiation of thalassemia minor from IDA is very important but hampered by the similarity of symptoms between these entities. Various tests and hematological parameters, including electrophoresis and cell morphology may be applied in differential diagnosis, but cost and time are two important factors in choosing the diagnostic methods. Therefore, treatment staff needs to select a gold standard with high sensitivity and specificity [7–9]. In differentiating between beta thalassemia minor and IDA, the RDW index with a sensitivity of over 80% and a specificity of over 50% is very useful in early diagnosis. It can help differentiate IDA from other microcytic anemias along with other indicators such as RBC count, mean cell volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) as well as iron and ferritin levels [10–12]. An increase in RDW indicates active erythropoiesis. In a study, the RDW index was measured in a number of children with thalassemia, IDA and healthy children. The RDW values were

13.2 ± 0.9, 20.7 ± 3.2 and 15.4 ± 1.4 in healthy children, children with IDA and beta thalassemia minor, respectively. Therefore, in IDA patients, the RDW index is significantly increased but it can be normal or slightly increased in beta thalassemia minor. In people with symptoms of microcytic anemia (MCV < 80), the RDW index is very sensitive and important for the diagnosis of IDA [13]. In the age groups under 10 years, other RBC indices such as the Youden's index and the Shine and Lal index are more sensitive than RDW in differentiating between IDA and beta-thalassemia minor (β-TT), but in people over 10 years old, the RDW test and RBC count are the most accurate tests [14]. In patients with IDA, iron therapy significantly improves RDW, hematocrit, hemoglobin and RBC morphological indices, but earlier changes in RDW compared to the changes in other indices confirm a high sensitivity of this index. The severity of iron deficiency can be detected by transferrin saturation level [15]. Unlike for beta thalassemia, in which RBC count can be used in differential diagnosis between beta thalassemia and IDA, no precise formula has been established for alpha thalassemia minor, as stated earlier. Similar to people with IDA, many people with alpha thalassemia minor often have an RBC count of less than 5 million cells per mcL and a high RDW. An empirical approach involving iron therapy over 1 month has shown that an increase in Hb concentration by 1 g/dL over this period is indicative of IDA, while no changes in Hb concentration are suggestive of alpha thalassemia. Empirical evidence has shown that both IDA and alpha thalassemia minor patients may initially have a high RDW. At first glance, a higher RDW is more suggestive of IDA, but on the other hand, a high RBC count would be indicative of alpha thalassemia. However, this is not always the case, as if iron therapy

is performed for only one week instead of one month due to certain circumstances (e.g. cultural features of the region), an increase in RDW after one week of treatment will be considered as indicative of iron deficiency; the more severe IDA is, the greater the increase in RDW is. Patients who do not show an increase in RDW after one week of iron therapy are referred to a genetic laboratory for the verification of alpha gene mutations. In case genetic testing confirms this diagnosis, all hematological parameters usually return to normal in patients with increased RDW after three months of continuous iron therapy. The latest hematological indices to be improved in IDA patients are MCV and MCH.

CONCLUSION

Red cell distribution width (RDW) measured after iron therapy in order to differentiate iron deficiency anemia (IDA) and related disorders from alpha thalassemia is a better index than an increased reticulocyte count, because an increase in reticulocyte count firstly may not be prominent and secondly depends on the observer and there is a possibility of an individual error. Due to the high prevalence of IDA and costly and time-consuming nature of specific diagnostic tests, the RDW index is considered as a very sensitive and cost-effective tool in the differential diagnosis of IDA.

FUNDING

This study was financially supported by Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there is no conflict of interest.

References

1. Tari K., Atashi A., Karami F., Shahjehani M. Evaluation of the formulae based on red blood cell indices in differentiating between iron deficiency anemia and beta thalassemia minor. *Int J Med Laboratory* 2015; 2 (3): 188–93.
2. Nasiri A., Rahimi Z., Vaisi-Raygani A. Hemoglobinopathies in Iran: An Updated Review. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2020; 14 (2): 140–50.
3. Zandian K., Nateghi J., Keikhaie B., Pedram M., Hafezi-Nejad N., Hadavi V., et al. α-thalassemia mutations in Khuzestan Province, Southwest Iran. *Hemoglobin* 2008; 32 (6): 546–52.
4. Hadipour Dehshali M., Tabrizi Namini M., Hantoushzadeh R., Yousefi Darestani S. β-Thalassemia in Iran: Things Everyone Needs to Know About This Disease. *Hemoglobin* 2019; 43 (3): 166–73.
5. Hashemizadeh H., Noori R. Premarital screening of beta thalassemia minor in north-east of Iran. *Iran J Pediatr Hematol Oncol* 2013; 3 (1): 210.
6. Jameel T., Baig M., Ahmed I., Hus-sain M.B., Alkhamaly M.B.D. Differentiation of beta thalassemia trait from iron deficiency anemia by hematological indices. *Pak J Med Sci* 2017; 33 (3): 665–9.
7. Sharma A., Sharma M., Sharma V. Evaluation of red cell distribution width in the diagnosis of iron deficiency anemia. *Int J Res Med Sci* 2016; 4 (9): 3733–6.
8. Matos J.F., Borges K.B., Fernandes A.P.S., Faria J.R., das Graças Carvalho M. RDW as differential parameter between microcytic anemias in "pure" and concomitant forms. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* 2015; 51 (1): 22–7.
9. Horne B.D. A changing focus on the red cell distribution width: why does it predict mortality and other adverse medical outcomes? *Cardiology* 2012; 122 (4): 213–5.
10. Tong L., Kauer J., Wachsmann-Hogiu S., Chu K., Dou H., Smith Z.J. A new red cell index and portable rbc analyzer for screening of iron deficiency and thalassemia minor in a chinese population. *Sci Rep* 2017; 7 (1): 1–10.
11. Piriyahtun P., Tantiworawit A., Rattanathammethee T., Chai-Adisaksopha C., Rattaritramong E., Norasetthada L. The role of red cell distribution width in the differential diagnosis of iron deficiency anemia and non-transfusion-dependent thalassemia patients. *Hematol Rep* 2018; 10 (3).
12. Jameel T., Baig M., Ahmed I., Hus-sain M.B., bin Doghaim Alkhamaly M. Differentiation of beta thalassemia trait from iron deficiency anemia by hematological indices. *Pak J Med Sci* 2017; 33 (3): 665.
13. Qurton H., Al-Saleh Q., Lubani M., Hassanein A., Kaddoorah N., Qurton M., et al. The value of red cell distribution width in the diagnosis of anaemia in children. *Eur J Pediatr* 1989; 148 (8): 745–8.
14. Rahim F., Keikhaie B. Better differential diagnosis of iron deficiency anemia from beta-thalassemia trait. *Turk J Hematol* 2009; 26 (3): 138–45.
15. Viswanath D., Hegde R., Murthy V., Nagashree S., Shah R. Red cell distribution width in the diagnosis of iron deficiency anemia. *Ind J Pediatr* 2001; 68 (12): 1117–9.

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 01.07.2021
Принята к печати 02.08.2021

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-158-168

Возможности иммунотерапии в лечении COVID-19

А.М. Малкова¹, А.А. Старшинова², И.В. Кудрявцев^{3,4}, И.Ф. Довгальук⁵, Ю.С. Зинченко⁵, Д.А. Кудлай^{6,7}

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

³ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

⁴ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Владивосток

⁵ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург

⁶ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

⁷ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Контактная информация:

Старшинова Анна Андреевна,
д-р мед. наук, начальник Управления
научными исследованиями
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России
Адрес: 197341, Санкт-Петербург,
ул. Аккуратова, 2
E-mail: starshinova_777@mail.ru

Достаточно высокую смертность при COVID-19 можно объяснить развитием гипервоспалительного синдрома, характеризующегося цитокиновым штормом и обширным тромбообразованием. Основным направлением по предотвращению развития гипервоспалительного синдрома и по снижению летальности от COVID-19 является иммунная терапия, однако данные об эффективности и критериях назначения иммунных препаратов весьма разнородны. Целью данного обзора является анализ результатов клинических исследований по применению различных видов иммунной терапии при COVID-19 и возможных критериев ее назначения. Анализ литературных данных показал, что из существующих вариантов иммунной терапии наиболее эффективными оказались моноклональные антитела к IL-6, а также использование плазмы доноров на ранних этапах лечения. Ингибиторы янус-киназы, внутривенный иммуноглобулин способствовали улучшению клинического состояния пациентов, однако не влияли на уровень смертности. Авторами статьи был проведен анализ возможных маркеров предикторов развития цитокинового шторма. Наибольшую информативность и доступность в клинической практике на данный момент показали повышение количества нейтрофилов $> 11 \times 10^3/\text{мл}$, снижение количества лимфоцитов $> 1000 \times 10^3/\text{мл}$, повышение уровня IL-6 $> 24 \text{ пг/мл}$, лактатдегидрогеназы $> 300 \text{ МЕ/л}$, Д-димера $> 1000 \text{ нг/мл}$ и С-реактивного белка $> 10 \text{ мг/дл}$.

Ключевые слова: COVID-19, иммунная терапия, эффективность, цитокиновый шторм, маркеры

Малкова А.М. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (3): 158–168. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-158-168

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 01.07.2021

Accepted 02.08.2021

Immunotherapy in the Treatment of COVID-19

A.M. Malkova¹, A.A. Starshinova², I.V. Kudryavtsev^{3,4}, I.F. Dovgalyuk⁵, Yu.S. Zinchenko⁵, D.A. Kudlay^{6,7}

¹Saint Petersburg State University, Saint Petersburg

²Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg

³Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg

⁴Far Eastern Federal University, Vladivostok

⁵Saint Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg

⁶I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (the Sechenov University), Moscow

⁷National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow

Correspondence:

Anna A. Starshinova,
dr. med. sci., Head of the Research
Department, Almazov National
Medical Research Centre
Address: 2 Akkuratov St.,
197341 St. Petersburg, Russia
E-mail: starshinova_777@mail.ru

The high mortality rate in COVID-19 can be explained by the development of a hyperinflammatory syndrome, characterized by a cytokine storm and extensive thrombus formation. The main direction for preventing the development of hyperinflammatory syndrome and reducing mortality from COVID-19 is immune therapy, however, the data on the efficacy and criteria for prescribing immune drugs is very heterogeneous. The purpose of this review is to analyze the results of clinical trials on the use of various types of immune therapy and possible criteria for its prescription. Analysis of literature data showed that the most effective among the existing variants of immune therapy were monoclonal antibodies to IL-6, the use of donor plasma in the early stages of treatment. Janus kinase inhibitors, intravenous immunoglobulin improved the clinical characteristics of patients, but did not affect the mortality rate. An analysis of possible predictor-markers of the development of a cytokine storm revealed an increase in the number of neutrophils $> 11 \times 10^3/\text{ml}$, a decrease in the number of lymphocytes $> 1000 \times 10^3/\text{ml}$, an increase in the level of IL-6 $> 24 \text{ pg/ml}$, LDH $> 300 \text{ IU/L}$, D-dimer $> 1000 \text{ ng/ml}$, and CRP $> 10 \text{ mg/dL}$ as the most informative and accessible in clinical practice at the moment.

Key words: COVID-19, immune therapy, efficacy, cytokine storm, markers

Malkova A.M., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (3): 158–168.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-158-168

В декабре 2019 г. новый коронавирус (2019-nCoV; COVID-19) был впервые идентифицирован у человека, и вскоре Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии, которая продолжается и в настоящее время [1, 2].

Ранее в исследованиях было доказано проникновение вируса SARS-CoV-2 в клетки путем связывания с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента-2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) в носовом эпителии, слизистой оболочке нижних дыхательных путей и легких с последующим прохождением нуклеокапсида и высвобождением вирусного генома, что запускает репликацию вируса и виремии, к которой впоследствии присоединяются дисрегуляция иммунного ответа и гипервоспаление [3].

Иммунотерапия (ИТ) – это эффективный и патогенетически обоснованный метод лечения при вирусных инфекциях. Ранее он уже продемонстрировал свою эффективность при борьбе с SARS-CoV и MERS-CoV. К основным методам ИТ можно отнести вакцины, моноклональные антитела и плазмаферез [4–7].

Этиологического лечения COVID-19 на данный момент не разработано, а стандартная терапия основана на патогенезе заболевания [8]. Существующая терапия направлена на ингибирование репликации вируса, его связывание с ACE2 и предотвращение сосудистых и иммунных осложнений, однако до сих пор уровень смертности среди пациентов остается относительно высоким и составляет около 2%, заметно увеличиваясь с возрастом больных [9]. Причинами жизнеугрожающих состояний могут быть развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), что наблюдается у 5% пациентов, нарушения сердечно-сосудистой системы, реакции системного воспаления. За счет нарушений в регуляции сердечно-сосудистой системы, обширного тромбообразования происходит ухудшение вентиляции, перфузии, нарушение регуляции сосудов в ответ на гипоксию. На поздних стадиях ОРДС нарушение микроциркуляции может наблюдаться в почках, головном мозге и других жизненно важных органах [10]. Массивное поражение тканей, нарушение процессов восстановления приводят к развитию фиброобразования, что усугубляет течение заболевания [11].

Развитие иммуноопосредованных осложнений обусловлено как особенностями самого вируса, так и характеристикой иммунной системы человека [12]. Подавление действия провоспалительных механизмов способствует репликации вируса и приводит к усиленному пироптозу – воспалительной форме запрограммированной гибели клеток, которая обычно наблюдается при цитопатических вирусных инфекциях [13]. Также наблюдается увеличенный выпуск

продуктов пироптоза, которые могут в дальнейшем вызвать aberrантные воспалительные реакции [14, 15]. Появление антигенов умерших клеток вируса стимулирует иммунную систему к выработке большого количества провоспалительных факторов. Происходит активация альвеолярных макрофагов, каскада комплемента по лектиновому пути, локально образуются иммунные комплексы, усиливающие провоспалительные процессы. Активация системы комплемента ведет к повреждению эндотелия, а также индуцирует лейкоциты через компоненты C3a и C5a к выработке провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, IL-8 и IFN- γ [16].

Значительно возрастает концентрация IL-6, вырабатываемого моноцитами, макрофагами, дендритными клетками [17]. IL-6 по цис-механизму связывается с рецептором IL-6, экспрессируемым в основном на иммунных клетках, и по транс-механизму с растворимой формой рецептора IL-6, образуя комплекс, который может воздействовать на все клетки, не экспрессирующие мембранный рецептор IL-6, в том числе и на эндотелиоциты [18]. Такая массивная активация вызывает цитокиновый шторм, характеризующийся выработкой сосудистого фактора роста (VEGF), белка моноцитарной хемоаттракции-1 (MCP-1), IL-8 и дополнительно IL-6. Развиваются вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (синдром активации макрофагов), гипервоспалительный синдром, характеризующийся выбросом цитокинов, цитопенией, мультиорганным повреждением. Помимо высокого уровня цитокинов у пациентов наблюдается повышение уровня ферритина [19]. Снижение экспрессии E-кадгерина на эндотелиоцитах способствует повышению проницаемости сосудов, что ведет к снижению артериального давления и легочной дисфункции [20].

Развитию обширного тромбообразования способствует как прямое повреждение вирусом эндотелиоцитов, так и последствия гипервоспаления [16]. Одним из механизмов повреждения сосудов является образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET) [21]. Образование NET и высокий уровень цитокинов IL-6 и IL-17A способствуют воспалению стенок сосудов, образованию тромбов, что ведет к сердечно-сосудистым осложнениям [22, 23]. Основным направлением по предотвращению развития гипервоспалительного синдрома и снижению летальности от COVID-19 является ИТ, однако данные об эффективности и критериях назначения иммунных препаратов весьма разнородны.

Целью данного обзора является анализ результатов клинических исследований по применению различных видов ИТ и возможных критериев ее назначения.

Иммунная терапия

Согласно данным CDC (COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019) [24], к иммуномодулирующим препаратам, применяемым для лечения коронавирусной инфекции, можно отнести моноклональные антитела к цитокинам и их рецепторам, ингибиторы киназ, интерфероны, колхицин, глюкокортикостероиды и внутривенный иммуноглобулин (IVIg), а также полипептидный гормон для созревания Т-лимфоцитов [25]. Несмотря на патогенетически обоснованный подход применения этих методов терапии и большое количество опубликованных данных, остается не до конца ясным их влияние на выраженность клинических проявлений, прогноз течения заболевания и смертность.

Моноклональные антитела, блокирующие цитокины и их рецепторы

SARS-CoV-2 вызывает слабый интерфероновый ответ I, II и III типов и сильную активацию пути IL-1 β /IL-6 [26]. В легких при заражении альвеолярных эпителиальных клеток типа II активируется инфламмосома, которая индуцирует продукцию IL-1 β [27]. IL-1 β усиливает воспалительный ответ, индуцируя секрецию IL-6 эндотелиальными клетками и клетками гладких мышц сосудов, которые в свою очередь могут активировать широкий спектр типов клеток [28]. Таким образом, согласно патогенезу гипервоспаления при COVID-19 основными участниками являются IL-1 β и IL-6, в связи с чем фокус клинических исследований был направлен на изучение препаратов, блокирующих сигнальные пути данных молекул [29].

В *таблице 1* представлены результаты 15 различных исследований применения препаратов, блокирующих сигнальные пути IL-1 β и IL-6 у пациентов с коронавирусной инфекцией разной степени тяжести.

Как видно из приведенных исследований, применение данных препаратов оказывало благоприятный эффект на снижение выраженности заболевания, однако в большинстве случаев итоговые показатели (выживаемость/смертность) оказывались схожими с контрольной группой. Можно предположить, что применение ингибиторов цитокинов наиболее целесообразно у пациентов с тяжелой степенью заболевания, показателями гипервоспаления, когда еще не наблюдается полиорганное поражение и не нужна механическая вентиляционная поддержка.

К подобным выводам пришли и другие исследователи. Было описано, что тоцилизумаб быстро снижает лихорадку, уменьшает системное воспаление в течение 5–7 дней и ассоциируется с улучшенными показателями оксигенации в течение 48–72 ч и снижением риска интубации или смертности [31, 43–45].

Анализ клинических исследований (RCT-TCZ-COVID-19, CORIMUNO-19-TOCI-1, BACC Bay Tocilizumab, STOP-COVID) показал, что раннее начало приема тоцилизумаба может снизить смертность [46, 47].

Ингибиторы янус-киназы

Ингибиторы янус-киназы (JAK) препятствуют фосфорилированию сигнального преобразователя и активатора транскрипции белков, участвующих в активации иммунной системы и развитии воспаления (например, клеточный ответ на провоспалительные цитокины, такие как IL-6) [48]. В рамках дополнительного лечения при коронавирусной инфекции на данный момент в клинических исследованиях изучаются барицитиниб, ингибитор JAK1 и JAK2, и тирозинкиназа Брутона (BTK), сигнальная молекула рецептора В-клеточного антигена [49]. Данные 4 изученных исследований представлены в *таблице 2*.

Согласно анализу приведенных выше исследований, применение янус-ингибиторов ассоциировано с клиническим улучшением, однако снижения смертности относительно групп контроля достигнуто не было. Стоит отметить, что большинство результатов было получено на маленьких выборках пациентов с различной степенью тяжести заболевания, а значит, для более точных результатов необходимы дополнительные двойные контролируемые исследования с более строгими критериями включения, большим числом пациентов и наличием групп сравнения.

Внутривенный иммуноглобулин IgG

IVIg – это набор IgG от тысяч здоровых доноров, перенесших то или иное заболевание [54–56]. 27 марта 2020 г. клиническая справочная группа отделения иммунологии и аллергии опубликовала специальное руководство NHS, в котором IVIg рекомендован для лечения пациентов с инфекцией COVID-19 [57]. На данный момент существует несколько клинических исследований по изучению эффективности IVIg у пациентов с тяжелым течением COVID-19 (NCT0461426 в Китае, IRCT 20200409047007N1 в Иране), согласно которым при введении IVIg наблюдается улучшение клинических параметров [57–60].

В *таблице 3* представлена информация о проведенных клинических исследованиях применения IVIg.

Полученные данные недостаточны для формирования точных выводов, однако можно отметить, что применение IVIg именно на ранних этапах заболевания ассоциировано с улучшением клинических показателей пациентов и прогнозом заболевания.

Плазма

Плазма выздоравливающих представляет собой плазму пациента, пережившего инфекцию и развившего гуморальный иммунитет против патогена, а

Таблица 1

Эффективность препаратов моноклональных антител, блокирующих цитокины и их рецепторы

Table 1

The effectiveness of monoclonal antibodies that target inflammatory cytokines and their receptors

№	Автор, год Author, year	Препарат Medicine	Характеристика пациентов и лечение Patient characteristics and treatment	Результаты Results
1	G. Cavalli и соавт., 2020 [30]	Анакинра (блок IL-1βR) Anakinra (IL-1βR blocking agent)	Среднетяжелое–тяжелое течение Стандартная терапия + анакинра (n = 29) против стандартной терапии Moderate or severe disease Standard treatment + anakinra vs standard treatment	Выживаемость 21 день: 90,0% против 56,0% (p = 0,009) Survival at 21 days: 90.0% vs 56.0% (p = 0.009)
2	E. Pontali и соавт., 2020 [31]		Среднетяжелое–тяжелое течение (n = 5) Moderate or severe disease (n = 5)	Клиническое улучшение Clinical improvement
3	C. Ucciferri и соавт., 2020 [32]	Канакинумаб (блок IL-1β) Canakinumab (IL-1β blocking agent)	Среднетяжелое–тяжелое течение (n = 10) Moderate or severe disease (n = 10)	Клиническое улучшение Clinical improvement
4	X. Xu и соавт., 2020 [33]		Тяжелое и крайне тяжелое течение (n = 21) Severe or critical disease (n = 21)	Клиническое улучшение в первые 5 дней Clinical improvement within the first 5 days
5	R. Malekzadeh и соавт., 2020 [34]		Тяжелое и крайне тяжелое течение (n = 126) Severe or critical disease (n = 126)	Смертность 23,8% Mortality rate: 23.8%
6	J.H. Stone и соавт., 2020 [35]		- Тяжелое течение - Стандартная терапия + тоцилизумаб (n = 161) против стандартной терапии (n = 81) - Severe disease - Standard treatment + tocilizumab (n = 161) vs standard treatment (n = 81)	Смертность спустя 28 дней: 10,6% против 12,5% 28-day mortality rate: 10.6% vs 12.5%
7	R. Alattar и соавт., 2020 [36]		Тяжелое течение (n = 25) Severe disease (n = 25)	Смертность 12,0% Mortality rate: 12.0%
8	A. Tsai и соавт., 2020 [37]		- Тяжелое течение - Стандартная терапия + тоцилизумаб (n = 66) против стандартной терапии (n = 66) - Severe disease - Standard treatment + tocilizumab (n = 66) vs standard treatment (n = 66)	Смертность 27,3% против 27,3% Mortality rate: 27.3% vs 27.3%
9	T. Klopfenstein и соавт., 2020 [38]		- Тяжелое течение - Стандартная терапия + тоцилизумаб (n = 20) против стандартной терапии (n = 25) - Severe disease - Standard treatment + tocilizumab (n = 20) vs standard treatment (n = 25)	Смертность 72% против 25% (p = 0,002) Mortality rate: 72% vs 25% (p = 0.002)
10	P. Toniati и соавт., 2020 [39]	Тоцилизумаб (блок IL-6) Tocilizumab (IL-6 blocking agent)	Тяжелое течение (n = 100) Severe disease (n = 100)	Смертность на 10-й день 20%, клинические улучшения у 77% 10-day mortality rate: 20%, clinical improvement in 77%
11	G. Guaraldi и соавт., 2020 [40]		- Тяжелое течение - Стандартная терапия + тоцилизумаб (n = 179) против стандартной терапии (n = 365) - Severe disease - Standard treatment + tocilizumab (n = 179) vs standard treatment (n = 365)	Смертность 7% против 20% (p < 0,0001) Mortality rate: 7% vs 20% (p = 0.0001)
12	N. Potere и соавт., 2020 [41]		- Тяжелое течение - Стандартная терапия + тоцилизумаб (n = 40) против стандартной терапии (n = 40) - Severe disease - Standard treatment + tocilizumab (n = 40) vs standard treatment (n = 40)	Смертность 5% против 27,5% (p = 0,006) Mortality rate: 5% vs 27.5% (p = 0.006)
13	G. Rojas-Marte и соавт., 2020 [42]		- Тяжелое–крайне тяжелое течение - Стандартная терапия + тоцилизумаб (n = 96) против стандартной терапии (n = 97) - Severe – critical disease - Standard treatment + tocilizumab (n = 96) vs standard treatment (n = 97)	Смертность 52% против 62% (p = 0,09). Смертность при исключении из анализа интубированных пациентов 6% против 27% (p = 0,024) Mortality rate: 52% vs 62% (p = 0.09). Mortality rate (excluding intubated patients from the analysis): 6% vs 27% (p = 0.024)
14	M. Colaneri и соавт., 2020 [43]		- Стандартная терапия + тоцилизумаб (n = 21) против стандартной терапии (n = 91) - Standard treatment + tocilizumab (n = 21) vs standard treatment (n = 91)	Смертность 24% против 21% Mortality rate: 24% vs 21%
15	N.Y. Tarrytown, 2020 [44]	Сарилумаб (блок IL-6R) Sarilumab (IL-6R blocking agent)	- Тяжелое–крайне тяжелое течение - Стандартная терапия + сарилумаб 200 мг/400 мг (n = 281) против стандартной терапии (n = 77) - Severe–critical disease - Standard treatment + sarilumab 200 mg/400 mg (n = 281) vs standard treatment (n = 77)	Смертность 23% против 36% против 27% Mortality rate: 23% vs 36% vs 27%

Таблица 2

Эффективность препаратов ингибиторов JAK

Table 2

Efficacy of Janus kinase inhibitors treatment

№	Автор, год Author, year	Препарат Medicine	Характеристика пациентов и лечение Patient characteristics and treatment	Результаты Results
1	F. Cantini и соавт., 2020 [50]	Барицитиниб (блок JAK-k) Baricitinib (JAK-k blocking agent)	- Среднетяжелое–тяжелое течение - Стандартная терапия + барицитиниб (n = 24) против стандартной терапии (n = 24) - Moderate or severe disease - Standard treatment + baricitinib (n = 24) vs standard treatment (n = 24)	Эффективность 58% против 8% Efficacy: 58% vs 8%
2	A.C. Kalil и соавт., 2020 [51]		- Среднетяжелое–тяжелое течение - Стандартная терапия + барицитиниб (n = 515) против стандартной терапии (n = 518) - Moderate or severe disease - Standard treatment + baricitinib (n = 515) vs standard treatment (n = 518)	Смертность 5,1% против 7,8% Mortality rate: 5.1% vs 7.8%
3	Y. Cao и соавт., 2020 [52]	Руксолитиниб (блок JAK-k) Ruxolitinib (JAK-k blocking agent)	Тяжелое течение - Стандартная терапия + руксолитиниб (n = 20) против стандартной терапии (n = 21) - Severe disease - Standard treatment + ruxolitinib (n = 20) vs standard treatment (n = 21)	Клиническое улучшение Clinical improvement
4	M. Roschewski и соавт., 2020 [53]	Акалабрутиниб (ингибиторы ВТК) Acalabrutinib (Bruton Tyrosine Kinase inhibitors)	- Тяжелое течение - Стандартная терапия + акалабрутиниб (n = 19) - Severe disease - Standard treatment + acalabrutinib (n = 19)	Клиническое улучшение Clinical improvement

Таблица 3

Эффективность применения IgG

Table 3

The effectiveness of IgG

№	Автор, год Author, year	Характеристика пациентов и лечение Patient characteristics and treatment	Результаты Results
1	Z.-G. Zhou и соавт., 2020 [61]	Среднетяжелое–тяжелое течение (n = 10) Moderate or severe disease (n = 10)	Эффективное купирование клинической симптоматики Effective in resolving clinical symptoms
2	Z. Shao и соавт., 2020 [62]	Крайне тяжелое течение - Стандартная терапия + IVIG (n = 174) против стандартной терапии (n = 151) Critical disease - Standard treatment + IVIG (n = 174) vs standard treatment (n = 151)	Смертность на 28-й день: 13% против 13%, на 60-й день: 19% против 15% 28-day mortality rate: 13% vs 13%, 60-day mortality rate: 19% vs 15%
3	Y. Xie и соавт., 2020 [60]	Крайне тяжелое течение (n = 58) Critical disease (n = 58)	Улучшение прогноза даже у критичных пациентов The improvement of the prognosis even in critically ill patients

значит, в ней содержатся нейтрализующие антитела, специфичные к инфекционному агенту. Переливание плазмы способно нейтрализовать патоген и в конечном итоге привести к его эрадикации из кровотока [63]. Плазма выздоравливающих вызвала большой энтузиазм в первые дни пандемии COVID-19 из-за правдоподобного механизма действия, ее длительной истории использования для лечения других инфекционных заболеваний и быстрой доступности от добровольных доноров [64].

В таблице 4 представлена информация о проведенных клинических исследованиях по изучению эффективности при COVID-19 плазмы выздоравливающих.

Анализ исследований по изучению эффективности применения плазмы показал неоднозначные результаты. Можно предположить, что наибольшая эффективность описанной терапии наблюдается при раннем применении плазмы (до 72 ч) у пациентов с

тяжелой степенью заболевания. Отсутствие эффективности от терапии с применением плазмы было отмечено в обзоре E.B. Pathak [64].

Возможно, противоречивые результаты могут быть объяснены отсутствием стандартов и методов скрининга донорской плазмы на наличие связывающих и нейтрализующих антител к SARS-CoV-2, из-за чего при исследованиях могла применяться плазма с низким уровнем антител [72].

Полипептидный гормон для созревания Т-лимфоцитов

Одним из наименее изученных направлений является применение иммуномодуляторов, таких как тимозин, полипептидный гормон для созревания Т-клеток. На данный момент проводятся 2 клинических исследования (ChiCTR2000029541, ChiCTR2000029806) по применению тимозина в комплексе со стандартной терапией [74].

Таблица 4
Эффективность применения плазмы доноров

Table 4
The effectiveness of convalescent plasma therapy

№	Автор, год Author, year	Характеристика пациентов и лечение Patient characteristics and treatment	Результаты Results
1	V.A. Simonovich и соавт., 2021 [65]	- Тяжелое течение - Плазма ($n = 228$) против плацебо ($n = 105$) - Severe disease - Plasma ($n = 228$) vs placebo ($n = 105$)	Смертность 11% против 11% Mortality: 11% vs 11%
2	R. Libster и соавт., 2021 [66]	- Легкое течение, пожилые пациенты - Плазма ($n = 80$) против плацебо ($n = 80$) - Mild disease, older adult patients - Plasma ($n = 80$) vs placebo ($n = 80$)	Нет статистического различия No statistical difference
3	E. Salazar и соавт., 2020 [67]	- Тяжелое-крайне тяжелое течение - Плазма ($n = 136$) против плацебо ($n = 251$) - Severely or critically ill patients - Plasma ($n = 136$) vs placebo ($n = 251$)	Снижение смертности ($p = 0,047$) Reduction in mortality rate ($p = 0.047$)
4	F. Khamis и соавт., 2020 [68]	- Крайне тяжелое течение - Плазма ($n = 11$) против плацебо ($n = 20$) - Critically ill patients - Plasma ($n = 11$) vs placebo ($n = 20$)	Смертность на 28-й день: 0% против 35% 28-day mortality: 0% vs 35%
5	L. Li и соавт., 2020 [69]	- Тяжелое-крайне тяжелое течение - Плазма ($n = 52$) против плацебо ($n = 51$) - Severe or life-threatening disease - Plasma ($n = 52$) vs placebo ($n = 51$)	Смертность 15% против 24% Mortality: 15% vs 24%
6	A. Gharbharan и соавт., 2020 [70]	Плазма ($n = 43$) против плацебо ($n = 43$) Plasma ($n = 43$) vs placebo ($n = 43$)	Смертность 14% против 26% Mortality: 14% vs 26%
7	A. Agarwal и соавт., 2020 [71]	- Среднетяжелое течение - Плазма ($n = 235$) против плацебо ($n = 229$) - Moderate disease - Plasma ($n = 235$) vs placebo ($n = 229$)	Смертность 15% против 14% Mortality: 15% vs 14%
8	M.J. Joyner и соавт., 2020 [72]	- Тяжелое и крайне тяжелое течение - Плазма ($n = 35$) против плацебо ($n = 322$) - Severe or life-threatening disease - Plasma ($n = 35$) vs placebo ($n = 322$)	Смертность на 30-й день: 22% против 27% 30-day mortality: 22% vs 27%
9	S.T.H. Liu, 2020 [73]	- Тяжелое и крайне тяжелое течение - Плазма ($n = 39$) против плацебо ($n = 156$) - Severe or life-threatening disease - Plasma ($n = 39$) vs placebo ($n = 156$)	Смертность 13% против 24% Mortality: 13% vs 24%

Маркеры цитокинового шторма

Согласно полученным результатам, назначение ИТ может быть эффективно на ранних этапах цитокинового шторма, а значит, очень важно определить предикторные факторы, которые позволят выявлять группы повышенного риска. Среди них можно выделить клеточные маркеры, биохимические и иммунологические показатели.

Увеличение уровня нейтрофилов является одним из важнейших признаков воспалительного процесса при COVID-19 [75, 76]. Так, повышение уровня этих клеток в совокупности с некоторыми другими рутинными клиническими тестами уже на ранних этапах развития инфекции позволяет отличить больных в критическом состоянии от пациентов с тяжелым течением заболевания [77].

Один из потенциальных маркеров COVID-19 – появление в периферической крови больных со средним и тяжелым течением заболевания незрелых форм нейтрофилов с фенотипом $CD16_{low}CD11b_{hi}$, тогда как у условно здоровых добровольцев и пациентов с легкой формой заболевания этих клеток не обнаруживалось [78]. В рамках общего пула лейкоцитов периферической крови у больных COVID-19 отмечалось снижение Т-лимфоцитов по мере увеличения тяжести заболевания, тогда как повышение доли этих клеток могло рассматриваться в каче-

стве благоприятного признака [77–79]. Более того, содержание Т-лимфоцитов в периферической крови находилось в обратной зависимости от концентраций IL-6 и IL-10, уровень которых при инфицировании SARS-CoV-2 возрастал по мере увеличения тяжести течения заболевания [81].

Содержание В-клеток у пациентов с COVID-19 в периферической крови было снижено относительно контрольных показателей [78]. Данное снижение было особенно заметно у тяжелых больных по сравнению с пациентами с легкой и средней степенью заболевания. В рамках другого исследования была показана важность анализа соотношений нейтрофилы/ $CD3^+CD8^+$ и нейтрофилы/лимфоциты как прогностических факторов тяжелой формы течения COVID-19 при достижении значений более 21,9 и более 5,0 соответственно [79]. Кроме того, была обнаружена зависимость между значением соотношения нейтрофилы/лимфоциты и тяжестью течения COVID-19, выраженной в баллах по шкале APACHE III [82].

Было показано, что у пациентов с COVID-19 при повышении уровня нейтрофилов, увеличении соотношения нейтрофилы/лимфоциты на фоне пониженного числа лимфоцитов, эозинофилов и тромбоцитов чаще всего отмечалось тяжелое/критическое и фатальное состояние [83]. При этом, если

во время госпитализации у пациентов с тяжелой формой COVID-19 отмечался стабильно высокий уровень содержания нейтрофилов или наблюдались тенденции к его росту, а также увеличению сыровоточных концентраций IL-6, прокальцитонина, Д-димера и С-реактивного белка (СРБ), это рассматривалось в качестве неблагоприятного прогноза из-за ухудшения состояния больных. Кроме того, результаты приведенного исследования указывали на тот факт, что прогрессирующее увеличение концентрации циркулирующих нейтрофилов и базофилов в периферической крови, а также приросты по уровню IL-6 были связаны с летальным исходом.

В одной из первых работ, посвященных цитокиновому шторму у пациентов с COVID-19, было показано, что в периферической крови больных возрастал уровень как про-, так и противовоспалительных цитокинов [84]. Но уже в рамках данной работы была продемонстрирована значимость некоторых цитокинов для дифференциальной диагностики и прогноза состояния пациентов. Так, у больных, которые нуждались в интенсивной терапии, в периферической крови были повышены IL-2, IL-7, IL-10, GSCF, IP-10, MCP-1, MIP-1A и TNF- α при сравнении с пациентами, которые в интенсивной терапии не нуждались. В дальнейшем данный перечень цитокинов и хемокинов был расширен за счет IL-1RA, IL-6, M-CSF, HGF, IP-10, MCP-3, MIP-1 α и MIG, концентрации которых повышались у больных с тяжелым течением COVID-19 и в критических состояниях [85]. L.Y.C. Chen и соавт. показали высокую предиктивную значимость повышения уровня IL-6 более 80 пг/мл как маркера-предиктора дыхательной недостаточности и летального исхода [86]. Более того, уровни IP-10, MCP-3 и IL-1RA были значительно выше у пациентов с тяжелым течением заболевания, а также тесно связаны с оценкой PaO₂/FaO₂ и баллами по шкале Мюррея, характеризующими степень поражения легких. Отдельно следует подчеркнуть тот факт, что из всех исследованных хемокинов наиболее перспективным маркером для оценки тяжести состояния пациентов с COVID-19 является IP-10, уровень которого возрастал по мере увеличения тяжести заболевания [87]. Сходная динамика была отмечена авторами и для уровней IL-6 и IL-10, концентрация которых была максимальной в случае пациентов с тяжелым течением заболевания. Таким образом, по мнению авторов, при выявлении пациентов с тяжелой формой COVID-19 необходимо наличие триады из IP-10, IL-6 и IL-10. При помощи оценки в сыровотке крови концентраций IP-10, MCP-3 и IL-1RA был разработан подход к прогнозированию развития ОРДС у пациентов с тяжелой формой течения COVID-19 [88]. Более того, уровень этих цитокинов в сыровотке крови коррелировал с баллами по шкале Мюррея.

Итальянские исследователи показали, что как минимум 4 сыровоточных фактора – растворимый ST2, sTNFRSF1A, IL-10 и IL-15 – могут применяться для раннего предупреждения о возможном исходе заболевания, так как у погибших пациентов концентрация данных молекул была стабильно на высоком уровне при сравнении с выздоровевшими [89].

P. Sabaka и соавт. выявили диагностически значимый уровень IL-6 > 24 пг/мл, с помощью которого с чувствительностью 100% и специфичностью 88,9% можно предсказать развитие гипоксемии [90], аналогичные результаты были получены при анализе предиктивной значимости цитокина относительно развития гипервоспалительного синдрома и тяжести заболевания [91].

Некоторыми исследователями были предприняты попытки создать диагностические индексы для определения пациентов, относящихся к высокому риску развития цитокинового шторма, для своевременного назначения ИТ.

Так, R. Caricchio и соавт. выявили референтные уровни биологических маркеров-предикторов цитокинового шторма и классифицировали их по 3 категориям – показатели воспаления, разрушения клеток и преренального электролитного дисбаланса (таблица 5) [92]. Согласно их алгоритму, данные маркеры необходимо определить в первые 7 дней госпитализации.

S. Cappanera и соавт. предложил алгоритм по выявлению пациентов с высоким риском развития гипервоспалительного синдрома, основанный на количестве лимфоцитов, определении уровня ЛДГ, Д-димера, ферритина и СРБ (рисунок) [93].

Рисунок

Алгоритм диагностики цитокинового шторма, согласно S. Cappanera и соавт.

Figure
Diagnosis of cytokine storm according to S. Cappanera et al.



Таблица 5

Маркеры-предикторы цитокинового шторма, согласно исследованию R. Caricchio и соавт.

Table 5

Cytokine storm predictor markers according to research by R. Caricchio et al.

Маркеры воспаления Inflammation markers	Маркеры разрушения клеток Cell disruption markers	Маркеры преренального электролитного дисбаланса Prerenal electrolyte imbalance markers
Снижение относительного уровня лактоферрина < 10,2% Decreased relative lactoferrin level < 10.2%	Повышение аланинаминотрансферазы > 60 Ед/л Increased level of alanine aminotransferase > 60 U/L	Снижение анионов крови < 6,8 ммоль/л Decreased anion concentration < 6.8 mmol/L
	Повышение аспартатаминотрансферазы > 87 Ед/л Increased level of aspartate aminotransferase > 87 U/L	Повышение хлоридов > 106 ммоль/л Increased levels of chloride > 106 mmol/L
Повышение абсолютного числа нейтрофилов > $11,4 \times 10^3$ /мл Increased absolute neutrophil count > $11,4 \times 10^3$ /mL	Повышение Д-димера > 4930 нг/мл Increased D-dimer levels > 4930 ng/mL	Повышение уровня калия > 4,9 ммоль/л Increased level of potassium > 4.9 mmol/L
Снижение уровня сывороточного альбумина < 2,87 мг/мл Decreased level of serum albumin < 2.87 mg/mL	Повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ) > 416 Ед/л Increased lactate dehydrogenase (LDH) > 416 U/L	Соотношение азота мочевины крови и креатинина > 29 The blood urea nitrogen/cre-atinine ratio > 29
	Повышение тропонина I > 1,09 нг/мл Increased level of troponin I > 1.09 ng/mL	

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ полученных данных показал, что окончательно судить об эффективности ИТ у пациентов с COVID-19 на сегодняшний день невозможно. Однако некоторые препараты показали клиническое улучшение, снижение смертности у пациентов с тяжелым и критическим течением заболевания. Наиболее эффективными оказались моноклональные антитела к IL-6 и использование плазмы доноров. Ингибиторы JAK, введение IVIG способствовали улучшению клинического состояния пациентов, однако не влияли на уровень смертности. Важно отметить, что наибольшая эффективность была получена при раннем назначении данной терапии, что указывает на необходимость определения предиктивных факторов тяжелого течения с развитием цитокинового шторма для потенциального использования такой терапии на амбулаторном этапе, особенно у группы риска. Наибольшую информативность и доступность в клинической практике на данный момент показали повышение количества нейтрофилов > 11×10^3 /мл, снижение

количества лимфоцитов > 1000×10^3 /мл, повышение уровня IL-6 > 24 пг/мл, ЛДГ > 300 МЕ/л, Д-димера > 1000 нг/мл и СРБ > 10 мг/дл, которые являются предикторами развития цитокинового шторма.

Однако необходимо дальнейшее изучение возможностей ИТ для лечения коронавирусной инфекции, а также сравнительный анализ эффективности каждого типа ИТ в зависимости от предиктивных факторов, степени тяжести заболевания, возраста, сопутствующих заболеваний, времени от начала возникновения симптомов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Malkova A.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3880-1781>
 Starshinova A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9023-6986>
 Dovgalyuk I.F. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8383-8519>
 Zinchenko Yu.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6273-4304>
 Kudlay D.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

Литература

- Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395 (10223): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382 (8): 727–33. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017
- Wang Q., Zhang Y., Wu L., Niu S., Song C., Zhang Z., et al. Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. *Cell* 2020; 181 (4): 894–904.e9. DOI: 10.1016/j.cell.2020.03.045
- Beigel J.H., Voell J., Kumar P., Raviprakash K., Wu H., Jiao J.A., et al. Safety and tolerability of a novel, polyclonal human anti-MERS coronavirus antibody produced from transchromosomal cattle: a phase 1 randomised, double-blind, single-dose-escalation study. *Lancet Infect Dis* 2018; 18 (4): 410–8. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30002-1
- Ko J.H., Seok H., Cho S.Y., Ha Y.E., Baek J.Y., Kim S.H., et al. Challenges of convalescent plasma infusion therapy in Middle East respiratory coronavirus infection: A single centre experience. *Antivir Ther* 2018; 23 (7): 617–22. DOI: 10.3851/IMP3243
- Cheng Y., Wong R., Soo Y.O.Y., Wong W.S., Lee C.K., Ng M.H.L., et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24 (1): 44–6. DOI: 10.1007/s10096-004-1271-9

7. Козлов В.А., Савченко А.А., Кудрявцев И.В., Козлов И.Г., Кудлай Д.А., Продеус А.П. и др. Клиническая иммунология. Красноярск: Поликор; 2020. 386 с.
8. Чугунов А.А., Салухов В.В., Данцева О.В., Харитонов М.А., Рудаков Ю.В., Болехан А.В. и др. Некоторые аспекты применения глюкокортикоидных препаратов в комплексном лечении новой коронавирусной инфекции. Медицинский Альянс 2021; 9 (1): 43–51.
9. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395 (10229): 1054–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
10. Tan C.W., Low J.G.H., Wong W.H., Chua Y.Y., Goh S.L., Ng H.J. Critically ill COVID-19 infected patients exhibit increased clot waveform analysis parameters consistent with hypercoagulability. *Am J Hematol* 2020; 95 (7): E156–8. DOI: 10.1002/ajh.25822
11. Lei J., Li J., Li X., Qi X. CT imaging of the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology* 2020; 295 (1): 18. DOI: 10.1148/radiol.2020020236
12. Malkova A., Kudlay D., Kudryavtsev I., Starshinova A., Yablonskiy P., Shoenfeld Y. Immunogenetic predictors of severe covid-19 Vaccines (Basel) 2021; 9 (3): 211. DOI: 10.3390/vaccines9030211
13. Fink S.L., Cookson B.T. Apoptosis, pyroptosis, and necrosis: Mechanistic description of dead and dying eukaryotic cells. *Infect Immun* 2005; 73 (4): 1907–16. DOI: 10.1128/IAI.73.4.1907-1916.2005
14. Zhang H., Zhou P., Wei Y., Yue H., Wang Y., Hu M., et al. Histopathologic changes and SARS-CoV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19. *Ann Intern Med* 2020; 172 (9): 629–32. DOI: 10.7326/M20-0533
15. Yang M. Cell Pyroptosis, a Potential Pathogenic Mechanism of 2019-nCoV Infection. SSRN Electron J 2020. Available from: <https://papers.ssrn.com/abstract=3527420>
16. Ciceri F., Beretta L., Scandroglio A.M., Colombo S., Landoni G., Ruggeri A., et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc* 2020; 22 (2): 95–7.
17. Wan S., Yi Q., Fan S., Lv J., Zhang X., Guo L., et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP) [published online ahead of print Feb 12, 2020]. *medRxiv*. DOI: 10.1101/2020.02.10.20021832
18. Kang S., Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. Targeting Interleukin-6 Signaling in Clinic. *Immunity* 2019; 50 (4): 1007–23. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.026
19. Moore J.B., June C.H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 2020; 368 (6490): 473–4. DOI: 10.1126/science.abb8925
20. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy* 2016; 8 (8): 959–70. DOI: 10.2217/imt-2016-0020
21. Zuo Y., Yalavarthi S., Shi H., Gockman K., Zuo M., Madison J.A., et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight* 2020; 5 (11): e138999. DOI: 10.1172/jci.insight.138999
22. Raucci F., Mansour A.A., Casillo G.M., Saviano A., Caso F., Scarpa R., et al. Interleukin-17A (IL-17A), a key molecule of innate and adaptive immunity, and its potential involvement in COVID-19-related thrombotic and vascular mechanisms. *Autoimmun Rev* 2020; 19 (7): 102572. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102572
23. Barnes B.J., Adrover J.M., Baxter-Stoltzfus A., Borczuk A., Cools-Lartigue J., Crawford J.M., et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med* 2020; 217 (6): e20200652. DOI: 10.1084/jem.20200652
24. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
25. Amin-Jafari A., Ghasemi S. The possible of immunotherapy for COVID-19: A systematic review. *Int Immunopharmacol* 2020; 83: 106455. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106455
26. Blanco-Melo D., Nilsson-Payant B.E., Liu W.C., Uhl S., Hoagland D., Möller R., et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell* 2020; 181 (5): 1036–45.e9.
27. Chen I.Y., Moriyama M., Chang M.F., Ichinohe T. Severe acute respiratory syndrome coronavirus viroporin 3a activates the NLRP3 inflammasome. *Front Microbiol* 2019; 10: 50. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00050
28. Lopponow H., Libby P. Proliferating or interleukin 1-activated human vascular smooth muscle cells secrete copious interleukin 6. *J Clin Invest* 1990; 85 (3): 731–8. DOI: 10.1172/JCI114498
29. Buckley L.F., Wohlford G.F., Ting C., Alahmed A., Van Tassell B.W., Abbate A., et al. Role for Anti-Cytokine Therapies in Severe Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Explor* 2020; 2 (8): e0178. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000178
30. Cavalli G., De Luca G., Campochiaro C., Della-Torre E., Ripa M., Canetti D., et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020; 2 (6): e325–31. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30127-2
31. Pontali E., Volpi S., Signori A., Antonucci G., Castellaneta M., Buzzi D., et al. Efficacy of early anti-inflammatory treatment with high doses of intravenous anakinra with or without glucocorticoids in patients with severe COVID-19 pneumonia. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 147 (4): 1217–25. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.01.024
32. Ucciferri C., Auricchio A., Di Nicola M., Potere N., Abbate A., Cipollone F., et al. Canakinumab in a subgroup of patients with COVID-19. *Lancet Rheumatol* 2020; 2 (8): e457–8. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30167-3
33. Xu X., Han M., Li T., Sun W., Wang D., Fu B., et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117 (20): 10970–5. DOI: 10.1073/pnas.2005615117
34. Malekzadeh R., Abedini A., Mohsenpour B., Sharifipour E., Ghasemian R., Javad-Mousavi S.A., et al. Subcutaneous tocilizumab in adults with severe and critical COVID-19: A prospective open-label uncontrolled multicenter trial. *Int Immunopharmacol* 2020; 89: 107102. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107102
35. Stone J.H., Frigault M.J., Serling-Boyd N.J., Fernandes A.D., Harvey L., Foulkes A.S., et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383 (24): 2333–44. DOI: 10.1056/NEJMoa2028836
36. Alattar R., Ibrahim T.B.N., Shaar S.H., Abdalla S.A., Shukri K., Daghfal J.N., et al. Tocilizumab for the treatment of severe coronavirus disease 2019. *J Med Virol* 2020; 92: 2042–9.
37. Tsai A., Diawara O., Nahass R.G., Brunetti L. Impact of tocilizumab administration on mortality in severe COVID-19. *Sci Rep* 2020; 10 (1): 19131. DOI: 10.1038/s41598-020-76187-y
38. Klopstein T., Zayet S., Lohse A., Balblanc J.C., Badie J., Royer P.Y., et al. Tocilizumab therapy reduced intensive care unit admissions and/or mortality in COVID-19 patients. *Med Mal Infect* 2020; 50: 397–400.
39. Toniati P., Piva S., Cattalini M., Garrafa E., Regola F., Castelli F., et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperin-

- flammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun Rev* 2020; 19 (7): 102568. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102568
40. Guaraldi G., Meschiari M., Cozzi-Lepri A., Milic J., Tonelli R., Menozzi M., et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020; 2 (8): e474–84. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30173-9
 41. Potere N., Di Nisio M., Cibelli D., Scurti R., Frattari A., Porreca E., et al. Interleukin-6 receptor blockade with subcutaneous tocilizumab in severe COVID-19 pneumonia and hyperinflammation: a case-control study. *Ann Rheum Dis* 2021; 80 (2): 1–2. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218243
 42. Rojas-Marte G., Khalid M., Mukhtar O., Hashmi A.T., Waheed M.A., Ehrlich S., et al. Outcomes in patients with severe COVID-19 disease treated with tocilizumab: A case-controlled study. *QJM* 2020; 113 (8): 546–50. DOI: 10.1093/qjmed/hcaa206
 43. Colaneri M., Bogliolo L., Valsecchi P., Sacchi P., Zuccaro V., Brandolino F., et al. Tocilizumab for treatment of severe covid-19 patients: Preliminary results from smatteo covid19 registry (smacore). *Microorganisms* 2020; 8 (5): 695. DOI: 10.3390/microorganisms8050695
 44. Regeneron and Sanofi Provide Update on U.S. Phase 2/3 Adaptive-Designed Trial of Kevzara® (sarilumab) in Hospitalized COVID-19 Patients | Regeneron Pharmaceuticals Inc. [Internet]. [cited 2021 Jun 3]. Available from: <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regeneron-and-sanofi-provide-update-us-phase-23-adaptive>.
 45. Титова О.Н., Волчков В.А., Кузубова Н.А., Козырев А.Г., Волчкова Е.В., Крошкина И.Ю. Клинико-лабораторные и лучевые параметры, ассоциируемые с различными исходами новой коронавирусной инфекции (COVID-19) тяжелого течения с пневмонией у пациентов, получавших тоцилизумаб. *Медицинский Альянс* 2021; (1). Доступно по: <https://med-alyans.ru/index.php/Hahn/article/view/707>. Ссылка активна на 10.08.2021.
 46. Sciascia S., Aprà F., Baffa A., Baldovino S., Boaro D., Boero R., et al. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19. *Clin Exp Rheumatol* 2020; 38 (3): 529–32.
 47. Salvarani C., Dolci G., Massari M., Merlo D.F., Cavuto S., et al. Tocilizumab No “Silver Bullet” in Fight Against COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2020.
 48. Babon J.J., Lucet I.S., Murphy J.M., Nicola N.A., Varghese L.N. The molecular regulation of Janus kinase (JAK) activation. *Biochem J* 2014; 462 (1): 1–13. DOI: 10.1042/BJ20140712
 49. Boussoik E., Montazeri Aliabadi H. “Do We Know Jack” About JAK? A Closer Look at JAK/STAT Signaling Pathway. *Front Oncol* 2018; 8: 287. DOI: 10.3389/fonc.2018.00287
 50. Cantini F., Niccoli L., Matarrese D., Nicastrì E., Stobbione P., Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *J Infect* 2020; 81 (2): 318–56. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.017
 51. Kalil A.C., Patterson T.F., Mehta A.K., Tomashek K.M., Wolfe C.R., Ghazaryan V., et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384 (9): 795–807. DOI: 10.1056/NEJMoa2031994
 52. Cao Y., Wei J., Zou L., Jiang T., Wang G., Chen L., et al. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146 (1): 137–46.e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.019
 53. Roschewski M., Lionakis M.S., Sharman J.P., Roswarski J., Goy A., Monticelli M.A., et al. Inhibition of Bruton tyrosine kinase in patients with severe COVID-19. *Sci Immunol* 2020; 5 (48): eabd0110. DOI: 10.1126/sciimmunol.abd0110
 54. Moradimajd P., Samaee H., Sedigh-Maroufi S., Kourosh-Aami M., Mohsenzadegan M. Administration of intravenous immunoglobulin in the treatment of COVID-19: A review of available evidence. *J Med Virol* 2021; 93: 2675–82. DOI: 10.1002/jmv.26727
 55. Jawhara S. Could intravenous immunoglobulin collected from recovered coronavirus patients protect against covid-19 and strengthen the immune system of new patients? *Int J Molecular Sci* 2020; 21 (7): 2272. DOI: 10.3390/ijms21072272
 56. Samson M., Fraser W., Lebowitz D. Treatments for Primary Immune Thrombocytopenia: A Review. *Cureus* 2019; 11 (10): e5849. DOI: 10.7759/cureus.5849
 57. Alhazzani W., Möller M.H., Arabi Y.M., Loeb M., Gong M.N., Fan E., et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med* 2020; 48 (6): e440–69. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004363
 58. Huang M., Yang Y., Shang F., Zheng Y., Zhao W., Luo L., et al. Early and Critical Care in Severe Patients with COVID-19 Infection in Jiangsu Province, China: A Descriptive Study. *SSRN Electron J* 2020; 360 (2): 120–8. DOI: 10.1016/j.amjms.2020.05.038
 59. Cao W., Liu X., Bai T., Fan H., Hong K., Song H., et al. High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with coronavirus disease 2019. *Open Forum Infect Dis* 2020; 7 (3): ofaa102. DOI: 10.1093/ofid/ofaa102
 60. Xie Y., Cao S., Dong H., Li Q., Chen E., Zhang W., et al. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prognosis of severe pneumonia in patients with COVID-19. *J Infect* 2020; 81 (2): 318–56. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.044
 61. Zhou Z.-G., Xie S.-M., Zhang J., Zheng F., Jiang D.-X., Li K.-Y., et al. Short-term moderate-dose corticosteroid plus immunoglobulin effectively reverses COVID-19 patients who have failed low-dose therapy. [Internet]. Preprints. 2020. Available from: www.preprints.org
 62. Shao Z., Feng Y., Zhong L., Xie Q., Lei M., Liu Z., et al. Clinical efficacy of intravenous immunoglobulin therapy in critical ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective cohort study. *Clin Transl Immunol* 2020; 9 (10): e1192. DOI: 10.1002/cti2.1192
 63. Marano G., Vaglio S., Pupella S., Facco G., Catalano L., Liumbruno G.M., et al. Convalescent plasma: New evidence for an old therapeutic tool? *Blood Transfus* 2016; 14 (2): 152–7. DOI: 10.2450/2015.0131-15
 64. Pathak E.B. Convalescent plasma is ineffective for covid-19. *BMJ* 2020; 371: m4072. DOI: 10.1136/bmj.m4072
 65. Simonovich V.A., Burgos Pratz L.D., Scibona P., Beruto M.V., Vallone M.G., Vázquez C., et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med* 2021; 384 (7): 619–29. DOI: 10.1056/NEJMoa2031304
 66. Libster R., Pérez Marc G., Wappner D., Coviello S., Bianchi A., Braem V., et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *N Engl J Med* 2021; 384 (7): 610–8. DOI: 10.1056/NEJMoa2033700
 67. Salazar E., Christensen P.A., Graviss E.A., Nguyen D.T., Castillo B., Chen J., et al. Treatment of Coronavirus Disease 2019 Patients with Convalescent Plasma Reveals a Signal of Significantly Decreased Mortality. *Am J Pathol* 2020; 190 (11): 2290–303. DOI: 10.1016/j.ajpath.2020.08.001
 68. Khamis F., Al-Zakwani I., Al Hashmi S., Al Dowaiqi S., Al Bahrani M., Pandak N., et al. Therapeutic plasma exchange in adults with severe COVID-19 infection. *Int J Infect Dis* 2020; 99: 214–8.

69. Li L., Zhang W., Hu Y., Tong X., Zheng S., Yang J., et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients with Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324 (5): 460–70. DOI: 10.1001/jama.2020.10044
70. Gharbharan A., Jordans C.C.E., Geurtsvankessel K.G., den Hollander G.J., Femke K.F.P.N., Mollema F.P.N., et al. Convalescent plasma for COVID-19: a randomized clinical trial. *medRxiv*. 2020. [Preprint].
71. Agarwal A., Mukherjee A., Kumar G., Chatterjee P., Bhatnagar T., Malhotra P. Convalescent plasma in the management of moderate COVID-19 in India: An open-label parallel-arm phase II multicentre randomized controlled trial (PLACID Trial). *BMJ* 2020; 371: m3939. DOI: 10.1136/bmj.m3939
72. Joyner M.J., Senefeld J.W., Klasen S.A., Mills J.R., Johnson P.W., Theel E.S., et al. Effect of Convalescent Plasma on Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19: Initial Three-Month Experience. *medRxiv Prepr Serv Heal Sci* 2020; 2020.08.12.20169359. [Preprint]. DOI: 10.1101/2020.08.12.20169359
73. Liu S.T.H., Lin H.M., Baine I., Wainberg A., Gumprecht J.P., Rahman F., et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: a propensity score-matched control study. *Nat Med* 2020; 26 (11): 1708–13. DOI: 10.1038/s41591-020-1088-9
74. Zhang Q., Wang Y., Qi C., Shen L., Li J. Clinical trial analysis of 2019-nCoV therapy registered in China. *J Med Virol* 2020; 92 (6): 540–5. DOI: 10.1002/jmv.25733
75. Sun Y., Dong Y., Wang L., Xie H., Li B., Chang C., et al. Characteristics and prognostic factors of disease severity in patients with COVID-19: The Beijing experience. *J Autoimmun* 2020; 112: 102473. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102473
76. Izcovich A., Ragusa M.A., Tortosa F., Marzio M.A.L., Agnoletti C., Bengolea A., et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One* 2020; 15 (11): e0241955. DOI: 10.1371/journal.pone.0241955
77. Wang M., Zhu Q., Fu J., Liu L., Xiao M., Du Y. Differences of inflammatory and non-inflammatory indicators in Coronavirus disease-19 (COVID-19) with different severity. *Infect Genet Evol* 2020; 85: 104511. DOI: 10.1016/j.meegid.2020.104511
78. Mann E.R., Menon M., Knight S.B., Konkel J.E., Jagger C., Shaw T.N., et al. Longitudinal immune profiling reveals key myeloid signatures associated with COVID-19. *Sci Immunol* 2020; 5 (51): eabd6197. DOI: 10.1126/sciimmunol.abd6197
79. Liu J., Li S., Liu J., Liang B., Wang X., Wang H., et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine* 2020; 55: 102763. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102763
80. Mathew D., Giles J.R., Baxter A.E., Oldridge D.A., Greenplate A.R., Wu J.E., et al. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. *Science* 2020; 369 (6508): eabc8511. DOI: 10.1126/science.abc8511
81. Diao B., Wang C., Tan Y., Chen X., Liu Y., Ning L., et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol* 2020; 11: 827. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00827
82. Kuri-Cervantes L., Pampena M.B., Meng W., Rosenfeld A.M., Ittner C.A.G., Weisman A.R., et al. Comprehensive mapping of immune perturbations associated with severe COVID-19. *Sci Immunol* 2020; 5 (49): eabd7114. DOI: 10.1126/sciimmunol.abd7114
83. Chen R., Sang L., Jiang M., Yang Z., Jia N., Fu W., et al. Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146 (1): 89–100. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.003
84. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395 (10223): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
85. Yang Y., Shen C., Li J., Yuan J., Yang M., Wang F., et al. Exuberant elevation of IP-10, MCP-3 and IL-1ra during SARS-CoV-2 infection is associated with disease severity and fatal outcome. *medRxiv* 20029975 [Preprint]. 2020.
86. Chen L.Y.C., Hoiland R.L., Stukas S., Wellington C.L., Sekhon M.S. Confronting the controversy: Interleukin-6 and the COVID-19 cytokine storm syndrome. *Eur Respir J* 2020; 56 (4): 2003006. DOI: 10.1183/13993003.03006-2020
87. Laing A.G., Lorenc A., del Molino del Barrio I., Das A., Fish M., Monin L., et al. A dynamic COVID-19 immune signature includes associations with poor prognosis. *Nat Med* 2020; 26 (10): 1623–35. DOI: 10.1038/s41591-020-1038-6
88. Yang Y., Shen C., Li J., Yuan J., Wei J., Huang F., et al. Plasma IP-10 and MCP-3 levels are highly associated with disease severity and predict the progression of COVID-19. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146 (1): 119–27. e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.027
89. Abers M.S., Delmonte O.M., Ricotta E.E., Fintzi J., Fink D.L., Almeida de Jesus A.A., et al. An immune-based biomarker signature is associated with mortality in COVID-19 patients. *JCI Insight* 2021; 6 (1): e144455. DOI: 10.1172/jci.insight.144455
90. Sabaka P., Koščálová A., Straka I., Hodosy J., Lipták R., Kmotorková B., et al. Role of interleukin 6 as a predictive factor for a severe course of Covid-19: retrospective data analysis of patients from a long-term care facility during Covid-19 outbreak. *BMC Infect Dis* 2021; 21 (1): 1–8. DOI: 10.1186/s12879-021-05945-8
91. Sun H., Guo P., Zhang L., Wang F. Serum interleukin-6 concentrations and the severity of COVID-19 pneumonia: A retrospective study at a single center in Bengbu City, Anhui Province, China, in January and February 2020. *Med Sci Monit* 2020; 26: e926941. DOI: 10.12659/MSM.926941
92. Caricchio R., Gallucci M., Dass C., Zhang X., Gallucci S., Fleece D., et al. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm. *Ann Rheum Dis* 2021; 80 (1): 88–95. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218323
93. Cappanera S., Palumbo M., Kwan S.H., Priante G., Martella L.A., Saraca L.M., et al. When Does the Cytokine Storm Begin in COVID-19 Patients? A Quick Score to Recognize It. *J Clin Med* 2021; 10 (2): 297. DOI: 10.3390/jcm10020297

Людмила Папуша: Когда удается вылечить ребенка – это вдохновляет и дает силы врачу

– Вы работаете в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с момента его открытия, какими достигнутыми результатами Вы гордитесь больше всего?

– С учетом современных представлений о биологии опухолей головного мозга мы видели своей основной целью внедрение флагманских методов молекулярно-генетической диагностики, без которых в настоящее время невозможно поставить полноценный диагноз, определить прогноз заболевания и выбрать оптимальную терапию. Нам удалось это осуществить благодаря поддержке фондов «Подари жизнь» и «Наука – Детям».

В Центре уже несколько лет работает мультидисциплинарная нейроонкологическая группа. В рамках еженедельных заседаний группы кроме пациентов, которые проходят лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, обсуждаются также больные из региональных клиник. Налажены партнерские отношения с ведущим центром США (Children's National Hospital, Washington DC). Ежемесячно наиболее интересные и сложные случаи в нашей практике обсуждаются с группой зарубежных коллег под руководством ведущего нейроонколога США профессора Роджера Пакера. Таким образом, мы имеем возможность имплементировать в нашу клиническую практику зарубежный опыт и самые современные терапевтические стратегии, в том числе таргетную терапию.

– А что было самым сложным на этом пути, который Вы прошли за 10 лет?

– Опухоли центральной нервной системы (ЦНС) являются наиболее распространенными из всех солидных новообразований у детей. При этом данный вид опухолей является основной причиной смерти от онкологических заболеваний в детском возрасте. В отличие от других областей детской онкологии, в нейроонкологии долгое время не было прорывов в лечении. Для меня как для детского онколога в начале пути было сложно смириться с тем, что до сих пор не было найдено современных и эффективных методов терапии, и я всегда мечтала, что дети с опухолями ЦНС будут чаще выздоравливать и меньше страдать от последствий проведенной лучевой и химиотерапии. Надо сказать, что моя мечта сбывается у меня на глазах, здесь и сейчас. Как сказал один из иностранных коллег на международной конференции: "It's fantastic time to be a pediatric neurooncologist now".

– Какое направление Вы считаете наиболее перспективным в детской нейроонкологии?

– Терапевтические опции в детской нейроонкологии долгое время ограничивались хирургическим лечением с последующим использованием химио- и/или химиолучевой терапии, но в последние 3 года у нас появилась возможность использовать таргетную терапию. Таргет-

ная, или молекулярно-направленная, терапия является частью персонализированной терапии у пациентов с онкологическими заболеваниями. Ее назначение возможно при выявлении соответствующего предиктивного биомаркера, поэтому проведение молекулярно-генетических исследований ткани опухоли является обязательным стандартом диагностики.

Основная область применения таргетной терапии в детской нейроонкологии в настоящее время – глиомы низкой степени злокачественности с перестройкой гена *BRAF* и инфантильные глиомы высокой степени злокачественности с наличием химерных генов *NTRK1/2/3*, *ALK*, *ROS1*. Инициация таргетной терапии *BRAF*-ингибиторами в нашем Центре осуществляется при поддержке фонда «Подари жизнь»; назначение терапии *TRK*-ингибиторами возможно благодаря программе расширенного доступа фирмы-производителя.

– Какие возможности молекулярно-генетической диагностики используются в настоящее время в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева?

– Лаборатории нашего Центра оснащены самым современным оборудованием, что позволяет нам проводить полный спектр диагностики опухолей ЦНС, начиная от простых исследований типа полимеразной цепной реакции и заканчивая высокопроизводительными технологиями (секвенирование нового поколения, секвенирование транскриптома).

– Чего не хватает для эффективного внедрения молекулярно-генетических исследований в клиническую практику?

– К сожалению, большинство молекулярно-генетических исследований не оплачивается системой обязательного медицинского страхования (ОМС). Полтора года назад несколько исследований вошли в рамки программы ОМС, и эта тенденция нас радует. Однако проведение исследований с помощью высокопроизводительных технологий по-прежнему возможно только при поддержке фонда «Наука – Детям».

– Это непростая специальность, которая требует высокого уровня экспертизы и вовлечения. Можете ли Вы поделиться, что придает Вам сил в работе, помогает двигаться дальше?

– Работа в команде профессионалов, увлеченных своим делом. Постоянная поддержка руководства Центра. Осознание того, что для каждого ребенка в нашем Центре доступны все существующие на данный момент методы терапии, и это действительно уникальная возможность. Когда видишь, что удается вылечить ребенка, ранее признанного инкурабельным, это вдохновляет и придает новых сил, которые позволяют двигаться дальше.