

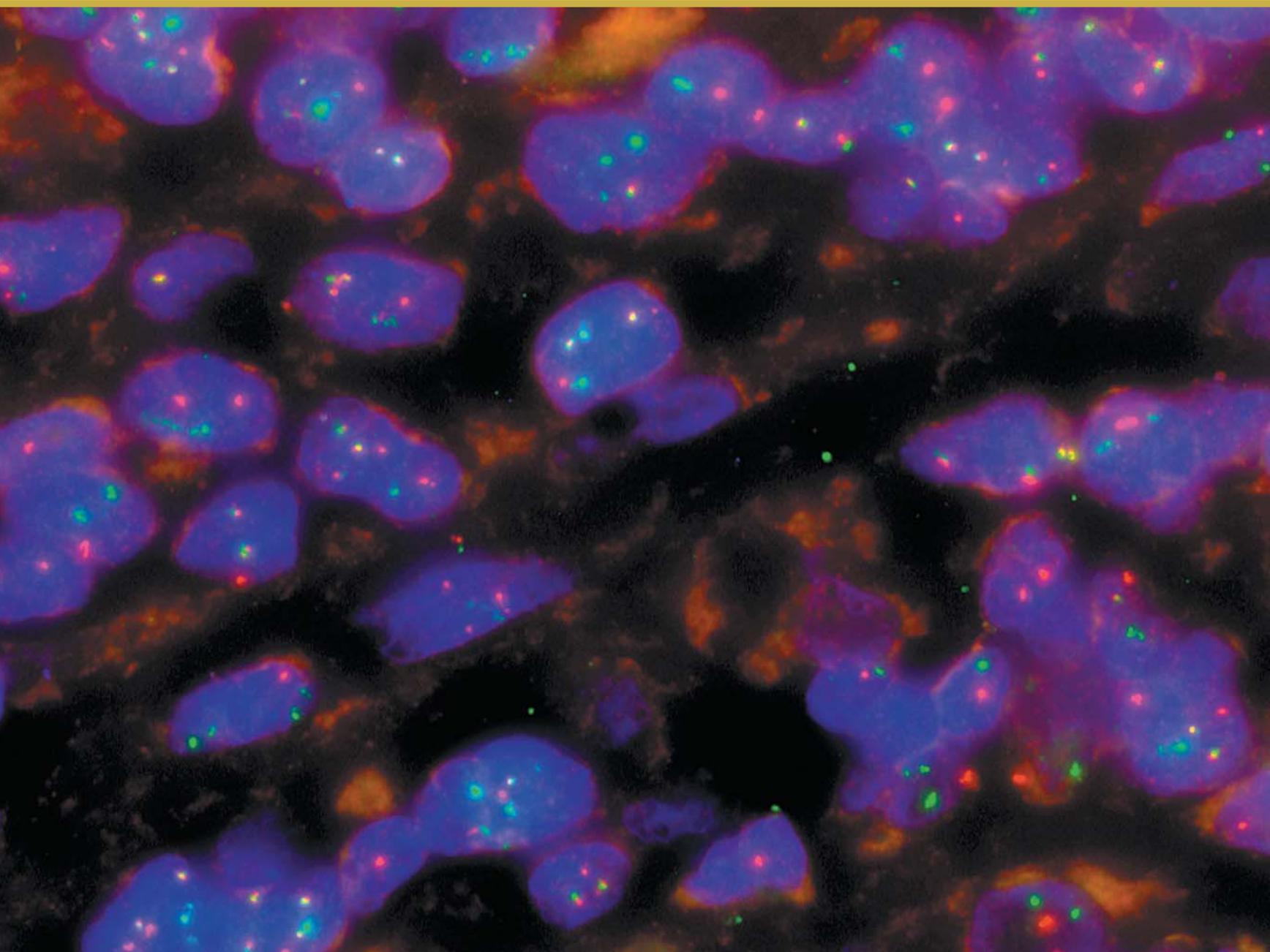
ISSN (Print) 0234-5730
ISSN (Online) 2411-3042

ФГБУ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ГЕМАТОЛОГИИ
МИНЗДРАВА РОССИИ
НАЦИОНАЛЬНОЕ
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

ГЕМАТОЛОГИЯ И ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ

65.2. 2020

RUSSIAN JOURNAL
OF HEMATOLOGY AND
TRANSFUSIOLOGY
(GEMATOLOGIYA I TRANSFUSIOLOGIYA)



День начала лечения препаратом ДЖАКАВИ® может кардинально изменить их жизнь

ЭФФЕКТИВНОСТЬ*

КОНТРОЛЬ*

ВЫЖИВАЕМОСТЬ**



* По результатам исследования RESPONSE, Джакави® показал статистически значимое превосходство над нетаргетной терапией в отношении влияния на размер селезенки, достижения гематологического ответа и снижения выраженности симптомов истинной полицитемии†

** По данным 80-недельного наблюдения в исследовании RESPONSE, Джакави® обеспечивал долгосрочное устойчивое снижение гематокрита†

†† В исследовании Alvarez-Larran, продемонстрировано значимое увеличение общей выживаемости по сравнению с наилучшей доступной терапией в реальной клинической практике*

1. Verstovsek S, Vannucchi AM, Grieshammer M, et al. Ruxolitinib versus best available therapy in patients with polycythemia vera: 80-week follow-up from the RESPONSE trial. *Haematologica*. 2016;101(7):821-829.

2. COMPARISON OF RUXOLITINIB AND REAL-WORLD BEST AVAILABLE THERAPY IN TERMS OF OVERALL SURVIVAL AND THROMBOSIS IN PATIENTS WITH POLYCYTHEMIA VERA WHO ARE RESISTANT OR INTOLERANT TO HYDROXYUREA. EHA Library, Alvarez-Larran A. et al. 06/15/18; 215071; PF628. Ссылка: <https://library.ehaweb.org/eha/2018/stockholm/215071/alberto.alvarez-larran.comparison.of.ruxolitinib.and.real-world.best.available.html>

3. Инструкция к препарату Джакави®

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

Джакави® применяется для лечения истинной полицитемии у взрослых при резистентности или непереносимости препаратов гидроксимочевины³

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ Джакави® Руксолитиниб.
Таблетки 5 мг, 15 мг, 20 мг. РУ: ЛП-002028

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

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

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

максимально на 5 мг 2 раза в день. Начальная доза не должна повышаться в течение первых 4 недель лечения, и затем не чаще чем 1 раз в 2 недели. Максимальная доза препарата Джакави® составляет 25 мг 2 раза в день внутрь. Лечение препаратом продолжают до тех пор, пока сохраняется положительный терапевтический эффект. У пациентов с печеночной или тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин) рекомендуемая начальная доза, основанная на числе тромбоцитов, должна быть снижена приблизительно на 50%. Пациенты с печеночной или тяжелой почечной недостаточностью, получающие Джакави®, должны тщательно наблюдаться, и при необходимости доза препарата должна быть снижена во избежание развития нежелательных лекарственных реакций. У пациентов в возрасте ≥ 65 лет коррекции дозы препарата не требуется.

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

Предосторожности.

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

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



данного диагноза. У пациентов с хроническим вирусным гепатитом В, получающих препарат Джакави®, отмечалось увеличение титра ДНК вируса гепатита. Лечение и контроль состояния пациентов с хроническим вирусным гепатитом В следует проводить в соответствии с общепринятыми стандартами клинической практики. **Злокачественные новообразования кожи, за исключением меланомы:** При применении препарата Джакави® сообщалось о случаях развития злокачественных новообразований кожи, за исключением меланомы. Рекомендуется проводить периодическое обследование кожных покровов. **Изменение липидного профиля:** Отмечено увеличение концентрации липидов, включая увеличение концентрации общего холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности и триглицеридов, ассоциированные с лечением препаратом Джакави®. Рекомендован контроль липидного профиля и коррекция дислипидемии в соответствии с местными клиническими рекомендациями. **Печеночная и тяжелая почечная недостаточность:** Вследствие повышения показателя значения площади под кривой «концентрация-время» (AUC) препарата Джакави® у пациентов с печеночной и тяжелой почечной недостаточностью, доза препарата Джакави® у данной группы пациентов должна быть снижена.

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

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

Побочное действие. Очень часто (≥10%): инфекции мочевыводящих путей, анемия тромбоцитопения, нейтропения, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, головокружение, вертиго, головная боль, повышение активности АЛТ, повышение активности АСТ, подкожные кровоизлияния, увеличение массы тела, мышечные спазмы, усталость. Часто (≥1 до <10%): пневмония, нарушение равновесия, инфекция, вызванная Herpes zoster, метеоризм, запор, повышение АД, астения, отек, артралгия. Нечасто: туберкулез, болезнь Меньера.



Октаплекс®

Концентрат Протромбинового Комплекса

Точная профилактика и быстрый контроль
угрожающих жизни кровотечений



- Сбалансированный состав факторов свертывания крови КПК¹
- Терапевтическая концентрация протеина С и протеина S¹
- Быстрая нормализация МНО в течение 10 минут²
- Низкая тромбогенная активность^{3,4}
- Небольшой объем и короткое время инфузии⁵

1. Josic D, et al. Manufacturing of a Prothrombin Complex Concentrate Aiming at Low Thrombogenicity. *Thromb Res* 2000; 100: 433-441

2. Lubetsky A et al. Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate (Octaplex®) for rapid reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res* 2004; 113(6):371-378

3. Varga C et al. The effectiveness and safety of fixed low-dose prothrombin complex concentrates in patients requiring urgent reversal of warfarin. *Transfusion* 2013; 53:1451-1458

4. Desmestre T et al. Emergency reversal of anticoagulation: The real use of prothrombin complex concentrates - A prospective multicenter two year French study from 2006 to 2008. *Thromb Res* 2012; 130 (3): e178-e183

5. Sarode R. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for urgent vitamin K antagonist reversal: New evidence. *Clin Lab Med* 2014; 34 (3): 613-621

Номер РУ препарата Октаплекс® в РФ **ЛП-004107**

octapharma®

За безопасное и оптимальное использование протеинов человека

Представительство в России:

Представительство АО00 Октафарма НордикАБ, Швеция
119002, Москва, Денежный пер., д. 11, стр. 1

Тел.: +7(495) 785 45 55, факс: +7(495) 785 45 58

Только для медицинских работников

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

Импакт-фактор (РИНЦ) — 0,898

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

УЧРЕДИТЕЛИ:

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

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

Периодичность издания: 4 номера в год
Префикс DOI: 10.35754

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

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

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

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

Дизайн Чулкова И. Г.

Формат 230x297 мм
Тираж 1500 экз.
Выход в свет: 22.05.2020

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

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

Объединенный каталог
«Пресса России»: индекс 41284

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

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

Гематология и трансфузиология.
Russian Journal of Hematology and Transfusiology
(Gematologiya i Transfuziologiya)
2020. Т. 65. №2, 119–234

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

Контент доступен под лицензией Creative Commons
Attribution 4.0 License.

ЖУРНАЛ ОСНОВАН В 1956 ГОДУ

Цели и задачи журнала

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

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

Савченко Валерий Григорьевич

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Галстян Геннадий Мартинович

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Троицкая Вера Витальевна

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

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ

Левченко Ольга Константиновна

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Менделеева Лариса Павловна, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по научной работе и инновациям, заведующая отделением высокодозной химиотерапии парaproteinемических гемобластозов ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Головкина Лариса Леонидовна, д.м.н., заведующая лабораторией трансфузиологической иммуногематологии, ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Грицаев Сергей Васильевич, д.м.н., руководитель Республиканского центра трансплантации костного мозга ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА» (Санкт-Петербург, Россия)

Двирнык Валентина Николаевна, к.м.н., заведующая централизованной клинко-диагностической лабораторией ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Джулакян Унан Левонич, к.м.н., ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Дроков Михаил Юрьевич, к.м.н., руководитель сектора по изучению иммунных воздействий и осложнений после трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Дубинкин Игорь Владимирович, к.б.н., ведущий специалист группы трансфузионной биотехнологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

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

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

Кохно Алина Владимировна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Кузьмина Лариса Анатольевна, к.м.н., заведующая отделением интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга с круглосуточным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Кулагин Александр Дмитриевич, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по гематологии, онкогематологии и ревматологии Клиники ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Куликов Сергей Михайлович, к.т.н., заведующий информационно-аналитическим отделом ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Луговская Светлана Алексеевна, д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ (Москва, Россия)

Лукина Елена Алексеевна, д.м.н., профессор, заведующая отделением орфанных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Магомедова Аминат Умарасхабовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов с круглосуточным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Маккарти Филип, профессор онкологии и внутренней медицины Института рака (Розвелл Парк Баффало, США)

Масчан Михаил Александрович, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора, директор Высшей школы молекулярной и экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ (Москва, Россия)

Михайлова Елена Алексеевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Моисеева Татьяна Николаевна, к.м.н., заведующая консультативным гематологическим отделением с дневным стационаром по проведению интенсивной высокодозной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Нидервайзер Дитгер, профессор медицины, руководитель отдела гематологии и онкологии университетского госпиталя (Лейпциг, Германия)

Обухова Татьяна Никифоровна, к.м.н., заведующая лабораторией кариологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Салимов Эмин Львович, д.м.н., заведующий отделом заготовки крови и ее компонентов, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) МЗ РФ (Москва, Россия)

Сметанина Наталия Сергеевна, д.м.н., профессор, заместитель директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

IF (RISC) – 0,898

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

FOUNDERS

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

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

Frequency: quarterly
DOI Prefix: 10.35754

ADDRESS OF EDITORIAL

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

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

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

Design by Chulkova I. G.

Format 230x297 mm
Printed copies 1500
Publication: 22.05.2020

The journal is registered in Roskomnadzor of the Russian Federation Registrations certificate PI No. FS77-72666 dated April 16, 2018

NEICON ISP Ltd, Letnikovskaya str., 4,
bldng 5, of. 2.4, Moscow, 115114, Russia
<https://neicon.ru/>

United Catalog «Press of Russia»: Index 41284
Subscription via the Internet: www.pressa-rf.ru
Subscription to the electronic version of the journal: elibrary.ru

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

Гематология и трансфузиология.
Russian Journal of Hematology and Transfusiology
(Gematologiya i Transfuziologiya)
2020. Vol. 65. No. 2, 119–234

© National Research Center for Hematology, Moscow

Content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 License

THE JOURNAL IS BASED IN JANUARY 1956

Aims and Scope

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

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

EDITOR-IN-CHIEF

Valery G. Savchenko

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

DEPUTY CHIEF EDITOR

Gennady M. Galstyan

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

EXECUTIVE SECRETARY

Vera V. Troitskaya

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

HEAD OF THE EDITORIAL OFFICE

Olga K. Levchenko

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Larisa P. Mendeleeva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Deputy Director for Research and Innovations, Head of the Department of Intensive High-Dose Chemotherapy of paraproteinemic haematological malignancies, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Alina V. Kokhno, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, of the Department of Chemotherapy of Hematological malignancies and Hematopoietic Depressions and Bone Marrow Transplantation, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

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

Alexander D. Kulagin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Deputy Chief Doctor for Hematology, Oncohematology and Rheumatology, Pavlov First State Medical University of St. Petersburg (St. Petersburg, Russia).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nataliya S. Smetanina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Deputy Director of the Institute of Hematology, Immunology and Cell's Technology Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Moscow, Russia).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

Оригинальные статьи

126–137

Тарасова Ю.В., Климова О.У.,
Андреева Л.А., Васина Л.В., Галевская Л.В.,
Бабенко Е.В., Кулагин А.Д.

**Кинетические параметры активации
комплемента у больных пароксизмальной
ночной гемоглобинурией при лечении экулизумабом**

138–153

Королева А.А., Выборных Д.Э., Полянская Т.Ю.,
Хрущев С.О., Федорова С.Ю., Гемджян Э.Г.,
Королев А.В., Зоренко В.Ю.

**Сочетанная черепно-мозговая травма у больных
гемофилией с признаками виктимного поведения**

Обзор литературы

154–173

Шатохина Е.А., Туркина А.Г., Круглова Л.С.
**Дерматологические нежелательные явления
ингибиторов тирозинкиназы Bcr-Abl**

Клинические наблюдения

174–189

Галстян Г.М., Давыдкин И.Л., Николаева А.С.,
Вехова Н.И., Павлова Ж.Е., Пономаренко И.С.,
Клебанова Е.Е., Савченко В.Г.

**Случай массового отравления антикоагулянтными
родентицидами**

190–207

Охота В.К., Рыжко В.В., Ковригина А.М.,
Шуплецова И.А., Соболева Н.П.,
Грибанова Е.О.

**Болезнь тяжелых цепей- μ в сочетании с системным
амилоидозом и неамилоидными депозитами.
Трудности диагностики и терапии**

CONTENTS

Original Articles

Tarasova Yu.V., Klimova O.U.,
Andreeva L.A., Vasina L.V., Galebskaya L.V.,
Babenko E.V., Kulagin A.D.

**Kinetic parameters of complement activation in patients
with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria during
eculizumab therapy**

Koroleva A.A., Vybornykh D.E., Polyanskaya T.Yu.,
Khrushchev S.O., Fedorova S.Yu., Gemdzian E.G.,
Korolev A.V., Zorenko V.Yu.

**Combined head injuries in hemophilia patients with signs
of victim behaviour**

Review Articles

Shatokhina E.A., Turkina A.G., Kruglova L.S.

**Dermatologic adverse events of Bcr-Abl tyrosine kinase
inhibitors**

Case reports

Galstyan G.M., Davydkin I.L., Nikolaeva A.S., Vekhova N.I.,
Pavlova Z.E., Ponomarenko I.S., Klebanova E.E.,
Savchenko V.G.

**Outbreak of mass poisoning with anticoagulant
rodenticides**

Okhota V.K., Ryzhko V.V., Kovrigina A.M.,
Shupletsova I.A., Soboлева N.P.,
Gribanova E.O.

**μ -Heavy chain disease associated with systemic
amyloidosis and non-amyloid deposits.
Difficulties in diagnosis and therapy**

Клинические рекомендации

208–226

Михайлова Е.А., Фидарова З.Т., Троицкая В.В.,
Клясова Г.А., Кулагин А.Д., Воронова Е.В., Двирнык В.Н.,
Гальцева И.В., Ковригина А.М., Обухова Т.Н.,
Галонова Т.В., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г.

**Клинические рекомендации по диагностике и лечению
апластической анемии (редакция 2019 г.)**

Некролог

227–230

Памяти профессора
Бориса Владимировича Афанасьева
(28.08.1947–16.03.2020)

Clinical recommendations

Mihailova E.A., Fidarova Z.T., Troitskaya V.V.,
Klyasova G.A., Kulagin A.D., Voronova E.V., Dvirnyk V.N.,
Galtseva I.V., Kovrigina A.M., Obukhova T.N., Gapanova T.V.,
Parovichnikova E.N., Savchenko V.G.

**Clinical recommendations for the diagnosis and treatment
of aplastic anemia (2019 edition)**

Obituary

Boris Vladimirovich Afanasyev
(28.08.1947–16.03.2020)

КИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ АКТИВАЦИИ КОМПЛЕМЕНТА У БОЛЬНЫХ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНУРИЕЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭКУЛИЗУМАБОМ

Тарасова Ю. В.¹, Климова О. У.², Андреева Л. А.¹, Васина Л. В.¹, Галевская Л. В.¹, Бабенко Е. В.², Кулагин А. Д.^{2*}

¹Кафедра биологической химии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, Санкт-Петербург, Россия

²НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Экулизумаб подавляет терминальные этапы активации комплемента и является стандартом лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ). Недостаточно стабильная ингибция комплемента обуславливает «прорывной» внутрисосудистый гемолиз и субоптимальный ответ на терапию экулизумабом у части больных ПНГ.

Цель исследования — оценить стабильность ингибирования комплемента при лечении экулизумабом больных ПНГ с помощью тестирования кинетических параметров активации комплемента.

Материалы и методы. В исследование включены 12 больных ПНГ, длительно получающих экулизумаб (медиана — 54 мес, разброс 4–66 мес). Медиана возраста составляла 35 лет (от 22 до 68 лет), 92% больных были лица женского пола. Медиана размера клона ПНГ составляла 96% среди гранулоцитов. Контрольную группу составили 12 здоровых доноров (возраст 25–60 лет, женщины — 75%). Активацию комплемента оценивали непосредственно перед очередной инфузией экулизумаба и далее — через 5 и 10 дней. Кинетические параметры (период индукции, скорость гемолиза, T50 — время, необходимое для достижения 50% гемолиза) регистрировали отдельно для общей активности комплемента и альтернативного пути активации с использованием эритроцитов кролика (ЭК).

Результаты. Параметры активации комплемента непосредственно перед очередным введением экулизумаба соответствовали выраженному торможению общей активности системы. Индукционный период был удлинён в 7 раз по сравнению с контролем (медиана 180 против 25 секунд, $p < 0,0001$), а скорость гемолиза оказалась меньше в 28 раз (медиана 1,6 против $45,1 \times 10^6$ ЭК/мин, $p < 0,0001$). Величина T50 превышала значения контроля в 20 раз (медиана 690 против 35 секунд, $p < 0,0001$). Параметры альтернативного пути активации комплемента были снижены в 2–3 раза по сравнению с контролем. В одном случае повторные тестирования выявили недостаточную ингибцию комплемента, что было ассоциировано с фармакокинетическим «прорывным» гемолизом. Степень дальнейшей ингибции комплемента и тенденция к восстановлению активности существенно варьировали при динамическом тестировании на 5-й и 10-й день после инфузии экулизумаба.

Заключение. Результаты исследования продемонстрировали индивидуальные различия остаточной активности комплемента у больных ПНГ, длительно получающих терапию экулизумабом. Тестирование активности комплемента обосновано при субоптимальном ответе на терапию экулизумабом и при рассмотрении коррекции терапии. Кинетическая регистрация остаточного комплемент-зависимого лизиса эритроцитов кролика демонстрирует более высокую чувствительность, чем традиционное исследование CH50.

Ключевые слова: комплемент, кинетика активации, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, экулизумаб, прорывной гемолиз

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Тарасова Ю.В., Климова О.У., Андреева Л.А., Васина Л.В., Галевская Л.В., Бабенко Е.В., Кулагин А.Д. Кинетические параметры активации комплемента у больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией при лечении экулизумабом. Гематология и трансфузиология. 2020; 65(2): 126–137. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-2-126-137>

KINETIC PARAMETERS OF COMPLEMENT ACTIVATION IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA DURING ECULIZUMAB THERAPY

Tarasova Yu. V.¹, Klimova O. U.², Andreeva L. A.¹, Vasina L. V.¹, Galebskaya L. V.¹, Babenko E. V.², Kulagin A. D.^{2*}

¹ Department of Biological Chemistry, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 197022, St. Petersburg, Russian Federation

² Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 197022, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Eculizumab inhibits the terminal steps of complement activation and is the standard treatment for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). Unstable complement inhibition causes “breakthrough” intravascular hemolysis and a suboptimal response to eculizumab therapy in some patients with PNH.

Aim: to evaluate the stability of complement inhibition in eculizumab treatment by testing the kinetic parameters of complement activation.

Materials and methods. The study included 12 PNH patients receiving long-term eculizumab therapy (median 54 months, range 4–66 months). The median age was 35 years (from 22 to 68 years), 92% of patients were female. The median PNH clone size was 96 % of the granulocytes. The control group consisted of 12 healthy donors (age 25–60 years, women 75%). Complement activation was evaluated immediately prior to the next eculizumab infusion, and then again after 5 and 10 days. Kinetic parameters (induction period, hemolysis rate, T50—the time required to achieve 50 % hemolysis) were recorded separately for the total complement activity and an alternative activation pathway using rabbit red blood cells (rRBC).

Results. The parameters of complement activation directly before the next eculizumab administration corresponded to a marked inhibition of the overall activity of the system. The induction period was extended by 7 times compared to the control (median 180 vs 25 seconds, $p < 0.0001$), and the hemolysis rate was 28 times less (median 1.6 vs 45.1×10^6 rRBC/min, $p < 0.0001$). The T50 value exceeded the control value by 20 times (median 690 vs 35 seconds, $p < 0.0001$). The parameters of the alternative complement activation pathway were reduced by 2–3 times compared to the control. In one case, repeated tests revealed insufficient complement inhibition, which was associated with pharmacokinetic “breakthrough” hemolysis. The degree of further complement inhibition and the tendency to restore activity varied significantly during dynamic testing on days 5 and 10 after eculizumab infusion.

Conclusion. The results of this study demonstrate individual differences in the residual activity of complement in PNH patients receiving long-term eculizumab therapy. Testing of complement activity is necessary with a suboptimal response to eculizumab therapy and when considering therapy correction. Kinetic registration of residual complement-dependent lysis of rabbit red blood cells demonstrates a higher sensitivity than the traditional CH50 study.

Keywords: complement, activation kinetics, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, eculizumab, breakthrough hemolysis

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Tarasova Yu.V., Klimova O.U., Andreeva L.A., Vasina L.V., Galebskaya L.V., Babenko E.V., Kulagin A.D. Kinetic parameters of complement activation in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria during eculizumab therapy. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2020; 65(2): 126–137. (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-2-126-137>

Введение

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) — это приобретенное заболевание, связанное с соматической мутацией в стволовых кроветворных клетках гена *PIG-A*, который кодирует ранние этапы синтеза гликозилфосфатидинозитолового (GPI) якоря [1]. GPI-якорь осуществляет фиксацию на мембране мно-

гих белков, включая ингибиторы каскада комплемента CD55 и CD59 [2]. Эти мембранные белки препятствуют комплемент-зависимому разрушению собственных клеток механизмом реактивного лизиса. Отсутствие на эритроцитарных мембранах CD55 и CD59 приводит к выраженному комплемент-опосредованному

внутрисосудистому гемолизу, уменьшению времени жизни эритроцитов более чем в 2 раза, гемоглобинемии, деплеции оксида азота [3, 4]. Развиваются характерные для ПНГ симптомы и осложнения: анемия, гемоглинурия, желтуха, дисфагия, боли, тромбозы, нарушение функции почек, которые приводят к инвалидизации и высокой смертности больных [5–7]. В России клиническая характеристика и прогноз ПНГ у взрослых и детей были детально изучены в больших когортных исследованиях ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова [8, 9].

Применение гуманизированных моноклональных антител к компоненту C5 (экулизумаб), блокирующих C5-конвертазу как альтернативного (АПК), так и классического (КПК) путей активации комплемента, купирует внутрисосудистый гемолиз, значительно улучшает состояние и снижает смертность больных ПНГ [10–13]. Однако у 30% больных развивается лишь субоптимальный ответ на терапию экулизумабом, у них может сохраняться анемия и потребность в трансфузиях эритроцитов, возникать «прорывной» внутрисосудистый или *de novo* C3-опосредованный внесосудистый гемолиз [14]. Это объясняется комплексом причин и механизмов, среди которых рассматриваются сопутствующая костномозговая недостаточность, индивидуальные параметры фармакокинетики экулизумаба, комплемент-активирующие состояния (КАС), опсонизация эритроцитов фрагментами C3 компонента комплемента и другие [15]. В поддерживающей фазе препарат вводится в стандартной дозе 900 мг один раз в 14 дней. При этом достигаемый индивидуальный профиль и устойчивость ингибиции комплемента изучены недостаточно. «Прорывной» внутрисосудистый гемолиз является одним из ключевых компонентов субоптимального ответа на терапию экулизумабом, развивается на фоне регулярной терапии в стандартном дозовом режиме и характеризуется возвратом клинических и лабораторных проявлений ПНГ (слабость, гемоглинурия, боли, увеличение сывороточной концентрации лактатдегидрогеназы, уменьшение концентрации гемоглобина крови и другие), в том числе с риском тяжелого гемолитического криза, острого повреждения почек и тромбозов. В связи с этим для индивидуализации терапии ПНГ экулизумабом целесообразно проводить промежуточную оценку состояния системы комплемента [16, 17].

Общепринятый метод оценки функциональной активности комплемента — это величина CH50, то есть количество комплемента, которое лизирует 50% стандартной взвеси сенсibilизированных эритроцитов барана [18]. Сенсibilизированные эритроциты барана являются инициаторами только КПК, к которому путем амплификации подключается АПК. Раздельная регистрация активности КПК и АПК с применением этих клеток невозможна. Эритроциты кролика счи-

таются инициаторами АПК. Это действительно так, но только в условиях блокады КПК с помощью хелации ионов кальция добавлением к сыворотке крови этиленгликоль тетрауксусной кислоты (ЭГТА). Без ЭГТА эритроциты кролика, атакованные природными антителами (IgG и IgM) человека, иницируют КПК [19]. Антигеном мембраны эритроцитов кролика, к которому в сыворотке крови человека имеется высокий титр антител, является углеводный компонент Gal alpha-1,3Gal beta-1,4GlcNAc-R (α -галактозилный эпитоп), широко распространенный среди микроорганизмов [20]. Ранее нами был предложен и охарактеризован кинетический метод раздельного определения активности комплемента по АПК и КПК, который отличался высокой чувствительностью и хорошей воспроизводимостью [21].

В настоящей работе впервые изучены параметры лизиса эритроцитов кролика по АПК и по общему комплементу (ОК), АПК + КПК в сыворотке крови больных ПНГ в динамике одного цикла введения экулизумаба. Оценена стабильность ингибирования комплемента на фоне терапии экулизумабом с помощью кинетического метода тестирования активности комплемента.

Цель исследования — оценить стабильность ингибирования комплемента при лечении экулизумабом с помощью тестирования кинетических параметров активации комплемента

Материалы и методы

Больные

В исследование включались больные с верифицированным диагнозом ПНГ, постоянно получающие терапию экулизумабом в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. Размер клона ПНГ определяли методом высокочувствительной проточной цитометрии по ранее детально описанному стандартному протоколу [22]. Медиана времени от последнего тестирования размера клона до включения в исследование составила 18 (5–131) дней.

В исследование были включены 12 больных, краткая характеристика которых приведена в таблице 1. В когорте преобладали женщины (92%), медиана возраста составила 35 лет (от 22 до 68 лет). Классическая форма заболевания (кПНГ) имела у 8 (67%) больных, 4 (33%) больных имели анамнез апластической анемии (АА/ПНГ). Размер клона ПНГ (медиана) на момент исследования составлял 96% среди гранулоцитов и моноцитов и 81% среди эритроцитов. Все больные до начала лечения имели интенсивный хронический внутрисосудистый гемолиз и показания для терапии экулизумабом согласно текущим

Таблица 1. Характеристика больных
Table 1. Patient characteristics

| № больного UPN | Возраст, лет Age, years | Пол Gender | Вариант ПНГ PNH type | Размер клона ПНГ, % PNH clone size, % | | | ЛДГ, ×ВГН LDH, ×ULN | | Терапия экулизумабом, мес Eculizumab therapy, months | «Прорывной» внутрисудистый гемолиз ВГН |
|--|-------------------------------|------------------|----------------------------|--|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|--|--|---|
| | | | | гранулоциты granulocytes | моноциты Monocytes | эритроциты RBC | До лечения Before therapy | На момент исследования At the time of the study | | |
| 1 | 28 | Ж F | кПНГ cPNH | 97,08 | 96,54 | 99,40 | 24,74 | 1,25 | 4 | нет no |
| 2 | 27 | Ж F | АА/ПНГ AA/PNH | 39,98 | 63,3 | 16,87 | 2,09 | 1,42 | 12 | нет no |
| 3 | 32 | Ж F | кПНГ cPNH | 95,99 | 95,75 | 70,23 | 8,06 | 1,09 | 66 | КАС CAC |
| 4 | 68 | М M | кПНГ cPNH | 53,49 | 72,03 | 21,19 | 3,59 | 1,41 | 56 | нет no |
| 5 | 65 | Ж F | кПНГ cPNH | 99,96 | 99,97 | 99,59 | 11,64 | 1,76 | 42 | КАС CAC |
| 6 | 33 | Ж F | кПНГ cPNH | 99,67 | 99,81 | 98,38 | 10,83 | 1,93 | 60 | КАС CAC |
| 7 | 26 | Ж F | АА/ПНГ AA/PNH | 96,10 | 95,73 | 99,77 | 12,03 | 0,77 | 42 | нет no |
| 8 | 46 | Ж F | кПНГ cPNH | 96,08 | 95,86 | 88,14 | 14,75 | 1,29 | 30 | КАС CAC |
| 9 | 37 | Ж F | кПНГ cPNH | 79,08 | 74,7 | 57,29 | 9,21 | 1,26 | 60 | КАС CAC |
| 10 | 37 | Ж F | АА/ПНГ AA/PNH | 93,32 | 91,73 | 41,66 | 6,85 | 1,58 | 66 | ФК и КАС FC and CAC |
| 11 | 49 | Ж F | кПНГ cPNH | 96,06 | 94,64 | 95,86 | 6,24 | 1,01 | 54 | нет no |
| 12 | 22 | Ж F | АА/ПНГ AA/PNH | 99,83 | 99,35 | 74,06 | 3,63 | 1,26 | 54 | ФК FC |
| Медиана, диапазон Median, range | 35 (22–68) | НП NA | | 96,07 (39,98– 99,96) | 95,74 (63,3– 99,97) | 81,10 (16,87– 99,77) | 8,84 (2,09–24,74) | 1,28 (0,77–1,93) | 54 (4–66) | НП NA |

Примечание. Ж — женщины; М — мужчины; кПНГ — классическая ПНГ; АА/ПНГ — апластическая анемия/ПНГ; ВГН — верхняя граница нормальных значений; ФК — фармакокинетический «прорывной» гемолиз; КАС — комплемент-активирующие состояния; НП — не применимо.

Note. UPN — unique patient number; F — female; M — male; cPNH — classic PNH; AA/PNH — aplastic anemia/PNH; Gran. — granulocytes; Mon. — monocytes; RBC — red blood cells; ULN — the upper limit of normal values; BTH — breakthrough intravascular hemolysis; FC — complement-activating conditions; CAC — not applicable.

Национальным рекомендациям [23]. Концентрация лактатдегидрогеназы (ЛДГ) сыворотки крови до начала терапии экулизумабом у всех больных значительно превышала 1,5 верхней границы нормальных значений (ВГН), медиана составила 8,8 ВГН (2,1–24,7).

Исследование проводилось на этапе поддерживающей терапии. Продолжительность терапии экулизумабом варьировала от 4 до 66 мес, медиана — 54 мес. Препарат экулизумаб (Солирис®, Alexion Pharmaceuticals, Inc., Boston, MA, США) вводили внутривенно по 900 мг каждые 14 дней.

«Прорывной» внутрисосудистый гемолиз диагностировался в случае возобновления клинических симптомов и лабораторных проявлений ПНГ на фоне регулярной терапии экулизумабом в стандартном дозовом режиме. Лабораторным критерием «прорывного» гемолиза было повышение сывороточной концентрации ЛДГ выше 2 ВГН при документации ее снижения ниже 1,5 ВГН на предшествующих этапах лечения экулизумабом.

Критерием фармакокинетического «прорывного» гемолиза был повторяющийся (стереотипный) характер развития клинических и лабораторных проявлений за 1–4 дня до очередного введения экулизумаба. Фармакодинамический «прорывной» гемолиз диагностировался при документированной связи эпизода с комплемент-активирующим состоянием (инфекция, операция, беременность и др.).

Стереотипный фармакокинетический «прорывной» внутрисосудистый гемолиз предполагался у 2 больных (№ 10 и 12), еще у 5 больных имелись отдельные эпизоды фармакодинамического «прорывного» гемолиза, связанные с беременностью ($n = 3$) и инфекцией ($n = 2$). На момент исследования во всех случаях имелся клинический контроль внутрисосудистого гемолиза, сывороточная концентрация ЛДГ составляла 1,28 ВГН (0,77–1,93).

Контрольную группу составили 12 здоровых доноров (9 женщин и 3 мужчин) в возрасте от 25 до 60 лет. Исследование носило наблюдательный характер, одобрено этическим комитетом ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, от всех больных было получено информированное согласие в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Определение кинетических параметров активации комплемента

Забор образцов крови для исследования проводили непосредственно перед очередной инфузией экулизумаба ($n = 12$). Динамическое тестирование через 5 и 10 дней после инфузии выполнено у 11 больных. Выбор точек исследования предполагал остаточную ингибицию комплемента перед очередным введением экулизумаба, максимальное ингибирование — на пятый день и тенденцию к утрате ингибиции

к десятому дню цикла лечения в случае развития фармакокинетического прорывного гемолиза.

В качестве инициаторов как КПК, так и АПК использовали трижды отмытые 0,9% раствором хлорида натрия эритроциты кролика (ЭК). В термостатированную при 37°С кювету спектрофотометра СФ-2000 (ООО «ЛМО», Санкт-Петербург) вносили 0,1 мл сыворотки крови, 0,4 мл 5 мМ вероналово-мединалового буфера (VBS; pH = 7,4) и 0,2 мл физиологического раствора. Смесь прогревали в течение 3 мин и добавляли 0,1 мл стандартной взвеси эритроцитов кролика ($1,8 \times 10^6$ клеток/мл). С этого момента проводили 5-секундную регистрацию динамики оптической плотности при 800 нм. Полученные параметры характеризовали суммарную активность КПК и АПК, т. е. ОК. Для регистрации комплементзависимого гемолиза в условиях активации комплемента только по АПК вместо VBS вносили ЭГТА-VBS, то есть буфер, содержащий 10 мМ ЭГТА, блокирующий КПК. После завершения гемолиза измеряли параметры активности комплемента, а именно: lag-t (индукционный период от момента внесения ЭК до начала снижения экстинкции, с); V (скорость гемолиза, $\times 10^6$ ЭК/мин) и T50 (период времени от внесения ЭК до лизиса 50% клеток, с).

Статистический анализ. В связи с небольшой выборкой и отличным от нормального распределением числовых рядов для описательной характеристики использованы медианы, минимальные и максимальные значения. Различия значений кинетических параметров активации комплемента между анализируемой группой больных и контрольной группой здоровых доноров оценивались с помощью U-теста Манна — Уитни. О наличии изменений параметров активации комплемента на 5-й и 10-й дни после введения экулизумаба судили по величине критерия Фридмана. Корреляционные связи показателей активации комплемента между собой, с длительностью терапии экулизумабом и с концентрацией билирубина тестировались с использованием рангового коэффициента Спирмена. Тестирование альтернативной гипотезы было двусторонним, статистически значимым при значении $p < 0,05$. Статистический анализ проводился с использованием пакетов Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США) и EZR, версия 2.15.2 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

Результаты

Кинетические параметры активации системы комплемента больных перед очередной инфузией экулизумаба

Параметры активации комплемента в сыворотке крови, полученной непосредственно перед очередным введением экулизумаба, соответствовали выраженному торможению активности системы по сравнению с контролем (рис. 1).

Особенно значительным было снижение параметров суммарной активности КПК + АПК: по сравнению с контролем индукционный период был увеличен в 7 раз (медиана 180 с (50–300 с) против 25 с (20–30 с), $p < 0,0001$), а скорость гемолиза оказалась меньше в 28 раз (медиана $1,6 \times 10^6$ ЭК/мин ($1,0-9,7 \times 10^6$ ЭК/мин) против $45,1 \times 10^6$ ЭК/мин ($35,9-52,8 \times 10^6$ ЭК/мин), $p < 0,0001$). Соответственно величина T50 превышала значения контроля почти в 20 раз (медиана 690 с (110–900 с) против 35 с (30–45 с), ($p < 0,0001$).

Активность АПК как по скорости гемолиза, так и по величинам индукционного периода и T50 у больных также была снижена, однако не столь значительно по сравнению с ОК. Медиана lag-t, скорости гемолиза и времени лизиса 50% клеток составили 350 с (270–450 с), $3,0 \times 10^6$ ЭК/мин ($2,3-7,6 \times 10^6$ ЭК/мин) и 585 с (440–720 с) против 152,5 с (100–190 с), $9,25 \times 10^6$ ЭК/мин ($7,3-10,9 \times 10^6$ ЭК/мин) и 307,5 с (230–380 с) соответственно в контрольной группе ($p < 0,0001$) (рис. 1).

Поскольку компонент C5 участвует во всех путях активации комплемента, можно предположить, что более значительное торможение ОК обусловлено дополни-

тельными причинами. В связи с известной способностью высоких концентраций неконъюгированного билирубина тормозить цитолиз по КПК был проведен дополнительный анализ потенциального значения этого феномена. У 10 из 12 обследованных больных (кроме больных 5 и 7) концентрация билирубина превышала норму и колебалась от 28,7 до 91,1 мкмоль/л за счет конъюгированного билирубина (22,6–79,9 мкмоль/л). Существенного повышения сывороточной концентрации неконъюгированного билирубина не отмечалось (5,1–13,3 мкмоль/л). В связи с этим корреляция между параметрами активации комплемента и концентрацией неконъюгированного билирубина в сыворотке крови отсутствовала (ОК lag-t, $r = -0,09$; ОК V, $r = 0,01$; ОК T50, $r = -0,21$, $p > 0,05$).

Параметры активации комплемента перед очередной инфузией экулизумаба не зависели от длительности предшествующей терапии (ОК lag-t, $r = -0,06$; ОК V, $r = 0,13$; ОК T50, $r = -0,36$, $p > 0,05$). Но при индивидуальном сравнении параметров активации комплемента был обнаружен ряд особенностей. У больной № 10 параметры активации ОК оказались близки значениям,

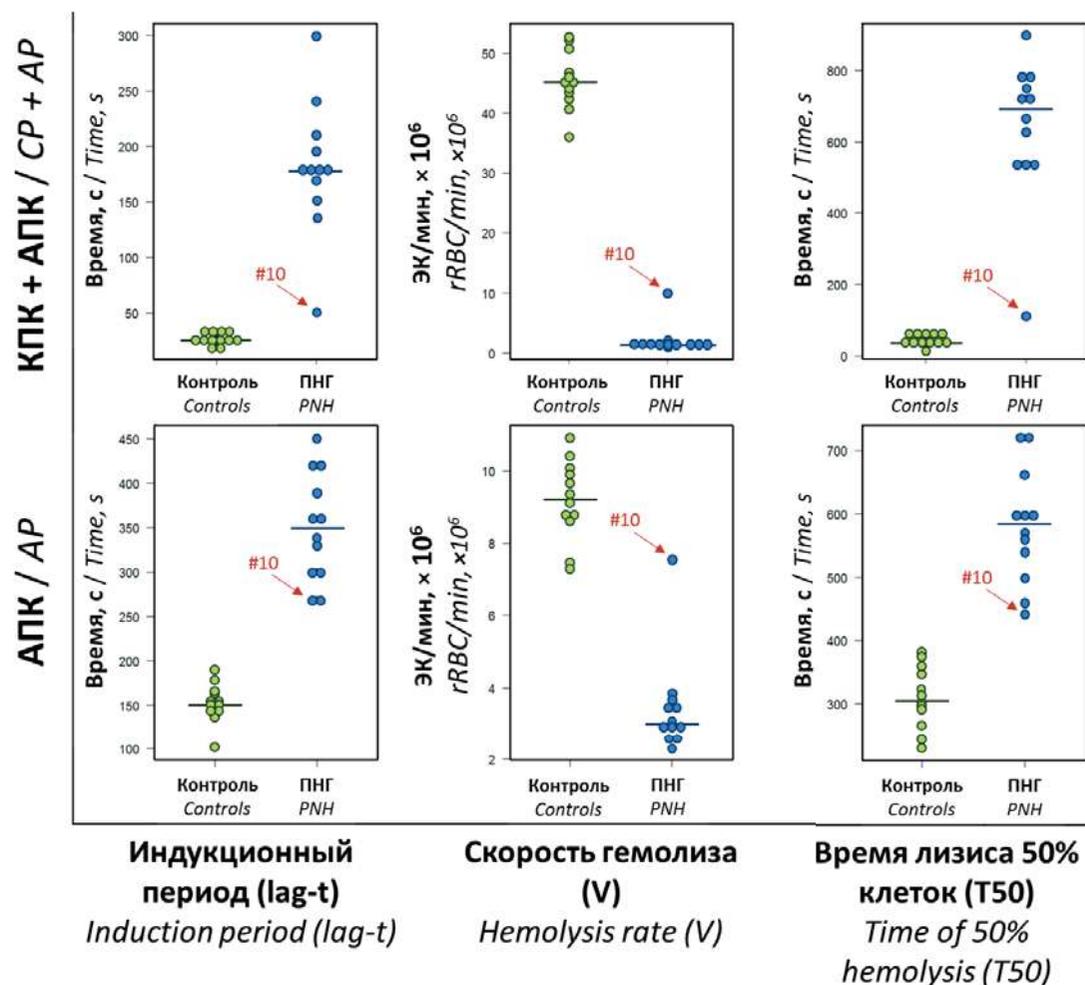


Рисунок 1. Кинетические параметры активации комплемента у здоровых доноров ($n = 12$) и больных ПНГ ($n = 12$) непосредственно перед очередной инфузией экулизумаба (день 0). КПК — классический путь активации комплемента; АПК — альтернативный путь активации комплемента; ЭК — эритроциты кролика
Figure 1. Kinetic parameters of complement activation in healthy donors ($n = 12$) and patients with PNH ($n = 12$) immediately before the infusion of eculizumab (day 0). CP — classical pathway; AP — alternative pathway; rRBC — rabbit red blood cell

характерным для контрольной группы (рис. 1). Именно показатели этой больной ($lag-t = 50$ с, $V = 9,7 \times 10^6$ ЭК/мин, $T50 = 110$ с) обусловили большой разброс данных по параметрам ОК во всей группе обследованных. При повторном исследовании в другом цикле введения препарата были вновь получены близкие результаты ($lag-t = 45$ с, $V = 35 \times 10^6$ ЭК/мин, $T50 = 130$ с), соответствующие показателям здоровых доноров. При этом параметры активации комплемента по альтернативному пути у данной больной, за исключением скорости гемолиза, были близки к параметрам остальных больных, то есть к моменту очередной инфузии экулизумаба АПК оставался подавленным. Следовательно, высокая активность ОК у данной больной была преимущественно обусловлена повышенной активностью КПК.

Среди особенностей этого случая следует отметить сравнительно низкий процент клона дефектных по CD59 эритроцитов (42%) при истинном размере клона более 90% и повышение сывороточной активности ЛДГ более 1,5 ВГН, что свидетельствует о сохранении достаточно активного внутрисосудистого гемолиза к моменту очередного введения экулизумаба. У данной больной имело место сочетание эпизодов фармакодинамического «прорывного» внутрисосудистого гемолиза, связанного с КАС (впервые дебютировавшая целиакия) с последующими стереотипными

эпизодами фармакокинетического «прорывного» гемолиза непосредственно перед очередным введением экулизумаба, уже в отсутствие отчетливых КАС.

Еще у одной больной (№ 12) с предполагаемым фармакокинетическим «прорывным» гемолизом степень ингибиции комплемента непосредственно перед очередной инфузией экулизумаба была выраженной и не отличалась от других больных. Последующее углубленное тестирование и эффективный контроль заболевания на фоне экспериментальной терапии ингибитором С3 показали ключевой вклад С3-опосредованного внесосудистого гемолиза в субоптимальный ответ на экулизумаб в данном наблюдении.

Динамика изменения параметров активации комплемента в процессе лечения экулизумабом

Варьирование степени ингибиции комплемента непосредственно до очередного введения экулизумаба подтверждалось при динамическом тестировании на 5-й и 10-й дни цикла лечения (рис. 2).

На пятый день после инфузии экулизумаба изменения всех показателей, как ОК, так и АПК, свидетельствовали о достоверном дальнейшем торможении системы: скорость комплементзависимого гемолиза (V) снижалась, а $lag-t$ и $T50$ увеличивались. По параме-

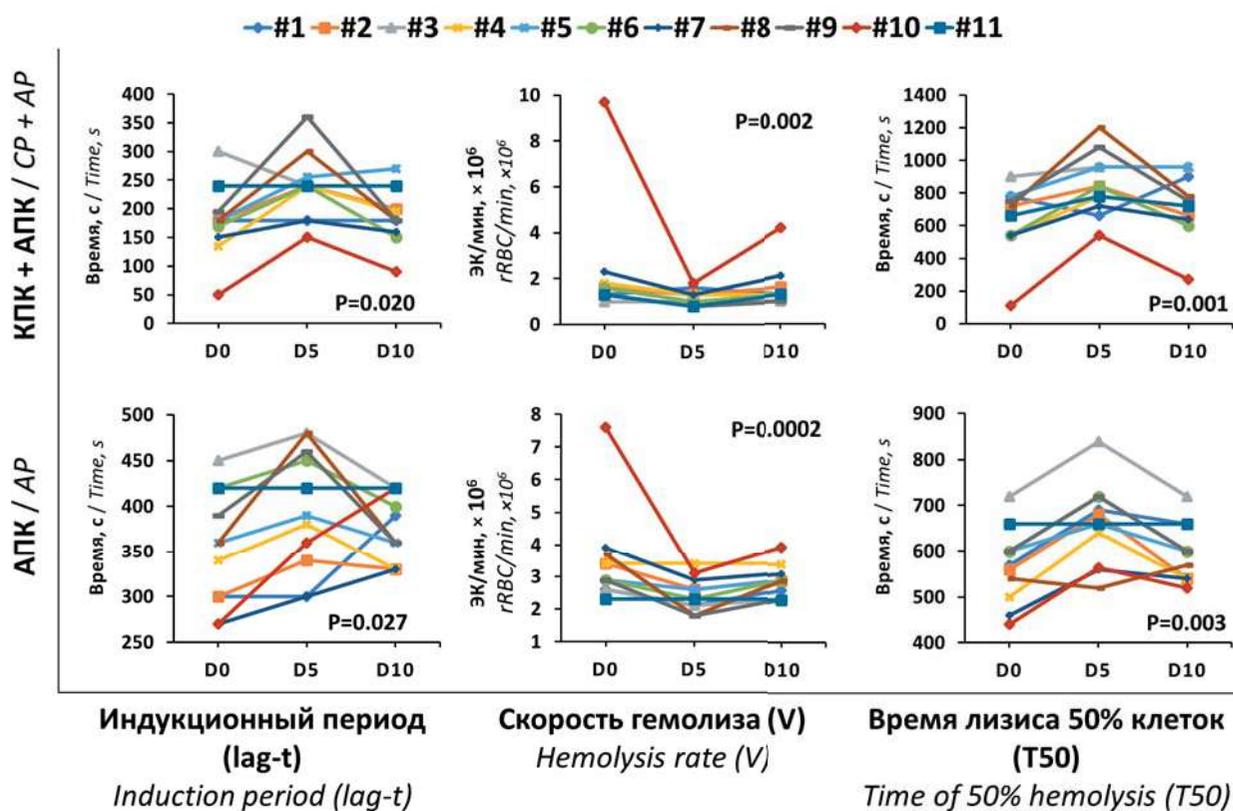


Рисунок 2. Динамика параметров активации комплемента у больных ПНГ ($n = 11$) в процессе одного цикла поддерживающего лечения экулизумабом (D0 — до инфузии экулизумаба, D5 — 5-й день, D10 — 10-й день). КПК — классический путь активации комплемента; АПК — альтернативный путь активации комплемента; ЭК — эритроциты кролика

Figure 2. Dynamics of complement activation parameters in patients with PNH ($n = 11$) during one cycle of maintenance treatment with eculizumab (D0 — before infusion of eculizumab, D5 — Day 5, D10 — Day 10). CP — classical pathway; AP — alternative pathway; rRBC — rabbit red blood cell

трам ОК дальнейшего торможения не было выявлено, или оно было минимальным у 3 больных (№ 1, 2 и 11) по lag-периоду и у двух (№ 1 и 3) — по скорости гемолиза. В АПК исключений было меньше: у больной № 11 не было изменений ни lag-периода, ни скорости гемолиза, а у больного № 4 — только скорости гемолиза.

На десятый день цикла лечения экулизумабом изменения параметров активации комплемента были индивидуальны. У 5 больных торможение АПК еще усилилось (больные № 1, 2, 7, 9, 10), у троих больных (№ 5, 8, 11) параметр вернулся к исходному значению и еще у троих (больные № 3, 4, 6) стал ниже исходной величины.

Между величинами lag- t и V у обследованной группы больных наблюдалась сильная отрицательная корреляция ($r = -0,96$; $p < 0,001$ и $r = -0,87$; $p < 0,01$ соответственно по ОК и КПК). В связи с этим, по нашему мнению, самым информативным является показатель $T50$, который включает и lag- t , и время лизиса до достижения 50% суспензии клеток.

Из рисунка 2 видно, что на пятый день после инфузии экулизумаба у всех больных, кроме больного № 1, величина $T50$ повысилась, что свидетельствовало о дальнейшем выраженном торможении комплемента. Особенно значительным (более чем в 4 раза) было повышение $T50$ у больной № 10, у которой отмечалась высокая исходная общая активность комплемента. Повторное исследование больной № 10 выявило более чем четырехкратного торможения комплемента на пятый день после инфузии экулизумаба. Тем не менее степень ингибиции общей активности комплемента в данном случае не достигала параметров большинства других больных.

Величина $T50$ при активации комплемента по альтернативному пути на пятый день после инфузии экулизумаба повышалась у всех больных, кроме больной № 11. Однако прирост величины не давал таких высоких значений, как при ОК, в отношении некоторых больных, в том числе больной № 10.

На десятый день после инфузии экулизумаба только у 5 больных сохранялось дальнейшее подавление активности комплемента ($T50$ превышало исходную величину), еще у 5 больных показатель $T50$ возвращался к исходному значению, а у 1 больного имелось раннее снижение показателя.

Таким образом, несмотря на хороший клинический эффект длительной терапии экулизумабом, документированы значительные индивидуальные различия остаточной активности комплемента у больных ПНГ. Клиническое значение выявленных индивидуальных параметров подавления комплемента на фоне терапии экулизумабом отчетливо прослеживается у больной № 10, у которой стереотипный характер «прорывного» гемолиза строго связан с недостаточной ингибицией комплемента.

Обсуждение

Терапия ингибитором терминальных этапов активации комплемента — препаратом экулизумаб является стандартом лечения больных ПНГ, улучшающим состояние больных и эффективно предотвращающим новые тромботические и органические осложнения. При этом почти у 20% больных развился «прорывной» внутрисосудистый гемолиз, а анемия разной степени тяжести персистировала, как минимум, у половины больных [14]. Эти клинические признаки свидетельствуют об отсутствии полной блокады комплемента. При этом исследование активации комплемента у больных ПНГ до настоящего времени не входит в стандарты мониторинга эффективности длительной терапии ингибитором C5 компонента комплемента. В настоящем исследовании впервые у больных, длительно получающих терапию экулизумабом, проведен анализ параметров активации комплемента кинетическим методом отдельного определения активности комплемента по АПК и КПК.

По данным P. R. de Latour и соавт. [16], остаточная активность комплемента, определяемая по традиционной величине $CH50$, регистрировалась только в половине образцов сыворотки крови больных ПНГ, получавших экулизумаб. Тем не менее авторы выявили обратную связь между концентрацией экулизумаба и активностью комплемента в крови больных. Другие авторы, отмечая важность регистрации активности комплемента, не выявили комплементзависимого лизиса эритроцитов курицы в сыворотке крови больных ПНГ, получавших экулизумаб [24]. В настоящем исследовании активность комплемента сыворотки крови регистрировалась у всех больных во все временные периоды цикла введения экулизумаба. Это свидетельствует об отсутствии полной блокады комплемента при терапии экулизумабом и более высокой чувствительности кинетического метода регистрации комплемента с использованием эритроцитов кролика.

Самое значительное торможение комплемента, как по АПК, так и по КПК, наблюдалось в настоящей работе на пятый день после введения экулизумаба, что соответствовало повышению концентрации препарата по результатам исследования его фармакокинетики [16]. На десятый день после инфузии экулизумаба направленность изменений параметров активации комплемента у обследованных больных была индивидуальной. По данным литературы [16], в аналогичный период (9-й день) концентрация экулизумаба в крови больных ПНГ становилась низкой, но варьировала у разных больных в широком диапазоне значений.

По данным литературы, неконъюгированный билирубин в концентрациях, превышающих 170 мкмоль/л, ингибировал комплементзависимый цитолиз по КПК путем взаимодействия с компонентом $C1q$ [25]. Настоящее исследование не подтвердило значение этого феномена у обследованных больных

с ПНГ. Изученные параметры активации комплемента не коррелировали с концентрацией неконъюгированного билирубина, что, вероятно, объясняется отсутствием существенного повышения его концентрации, в отличие от конъюгированного билирубина.

Разная степень гемолитических проявлений ПНГ при блокировании компонента С5 может быть обусловлена как особенностями фармакокинетики экулизумаба, так и индивидуальным молекулярным составом белков системы комплемента у больных. При исследовании выраженности внутрисосудистого и внесосудистого гемолиза у больных ПНГ, получавших экулизумаб, авторы показали роль полиморфизма молекулы С5 и разных аллелей рецептора комплемента-1 (CR1) в гемолитических проявлениях [17].

Новые данные свидетельствуют, что остаточная литическая активность терминального пути комплемента зависит от силы активатора комплемента и поверхностной плотности С3b, которая усиливает альтернативный путь через мощную петлю амплификации [26]. При высокой плотности С3b на эритроцитах ингибитор С5 экулизумаб уменьшает, но не отменяет активность терминального комплемента. С5 более восприимчив к расщеплению конвертазами в условиях интенсивного праймирования из-за избытка С3b на эритроцитах, даже в присутствии ингибитора С5. В результате у больного ПНГ, получающего терапию экулизумабом, в условиях сильной активации комплемента (инфекция, операция и др.) происходит изменение конформации С5, которая разрушает стерические помехи, вызванные экулизумабом, что приводит к «прорывному» внутрисосудистому гемолизу.

Комбинация экулизумаба и коверсина, которые связываются с различными эпитопами С5, обладает аддитивными эффектами и способна отменить остаточную литическую активность даже в присутствии сильной активации [26].

В настоящее время оптимизация лечения ПНГ возможна по следующим направлениям. В случае констатации прогрессирующей костномозговой недостаточности у молодых больных с наличием НЛ-совместимого донора может рассматриваться трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток [27]. Однако в большинстве случаев субоптимальный контроль ПНГ на фоне терапии экулизумабом требует поиска новых вариантов ингибиции комплемента, преодолевающих недостатки экулизумаба [15]. При этом в качестве мишени по-прежнему рассматривается 5-й компонент комплемента, а также новые более проксимальные мишени активации комплемента (С3, фактор D, фактор В). В США, Японии и Европе для лечения ПНГ одобрен равулизумаб — инновационный ингибитор С5 длительного действия. Данный препарат по сравнению с экулизумабом вызывает более стабильную ингибицию С5 [28]. В недавно опубликованных результатах продленной фазы двух

ключевых исследований равулизумаба не было зарегистрировано ни одного случая «прорывного» гемолиза, связанного с повышением свободного С5 выше 0,5 мкг/мл, т. е. концентрации, связанной с полным ингибированием С5 [29].

В проведенном исследовании низкая эффективность стандартной дозы экулизумаба с фармакокинетическим «прорывным» гемолизом была документирована у одной больной, у которой отмечено недостаточное ингибирование комплемента по всем изученным параметрам ОК и АПК. Данный случай представляет особый интерес, поскольку первый эпизод фармакодинамического «прорывного» внутрисосудистого гемолиза был связан с дебютом целиакии, а в дальнейшем сохранялись эпизоды фармакокинетического «прорывного» гемолиза уже без клинических проявлений целиакии на фоне безглютеновой диеты. Известно, что аутоиммунные процессы, в том числе целиакия, сопровождаются усилением потребления комплемента [30]. Возможно, это вызывает повышенную продукцию компонентов КПК и приводит к быстрому нарастанию активности комплемента в промежутках между инфузиями экулизумаба.

В противоположность этому, во втором случае предполагаемый фармакокинетический «прорывной» гемолиз не был подтвержден по изученным параметрам активности комплемента, а субоптимальный ответ на экулизумаб был преимущественно связан с выраженным внесосудистым гемолизом за счет опсонизации эритроцитов фрагментами С3.

Ингибиторы проксимальных этапов активации комплемента, в частности компонента С3, наряду с купированием внутрисосудистого гемолиза призваны решить проблему С3-опосредованного внесосудистого гемолиза, который в той или иной мере проявляется практически у всех больных, получающих экулизумаб [15]. В частности, к настоящему времени получены обнадеживающие данные исследования Ib-фазы циклического пептидного ингибитора С3 (APL-2), представляющего собой пегилированный аналог компстатина [31]. В настоящее время проводится большое рандомизированное исследование APL-2 у больных с субоптимальным ответом на экулизумаб.

Результаты настоящего исследования продемонстрировали индивидуальные различия активности комплемента у больных ПНГ, получающих длительную антикомплемментарную терапию экулизумабом. Обоснована необходимость тестирования активности комплемента при субоптимальном ответе на терапию экулизумабом и при внедрении новых методов терапии. Кинетический метод, основанный на раздельной регистрации общей активности комплемента и альтернативного пути активации в модели комплемент-зависимого лизиса эритроцитов кролика, демонстрирует более высокую чувствительность, чем традиционное определение СН50.

Литература

1. Takeda J., Miyata T., Kawagoe K., et al. Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cell*. 1993; 73(4): 703–11. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90250-T.
2. Davitz M.A., Low M.G., Nussenzweig V. Release of decay-accelerating factor (DAF) from the cell membrane by phosphatidylinositol-specific phospholipase C (PIPLC). Selective modification of a complement regulatory protein. *J Exp Med*. 1986; 163(5): 1150–61. DOI: 10.1084/jem.163.5.1150.
3. Rosse W.F. The life-span of complement-sensitive and -insensitive red cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 1971; 37(5): 556–62. DOI: 10.1182/blood.V37.5.556.556.
4. Rother R.P., Bell L., Hillmen P., Gladwin M.T. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *JAMA*. 2005; 293(13): 1653–62. DOI: 10.1001/jama.293.13.1653.
5. Hillmen P., Lewis S.M., Bessler M., et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 1995; 333(19): 1253–8. DOI: 10.1056/NEJM199511093331904.
6. de Latour R.P., Mary J.Y., Salanoubat C., et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood*. 2008; 112(8): 3099–106. DOI: 10.1182/blood-2008-01-133918.
7. Parker C., Omine M., Richards S., et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005; 106(12): 3699–709. DOI: 10.1182/blood-2005-04-1717.
8. Кулагин А.Д., Климова О.У., Добронравов А.В. и др. Клиническая манифестация и ошибки диагностики классической пароксизмальной ночной гемоглобинурии: анализ 150 наблюдений. *Клиническая онкогематология*. 2017; 10(3): 333–41. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-333-341.
9. Кулагин А.Д., Климова О.У., Добронравов А.В. и др. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия у детей и взрослых: сравнительный клинический профиль и долгосрочный прогноз. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2018; 17(3): 11–21. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-3-11-21.
10. Hillmen P., Hall C., Marsh J.C., et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2004; 350(6): 552–9. DOI: 10.1056/NEJMoa031688.
11. Hillmen P., Muus P., Roth A., et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2013; 162(1): 62–73. DOI: 10.1111/bjh.12347.
12. Loschi M., Porcher R., Barraco F., et al. Impact of eculizumab treatment on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a treatment versus no-treatment study. *Am J Hematol*. 2016; 91(4): 366–70. DOI: 10.1002/ajh.24278.
13. Кулагин А.Д. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия: современные представления о редком заболевании. *Клиническая онкогематология*. 2019; 12(1): 4–20.
14. Kulagin A., Klimova O., Rudakova T., et al. Benefits and limitations of long-term eculizumab treatment for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): Real-world data from large cohort study in Russia. *Blood*. 2018; 132 (Supplement 1): 2589. DOI: 10.1182/blood-2018-99-120139.
15. Risitano A.M., Marotta S., Ricci P., et al. Anti-complement treatment for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: time for proximal complement inhibition? A position paper from the SAAWP of the EBMT. *Frontiers in immunology*. 2019; 10: 1157. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01157.
16. de Latour P.R., Fremeaux-Bacchi V., Porcher R., et al. Assessing complement blockade in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab. *Blood*. 2015; 25(5): 775–83. DOI: 10.1182/blood-2014-03-560540.
17. Hidalgo S.M., Merinero M.H., López A. Extravascular hemolysis and complement consumption in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria patients

References

1. Takeda J., Miyata T., Kawagoe K., et al. Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cell*. 1993; 73(4): 703–11. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90250-T.
2. Davitz M.A., Low M.G., Nussenzweig V. Release of decay-accelerating factor (DAF) from the cell membrane by phosphatidylinositol-specific phospholipase C (PIPLC). Selective modification of a complement regulatory protein. *J Exp Med*. 1986; 163(5): 1150–61. DOI: 10.1084/jem.163.5.1150.
3. Rosse W.F. The life-span of complement-sensitive and -insensitive red cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 1971; 37(5): 556–62. DOI: 10.1182/blood.V37.5.556.556.
4. Rother R.P., Bell L., Hillmen P., Gladwin M.T. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *JAMA*. 2005; 293(13): 1653–62. DOI: 10.1001/jama.293.13.1653.
5. Hillmen P., Lewis S.M., Bessler M., et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 1995; 333(19): 1253–8. DOI: 10.1056/NEJM199511093331904.
6. de Latour R.P., Mary J.Y., Salanoubat C., et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood*. 2008; 112(8): 3099–106. DOI: 10.1182/blood-2008-01-133918.
7. Parker C., Omine M., Richards S., et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005; 106(12): 3699–709. DOI: 10.1182/blood-2005-04-1717.
8. Kulagin A.D., Klimova O.U., Dobronravov A.V., et al. Clinical Manifestation and Errors in the Diagnosis of Classical Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A case series of 150 patients. *Klinicheskaya oncohematologiya*. 2017; 10(3): 333–41. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-333-341. (In Russian).
9. Kulagin A.D., Klimova O.U., Dobronravov A.V., et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in children and adults: comparative clinical profile and long-term prognosis. *Voprosi Gematologii/oncologii i immunologii v pediatrii*. 2018; 17(3): 11–21. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-3-11-21. (In Russian).
10. Hillmen P., Hall C., Marsh J.C., et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2004; 350(6): 552–9. DOI: 10.1056/NEJMoa031688.
11. Hillmen P., Muus P., Roth A., et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2013; 162(1): 62–73. DOI: 10.1111/bjh.12347.
12. Loschi M., Porcher R., Barraco F., et al. Impact of eculizumab treatment on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a treatment versus no-treatment study. *Am J Hematol*. 2016; 91(4): 366–70. DOI: 10.1002/ajh.24278.
13. Kulagin A.D. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Current View on a Rare Disease. *Klinicheskaya oncogematologiya*. 2019; 12(1): 4–20 (In Russian).
14. Kulagin A., Klimova O., Rudakova T., et al. Benefits and limitations of long-term eculizumab treatment for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): Real-world data from large cohort study in Russia. *Blood*. 2018; 132(Supplement 1): 2589. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-120139>.
15. Risitano A.M., Marotta S., Ricci P., et al. Anti-complement treatment for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: time for proximal complement inhibition? A position paper from the SAAWP of the EBMT. *Frontiers in immunology*. 2019; 10: 1157. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01157.
16. de Latour P.R., Fremeaux-Bacchi V., Porcher R., et al. Assessing complement blockade in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab. *Blood*. 2015; 25(5): 775–83. DOI: 10.1182/blood-2014-03-560540.
17. Hidalgo S.M., Merinero M.H., López A. Extravascular hemolysis and complement consumption in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria patients undergoing

- undergoing eculizumab treatment. *Immunobiology*. 2017; 222(2): 363–71. DOI: 10.1016/j.imbio.2016.09.002.
18. Mayer M.M. Complement and complement fixation. In: Kabat E.A., Mayer M.M., editors. *Experimental immunochemistry*. Springfield, Ill: Charles C. Thomas; 1961: 133–240.
19. Tönder O., Larsen B., Aarskog D., Haneberg B. Natural and immune antibodies to rabbit erythrocyte antigens. *Scand J Immunol*. 1978; 7(3): 245–49. DOI: 10.1111/j.1365-3083.1978.tb00451.x.
20. Galili U., Rachmilewitz E.A., Peleg A., Flechner I. A unique natural human IgG antibody with anti-alpha-galactosyl specificity. *J Exp Med*. 1984; 160(5): 1519–31. DOI: 10.1084/jem.160.5.1519.
21. Галебская Л.В., Рюмина Е.В., Тарасова Ю.В., Леонтьева Н.В. Анализ динамики комплементзависимого гемолиза. *Клин. и лаб. диагн.* 2001; 3: 47–49.
22. Sipol A.A., Babenko E.V., Borisov V.I., et al. An inter-laboratory comparison of PNH clone detection by high-sensitivity flow cytometry in a Russian cohort. *Hematology*. 2015; 20(1): 31–8. DOI: 10.1179/1607845414Y.0000000162.
23. Кулагин А.Д., Лисуков И.А., Птушкин В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению пароксизмальной ночной гемоглобинурии. *Онкогематология*. 2014; 9(2): 20–8. DOI: 10.17650/1818-8346-2014-9-2-20-28.
24. Ferreira V.P., Pangburn M.K. Factor H-mediated cell surface protection from complement is critical for the survival of PNH erythrocytes. *Blood*. 2007; 110(6): 2190–2. DOI: 10.1182/blood-2007-04-083170.
25. Basiglio C.L., Arriaga S.M., Pelusa H.F., et al. Protective role of unconjugated bilirubin on complement-mediated hepatocytolysis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. 2007; 1770(7): 1003–10. DOI: 10.1016/j.bbagen.2007.03.005.
26. Harder M.J., Kuhn N., Schrezenmeier H., et al. Incomplete inhibition by eculizumab: mechanistic evidence for residual C5 activity during strong complement activation. *Blood*. 2017; 129(8): 970–80. DOI: 10.1182/blood-2016-08-732800.
27. Kulagin A., Klimova O., Rudakova T., et al. Eculizumab followed by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for hemolytic paroxysmal nocturnal hemoglobinuria/severe aplastic anemia (hPNH/SAA). *Bone Marrow Transplant*. 2016; 51(1): S90. DOI: 10.1038/bmt.2016.46.
28. de Latour R.P., Brodsky R.A., Ortiz S., et al. Ravulizumab (ALXN1210) Versus Eculizumab in Adults with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Observed in Two Phase 3 Randomized, Multicenter Studies. *Blood*. 2018; 132 (Supplement 1): 626. DOI: 10.1182/blood-2018-99-110858.
29. Hill A., Piatek C.I., de Latour R.P., et al. Breakthrough Hemolysis in Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Treated with Ravulizumab: Results of a 52-Week Extension from Two Phase 3 Studies. *Blood*. 2019; 134(Supplement 1): 952. DOI: 10.1182/blood-2019-128929.
30. Halstensen T.S., Hvatum M., Scott H., Fausa O., Brandtzaeg P. Association of subepithelial deposition of activated complement and immunoglobulin G and M response to gluten in celiac disease. *Gastroenterology*. 1992; 102(3): 751–9. DOI: 10.1016/0016-5085(92)90155-R.
31. Wong R.S., Pullon H.W., Deschatelets P., et al. Inhibition of C3 with APL-2 Results in Normalisation of Markers of Intravascular and Extravascular Hemolysis in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). *Blood*. 2018; 132 (Supplement 1): 2314. DOI: 10.1182/blood-2018-99-110827.
- eculizumab treatment. *Immunobiology*. 2017; 222(2): 363–71. DOI: 10.1016/j.imbio.2016.09.002.
18. Mayer M.M. Complement and complement fixation. In: Kabat E.A., Mayer M.M., editors. *Experimental immunochemistry*. Springfield, Ill: Charles C. Thomas; 1961: 133–240.
19. Tönder O., Larsen B., Aarskog D., Haneberg B. Natural and immune antibodies to rabbit erythrocyte antigens. *Scand J Immunol*. 1978; 7(3): 245–49. DOI: 10.1111/j.1365-3083.1978.tb00451.x.
20. Galili U., Rachmilewitz E.A., Peleg A., Flechner I. A unique natural human IgG antibody with anti-alpha-galactosyl specificity. *J Exp Med*. 1984; 160(5): 1519–31. DOI: 10.1084/jem.160.5.1519.
21. Galebskaya L.V., Ryumina E.V., Tarasova YU.V., Leont'eva N.V. Analysis of the dynamics of complement-dependent hemolysis. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2001; 3: 47–49 (In Russian).
22. Sipol A.A., Babenko E.V., Borisov V.I., et al. An inter-laboratory comparison of PNH clone detection by high-sensitivity flow cytometry in a Russian cohort. *Hematology*. 2015; 20(1): 31–8. DOI: 10.1179/1607845414Y.0000000162.
23. Kulagin A.D., Lisukov I.A., Ptushkin V.V., et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Oncogematologiya*. 2014; 9(2): 20–8. DOI: 10.17650/1818-8346-2014-9-2-20-28. (In Russian).
24. Ferreira V.P., Pangburn M.K. Factor H-mediated cell surface protection from complement is critical for the survival of PNH erythrocytes. *Blood*. 2007; 110(6): 2190–2. DOI: 10.1182/blood-2007-04-083170.
25. Basiglio C.L., Arriaga S.M., Pelusa H.F., et al. Protective role of unconjugated bilirubin on complement-mediated hepatocytolysis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. 2007; 1770(7): 1003–10. DOI: 10.1016/j.bbagen.2007.03.005.
26. Harder M.J., Kuhn N., Schrezenmeier H., et al. Incomplete inhibition by eculizumab: mechanistic evidence for residual C5 activity during strong complement activation. *Blood*. 2017; 129(8): 970–80. DOI: 10.1182/blood-2016-08-732800.
27. Kulagin A., Klimova O., Rudakova T., et al. Eculizumab followed by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for hemolytic paroxysmal nocturnal hemoglobinuria/severe aplastic anemia (hPNH/SAA). *Bone Marrow Transplant*. 2016; 51(1): S90. DOI: 10.1038/bmt.2016.46.
28. de Latour R.P., Brodsky R.A., Ortiz S., et al. Ravulizumab (ALXN1210) Versus Eculizumab in Adults with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Observed in Two Phase 3 Randomized, Multicenter Studies. *Blood*. 2018; 132 (Supplement 1): 626. DOI: 10.1182/blood-2018-99-110858.
29. Hill A., Piatek C.I., de Latour R.P., et al. Breakthrough Hemolysis in Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Treated with Ravulizumab: Results of a 52-Week Extension from Two Phase 3 Studies. *Blood*. 2019; 134(Supplement 1): 952. DOI: 10.1182/blood-2019-128929.
30. Halstensen T.S., Hvatum M., Scott H., Fausa O., Brandtzaeg P. Association of subepithelial deposition of activated complement and immunoglobulin G and M response to gluten in celiac disease. *Gastroenterology*. 1992; 102(3): 751–9. DOI: 10.1016/0016-5085(92)90155-R.
31. Wong R.S., Pullon H.W., Deschatelets P., et al. Inhibition of C3 with APL-2 Results in Normalisation of Markers of Intravascular and Extravascular Hemolysis in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). *Blood*. 2018; 132(Supplement 1): 2314. DOI: 10.1182/blood-2018-99-110827.

Информация об авторах

Тарасова Юлия Викторовна, кандидат биологических наук, доцент кафедры биологической химии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: ulyataras@rambler.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3251-0481>

Климова Олеся Усмановна, врач-гематолог поликлинического отделения НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: lesya-shakyeva@mail.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7238-729X>

Андреева Лариса Алексеевна, ассистент кафедры биологической химии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: loban.valer@yandex.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7532-6070>

Васина Любовь Васильевна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой биологической химии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: lubov.vasina@gmail.com.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2647-6336>

Галебская Людвиг Вячеславовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры биологической химии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: galebskaya@yandex.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6688-5257>

Бабенко Елена Витальевна, заведующая отделением криоконсервирования с лабораторией оценки качества трансплантата НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: ele2133@yandex.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3367-4936>

Кулагин Александр Дмитриевич*, доктор медицинских наук, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: kulagingem@rambler.ru; тел.: +7(812) 338 62 84; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 20.01.2020

Принята к печати: 17.03.2020

Information about the authors

Yuliya V. Tarasova, Cand. Sci. (Biol.), Assistant Professor of the Department of Biological Chemistry, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
e-mail: ulyataras@rambler.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3251-0481>

Olesya U. Klimova, Hematologist, outpatient department, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
e-mail: lesya-shakyeva@mail.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7238-729X>

Larisa A. Andreeva, Assistant of the Department of Biological Chemistry, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
e-mail: loban.valer@yandex.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7532-6070>

Lyubov V. Vasina, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Biological Chemistry, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
e-mail: lubov.vasina@gmail.com.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2647-6336>

Ljudviga V. Galebskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Biological Chemistry, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
e-mail: galebskaya@yandex.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6688-5257>

Elena V. Babenko, Head of Department of cryopreservation with laboratory of graft quality control, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
e-mail: ele2133@yandex.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3367-4936>

Alexander D. Kulagin*, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hematology, Transfusiology and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
e-mail: kulagingem@rambler.ru; tel.: +7(812) 338 62 84; 197022, St. Petersburg, 6–8 Lev Tolstoy str.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>

* Corresponding author

Received 20 Jan 2020

Accepted 17 Mar 2020

СОЧЕТАННАЯ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВАЯ ТРАВМА У БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ С ПРИЗНАКАМИ ВИКТИМНОГО ПОВЕДЕНИЯ

Королева А. А.^{1,*}, Выборных Д. Э.¹, Полянская Т. Ю.¹, Хрущев С. О.¹, Федорова С. Ю.¹, Гемджян Э. Г.¹, Королев А. В.², Зоренко В. Ю.¹

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

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Сочетанные травмы с повреждением головного мозга являются одними из самых тяжелых и жизнеугрожающих травм у больных гемофилией и характеризуются особыми ситуативными и поведенческими обстоятельствами, указывающими на наличие у больных виктимного поведения.

Цель — анализ влияния виктимного поведения больных гемофилией на особенности формирования сочетанной нейрохирургической травмы и проводимого нейрохирургического и травматологического лечения.

Материалы и методы. В исследование были включены 25 больных (20 больных гемофилией А и 5 — гемофилией В). Больные перенесли следующие травмы: черепно-мозговые травмы — 68 (100,0 %) наблюдений, переломы костей — 18 (26,6 %) наблюдений, гематомы мягких тканей лица, а также верхних и нижних конечностей, ушибленные, рваные раны — 50 (73,4 %) наблюдений.

Результаты. У больных гемофилией, включенных в исследование, были выявлены следующие типы виктимности: паранойяльный — 7 (28,0 %) случаев, зависимый — 8 (32,0 %), диссоциативный — 6 (24,0 %) и диссоциальный — 4 (16,0 %) случая. Больным проведена гемостатическая терапия препаратами фактора свертывания VIII или IX и оперативное (нейрохирургическое и/или травматологическое) лечение травм, сопряженных с виктимным поведением. В 51 (75,0 %) наблюдениях по различным причинам отмечалось отложение обращения за медицинской помощью, что явилось причиной осложненного течения посттравматического периода. Выявлено, что лучшие результаты лечения тяжелых травм, в том числе черепно-мозговых, были получены при оказании помощи в первые три часа после повреждения. В результате проведенного лечения у подавляющего большинства больных был достигнут регресс клинических проявлений травмы.

Заключение. Предложенная тактика диагностики и нейрохирургического/травматологического лечения больных гемофилией с признаками виктимного поведения, у которых выявляются сочетанные черепно-мозговые травмы, включает комплексную оценку данных анамнеза, инструментальное и клиничко-лабораторное обследование, определение диагностических критериев, позволяющие персонализированно применять различные методы хирургического пособия. В качестве количественной оценки степени виктимности предлагается использовать количество повторных обращений больного за медицинской помощью, связанных с его виктимным поведением.

Ключевые слова: гемофилия, виктимность, травмы, ортопедическая хирургия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ № 18-013-00125/19.

Для цитирования: Королева А.А., Выборных Д.Э., Полянская Т.Ю., Хрущев С.О., Федорова С.Ю., Гемджян Э.Г., Королев А.В., Зоренко В.Ю. Сочетанная черепно-мозговая травма у больных гемофилией с признаками виктимного поведения. Гематология и трансфузиология. 2020; 65(2): 138–153. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-2-138-153>

COMBINED HEAD INJURIES IN HEMOPHILIA PATIENTS WITH SIGNS OF VICTIM BEHAVIOUR

Koroleva A. A.^{1,*}, Vybornykh D. E.¹, Polyanskaya T. Yu.¹, Khrushchev S. O.¹, Fedorova S. Yu.¹, Gemdzhan E. G.¹, Korolev A. V.², Zorenko V. Yu.¹

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

²Peoples' Friendship University of Russia; 117198, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Background. Combined injuries involving brain damage represent the most severe and life-threatening conditions in hemophilia patients. These injuries are characterised by specific situational and behavioural circumstances indicating the presence of victim behaviour in such patients.

Aim. To analyse the influence of victim behaviour in hemophilia patients on the formation of combined neurosurgical trauma and the choice of neurosurgical and traumatological treatment approaches.

Materials and methods. Twenty five patients (20 patients with hemophilia A and 5 patients with hemophilia B) were included in the study. The patients suffered the following injuries: craniocerebral injuries — 68 (100.0 %); bone fractures — 18 (26.6 %); hematomas of the soft tissues of the face, upper and lower extremities, as well as bruised, lacerated wounds — 50 (73.4 %).

Results. The following types of victim behaviour were identified in the hemophilia patients: paranoid — 7 (28.0 %), dependent — 8 (32.0 %), dissociative — 6 (24.0 %) and antisocial — 4 (16.0 %). The patients underwent hemostatic therapy with coagulation factor VIII or IX concentrates and surgical (neurosurgical and/or traumatological) treatment of the injuries associated with victim behaviour. In 51 (75.0%) cases there was delayed medical care, which was the reason for the complicated course of the post-traumatic period. It was revealed that the best treatment results in patients with severe injuries, including craniocerebral traumas, were achieved in cases where medical assistance was provided in the first three hours after injury. As a result of the treatment, the majority of the patients demonstrated regression of the clinical manifestations of the injury.

Conclusions. The proposed tactics for the diagnosis and neurosurgical/traumatological treatment of hemophilia patients with signs of victim behaviour, in whom combined brain injuries are detected, includes a comprehensive assessment of medical history data, clinical and laboratory examination, as well as determination of diagnostic criteria for the choice of patient-specific surgical techniques. It is proposed to use the number of patients' return visits related to their victim behaviour as a quantitative assessment of the degree of victimization.

Keywords: hemophilia, victim behaviour, trauma, orthopedic surgery

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

Financial disclosure: the study was supported by the RFBR grant No. 18-013-00125/19.

For citation: Koroleva A.A., Vybornykh D.E., Polyanskaya T.Yu., Khrushchev S.O., Fedorova S.Yu., Gemdzhan E.G., Korolev A.V., Zorenko V.Yu. Combined head injuries in hemophilia patients with signs of victim behaviour. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2020; 65(2): 138–153 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-2-138-153>

Введение

Черепно-мозговые травмы (ЧМТ), особенно сочетающиеся с нарушениями целостности костного аппарата, являются одними из самых тяжелых и жизнеугрожающих повреждений у больных гемофилией [1]. К сочетанным травмам относятся повреждения внутренних органов, опорно-двигательного аппарата, отслойка кожи и клетчатки, синдром длительного раздавливания конечностей [2]. В таких случаях чаще всего наблюдаются тяжелые осложнения, могущие привести к летальному исходу и наступающие в результате повреждений головного мозга, массивной кровопотери, оказания несвоевременной или некачественной помощи пострадавшим. Около 75 % больных, умерших вследствие тяжелой сочетанной травмы, имели черепно-мозговые повреждения [3]. Одно из важнейших звеньев оказания помощи таким больным — нейрохирургическая и травматологическая помощь, направленная на устранение последствий травм, восстановление целостности тканей и органов. При оказании медицинской помощи больным гемофилией руководствуются в числе прочих нормативных документов «Протоколом лечения больных гемофилией» [4], который был разработан для определения спектра диагностических и лечебных услуг, оказываемых больным гемофилией, установления единых требований к порядку диагностики и лечения больных гемофилией.

Гематологи и травматологи-ортопеды отмечают повышенный травматизм среди больных гемофилией и многочисленные нарушения протокола при их лечении [5]. Травматизация рассматриваемой группы больных гемофилией характеризуется особыми ситуативными и поведенческими обстоятельствами, указывающими на наличие у них виктимного поведения [5, 6].

С понятием виктимности связывают присущие человеку физические, психические и социальные черты, предрасполагающие к принятию роли жертвы (несчастного случая, преступления и т. п.). Виктимная личность является носителем психопатологических особенностей, которые при определенных внешних обстоятельствах могут способствовать манифестации виктимного поведения. В исследовании Д. Э. Выборных и соавт. [5] установлена типология виктимности больных гемофилией. Выделены следующие клинические типы виктимности:

— паранойяльный — при этом типе виктимное поведение выступает в структуре паранойяльных реакций — больные получают травмы, например при попытке «восстановить справедливость»;

— диссоциативный — больные игнорируют опасность ситуации (конфликта, возможной травмы, несоблюдения врачебных рекомендаций и т. д.) для своего здоровья; диссоциативный тип виктим-

ности, в свою очередь, подразделяется на диссоциативный по типу «компармент» [7, 8], при котором больные осознают опасность расширения активности, отрицая лишь наиболее опасные его стороны (возможность получения серьезной травмы и т. п.), и диссоциативный по типу «детачмент» [8, 9], при котором больным отрицается всякая опасность избыточной активности;

— диссоциальный — в этом случае больные получают травмы в результате своих активных (агрессивных) действий (в частности, на фоне алкогольного опьянения);

— зависимый — при этом типе виктимности больные подвергаются нападению со стороны вследствие того, что они не в состоянии оказать сопротивление оппоненту в силу беспомощного состояния, физической слабости, возраста и т. п.

Исследований, посвященных особенностям оказания нейрохирургической и травматологической помощи больным в связи с последствиями виктимного поведения, не проводилось.

Целью настоящего исследования был анализ влияния виктимного поведения больных гемофилией на особенности формирования сочетанной нейрохирургической травмы и проводимого нейрохирургического и травматологического лечения.

Подробный анализ психопатологических особенностей виктимного поведения выходит за рамки данной работы.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России за период с 2010 по 2018 гг. Процедура клинического обследования включала травматологический и хирургический осмотры, консультацию больных психиатром, выполнение лабораторных и инструментальных методов исследования: анализы крови, мочи, рентгеновские исследования, магнитно-резонансную томографию (МРТ), компьютерную томографию (КТ), анализ анамнестических сведений, в том числе из медицинской документации, т. е. из историй болезни, из архивных историй болезни, из выписок из историй болезни, из амбулаторных карт, справки, протоколы заседаний медико-социальной экспертизы.

С 2010 по 2018 гг. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России поступило 28 больных с верифицированным диагнозом гемофилии А или гемофилии В и ЧМТ. У 25 (89,3 %) из 28 больных ЧМТ были сопряжены с виктимным поведением и имели в анамнезе не менее одной госпитализации по поводу ЧМТ. Эти 25 больных гемофилией с ЧМТ и виктимным поведением были включены в настоящее исследование (табл. 1).

Таблица 1. Диагнозы больных, включенных в исследование ($n = 25$)
Table 1. Diagnoses of the patients included in the study ($n = 25$)

| № | Диагноз <i>Diagnosis</i> | <i>n</i> | % |
|------------------------------|---|----------|------|
| 1 | Гемофилия А* <i>Hemophilia A</i> | | |
| | легкая степень <i>mild degree</i> | 4 | 16,0 |
| | среднетяжелая степень <i>moderate degree</i> | 2 | 8,0 |
| | тяжелая степень <i>severe degree</i> | 14 | 56,0 |
| 2 | Гемофилия В <i>Hemophilia B</i> | | |
| | тяжелая степень <i>severe degree</i> | 5 | 20,0 |
| Всего <i>Total</i> | | 25 | 100 |

Примечание. * — 1 больной с ингибиторной формой гемофилии.

Note. * — 1 patient with an inhibitory form of hemophilia.

Обязательным критерием включения было добровольное согласие больных на участие в исследовании и обследование психиатром.

Из исследования исключались больные, состояние которых не позволяло выполнить обследование в необходимом для оценки объеме: крайне тяжелое соматическое состояние, грубое органическое поражение центральной нервной системы (ЦНС) (F00–F09), психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ (F10–F19), прогрессивная шизофрения с признаками психоза (F20, F22–F29), умственная отсталость (F70–F79), языковой барьер. Социально-демографические показатели выборки больных указаны в таблице 2.

С учетом значительного разброса тяжести ЧМТ и сопутствующей патологии указано распределение длительности госпитализации больных.

В таблице 3 указано количество ЧМТ, перенесенных больными, включенных в выборку.

Все ЧМТ у больных имели закрытый характер. Преобладали сотрясения головного мозга и ушибы головного мозга легкой степени — 46 (67,6%) и 11 (16,2%), соответственно. Сведения об оценке состояния сознания по шкале комы Глазго [10] при поступлении в стационары у большинства больных отсутствовали, однако, по данным историй болезни, выписок и другой медицинской документации, этот параметр был оценен ретроспективно (табл. 4).

Из таблицы 4 видно, что в 59 (86,7%) наблюдениях больные поступили в стационар в ясном сознании или умеренном оглушении. Наиболее тяжелые нарушения сознания (глубокое оглушение, сопор, умеренная кома — 9 наблюдений (13,3%) отмечались у больных, которые получили тяжелые травмы и были госпитализированы с места их получения. Основные виды травм, сочетавшиеся с ЧМТ (68 наблюдений), указаны в таблице 5.

Сочетанные травмы, перенесенные больными, были представлены широким спектром травматических повреждений (табл. 5). Преобладали повреждения мягких тканей, а среди нарушения целостности костей — переломы костей носа, нижней челюсти и ребер. Тяжесть сопутствующей травмы оценивали по шкале травмы [11] (табл. 6).

Наиболее тяжелыми травмами (табл. 6) были переломы крупных трубчатых костей, особенно множественные переломы и открытые травматические повреждения.

Всем больным проводилась заместительная терапия факторами свертывания крови. В соответствии с «Протоколом ведения больных гемофилией» [4] разовая доза вводимого фактора зависела от степени тяжести гемофилии и ее типа:

- при тяжелой форме гемофилии А: $X = M \times L \times 0,5$;
- при среднетяжелой и легкой формах гемофилии А: $X = M \times (L - P) \times 0,5$;
- при тяжелой форме гемофилии В: $X = M \times L \times 1,2$;
- при среднетяжелой и легкой формах гемофилии В: $X = M \times (L - P) \times 1,2$,

где X — доза фактора свертывания крови для однократного введения (МЕ); M — масса тела больного (кг); L — процент желаемой концентрации фактора в плазме больного; P — исходная концентрация фактора у больного в плазме до введения препарата [12].

Основным принципом лечения травм и их осложнений, которым руководствовались при лечении больных гемофилией с признаками виктимного поведения, являлось проведение в кратчайшие сроки адекватной заместительной гемостатической терапии. Выполнение хирургических вмешательств у больных гемофилией проводили в том же объеме, что и у больных в общей популяции при условии коррекции нарушений гемостаза: путем введения концентрата

Таблица 2. Социально-демографические показатели больных
Table 2. Social and demographic parameters of the patients

| Социально-демографические показатели Social and demographic parameters | Абс. Abs | % |
|---|-------------|-------|
| Медиана возраста (разброс), лет Median age (range), years | 29 (18–64) | |
| Мужчины Men | 25 | 100,0 |
| Образование: Education: | | |
| высшее higher | 6 | 24,0 |
| неполное высшее incomplete higher | 1 | 4,0 |
| среднее специальное specialized secondary | 7 | 28,0 |
| среднее secondary | 11 | 44,0 |
| Всего Total | 25 | 100,0 |
| Трудовой статус* Employment status | | |
| Работающие: Working persons: | | |
| умственный труд mental work | 12 | 48,0 |
| Не работают: Unemployed persons: | | |
| инвалиды по соматическому заболеванию disabled persons by the somatic disease | | |
| II группа II group | 11 | 44,0 |
| III группа III group | 8 | 32,0 |
| Всего инвалидов Total disabled persons | 19 | 76,0 |
| Семейное положение: Family status: | | |
| женаты married | 8 | 32,0 |
| разведены divorced | 1 | 4,0 |
| холосты single | 16 | 64,0 |
| Всего Total | 25 | 100,0 |
| Социальное положение: Social status: | | |
| руководители managers | 1 | 4,0 |
| предприниматели entrepreneurs | 5 | 20,0 |
| сотрудники фирм company employees | 5 | 20,0 |
| учащиеся students | 1 | 4,0 |
| пенсионеры retired persons | 13 | 52,0 |
| Всего Total | 25 | 100,0 |

Примечание. * — некоторые больные работают, являясь инвалидами.

Note. * — some disabled patients are working.

Таблица 3. Количество ЧМТ, перенесенных больными
Table 3. Number of craniocerebral injuries suffered by patients

| № | Тяжесть ЧМТ Severity of craniocerebral injuries | Абс. Abs | % |
|-----------------------|--|-------------|-------|
| 1 | Сотрясение головного мозга Brain concussion | 46 | 67,6 |
| 2 | Ушиб головного мозга легкой степени Mild brain contusion | 13 | 19,1 |
| 3 | Ушиб головного мозга средней степени Medium brain contusion | 8 | 11,8 |
| 4 | Ушиб головного мозга тяжелой степени Severe brain contusion | 1 | 1,5 |
| Всего Total | | 68 | 100,0 |

Таблица 4. Оценка состояния сознания больных при поступлении в стационары по шкале комы Глазго
Table 4. Assessment of patients' consciousness upon admission to hospital according to Glasgow Coma Score

| № | Состояние сознания по шкале комы Глазго State of consciousness (Glasgow coma score) | Количество наблюдений Number of cases | |
|-----------------------|--|--|-------|
| | | абс. abs | % |
| 1 | Ясное сознание (15) Clear consciousness (15) | 41 | 60,2 |
| 2 | Умеренное оглушение (13–14) Moderate stunning (13–14) | 18 | 26,5 |
| 3 | Глубокое оглушение (11–12) Deep stunning (11–12) | 5 | 7,4 |
| 4 | Сопор (8–10) Sopor (8–10) | 3 | 4,4 |
| 5 | Кома II степени (6–7) II degree coma (6–7) | 1 | 1,5 |
| Всего Total | | 68 | 100,0 |

фактора свертывания VIII при гемофилии А и фактора IX при гемофилии В [13].

Заместительную гемостатическую терапию препаратами фактора свертывания VIII или IX проводили всем больным. При тяжелом состоянии, обширных гематомах и продолжающемся кровотечении коррекцию нарушений гемостаза при гемофилии А проводили посредством введения концентрата фактора VIII каждые 8 часов (активность фактора VIII в плазме перед повторной инъекцией должна была быть не менее 60–80%). При гемофилии А препараты фактора VIII вводили из расчета 50 МЕ/кг массы тела больного каждые 8–12 часов до полной остановки кровотечения или улучшения состояния. При гемофилии В концентрат фактора свертывания IX вводили каждые 18 часов (активность фактора в плазме перед следующей инъекцией должна быть не менее 60–80%) до полной остановки кровотечения, далее — поддерживающая терапия в течение 14 дней с интервалом 12–24 часа фактором свертывания крови IX. При гемофилии В вводили препараты фактора IX из расчета 100 МЕ/кг веса 1 раз в сутки. Больным ингибиторной формой гемофилии вводили эптаког-альфа активированный из расчета 100–120 мкг/кг каждые 2 часа до полной остановки кровотечения; если было оператив-

ное вмешательство, то каждые 2 часа во время операции и последующие двое суток, далее дозы фактора постепенно уменьшали до 90 мкг/кг и увеличивали интервалы между введениями.

При кровоизлиянии в головной мозг коррекцию нарушений гемостаза при гемофилии А проводили посредством введения концентрата фактора VIII каждые 8 часов (плазменная активность фактора перед повторной инъекцией — не менее 100%), при гемофилии В — концентрата фактора свертывания IX каждые 18 часов (плазменная активность фактора перед следующей инъекцией — не менее 100%) до полной остановки кровотечения, далее — поддерживающая терапия в течение 14 дней с интервалом 12–24 часа концентратом фактора свертывания крови VIII или IX. Плазменную активность фактора VIII или IX у больного при проводимом лечении поддерживали не ниже 150% [4].

Статистический анализ данных проводили с использованием корреляционного и частотного (с точным критерием Фишера) анализов. Данные представлены в виде медианы, средних значений (со стандартной ошибкой) и распределений (в виде частотных гистограмм). Пороговый уровень статистической значимости принят равным 0,05.

Таблица 5. Виды сочетанных с ЧМТ травм (n = 68), полученных больными (n = 25)
Table 5. Types of trauma combined with head injury (n = 68) received by patients (n = 25)

| № | Вид травмы Type of injury | Количество number | |
|-----------------------|---|----------------------|------|
| | | абс. abs | % |
| 1 | Гематомы мягких тканей головы Soft tissue hematomas | 25 | 36,7 |
| 2 | Ушибленные, рваные раны Bruised, lacerated wounds | 14 | 20,5 |
| 3 | Гематомы верхних и нижних конечностей, туловища Hematomas of the upper and lower extremities, trunk | 11 | 16,2 |
| 4 | Переломы костей: Bone fractures: | | |
| | переломы костей носа fractures of the nasal bones | 5 | 7,4 |
| | перелом ребер со смещением отломков displaced fracture of ribs | 4 | 5,9 |
| | переломы нижней челюсти jaw fractures | 3 | 4,4 |
| | перелом шейки бедра hip fracture | 2 | 2,9 |
| | перелом костей гайморовой пазухи maxillary sinus fracture | 1 | 1,5 |
| | закрытый вколоченный перелом правой плечевой кости со смещением отломков closed impacted displaced fracture of the right humerus | 1 | 1,5 |
| | оскольчатый перелом левого бедра в нижней трети со смещением отломков comminuted displaced fracture of the left thigh in the lower third | 1 | 1,5 |
| | открытый перелом нижней трети правой голени open fracture of the lower third of the right lower leg | 1 | 1,5 |
| Всего Total | | 68 | 100 |

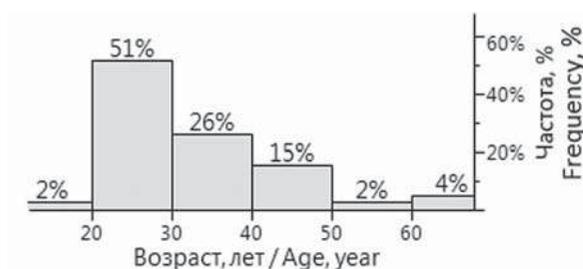


Рисунок 1. Распределение по возрасту больных гемофилией (n = 25) с ЧМТ. Возраст больных от 18 до 64 лет (медиана – 29 лет); больше половины больных были моложе 30 лет

Figure 1. Age distribution of hemophilia patients (n = 25) with craniocerebral injuries. The age of patients from 18 to 64 years (median 29 years); more than half patients were under 30 years old

Результаты

Поведение включенных в исследование больных характеризовалось наличием признаков виктимности. В таблице 7 приводится распределение больных по типу виктимности, возрасту и частоте госпитализаций в связи с виктимным поведением.

Медианы возраста больных с паранойяльным и диссоциативным типами виктимности имели наиболее высокие значения, что отчасти объясняется тем, что для развития предрасполагающих факторов (лич-

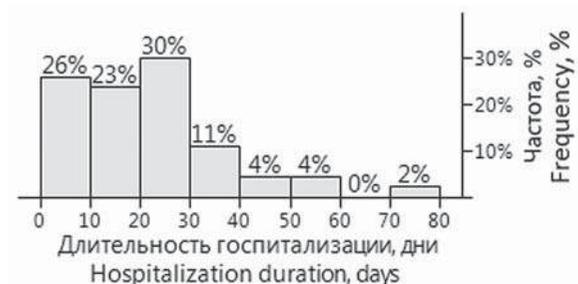


Рисунок 2. Распределение длительности госпитализации больных гемофилией с ЧМТ. Длительность госпитализации: от 1 до 78 дней (медиана 16 дней)

Figure 2. Distribution of hospitalization duration for hemophilia patients with craniocerebral injuries. Duration of hospitalization: from 1 to 78 days (median 16 days)

ностные особенности, осложнения гемофилии, энцефалопатия, в т. ч. посттравматическая и т. п.) имеет существенное значение временной фактор. В то же время у больных с диссоциативным (детachment) типом виктимности наблюдалась самая большая частота госпитализаций, что отражало глубину психопатологических расстройств у больных в этой подгруппе (у всех больных было диагностировано шизотипическое расстройство).

Таблица 6. Оценка сопутствующих травматических повреждений по шкале травмы с оценкой вероятности выживания (BB)
Table 6. Assessment of concomitant traumatic injuries by trauma score with an estimate of the probability of survival (PS)

| № | Вид травмы Type of injury | Оценка Rating | |
|---|--|---|------------------|
| | | по шкале травмы, баллы by trauma score, points | BB (%) PS (%) |
| 1 | Гематомы мягких тканей головы Soft tissue hematomas | 15–16 | 98–99 |
| 2 | Ушибленные, рваные раны Bruised, lacerated wounds | 14–16 | 95–99 |
| 3 | Гематомы верхних и нижних конечностей, туловища Hematomas of the upper and lower extremities, trunk | 14–16 | 95–99 |
| 4 | Переломы костей: Bone fractures: | | |
| | переломы костей носа fractures of the nose | 14–16 | 95–99 |
| | перелом костей гайморовой пазухи maxillary sinus fracture | 14 | 95 |
| | переломы нижней челюсти jaw fractures | 13–15 | 91–98 |
| | закрытый вколоченный перелом правой плечевой кости со смещением отломков closed impacted displaced fracture of the right humerus | 13 | 91 |
| | перелом ребер со смещением отломков displaced fracture of ribs | 12–14 | 83–95 |
| | перелом шейки бедра hip fracture | 12 | 83 |
| | оскольчатый перелом левого бедра в нижней трети со смещением отломков comminuted displaced fracture of the left thigh in the lower third | 12 | 83 |
| | открытый перелом нижней трети правой голени open fracture of the lower third of the right lower leg | 11 | 71 |

Таблица 7. Распределение по типу виктимности, возрасту и частоте госпитализации
Table 7. Distribution by victimization type, age and frequency of hospitalization

| № | Тип виктимности Victimization Type | Абс. (%) Abs (%) | Возраст, годы, медиана (разброс) Age, years, Median (range) | Частота госпитализаций, медиана (разброс) Hospitalisation frequency, Median (range) |
|-----------------------|--|---------------------|--|--|
| 1 | Паранойяльный Paranoiac | 7 (28,0) | 28,5 (22–48) | 2,5 (2–3) |
| 2 | Зависимый Dependent | 8 (32,0) | 25 (18–37) | 2 (2–4) |
| 3 | Диссоциативный (компаратмент) Dissociative (compartment) | 3 (12,0) | 36 (26–46) | 2,5 (2–3) |
| 4 | Диссоциальный Antisocial | 4 (16,0) | 23 (20–34) | 2 (2–2) |
| 5 | Диссоциативный (детachment) Dissociative (detachment) | 3 (12,0) | 24,5 (21–28) | 4 (2–6) |
| Итого Total | | 25 (100,0) | 26 (18–48) | 2,5 (2–6) |

Таблица 8. Обстоятельства получения травм больными
Table 8. Circumstances of patient injury

| № | Обстоятельства травмы Circumstances of the injuries | Абс. Abs | % |
|-----------------------|--|-------------|-------|
| 1 | Преднамеренное нанесение телесных повреждений (избиение) Intentional bodily harm (beating) | 58 | 85,3 |
| 2 | Нарушение комплаенса Violation of compliance | 7 | 10,3 |
| 3 | Расширение двигательной активности Expansion of motor activity | 3 | 4,4 |
| Всего Total | | 68 | 100,0 |

Чаще всего сочетанные ЧМТ больные получали в результате противоправных действий — подвергались избиению другими лицами (табл. 8). Однако были и такие, которые получали травмы в результате нарушения врачебных рекомендаций или расширения двигательной активности, самостоятельной отмены назначенных препаратов (в случае манифестации эпилептического припадка), занимались потенциально опасной деятельностью — работали на станках, технических установках без соблюдения должной техники безопасности, занимались различными видами спорта, в том числе экстремальными, боевыми искусствами и т. п. (табл. 8). В 10 (14,7 %) наблюдениях травмы были получены в состоянии алкогольного опьянения.

С момента получения травмы и до госпитализации 11 больных (44,0 %) не получали заместительной гемостатической терапии, при том, что у 7 (28 %) была возможность ее провести своевременно, но они ею не воспользовались, т. е. имела место некомплаентность больных по отношению к рекомендациям врача. В этих случаях геморрагические осложнения были более выраженными, что потребовало более длительного стационарного лечения. Таким образом, некомплаентность больных гемофилией можно рассматривать как фактор риска геморрагических осложнений при травме [14].

Диагностика и лечение ЧМТ

Всем больным выполнялись МРТ/КТ исследования головного мозга. Были выявлены такие признаки ЧМТ, как субдуральные, эпидуральные гематомы, геморрагическое пропитывание вещества мозга, прорыв крови в субарахноидальное пространство и желудочки мозга, смещение срединных структур и переломы костей черепа, отек мозга, а также признаки перенесенных в прошлом ЧМТ (кистозно-глиозные изменения вещества головного мозга, субдуральные гигромы, консолидированные переломы костей черепа). Все повреждения

соответствовали 2-й градации травматических повреждений мозга, верифицированных с помощью МРТ [15]. Кроме того, проводилось рентгенологическое исследование ($n = 59$) либо МРТ/КТ-исследования ($n = 9$) при подозрении на переломы костей скелета.

При неврологическом осмотре у больных, перенесших ЧМТ, выявлялась общемозговая симптоматика, проявлявшаяся головными болями, тошнотой, рвотой, головокружением, атаксией, а также нарушениями сознания. У одного больного была выявлена диплопия, у 2 больных, страдающих эпилепсией, развился генерализованный судорожный синдром, еще у одного больного с переломом нижней челюсти — парез VII пары черепно-мозговых нервов. Состояние больных при выписке из стационара оценивалось по шкале исходов Глазго [16] (табл. 9).

Оперативное лечение

В 38 наблюдениях у больных гемофилией с ЧМТ были выполнены оперативные вмешательства (табл. 10).

У 10 (14,7 %) больных потребовалось нейрохирургическое вмешательство — декомпрессионная трепанация черепа либо расширенная декомпрессионная краниотомия с удалением и дренированием гематом различной локализации (субдуральной, эпидуральной). Один больной, поступивший в стационар с ушибом головного мозга тяжелой степени, в состоянии комы II степени, несмотря на нейрохирургическое оперативное вмешательство, умер во время операции от отека мозга с вклинением.

В 13 (19,1 %) наблюдениях потребовалось выполнение репозиции и иммобилизации при переломах различной локализации. В 15 (22,1 %) наблюдениях была выполнена первичная хирургическая обработка ран, полученных в результате травмы (табл. 10). В остальных 30 (44,1 %) наблюдениях травмы не потребовали оперативного лечения и было проведено только консерватив-

Таблица 9. Оценка состояния больных при выписке из стационара по шкале исходов Глазго
Table 9. Assessment of the patients' condition upon discharge from hospital according to the Glasgow Outcome Scale

| № | Исход (баллов) Outcome (points) | Количество наблюдений Number of cases | |
|-----------------------|--|--|-------|
| | | абс. absolute | % |
| 1 | Смерть (1) Death (1) | 1 | 1,5 |
| 2 | Вегетативное состояние (2) Vegetative state (2) | 0 | 0 |
| 3 | Глубокая инвалидизация (3) Profound disability (3) | 0 | 0 |
| 4 | Умеренная инвалидизация (4) Moderate Disability (4) | 8 | 11,8 |
| 5 | Хорошее восстановление (5) Good recovery (5) | 59 | 86,7 |
| Всего Total | | 68 | 100,0 |

ное лечение. В 9 наблюдениях больные были госпитализированы с места получения травм. Еще в 8 случаях (11,8%) зафиксировано обращение за медицинской помощью в пределах 3 часов после получения травмы.

В 51 (75,0%) наблюдениях отмечалось отложенное обращение за помощью, что повлекло за собой возникновение осложнений в виде длительных кровотечений, отека мозга, инфицирования ушибленных и рваных ран, раны при открытом переломе нижней трети правой голени, потребовавшие открытого ведения повреждения, использования индивидуальных схем введения антибиотических препаратов. Медиана времени отсрочки обращения за медицинской помощью составила 48 ч (от 4 до 144 ч). При этом среднее время отсрочки обращения за медицинской помощью составило $45,0 \pm 34,6$ ч. При анализе причин задержки обращения за помощью были выявлены следующие типы

обоснований, сопоставимые с таковыми при онкологических заболеваниях [17]:

- паранойяльный тип — больные после инцидента считали, что должны все же «проучить» обидчика, либо пытались самостоятельно помочь себе (например, вводили себе фактор свертывания, сочтя на этом инцидент исчерпанным, а оказанную самопомощь — достаточной);
- диссоциативный (компаратмент) тип — больные отрицали серьезность травмы;
- диссоциативный (детachment) тип — больные отрицали сам факт наличия травмы;
- при эйфорическом действии алкоголя больные, несмотря на явные признаки травмы, не считали нужным обращаться за помощью.

Откладывание обращения за медицинской помощью по поводу травм привело к увеличению количества сопутствующих осложнений (рис. 3).

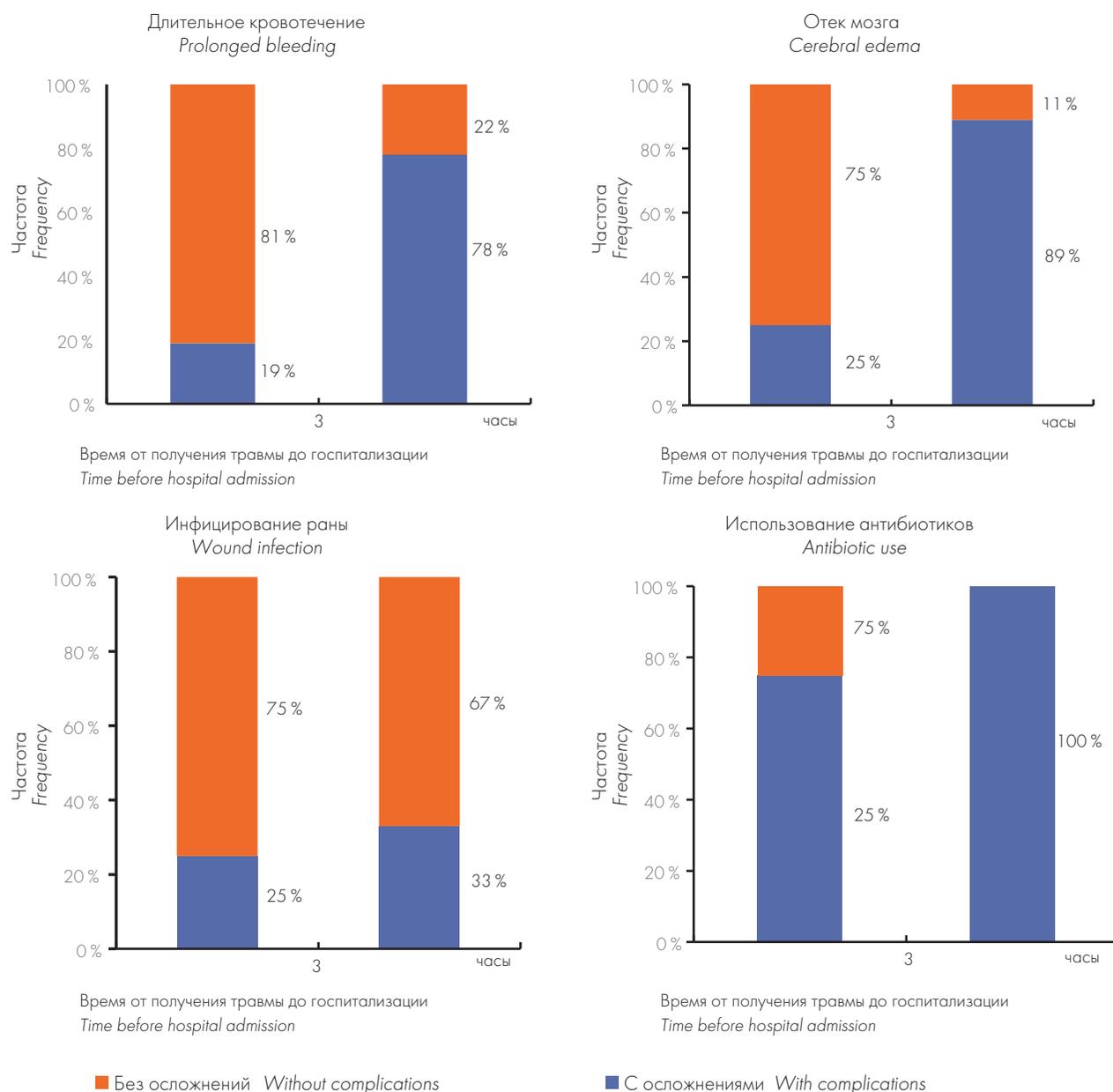


Рисунок 3. Частота осложнений у больных в зависимости от госпитализации до 3 часов и спустя 3 часа после получения травмы.
Figure 3. Frequency of complications in injured patients depending on the duration of the prehospital phase: less than 3 hours and 3 hours after injury

Таблица 10. Оперативные вмешательства у исследованных больных ($n = 25$)
Table 10. Surgical interventions in the patients included in the study ($n = 25$)

| № | Вид вмешательства Type of intervention | Абс. Abs | % |
|-----------------------|---|-------------|------|
| 1 | Нейрохирургическое Neurosurgical | 10 | 14,7 |
| 2 | Травматологическое Traumatological | 13 | 19,1 |
| 3 | Первичная хирургическая обработка ран Initial surgical wound debridement | 15 | 22,1 |
| Всего Total | | 38 | 55,9 |

Задержка (свыше 3 часов) с обращением за медицинской помощью больных гемофилией с ЧМТ была ассоциирована с увеличением риска (в среднем в 3 раза; средний относительный риск: 3,0; ДИ: 1,5–5,7) сопутствующих осложнений: длительного кровотечения ($p = 0,01$), отёка мозга ($p = 0,01$) и инфицирования раны (и соответственно увеличения объема использованных антибиотиков, $p = 0,05$) (рис. 3).

Кроме того, не всегда удавалось выполнить адекватное обезболивание, поскольку, с одной стороны, имелись больные, у которые вследствие эйфоризирующего действия алкоголя (при анализе крови на содержание алкоголя было выявлено от 0,5 до 2,5%) болевой порог повышался, а с другой — больные, которые хотели «профилактировать» болевые ощущения и требовали введения обезболивающих без объективных показаний. В этих случаях с целью достижения более стабильного анальгетического эффекта наркотические анальгетики сочетали с нестероидными противовоспалительными препаратами [18, 19].

При анализе результатов оказания экстренной и срочной помощи больным гемофилией установлено, что лучшие результаты лечения тяжелых травм, в том

числе ЧМТ, были достигнуты, если больные поступали в первые 2–3 часа после получения повреждения. В результате проведенного лечения у 24 (96%) больных был достигнут регресс клинических проявлений, и в удовлетворительном состоянии они были выписаны из стационара.

Проанализирована связь между количеством обращений (госпитализаций) больных гемофилией по поводу ЧМТ, связанных с их виктимным поведением, и средним интервалом времени между обращениями. В это количество не входили больные, имевшие в анамнезе ранние обращения по поводу травм, наличие которых являлось условием включения в исследование. Исследованная связь оказалась обратной: большему числу обращений соответствовал меньший временной интервал между ними. Между количеством повторных обращений за медицинской помощью в связи с виктимным инцидентом и интервалом времени между обращениями (среднее значение \pm стандартная ошибка среднего) выявлено следующее соответствие: 18,6 \pm 3,7 месяца (в среднем) между обращениями — если было 2 обращения, 15,4 \pm 6,1 месяца в среднем — если было 3 повторных обращения и 11,4 \pm 2,6 месяца в среднем — если было 4 повторных обращения, т.е. между числом обращений и средним временным интервалом между ними обнаружилась отрицательная корреляция (коэффициент корреляции Пирсона $r = -0,79$, $p = 0,05$) (рис. 4).

В качестве количественной оценки степени виктимности человека предлагается использовать количество его повторных обращений за медицинской помощью (госпитализаций), связанных с его виктимным поведением. Предлагаемая степень виктимности может быть применима не только к больным гемофилией.

Обсуждение

Лечение больных гемофилией с ЧМТ и сочетанными травматическими повреждениями костей, суставов и мягких тканей требует от специалистов мультидисциплинарного подхода [20], а в случае, когда получение травмы является следствием личностных или психопатологических нарушений, обнаруживающихся у больных, такой подход является тем более оправданным.

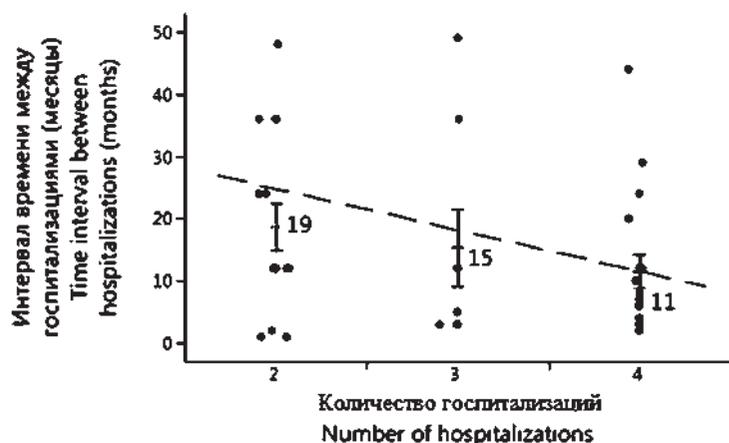


Рисунок 4. Связь между количеством обращений больных гемофилией за медицинской помощью в связи виктимным поведением и интервалом времени между обращениями (приведены средние значения)

Figure 4. Relationship between the number of visits by hemophilia patients in connection with their victim behaviour and the time interval between the visits (mean values)

В условиях «повседневной жизни» у больных гемофилией с тяжелой или среднетяжелой формами заболевания возникают спонтанные кровоизлияния с поражениями крупных суставов, обширные гематомы мягких тканей, а у больных легкой формой гемофилии данные клинические проявления возникают, как правило, вследствие значительных травм [4]. В случае же больных с виктимностью, которые получили травмы в результате преднамеренного нанесения телесных повреждений (избиений), превышения двигательной активности, а также нарушения терапевтического сотрудничества (комплаенса) [21], такие закономерности нарушаются, а тяжесть травмы не всегда зависит от течения основного заболевания.

Благодаря современным возможностям гемостатической терапии, риск развития спонтанных кровотечений значительно снижается и тем самым уменьшается степень инвалидизации больных гемофилией. Больные гемофилией тяжелой и средней степеней тяжести, получающие профилактическую гемостатическую терапию препаратами факторов свертывания, в настоящее время ведут активный, практически ничем не отличающийся от здорового человека образ жизни. Однако не все больные придерживаются предписанных режимов введения препаратов, соблюдают осторожность в повседневной жизни, что при избыточной физической нагрузке приводит к развитию кровоизлияний различной локализации. Более того, часть из них пытается заниматься экстремальными видами спорта, что даже при проведении профилактической гемостатической терапии влечет за собой травмы и развитие кровоизлияний, которые могут быть жизнеугрожающими. Стремление таких больных к экстремальным видам деятельности можно объяснить тем, что почти все они находятся в молодом и среднем возрасте и стремятся соответствовать культурным нормативам релевантной социальной группы — медиана возраста выборки больных в нашем исследовании составила 29 лет (от 18 до 64 лет). Эти данные согласуются с результатами W. Huang и соавт. [22], согласно которым средний возраст в популяции больных гемофилией составляет 33,5 года (при разбросе показателей возраста от 14 до 47 лет).

Травмы у больных гемофилией сопровождаются значительно более выраженными кровоизлияниями и гематомами, чем у больных без гемофилии с аналогичными травмами [23]. Наличие обширных, напряженных гематом при травмах у больных гемофилией увеличивает риск развития гнойных осложнений, делает невозможным проведение оперативных вмешательств в ранние сроки и удлиняет сроки нахождения больного в стационаре [23].

Большая часть больных (75,0%), включенных в данное исследование, обратилась за специализированной медицинской помощью отсроченно, что повлекло за собой возникновение осложнений в виде отека моз-

га, длительных кровотечений, инфицирования ран. Чем позже начата гемостатическая терапия у больного гемофилией от момента развития кровоизлияния, тем хуже результаты проводимого лечения. Раннее начало гемостатической терапии особенно важно после полученной ЧМТ.

Таким образом, любая травма у больного гемофилией сопряжена с развитием осложнений, в том числе и жизнеугрожающих, особенно при отсроченных обращениях за специализированной медицинской помощью.

Тактика ведения больных в данном исследовании состояла в оказании медицинской помощи, включающей гемостатическую терапию препаратами факторов свертывания крови, после которой выполняли необходимый лабораторно-инструментальный диагностический комплекс (рентгеноскопию, МРТ/КТ-исследования и т.д.) и оказание нейрохирургической и травматологической помощи.

У больных с жизнеугрожающими кровотечениями оперативные вмешательства проводятся безотлагательно. При наличии обширных, напряженных гематом и нарушений целостности костей конечностей, требующих проведения остеосинтеза, оперативное пособие проводят отсроченно, после достижения надежного гемостаза.

В настоящем исследовании не было выявлено зависимости тяжести травмы от типа виктимности, установленного у больного.

В литературе обсуждается сходная проблема аутодеструктивного поведения у больных с тяжелыми соматическими заболеваниями [24–29]. Некоторые авторы отмечают сопряженность аутодеструктивного поведения с отставанием в умственном развитии. В качестве примера можно привести синдром Леша — Нихана — наследственное заболевание, характеризующееся метаболическими расстройствами, в основе которого лежит избыточное образование мочевой кислоты, психоневрологические расстройства, напоминающие по симптоматике детский церебральный паралич, аномалии поведения, проявляющиеся склонностью к самоповреждениям и навязчивой агрессивностью в сочетании с умственной отсталостью [24], а также туберозный склероз (наследственная нейроэктодермальная патология, проявляющаяся изменениями кожи, эпилептическими приступами, умственной отсталостью, возникновением новообразований различной локализации и самоповреждающим поведением) [25].

Другие авторы отмечают, что аутодеструктивное поведение не стоит интерпретировать как попытку самоубийства. Подобный стиль поведения дает возможность больным пережить ощущение облегчения, снять напряжение или продемонстрировать окружающим свои страдания, «воззвать о помощи» [26]. Лица, которые обнаруживают несуицидальное аутодеструктивное

поведение, в подавляющем большинстве — «трудные» подростки, получившие психологическую травму в детстве или имеющие социальные, семейные проблемы или проблемы с их гендерной самоидентификацией. Кроме того, в качестве причин аутодеструктивного поведения некоторые авторы также рассматривают употребление психоактивных веществ, психическое заболевание, депрессию и пограничное расстройство личности [27]. Виктимность больных гемофилией, у которых некоторые исследователи [28] отмечают выраженное нарушение терапевтического сотрудничества, может также рассматриваться в качестве примера аутодеструктивного поведения.

Введение авторами количественной оценки степени виктимности у больных гемофилией, а именно использование в этом качестве количество обращений больных за медицинской помощью в связи с виктимным инцидентом, позволило сопоставить полученные данные с результатами других исследователей. С. Lidón-Моуано и соавт. [29] проанализировали вероятность проспективных обращений подростков к специалистам в связи с различными соматическими заболеваниями (астма, эпилепсия, диабет и заболевания желудочно-кишечного тракта). В исследование были включены три группы: больные с психическими расстройствами и самоповреждениями ($n = 5484$), больные с психическими расстройствами, но без самоповреждений ($n = 14235$), а также лица без психических расстройств ($n = 16452$) (контрольная группа). Результаты исследования показали, что наличие самоповреждающего поведения и психические расстройства связаны с увеличением частоты обращений за медицинской помощью в связи с хроническими соматическими заболеваниями, что согласуется с полученными в настоящем исследовании данными, поскольку виктимное (аутодеструктивное) поведение также было ассоциировано с неоднократными госпитализациями, причем происходила селекция по степени виктимности — более «виктимные» больные чаще поступали в стационар.

Психопатологические расстройства, определяющие содержание виктимности, обусловлены как личностными особенностями больных (личностными расстройствами), психическими заболеваниями, так и экзогенной патологией (органическое расстройство травматического, интоксикационного и иного генеза). Поэтому само понятие виктимности следует рассматривать как надсиндромальную диагностическую категорию, которой целесообразно руководствоваться при проведении лечебно-диагностических мероприятий у больных гемофилией с травматическими повреждениями артериального характера.

Кроме того, созрела настоятельная необходимость в разработке программ для коррекции виктимного поведения у больных гемофилией с участием как трав-

матологов-ортопедов и гематологов, так и психиатров и психологов. Помимо медикаментозной коррекции психопатологических нарушений, важна как рациональная психотерапия, так и, при необходимости, специфическая психологическая коррекция поведения, приводящего к травматизации больных. В качестве перспективной мишени психосоциальной коррекции можно выбрать внутреннюю картину болезни больного. В недавнем исследовании [30] было отмечено, что показатели высокого качества жизни (включая психологический, физический и социальный компоненты) связаны со специфическими репрезентациями заболевания и его лечения у больных гемофилией. Например, формирование внутренней ответственности за лечение и представлений о возможности контролировать заболевание может способствовать снижению риска появления дезадаптивных поведенческих реакций, сказываясь на физическом качестве жизни. Реалистичные представления о характере течения заболевания могут влиять на степень и качество вовлеченности в социальную жизнь. Само по себе благополучие в социальной жизни (в частности, в семье) служит защитным фактором против проявления деструктивного поведения, связанного с нежелательными последствиями. В основе психологического благополучия при гемофилии А лежат реалистичные представления о болезни и возможности ее контролировать. Совместная коррекционная работа специалистов разного профиля с больным и его окружением может способствовать формированию адаптивной физической и социальной среды в целях профилактики деструктивного поведения, снижая возможные медицинские, психологические и финансовые риски некомплаентного поведения.

Таким образом, тактика диагностики и лечения больных гемофилией с признаками виктимного поведения и травматическими повреждениями отличается от тактики диагностики и лечения больных гемофилией с травмами без признаков виктимного поведения. Отличия заключаются в том, что в результате виктимного поведения формируется, во-первых, патология, которая не наблюдается либо носит крайне редкий, случайный характер у больных гемофилией без виктимности (ЧМТ, с том числе сочетанная с иными травматическими повреждениями). Наличие такой патологии может служить поводом для более тщательного сбора анамнеза с целью выявления обстоятельств получения травмы, указывающих на виктимное поведение пострадавшего. Во-вторых, такие травмы характеризуются тяжелыми геморрагическими и иными осложнениями. В этой связи наряду с общепринятым алгоритмом оказания помощи больным с травмами необходимо проводить психологическую и медикаментозную коррекцию виктимного поведения с участием психиатров и психологов.

Список литературы

1. Распопова Е.А., Бондаренко А.В., Кузнецов С.Ю. и др. Перспективы использования современных медицинских технологий в лечении сочетанной травмы у больных гемофилией. *Политравма*. 2013; 2: 30–5.
2. Верткин А.Л., Багненко С.Ф. Руководство по скорой медицинской помощи. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 816 с.
3. Парфенов В.Е., Тулупов А.Н., Вознюк И.А. и др. Сочетанная черепно-мозговая травма. Учебно-методическое пособие. Сер. Сочетанная механическая травма. СПб., 2013; (36).
4. Воробьев А.И., Плющ О.П., Баркаган З.С. и др. Протокол ведения больных «Гемофилия». Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2006; (3): 18–74.
5. Выборных Д.Э., Королева А.А., Хрущев С.О. и др. Психопатологические особенности виктимности у пациентов, страдающих гемофилией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119(2): 5–10. DOI: 10.17116/jnevro20191190215.
6. Выборных Д.Э. Виктимность у больных с гемофилиями. В сб.: *Междисциплинарный подход в понимании и лечении психических расстройств: миф или реальность?* Под редакцией Н.Г. Незнанова. СПб.: Альта Астра, 2014. С. 381–2.
7. van der Hart O., Nijenhuis E., Steele K., Brown D. Trauma-related dissociation: conceptual clarity lost and found. *Aust N Z J Psychiatry*. 2004; 38(11–12): 906–14. DOI: 10.1111/j.1440-1614.2004.01480.x.
8. Holmes E.A., Brown R.J., Mansell W.F., et al. Are there two qualitatively distinct forms of dissociation? A review and some clinical implications. *Clin Psychol Rev*. 2005; 25(1): 1–23. DOI: 10.1016/j.cpr.2004.08.006.
9. Brown R.J. Different types of “dissociation” have different psychological mechanisms. *J Trauma Dissociation*. 2006; 7(4): 7–28. DOI: 10.1300/j229v07n04_02.
10. Teasdale G., Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974; 2(7872): 81–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(74)91639-0.
11. Champion H.R., Sacco W.J., Carnazzo A.J., et al. Trauma score. *Crit Care Med*. 1981; 9(9): 672–6. DOI: 10.1097/00003246-198109000-00015.
12. Волкова С.А., Боровков Н.Н. Основы клинической гематологии: учебное пособие. Нижний Новгород: Издательство Нижегородской государственной медицинской академии, 2013. 400 с.
13. Шутов С.А., Данишян К.И., Караголюян С.Р. и др. Оптимизация заместительной гемостатической терапии при выполнении хирургических вмешательств у больных гемофилией. *Вестник службы крови России*. 2015; 2: 68–73.
14. Выборных Д.Э., Иванов С.В., Савченко В.Г., Гемдзян Э.Г. Соматогенные и соматогенно спровоцированные психозы при заболеваниях системы крови. Факторы риска соматогенных психозов при заболеваниях системы крови. *Терапевтический архив*. 2008; 80(7): 38–43.
15. Захарова Н.Е., Потапов А.А., Корниенко В.Н. и др. Новая классификация травматических поражений головного мозга, основанная на данных магнитно-резонансной томографии. *Вестник Российского фонда фундаментальных исследований*. 2016; 90(2): 12–19. DOI: 10.22204/2410-4639-2016-090-02-12-19.
16. Jennett B., Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet*. 1975; 1(7905): 480–4.
17. Иванов С.В., Петелин Д.С. Типология нозогенных реакций с явлениями аутоагрессии (феномен откладывания) при злокачественных новообразованиях. *Психические расстройства в общей медицине*. 2016; (03): 17–25.
18. Шулуток Е.М., Левченко О.К., Гемдзян Э.Г., Городецкий В.М. Особенности периоперационного обезболивания пациентов с заболеваниями системы крови. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2014; 8(4): 27–35.

References

1. Raspopova E.A., Bondarenko A.V., Kuznetsov S.Yu. et al. Prospects for the use of modern medical technologies in the treatment of combined trauma in hemophilia patients. *Politravma*. 2013; 2: 30–5 (In Russian).
2. Vertkin A.L., Bagненко S.F. *Ambulance Guide*. Moscow: GEOTAR-Media, 2007. 816 p. (In Russian).
3. Parfenov V.E., Tulupov A.N., Voznyuk I.A. et al. Combined craniocerebral trauma. Educational-methodical manual. Ser. Combined Mechanical Injury. St. Petersburg, 2013; (36) (In Russian).
4. Vorobiev A.I., Plyushch O.P., Barkagan Z.S. and others. The protocol of management of patients “Hemophilia”. *Problemy standartizatsii v zdravookhraneni*. 2006; (3): 18–74 (In Russian).
5. Vybornykh D.E., Koroleva A.A., Khrushchev S.O. et al. Psychopathological features of victimization in patients with hemophilia. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova*. 2019; 119(2): 5–10. DOI: 10.17116/jnevro20191190215 (In Russian).
6. Vybornykh D.E. Victimity in patients with hemophilia. In: *Interdisciplinary Approach to Understanding and Treating Mental Disorders: Myth or Reality?* Edited by N.G. Neznanov. St. Petersburg: Alta Astra, 2014. P. 381–2 (In Russian).
7. van der Hart O., Nijenhuis E., Steele K., Brown D. Trauma-related dissociation: conceptual clarity lost and found. *Aust N Z J Psychiatry*. 2004; 38(11–12): 906–14. DOI: 10.1111/j.1440-1614.2004.01480.x.
8. Holmes E.A., Brown R.J., Mansell W.F., et al. Are there two qualitatively distinct forms of dissociation? A review and some clinical implications. *Clinical Psychological Review*. 2005 Jan; 25(1): 1–23. DOI: 10.1016/j.cpr.2004.08.006.
9. Brown R.J. Different types of “dissociation” have different psychological mechanisms. *J Trauma Dissociation*. 2006; 7(4): 7–28. DOI: 10.1300/j229v07n04_02.
10. Teasdale G., Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974; 2(7872): 81–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(74)91639-0.
11. Champion H.R., Sacco W.J., Carnazzo A.J., et al. Trauma score. *Crit Care Med*. 1981; 9(9): 672–6. DOI: 10.1097/00003246-198109000-00015.
12. Volkova S.A., Borovkov N.N. *The basics of clinical hematology: a training manual*. Nizhny Novgorod: Publishing House of the Nizhny Novgorod State Medical Academy; 2013. 400 p. (In Russian).
13. Shutov S.A., Ntanisian K.I., Karagyulian S.R., et al. [Optimization of hemostatic replacement therapy when performing surgical interventions in hemophilia patients]. *Vestnik sluzhby krovi Rossii*. 2015; 2: 68–73 (In Russian).
14. Vybornykh D.E., Ivanov S.V., Savchenko V.G., Gemdzian E.G. Somatogenic and somatogenically provoked psychoses in diseases of the blood system. Risk factors for somatogenic psychoses in hematological malignancies. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2008; 80(7): 38–43 (In Russian).
15. Zakharova N.E., Potapov A.A., Kornienko V.N., et al. [A new classification of traumatic brain lesions based on magnetic resonance imaging]. *Vestnik Rossiiskogo Fonda Fundamental'nykh Issledovani*. 2016; 90(2): 12–9. DOI: 10.22204/2410-4639-2016-090-02-12-19 (In Russian).
16. Jennett B., Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet*. 1975; 1(7905): 480–4.
17. Ivanov S.V., Petelin D.S. Typology of nosogenic reactions with the phenomena of autoaggression (procrastination phenomenon) in malignant neoplasms. *Psikhicheskie rasstroistva v obshchei meditsine*. 2016; (03): 17–25 (In Russian).
18. Shulutko E.M., Levchenko O.K., Gemdzian E.G., Gorodetsky V.M. Features of perioperative analgesia in patients with hematological malignancies. *Regional'naya anesteziya i lechenie ostroi boli*. 2014; 8(4): 27–35 (In Russian).

19. Шулуто Е.М., Левченко О.К., Городецкий В.М. и др. Обезболивание больных гемофилией при ортопедических операциях. *Терапевтический архив*. 2014; 86(5): 56–61.
20. Андреев Ю.Н. Многоликая гемофилия. М.: Ньюдиамед, 2006. 232 с.
21. Выборных Д.Э., Моисеева Т.Н., Габеева Н.В., Савченко В.Г. Нарушения терапевтического сотрудничества (non-compliance) у пациентов с лимфогранулематозом. Психические расстройства в общей медицине. 2009; 1: 32–4.
22. Huang W., Wang T.B., Zhang P., et al. Characteristics and perioperative management of hemophilia patients with fractures. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2015; 47(2): 281–4. DOI: 10.3969/j.issn.1671-167X.2015.02.018.
23. Terao Y., Akiyama M., Yokoi K., et al. Diagnosis of mild hemophilia A made by massive intraabdominal bleeding in a 13-year-old boy. *Rinsho Ketsueki*. 2012; 53(8): 765–9.
24. Tewari N., Mathur V.P., Sardana D., Bansal K. Lesch-Nyhan syndrome: The saga of metabolic abnormalities and self-injurious behavior. *Intractable Rare Dis Res*. 2017; 6(1): 65–8. DOI: 10.5582/irdr.2016.01076.
25. Staley B.A., Montenegro M.A., Major P., et al. Self-injurious behavior and tuberous sclerosis complex: frequency and possible associations in a population of 257 patients. *Epilepsy Behav*. 2008; 13(4): 650–3. DOI: 10.1016/j.yebeh.2008.07.010.
26. Hicks K.M., Hinck S.M. Concept analysis of self-mutilation. *J Adv Nurs*. 2008; 64(4): 408–13.
27. Wolde Y.S. "A temporary solution to a permanent problem" — how to care for individuals with self-destructive behaviors in open-care. 2014. https://www.theseus.fi/bitstream/handle/10024/73725/Self_destructive_Behaviors.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
28. Jose V.M., Bhalla A., Sharma N., et al. Study of association between use of complementary and alternative medicine and non-compliance with modern medicine in patients presenting to the emergency department. *J Postgrad Med*. 2007; 53(2): 96–101.
29. Lidón-Moyano C., Wiebe D., Gruenewald P., et al. Associations between self-harm and chronic disease among adolescents: Cohort study using statewide emergency department data. *J Adolesc*. 2019; 72: 132–40. DOI: 10.1016/j.adolescence.2019.03.005.
30. Khrushchev S., Vybornykh D.E., Koroleva A., Zorenko V. Psychological Factors of Subjective Quality of Life in Haemophilia A Patients with Joint Replacements. *Qual Life Res*. 2019; 28(Suppl 1): S87.
19. Shulutko E.M., Levchenko O.K., Gorodetsky V.M., et al. Anesthesia for hemophilia patients during orthopedic operations. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2014; 86(5): 56–61 (In Russian).
20. Andreev Yu.N. Many-faced hemophilia. *NewDiamed*. Moscow. 2006. 232 p. (In Russian).
21. Vybornykh D.E., Moiseeva T.N., Gabeeva N.V., Savchenko V.G. Disorders of therapeutic cooperation (non-compliance) in patients with Hodgkin's lymphoma. *Psikhicheskie rasstroistva v obshchei meditsine*. 2009; 1: 32–4 (In Russian).
22. Huang W., Wang T.B., Zhang P. et al. Characteristics and perioperative management of hemophilia patients with fractures. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2015; 47(2): 281–4. DOI: 10.3969/j.issn.1671-167X.2015.02.018.
23. Terao Y., Akiyama M., Yokoi K., et al. Diagnosis of mild hemophilia A made by massive intraabdominal bleeding in a 13-year-old boy. *Rinsho Ketsueki*. 2012 Aug; 53(8): 765–9.
24. Tewari N., Mathur V.P., Sardana D., Bansal K. Lesch-Nyhan syndrome: The saga of metabolic abnormalities and self-injurious behavior. *Intractable Rare Dis Res*. 2017; 6(1): 65–8. DOI: 10.5582/irdr.2016.01076.
25. Staley B.A., Montenegro M.A., Major P., et al. Self-injurious behavior and tuberous sclerosis complex: frequency and possible associations in a population of 257 patients. *Epilepsy Behav*. 2008 Nov; 13(4): 650–3. DOI: 10.1016/j.yebeh.2008.07.010.
26. Hicks K.M., Hinck S.M. Concept analysis of self-mutilation. *J Adv Nurs*. 2008; 64(4): 408–13.
27. Wolde Y.S. "A temporary solution to a permanent problem" — how to care for individuals with self-destructive behaviors in open-care. 2014. https://www.theseus.fi/bitstream/handle/10024/73725/Self_destructive_Behaviors.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
28. Jose V.M., Bhalla A., Sharma N., et al. Study of association between use of complementary and alternative medicine and non-compliance with modern medicine in patients presenting to the emergency department. *J Postgrad Med*. 2007; 53(2): 96–101.
29. Lidón-Moyano C., Wiebe D., Gruenewald P., et al. Associations between self-harm and chronic disease among adolescents: Cohort study using statewide emergency department data. *J Adolesc*. 2019 Apr; 72: 132–40. DOI: 10.1016/j.adolescence.2019.03.005.
30. Khrushchev S., Vybornykh D.E., Koroleva A., Zorenko V. Psychological Factors of Subjective Quality of Life in Haemophilia A Patients with Joint Replacements. *Qual Life Res*. 2019; 28(Suppl 1): S89.

Информация об авторах

Королева Анастасия Александровна*, врач — травматолог-ортопед отдела гемофилии и других коагулопатий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: koroleva_1388@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0379-418X>

Выборных Дмитрий Эдуардович, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией по изучению психических и неврологических расстройств при заболеваниях системы крови ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-психиатр,
e-mail: dvyb@yandex.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7506-4947>

Information about the authors

Anastasia A. Koroleva*, Traumatologist-Orthopedist, Department of Hemophilia and Other Coagulopathy, National Research Center for Hematology,
e-mail: koroleva_1388@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0379-418X>

Dmitry E. Vybornykh, Dr. Sci. (Med.), Psychiatrist, Head of the Laboratory for Mental and Neurological Disorders in Hematological Malignancies, National Research Center for Hematology
e-mail: dvyb@yandex.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7506-4947>

Полянская Татьяна Юрьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела гемофилии и других коагулопатий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач — травматолог-ортопед,
e-mail: polyantat@rambler.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4143-3094>

Хрущев Сергей Олегович, медицинский психолог лаборатории по изучению психических и неврологических расстройств при заболеваниях системы крови ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: khrushchevsergei@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9962-8740>

Федорова Светлана Юрьевна, врач-невролог лаборатории по изучению психических и неврологических расстройств при заболеваниях системы крови ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: neuro_blood@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8239-5442>

Гемджян Эдуард Георгиевич, старший научный сотрудник лаборатории биостатистики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: edstat@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8357-977X>

Королев Андрей Вадимович, доктор медицинских наук, профессор кафедры травматологии и ортопедии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», врач — травматолог-ортопед,
e-mail: akorolev@emcmos.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8769-9963>

Зоренко Владимир Юрьевич, доктор медицинских наук, заведующий отделом гемофилии и других коагулопатий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач — травматолог-ортопед,
e-mail: v.zorenko@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2049-850X>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 10.07.2019

Принята к печати: 25.12.2019

Tatiana Yu. Polyanskaya, Cand. Sci. (Med.), Traumatologist-Orthopedist, Senior Researcher, Department of Hemophilia and Other Coagulopathy, National Research Center for Hematology
e-mail: polyantat@rambler.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4143-3094>

Sergey O. Khrushchev, Medical Psychologist, Laboratory for Mental and Neurological Disorders in Hematological Malignancies, National Research Center for Hematology,
e-mail: khrushchevsergei@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9962-8740>

Svetlana Yu. Fedorova, Neurologist, Laboratory for Mental and Neurological Disorders in Hematological Malignancies, National Research Center for Hematology,
e-mail: neuro_blood@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8239-5442>

Eduard G. Gemdzhian, Senior Researcher, Biostatistics Laboratory, National Research Center for Hematology,
e-mail: edstat@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8357-977X>

Andrey V. Korolev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Traumatologist-Orthopedist, Department of Traumatology and Orthopedics, Peoples' Friendship University of Russia
e-mail: akorolev@emcmos.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8769-9963>

Vladimir Y. Zorenko, Dr. Sci. (Med.), Traumatologist-Orthopedist, Head of the Department of Hemophilia and Other Coagulopathy, National Research Center for Hematology
e-mail: v.zorenko@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2049-850X>

*** Corresponding author**

Received 10 Jul 2019

Accepted 25 Dec 2019

ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗЫ Bcr-Abl

Шатохина Е. А.^{1,2,*}, Туркина А. Г.², Круглова Л. С.¹

¹ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, 121359, Москва, Россия

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Большинство препаратов, применяемых для таргетной противоопухолевой терапии, обладают кожной токсичностью. Дерматологические нежелательные явления существенно влияют на качество жизни больного и являются причиной изменений режима лечения ингибиторами тирозинкиназы Bcr-Abl.

Цель обзора: проанализировать специфические кожные нежелательные явления ингибиторов тирозинкиназы Bcr-Abl в соответствии с их активностью в отношении основных и дополнительных протеинкиназных мишеней.

Основные сведения. Представлены данные о дерматологических нежелательных явлениях, возможных механизмах их развития, клинической картине и лечении наиболее значимых кожных нежелательных явлений, которые потребовали модификации терапии ингибиторами тирозинкиназы Bcr-Abl. Проведено сравнение клинических и гистологических данных кожных нежелательных реакций и дерматологических нозологий, которые они имитируют. Дальнейшее изучение механизмов развития специфических дерматологических нежелательных явлений и лучшее понимание влияния ингибиторов тирозинкиназы Bcr-Abl на кожные структуры представляет интерес для гематологов и дерматологов, будет способствовать контролю над дерматологическими нежелательными явлениями, а также развитию поддерживающей онкодерматологии.

Ключевые слова: ингибиторы тирозинкиназы Bcr-Abl, кожная токсичность, поддерживающая онкодерматология, наружные стероиды

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Шатохина Е.А., Туркина А.Г., Круглова Л.С. Дерматологические нежелательные явления ингибиторов тирозинкиназы Bcr-Abl. Гематология и трансфузиология. 2020; 65 (2): 154–173. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-2-154-173>

DERMATOLOGIC ADVERSE EVENTS OF BCR-ABL TYROSINE KINASE INHIBITORS

Shatokhina E. A.^{1,2,*}, Turkina A. G.², Kruglova L. S.¹

¹ Central State Medical Academy under the Administrative Department of the President of the Russian Federation, 121359, Moscow, Russian Federation

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

ABSTRACT

Introduction. The majority of drugs used for targeted antitumor therapy are associated with dermatological toxicities. Dermatological adverse events significantly affect patient quality of life and can require the modification of treatment regimens with Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitors.

Aim. to analyze specific skin adverse events of Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitors in accordance with their activity against the main and additional protein kinase targets.

Main Findings. This article presents data on dermatological adverse events, possible mechanisms for their development, as well as a clinical picture and treatment of the most significant skin adverse events requiring the modification of therapy with Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitors. A comparison of clinical and histological data of skin adverse reactions and the dermatological nosologies, which they imitate, is presented. Further investigation into the mechanisms of development of specific dermatological adverse events is of interest to both hematologists and dermatologists. This will contribute to a better understanding of the effect Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitors have on skin structures and control of dermatological adverse events, as well as assist in the development of supportive oncodermatology.

Keywords: Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitors, skin toxicity, supportive oncodermatology, topical steroids

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Shatokhina E.A., Turkina A.G., Kruglova L.S. Dermatologic adverse events of Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitors. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (*Gematologiya i transfuziologiya*). 2020; 65 (2): 154–173 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-2-154-173>

Введение

Изучение патогенеза опухолей позволило разработать лекарственные препараты, нацеленные на специфические молекулы, участвующие в патологическом росте клеток (таргетная терапия). Однако наряду с клинической эффективностью таргетного лечения появились сообщения об их специфических побочных эффектах. Частые и/или выраженные дерматологические нежелательные явления (дНЯ) стали характерными побочными эффектами для многих ингибиторов тирозинкиназ, мультикиназных ингибиторов ангиогенеза, ингибиторов контрольных точек, таких как CTLA-4 и PD-1/PD-L, а также ин-

гибиторов тирозинкиназы (ИТК) Bcr-Abl [1–5]. Появление и быстрая прогрессия кожных побочных реакций приводят к необходимости уменьшения дозы препаратов или к прекращению эффективной терапии, что в дальнейшем может повлиять на выживаемость больных.

ИТК Bcr-Abl в настоящее время являются основой терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ), но показания к их назначению расширяются. Одним из самых широко применяемых препаратов данной группы является иматиниб. К препаратам второго поколения относятся дазатиниб, nilотиниб и бозутиниб [6]. Также

проходит исследование ингибитор тирозинкиназы третьего поколения понатиниб, и на стадии I фазы исследования находится отечественный препарат PF-114 [7] (табл. 1). Перечисленные выше лекарственные средства применяются длительно, пожизненно, и развивающаяся кожная токсичность существенно влияет на качество жизни больного.

Цель настоящего обзора — проанализировать специфические кожные нежелательные явления ИТК Vcr-Abl в соответствии с их активностью в отношении основных и дополнительных протеинкиназных мишеней.

Мишени ингибиторов тирозинкиназы Vcr-Abl

Спектр нежелательных явлений ингибиторов определяется избирательностью их действия на различные мишени и активностью. Разнообразие киназных мишеней ИТК позволяет расширить показания к их применению, но в то же время приводит к увеличению специфических побочных эффектов, в том числе дерматологических. Сравнительная характеристика ИТК с указанием активности препаратов в отношении различных киназ и возникающие дНЯ при их использовании представлены в таблице 1.

Клетки эпидермиса, сально-волосяных фолликулов, наряду с клетками крови и слизистой оболочки кишечника, на протяжении всей жизни относятся к группе клеток с сохраненным высоким пролиферативным потенциалом. Кожа является сложным полойно стратифицированным органом. Постоянно обновляющийся эпидермис, состоящий из кератиноцитов, меланоцитов, антигенпрезентирующих клеток Лангерганса, нейроэндокринных клеток Меркеля, пролиферирующие стволовые клетки эпидермиса и волосяных фолликулов, сосудистые структуры, нервы, тучные клетки вместе с другими дермальными клетками, состоящими из фибробластов, дендритных клеток и макрофагов, обеспечивают иммунный гомеостаз, а также быструю реакцию на повреждение и репарацию [26]. Для поддержания такой динамичной функциональной активности клетки кожи и сосудов экспрессируют рецепторы к большинству факторов роста и внутриклеточные протеинкиназы, что делает их чувствительными к препаратам, ингибирующим данные структуры (табл. 2) [27]. Избирательность действия препаратов таргетной терапии, в отличие от классических цитотоксических агентов, используемых в химиотерапии, ведет к развитию изменений кожи в зависимости от точек блокады сигнальных путей, часто демонстрируя дерматозоподобные поражения — акнеподобные, петириазоподобные, псориазиформные, лишеноидные и т. п. (табл. 1).

Для анализа клинических проявлений дНЯ в зависимости от профиля мишеней ИТК (табл. 1, 2) дан-

ных литературы недостаточно, поскольку наибольшее количество публикаций о дНЯ и их разнообразии посвящено иматинибу, а кожные токсические реакции других ингибиторов в крупных исследованиях чаще всего описаны как «сыпь» без четкого указания ее клинической и морфологической характеристики. Для определения степени тяжести дНЯ применяются «Общие терминологические критерии для нежелательных явлений» Национального института рака (CTCAE NCI), в настоящее время широко используется версия 4.03 [29].

ИТК первого поколения

Иматиниб очень часто вызывает дерматологические нежелательные реакции, которые различны по клиническим признакам и выраженности, а также отличаются от проявлений при использовании других препаратов (табл. 2). Кожная токсичность при приеме иматиниба возникает у 7–89% больных и имеет различную степень тяжести дНЯ [16, 17, 30, 31]. У 532 больных с хронической фазой ХМЛ частота дНЯ составила 32%, их описывали, в основном, как кожную сыпь. У больных с прогрессирующей фазой ХМЛ кожные нежелательные явления возникли в 23% случаев. Они появлялись преимущественно в течение первых 3–4-х недель лечения. Частота возникновения дНЯ зависит от дозы иматиниба: они выявлялись у 7% больных, получавших стандартную дозу иматиниба (400 мг/сут.), по сравнению с 20–88% больных, получавших иматиниб в больших дозах, при этом проявления дНЯ были крайне разнообразны [17, 32]. Наиболее часто возникал периорбитальный отек [31].

Периорбитальный отек развивался у 48–65% больных в течение 6 недель от начала приема иматиниба [31, 33, 34]. Обычно легкий или средний по интенсивности отек, наблюдался в области лица, особенно на веках, возникал в результате повышенного давления интерстициальной жидкости в дерме. Чаще всего отек проявляется утром в виде припухлости вокруг глаз, однако может сохраняться на протяжении всего дня (рис. 1). Клинические проявления могут быть похожи на начальную стадию дерматомиозита [35, 36]. Специфического лечения не предусмотрено, однако состояние у некоторых больных улучшается при уменьшении потребления соли с пищей или местном использовании 0,25% фенилэфрина [37]; в тяжелых случаях, при отсутствии возможности использования ИТК второго поколения, выполняется билатеральная блефаропластика [38]. Необходимо проводить дифференциальную диагностику поверхностного отека с более редкой и тяжелой формой задержки жидкости — плевральным выпотом, отеком головного мозга и сердечной недостаточностью, наблюдаемых у некоторых больных, принимающих иматиниб. Значительная задержка жидкости требует

Таблица 1. Мишени ингибиторов тирозинкиназы Bcr-Abl, показания к применению и дНЯ [6–25]
Table 1. Targets of Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitors, indications for use and dermatological adverse events [6–25]

| Ингибитор <i>Inhibitor</i> | Основные мишени <i>Main targets</i> | Дополнительные киназные мишени <i>Additional kinase targets</i> | | Показания <i>Indications</i> | Дерматологические нежелательные явления <i>Dermatologic adverse events</i> |
|-------------------------------|--|--|--|---|---|
| | | высокая активность <i>high activity</i> | слабая активность <i>weak activity</i> | | |
| Иматиниб <i>Imatinib</i> | Bcr-Abl, Kit, PDGFR-β | - | c-FMS, PDGFR-α | Хронический миелоидный лейкоз, Ph-позитивный острый лимфобластный лейкоз, гастроинтестинальная стромальная опухоль, миелодиспластический синдром, системный мастоцитоз, гиперэозинофильный синдром, острый эозинофильный лейкоз, дерматофибросаркома, <i>Chronic myeloid leukemia, Ph-positive acute lymphoblastic leukemia, Gastrointestinal stromal tumors, Myelodysplastic syndromes, Systemic mastocytosis, Hypereosinophilic syndrome, Acute eosinophilic leukemia, Dermatofibrosarcoma protuberans</i> | Периорбитальный отек (48–65%), макулопапулезная сыпь (~67%), дисхромии кожи: гипопигментация (41%), гиперпигментация (~4%), лихеноидные реакции, псориазиформные высыпания, розовый лишай, фотоиндуцированный дерматит: порфирия, псевдопорфирия, крапивница, синдром Свита, острый генерализованный экзантематозный пустулез, синдром Стивенса — Джонсона, нейтрофильный дерматит. <i>Periorbital edema (48–65%), maculopapular rash (~67%), dyschromia in skin: hypopigmentation (41%), hyperpigmentation (~4%), lichenoid reaction, psoriasiform eruption, pityriasis rosea-like eruption, photo-induced dermatitis, porphyria, pseudoporphyria, urticaria (Hives), Sweet syndrome, acute generalized exanthematous pustulosis, Stevens-Johnson syndrome, neutrophilic dermatoses</i> |
| Нилотиниб <i>Nilotinib</i> | Bcr-Abl, Kit, PDGFR-β | | VEGFR1, VEGFR3, BRAF, TIE2, VEGFR2 | Хронический миелоидный лейкоз, Ph-позитивный острый лимфобластный лейкоз, гиперэозинофильный синдром <i>Chronic myeloid leukemia, Ph-positive acute lymphoblastic leukemia, Hypereosinophilic syndrome</i> | Сыпь, чаще фолликулярная (10–28%), зуд (17–24%), сухость кожи (13–17%), алопеция (6%), синдром Свита <i>Rash, more often follicular (10–28%), Pruritus (17–24%), Dry skin (13–17%), Alopecia (6%), Sweet syndrome</i> |
| Дазатиниб <i>Dasatinib</i> | Bcr-Abl, SRC | PDGFR-α, c-FMS, PDGFR-β | EGFR, BRAF, VEGFR2, VEGFR3, VEGFR1 | Хронический миелоидный лейкоз, Ph-позитивный острый лимфобластный лейкоз <i>Chronic myeloid leukemia, Ph-positive acute lymphoblastic leukemia</i> | Сыпь: макулярная, папулезная, с шелушением (11–27%), мукозит/стоматит (16%), зуд (11%), васкулит <i>Rash: macular, papular, with scaling (11–27%), Mucositis/stomatitis (16%), Pruritus (11%), Vasculitis</i> |
| Бозутиниб <i>Bosutinib</i> | Bcr-Abl, SRC | - | EGFR, PYK2, PDGFR-β, c-FMS, TIE2, PDGFR-α, | Хронический миелоидный лейкоз <i>Chronic myeloid leukemia</i> | Сыпь: макулярная, папулезная, акнеформная, фолликулярная с шелушением. Зуд <i>Rash: macular, papular, acneiform, follicular with scaling. Pruritus</i> |
| Понатиниб <i>Ponatinib</i> | Bcr-Abl, VEGFR, PDGFR, FGFR, EPH, Kit | PDGFR-α, VEGFR2, VEGFR3, VEGFR1 | PDGFR-β, c-FMS, TIE2, BRAF, PYK2 | Хронический миелоидный лейкоз, Ph-позитивный острый лимфобластный лейкоз <i>Chronic myeloid leukemia, Ph-positive acute lymphoblastic leukemia</i> | Питириазоподобные, иктиозиформные, псориазоподобные высыпания <i>Pityriasis rubra-like, Ichthyosiform, Psoriasiform eruption</i> |
| PF-114 | Bcr-Abl | PDGFR-α, PDGFR-β, c-FMS, VEGFR2 | VEGFR1, VEGFR3, BRAF, PYK2, EGFR, TIE2 | Хронический миелоидный лейкоз <i>Chronic myeloid leukemia</i> | Сухость кожи, псориазоподобные высыпания <i>Dry skin, Psoriasiform eruption</i> |

Сокращения: Bcr-Abl — тирозинкиназа, онкобелок; Kit — рецептор фактора роста тучных/стволовых клеток; PDGFR — рецепторы тромбоцитарного фактора роста; SRC — клеточная безрецепторная тирозинкиназа, проонкоген; VEGFR — рецепторы вазоэндотелиального фактора роста сосудов; FGFR — рецепторы фактора роста фибробластов; EPH — рецепторы тирозинкиназ и связывающие эфрины; FMS — рецептор, кодирующий ген c-FMS, отвечающий за регуляцию рецептора макрофагального колониестимулирующего фактора; BRAF — ген, кодирующий белок B-Raf (серин/треонин киназа); EGFR — рецептор эпидермального фактора роста; PYK2 — безрецепторная тирозинкиназа, регулирующая опухолевые клетки; TIE2 — трансмембранный рецептор тирозинкиназ, регулирующий ангиопоэтины

Abbreviations: Bcr-Abl — tyrosine kinase, oncoprotein; Kit — mast/stem cell growth factor receptor; PDGFR — receptors for members of the platelet-derived growth factor; SRC — non-receptor tyrosine kinase, proto-oncogene; VEGFR — vascular endothelial growth factor receptor; FGFR — fibroblast growth factor receptor; EPH — Ephrin receptors — tyrosine kinase receptors activated in response to binding ephrin; FMS — macrophage colony-stimulating factor receptor; BRAF — gene that encodes a B-Raf protein (serine/threonine kinase); EGFR — epidermal growth factor receptor; PYK2 — non-receptor tyrosine kinase, regulating tumor cells; TIE2 — transmembrane tyrosine-protein kinase receptor, regulating angiopoietins

Таблица 2. Экспрессия клетками кожи дополнительных мишеней ингибиторов тирозинкиназ Bcr-Abl [27, 28]
Table 2. Skin and vessel cell expression of additional targets of Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitors [27, 28]

| Мишени Targets | Экспрессия клетками кожи Skin and vessels cell expression | | | | |
|-------------------|--|----------------------------|--|---------------------------|--|
| | кератиноциты keratinocytes | фибробласты fibroblasts | клетки Лангерганса Langerhans cells | меланоциты melanocytes | клетки эндотелия сосудов vessel endothelial cells |
| PDGFR-α | | ++ | | | +++ |
| PDGFR-β | - | +++ | - | - | +++ |
| Kit | - | - | - | ++ | - |
| SRC | +++ | - | - | - | - |
| VEGFR | + | - | - | - | +++ |
| FGFR | ++ | ++ | ++ | ++ | - |
| EPH | ++ | - | ++ | + | - |
| BRAF | ++ | - | ++ | ++ | - |
| FMS | + | + | + | + | - |
| TIE2 | ++ | ++ | ++ | ++ | - |
| RYK2 | + | - | - | ++ | - |

Примечание. «-» — нет экспрессии; «+» — низкая экспрессия; «++» — средняя экспрессия; «+++» — высокая экспрессия, PDGFR — рецепторы тромбоцитарного фактора роста; Kit — рецептор фактора роста тучных/стволовых клеток; SRC — клеточная безрецепторная тирозинкиназа, про-онкоген; VEGFR — рецепторы вазоэндотелиального фактора роста сосудов; FGFR — рецепторы фактора роста фибробластов; EPH — рецепторы тирозинкиназ и связывающие эфрины; BRAF — ген, кодирующий белок B-Raf (серин/треонин киназа); FMS — рецептор, кодирующий ген c-FMS, отвечающий за регуляцию рецептора макрофагального колониестимулирующего фактора; TIE2 — трансмембранный рецептор тирозинкиназ, регулирующий ангиопоэтины; RYK2 — безрецепторная тирозинкиназа, регулирующая опухолевые клетки

Notes.«-» — no expression; «+» — low expression; «++» — mild expression; «+++» — high expression, PDGFR — receptors for members of the platelet-derived growth factor; Kit — mast/stem cell growth factor receptor; SRC — non-receptor tyrosine kinase, proto-oncogene; VEGFR — receptors of the vascular endothelial growth factor; FGFR — fibroblast growth factor receptor; EPH — tyrosine kinase receptors activated in response to binding ephrin; BRAF — gene that encodes a B-Raf protein (serine/threonine kinase); FMS — macrophage colony-stimulating factor receptor; TIE2 — transmembrane tyrosine-protein kinase receptor, regulating angiopoietins; RYK2 — non-receptor tyrosine kinase, regulating tumor cells

отмены препарата, назначения терапии диуретиками и решения вопроса о переводе на другой препарат из группы ИТК [39]. Патогенез отека, обусловленного применением иматиниба, остается невыясненным. Предполагается, что антагонистичное воздействие на PDGFR рецепторы эндотелия сосудов повышает давление в порах путем ингибирования трансапиллярного транспорта, впоследствии недостаточность капиллярного кровотока клинически проявляется отеком [35, 39] (рис. 1).

Макулопапулезная сыпь — второе по частоте выявления дНЯ (до 67% больных). Неспецифическая макулопапулезная сыпь появлялась примерно у двух третей больных, получавших иматиниб, через 8 недель от начала лечения. Чаще возникала кожная реакция слабой степени (у 86,1% больных I–II степени), сопровождавшаяся зудом [31, 40]. Как правило, сыпь располагалась в области туловища и предплечий, а лицо оставалось не вовлеченным в кожный процесс. К факторам риска ее возникновения относятся женский пол и прием больших доз иматиниба. Гистологическое исследование биоптатов кожи при сыпи III и IV степени обнаруживало паракератоз, спонгиоз и некроз кератиноцитов, отек сосочкового слоя и смешанный лимфоцитарно-гистиоцитарный инфильтрат. В пораженных участках выявлялась неплотная инфильтрация дермы мононуклеарными клетками в периваскулярной области [16]. Макулопапулезная сыпь была похожа на аллергический дерматит, но часто не сопровождалась зу-

дом, проявлялась у больных, принимавших препарат в больших дозах и была обусловлена скорее блокировкой иматинибом c-KIT-рецепторов, нежели реакцией гиперчувствительности. Это отличает ее от аллергического дерматита, поэтому она является специфической реакцией ИТК (рис. 2). Однако не исключается вовлечение иммунных механизмов — при анализе поражений кожи некоторых больных были выявлены инфильтрация CD8+ Т-лимфоцитами и повышенное количество интерлейкина-18 и интерлейкина-1β [18].

Сыпь I–II степени тяжести лечат с помощью эмоленгов (увлажняющих, липидовосполняющих кремов), топических стероидов, топических антигистаминных или системных антигистаминных препаратов (табл. 3). Более тяжелые проявления требуют назначения короткого курса системно глюкокортикостероидных гормонов. При возникновении сыпи легкой степени не требуется прерывания терапии иматинибом, отмена препарата необходима при сыпи III степени, рефрактерной к проводимой поддерживающей терапии [31]. Прогрессия сыпи в эритродермию считается переходом в IV степень токсичности, при этом необходимо прекращение лечение иматинибом. В тяжелых случаях требуется помимо прекращения приема препарата назначение системно глюкокортикостероидных гормонов. При разрешении кожного процесса иматиниб может быть назначен в меньшей дозе совместно с глюкокортикостероидными гормонами, но в дальнейшем доза иматиниба может быть постепенно увеличена.



Рисунок 1. Перiorбитальный отек (наблюдения авторов)
Figure 1. Periorbital edema (observation of the authors)



Рисунок 2. Макулопапулезная сыпь (наблюдение авторов): А — иматиниб 400 мг/сут, Б — аллергический дерматит нелекарственного генеза.
Figure 2. Maculopapular rash (observation of the authors): А — imatinib 400 mg/day, Б — allergic dermatitis non-drug induced

Начальная рекомендуемая доза глюкокортикостероидных гормонов составляет 0,5–1 мг/кг преднизолона или другого глюкокортикостероидного препарата в эквивалентной дозе. При рецидивирующей сыпи II–III степени тяжести следует рассмотреть переход на ИТК второго поколения [6, 17, 31] (рис. 2).

Дисхромии (гиперпигментации, гипопигментации) кожи при лечении иматинибом регистрируются с частотой до 41% как нарушения пигментации, проявляющиеся гипопигментацией/депигментацией [31, 32, 41]. Гипопигментации обычно манифестируют в виде гипохромных участков или диффузных/локализованных участков ахромии, ремиссия достигается после снижения дозировки или прекращения приема препарата. Больные со смуглой кожей (фототип IV–V) более

склонны к развитию этой реакции [17]. Механизм гипопигментации осуществляется через модуляцию активности c-kit и его рецепторов, а также фактора роста стволовых клеток, контролирующего развитие и миграцию меланоцитов, влияя таким образом на содержание пигмента в коже и волосах. Эта дозозависимая реакция кожи прекращается после отмены препарата [31, 32]. Гипопигментация и депигментация встречаются чаще, чем гиперпигментация (в соотношении 41% к 3,6%). Медиана возникновения гипопигментации или депигментации составляет 4 недели [32]. Гистологически в участках гипопигментации выявляют меланин в сочетании со значительным уменьшением количества меланоцитов, перифолликулярным фиброзом [42]. Имеются сообщения об ухудшении

течения витилиго, возникшего еще до терапии ИТК [43]. Клинически депигментации, индуцированные ИТК, схожи с кожным заболеванием витилиго (рис. 3). Характерной локализацией очагов депигментации при витилиго являются тыльные поверхности кистей и пальцы, лицо, кожные складки, подмышечная область и гениталии, с более или менее симметричной локализацией. Возникает витилиго после воздействия триггерных факторов, которыми могут быть стресс, травма кожи, в результате чего у больных с генетической предрасположенностью запускается аутоиммунный процесс в меланоцитах. Гистологически выявляется нормальное количество меланоцитов, отсутствие признаков фиброза [43].

Гиперпигментация проявляется серо-голубыми пятнами на коже (рис. 4), а также в виде репигментации седых волос и потемнения цвета волос. При гистологическом исследовании биоптатов кожи в очагах обнаруживается повышение количества меланофагов дермы [31, 41]. В одном исследовании отмечено, что во время лечения иматинибом у 9 (5 мужчин и 4 женщины, средний возраст 63,4 года) из 133 больных с седыми волосами до лечения была прогрессирующая репигментация волос (на голове у 8 больных, на теле и голове — у 1). Среднее время между окончанием терапии альфа-интерфероном и началом терапии мезилатом иматиниба составило 5,7 месяца. Репигментация волос произошла в среднем через 5 месяцев (от 2 до 14 месяцев) лечения иматинибом. Механизм репигментации волос остается невыясненным [41].

In vitro иматиниб снижает активность тирозинкиназы меланоцитов и пролиферацию фибробластов, поскольку фибробласты секретируют фактор роста стволовых клеток. Иматиниб может напрямую ингибировать активность c-kit и опосредованно контролировать активность фактора роста стволовых клеток, дополнительно снижая количество пигмента. Подобные побочные изменения кожи встречаются при лечении дазатинибом и нилотинибом (рис. 4). Пьюбальдизм (частичный альбинизм) связан с мутациями c-kit, определяющими пигментные изменения, модулируемые активностью c-kit [44, 45].

О методах коррекции нарушений пигментации не сообщалось. Рекомендуются наносить солнцезащитные средства на участки депигментации, может быть использован камуфлирующий макияж для коррекции эстетических недостатков [45] (рис. 3, 4).

Лихеноидные реакции кожи могут появляться у больных, принимающих иматиниб, манифестируя через 2–3 месяца от начала лечения [46, 47]. Лихеноидными считаются реакции, имитирующие кожное заболевание — красный плоский лишай (lichen planus rubrum). Элементы могут поражать любой участок кожи, включая слизистые. Лихеноидная

реакция — дозозависимая, во всех случаях больные получали иматиниб в большой дозе, при приеме небольших доз иматиниба эта реакция не возникала [33]. При гистологическом исследовании биоптатов кожи определялись гиперкератоз, акантоз, участки паракератоза, перифолликулярный фиброз и периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация. Эта же гистологическая картина может соответствовать и красному плоскому лишая [48]: выявляют лимфоцитарный инфильтрат в дермо-эпидермальном соединении, гиперкератоз и гипергранулез, а также участки акантоза [49, 50]. При иммуногистохимическом анализе биоптатов кожи из очагов лихеноидной реакции по сравнению с биоптатами кожи из очагов красного плоского лишая выявлено большее количество некротических кератиноцитов, сгруппированных в кластеры, плазмочитов и эозинофилов [51, 52]. Развитие красного плоского лишая обусловлено активацией апоптоза кератиноцитов через цитотоксические лимфоциты [53, 54].

Глюкокортикостероидные гормоны, применяемые местно, могут быть использованы для лечения высыпаний легкой степени. Глюкокортикостероидные гормоны, применяемые внутрь (преднизолон 30 мг перорально), следует использовать для более тяжелых случаев. У большинства больных может быть продолжена терапия иматинибом, однако некоторым больным может потребоваться временное прекращение применения иматиниба или уменьшение дозы препарата в случаях рефрактерности сыпи к терапии глюкокортикостероидами [40, 49, 55]. Описаны случаи исчезновения сыпи на терапии ацитретином в дозе 25 мг/сут на фоне применения иматиниба [56] (рис. 5).

Реже возникают фотоиндуцированный дерматит, папулосквамозные поражения. Псориазиформная сыпь поражает до 8% больных, среди них встречаются больные псориазом в анамнезе, а также больные с псориазиформной ладонно-подошвенной эритемой, красным волосатым лишаем (pityriasis rubra pilaris, болезнь Девержи) и розовым лишаем Жибера [40]. Реже встречался острый генерализованный экзантематозный пустулез, крайне редко — синдром Свита, нейтрофильный эккринный гидраденит, нейтрофильный панникулит и узловатая эритема. Данные по их лечению в связи с редкой встречаемостью ограничены [31, 55]. Реакции в виде крапивницы, вторичные на фоне приема иматиниба, могут возникать у больных с базофилией в крови, что связано с высвобождением гистамина из базофилов. Для лечения крапивницы могут быть с успехом применены антигистаминные препараты [16]. Эксфолиативный дерматит, включая синдром Стивена — Джонсона, развивается менее чем у 1% больных, принимающих иматиниб [16, 37, 57].



Рисунок 3. Гипопигментации кожи (наблюдения авторов): А — иматиниб 400 мг/сут; Б — витилиго
Figure 3. Skin hypopigmentation (observation of the authors): А — imatinib 400 mg/day; Б — vitiligo



Рисунок 4. Гиперпигментации кожи (наблюдения авторов): А — иматиниб 400 мг/сут; Б — дазатиниб 50 мг/сут; В — нилотиниб 600 мг/сут
Figure 4. Skin hyperpigmentation (observation of the authors): А — imatinib 400 mg/day; Б — dasatinib 50 mg/day; В — nilotinib 600 mg/day

ИТК второго поколения

Резистентность к иматинибу или его непереносимость являются показанием к назначению ИТК второго поколения [6, 58, 59]. С изменением активности в отношении $Vcr-Abl$ и других мишеней при применении ИТК второго поколения возникает сравнительно меньшее количество побочных эффектов (табл. 1), а именно, нарушений пигментации и отеков, чем при использовании иматиниба [31].

Дазатиниб ассоциирован с дНЯ в 35% случаев. Он вызывает макулярную, папулезную сыпь или сыпь с шелушением у 11–27% больных [40]. В исследовании N. P. Shah и соавт. неспецифическая кожная сыпь встречалась у 10% больных, периферический отек — у 5% [60]. В другом исследовании сыпь зарегистрирована у 22% больных, а периферический отек — у 18%



Рисунок 5. Лихеноидные реакции и красный плоский лишай (наблюдения авторов): А, Б — иматиниб 400 мг/сут; В — красный плоский лишай
Figure 5. Lichenoid reaction and lichen planus (observation of the authors): А, Б — imatinib 400 mg/day; В — lichen planus rubrum



Рисунок 6. Нарушения кератинизации — фолликулярный гиперкератоз (наблюдения авторов): А — нилотиниб 800 мг/сут (также на фото визуализируется очаг гипопигментации); Б — нилотиниб 800 мг/сут; В, Г — понатиниб 45 мг/сут; Д, Е — красный волосяной лишай (болезнь Девержи)
Figure 6. Keratinization disorder — follicular hyperkeratosis (observation of the authors): А — nilotinib 800 mg/day (and hypopigmentation); Б — nilotinib 800 mg/day; В, Г — ponatinib 45 mg/day; Д, Е — pityriasis rubra pilaris

[61]. При применении иматиниба кожная сыпь возникла немного чаще, чем при применении дазатиниба: в 17% и 11% соответственно. Сообщалось о редких случаях пустулезной сыпи, зуда, акнеформной сыпи, раздражения и шелушения, а также о случае нарушения пигментации [30].

Дазатиниб также вызывает мукозит и стоматит у 16%, зуд — у 11% больных. Зарегистрированы случаи панникулита, васкулита мелких сосудов, возможно, связанные с эффектом более выраженного ингибирования Abl-киназы дазатинибом по сравнению

с другими препаратами этой группы. Для лечения васкулитов II–III степени тяжести проводят системную терапию глюкокортикостероидными гормонами [16, 20, 21].

Нилотиниб вызывает сыпь у 10–28% больных, зуд у 17–24%, сухость кожи у 13–17%, алопецию у 6% больных [22, 61]. В исследовании I фазы у больных, принимавших нилотиниб, регистрировали кожные нежелательные явления I–II степени: в 2–15% случаев встречался зуд, в 2–20% — кожная сыпь, в 12% — сухость кожи, в 6% — алопеция [22]. Во II фазе исследова-

дования неспецифическая кожная сыпь выявлялась в 28% случаев, а зуд — в 24% [61]. В III фазе исследования сообщалось о выявлении неспецифической кожной сыпи в 41–47% наблюдений [62]. В метаанализе А. М. Drucker и соавт. [20] сыпь всех степеней тяжести встречалась в 34,3% случаев, из них сыпь высокой степени тяжести — в 2,6% случаев. Если изменения со стороны кожи относятся к I–II степени, то эффективно местное применение глюкокортикостероидных гормонов. Зуд может быть купирован при помощи приема антигистаминных средств (10 мг цетиризина внутрь 1 раз в день, гидроксизин или доксепин 25–75 мг на ночь) или топическим применением антигистаминных препаратов, глюкокортикостероидов. Для коррекции сыпи большей степени тяжести может быть необходимо уменьшение дозы нилотиниба, временное прекращение приема препарата или назначение альтернативного препарата [20, 40].

Нилотиниб вызывает сыпь на коже, состоящую из перифолликулярных гиперкератотических папул размером 1–2 мм. Сыпь появляется через несколько дней/месяцев от начала приема ИТК в виде плотных мономорфных маленьких папул, связанных с фолликулами. Гистологическое исследование выявляет гиперплазию с ортогиперкератозом и фолликулитом с небольшой перифолликулярной лимфоцитарной инфильтрацией. Сыпь саморазрешается после прекращения приема препарата [20, 51]. Это состояние кожи очень похоже на дерматологическое заболевание — красный волосистой лишаи (*pityriasis rubra pilaris*, болезнь Девержи), в основе патогенеза которого лежит мутация гена *CARD14* [63]. Проявляется болезнь Девержи в виде гиперкератоза на фоне эритемы, при легкой степени — фолликулярный гиперкератоз (рис. 6). Отличительный признак болезни Девержи — вовлечение ладоней и подошв — кератодермия с оранжево-красным восковидным оттенком, что не встречается при кожных токсических реакциях на ИТК. Гистологическое исследование измененной кожи при лечении нилотинибом выявляет вертикальный и горизонтальный орто- и паракератоз, а также фолликулярный гиперкератоз в основании волосяного фолликула [20]. Из редких событий встречается синдром Свита, хотя, возможно, он не связан с приемом препарата и возникает самостоятельно [23].

Бозутиниб является препаратом группы ИТК второго поколения со специфической активностью в отношении SRC-ABL киназы, одобренным для лечения всех стадий ХМЛ [6, 64]. Сыпь появляется у трети больных и более чем у 90% больных она I–II степеней тяжести, у 7% больных — III–IV степеней тяжести и требует прекращения лечения бозутинибом. Клинически проявляется различными вариантами сыпи: пятнистой, папулезной, зудящей, акнеформной, фолликулярной с шелушением [64].

ИТК третьего поколения

Резистентность к ИТК 1 и 2 поколения у больных с мутацией T315I привела к разработке ИТК третьего поколения, к которым относится понатиниб [24, 25]. Понатиниб, как и ИТК II поколения, может быть ассоциирован с сыпью подобной той, что возникает при болезни Девержи, — гиперкератотическая фолликулярная сыпь, характеризующаяся оранжево-розовыми фолликулярными папулами и шелушащимися бляшками, развивающимися на 1–4-й неделе лечения. При гистологическом исследовании кожных изменений выявляются спонгиозное утолщение рогового слоя и перемежающиеся участки орто- и паракератоза, схожие с теми, которые обнаруживаются при болезни Девержи [40, 65]. Для лечения данной сыпи применяются местно глюкокортикостероидные гормоны, кератолитики (крем с содержанием мочевины), эмульсии, шампуни с содержанием кетоконазола, а также тазаротен, третиноин крем или системно ретиноиды. Опубликован случай успешного сочетания системной терапии ретиноидами (ацитретин) с фототерапией (ультрафиолетовые лучи спектра В) и кератолитиками, что позволило достичь очищения кожи без уменьшения дозы и прерывания приема понатиниба [66].

При приеме понатиниба также наблюдали ихтиозиформную сыпь, возникшую в среднем через месяц после начала приема препарата и характеризовавшуюся эритемой и шелушением. При гистологическом исследовании выявляли ортокератоз, исчезновение эпидермальных тяжей и незначительный лимфоцитарный инфильтрат, окружавший расширенные поверхностные сосуды. Подобные кожные изменения сдерживают применением эмульсий, топических стероидов высокого класса и кератолитиков (мочевина). Комбинация наружной терапии может позволить продолжить дальнейшее применение понатиниба при контроле за состоянием кожи. Механизм возникновения данной сыпи изучен недостаточно, однако предполагают, что в основе ее лежит ингибирование комплекса киназы, что приводит к активации провоспалительных сигнальных путей в коже [67].

PF-114. Вследствие недостаточно высокой селективности понатиниба профиль его безопасности далеко не всегда приемлем. Недавно разработанный в России ингибитор Bcr-Abl PF-114 оказывает минимальное воздействие на сосудистые рецепторы (табл. 1). PF-114 в доклинических исследованиях показал эффективность при лечении больных ХМЛ с мутацией T315I и существенно более селективное ингибирование протеинкиназы, что отразилось на его безопасности [14, 68]. Основными задачами I фазы исследования PF-114, в котором участвовал 51 больной, являлись изучение токсичности, ограничивающей дозу (дозолимитирующая токсичность, Dose-Limiting Toxicity, DLT), возникающей в одном 28-дневном цикле лечения, и определение

максимальной переносимой дозы (Maximum Tolerated Dose, MTD). Токсичностью, лимитирующей дозу PF-114, оказалась дерматологическая токсичность. Доза 600 мг была определена как MTD у 1 из 6 больных, испытывавших DLT, — псориазоподобное поражение кожи III степени тяжести. Обратимая кожная токсичность III степени наблюдалась у 11 больных, получавших препарат в дозе 400 мг/сут и более [7, 68]. Кожные реакции быстро исчезали после отмены препарата и местной терапии. На основании клинических проявлений поражения кожи были охарактеризованы как псориазоподобные: четко ограниченные очаги эритемы, умеренная инфильтрация с шелушением на поверхности без зуда и болезненности (рис. 6).

Новообразования кожи

Имеются сообщения о возникновении новообразований кожи в результате приема ИТК. Прямое влияние ИТК на развитие новообразований не выявлено. У 1445 больных в 23% случаев были выявлены немеланоцитарные новообразования — плоскоклеточный рак кожи и базальноклеточный рак кожи, помимо этого выявляются доброкачественные новообразования — кератоакантома, дерматофиброма, себорейные кератомы [69–72] (рис. 7).

Лечение кожных токсических реакций

Рекомендации по лечению дерматологических нежелательных явлений в литературе чаще всего представляют собой перечень групп препаратов, в основном включающих эмоленты, наружные и системные глюкокортикостероиды, антигистаминные препараты. Рекомендации по применению других лекарственных средств основаны на публикациях клинических случаев или серии клинических наблюдений. Сводные данные представлены в таблице 3.

В тяжелых случаях требуется прерывание или временное уменьшение дозы ИТК, в редких случаях очень тяжелых кожных реакций требуется отмена препарата ИТК [16, 17, 31]. В случае временной отмены ИТК назначают преднизолон в дозе 1 мг/кг/сут, проводят еженедельный мониторинг, затем возобновляют прием ИТК в уменьшенной дозе, кожная сыпь при этом часто не возобновляется [57]. Если, несмотря на все поддерживающие мероприятия, кожная реакция не исчезает, следует рассмотреть возможность назначения другому ИТК. У больных, у которых сыпь возникла при лечении иматинибом, при переводе на дазатиниб или другие ИТК часто рецидив сыпи не возникает. Если нет других вариантов лечения ХМЛ, терапия ИТК может быть продолжена одновременно с системной терапией глюкокортикостероидными гормонами [17].

Учитывая необходимость частого применения локально глюкокортикостероидных гормонов (табл. 3),

важны знания об их разнообразии и силе действия в зависимости от химической формулы и лекарственных формах для наружного применения.

Гидрокортизон — первый глюкокортикоидный гормон, применяемый наружно в дерматологической практике с 1952 г. [73]. Он является самым слабым, но и самым безопасным топическим средством. В дальнейшем модификация формулы гидрокортизона позволила значительно расширить количество и усилить активность наружных средств, используемых в современной дерматологии [74, 75].

Наиболее часто используемой в нашей стране является европейская классификация, представленная в таблице 4, согласно которой глюкокортикостероидные гормоны, применяемые топически, в зависимости от силы действия, распределены на 4 класса [75].

Степень проникновения в кожу зависит от формы наружного лекарственного препарата, что используется для достижения лечебного эффекта при различных патологических кожных процессах. Чем более острое поражение кожи с эксудативными явлениями, тем более водосодержащим должно быть средство, что обеспечивает подсушивающий эффект. При переходе кожного процесса в подострую стадию или изначально появление высыпаний без мокнутия лучше использовать кремы. Кожный процесс с явлениями сухости и лихенификации требует назначения мазевых средств, обеспечивающих большую липофильность, тем самым более глубокое проникновение и увеличение продолжительности действия [76] (рис. 8).

Таким образом, кожные токсические реакции являются частыми и специфическими для ИТК нежелательными явлениями. Рассмотрены наиболее распространенные из них, которые потенциально могут привести к прерыванию терапии. Часто кожные проявления напоминают хронический дерматоз, что и фигурирует в описании дНЯ. Зависимость от дозы и разрешение высыпаний при отмене препаратов ИТК позволяют полагать, что реакции кожи являются прямым физиологическим следствием блокады сигнальных путей, или спонтанной активации «нецелевых» путей, или сочетанием воздействий. Мутации гена *Bcr-Abl* активируют путь RAS, парадоксальная активация RAS и *BRAF* может происходить при использовании иматиниба, нилотиниба и дазатиниба *in vitro* [77]. Селективный ингибитор *BRAF* вемурафениб также вызывает подобные кожные реакции и активацию RAS «дикого» типа, приводя к парадоксальной активации MAPK, что, как полагают, и является причиной кожной токсичности [78]. Возможно, именно этот путь инициирует дНЯ, что объясняет общие черты фолликулярных гиперкератотических высыпаний и гиперпигментаций при приеме ИТК и ингибиторов *BRAF*. Также обнаружено, что сорафениб вызывает подобные фолликулярные высыпания,

Таблица 3. Лечение дерматологических нежелательных явлений ИТК [16, 33, 36, 40, 47, 55, 57, 58]
Table 3. Treatment of tyrosine kinase inhibitor dermatologic adverse events [16, 33, 36, 40, 47, 55, 57, 58]

| Дерматологические нежелательные явления <i>Dermatologic adverse events</i> | Лечение <i>Treatment</i> |
|---|--|
| Макулопапулезная сыпь с зудом <i>Maculopapular rash with pruritus</i> | Антигистаминные препараты системно при сыпи легкой степени (цетиризин 10 мг/сут, гидроксизин 25–75 мг). Глюкокортикостероиды внутрь и местно при сыпи тяжелой степени <i>Systemic antihistamines for mild rash (cetirizine 10 mg/day, hydroxyzine 25–75 mg).</i> <i>Oral corticosteroids for severe rash, topical corticosteroids</i> |
| Макулопапулезная сыпь без зуда <i>Maculopapular rash without pruritus</i> | Эмоленты, при необходимости глюкокортикостероиды местно <i>Emollients, topical corticosteroids if needed</i> |
| Периорбитальный отек <i>Periorbital edema</i> | Диета с пониженным содержанием натрия, глазные капли –0,25% фенилэфрин. При системном характере — диуретики (фуросемид, гидрохлортиазид, спиронолактон) <i>Low sodium diet, 0.25% phenylephrine.</i> <i>Diuretics in systemic edema (furosemide, hydrochlorothiazide, spironolactone)</i> |
| Псориазоподобная сыпь <i>Psoriasisiform eruption</i> | Эмоленты, глюкокортикостероиды местно, кальципотриол <i>Emollients, topical corticosteroids, calcipotriol</i> |
| Себорейный кератоз <i>Seborrheic keratosis</i> | Удаление (иссечение, крио- или лазерная деструкция) <i>Removal (excision, cryodestruction/laser removal)</i> |
| Пигментные изменения (дисхромии) <i>Pigmentary changes (dyschromia)</i> | Камуфлирующий макияж <i>Cosmetic camouflage</i> |
| Лихеноидный дерматит <i>Lichenoid dermatitis</i> | Глюкокортикостероиды местно и системно (преднизолон 30 мг/сут), ретиноиды системно (ацитретин 25 мг/сут) <i>Topical and systemic corticosteroids (prednisolone 30 mg/day), systemic retinoids (acitretin 25 mg/day)</i> |
| Питириазоподобная сыпь <i>Pityriasis rubra pilaris-like rash</i> | Эмоленты, глюкокортикостероиды местно, кератолитики (крем с мочевиной), шампунь с кетоконазолом, ретиноиды системно, фототерапия <i>Emollients, topical corticosteroids, keratolytics (urea cream), ketoconazole shampoo, systemic retinoids, phototherapy</i> |
| Ихтиозиформная сыпь <i>Ichthyosiform rash</i> | Глюкокортикостероиды местно, крем с мочевиной <i>Topical corticosteroids, urea cream</i> |
| Крапивница <i>Urticaria (Hives)</i> | Антигистаминные препараты <i>Antihistamine drugs</i> |
| Синдром Стивенса — Джонсона <i>Stevens—Johnson syndrome</i> | Глюкокортикостероиды системно, альтернативный ИТК <i>Systemic corticosteroids, alternative tyrosine kinase inhibitors</i> |



Рисунок 7. Доброкачественные новообразования кожи, возникшие в период лечения ИТК (наблюдения авторов): А — дерматофиброма (также на фото визуализируется фолликулярный кератоз), иматиниб 400 мг/сут; Б — множественные себорейные кератомы, иматиниб 400 мг/сут

Figure 7. Benign skin tumors, arising during treatment (observation of the authors): А — dermatofibroma (and follicular keratosis), imatinib 400 mg/day; Б — Seborrheic keratosis, imatinib 400 mg/day

Таблица 4. Классификация топических глюкокортикостероидов в зависимости от силы действия [75]

Table 4. Classification of topical steroids based on their potency [75]

| Международное название <i>International nonproprietary name</i> | Торговое наименование <i>Brand name</i> | Форма выпуска <i>Dosage form</i> |
|---|---|--|
| Класс I (слабой степени активности) <i>Class I (low potency corticosteroids)</i> | | |
| Гидрокортизона ацетат <i>Hydrocortisone acetate</i> | Гидрокортизоновая мазь <i>Hydrocortisone ointment</i> | Мазь 1% — 10; 28,4 г <i>Ointment 1% — 10; 28.4 g</i> |
| | Гидрокортизон никомед <i>Hydrocortison nycomed</i> | Крем 1% — 10 г <i>Cream 1% — 10 g</i> |
| Мазипредона гидрохлорид <i>Mazipredone hydrochloride</i> | Деперзолон <i>Depersolone</i> | Мазь 0,25% — 10; 28,4 г <i>Ointment 0.25% — 10; 28.4 g</i> |
| Преднизолон <i>Prednisolone</i> | Преднизолон <i>Prednisolone</i> | Мазь 0,5% — 10; 20 г <i>Ointment 0.5% — 10; 20 g</i> |
| | Преднизолоновая мазь <i>Prednisolone ointment</i> | Мазь 0,5% — 10 г <i>Ointment 0.5% — 10 g</i> |
| Класс II (умеренной степени активности) <i>Class II (medium potency corticosteroid)</i> | | |
| Аклометазона дипропионат <i>Alclometasone dipropionate</i> | Афлодерм <i>Afloderm</i> | Мазь 0,05% — 20 г <i>Ointment 0.05% — 20 g</i> |
| | | Крем 0,05% — 20 г <i>Cream 0.05% — 20 g</i> |
| Метилпреднизолона ацепонат <i>Methylprednisolone aceponate</i> | Адвантан <i>Advantan</i> | Мазь 0,1% — 15 г <i>Ointment 0.1% — 15 g</i> |
| | | Мазь жирная 0,1% — 15 г <i>Oily ointment 0.1% — 15 g</i> |
| | | Крем 0,1% — 15 г <i>Cream 0.1% — 15 g</i> |
| | | Эмульсия 0,1% — 15 г <i>Emulsion 0.1% — 15 g</i> |
| Предникарбат <i>Prednicarbat</i> | Дерматол <i>Dermatol</i> | Крем 0,25% — 10 г <i>Cream 0.25% — 10 g</i> |
| | | Мазь 0,25% — 10 г <i>Ointment 0.25% — 10 g</i> |
| Флуметазона пивалат <i>Flumetasone pivalate</i> | Лоринден <i>Lorinden</i> | Лосьон 0,02% — 15 мл <i>Lotion 0.02% — 15ml</i> |
| | Флувет <i>Flumetasone</i> | Крем 2% — 15, 30 г <i>Cream 2% — 15, 30 g</i> |
| Класс III (высокой степени активности) <i>Class III (high potency glucocorticosteroids)</i> | | |
| Бетаметазона валерат <i>Betamethasone valerate</i> | Целестодерм В <i>Celestoderm-V</i> | Крем 0,1% — 15; 30 г <i>Cream 0.1% — 15; 30 g</i> |
| | | Мазь 0,1% — 15; 30 г <i>Ointment 0.1% — 15; 30 g</i> |
| Бетаметазона дипропионат <i>Betamethasone dipropionate</i> | Белодерм <i>Beloderm</i> | Крем 0,05% — 30 г <i>Cream 0.05% — 30 g</i> |
| | Акридерм <i>Akriderm</i> | Мазь 0,05% — 30 г <i>Ointment 0.05% — 30 g</i> |
| Бетаметазон <i>Betamethasone</i> | Кутерид <i>Kuterid</i> | Крем 20 г <i>Cream 20 g</i> |
| | | Мазь 20 г <i>Ointment 20 g</i> |
| | | 0,64 мг бетаметазона в 1 г крема, мази <i>0.64 mg of betamethasone in 1 g of cream, ointment</i> |
| Будесонид <i>Budesonide</i> | Апулеин <i>Apulein</i> | Крем 0,025% — 15 г <i>Cream 0.025% — 15 g</i> |
| | | Мазь 0,025% — 15 г <i>Ointment 0.025% — 15 g</i> |

Продолжение таблицы 4

| Международное название <i>International nonproprietary name</i> | Торговое наименование <i>Brand name</i> | Форма выпуска <i>Dosage form</i> |
|--|--|--|
| Мометазона фураат <i>Mometasone furoate</i> | Элоком <i>Elocom</i> | Крем 0,1% — 15 г <i>Cream 0.1% — 15 g</i> |
| | | Мазь 0,1% — 15 г <i>Ointment 0.1% — 15 g</i> |
| | | Лосьон 0,1% — 20 мл <i>Lotion 0.1% — 20 ml</i> |
| Гидрокортизона 17-бутират <i>Hydrocortisone 17-butyrate</i> | Локоид <i>Locoid</i> | Мазь 0,1% — 30 г <i>Ointment 0.1% — 30 g</i> |
| | | Крем 0,1% — 30 г <i>Cream 0.1% — 30 g</i> |
| | | Липокрем 0,1% — 30 г <i>Lipocream 0.1% — 30 g</i> |
| | | Лосьон 0,1% — 30 мл <i>Lotion 0.1% — 30 ml</i> |
| | | Крело (эмульсия) 30 г <i>Crelo (emulsion) 30 g</i> |
| | Латикорт <i>Laticort</i> | Крем 0,1% — 15 г <i>Cream 0.1% — 15 g</i> |
| | | Мазь 0,1% — 15 г <i>Ointment 0.1% — 15 g</i> |
| | | Лосьон 0,1% — 15 мл <i>Lotion 0.1% — 15 ml</i> |
| | | Фторокорт <i>Florocort</i> |
| | | Полькортолон <i>Polcortolone</i> |
| Триамцинолона ацетонид <i>Triamcinolone acetonide</i> | Мазь 0,1% — 15 г <i>Ointment 0.1% — 15 g</i> | |
| | Крем 0,1% — 15 г <i>Cream 0.1% — 15 g</i> | |
| | Триакорт <i>Triacortum</i> | |
| | Кеналог <i>Kenalog</i> | |
| Флуоцинолона ацетонид <i>Fluocinolone acetonide</i> | Флукцинар <i>Flucinar</i> | Мазь 0,025% — 15 г <i>Ointment 0.025% — 15 g</i> |
| | | Гель 0,025% — 15 г <i>Gel 0,025% — 15 g</i> |
| | Синаflan <i>Synaflan</i> | Мазь 0,025% — 10 г <i>Ointment 0,025% — 10 g</i> |
| Флутиказона пропионат <i>Fluticasone propionate</i> | Кутивейт <i>Cutivate</i> | Крем 0,05% — 15 г <i>Cream 0.05% — 15 g</i> |
| | | Мазь 0,005% — 15 г <i>Ointment 0.005% — 15 g</i> |
| Класс IV (сверхвысокой степени активности) <i>Class IV (very high potency corticosteroids)</i> | | |
| Клобетазона пропиона <i>Clobetasol propionate</i> | Дермовейт <i>Dermovate</i> | Крем 0,05% — 25 г <i>Cream 0.05% — 25 g</i> |
| | | Мазь 0,05% — 25 г <i>Ointment 0.05% — 25 g</i> |
| | Кловейт <i>Clovate</i> | Крем 0,05% — 15 г <i>Cream 0.05% — 15 g</i> |
| | | Крем 0,05% — 15 г <i>Cream 0.05% — 15 g</i> |

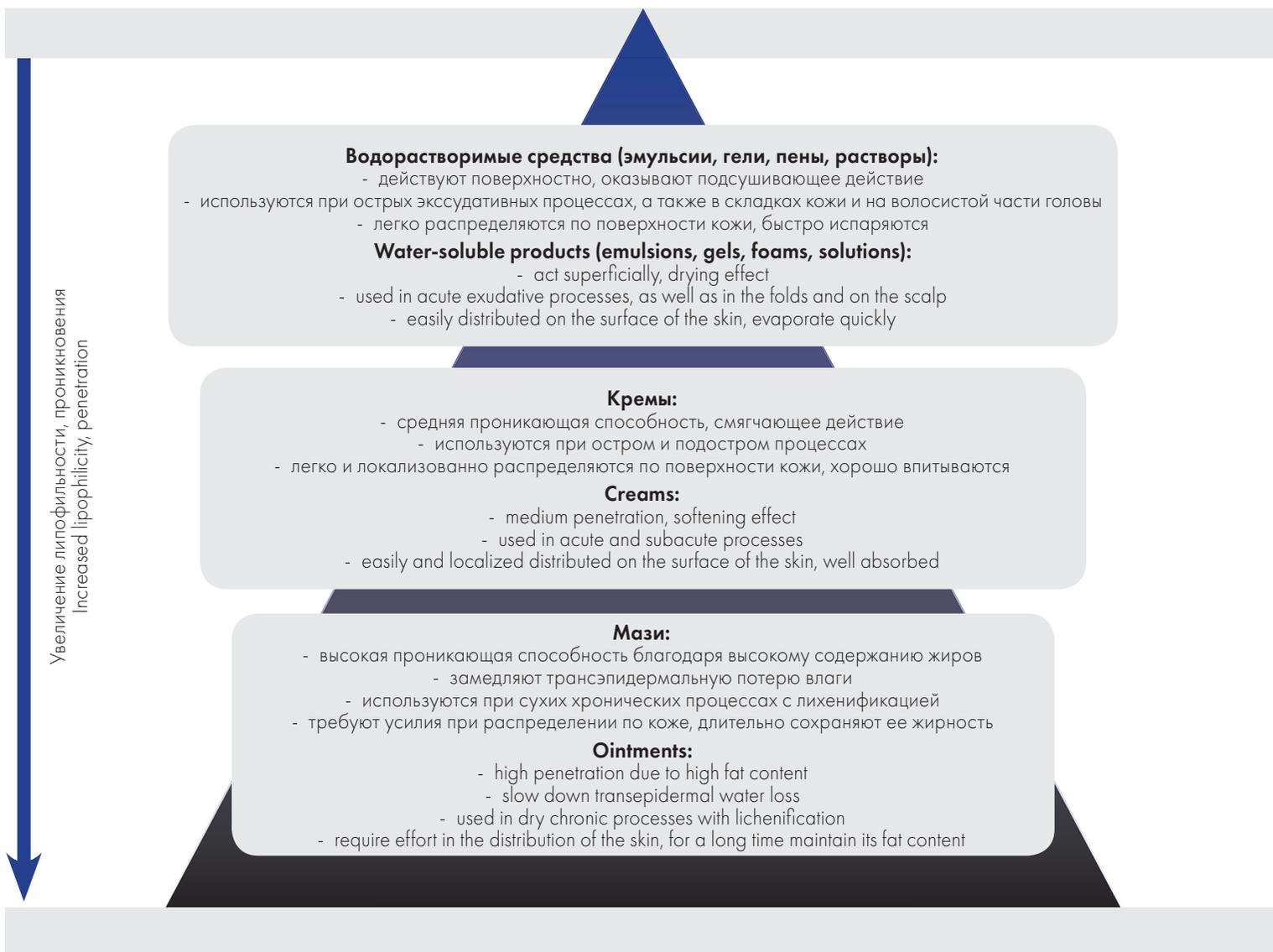


Рисунок 8. Эффективность наружных средств в зависимости от лекарственной формы
Figure 8. Efficacy of topical medication depending on the form

препарат является мультикиназным ингибитором ангиогенеза, но не влияет на Abl-киназу [79].

Можно предположить, что фолликулярные пите-риазоподобные реакции ИТК связаны с активностью в отношении рецепторов к PDGF и VEGF, общих с сорафенибом. Но сорафениб также блокирует и внут-риклеточную киназу *BRAF*, активность ингибиторов *Vcr-Abl* в отношении которой слабая (табл. 1), хотя, оце-нивая ее экспрессию кератиноцитами и меланоцитами (табл. 2), можно подтвердить выше высказанное пред-

положение о вовлеченности этой киназы в развитии дНЯ в виде фолликулярного кератоза и нарушений пигментации кожи.

Дальнейшее изучение механизмов развития дНЯ в зависимости от точек приложения ИТК в кож-ных структурах позволит не только определить оп-тимальные патогенетические методы лечения дНЯ и повысить качество жизни больных, но и будет спо-собствовать лучшему пониманию иммунобиологии кожи.

Литература

1. Belum V.R., Cercek A., Sanz-Motilva V., Lacouture M.E. Dermatologic adverse events to targeted therapies in lower GI cancers: clinical presentation and management. *Curr Treat Options Oncol.* 2013; 14: 389–404. DOI: 10.1007/s11864-013-0254-4.
2. Sibaud V., Lamant L., Maisongrosse V., Delord J.-P. Adverse skin reactions induced by BRAF inhibitors: a systematic review. *Ann Dermatol Venereol.* 2013; 140: 510–20. DOI: 10.1016/j.annder.2013.02.031.
3. Tan Q., Wang W., Long Y., Chen G. Therapeutic effects and associated adverse events of multikinase inhibitors in metastatic renal cell carcinoma: A meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2015; 9(6): 2275–80. DOI: 10.3892/etm.2015.2427.
4. Sibaud V. Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors. *Am J Clin Dermatol.* 2017; 19(3): 345–61. DOI: 10.1007/s40257-017-0336-3.
5. Broekman F., Giovannetti E., Peters G.J. Tyrosine kinase inhibitors: Multi-targeted or single-targeted? *World J Clin Oncol.* 2011; 2(2): 80–93. DOI: 10.5306/wjco.v2.i2.80.
6. Туркина А.Г., Зарицкий А.Ю., Шуваев В.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического миелолейкоза. *Клиническая онкогематология.* 2017; 10(3): 294–316. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-294-316
7. Turkin A.G., Vinogradova O., Lomaia E., Shatokhina E., et al. Phase-I study of PF-114 mesylate in CML failing prior tyrosine kinase-inhibitor therapy. *Blood.* 2018; 132(S1): 790. DOI: 10.1182/blood-2018-99-116803.
8. Davis M.I., Hunt J.P., Herrgard S., et al. Comprehensive analysis of kinase inhibitor selectivity. *Nat Biotechnol.* 2011; 29(11): 1046–51. DOI: 10.1038/nbt.1990.
9. Manley P.W., Druce P., Fendrich G., et al. Extended kinase profile and properties of the protein kinase inhibitor nilotinib. *Biochem Biophys Acta.* 2010; 1804(3): 445–53. DOI: 10.1016/j.bbapap.2009.11.008.
10. Hartmann J.T., Haap M., Kopp H.G., Lipp H.P. Tyrosine kinase inhibitors — a review on pharmacology, metabolism and side effects. *Curr Drug Metab.* 2009; 10: 470–81. DOI: 10.2174/138920009788897975.
11. Rensing Rix L.L., Rix U., Colinge J., et al. Global target profile of the kinase inhibitor bosutinib in primary chronic myeloid leukemia cells. *Leukemia.* 2009; 23(3): 477–85. DOI: 10.1038/leu.2008.334.
12. O’Hare T., Shakespeare W.C., Zhu X., et al. AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance. *Cancer Cell.* 2009; 16(5): 401–12. DOI: 10.1016/j.ccr.2009.09.028.
13. Schrock A.B., Gozgit J.M., Rivera V. The pan-BCR-ABL inhibitor ponatinib inhibits viability of gatekeeper mutant BCR-ABL T315I cells with greater potency than a nilotinib/MEK inhibitor combination. *Clin. Cancer Res.* 2012; 18: Abstract B15. DOI: 10.1158/1078-0432.MECHRES-B15.
14. Mian A.A., Badura S., Rafiei A., et al. PF-114, a novel selective pan-Bcr/Abl inhibitor for Philadelphia chromosome positive (Ph+) leukemia, effectively targets T315I and the other resistance mutants. *European Hematologic Association, Stockholm, Sweden, June 13–16, 2013: S1177.*
15. Зейфман А.А., Чельшева Е.Ю., Туркина А.Г., Чиллов Г.Г. Роль селективности ингибиторов тирозинкиназ в развитии побочных эффектов при терапии хронического миелолейкоза. *Клиническая онкогематология.* 2014; 7(1): 16–27.
16. Amitay-Laish I., Stemmer S.M., Lacouture M.E. Adverse cutaneous reactions secondary to tyrosine kinase inhibitors including imatinib mesylate, nilotinib, and dasatinib. *Dermatol Ther.* 2011; 24: 386–95. DOI: 10.1111/j.1529-8019.2011.01431.x.
17. Steegmann J.L., Baccarani M., Breccia M., et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia.* 2016; 30(8): 1648–71. DOI: 10.1038/leu.2016.104.

References

1. Belum V.R., Cercek A., Sanz-Motilva V., Lacouture M.E. Dermatologic adverse events to targeted therapies in lower GI cancers: clinical presentation and management. *Curr Treat Options Oncol.* 2013; 14: 389–404. DOI: 10.1007/s11864-013-0254-4.
2. Sibaud V., Lamant L., Maisongrosse V., Delord J.-P. Adverse skin reactions induced by BRAF inhibitors: a systematic review. *Ann Dermatol Venereol.* 2013; 140: 510–20. DOI: 10.1016/j.annder.2013.02.031.
3. Tan Q., Wang W., Long Y., Chen G. Therapeutic effects and associated adverse events of multikinase inhibitors in metastatic renal cell carcinoma: A meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2015; 9(6): 2275–80. DOI: 10.3892/etm.2015.2427.
4. Sibaud V. Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors. *Am J Clin Dermatol.* 2017; 19(3): 345–61. DOI: 10.1007/s40257-017-0336-3.
5. Broekman F., Giovannetti E., Peters G.J. Tyrosine kinase inhibitors: Multi-targeted or single-targeted? *World J Clin Oncol.* 2011; 2(2): 80–93. DOI: 10.5306/wjco.v2.i2.80.
6. Turkin A.G., Zaritskii A.Yu., Shuvaev V.A., et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia. *Klinicheskaya onkohematologiya.* 2017; 10(3): 294–316. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-294-316. (In Russian).
7. Turkin A.G., Vinogradova O., Lomaia E., Shatokhina E., et al. Phase-I study of PF-114 mesylate in CML failing prior tyrosine kinase-inhibitor therapy. *Blood.* 2018; 132(S1): 790. DOI: 10.1182/blood-2018-99-116803.
8. Davis M.I., Hunt J.P., Herrgard S., et al. Comprehensive analysis of kinase inhibitor selectivity. *Nat Biotechnol.* 2011; 29(11): 1046–51. DOI: 10.1038/nbt.1990.
9. Manley P.W., Druce P., Fendrich G., et al. Extended kinase profile and properties of the protein kinase inhibitor nilotinib. *Biochem Biophys Acta.* 2010; 1804(3): 445–53. DOI: 10.1016/j.bbapap.2009.11.008.
10. Hartmann J.T., Haap M., Kopp H.G., Lipp H.P. Tyrosine kinase inhibitors — a review on pharmacology, metabolism and side effects. *Curr Drug Metab.* 2009; 10: 470–81. DOI: 10.2174/138920009788897975.
11. Rensing Rix L.L., Rix U., Colinge J., et al. Global target profile of the kinase inhibitor bosutinib in primary chronic myeloid leukemia cells. *Leukemia.* 2009; 23(3): 477–85. DOI: 10.1038/leu.2008.334.
12. O’Hare T., Shakespeare W.C., Zhu X., et al. AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance. *Cancer Cell.* 2009; 16(5): 401–12. DOI: 10.1016/j.ccr.2009.09.028.
13. Schrock A.B., Gozgit J.M., Rivera V. The pan-BCR-ABL inhibitor ponatinib inhibits viability of gatekeeper mutant BCR-ABL T315I cells with greater potency than a nilotinib/MEK inhibitor combination. *Clin. Cancer Res.* 2012; 18: Abstract B15. DOI: 10.1158/1078-0432.MECHRES-B15.
14. Mian A.A., Badura S., Rafiei A., et al. PF-114, a novel selective pan-Bcr/Abl inhibitor for Philadelphia chromosome positive (Ph+) leukemia, effectively targets T315I and the other resistance mutants. *European Hematologic Association, Stockholm, Sweden, June 13–16, 2013: S1177.*
15. Zeifman A.A., Chelysheva E.Yu., Turkin A.G., Chilov G.G. The role of the selectivity of tyrosine kinase inhibitors in the development of side effects in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Klinicheskaya onkohematologiya.* 2014; 7(1): 16–27 (In Russian).
16. Amitay-Laish I., Stemmer S.M., Lacouture M.E. Adverse cutaneous reactions secondary to tyrosine kinase inhibitors including imatinib mesylate, nilotinib, and dasatinib. *Dermatol Ther.* 2011; 24: 386–95. DOI: 10.1111/j.1529-8019.2011.01431.x.
17. Steegmann J.L., Baccarani M., Breccia M., et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia.* 2016; 30(8): 1648–71. DOI: 10.1038/leu.2016.104.

18. Park S.R., Ryu M.H., Ryoo B.Y., et al. Severe Imatinib-associated skin rash in gastrointestinal stromal tumor patients: management and clinical implications. *Cancer Res Treat.* 2016; 48(1): 162–70. DOI: 10.4143/crt.2015.017.
19. Hochhaus A., Kantarjian H.M., Baccarani M., et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood.* 2007; 109: 2303–9. DOI: 10.1182/blood-2006-09-047266.
20. Drucker A.M., Wu S., Busam K.J., et al. Rash with the multitargeted kinase inhibitors nilotinib and dasatinib: meta-analysis and clinical characterization. *Eur J Haematol.* 2013; 90(2): 142–50. DOI: 10.1111/ejh.12052.
21. Assouline S., Laneuville P., Gambacorti-Passerini C. Panniculitis during dasatinib therapy for imatinib-resistant chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med.* 2006; 354(24): 2623–4. DOI: 10.1056/NEJMc053425.
22. Kantarjian H., Giles F., Wunderle L., et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med.* 2006; 354(24): 2542–51. DOI: 10.1056/NEJMoa055104.
23. Kaune K.M., Baumgart M., Gesk S., et al. Bullous sweet syndrome in a patient with t(9; 22)(q34; q11)-positive chronic myeloid leukemia treated with the tyrosine kinase inhibitor nilotinib: interphase cytogenetic detection of BCR-ABL-positive lesional cells. *Arch Dermatol.* 2008; 144: 361–4. DOI: 10.1001/archderm.144.3.361.
24. Cortes J.E., Kantarjian H., Shah N.P., et al. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med.* 2012; 367(22): 2075–88. DOI: 10.1056/nejmoa1205127.
25. Jack A., Mauro M.J., Efst B.D. Pityriasis rubra pilaris-like eruption associated with the multikinase inhibitor ponatinib. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 69(5): e249–50. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.04.061.
26. Быков В.Л. Глава 4. Кожа и ее производные. Частная гистология человека. СПб.: Сотис, 2001: 56–70.
27. Uhlén M., Fagerberg L., Hallström BM, Lindskog C, Oksvold P, Mardinoglu A, et al. Tissue-based map of the human proteome. *Science.* 2015; 347(6220): 1260419. DOI: 10.1126/science.1260419.
28. Wilgus T.A., Matthies A.M., Radek K.A., Dovi J.V., Burns A.L., Shankar R., et al. Novel function for vascular endothelial growth factor receptor-1 on epidermal keratinocytes. *Am J Pathol.* 2005; 167: 1257–66. DOI: 10.1371/journal.pmed.0040234.
29. US Department of Health and Human Services et al. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0. National Institutes of Health, National Cancer Institute. 2009; 4(03).
30. Brazzelli V., Grasso V., Borroni G. Imatinib, dasatinib and nilotinib: a review of adverse cutaneous reactions with emphasis on our clinical experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27(12): 1471–80. DOI: 10.1111/jdv.12172.
31. Valeyrie L., Bastuji-Garin S., Revuz J., et al. Adverse cutaneous reactions to imatinib (ST1571) in Philadelphia chromosome-positive leukemias: A prospective study of 54 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 48: 201–6. DOI: 10.1067/mjd.2003.44.
32. Cortes J.E., Baccarani M., Guilhot F., et al. Phase III, randomized, open-label study of daily imatinib mesylate 400 mg versus 800 mg in patients with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase using molecular end points: tyrosine kinase inhibitor optimization and selectivity study. *J Clin Oncol.* 2010; 28(3): 424–30. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.3724.
33. Pretel-Irazabal M., Tuneu-Valls A., Ormaechea-Pérez N. Adverse Skin Effects of Imatinib, a Tyrosine Kinase Inhibitor. *Actas Dermosifiliogr.* 2014; 105(7): 655–62. DOI: 10.1016/j.adengl.2014.07.010.
34. Arora B., Kumar L., Sharma A., et al. Pigmentary changes in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib mesylate. *Ann Oncol.* 2004; 15(2): 358–9. DOI: 10.1093/annonc/md-h068.
18. Park S.R., Ryu M.H., Ryoo B.Y., et al. Severe Imatinib-associated skin rash in gastrointestinal stromal tumor patients: management and clinical implications. *Cancer Res Treat.* 2016; 48(1): 162–70. DOI: 10.4143/crt.2015.017.
19. Hochhaus A., Kantarjian H.M., Baccarani M., et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood.* 2007; 109: 2303–9. DOI: 10.1182/blood-2006-09-047266.
20. Drucker A.M., Wu S., Busam K.J., et al. Rash with the multitargeted kinase inhibitors nilotinib and dasatinib: meta-analysis and clinical characterization. *Eur J Haematol.* 2013; 90(2): 142–50. DOI: 10.1111/ejh.12052.
21. Assouline S., Laneuville P., Gambacorti-Passerini C. Panniculitis during dasatinib therapy for imatinib-resistant chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med.* 2006; 354(24): 2623–4. DOI: 10.1056/NEJMc053425.
22. Kantarjian H., Giles F., Wunderle L., et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med.* 2006; 354(24): 2542–51. DOI: 10.1056/NEJMoa055104.
23. Kaune K.M., Baumgart M., Gesk S., et al. Bullous sweet syndrome in a patient with t(9; 22)(q34; q11)-positive chronic myeloid leukemia treated with the tyrosine kinase inhibitor nilotinib: interphase cytogenetic detection of BCR-ABL-positive lesional cells. *Arch Dermatol.* 2008; 144: 361–4. DOI: 10.1001/archderm.144.3.361.
24. Cortes J.E., Kantarjian H., Shah N.P., et al. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med.* 2012; 367(22): 2075–88. DOI: 10.1056/nejmoa1205127.
25. Jack A., Mauro M.J., Efst B.D. Pityriasis rubra pilaris-like eruption associated with the multikinase inhibitor ponatinib. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 69(5): e249–50. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.04.061.
26. Bykov V.L. Chapter 4. Skin and its derivatives. Human histology. Saint Petersburg: Sotis, 2001: 56–70 (In Russian).
27. Uhlén M., Fagerberg L., Hallström BM, Lindskog C, Oksvold P, Mardinoglu A, et al. Tissue-based map of the human proteome. *Science.* 2015; 347(6220): 1260419. DOI: 10.1126/science.1260419.
28. Wilgus T.A., Matthies A.M., Radek K.A., Dovi J.V., Burns A.L., Shankar R., et al. Novel function for vascular endothelial growth factor receptor-1 on epidermal keratinocytes. *Am J Pathol.* 2005; 167: 1257–66. DOI: 10.1371/journal.pmed.0040234.
29. US Department of Health and Human Services et al. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0. National Institutes of Health, National Cancer Institute. 2009; 4(03).
30. Brazzelli V., Grasso V., Borroni G. Imatinib, dasatinib and nilotinib: a review of adverse cutaneous reactions with emphasis on our clinical experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27(12): 1471–80. DOI: 10.1111/jdv.12172.
31. Valeyrie L., Bastuji-Garin S., Revuz J., et al. Adverse cutaneous reactions to imatinib (ST1571) in Philadelphia chromosome-positive leukemias: A prospective study of 54 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 48: 201–6. DOI: 10.1067/mjd.2003.44.
32. Cortes J.E., Baccarani M., Guilhot F., et al. Phase III, randomized, open-label study of daily imatinib mesylate 400 mg versus 800 mg in patients with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase using molecular end points: tyrosine kinase inhibitor optimization and selectivity study. *J Clin Oncol.* 2010; 28(3): 424–30. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.3724.
33. Pretel-Irazabal M., Tuneu-Valls A., Ormaechea-Pérez N. Adverse Skin Effects of Imatinib, a Tyrosine Kinase Inhibitor. *Actas Dermosifiliogr.* 2014; 105(7): 655–62. DOI: 10.1016/j.adengl.2014.07.010.
34. Arora B., Kumar L., Sharma A., et al. Pigmentary changes in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib mesylate. *Ann Oncol.* 2004; 15(2): 358–9. DOI: 10.1093/annonc/md-h068.

35. Paolino G., Didona D., Clerico R., et al. Skin lesions in patients treated with imatinib mesylate: a 5-year prospective study. *Cutis*. 2016; 97(6): E12–6.
36. Esmaeli B., Prieto V.G., Butler C.E., et al. Severe periorbital edema secondary to STI571 (Gleevec). *Cancer*. 2002; 95(4): 881–7. DOI: 10.1002/cncr.10729.
37. Deininger M.W.N., O'Brien S.G., Ford J.M., Druker B.J. Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving Imatinib. *J Clin Oncol*. 2003; 21(8): 1637–47. DOI: 10.1200/JCO.2003.11.143.
38. McClelland C.M., Harocopos G.J., Custer P.L. Periorbital edema secondary to imatinib mesylate. *Clin Ophthalmol*. 2010; 4: 427–31. DOI: 10.2147/OPHTH.S8521.
39. Ebnoether M., Stentoft J., Ford J., et al. Cerebral oedema as a possible complication of treatment with imatinib. *Lancet*. 2002; 359: 1751–2. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08616-6.
40. Ransohoff J.D., Kwong B.Y. Cutaneous adverse events of targeted therapies for hematolymphoid malignancies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017; 17(12): 834–51. DOI: 10.1016/j.clml.2017.07.005.
41. Etienne G., Cony-Makhoul P., Mahon F.X. Imatinib mesylate and gray hair. *N Eng J Med*. 2002; 347(6): 446. DOI: 10.1056/NEJM200208083470614.
42. Legros L., Cassuto J.P., Ortonne J.P. Imatinib mesilate (Glivec®): a systemic depigmenting agent for extensive vitiligo? *Br J Dermatol*. 2005; 153(3): 691–2. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2005.06813.x.
43. Llamas-Velasco M., Fraga J., Kutzner H., et al. Hypopigmented macules secondary to imatinib for the treatment of chronic myeloid leukemia: a histopathologic and immunohistochemical study. *J Cutan Pathol*. 2014; 41(5): 417–26. DOI: 10.1111/cup.12298.
44. Cario-André M., Ardilouze L., Pain C., et al. Imatinib mesilate inhibits melanogenesis in vitro. *Br J Dermatol*. 2006; 155(2): 493–4. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2006.07359.x.
45. Dippel E., Haas N., Grabbe J., et al. Expression of the c-kit receptor in hypomelanosis: a comparative study between piebaldism, naevus depigmentosus and vitiligo. *Br J Dermatol*. 1995; 132: 182–9. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1995.tb05011.x.
46. Sendagorta E., Herranz P., Feito M., et al. Lichenoid drug eruption related to Imatinib: report of a new case and review of the literature. *Clin Exp Dermatol*. 2009; 34(7): e315–6. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2009.03266.x.
47. Bhatia A., Kanish B., Chaudhary P. Lichenoid drug eruption due to imatinib mesylate. *Int J Appl Basic Med Res*. 2015; 5(1): 68–9. DOI: 10.4103/2229-516X.149253.
48. Broshtilova V., Balabanova M. Cross skin reactivity to tyrosine kinase inhibitors in a patient with chronic myeloid leukemia. *J Cancer Ther*. 2013; 4(7): 1141–4. DOI: 10.4236/jct.2013.47130.
49. Gupta S., Jawanda M.K. Oral Lichen Planus: An Update on Etiology, Pathogenesis, Clinical Presentation, Diagnosis and Management. *Indian J Dermatol*. 2015; 60(3): 222–9. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2009.03266.x.
50. Lage D., Juliano P.B., Metzke K., et al. Lichen planus and lichenoid drug-induced eruption: a histological and immunohistochemical study. *Int J Dermatol*. 2012; 51(10): 1199–205. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2011.05113.x.
51. Kawakami T., Kawanabe T., Soma Y. Cutaneous lichenoid eruption caused by Imatinib mesylate in a Japanese patient with chronic myeloid leukaemia. *Acta Dermatol Venereol*. 2009; 89(3): 325–6. DOI: 10.2340/00015555-0636.
52. Chan C.S., Browning J., Smith-Zagone M.J., et al. Cutaneous lichenoid dermatitis associated with imatinib mesylate. *Dermatol Online J*. 2007; 13(2): 29.
53. Bolognia J.L., Jorizzo J.J., Schaffer J.V., et al. *Dermatology*. 4-th edition. Elsevier, London, 2018.
54. Sandhu S.V., Sandhu J.S., Bansal H., Dua V. Oral lichen planus and stress: An appraisal. *Contemp Clin Dent*. 2014; 5(3): 352–6. DOI: 10.4103/0976-237X.137946.
35. Paolino G., Didona D., Clerico R., et al. Skin lesions in patients treated with imatinib mesylate: a 5-year prospective study. *Cutis*. 2016; 97(6): E12–6.
36. Esmaeli B., Prieto V.G., Butler C.E., et al. Severe periorbital edema secondary to STI571 (Gleevec). *Cancer*. 2002; 95(4): 881–7. DOI: 10.1002/cncr.10729.
37. Deininger M.W.N., O'Brien S.G., Ford J.M., Druker B.J. Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving Imatinib. *J Clin Oncol*. 2003; 21(8): 1637–47. DOI: 10.1200/JCO.2003.11.143.
38. McClelland C.M., Harocopos G.J., Custer P.L. Periorbital edema secondary to imatinib mesylate. *Clin Ophthalmol*. 2010; 4: 427–31. DOI: 10.2147/OPHTH.S8521.
39. Ebnoether M., Stentoft J., Ford J., et al. Cerebral oedema as a possible complication of treatment with imatinib. *Lancet*. 2002; 359: 1751–2. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08616-6.
40. Ransohoff J.D., Kwong B.Y. Cutaneous adverse events of targeted therapies for hematolymphoid malignancies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017; 17(12): 834–51. DOI: 10.1016/j.clml.2017.07.005.
41. Etienne G., Cony-Makhoul P., Mahon F.X. Imatinib mesylate and gray hair. *N Eng J Med*. 2002; 347(6): 446. DOI: 10.1056/NEJM200208083470614.
42. Legros L., Cassuto J.P., Ortonne J.P. Imatinib mesilate (Glivec®): a systemic depigmenting agent for extensive vitiligo? *Br J Dermatol*. 2005; 153(3): 691–2. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2005.06813.x.
43. Llamas-Velasco M., Fraga J., Kutzner H., et al. Hypopigmented macules secondary to imatinib for the treatment of chronic myeloid leukemia: a histopathologic and immunohistochemical study. *J Cutan Pathol*. 2014; 41(5): 417–26. DOI: 10.1111/cup.12298.
44. Cario-André M., Ardilouze L., Pain C., et al. Imatinib mesilate inhibits melanogenesis in vitro. *Br J Dermatol*. 2006; 155(2): 493–4. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2006.07359.x.
45. Dippel E., Haas N., Grabbe J., et al. Expression of the c-kit receptor in hypomelanosis: a comparative study between piebaldism, naevus depigmentosus and vitiligo. *Br J Dermatol*. 1995; 132: 182–9. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1995.tb05011.x.
46. Sendagorta E., Herranz P., Feito M., et al. Lichenoid drug eruption related to Imatinib: report of a new case and review of the literature. *Clin Exp Dermatol*. 2009; 34(7): e315–6. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2009.03266.x.
47. Bhatia A., Kanish B., Chaudhary P. Lichenoid drug eruption due to imatinib mesylate. *Int J Appl Basic Med Res*. 2015; 5(1): 68–9. DOI: 10.4103/2229-516X.149253.
48. Broshtilova V., Balabanova M. Cross skin reactivity to tyrosine kinase inhibitors in a patient with chronic myeloid leukemia. *J Cancer Ther*. 2013; 4(7): 1141–4. DOI: 10.4236/jct.2013.47130.
49. Gupta S., Jawanda M.K. Oral Lichen Planus: An Update on Etiology, Pathogenesis, Clinical Presentation, Diagnosis and Management. *Indian J Dermatol*. 2015; 60(3): 222–9. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2009.03266.x.
50. Lage D., Juliano P.B., Metzke K., et al. Lichen planus and lichenoid drug-induced eruption: a histological and immunohistochemical study. *Int J Dermatol*. 2012; 51(10): 1199–205. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2011.05113.x.
51. Kawakami T., Kawanabe T., Soma Y. Cutaneous lichenoid eruption caused by Imatinib mesylate in a Japanese patient with chronic myeloid leukaemia. *Acta Dermatol Venereol*. 2009; 89(3): 325–6. DOI: 10.2340/00015555-0636.
52. Chan C.S., Browning J., Smith-Zagone M.J., et al. Cutaneous lichenoid dermatitis associated with imatinib mesylate. *Dermatol Online J*. 2007; 13(2): 29.
53. Bolognia J.L., Jorizzo J.J., Schaffer J.V., et al. *Dermatology*. 4-th edition. Elsevier, London, 2018.
54. Sandhu S.V., Sandhu J.S., Bansal H., Dua V. Oral lichen planus and stress: An appraisal. *Contemp Clin Dent*. 2014; 5(3): 352–6. DOI: 10.4103/0976-237X.137946.

55. Kuraishi N., Nagai Y., Hasegawa M., Ishikawa O. Lichenoid drug eruption with palmoplantar hyperkeratosis due to imatinib mesylate: a case report and a review of the literature. *Acta Derm Venereol.* 2010; 90(1): 73–6. DOI: 10.2340/00015555-0758.
56. Dalmau J., Peramiguel L., Puig L., et al. Imatinib-associated lichenoid eruption: acitretin treatment allows maintained antineoplastic effect. *Br J Dermatol.* 2006; 154(6): 1213–6. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2006.07276.x.
57. Hsiao L.T., Chung H.M., Lin J.T., et al. Stevens-Johnson syndrome after treatment with STI571: a case report. *Br J Haematol.* 2002; 117(3): 620–2. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2002.03499.x.
58. Khoury H.J., Guilhot F., Hughes T.P., et al. Dasatinib treatment for Philadelphia chromosome-positive leukemias: practical considerations. *Cancer.* 2009; 115(7): 1381–94. DOI: 10.1002/cncr.24155.
59. Jabbour E., Kantarjian H., Cortes J. Use of Second- and Third-Generation Tyrosine Kinase Inhibitors in the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia: An Evolving Treatment Paradigm. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015; 15(6): 323–34. DOI: 10.1016/j.clml.2015.03.006.
60. Shah N.P., Kim D.W., Kantarjian H.M., et al. Dasatinib 50 mg or 70 mg BID compared to 100 mg or 140 mg QD in patients with CML in chronic phase (CP) who are resistant or intolerant to imatinib: one-year results of CA180034. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 7004. DOI: 10.1200/jco.2007.25.18_suppl.7004.
61. Kantarjian H.M., Giles F., Gattermann N., et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood.* 2007; 110(10): 3540–6. DOI: 10.1182/blood-2007-03-080689.
62. Kantarjian H.M., Hochhaus A., Saglio G., et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12(9): 841–51. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70201-7.
63. Fuchs-Telem D., Sarig O., van Steensel M.A., et al. Familial pityriasis rubra pilaris is caused by mutations in CARD14. *Am J Hum Genet.* 2012; 91(1): 163–70. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.05.010.
64. Shen A.Q., Wilson N.M., Gleason S.L., Khoury H.J. Bosutinib in the treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) chronic myelogenous leukemia: an overview. *Ther Adv Hematol.* 2014; 5(1): 13–7. DOI: 10.1177/2040620713510481.
65. Orenay O.M., Tamer F., Sarifakioglu E., Yildirim U. Lamellar ichthyosis-like eruption associated with ponatinib. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2016; 25(3): 59–60. DOI: 10.15570/actaapa.2016.17.
66. Lin H.-Y., Hsu C.-H., Cheng S.-T., Chang C.-H. Imatinib-induced exacerbation of psoriasis in a patient with recurrent dermatofibrosarcoma protuberans: A case report and review of the literature. *Dermatolog Sinica.* 2016; 34(1): 26–8. DOI: 10.1016/j.dsi.2015.02.006.
67. Колотова Е.С., Татарский В.В., Зейфман А.А. и др. PF-114, новый ингибитор тирозинкиназы Bcr-Abl, снижает фосфорилирование Crkl и вызывает гибель клеток хронического миелоидного лейкоза. *Клин. онкогематол.* 2016; 9(1): 1–5. DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-1-1-5.
68. Turkina A.G., Shukhov O.A., Chelysheva E.Yu., et al. Updated results from the ongoing phase I study of PF-114 mesylate in patients with CML with failure of prior TKI therapy. *HemaSphere.* 2018; 2(S1): 139–40.
69. Baskaynak G., Kreuzer K.-A., Schwarz M., et al. Squamous cutaneous epithelial cell carcinoma in two CML patients with progressive disease under Imatinib treatment. *Eur J Haematol.* 2003; 70(4): 231–4. DOI: 10.1034/j.1600-0609.2003.00044.x.
55. Kuraishi N., Nagai Y., Hasegawa M., Ishikawa O. Lichenoid drug eruption with palmoplantar hyperkeratosis due to imatinib mesylate: a case report and a review of the literature. *Acta Derm Venereol.* 2010; 90(1): 73–6. DOI: 10.2340/00015555-0758.
56. Dalmau J., Peramiguel L., Puig L., et al. Imatinib-associated lichenoid eruption: acitretin treatment allows maintained antineoplastic effect. *Br J Dermatol.* 2006; 154(6): 1213–6. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2006.07276.x.
57. Hsiao L.T., Chung H.M., Lin J.T., et al. Stevens-Johnson syndrome after treatment with STI571: a case report. *Br J Haematol.* 2002; 117(3): 620–2. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2002.03499.x.
58. Khoury H.J., Guilhot F., Hughes T.P., et al. Dasatinib treatment for Philadelphia chromosome-positive leukemias: practical considerations. *Cancer.* 2009; 115(7): 1381–94. DOI: 10.1002/cncr.24155.
59. Jabbour E., Kantarjian H., Cortes J. Use of Second- and Third-Generation Tyrosine Kinase Inhibitors in the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia: An Evolving Treatment Paradigm. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015; 15(6): 323–34. DOI: 10.1016/j.clml.2015.03.006.
60. Shah N.P., Kim D.W., Kantarjian H.M., et al. Dasatinib 50 mg or 70 mg BID compared to 100 mg or 140 mg QD in patients with CML in chronic phase (CP) who are resistant or intolerant to imatinib: one-year results of CA180034. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 7004. DOI: 10.1200/jco.2007.25.18_suppl.7004.
61. Kantarjian H.M., Giles F., Gattermann N., et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood.* 2007; 110(10): 3540–6. DOI: 10.1182/blood-2007-03-080689.
62. Kantarjian H.M., Hochhaus A., Saglio G., et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12(9): 841–51. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70201-7.
63. Fuchs-Telem D., Sarig O., van Steensel M.A., et al. Familial pityriasis rubra pilaris is caused by mutations in CARD14. *Am J Hum Genet.* 2012; 91(1): 163–70. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.05.010.
64. Shen A.Q., Wilson N.M., Gleason S.L., Khoury H.J. Bosutinib in the treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) chronic myelogenous leukemia: an overview. *Ther Adv Hematol.* 2014; 5(1): 13–7. DOI: 10.1177/2040620713510481.
65. Orenay O.M., Tamer F., Sarifakioglu E., Yildirim U. Lamellar ichthyosis-like eruption associated with ponatinib. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2016; 25(3): 59–60. DOI: 10.15570/actaapa.2016.17.
66. Lin H.-Y., Hsu C.-H., Cheng S.-T., Chang C.-H. Imatinib-induced exacerbation of psoriasis in a patient with recurrent dermatofibrosarcoma protuberans: A case report and review of the literature. *Dermatolog Sinica.* 2016; 34(1): 26–8. DOI: 10.1016/j.dsi.2015.02.006.
67. Kolotova E.S., Tatarskii V.V., Zeifman A.A., et al. PF-114, a Novel Inhibitor of Bcr-Abl Chimeric Tyrosine Kinase, Attenuates Intracellular Crkl Phosphorylation and Kills Chronic Myeloid Leukemia Cells. *Klinicheskaya Onkogematologiya.* 2016; 9(1): 1–5. DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-1-1-5. (In Russian).
68. Turkina A.G., Shukhov O.A., Chelysheva E.Yu., et al. Updated results from the ongoing phase I study of PF-114 mesylate in patients with CML with failure of prior TKI therapy. *HemaSphere.* 2018; 2(S1): 139–40.
69. Baskaynak G., Kreuzer K.-A., Schwarz M., et al. Squamous cutaneous epithelial cell carcinoma in two CML patients with progressive disease under Imatinib treatment. *Eur J Haematol.* 2003; 70(4): 231–4. DOI: 10.1034/j.1600-0609.2003.00044.x.

70. Balagula Y., Busam K.J., Carvajal R.D., et al. Keratoacanthomas associated with imatinib mesylate. *Acta Oncologica*. 2011; 50(4): 593–5. DOI: 10.3109/0284186X.2010.537690.
71. Llamas-Velasco M., Fraga J., Solano-López G.E., et al. Multiple eruptive dermatofibromas related to Imatinib treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013; 28(7): 979–81. DOI: 10.1111/jdv.12328.
72. Camarasa J.G., Gimenez-Arnau A. Глюкокортикоиды местные. В кн.: Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний. Под ред. А.Д. Кацамбаса, Т.М. Лотти., К. Дессиниоти, А.М. Д’Эрме. М.: МЕДпресс-информ, 2009: 638–51.
73. Sulzberger M.B., Witten V.H. The effect of topically applied compound F in selected dermatoses. *J Invest Dermatol*. 1952; 19: 101–2. DOI: 10.1038/jid.1952.72.
74. Goa K.L. Clinical Pharmacology and Pharmacokinetic Properties of Topically Applied Corticosteroids. *Drugs*. 1988; 36: 51–61. DOI: 10.2165/00003495-198800365-00011.
75. Томас П. Хебиф. М. Кожные болезни: диагностика и лечение. М.: МЕДпресс-информ, 2016: 704.
76. Стоякова И.В., Люцко В.В. Лекарственные средства и формы в практике дерматолога. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики, 2015; 4: 2–18.
77. Packer L.M., Rana S., Hayward R., et al. Nilotinib and MEK inhibitors induce synthetic lethality through paradoxical activation of RAF in drug-resistant chronic myeloid leukemia. *Cancer Cell*. 2011; 20: 715–27. DOI: 10.1016/j.ccr.2011.11.004.
78. Rinderknecht J.D., Goldinger S.M., Rozati S., et al. RASopathia skin eruptions during vemurafenib therapy. *PLoS One*. 2013; 8: e58721. DOI: 10.1371/journal.pone.0058721.
79. Kong H.H., Turner M.L. Array of cutaneous adverse effects associated with sorafenib. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 61: 360–1. DOI: 10.1016/j.jaad.2009.02.004.
70. Balagula Y., Busam K.J., Carvajal R.D., et al. Keratoacanthomas associated with imatinib mesylate. *Acta Oncologica*. 2011; 50(4): 593–5. DOI: 10.3109/0284186X.2010.537690.
71. Llamas-Velasco M., Fraga J., Solano-López G.E., et al. Multiple eruptive dermatofibromas related to Imatinib treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013; 28(7): 979–81. DOI: 10.1111/jdv.12328.
72. Camarasa J.G., Gimenez-Arnau A. Glucocorticoids local. *European Handbook of Dermatological Treatments*. Katsambas, A.D., Lotti, T., Dessinioti, C., D’Erme, A.M. Moscow: MEDpress-inform, 2009: 638–51 (In Russian).
73. Sulzberger M.B., Witten V.H. The effect of topically applied compound F in selected dermatoses. *J Invest Dermatol*. 1952; 19: 101–2. DOI: 10.1038/jid.1952.72.
74. Goa K.L. Clinical Pharmacology and Pharmacokinetic Properties of Topically Applied Corticosteroids. *Drugs*. 1988; 36: 51–61. DOI: 10.2165/00003495-198800365-00011.
75. Tomas P. Hebif. M. Skin diseases: diagnosis and treatment. Moscow: MEDpress-inform, 2016: 704 (In Russian).
76. Stoyakova I.B., Lyucko V.V. Medicines and forms in the practice of a dermatologist. *Sovremennye problemy zdavoohraneniya i medicinskoj statistiki*. 2015; 4: 2–18 (In Russian).
77. Packer L.M., Rana S., Hayward R., et al. Nilotinib and MEK inhibitors induce synthetic lethality through paradoxical activation of RAF in drug-resistant chronic myeloid leukemia. *Cancer Cell*. 2011; 20: 715–27. DOI: 10.1016/j.ccr.2011.11.004.
78. Rinderknecht J.D., Goldinger S.M., Rozati S., et al. RASopathia skin eruptions during vemurafenib therapy. *PLoS One*. 2013; 8: e58721. DOI: 10.1371/journal.pone.0058721.
79. Kong H.H., Turner M.L. Array of cutaneous adverse effects associated with sorafenib. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 61: 360–1. DOI: 10.1016/j.jaad.2009.02.004.

Информация об авторах

Шатохина Евгения Афанасьевна*, кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ; врач дерматовенеролог клинического отдела ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: e.a.shatokhina@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0238-6563>

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

Круглова Лариса Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ e-mail: kruglovals@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5044-5265>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 01.09.2019

Принята к печати: 25.12.2019

Information about the authors

Evgeniya A. Shatokhina*, Cand Sci. (Med), Associate-Professor of the Department of Dermatovenerology and Cosmetology of Central State Medical Academy under the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, dermatovenerologist of the clinical department of the National Research Center for Hematology; e-mail: e.a.shatokhina@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0238-6563>

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

Larisa S. Kruglova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Dermatovenerology and Cosmetology, Professor of the Department of Dermatovenerology and Cosmetology, of Central State Medical Academy under the Administrative Department of the President of the Russian Federation, e-mail: kruglovals@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5044-5265>

* Corresponding author

Received 01 Sep 2019

Accepted 25 Dec 2019

СЛУЧАЙ МАССОВОГО ОТРАВЛЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТНЫМИ РОДЕНТИЦИДАМИ

Галстян Г. М.^{1,*}, Давыдкин И. Л.², Николаева А. С.³, Вехова Н. И.³, Павлова Ж. Е.⁴, Пономаренко И. С.⁵, Клебанова Е. Е.¹, Савченко В. Г.¹

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

² ФГБУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 443099, Самара, Россия

³ Самарская областная клиническая больница имени В. Д. Середавина, 443095, Самара, Россия

⁴ ГБУЗ СО «Тольяттинская городская клиническая больница № 1», 445009, Тольятти, Россия

⁵ ГУЗ «Ульяновский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи имени Е.М. Чучкалова», 432063, Ульяновск, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Родентициды — средства, используемые для борьбы с грызунами. В России к применению разрешены лишь родентициды антикоагулянтного действия.

Цель работы — описать случай массового отравления антикоагулянтными родентицидами.

Основные сведения. Приведено наблюдение отравления антикоагулянтными родентицидами 80 человек вследствие потребления подсолнечного масла, произведенного из семечек, подвергшихся обработке родентицидами. У пострадавших был выраженный геморрагический синдром: у всех — экхимозы, у 79% — макрогематурия, у 1 — маточное кровотечение, у 3 — внутрибрюшные кровоизлияния, у 16 — носовые кровотечения, у 2 — желудочно-кишечные кровотечения, у 2 — внутримозговые кровоизлияния. Международное нормализованное отношение (МНО) не удалось определить у 56 больных, у оставшихся медиана МНО составила 3,9 (колебания от 1,29 до 16,2). Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) у 7 больных не определялось, у остальных медиана АЧТВ составила 65 с. Умерли от геморрагического синдрома 3 пострадавших. Анализируется проводимая терапия. При угрожающем жизни геморрагическом синдроме препаратами выбора являются концентраты протромбинового комплекса и рекомбинантный активированный фактор свертывания VII, но не свежезамороженная плазма и викасол. Для длительной терапии следует использовать витамин K₁.

Ключевые слова: родентициды, отравление, витамин K, концентрат протромбинового комплекса, рекомбинантный активированный фактор свертывания VII, коагулопатия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа не имела спонсорской поддержки, однако для части больных безвозмездно препараты предоставили компании «Октафарма», «Генериум» и «Кедрион», а также Фонд борьбы с лейкемией и Региональный благотворительный общественный фонд «Гематология и интенсивная терапия».

Благодарность: авторы выражают благодарность компаниям «Октафарма», «Генериум» и «Кедрион», а также Фонду борьбы с лейкемией и Региональному благотворительному общественному фонду «Гематология и интенсивная терапия» за безвозмездное предоставление препаратов для лечения пострадавших.

Для цитирования: Галстян Г.М., Давыдкин И.Л., Николаева А.С., Вехова Н.И., Павлова Ж.Е., Пономаренко И.С., Клебанова Е.Е., Савченко В.Г. Случай массового отравления антикоагулянтными родентицидами. Гематология и трансфузиология. 2020; 65(2): 174–189. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-2-174-189>

OUTBREAK OF MASS POISONING WITH ANTICOAGULANT RODENTICIDES

Galstyan G. M.^{1,*}, Davydkin I. L.², Nikolaeva A. S.³, Vekhova N. I.³, Pavlova Z. E.⁴, Ponomarenko I. S.⁵, Klebanova E. E.¹, Savchenko V. G.¹

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

² Samara State Medical University, 443099, Samara, Russian Federation

³ Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, 443095, Samara, Russian Federation

⁴ Tolyatti city clinical hospital № 1, 445009, Tolyatti, Russian Federation

⁵ Ulyanovsk Regional Clinical Center of Specialized types of medical care named after E.M. Chuchkalov, 432063, Ulyanovsk, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Rodenticides are pesticides used in the control of rodents. In Russia, only anticoagulant rodenticides are allowed to be used.

Aim: describe a case of mass poisoning with anticoagulant rodenticides.

Main findings. An observation is given of poisoning with anticoagulant rodenticides in 80 people due to the consumption of sunflower oil produced from seeds that have been treated with rodenticides. The victims had a pronounced hemorrhagic syndrome: all had ecchymosis, 79% had macrohematuria, 1 had uterine bleeding, 3 had intra-abdominal hemorrhages, 16 had nosebleeds, 2 had gastrointestinal bleeding, and 2 had intracerebral hemorrhages. The international normalized ratio (INR) was not definable in 56 patients, while the remaining patients had a median INR of 3.9 (fluctuations from 1.29 to 16.2). Activated partial thromboplastin time (APTT) was not definable in 7 patients; the remaining patients had the median APTT of 65 seconds. Three of the victims died of hemorrhagic syndrome. This article analyzes the conducted therapy. In life-threatening hemorrhagic syndrome induced by rodenticide poisoning or warfarin overdose the drugs of choice are prothrombin complex concentrates and recombinant activated clotting factor VII, but not fresh frozen plasma and vicasol. For long-term therapy, vitamin K1 should be used.

Keywords: rodenticides, poisoning, vitamin K, prothrombin complex concentrate, recombinant activated clotting factor VII, coagulopathy

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

Financial disclosure: no financial support was received for this study; however, for some patients, the drugs were provided free of charge by the companies "Octapharma", "Generium" and "Kedrion", as well as by the Leukemia Fund and the Regional charitable public foundation "Hematology and Intensive Care"

Acknowledgements: the authors express their appreciation to the companies "Octapharma", "Generium" and "Kedrion", as well as to the Leukemia Fund and the Regional charitable public foundation "Hematology and Intensive Care" for the free provision of drugs for the treatment of patients.

For citation: Galstyan G.M., Davydkin I.L., Nikolaeva A.S., Vekhova N.I., Pavlova Z.E., Ponomarenko I.S., Klebanova E.E., Savchenko V.G. Outbreak of mass poisoning with anticoagulant rodenticides. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2020; 65(2): 174–189 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-2-174-189>

Введение

Родентициды — собирательное название средств, применяемых для борьбы с грызунами. Известно более 33 действующих веществ, используемых в качестве родентицидов [1]. В Российской Федерации разрешены к применению лишь родентициды антикоагулянтного действия (суперварфарины). Всего их 18 препаратов на основе 6 действующих веществ — производных

4-оксикумарина (броdifакум, бромадиолон и флорумафен) и 1,3-индандиона (изопропилфенацин, трифенацин и этилфенацин) [2]. Антикоагулянтные родентициды являются антагонистами витамина К [3]. Они были разработаны в 1970-х годах для преодоления устойчивости к варфарину у крыс. Они легко всасываются из желудочно-кишечного тракта, абсорбируются

с поверхности кожи, через респираторный тракт [3]. Попав в организм, родентициды накапливаются в различных тканях, прежде всего в печени [3]. С помощью радиоактивной метки установлено их преимущественное распределение: печень > почки > кожа > мышцы > жир > кровь [4]. Родентициды, подобно варфарину, являются антагонистами витамина К. Антикоагулянтные родентициды ингибируют витамин К 2,3-эпоксид редуктазу и витамин К гуанин редуктазу, нарушая тем самым метаболизм витамина К и синтез витамин К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX и X) и протеина С [3, 5]. Антикоагулянтное действие родентицидов в 100 раз сильнее варфарина. Родентициды — долгоживущие жирорастворимые антикоагулянты [6].

Выводятся родентициды до 90–93% с калом [4]. С мочой в виде различных метаболитов выделяется 1,6% родентицидов [4], что затрудняет их детекцию с помощью анализа мочи. Элиминация родентицидов из печени имеет двухфазный характер: сначала в течение первых 2–8 дней происходит быстрая фаза элиминации, затем наступает медленная фаза элиминации [7]. В отличие от варфарина, элиминация родентицидов происходит значительно медленнее. После однократного приема в печени животных бродифакум обнаруживают даже через 128 дней [8]. У крыс период полувыведения для бродифакума составляет 156 часов по сравнению с 17 часами для варфарина [9]. У людей период полувыведения бродифакума колеблется от 243 до 1656 часов по сравнению с 17–37 часами для варфарина [10, 11]. В клиническом наблюдении [12] у 52-летнего ВИЧ-инфицированного больного, который с суицидальной целью принял 43 г бродифакума, концентрация родентицида в крови, определявшаяся с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии, уменьшилась со 170 до 4 нг/мл, т.е. до нижней границы, при которой выявляется токсичность препарата, лишь к 46-му дню лечения.

Случаи отравления родентицидами описаны и у животных, и у людей [13]. Среди всех сообщений об отравлении домашних животных 63% случаев приходится на собак, 19,4% — на кошек, значительно реже (менее 2–3%) сообщается об отравлении кур, лошадей, кроликов, коз, овец, свиней [13].

Причины отравления родентицидами людей могут быть различными: суицид, случайный прием, отравление на производстве, умышленный прием родентицидов при психических болезнях, синдроме Мюнхгаузена, криминальные отравления, отравления неустановленным источником [12, 14–16]. Согласно данным Системы наблюдения за острыми отравлениями (Toxic Exposure Surveillance System, TESS), принадлежащей Американской ассоциации центров по лечению отравлений, 94,4% случаев возникает вследствие случайного отравления и лишь 5,6% — вследствие преднамеренного приема родентицидов

[5]. Эпидемиологических данных о частоте отравления родентицидами населения нет, но, по сообщениям различных лет, с 1988 по 2015 г. ежегодно в мире отравление родентицидами получают от 5133 до 13423 человек [6, 13, 14].

Цель настоящей работы — описать случай массового отравления родентицидами в Поволжье.

Клиническое описание

16–17 июля 2019 г. в два лечебных учреждения Самарской области (ГБУЗ СО «Самарская областная больница им. В.Д. Середавина» и ГБУЗ СО «Тольяттинская городская клиническая больница № 1») одновременно поступили 69 человек (65 мужчин, 3 женщины и 1 ребенок) в связи с внезапно возникшим геморрагическим синдромом, проявлявшимся гематурией, носовыми и десневыми кровотечениями, подкожными и межмышечными гематомами, желудочно-кишечным кровотечением. Все поступившие были трудовыми мигрантами из Узбекистана, проживали в одном из общежитий Самарской области и первоначально ни с чем не связывали свое плохое самочувствие. Однако, поскольку все они питались в одной столовой, через несколько дней возникло подозрение на отравление подсолнечным маслом, которое использовалось для приготовления пищи. Подсолнечное масло было домашнего производства, куплено на рынке. Учитывая это, у них был установлен диагноз: «Острое отравление неустановленным веществом, тяжелая токсическая коагулопатия». В первые же сутки всем больным было проведено токсикохимическое исследование мочи, и в 30% случаев были выявлены кумарин и его метаболиты. Возникло подозрение на отравление варфарином или вафариноподобными веществами. Когда спустя 2 недели геморрагический синдром и изменения в лабораторных показателях сохранялись, было заподозрено отравление антикоагулянтными родентицидами.

Примерно в это же время, спустя 2–3 недели, со 2 по 9 августа 2019 г. в соседней Ульяновской области в различные стационары г. Ульяновска в отделения урологии, гастроэнтерологии, гинекологии, педиатрии, токсикологии поступили 11 местных жителей с различными диагнозами: маточное кровотечение, острый туболоинтерстициальный нефрит, простатит, протекающий с гематурией, мочекаменная болезнь, камни левого мочеточника и обеих почек, почечная колика слева, язвенная болезнь, желудочно-кишечное кровотечение, острое нарушение мозгового кровообращения, отравление веществом неясной этиологии. Общим у всех у них был геморрагический синдром, но первоначально эти случаи не связывали между собой. Позже было обращено внимание на то, что все они были либо членами одной семьи, либо коллегами по работе, либо друзьями. В стационары поступили семья М-вых (муж, жена и двое детей 7 и 14 лет),

супружеская пара К-вых, супружеская пара В-ных, а также мужчина Д., 63 лет, коллега пострадавшего М-ва, и женщина Н, 53 лет. При обобщении всех случаев и сборе анамнеза было установлено, что всех больных объединяет употребление в пищу подсолнечного масла домашнего производства. Позже было установлено, что 3 августа от желудочно-кишечного кровотечения скончалась мать больного М-ва, которая также употребляла в пищу подсолнечное масло. На момент смерти больной о возможном отравлении было не известно. Ее смерть связали с данным происшествием ретроспективно. К этому времени стало известно о подобных случаях в соседней Самарской области, что позволило все эти случаи связать между собой. У всех пострадавших в обеих областях имелся геморрагический синдром и сходные лабораторные признаки нарушения гемостаза: резкое увеличение МНО, удлинение активированного частичного тромбинового времени (АЧТВ), нормальные показатели концентрации фибриногена и тромбоцитов.

Проведенное позже следственными органами расследование установило, что пострадавшие в Самарской и в Ульяновской областях отравились подсолнечным маслом. Было установлено, что на сельхозпредприятии, расположенном в Самарской области, нарушили правила обращения с агрохимикатами и выдали для производства подсолнечного масла

протравленные от грызунов родентицидами семечки. Индивидуальный предприниматель произвел из этих семечек 200 литров масла. Часть полученного масла была выставлена на продажу, другая часть была роздана знакомым и родственникам, которые оказались жителями Ульяновска [17].

Особенностью данного наблюдения является половой и возрастной состав пострадавших. Среди пострадавших преобладали мужчины (соотношение мужчины/женщины 9/1), медиана возраста составила 39 (от 3 до 63) лет, было 3 детей (3, 7 и 14 лет).

У всех больных были массивные экхимозы, у 79% — макрогематурия, у 1 больной — маточное кровотечение, у 3 — внутрибрюшные кровоизлияния, у 16 человек — носовые кровотечения. У 2 больных было желудочно-кишечное кровотечение, причем в одном случае оно закончилось летальным исходом (рис. 1). У 2 больных, поступивших в стационар с гематурией, десневыми кровотечениями и межмышечными гематомами, через 2–3 суток после госпитализации возникло нарушение сознания, и было диагностировано внутримозговое кровоизлияние с прорывом в желудочки мозга, оба случая закончились летальным исходом.

Почти у трети больных были массивные межмышечные гематомы, достигавшие значительных размеров и приводившие в ряде случаев к анемизации больных (у одного из больных концентрация гемогло-

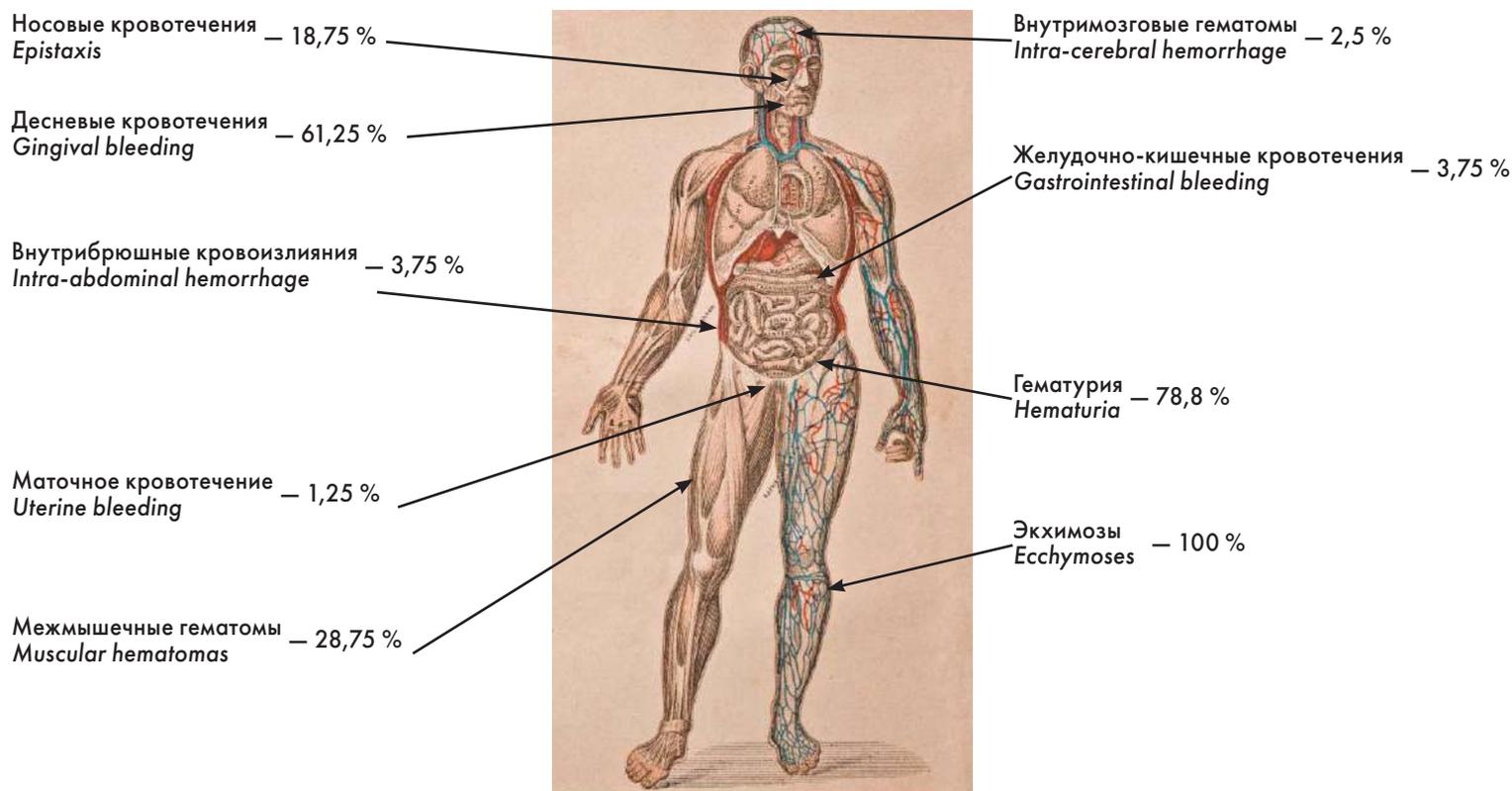


Рисунок 1. Геморрагический синдром у пострадавших от приема родентицидов
Figure 1. Hemorrhagic syndrome in rodenticide poisoned patients



Рисунок 2. Межмышечные и подкожные гематомы у пострадавших
Figure 2. Muscular and subcutaneous hematomas in poisoned patients

бина крови за счет межмышечных гематом уменьшилась до 38 г/л). Образованию гематом способствовали и внутримышечные инъекции, в частности викасола, применявшиеся у больных, несмотря на геморрагический синдром (рис. 2).

При поступлении в стационар исследование параметров гемостаза выявило у всех больных сходные изменения: у 7 из 80 больных из-за того, что не образовался сгусток, определить АЧТВ не удалось, у оставшихся больных медиана АЧТВ составила 65 с (колебания от 16 до 126 с). Международное нормализованное отношение (МНО) и протромбин по Квику из-за отсутствия образования сгустка не удалось определить у 56 (72,5%) из 80 больных, у оставшихся больных медиана МНО составила 3,9 (от 1,29 до 16,2), а медиана протромбина по Квику — 23% (от 5 до 67,3%). При этом концентрация фибриногена плазмы у больных была от 1,65 до 6,02 г/л (медиана 3,53 г/л). У всех больных была нормальная концентрация тромбоцитов крови.

Выявленные изменения гемостаза были характерны для действия препаратов — антагонистов витамина К. У части больных была исследована плазменная активность других показателей гемостаза (экспресс-лаборатория НМИЦ гематологии): FII — 17,2%, FVII — 2,9%, FIX — 8,9%, FX — 11,2%, активность протеина С не определялась, антитромбин III — 94,5%. Вышеперечисленные изменения сразу же позволили диагностировать отравление варфариноподобными препаратами.

Для подтверждения версии отравления моча пострадавших в Самарской области и Ульяновске была отправлена на токсикологические исследования. Лишь в трети случаев в анализах мочи были обнаружены кумарин и производные кумарина. Были исследованы образцы крови части пострадавших, в них путем извлечения вещества из крови хлороформом с последующей очисткой экстракта на колонке с сорбентом и определении натриевой соли по характерному по-

глощению света в ультрафиолетовой области спектра при длине волны $\lambda = 308$ нм обнаружены кумарины и их производные [18]. При исследовании масла, которым отравились пострадавшие, помимо кумаринов и их производных были обнаружены инсектициды (крезоксим-метил, пиридабен, фенвалерат, циперметрин) [17].

Состояние большинства пострадавших было тяжелым. О тяжести состояния свидетельствовало то, что из-за анемии, возникшей вследствие геморрагического синдрома, переливание эритроцитсодержащих компонентов крови потребовалось 5 из 80 больных (у некоторых больных до 2500 мл эритроцитарной взвеси), а перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) потребовался 17 из 80 больных.

Трансфузии свежезамороженной плазмы (СЗП) в качестве первой линии лечения получили 76 (95%) из 80 больных. Суммарный объем перелитой СЗП колебался от 2 до 34 л за время лечения (медиана 4,8 л). При поступлении всем больным была начата терапия менадином (препарат «викасол»), причем вводились большие дозы менадиона (до 100 мг/сут). Несмотря на это у большинства больных сохранялись нарушения гемостаза, увеличение МНО, в результате которых через 2–3 суток после поступления в стационар у 2 больных возникло острое нарушение мозгового кровообращения, закончившееся смертельным исходом.

Через 4 недели, учитывая малую эффективность проводимого лечения пострадавших в Самарской области, они были осмотрены специалистом НМИЦ гематологии Минздрава России (Москва), к терапии был добавлен витамин K_1 (фитоменадион), в тяжелых случаях рекомендовано введение концентратов протромбинового комплекса (КПК), рекомбинантного активированного фактора свертывания VII (rFVIIa). В итоге четырехфакторный протромбиновый комплекс, (препараты «Октаплекс», «Октафарма», Австрия), «Протромплекс-600» (Takeda, Австрия) по 1000–1200 МЕ получили 5 больных, антиингибиторный коагулянтный комплекс (препарат «FEIBA», Takeda, Австрия) получил 1 больной, rFVIIa (препарат «Коагил», Генериум, Россия) в дозе 4,8–9,6 мг получили 3 больных, фитоменадион (препарат «Конакион» — сначала внутривенно, затем перорально) — 59 больных.

Анализ проводимой терапии показал, что больные получали также и другую терапию, эффективность и целесообразность которой вызывает сомнения. В Самарской области глюкокортикостероидные гормоны получали 69% больных, в качестве обоснования к их назначению фигурировали такие показания, как «гепатит», «нефрит», «реакция на трансфузии плазмы» и т. п. В Самарской области пострадавшие также получали другие гемостатические препараты: этамзи-

лат (94% больных), аминокaproновую кислоту (88% больных), транексамовую кислоту (69,5% больных), гордокс (апротинин) (94% больных). Лечащие врачи уверяли, что назначение этих препаратов субъективно уменьшало выраженность геморрагического синдрома, хотя изменения в коагулограмме оставались прежними. В Ульяновске никто из больных не получал этих препаратов, поскольку врачи закономерно посчитали, что «точек приложения» для них при отравлении антагонистами витамина К нет. В Ульяновске в качестве вспомогательного средства больным назначался внутрь отвар крапивы, после приема которого отмечали уменьшение МНО.

Обращало на себя внимание отсутствие у большинства больных, даже находящихся на лечении в отделении реанимации, надежного сосудистого доступа: у многих больных отсутствовал периферический венозный доступ, у единичных больных была катетеризована бедренная вена.

Четверо наиболее тяжелых больных из Самарской области и 2 больных из Ульяновска были переведены в ОРИТ НМИЦ гематологии Минздрава России (Москва). Транспортировка наиболее тяжелых больных в НМИЦ гематологии Минздрава России осуществлялась силами санавиации (рис. 3).

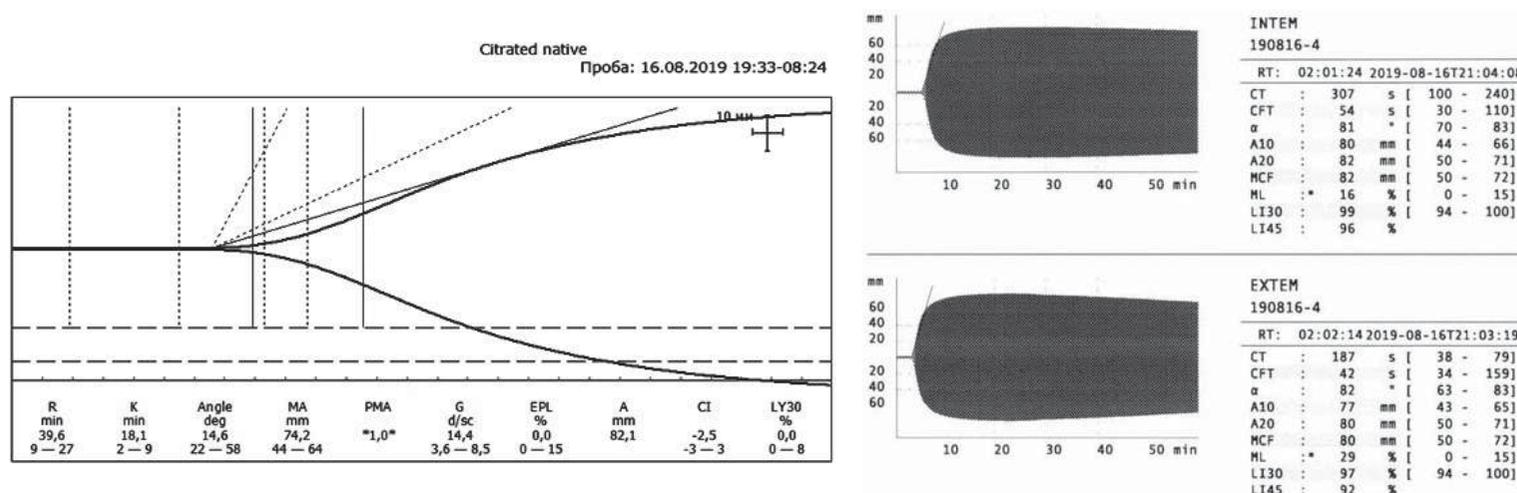
У всех переведенных в Москву больных сохранялся геморрагический синдром, увеличение МНО: при поступлении от 2,07 до 5,26 (медиана 3,98). У всех больных определялась гипокоагуляция по данным тромбозластографии и тромбозластометрии, причем как в тесте ИНТЕМ, так и в тесте ЕХТЕМ, т. е. по внешнему и внутреннему путям свертывания (рис. 4).

Всем больным было начато внутривенное лечение витамином K_1 в суточной дозе 20–40 мг, что привело постепенно к нормализации показателей коагулограммы, исчезновению геморрагического синдрома, после чего они были переведены на пероральный прием витамина K_1 . Ни одному из них не потребовались трансфузии СЗП, введение концентратов протромбинового комплекса либо rFVIIa. Граждане Узбекистана прекратили принимать витамин K_1 через 2 месяца после отравления, а двое пострадавших из Ульяновска — лишь через 7 месяцев.

Подводя итоги, следует отметить, что в раннем периоде отравления от геморрагического синдрома умерли 3 (3,75%) из 80 больных (1 в Тольятти и 2 в Ульяновске). Причинами смерти явились в 2 случаях острое нарушение мозгового кровообращения, в одном — желудочно-кишечное кровотечение. Длительность госпитализации больных составила от 1 до 123 дней (медиана 39 дней). К моменту выписки из стационаров у всех больных было нормальное протромбиновое время без заместительной терапии витамином К, отсутствовал геморрагический синдром.



Рисунок 3. Транспортировка пострадавших из Самары в Москву на самолете
Figure 3. Transportation of victims from Samara to Moscow by plane



А. Тромбоэластограмма

A. Thromboelastography

Б. Тесты EXTEM и INTEM

B. EXTEM & INTEM tests

Рисунок 4. ТЭГ (А) и РОТЭМ (Б) у пострадавшего после приема антикоагулянтных родентицидов спустя месяц после отравления — гипокоагуляция по ТЭГ (удлинение R), резкое удлинение интервала CT в тестах EXTEM и INTEM

Figure 4. TEG & ROTEM in anticoagulant rodenticide poisoned patient in one month after poisoning — hypocoagulation (long R and long CT in EXTEM & INTEM tests)

Обсуждение

Настоящее наблюдение является одним из первых описаний массового отравления родентицидами. Большинство сообщений об отравлениях людей носят казуистический характер [12, 14–16, 19]. Лишь в отдельных работах сообщается о значительном числе отравившихся, как, например, 110 человек, отравившихся родентицидами в Гонконге, но это были суммарные наблюдения с 2008 по 2012 г. [20]. В настоящем наблю-

дении одновременно в двух соседних областях России отравилось 80 человек.

По клиническим проявлениям и изменениям параметров гемостаза в первые часы отравление антикоагулянтными родентицидами не отличается от действия обычного варфарина, однако период полужизни варфарина составляет всего 17 ч, а в настоящем наблюдении изменения гемостаза сохранялись значительно

дольше, что позволило исключить действие варфарина [6, 19]. Суперварфарины, такие как бромадиолон и бродифакум, поступают в печень, после чего их период полужизни в печени составляет более 114 дней для бродифакума, от 28 до 318 дней — для бромадиолона, а плазменный период полужизни для бродифакума и бромадиолона составляет соответственно 91,7 и 33,3 дня [21].

Отравление родентицидами следует заподозрить при длительно сохраняющемся удлинении МНО и дефиците витамин К-зависимых факторов свертывания крови, таких как FII, FVII, FIX и FX [19], а также при низкой плазменной активности протеина С, для синтеза которого также необходим витамин К [22]. Уменьшение активности вышеперечисленных факторов может возникать также при сепсисе, диссеминированном внутрисосудистом свертывании [23]. Однако для сепсиса характерны клинические проявления инфекции, тромбоцитопения, гиперфибриногенемия, низкая плазменная активность антитромбина III [24], чего не было в настоящем наблюдении. Уменьшение активности витамин К-зависимых факторов и протеина С может возникнуть при тяжелых поражениях печени. Для тяжелой печеночной дисфункции, помимо низкой активности витамин К-зависимых факторов свертывания и протеина С, характерны также повышение плазменной концентрации трансаминаз, гипербилирубинемия, умеренная тромбоцитопения, гипераммониемия, гипофибриногенемия, низкая плазменная активность антитромбина III [25]. Признаки тяжелого поражения печени отсутствовали у пострадавших. Поэтому, когда спустя более двух недель после госпитализации у пострадавших сохранились геморрагический синдром и изменения в коагулограмме, основной версией стало отравление антикоагулянтами родентицидами.

Доказать отравление родентицидами можно с помощью выявления их в крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [3, 6, 12]. Поскольку родентициды выделяются с мочой в незначительном количестве в виде метаболитов [4], неудивительно, что у большей части пострадавших в настоящем наблюдении они не были выявлены в моче. Диагноз был подтвержден позже при исследовании крови пострадавших и употреблявшегося в пищу растительного масла [17]. Однако даже без токсикологического подтверждения диагноз отравления родентицидами был очевиден. Помимо варфариноподобных соединений, в растительном масле были обнаружены и инсектициды, однако ни у одного из больного не было признаков отравления инсектицидами [17, 26].

Особенностью данного наблюдения был половой и возрастной состав. Поскольку в Самарской области большинство пострадавших были трудовыми мигрантами, то подавляющее большинство из них составили мужчины, лишь в Ульяновской области соотношение

мужчин и женщин было равным. В большинстве сообщений о случайном отравлении родентицидами отмечается, что чаще всего это происходит с детьми. По сообщению Американской ассоциации токсикологических центров [14], отравление родентицидами у лиц в возрасте 20 лет и старше встречается лишь в 9% случаев, с 13 до 19 лет — в 1%, с 6 до 12 лет — в 2%, а у детей в возрасте 5 лет и младше — в 88% случаев. В описании 110 случаев отравлений родентицидами в Гонконге дети составили 63% [20]. В настоящих наблюдениях из 80 пострадавших было всего 3 детей.

В отличие от настоящего наблюдения, в котором 21% пострадавших нуждались в реанимационной помощи, по данным литературы, при отравлении родентицидами тяжелые клинические проявления возникают редко. По данным наблюдений за 832 отравившимися родентицидами в 2011–2015 гг., тяжелые клинические проявления были лишь у 7,69%, средней тяжести — у 22,12%, а у 69,23% — легкие проявления. Большую тяжесть состояния в описанных нами наблюдениях можно объяснить большей дозой принятого родентицида. Минимальная токсическая доза родентицидов не установлена [5]. При малых дозах их эффект проявляется позже, через дни, недели, при больших дозах — быстрее [5]. У взрослых пострадавших токсический эффект проявляется уже при приеме 1 мг бродифакума [27]. При остром отравлении антикоагуляционный эффект может проявиться уже через 8–48 ч [5]. В настоящих наблюдениях эффект наступил достаточно быстро — в течение первых дней. Выраженность токсического действия родентицидов определяется, каким именно родентицидом был отравлен человек, массой тела, генетическими факторами, исходным состоянием здоровья пострадавших, их вредными привычками [5].

Клиническое течение и прогноз при отравлении родентицидами во многом определяются адекватной терапией. В отличие от остальных острых отравлений, не доказана эффективность промывания желудка и приема активированного угля при отравлениях родентицидами: не выявлено различий в исходах среди тех, кому проводили и не проводили эти мероприятия [5]. Более того, неизвестно, связывает ли активированный уголь родентициды [5]. В одном из наблюдений прием в течение одного дня множественных доз активированного угля (по 25 г каждые 4 часа) не повлиял на длительность терапии витамином К при двух случаях отравления бродифакумом [28]. В этой связи в международных рекомендациях промывание желудка и прием активированного угля при остром отравлении родентицидами не рекомендуются [5].

В настоящем клиническом наблюдении все пострадавшие получали трансфузии СЗП на первом этапе. У некоторых больных объем перелитой плазмы за время лечения достиг 34 литров. В большинстве стационаров России СЗП является основным средством лечения геморрагического синдрома, возникшего в результате

приема оральных антикоагулянтов. В то же время СЗП не может рассматриваться как оптимальное средство ни для лечения передозировки варфарином, ни для лечения отравления антикоагулянтными родентицидами. Во-первых, для трансфузии СЗП требуется время, поскольку необходимо определить группу крови реципиента, подобрать плазму по группе крови, разморозить ее, а затем в течение какого-то времени перелить ее. У больных с внутричерепными кровоизлияниями, возникшими при лечении варфарином, у которых коррекцию МНО осуществляли трансфузиями СЗП и назначением витамина К₁, лишь через 24 ч она была достигнута в 75% случаев [29]. Больные, у которых коррекция МНО была достигнута в течение первых суток, начали получать трансфузии СЗП раньше, чем больные, у которых коррекция МНО была достигнута спустя сутки и более (90 мин против 210 мин). Каждые 30 мин отсрочки переливания плазмы ассоциировались с уменьшением на 20% шансов на нормализацию МНО [29]. Кроме того, для коррекции МНО требуются трансфузии больших объемов СЗП. Например, для уменьшения МНО с 6 до 1,5 требуется трансфузия СЗП в объеме 50 мл/кг массы тела больного [30]. Помимо факторов времени и объема, есть еще одна причина, объясняющая недостаточную эффективность СЗП при отравлении варфарином или родентицидами. Даже уменьшение МНО не гарантирует гемостатического эффекта СЗП при внутричерепных кровоизлияниях. При использовании СЗП у 45 больных с внутричерепными кровоизлияниями, вызванными приемом варфарином, у 4 больных гематома продолжала увеличиваться, несмотря на нормализацию МНО [31]. Этот феномен объясняется недостаточным количеством FIX в СЗП, которое составляет 19 МЕ/л. Показатель МНО малочувствителен к изменениям FIX [32]. Поэтому при МНО более 5, т. е. при уровне, когда концентрация FIX очень низкая, применение СЗП нецелесообразно [32].

В этой связи следует упомянуть о 2 больных, умерших от внутричерепного кровоизлияния. В обоих случаях внутричерепное кровоизлияние развилось у них через несколько дней после поступления в стационар, оба больных получали СЗП. Возможно, более эффективная, чем СЗП, гемостатическая терапия могла бы предотвратить это осложнение.

Эффективно реверсировать действие антагонистов витамина К можно с помощью КПК [21]. Различают трехфакторные КПК (3Ф-КПК), содержащие факторы свертывания FII, FIX, FX, и четырехфакторные КПК (4Ф-КПК), в состав которых входят помимо FII, FIX, FX также FVII [33]. При сравнении применения СЗП ($n = 5$) и СЗП вместе с КПК ($n = 8$) у больных с внутричерепными кровоизлияниями, вызванными приемом варфарином, при применении СЗП вместе с КПК коррекция МНО происходила в 3 раза быстрее [34]. М. Makris и соавт. [32] сопоставили эффективность

применения СЗП и КПК для лечения угрожающего жизни геморрагического синдрома (кровоизлияния в головной или спинной мозг, желудочно-кишечные кровотечения, внутрибрюшные кровотечения и др.), возникшего на фоне приема варфарином у 41 больного. Из них 29 больных получили КПК в дозе 20–30 МЕ на 1 кг массы тела, 12 больных — СЗП в дозе 800 мл. В обеих группах больным вводили также витамин К₁ в дозе 1–5 мг. В результате лечения у 12 больных, получавших СЗП, МНО так и не достигло целевых значений, в то время как после введения КПК у 28 из 29 больных МНО нормализовалось.

КПК действуют значительно быстрее, чем СЗП. После введения 4Ф-КПК (Октаплекс®) повышение содержания FII, FVII, FIX, FX и уменьшение МНО достигалось у 93% больных через 10 мин [35]. После введения 4Ф-КПК при геморрагическом синдроме у больных, получавших оральные антикоагулянты, клинический эффект был достигнут у 98% больных [36]. При реверсии действия антагонистов витамина К с помощью 4Ф-КПК коррекция МНО и нормализация плазменной концентрации витамин К-зависимых факторов свертывания была достигнута в течение 20 мин у 79% больных [37].

Предпочтение каким КПК следует отдать для реверсии действия антагонистов витамина К? С одной стороны, 3Ф-КПК дешевле, а при их применении у 46 больных с внутричерепными кровоизлияниями, вызванными приемом антагонистов витамина К, через 30 мин после введения в дозе 35–50 ед/кг отметили уменьшение МНО с 3,5 до 1,3 [38]. С другой стороны, в экспериментах на крысах [39], в которых для реверсии действия фенпрокумона животным вводили однократно либо 0,9% раствор натрия хлорида, либо 3Ф-КПК, либо 4Ф-КПК, инъекция 4Ф-КПК приводила к нормализации времени кровотечения и протромбинового времени, в то время как введение 3Ф-КПК вызывало лишь незначительное укорочение времени кровотечения и протромбинового времени. При реверсии действия варфарином у больных [40] с помощью 3Ф-КПК коррекция МНО (< 1,5) достигалась только после дополнительного переливания СЗП, содержащей FVII. Авторы объясняют выявленный феномен тем, что связь между содержанием FVII и МНО носит нелинейный характер, и у больных, у которых МНО превышает 4–5, плазменная концентрация FVII находится в пределах 5–10% [41]. Для обеспечения гемостаза требуется лишь 10–15% FVII. Поэтому для коррекции нарушений свертывания крови рекомендуется использовать 3Ф-КПК только у больных с МНО < 4, при большем МНО следует отдавать предпочтение 4Ф-КПК [42]. В тех же случаях, когда в распоряжении имеются только 3Ф-КПК, рекомендуется обязательно добавлять к терапии СЗП как источник FVII [43].

Имеется еще 4Ф-КПК, содержащий активированные факторы свертывания, — препарат FEIBA (Factor

Eight Inhibitor Bypass Activity). В нем наряду с неактивированными факторами свертывания содержатся активированные FIIa, FVIIa и FXa, что обуславливает его тромбогенность. Этот препарат предназначен только для лечения больных ингибиторной формой гемофилии [44], поэтому применение его у одного из пострадавших с целью лечения носового кровотечения являлось опасным, и как только кровотечение остановилось, от дальнейшего введения препарата было решено воздержаться.

Для реверсии действия антикоагулянтных родентицидов может использоваться rFVIIa. У здоровых добровольцев, принимавших варфарин, введение rFVIIa в дозе от 5 до 80 мкг/кг по сравнению с плацебо приводило к укорочению МНО, АЧТВ и протромбинового времени, хотя они и не достигали исходных значений, которые были до приема варфарина [45]. При введении 10–40 мкг/кг rFVIIa 7 больным с внутримозговыми кровоизлияниями, обусловленными приемом варфарина, МНО уменьшалось с 1,7–6,6 до значений меньше 1,5 уже через 10 мин после инъекции [46]. При сравнении эффективности реверсии действия варфарина малыми дозами (1 или 1,2 мг) rFVIIa и 3F-КПК в дозе 20 МЕ/кг, целевое МНО $\leq 1,5$ достигалось у значимо большей части больных после введения rFVIIa, чем 3F-КПК (71,9% против 33,8%; $p = 0,001$). Таким образом, для срочной реверсии действия антагонистов витамина К можно расположить различные средства в следующей последовательности: 4F-КПК > rFVIIa > 3F-КПК > СЗП [47]. В настоящих наблюдениях, к сожалению, препараты КПК и rFVIIa стали доступны у большинства больных лишь спустя некоторое время, когда уже имелись 3 летальных исхода. В дальнейшем их применение понадобилось в редких случаях и было эффективным. Очевидно, что в стационаре должен быть какой-то запас этих препаратов для экстренной коррекции нарушений свертывания крови, прежде всего у больных с угрожающими жизни геморрагическими осложнениями. Хотя надо отдавать отчет, что при таком массовом одномоментном поступлении пострадавших, которое произошло в настоящих наблюдениях, такой запас было иметь невозможно. В то же время они были необходимы при двух случаях острого нарушения мозгового кровообращения, которые возникли уже при нахождении больных в стационаре, и могли по крайней мере предотвратить летальный исход.

Однако КПК и rFVIIa являются препаратами экстренной помощи и не могут рассматриваться при отравлении антикоагулянтными родентицидами как базисные препараты, применяемые для длительного лечения. В отличие от варфарина, при приеме которого гипокоагуляция персистирует несколько дней, при отравлении родентицидами гипокоагуляция может сохраняться недели, месяцы, в среднем от 3 до 6 месяцев, описан случай до 1 года [48]. Считается, что лечение

необходимо продолжать, пока сохраняется удлинение протромбинового времени [48]. Основным препаратом в этих случаях является витамин К.

В клинической практике используются различные формы витамина К: K_1 — фитоменадион, K_2 — менахинон и витамин K_3 — менадион. В России разрешен к применению препарат витамина K_3 викасол (менадион). Эффективность его значительно ниже, чем витамина K_1 . Введенный внутривенно менадион в дозах от 64 до 500 мг не приводил к реверсии действия диккумарола у 70 больных, в то время как подобные же дозы фитоменадиона приводили к полной реверсии действия антикоагулянтов у 25 из 26 больных [49]. «Не используйте неправильный витамин К» — так называлась статья, опубликованная в США более 40 лет назад J. Udall [5]. Автор показал, что для нейтрализации действия 20 мг варфарина потребовался прием 60 таблеток (300 мг) менадиона, в то время как для нейтрализации действия 300 мг варфарина потребовался прием всего 50 мг (10 таблеток) фитоменадиона [50]. С 1985 г. по указанию Управления США по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (Food and Drug Administration — FDA) применение менадиона в США запрещено из-за его низкой эффективности и высокой токсичности (гемолитическая анемия, поражение печени). В учебнике «Медицинская токсикология» [51], изданном в 2004 г., указано, что менадион не эффективен для лечения токсичности варфарина и суперварфаринов. Для этой цели применяется только витамин K_1 . Этот факт хорошо известен любителям домашних животных и ветеринарам: на многих сайтах сообщается, что если собака отравилась крысиным ядом, то применение викасола неэффективно и единственным средством, которое может помочь, является фитоменадион [52]. Но почему-то до сих пор об этом мало информированы многие врачи. Во многих стационарах до сих пор для реверсии действия варфарина используется викасол, более того, даже при выраженном геморрагическом синдроме препарат назначают внутримышечно, что категорически нельзя делать при большом МНО. В настоящих наблюдениях все больные получали викасол в больших дозах, причем вместе с СЗП, несмотря на это у них длительно сохранялся геморрагический синдром, отсутствовала нормализация показателей гемостаза. Перевод их на втором этапе лечения на фитоменадион привел в большинстве случаев к нормализации показателей и прекращению геморрагического синдрома. Фитоменадион можно вводить перорально, подкожно, внутривенно.

В случае если нет пероральной формы фитоменадиона, можно принимать внутрь внутривенную форму витамина K_1 . После приема внутрь фитоменадиона уменьшение МНО регистрируется спустя 24 ч, в то время как после внутривенного введения фитоменадиона МНО начинает уменьшаться через 4 ч [53].

У 75% больных как при пероральном приеме, так и при внутривенном введении витамина K_1 в течение 24 ч МНО снижалось с 10 до 4 и менее [54].

При подкожном введении витамин K_1 менее эффективен. Больные с МНО от 6 до 20 получали витамин K_1 подкожно или внутривенно, спустя 24 ч 95% больных, получавших витамин K_1 внутривенно, имели МНО ниже 5, в то время как среди получавших препарат подкожно такие значения МНО были зарегистрированы лишь у 45% [55]. Кроме того, вводимый подкожно или внутримышечно витамин K_1 вызывает местное воспаление.

При геморрагическом синдроме, вызванном действием родентицидов, следует вводить медленно внутривенно 20–30 мг фитоменадиона, затем через 3 ч проверяется МНО (протромбиновое время), если нет улучшения, введение фитоменадиона повторяют. Допустимая суточная доза фитоменадиона составляет 125–200 мг. Оптимальный режим введения фитоменадиона — каждые 6–8 часов [21]. После начальной внутривенной терапии переходят на пероральный прием фитоменадиона, постепенно уменьшая дозу. Критерий прекращения терапии — нормализация протромбинового времени. Обычно требуется лечение в течение от 3 до 6 мес, однако описан и случай, при котором лечение потребовалось более 1 года [48]. Причем имеет значение, каким препаратом отравился человек. Показано, что при отравлении бродифакумом был необходим более длительный прием, чем при отравлении бромадиолоном [56]. В настоящем наблюдении не было точно известно, каким родентицидом отравились пострадавшие.

У пострадавших в Ульяновске был отмечен эффект в виде уменьшения МНО при приеме отваров крапивы. Конечно, крапиву нельзя назвать «средством первой помощи» при отравлении родентицидами и варфарином, но крапива содержит значительное количество витамина K_1 — 498,6 мг на 100 мг растений [57], что составляет 369,8% суточного потребления его в норме [58] и поэтому может использоваться как вспомогательное средство.

В то же время обращало на себя внимание частое применение препаратов, эффективность которых не доказана и которые не имели патогенетического обоснования для применения при отравлении антагонистами витамина К. К ним можно отнести этамзилат, дицинон, аprotинин, гордокс, транексамовую кислоту. Ни у одного из больных не было признаков активации фибринолиза и объективных показаний к назначению этих препаратов. Ни один из этих препаратов не влияет на синтез витамин К-зависимых факторов, но лечащие врачи уверяли, что субъективно их назначение уменьшало выраженность геморрагического синдрома, хотя при этом лабораторные признаки нарушения гемостаза оставались прежними. Также неоправданным следует признать и назначе-

нием глюкокортикоидных гормонов почти всем больным. Обоснования этому назначению находили разные: у кого-то объясняли, что лечат нефрит, поскольку была гематурия, у других — гепатит, поскольку отмечалось повышение концентрации сывороточных трансаминаз, у кого-то регулярно назначали глюкокортикостероидные гормоны для профилактики аллергических реакций при переливании СЗП. Следует отметить, что после перевода в федеральный центр все эти «показания» не были выявлены, и ни один больной не получил глюкокортикостероидные гормоны за время дальнейшего лечения.

При адекватной, вовремя начатой терапии смертность при отравлении родентицидами невысока. Из 79 025 случаев отравления родентицидами, о которых было сообщено за 8-летний период, зарегистрировано только 8 (0,08%) летальных исходов [6]. Среди 110 человек, отравившихся в Гонконге, не было ни одного случая летального исхода [20]. Не было случаев летального исхода и при отравлении 20 человек родентицидами на Тайване [56].

В настоящих клинических наблюдениях умерли 3 из 80 человек, т.е. смертность составила 3,75%. Все они умерли в первые дни госпитализации. В Самарской области смертность была ниже (1/69, или 1,4%), чем в Ульяновске (2/11, или 18%). Подобные различия можно объяснить тем, что в Ульяновской области первоначально все случаи были разрознены, больные поступали в разные стационары, с различными диагнозами, поэтому не было настороженности в отношении возможного отравления зоокумаринами. Лишь по прошествии некоторого времени токсикологом в Ульяновске все эти случаи были объединены, а смерть одной больной в Ульяновске уже ретроспективно связали с данным происшествием. Подобная задержка в диагностике повлияла на начало патогенетической терапии.

Очевидно, что такое массовое одновременное поступление больных, в отличие от других описаний, в которых было меньше пострадавших, и за более длительный период, не позволило всех их одновременно обеспечить достаточным количеством гемостатических препаратов. В дальнейшем, когда была отлажена терапия, получены препараты, случаев летального исхода не наблюдалось.

Таким образом, отравление антикоагулянтными родентицидами редкое, но возможное осложнение. По клиническим и лабораторным признакам оно напоминает передозировку варфарином, однако длится значительно дольше. При угрожающем жизни геморрагическом синдроме препаратами выбора являются КПК и rFVIIa. СЗП и викасол (менадион) не могут рассматриваться как препараты выбора в этих ситуациях. Для длительной терапии препаратом выбора является витамин K_1 . Адекватная терапия позволяет избежать летальных исходов.

Литература

1. Яковлев А.А., Бабич Н.В. Родентициды. СПб.: ВИЗР; 2011: 63.
2. Яковлев А.А., Бабич Н.В. Родентициды. Защита и карантин растений. 2011; (10): 42–4.
3. Tasheva M. Anticoagulant Rodenticides. Geneva: WHO; 1995: 123.
4. Huckle K.R., Hutson D.H., Warburton P.A. Elimination and accumulation of the rodenticide flocoumafen in rats following repeated oral administration. *Xenobiotica*. 1988; 18(12): 1465–79. DOI: 10.3109/00498258809042269.
5. Caravati E.M., Erdman A.R., Scharman E.J., et al. Long-acting anticoagulant rodenticide poisoning: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol*. 2007; 45(1): 1–22. DOI: 10.1080/15563650600795487.
6. Chua D.J., Friedenberг W.R. Superwarfarin poisoning. *Arch Intern Med*. 1998; 158: 1929–32. DOI: 10.1016/s0140-6736(05)70808-4.
7. Parmar G., Bratt H., Moore R., et al. Evidence for common binding site in vivo for the retention of anticoagulants in rat liver. *Hum Toxicol*. 1987; 6: 431–2.
8. Laas F.J., Forss D.A., Goodfrey M.E.R. Retention of brodifacoum in sheep tissues and excretion in faeces. *N Z J Agric Res*. 1985; 28: 357–9.
9. Bachmann K.A., Sullivan T.J. Dispositional and pharmacodynamic characteristics of brodifacoum in warfarin-sensitive rats. *Pharmacology*. 1983; 27: 281–8.
10. Weitzel J.N., Sadowski J.A., Furie B.C., et al. Surreptitious ingestion of a long-acting vitamin K antagonist/rodenticide, brodifacoum: Clinical and metabolic studies of three cases. *Blood*. 1990; 76(12): 2555–9. DOI: 10.1182/blood.v76.12.2555.bloodjournal76122555.
11. Stanton T., Sowray P., Mcwaters D., et al. Prolonged anticoagulation with long-acting Coumadin derivatives: Case report of a brodifacoum poisoning with pharmacokinetic data. *Blood*. 1988; 72: 310A.
12. Bruno G.R., Howland M.A., McMeeking A., et al. Long-acting anticoagulant overdose: Brodifacoum kinetics and optimal vitamin K dosing. *Ann Emerg Med*. 2000; 36(3): 262–7. DOI: 10.1067/mem.2000.108317.
13. Lefebvre S., Fourel I., Queffelec S., et al. Poisoning by Anticoagulant Rodenticides in Humans and Animals: Causes and Consequences. In: Malangu N, editor. *Poisoning – From Specific Toxic Agents to Novel Rapid and Simplified Techniques for Analysis*. IntechOpen; 2017: 11–32. DOI: 10.5772/intechopen.69955.
14. Mowry J.B., Spyker D.A., Brooks D.E., et al. 2015 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 33rd Annual Report. *Clinical Toxicology. Toxicology*. 2016; 54(10): 925–1109.
15. Колосова И.В., Галстян Г.М., Орел Е.Б. и др. Терапия геморрагического синдрома, вызванного дефицитом витамин К-зависимых факторов свертывания крови. *Гематол. трансфузиол*. 2012; 57(2): 22–30.
16. O'Reilly R.A., Aggeler P.M., Gibbs J.O. Hemorrhagic state due to surreptitious ingestion of bishydroxycoumarin. A detailed case study. *N Engl J Med*. 1962; 267(1): 19–24. DOI: 10.1056/NEJM196207052670105.
17. Андреев Н. За смерть ульяновцев от отравления кустарным маслом может ответить сызранский «Посад». https://73online.ru/r/za_smert_ulyanovcev_ot_otravleniya_kustarnym_maslom_mozhet_otvetit_syzranskiy_posad-72098.
18. Ермаков В.В., Болоховец М.Ф. Методические указания по определению зоокумарина в тканях и крови животных в приманках и препарате (пенокумарин) хроматографическими и спектрофотометрическими методами. № 1550-76 от 20.12.1976 г. В кн. под ред. Клисенко М.А. Методы определения пестицидов в продуктах питания, кормах и внешней среде. Справочное издание. М.: Колос; 1983: 227–30.
19. Spahr J.E., Maul J.S., Rodgers G.M. Superwarfarin Poisoning: A Report of Two Cases and Review of the Literature. *Am J Hematol*. 2007; 82(9): 656–60. DOI: 10.1002/ajh.20784.

References

1. Yakovlev A.A., Babich N.V. Rodenticides. Saint-Petersburg. VIZR; 2011: 63 (In Russian).
2. Yakovlev A.A., Babich N.V. Rodenticides. Plant protection and quarantine. 2011; (10): 42–4 (In Russian).
3. Tasheva M. Anticoagulant Rodenticides. Geneva: WHO; 1995: 123.
4. Huckle K.R., Hutson D.H., Warburton P.A. Elimination and accumulation of the rodenticide flocoumafen in rats following repeated oral administration. *Xenobiotica*. 1988; 18(12): 1465–79. DOI: 10.3109/00498258809042269.
5. Caravati E.M., Erdman A.R., Scharman E.J., et al. Long-acting anticoagulant rodenticide poisoning: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol*. 2007; 45(1): 1–22. DOI: 10.1080/15563650600795487.
6. Chua D.J., Friedenberг W.R. Superwarfarin poisoning. *Arch Intern Med*. 1998; 158: 1929–32. DOI: 10.1016/s0140-6736(05)70808-4.
7. Parmar G., Bratt H., Moore R., et al. Evidence for common binding site in vivo for the retention of anticoagulants in rat liver. *Hum Toxicol*. 1987; 6: 431–2.
8. Laas F.J., Forss D.A., Goodfrey M.E.R. Retention of brodifacoum in sheep tissues and excretion in faeces. *N Z J Agric Res*. 1985; 28: 357–9.
9. Bachmann K.A., Sullivan T.J. Dispositional and pharmacodynamic characteristics of brodifacoum in warfarin-sensitive rats. *Pharmacology*. 1983; 27: 281–8.
10. Weitzel J.N., Sadowski J.A., Furie B.C., et al. Surreptitious ingestion of a long-acting vitamin K antagonist/rodenticide, brodifacoum: Clinical and metabolic studies of three cases. *Blood*. 1990; 76(12): 2555–9. DOI: 10.1182/blood.v76.12.2555.bloodjournal76122555.
11. Stanton T., Sowray P., Mcwaters D., et al. Prolonged anticoagulation with long-acting Coumadin derivatives: Case report of a brodifacoum poisoning with pharmacokinetic data. *Blood*. 1988; 72: 310A.
12. Bruno G.R., Howland M.A., McMeeking A., et al. Long-acting anticoagulant overdose: Brodifacoum kinetics and optimal vitamin K dosing. *Ann Emerg Med*. 2000; 36(3): 262–7. DOI: 10.1067/mem.2000.108317.
13. Lefebvre S., Fourel I., Queffelec S., et al. Poisoning by Anticoagulant Rodenticides in Humans and Animals: Causes and Consequences. In: Malangu N, editor. *Poisoning – From Specific Toxic Agents to Novel Rapid and Simplified Techniques for Analysis*. IntechOpen; 2017: 11–32. DOI: 10.5772/intechopen.69955.
14. Mowry J.B., Spyker D.A., Brooks D.E., et al. 2015 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 33rd Annual Report. *Clinical Toxicology. Toxicology*. 2016; 54(10): 925–1109.
15. Kolosova I.V., Galstyan G.M., Orel E.B., et al. Therapy for the hemorrhagic syndrome caused by deficiency of vitamin K-dependent coagulation factors (analysis of clinical cases). *Gematologiya i transfusiologiya*. 2012; 57(2): 22–30 (In Russian).
16. O'Reilly R.A., Aggeler P.M., Gibbs J.O. Hemorrhagic state due to surreptitious ingestion of bishydroxycoumarin. A detailed case study. *N Engl J Med*. 1962; 267(1): 19–24. DOI: 10.1056/NEJM196207052670105.
17. Andreev N. For the death of the Ulyanians from poisoning with artisanal oil can answer Syzran "Posad". https://73online.ru/r/za_smert_ulyanovcev_ot_otravleniya_kustarnym_maslom_mozhet_otvetit_syzranskiy_posad-72098 (In Russian).
18. Ermakov V.V., Bolochovets M.F. Methodological instructions for the determination of zoocoumarin in animal tissues and blood in bait and preparation (pencoumarin) by chromatographic and spectrophotometric methods. № 1550-76 from 20.12.1976 In *Methods for determining pesticides in food, feed and environment*. Reference publication. Ed. Klisenko M.A. Moscow: Kolos; 1983: 227–30 (In Russian).
19. Spahr J.E., Maul J.S., Rodgers G.M. Superwarfarin Poisoning: A Report of Two Cases and Review of the Literature. *Am J Hematol*. 2007; 82(9): 656–60. DOI: 10.1002/ajh.20784.

20. Othman N., Chan C.K., Lau F.L. The epidemiology of household rodenticides poisoning in Hong Kong and its risk factors for developing coagulopathy. *Hong Kong J Emerg Med.* 2014; 21(6): 339–45. DOI: 10.1177/102490791402100601.
21. Chong Y.-K., Mak T.W.-L. Superwarfarin (Long-Acting Anti-coagulant Rodenticides) Poisoning: from Pathophysiology to Laboratory-Guided Clinical Management. *Clin Biochem Rev.* 2019; 40(4): 175–85. DOI: 10.33176/aacb-19-00029.
22. Goldenberg N.A., Manco-Johnson M.J. Protein C deficiency. *Haemophilia.* 2008; 14(6): 1214–21. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01838.x.
23. Umemura Y., Yamakawa K., Kiguchi T., et al. Design and evaluation of new unified criteria for disseminated intravascular coagulation based on the Japanese Association for acute medicine criteria. *Clin App Thromb Hemost.* 2016; 22(2): 153–60. DOI: 10.1177/1076029615591169.
24. Hayakawa M., Yamakawa K., Kudo D., et al. Optimal Antithrombin Activity Threshold for Initiating Antithrombin Supplementation in Patients With Sepsis-Induced Disseminated Intravascular Coagulation: A Multicenter Retrospective Observational Study. *Clin App Thromb Hemost.* 2018; 24(6): 874–83. DOI: 10.1177/1076029618757346.
25. Saja M.F., Abdo A.A., Sanai F.M., et al. The coagulopathy of liver disease: Does vitamin K help? *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2013; 24(1): 10–7. DOI: 10.1097/MBC.0b013e32835975ed.
26. Roberts J.R., Reigart J.R. Recognition and management of pesticide poisonings. 6th ed. Washington: EPA; 2013: 272.
27. Chen T.W., Deng J.F. A brodifacoum intoxication case of mouthful amount. *Vet Hum Toxicol.* 1986; 22: 488.
28. Donovan J.W., Ballard J.O., Murphy M.J. Brodifacoum therapy with activated charcoal: effect on elimination kinetics. *Vet Hum Toxicol.* 1990; 32: 350.
29. Goldstein J.N., Thomas S.H., Frontiero V., et al. Timing of fresh frozen plasma administration and rapid correction of coagulopathy in warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2006; 37(1): 151–5. DOI: 10.1161/01.STR.0000195047.21562.23.
30. Holland L.L., Brooks J.P. Toward rational fresh frozen plasma transfusion: The effect of plasma transfusion on coagulation test results. *Am J Clin Pathol.* 2006; 126(1): 133–9. DOI: 10.1309/NQXHUG7HND78LFFK.
31. Lee S.B., Manno E.M., Layton K.F., et al. Progression of warfarin-associated intracerebral hemorrhage after INR normalization with FFP. *Neurology.* 2006; 67(7): 1272–4. DOI: 10.1212/01.wnl.0000238104.75563.2f.
32. Makris M., Greaves M., Phillips W.S., et al. Emergency oral anticoagulant reversal: The relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. *Thromb Haemost.* 1997; 77(3): 477–80. DOI: 10.1055/s-0038-1655992.
33. Hellstern P. Production and composition of prothrombin complex concentrates: correlation between composition and therapeutic efficiency. *Thromb Res.* 1999; 95(4, suppl 1): S7–S12.
34. Boulis N.M., Bobek M.P., Schmaier A., et al. Use of factor IX complex in warfarin-related intracranial hemorrhage. *Neurosurgery.* 1999; 45(5): 1113–8.
35. Riess H.B., Meier-Hellmann A., Motsch J., et al. Prothrombin complex concentrate (Octaplex®) in patients requiring immediate reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res.* 2007; 121(1): 9–16. DOI: 10.1016/j.thromres.2007.02.009.
36. Pabinger I., Brenner B., Kalina U., et al. Prothrombin complex concentrate (Beriplex® P/N) for emergency anticoagulation reversal: a prospective multinational clinical trial. *J Thromb Haemost.* 2008; 6(4): 622–31. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.02904.x.
37. Preston F.E., Laidlaw S.T., Sampson B., et al. Rapid reversal of oral anticoagulation with warfarin by a prothrombin complex concentrate (Beriplex): efficacy and safety in 42 patients. *Br J Haematol.* 2002; 116(3): 619–24.
20. Othman N., Chan C.K., Lau F.L. The epidemiology of household rodenticides poisoning in Hong Kong and its risk factors for developing coagulopathy. *Hong Kong J Emerg Med.* 2014; 21(6): 339–45. DOI: 10.1177/102490791402100601.
21. Chong Y.-K., Mak T.W.-L. Superwarfarin (Long-Acting Anti-coagulant Rodenticides) Poisoning: from Pathophysiology to Laboratory-Guided Clinical Management. *Clin Biochem Rev.* 2019; 40(4): 175–85. DOI: 10.33176/aacb-19-00029.
22. Goldenberg N.A., Manco-johnson M.J. Protein C deficiency. *Haemophilia.* 2008; 14(6): 1214–21. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01838.x.
23. Umemura Y., Yamakawa K., Kiguchi T., et al. Design and evaluation of new unified criteria for disseminated intravascular coagulation based on the Japanese Association for acute medicine criteria. *Clin App Thromb Hemost.* 2016; 22(2): 153–60. DOI: 10.1177/1076029615591169.
24. Hayakawa M., Yamakawa K., Kudo D., et al. Optimal Antithrombin Activity Threshold for Initiating Antithrombin Supplementation in Patients With Sepsis-Induced Disseminated Intravascular Coagulation: A Multicenter Retrospective Observational Study. *Clin App Thromb Hemost.* 2018; 24(6): 874–83. DOI: 10.1177/1076029618757346.
25. Saja M.F., Abdo A.A., Sanai F.M., et al. The coagulopathy of liver disease: Does vitamin K help? *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2013; 24(1): 10–7. DOI: 10.1097/MBC.0b013e32835975ed.
26. Roberts J.R., Reigart J.R. Recognition and management of pesticide poisonings. 6th ed. Washington: EPA; 2013: 272.
27. Chen T.W., Deng J.F. A brodifacoum intoxication case of mouthful amount. *Vet Hum Toxicol.* 1986; 22: 488.
28. Donovan J.W., Ballard J.O., Murphy M.J. Brodifacoum therapy with activated charcoal: effect on elimination kinetics. *Vet Hum Toxicol.* 1990; 32: 350.
29. Goldstein J.N., Thomas S.H., Frontiero V., et al. Timing of fresh frozen plasma administration and rapid correction of coagulopathy in warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2006; 37(1): 151–5. DOI: 10.1161/01.STR.0000195047.21562.23.
30. Holland L.L., Brooks J.P. Toward rational fresh frozen plasma transfusion: The effect of plasma transfusion on coagulation test results. *Am J Clin Pathol.* 2006; 126(1): 133–9. DOI: 10.1309/NQXHUG7HND78LFFK.
31. Lee S.B., Manno E.M., Layton K.F., et al. Progression of warfarin-associated intracerebral hemorrhage after INR normalization with FFP. *Neurology.* 2006; 67(7): 1272–4. DOI: 10.1212/01.wnl.0000238104.75563.2f.
32. Makris M., Greaves M., Phillips W.S., et al. Emergency oral anticoagulant reversal: The relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. *Thromb Haemost.* 1997; 77(3): 477–80. DOI: 10.1055/s-0038-1655992.
33. Hellstern P. Production and composition of prothrombin complex concentrates: correlation between composition and therapeutic efficiency. *Thromb Res.* 1999; 95(4, suppl 1): S7–S12.
34. Boulis N.M., Bobek M.P., Schmaier A., et al. Use of factor IX complex in warfarin-related intracranial hemorrhage. *Neurosurgery.* 1999; 45(5): 1113–8.
35. Riess H.B., Meier-Hellmann A., Motsch J., et al. Prothrombin complex concentrate (Octaplex®) in patients requiring immediate reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res.* 2007; 121(1): 9–16. DOI: 10.1016/j.thromres.2007.02.009.
36. Pabinger I., Brenner B., Kalina U., et al. Prothrombin complex concentrate (Beriplex® P/N) for emergency anticoagulation reversal: a prospective multinational clinical trial. *J Thromb Haemost.* 2008; 6(4): 622–31. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.02904.x.
37. Preston F.E., Laidlaw S.T., Sampson B., et al. Rapid reversal of oral anticoagulation with warfarin by a prothrombin complex concentrate (Beriplex): efficacy and safety in 42 patients. *Br J Haematol.* 2002; 116(3): 619–24.

38. Imberti D., Barillari G., Biasioli C., et al. Emergency reversal of anticoagulation with a three-factor prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage. *Blood Transfus.* 2011; 9(2): 148–55. DOI: 10.2450/2011.0065-10.
39. Herzog E., Kaspereit F., Krege W., et al. Four-Factor Prothrombin Complex Concentrate (4F-PCC) Is Superior to Three-Factor Prothrombin Complex Concentrates (3F-PCC) for Reversal of Coumarin Anticoagulation. *Blood.* 2014; 124(21): 1472.
40. Holland L., Warkentin T.E., Refaai M., et al. Suboptimal effect of a three-factor prothrombin complex concentrate (Profilnine-SD) in correcting supratherapeutic international normalized ratio due to warfarin overdose. *Transfusion.* 2009; 49(6): 1171–7. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2008.02080.x.
41. Yuan S., Ferrell C., Chandler W.L. Comparing the prothrombin time INR versus the APTT to evaluate the coagulopathy of acute trauma. *Thromb Res.* 2007; 120(1): 29–37. DOI: 10.1016/j.thromres.2006.07.002.
42. Makris M., Van Veen J.J. Three or four factor prothrombin complex concentrate for emergency anticoagulation reversal? *Blood transfus.* 2011; 9(2): 117–9. DOI: 10.2450/2011.0111-10.
43. Blacker D.J. Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. *Med J Aust.* 2005; 182(7): 365.
44. Negrier C., Gomperts E., Oldenburg J. The history of FEIBA: a lifetime of success in the treatment of haemophilia complicated by an inhibitor. *Haemophilia.* 2006; 12(S5): 4–13.
45. Skolnick B.E., Mathews D.R., Khutoryansky N.M., et al. Exploratory study on the reversal of warfarin with rFVIIa in healthy subjects. *Blood.* 2010; 116(5): 693–701. DOI: 10.1182/blood-2009-11-253492.
46. Sørensen B., Johansen P., Nielsen G.L., et al. Reversal of the International Normalized Ratio with recombinant activated factor VII in central nervous system bleeding during warfarin thromboprophylaxis: clinical and biochemical aspects. *Blood Coagul Fibrinol.* 2003; 14(5): 469–77. DOI: 10.1097/00001721-200307000-00007.
47. Галстян Г.М. Применение концентратов протромбинового комплекса по утвержденным и неутвержденным показаниям: новые перспективы старых препаратов. *Гематол трансфузиол.* 2018; 63(1): 78–91. DOI: 10.25837/HAT.2018.30.1.008.
48. Schulman S., Furie B. How I treat poisoning with vitamin K antagonists. *Blood.* 2015; 125(3): 438–42. DOI: 10.1182/blood-2014-08-597781.
49. James D.F. Clinical studies on dicumarol hypoprothrombinemia and vitamin K preparations. *Arch Intern Med.* 1949; 83(6): 632–56.
50. Udall J.A. Don't Use the Wrong Vitamin K. *Calif Med.* 1970; 112(4): 65–7.
51. Dart R. *Medical Toxicology.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004: 1914.
52. Переслегина И.О., Дубровина Т.С., Зотова С.Н. Клинический случай отравления собаки антикоагулянтным родентицидом. *Ветеринария и кормление.* 2018; (5): 48–50. DOI: 10.30917/att-vk-1814-9588-2018-5-17.
53. Watson H.G., Baglin T., Laidlaw S.L., et al. A comparison of the efficacy and rate of response to oral and intravenous Vitamin K in reversal of over-anticoagulation with warfarin. *Br J Haematol.* 2001; 115(1): 145–9. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.03070.x.
54. DeZee K.J., Shimeall W.T., Douglas K.M., et al. Treatment of excessive anticoagulation with phytonadione (vitamin K): A meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2006; 166(4): 391–7. DOI: 10.1001/391.
55. Nee R., Doppenschmidt D., Donovan D.J., et al. Intravenous versus subcutaneous vitamin K1 in reversing excessive oral anticoagulation. *Am J Cardiol.* 1999; 83(2): 286–8. DOI: 10.1016/S0002-9149(98)00842-X.
38. Imberti D., Barillari G., Biasioli C., et al. Emergency reversal of anticoagulation with a three-factor prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage. *Blood Transfus.* 2011; 9(2): 148–55. DOI: 10.2450/2011.0065-10.
39. Herzog E., Kaspereit F., Krege W., et al. Four-Factor Prothrombin Complex Concentrate (4F-PCC) Is Superior to Three-Factor Prothrombin Complex Concentrates (3F-PCC) for Reversal of Coumarin Anticoagulation. *Blood.* 2014; 124(21): 1472.
40. Holland L., Warkentin T.E., Refaai M., et al. Suboptimal effect of a three-factor prothrombin complex concentrate (Profilnine-SD) in correcting supratherapeutic international normalized ratio due to warfarin overdose. *Transfusion.* 2009; 49(6): 1171–7. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2008.02080.x.
41. Yuan S., Ferrell C., Chandler W.L. Comparing the prothrombin time INR versus the APTT to evaluate the coagulopathy of acute trauma. *Thromb Res.* 2007; 120(1): 29–37. DOI: 10.1016/j.thromres.2006.07.002.
42. Makris M., Van Veen J.J. Three or four factor prothrombin complex concentrate for emergency anticoagulation reversal? *Blood transfus.* 2011; 9(2): 117–9. DOI: 10.2450/2011.0111-10.
43. Blacker D.J. Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. *Med J Aust.* 2005; 182(7): 365.
44. Negrier C., Gomperts E., Oldenburg J. The history of FEIBA: a lifetime of success in the treatment of haemophilia complicated by an inhibitor. *Haemophilia.* 2006; 12(S5): 4–13.
45. Skolnick B.E., Mathews D.R., Khutoryansky N.M., et al. Exploratory study on the reversal of warfarin with rFVIIa in healthy subjects. *Blood.* 2010; 116(5): 693–701. DOI: 10.1182/blood-2009-11-253492.
46. Sørensen B., Johansen P., Nielsen G.L., et al. Reversal of the International Normalized Ratio with recombinant activated factor VII in central nervous system bleeding during warfarin thromboprophylaxis: clinical and biochemical aspects. *Blood Coagul Fibrinol.* 2003; 14(5): 469–77. DOI: 10.1097/00001721-200307000-00007.
47. Galstyan G.M. Label and off-label applications of prothrombin complex concentrates. New perspectives of old drugs. *Gematologiya i transfusiologiya.* 2018; 63(1): 78–91 (In Russian). DOI: 10.25837/HAT.2018.30..1..008.
48. Schulman S., Furie B. How I treat poisoning with vitamin K antagonists. *Blood.* 2015; 125(3): 438–42. DOI: 10.1182/blood-2014-08-597781.
49. James D.F. Clinical studies on dicumarol hypoprothrombinemia and vitamin K preparations. *Arch Intern Med.* 1949; 83(6): 632–56.
50. Udall J.A. Don't Use the Wrong Vitamin K. *Calif Med.* 1970; 112(4): 65–7.
51. Dart R. *Medical Toxicology.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004: 1914.
52. Pereslegina I.O., Dubrovina T.S., Zotova S.N. Poisoning of the dog with anticoagulant rodenticide: a clinical case. *Veterinaria i kormlenie.* 2018; (5): 48–50. DOI: 10.30917/att-vk-1814-9588-2018-5-17 (In Russian).
53. Watson H.G., Baglin T., Laidlaw S.L., et al. A comparison of the efficacy and rate of response to oral and intravenous Vitamin K in reversal of over-anticoagulation with warfarin. *Br J Haematol.* 2001; 115(1): 145–9. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.03070.x.
54. DeZee K.J., Shimeall W.T., Douglas K.M., et al. Treatment of excessive anticoagulation with phytonadione (vitamin K): A meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2006; 166(4): 391–7. DOI: 10.1001/391.
55. Nee R., Doppenschmidt D., Donovan D.J., et al. Intravenous versus subcutaneous vitamin K1 in reversing excessive oral anticoagulation. *Am J Cardiol.* 1999; 83(2): 286–8. DOI: 10.1016/S0002-9149(98)00842-X.

56. Hou Y.C., Lin J.L., Huang W.H., et al. Outcomes of patients with acetaminophen-associated toxic hepatitis at a far east poison center. SpringerPlus. 2013; 2(1): 1–7. DOI: 10.1186/2193-1801-2-674.
57. Basic report 35205. Stinging nettles, blanched (Northern Plains Indians). National Nutrient Database for Standard Reference Legacy. USDA website. <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/foods/show/306720>. 2018.
58. Bauman H., Perez J. Food as Medicine: Stinging Nettle (*Urtica dioica*, Urticaceae). HerbalEGram. 2018; 15(7).

Информация об авторах

Галстян Геннадий Мартинович*, доктор медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: gengalst@gmail.com. тел.: +7 (495) 612-48-59. 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

Давыдкин Игорь Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой и клиникой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, проректор по научной работе ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор НИИ гематологии СамГМУ, e-mail: dagi2006@rambler.ru; тел.: +7 (846) 333-61-35. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0645-7645>

Николаева Анна Сергеевна, заведующая гематологическим отделением ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В. Д. Середавина», e-mail: elufann@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3185-7934>

Вехова Наталья Ивановна, заведующая отделением токсикологии ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В. Д. Середавина»; главный внештатный специалист по токсикологии Министерства здравоохранения Самарской области, e-mail: VehovaNI@sokb.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1032-9083>

Павлова Жанна Евгеньевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением острых отравлений ГБУЗ СО «Тольяттинская городская клиническая больница № 1», e-mail: D.medic@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4264-5718>

Пonomarenko Игнат Сергеевич, заведующий отделением токсикологии ГУЗ «Ульяновский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи»; главный внештатный специалист-токсиколог министерства здравоохранения Ульяновской области, e-mail: ponomarenko.ignat@mail.ru; тел.: +7 (8422) 44-49-87. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9352-7765>

Клебанова Елизавета Евгеньевна, врач отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: klebanova.liza@yandex.ru; тел.: +7 (495) 612-48-59. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8141-9422>

56. Hou Y.C., Lin J.L., Huang W.H., et al. Outcomes of patients with acetaminophen-associated toxic hepatitis at a far east poison center. SpringerPlus. 2013; 2(1): 1–7. DOI: 10.1186/2193-1801-2-674.
57. Basic report 35205. Stinging nettles, blanched (Northern Plains Indians). National Nutrient Database for Standard Reference Legacy. USDA website. <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/foods/show/306720>. 2018.
58. Bauman H., Perez J. Food as Medicine: Stinging Nettle (*Urtica dioica*, Urticaceae). HerbalEGram. 2018; 15(7).

Information about the authors

Gennadiy M. Galstyan*, Dr. Sci. (Med.), Head of the Resuscitation and Intensive Care Unit, National Research Center for Hematology, e-mail: gengalst@gmail.com, tel.: +7 (495) 612-48-59. 125167, Moscow, Novyy Zыkovskiy proezd, 4. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

Igor L. Davydkin, Dr. Sci. (Med.), professor, Vice-rector for Reseach work, the Head of the Department and Clinics of Hospital Therapy. Director of Scientific Research Institute of Hematology, Samara State Medical University, e-mail: dagi2006@rambler.ru; tel.: +7 (846) 333-61-35. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0645-7645>

Anna S. Nikolaeva, Head of hematology Department, Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, e-mail: elufann@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3185-7934>

Natalya I. Vekhova, Head of toxicology Department, Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, Chief external specialist in toxicology of the Ministry of Health of the Samara region, e-mail: VehovaNI@sokb.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1032-9083>

Zhanna E. Pavlova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of acute poisoning, Tolyatti city clinical hospital № 1, e-mail: D.medic@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4264-5718>

Ignat S. Ponomarenko, Head of toxicology Department, Ulyanovsk Regional Clinical Center of Specialized types of medical care named after E.M. Chuchkalov, Chief external specialist in toxicology of the Ministry of Health of the Ulyanovsk Region, e-mail: ponomarenko.ignat@mail.ru; тел.: +7 (8422) 44-49-87. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9352-7765>

Elizaveta E. Klebanova, Physician, Resuscitation and Intensive Care Unit, National Research Center for Hematology, e-mail: klebanova.liza@yandex.ru; тел.: +7 (495) 612-48-59. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8141-9422>

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

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 19.01.2020

Принята к печати: 17.03.2020

Valery G. Savchenko, Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Professor, Head of the National Research Center for Hematology,
e-mail: director@blood.ru.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

*** Corresponding author**

Received 19 Jan 2020

Accepted 17 Mar 2020

БОЛЕЗНЬ ТЯЖЕЛЫХ ЦЕПЕЙ- μ В СОЧЕТАНИИ С СИСТЕМНЫМ АМИЛОИДОЗОМ И НЕАМИЛОИДНЫМИ ДЕПОЗИТАМИ. ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ

Охота В. К.*, Рыжко В. В., Ковригина А. М., Шуплецова И. А., Соболева Н. П., Грибанова Е. О.

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Болезни тяжелых цепей (БТЦ) представляют собой редкие В-клеточные лимфопролиферативные заболевания, не имеющие классической клинической картины. Характерной особенностью является секреция фрагментов тяжелых цепей различных изотипов иммуноглобулинов. В настоящее время известно четыре варианта заболеваний: μ , γ , α и δ .

Цель. Описание клинического наблюдения БТЦ- μ , скрывавшейся под маской системного амилоидоза, и связанные с этим трудности первичной диагностики.

Основные сведения. Представлен редкий клинический случай БТЦ- μ в сочетании с системным амилоидозом (амилоидоз легких цепей (light chain amyloidosis — AL) и транстиретиновый амилоидоз (transthyretin amyloidosis — ATTR) и неамилоидными депозитами у больного 64 лет. Тяжесть состояния была обусловлена хронической сердечной недостаточностью, полинейропатией. При обследовании был установлен диагноз «Макроглобулинемия Вальденстрема». Диагностировать амилоидоз не удалось. Проводилась иммунохимиотерапия по программе RB (ритуксимаб и бендамустин). Эффект терапии был минимальным и кратковременным. Состояние больного прогрессивно ухудшалось, и он умер вследствие острой сердечно-сосудистой недостаточности. Основным диагнозом был пересмотрен в пользу БТЦ- μ . При аутопсии было обнаружено распространенное амилоидное и неамилоидное поражение органов и тканей.

Ключевые слова: болезнь тяжелых цепей, амилоидоз, рестриктивная кардиомиопатия, полинейропатия, иммунофиксация

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Благодарность: выражаем искреннюю благодарность за помощь в исследовании аутопсийного материала сотрудникам кафедры патологической анатомии Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова д.м.н., проф. Байкову В.В. и к.м.н. Кузнецовой И.А.

Для цитирования: Охота В.К., Рыжко В.В., Ковригина А.М., Шуплецова И.А., Соболева Н.П., Грибанова Е.О. Болезнь тяжелых цепей- μ в сочетании с системным амилоидозом и неамилоидными депозитами. Трудности диагностики и терапии. Гематология и трансфузиология. 2020; 65(2): 190–207. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-2-190-207>

μ-HEAVY CHAIN DISEASE ASSOCIATED WITH SYSTEMIC AMYLOIDOSIS AND NON-AMYLOID DEPOSITS. DIFFICULTIES IN DIAGNOSIS AND THERAPY

Okhota V. K.*, Ryzhko V. V., Kovrigina A. M., Shupletsova I. A., Soboleva N. P., Gribanova E. O.

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

ABSTRACT

Introduction. Heavy-chain diseases (HCDs) are rare B-cell lymphoproliferative diseases that do not have a classical clinical picture. A characteristic feature of this disease is the secretion of fragmented heavy chains of various immunoglobulin isotypes. Currently, there are four known variants of this disease: μ , γ , α , and δ .

Aim. To describe the clinical observation of μ -HCD, hidden under the mask of systemic amyloidosis, and the associated difficulties of primary diagnosis.

Main Findings. A rare clinical case of μ -HCD in combination with systemic amyloidosis (light chain amyloidosis-AL), transthyretin amyloidosis (transthyretin amyloidosis-ATTR), and non-amyloid deposits in a 64-year-old patient is presented. The severity of the condition was due to the clinical picture of chronic heart failure, polyneuropathy. Upon examination, Waldenström's macroglobulinemia was diagnosed while a diagnosis of amyloidosis was not established. Immuno-chemotherapy was performed under the RB program (rituximab and bendamustine). The effect of the therapy was minimal and short-term. The patient's condition progressively worsened, and the patient died due to acute cardiovascular failure. The main diagnosis was revised in favor of μ -HCD. The autopsy revealed widespread amyloid and non-amyloid lesions of organs and tissues.

Keywords: heavy chain disease, amyloidosis, restrictive cardiomyopathy, polyneuropathy, immunofixation

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest

Financial disclosure: the study had no sponsorship

Acknowledgment: we express our sincere gratitude to Dr. V.V. Baykov and Dr. I.A. Kuznetsova working at the Department of Pathological Anatomy of the Pavlov First State Medical University of St. Petersburg for their assistance in investigating autopsy materials.

For citation: Okhota V.K., Ryzhko V.V., Kovrigina A.M., Shupletsova I.A., Soboleva N.P., Gribanova E.O. μ -Heavy chain disease associated with systemic amyloidosis and non-amyloid deposits. Difficulties in diagnosis and therapy. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2020; 65(2): 190–207 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-2-190-207>

Введение

Болезни тяжелых цепей (БТЦ) — это редкие клональные В-клеточные заболевания из группы парапротеинемических гемобластозов, характерной особенностью которых является присутствие в сыворотке крови и/или моче структурно дефектных Н-цепей иммуноглобулинов, лишенных большей части Fd-фрагмента, т.е. части Н-цепи, входящей в состав Fab-фрагмента молекулы иммуноглобулина [1, 2]. Клиническое течение болезней тяжелых цепей варьирует от асимптоматического до крайне агрессивного. Прогностические

факторы риска до настоящего времени не определены, стандартная терапия не разработана [3].

Молекулы нормальных иммуноглобулинов состоят из двух типов полипептидных цепей — тяжелой (H — heavy) и легкой (L — light). Мономерный иммуноглобулин содержит две H- и две L-цепи. Каждая из тяжелых и легких цепей имеет в своем составе константные (C — constant) и переменные (V — variable) домены. Выделяют 5 основных изотипов H-цепей — μ , γ , α , δ и ϵ , и в зависимости от их

структуры существует 5 классов молекул иммуноглобулинов (Ig) — IgM, IgG, IgA, IgD и IgE (латинские буквы в названии иммуноглобулинов соответствуют греческим в обозначении изотипов H-цепей). Существует два типа легких цепей — κ и λ [4].

Синтез иммуноглобулинов значительно отличается от синтеза других белков. Каждая тяжелая цепь иммуноглобулина кодируется четырьмя генами, которые находятся на 14-й хромосоме. Каждая легкая цепь кодируется группой из трех различных генов. Гены легкой цепи κ расположены на 2-й хромосоме, гены легкой цепи λ — на 22-й. Варибельные (V) и константные (C) области молекул иммуноглобулинов кодируются разными группами генов. В процессе синтеза иммуноглобулинов после окончания трансляции и посттрансляционного процессинга тяжелые и легкие цепи взаимодействуют между собой и образуют нековалентные связи, в результате чего происходит сборка четырехцепочечной молекулы, содержащей две тяжелые (H) и две легкие (L) цепи [4].

В зависимости от класса иммуноглобулина (G, A, M и D) существует четыре варианта заболевания: α, γ, μ и δ. БТЦ IgE не описана, однако нельзя исключить ее существования. Клинически и морфологически все варианты заболевания различны между собой, но схожи продукцией тяжелой цепи, не способной связывать легкие κ и λ цепи [1, 5]. В таблице 1 представлены основные иммунофенотипические характеристики опухолевых клеток при разных вариантах БТЦ.

Таблица 1. Иммунофенотипические характеристики опухолевых клеток при разных вариантах БТЦ [6]

Table 1. Immunophenotypic characteristics of tumor cells in different variants of heavy chain disease [6]

| | Тип тяжелой цепи Type of heavy chain | Фенотип опухолевых клеток Tumor cell phenotype |
|--------------------------------|---|--|
| БТЦ-α α-heavy chain disease | IgA Immunoglobulin A | Пан-В-клеточные антигены+ Pan-B-cell antigens CD138+ CD5- CD10- CD20- |
| БТЦ-γ γ-heavy chain disease | IgG Immunoglobulin G | CD19+ CD20+ Mum1/IRF4+CD38+ CD138+ CD5- CD10- |
| БТЦ-μ μ-heavy chain disease | IgM Immunoglobulin M | CD19+ CD20+ CD38+ каппа-light chain + (редко) CD5+ (редко) |

Примечание. Каппа-light chain — свободная легкая цепь-каппа; Mum1/IRF4 — Multiple myeloma 1/Interferon Regulatory Factor 4 protein; CD — clusters of differentiation.

БТЦ-α (синоним — иммунопролиферативное заболевание тонкой кишки, IPSID — immunoproliferative small intestinal disease) — вариант MALT-лимфомы (mucosa-associated lymphoid tissue) [1]. БТЦ-α чаще называют средиземноморской лимфомой, которая впервые была описана в 1968 г. [7], с тех пор в литературе упоминается более 400 случаев [1]. Заболевание подразделяют на три формы в зависимости от локализации поражения: гастроинтестинальную, респираторную и лимфоидную. В подавляющем большинстве случаев встречается именно гастроинтестинальная форма, более известная как иммунопролиферативное заболевание тонкого кишечника. В таких случаях в собственной пластинке слизистой оболочки тонкой кишки отмечается выраженный плазмноклеточный инфильтрат с примесью лимфоцитов, могут присутствовать лимфоэпителиальные поражения, характерные для MALT-лимфомы. Возможна трансформация в диффузную В-крупноклеточную лимфому [8]. Костный мозг при БТЦ-α, как правило, в процесс не вовлечен [9].

Болезнь поражает преимущественно детей и молодых людей в возрасте от 10 до 35 лет из группы низкого социального статуса. Клиническая картина характеризуется потерей веса, диареей, длительными болями в животе, мальабсорбцией, а в тяжелых случаях — кишечной непроходимостью и асцитом [10].

БТЦ-γ, или болезнь Франклина, получила название от имени впервые описавшего ее в 1964 г. врача [11]. Всего известно около 130 случаев заболевания [1]. В равной степени встречается у мужчин и женщин, средний возраст заболевших 68 лет [12–14]. Классические проявления БТЦ-γ включают генерализованную лимфаденопатию (34% случаев), спленомегалию (30%) и вовлечение костного мозга (30%). Клиническая картина чаще всего напоминает лимфоплазмочитарную лимфому, реже — лимфому Ходжкина и неходжкинские лимфомы. Часть описанных случаев ассоциирована с аутоиммунными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит, аутоиммунная гемолитическая анемия и идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура [15, 16]. Морфологическая картина гетерогенна, некоторые случаи напоминают лимфому из клеток маргинальной зоны. Наиболее часто в лимфатических узлах выявляют полиморфную инфильтрацию лимфоцитами, плазмочитоидными лимфоцитами, плазматическими клетками, иммунобластами, гистиоцитами и эозинофилами, что может напоминать лимфому Ходжкина или ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому. В других случаях преобладают плазматические клетки, что напоминает плазмочитому. При иммунофенотипировании, как правило, не определяют экспрессию легких цепей [17].

Jan Van Keer и соавт. [18] в 2016 г. описали два клинических случая БТЦ-α и БТЦ-γ, которые протекали

без признаков опухолевой пролиферации, в результате чего авторы предположили возможность существования БТЦ, протекающей как моноклональная гаммапатия неясного значения.

БТЦ- μ является одним из редчайших вариантов болезни тяжелых цепей, в настоящее время известно около 40 случаев. В 1969 и 1970 гг. F. A. Forte и H. S. Ballard [19, 20] независимо друг от друга впервые описали два случая БТЦ- μ . Оба больных были мужчинами, возраст их был 58 и 59 лет, у обоих были выраженные боли в суставах.

При БТЦ- μ в центральной части N-концевого участка μ -цепи иммуноглобулина происходит разрыв. В результате молекула иммуноглобулина теряет часть варибельного домена (VH) и большую часть первого константного домена (CH1), которые способны присоединять соответствующую легкую цепь. В нормальных условиях при отсутствии ассоциированной легкой цепи тяжелая цепь иммуноглобулина подвергается протеасомной деградации [21]. Поскольку разрыв в области N-концевого участка μ -цепи иммуноглобулина приводит к утрате участка, обеспечивающего связь с протеасомой, деградация тяжелой цепи становится невозможной [22]. Таким образом, патологическая μ -цепь секретируется и циркулирует в крови. Синтез легких цепей при этом не нарушен, одновременно происходит секреция моноклональных свободных легких цепей (белок Бенс-Джонса). В результате чего при БТЦ- μ можно обнаружить белок Бенс-Джонса.

Большинство заболевших — это белые мужчины, медиана возраста которых — 58 лет. Этиология и заболеваемость БТЦ- μ неизвестны [12]. Заболевание клинически и морфологически схоже с хроническим лимфоцитарным лейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов. Вместе с тем, описаны случаи, протекавшие с клинической картиной диффузной В-крупноклеточной лимфомы, лимфоплазмочитарной лимфомы, множественной миеломы, макроглобулинемии Вальденстрема [1, 3]. Встречаются единичные описания БТЦ- μ в сочетании с системной красной волчанкой [23]. Как правило, в костном мозге обнаруживают плазматические клетки с вакуолизированной цитоплазмой и примесь мелких округлых лимфоцитов [3, 5]. Пик моноклонального белка на электрофорограмме наблюдают в половине случаев. У большей части больных выявляется протеинурия Бенс-Джонса, преимущественно к-типа, экскреция легкой цепи λ встречается реже [24]. Почти у всех больных имеется спленомегалия, а гепатомегалия выявляется у трети больных. У 40% больных заболевание протекает с периферической лимфаденопатией [1, 12].

БТЦ- μ в разные годы диагностировали в США, Японии, Италии, Германии, Великобритании и Кот-д'Ивуаре [23, 25–29]. J. Vonhomme и соавт. в 1974 г. описали 45-летнего больного с симптомами опухоле-

вой интоксикации, анемией, внутрибрюшной лимфаденопатией, спленомегалией, у которого в костном мозге была выявлена лимфоплазмочитарная инфильтрация, а в сыворотке и моче обнаружена μ -тяжелая цепь [25].

M. Witzens и соавт. [26] наблюдали 66-летнего больного с БТЦ- μ , гиперглобулинемией и положительной пробой Кумбса. Заболевание протекало с глубокой анемией, умеренной спленомегалией при отсутствии лимфаденопатии. В костном мозге была картина миелодисплазии.

Разнообразие представленных случаев свидетельствует об отсутствии классической клинической картины заболевания, которое может протекать наподобие различных гематологических опухолей или быть с ними ассоциированным, нередко является случайной находкой.

Известно о трех случаях несекретирующей формы БТЦ- μ , когда диагноз был установлен на основании обнаружения μ -цепи в цитоплазме плазматических клеток с помощью реакции иммунофлуоресценции [24, 30, 31].

Есть наблюдения БТЦ- μ , протекавшей как моноклональная гаммапатия. D. L. Wahner-Roedler и соавт. [27] описали больного БТЦ- μ , которого наблюдали в течение 4 лет до появления панцитопении, гепатоспленомегалии и забрюшинной лимфаденопатии. В результате лечения циклофосфамидом, винкристином и преднизолоном удалось достичь улучшения состояния, однако через год констатировали трансформацию опухоли в крупноклеточную лимфому.

В лечении БТЦ- μ в разное время применялись режимы химиотерапии с включением в схемы антрациклиновых и алкилирующих агентов в сочетании с глюкокортикостероидными гормонами. A. Maeda и соавт. [32] описали 5-летнее наблюдение за больной БТЦ- μ , получавшей химиотерапию флударабином, затем циклофосфамидом в течение 2 лет. Позже у нее обнаружили опухоль правой молочной железы. Гистологическая картина биоптата была характерной для диффузной В-крупноклеточной лимфомы, а при иммуногистохимическом исследовании клетки опухоли были позитивны на цитоплазматическую μ -цепь.

БТЦ- δ является самой редкой патологией. Описан единственный случай, когда у больной была диагностирована множественная миелома на основании плазматической инфильтрации костного мозга и остеолитических очагов в костях черепа, но при иммунохимическом исследовании в сыворотке крови обнаружили δ -тяжелую цепь, не ассоциированную ни с κ -, ни с λ -легкими цепями. Диагноз был изменен на БТЦ- δ , протекавшей с клинической картиной множественной миеломы [33]. Краткая сравнительная характеристика БТЦ представлена в таблице 2.

Таблица 2. Клинические характеристики вариантов болезни тяжелых цепей [5]
Table 2. Clinical characteristics of different types of heavy chain disease [5]

| Клинические характеристики <i>Clinical characteristics</i> | БТЦ-α <i>α-heavy chain disease</i> | БТЦ-γ <i>γ-heavy chain disease</i> | БТЦ-μ <i>μ-heavy chain disease</i> |
|---|--|---|--|
| Встречаемость <i>Incidence</i> | Редко <i>Rare</i> | Очень редко <i>Very rare</i> | Очень редко <i>Very rare</i> |
| Возраст, лет <i>Age, years</i> | <30 | 60–70 | 50–60 |
| Распространенность <i>Demographics</i> | Средиземноморье <i>Mediterranean region</i> | Повсеместно <i>Worldwide</i> | Повсеместно <i>Worldwide</i> |
| Тип парапротеина <i>Monoclonal protein</i> <i>Type of paraprotein</i> | Иммуноглобулин А <i>Immunoglobulin A</i> | Иммуноглобулин G <i>Immunoglobulin G</i> | Иммуноглобулин М <i>Immunoglobulin M</i> |
| Фаза моноклональной гаммапатии <i>Monoclonal gammopathy phase</i> | Нет <i>No</i> | Возможно <i>Possible</i> | Возможно <i>Possible</i> |
| Экскреция легких цепей <i>Urine light chain</i> <i>Light chain excretion</i> | Нет <i>No</i> | Нет <i>No</i> | Да <i>Yes</i> |
| Поражение <i>Localization</i> | Тонкий кишечник, мезентериальные лимфатические узлы <i>Small intestine, mesenteric nodes</i> | Лимфатические узлы, костный мозг, селезенка <i>Nodes, bone marrow, spleen</i> | Лимфатические узлы, костный мозг, печень и селезенка <i>Nodes, bone marrow, liver and spleen</i> |
| Морфология <i>Pathology</i> | Экстранодальная лимфома из клеток маргинальной зоны <i>Extranodal marginal zone lymphoma</i> | Лимфоплазмочитарная лимфома <i>Lymphoplasmocytoid lymphoma</i> | ХЛЛ/лимфома из малых лимфоцитов <i>Chronic lymphocytic leukemia/Small lymphocytic lymphoma</i> |
| Ассоциированные заболевания <i>Associated diseases</i> | Инфекция, синдром мальабсорбции <i>Infection, malabsorption syndrome</i> | Аутоиммунные заболевания <i>Autoimmune diseases</i> | — |
| Терапия <i>Treatment</i> | Антибиотикотерапия, химиотерапия <i>Antibiotics, chemotherapy</i> | Химиотерапия <i>Chemotherapy</i> | Химиотерапия <i>Chemotherapy</i> |

Примечание. ХЛЛ — хронический лимфоцитарный лейкоз.

Note. CLL — chronic lymphocytic leukemia.

Нами описан клинический случай БТЦ-μ со следовой моноклональной секрецией IgM, экскрецией легкой цепи λ, лимфоплазмочитарной инфильтрацией костного мозга, мутацией в гене *MYD88*+, системным амилоидозом и неамилоидными депозитами в органах и тканях.

Целью работы является описание клинического наблюдения БТЦ-μ, скрывавшейся под маской системного амилоидоза, и связанные с этим трудности первичной диагностики.

Клиническое наблюдение

Больной П., 64 лет. В апреле 2017 г. у него впервые возникли боли в голеностопных и коленных суставах, парестезии кистей, стоп и голеней по типу «перчаток» и «гольф». В июне того же года появились отеки нижних конечностей, асцит и одышка при умеренной физической нагрузке. Зимой 2018 г. был дважды госпитализирован в стационары г. Москвы и Московской области, где были выявлены периферическая лимфаденопатия, анасарка (двусторонний плевральный выпот и асцит). Выполнены плевроцентез и лапароцентез.

Клетки плеврального выпота были представлены преимущественно лимфоцитами. Протоочная цитометрия для определения фенотипа лимфоцитов не проводилась. При гистологическом исследовании биоптата шейного лимфатического узла рисунок строения узла был стерт, отмечался склероз капсулы, атрофия и липоматоз медуллярного слоя. Изменения были расценены как реактивный лимфаденит. Методами инструментального обследования органов грудной клетки, брюшной полости, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой и эндокринной систем были исключены онкологические заболевания. Результаты исследования альфа-фетопротеина, простатспецифического антигена, раково-эмбрионального антигена были отрицательными. Содержание ревматоидного фактора было в пределах нормы. При электронейромиографии было обнаружено грубое аксонально-демиелинизирующее поражение чувствительных и двигательных периферических нервных волокон верхних и нижних конечностей. Больной на протяжении 30 лет страдал циклотимией, по поводу чего постоянно получал терапию,

в том числе карбамазепином. Был выписан с диагнозом: «Лекарственная болезнь».

В марте 2018 г. поступил в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. При поступлении состояние было тяжелым, предъявлял жалобы на одышку, онемение кистей и голеней, стоп. При осмотре были обнаружены увеличенные подчелюстные лимфатические узлы, васкулитоподобные высыпания на коже предплечий, плеч и живота, отеки нижних конечностей до середины бедер. При аускультации легких с обеих сторон на фоне ослабленного дыхания выслушивались незвучные влажные хрипы. Перкуторно определялось двустороннее притупление легочного звука ниже угла лопатки. Отмечалась ортостатическая гипотония — АД 100/70 мм рт. ст. в положении лежа и 80/60 мм рт. ст. в положении сидя. Сердечные тоны были приглушены, ритм был правильным, частота сердечных сокращений — 90 уд./мин. Живот увеличен в размерах за счет асцита. Суточный диурез составлял 800–900 мл.

В гемограмме определяли: нормальную концентрацию гемоглобина — 124 г/л, незначительное увеличение количества тромбоцитов 369×10^9 /л, лейкоциты $8,2 \times 10^9$ /л, нормальную лейкоцитарную формулу и увеличение СОЭ до 33 мм/ч. В биохимическом анализе крови общий белок, альбумин, глобулин, печеночные трансаминазы были в пределах нормы. Концентрация азота мочевины была 4,6 ммоль/л, повышены активности лактатдегидрогеназы — 522 ед/л, щелочной фосфатазы 136 ед/л и гамма-глутамилтранспептидазы — 55,4 ед/л. В коагулограмме активированное частичное тромбопластиновое время — 28,2 с, протромбин по Квику — 87%, активность антитромбина III — 113%, агрегация тромбоцитов с АДФ — 73%, гиперфибриногенемия 6,6 г/л. Относительная плотность мочи была выше нормы — 1,035, протеинурия составляла 1,0 г/л, проба на уробилиноген была положительной. Обращало на себя внимание увеличение концентраций сердечных маркеров: тропонина и NT-proBNP — 0,18 мг/мл и 10 734 пг/мл соответственно.

На электрокардиограмме были зарегистрированы: низкая амплитуда в стандартных отведениях, признаки гипертрофии левого предсердия (митральный зубец P), атриовентрикулярная блокада I степени. При эхокардиографии визуализировались гидроперикард, дилатация обоих предсердий, правого желудочка и легочной артерии, толщина межжелудочковой перегородки — 23 мм (норма — до 12 мм), толщина стенки левого желудочка — 22 мм (норма — до 11 мм), фракция выброса левого желудочка составила 31%, систолическое давление в легочной артерии — 35 мм рт. ст. Обнаруженные изменения свидетельствовали о рестриктивной кардиомиопатии, протекавшей с клинической картиной сердечной недостаточности. Внутригрудная, внутрибрюшная и забрюшинная лимфаденопатия, двусторонний гидроторакс, гепато-

мегалия были подтверждены результатами компьютерной томографии и ультразвукового исследования. Размеры селезенки были 120 × 50 мм.

В сыворотке крови на фоне гипогаммаглобулинемии были выявлены следовая секреция моноклонального иммуноглобулина МЛ, увеличение количества СЛЦ-λ до 868 мг/л. Экскреция белка Бенс-Джонса λ-типа составляла 0,24 г/л, суммарная экскреция — 0,1 г при суточном диурезе 0,41 л. Концентрация β2-микроглобулина была увеличена до 4,45 мг/л.

В костном мозге были плазматические клетки с вакуолизированной цитоплазмой (рис. 1), умеренная очагово-диффузная инфильтрация, представленная мелкими лимфоидными клетками, клетками с лимфоплазмоцитной морфологией и зрелыми плазматическими клетками (рис. 2 А и Б). Иммунофенотип клеток лимфоплазматической инфильтрации отображен на рисунке 3. Характеристики примененных в исследовании антител указаны в таблице 3. Лимфоциты были представлены фенотипом: CD19+CD20+CD22+CD81+CD200+CD79b-CD5-CD23-k/λ-, плазматические клетки CD45+CD38+CD138+CD19+CD56-CD27+CD81+CD117-cytλ+. Обнаружена мутация p. L625P в гене MYD88.

Таблица 3. Характеристики антител, примененных в исследовании
Table 3. Characteristics of antibodies used in the study

| Антитело <i>Antibody</i> | Производитель, страна <i>Manufacturer, Country</i> | Клон <i>Clone</i> |
|-----------------------------|---|----------------------|
| CD20 | Dako, Дания <i>Dako, Denmark</i> | L-26 |
| CD3 | Leica, Великобритания <i>Leica, Great Britain</i> | NCL-L-CD3-565 |
| CD10 | Leica, Великобритания <i>Leica, Great Britain</i> | 4B12 |
| CD19 | Leica, Великобритания <i>Leica, Great Britain</i> | LE-CD19 |
| CD56 | Dako, Дания <i>Dako, Denmark</i> | 123C3 |
| CD138 | Epitomics, США <i>Epitomics, USA</i> | EP201 |
| VS38c | Dako, Дания <i>Dako, Denmark</i> | VS38c |
| IgM | Dako, Дания <i>Dako, Denmark</i> | R1/69 |
| IgG | Dako, Дания <i>Dako, Denmark</i> | Polyclonal |
| IgA | Dako, Дания <i>Dako, Denmark</i> | Polyclonal |
| Cyclin D1 | Cell Marque, США <i>Cell Marque, USA</i> | SP4 |
| Kappa | Dako, Дания <i>Dako, Denmark</i> | Polyclonal |
| Lambda | Dako, Дания <i>Dako, Denmark</i> | Polyclonal |

Примечание. CD — кластеры дифференцировки, kappa — каппа легкая цепь, lambda — лямбда легкая цепь.

Note. CD — clusters of differentiation, kappa — kappa light chain, lambda — lambda light chain.

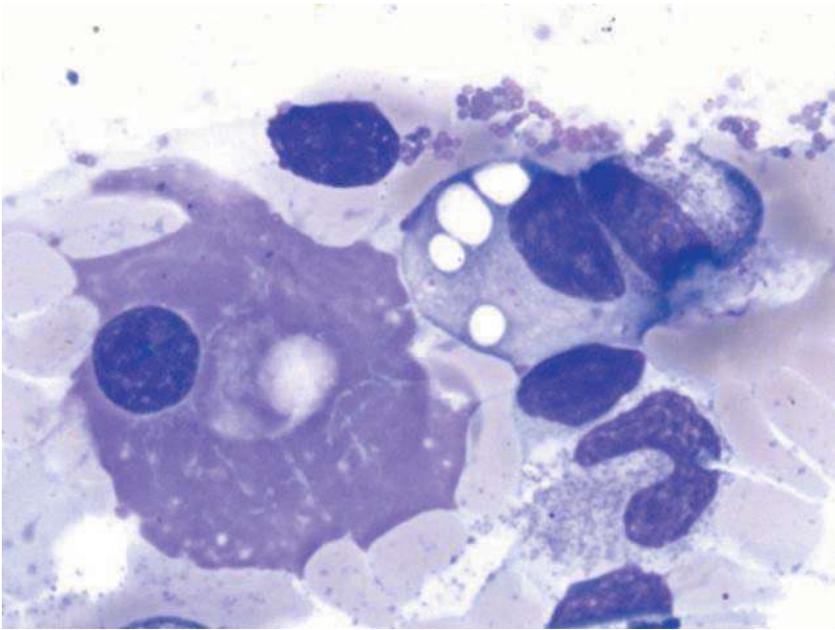


Рисунок 1. Цитологический препарат костного мозга. Плазматическая клетка с вакуолизированной цитоплазмой. Окраска по Паппенгейму. Увеличение $\times 1000$

Figure 1. Bone marrow aspirate shows vacuolated plasma cell. Papanheim stain. Magnification $\times 100$

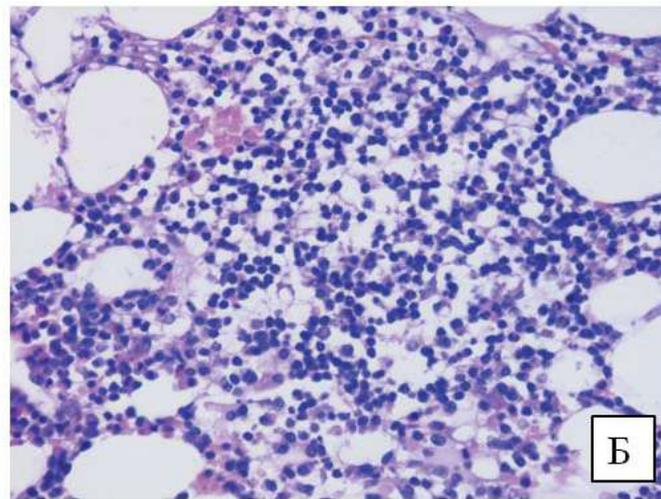
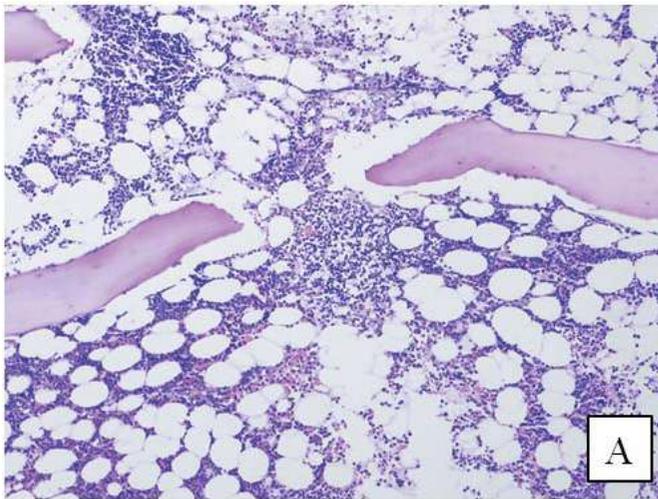


Рисунок 2. Трепанобиоптат костного мозга. Очагово-интерстициальная лимфоплазмочитарная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином. А. Увеличение $\times 100$. Б. Увеличение $\times 400$

Figure 2. Bone marrow trephine biopsy shows focal-interstitial lymphoplasmocytic infiltration. Hematoxylin and eosin staining. A. Magnification $\times 100$.

Плевральная жидкость содержала лимфоциты с иммунофенотипом CD20+CD25+CD45+CD81+CD5-CD10-CD38-CD103-.

Таким образом, было подтверждено наличие у больного зрелой лимфоплазмочитарной опухоли с вовлечением в процесс костного мозга и плевры.

Дифференциальный диагноз проводили между РОЕМС-синдромом (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M-protein, Skin Changes — полинейропатия, органомегалия, эндокринопатия, парапротеин, кожные изменения), системным AL-амилоидозом, лимфоплазмочитарной лимфомой и макроглобулинемией Вальденстрема.

РОЕМС-синдром включает в себя большие диагностические критерии: полинейропатию, моноклональную секрецию, склеротические изменения костной ткани, гистологическую картину болезни Кастлемана в лимфатическом узле и высокий уровень фактора роста эн-

дотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor — VEGF). Малыми критериями являются органомегалия, отечный синдром, не обусловленный сердечной недостаточностью или нефротическим синдромом, эндокринопатия, кожные изменения, отек зрительного нерва и тромбозы. Диагноз является достоверным при наличии не менее трех больших критериев и одного малого [34]. В настоящем наблюдении РОЕМС-синдром был заподозрен на основании полинейропатии (онемение и парестезии кистей, стоп и голеней по типу «перчаток» и «гольф»), доказанное аксонально-демиелинизирующее поражение нервных волокон), секреции парапротеина в сыворотке крови и экскреции его с мочой. Однако РОЕМС-синдром был исключен из-за нехарактерной для РОЕМС-синдрома лимфоплазмочитарной инфильтрации костного мозга и наличия только двух из трех обязательных критериев, а именно парапротеина в сыворотке и периферической полинейропатии.

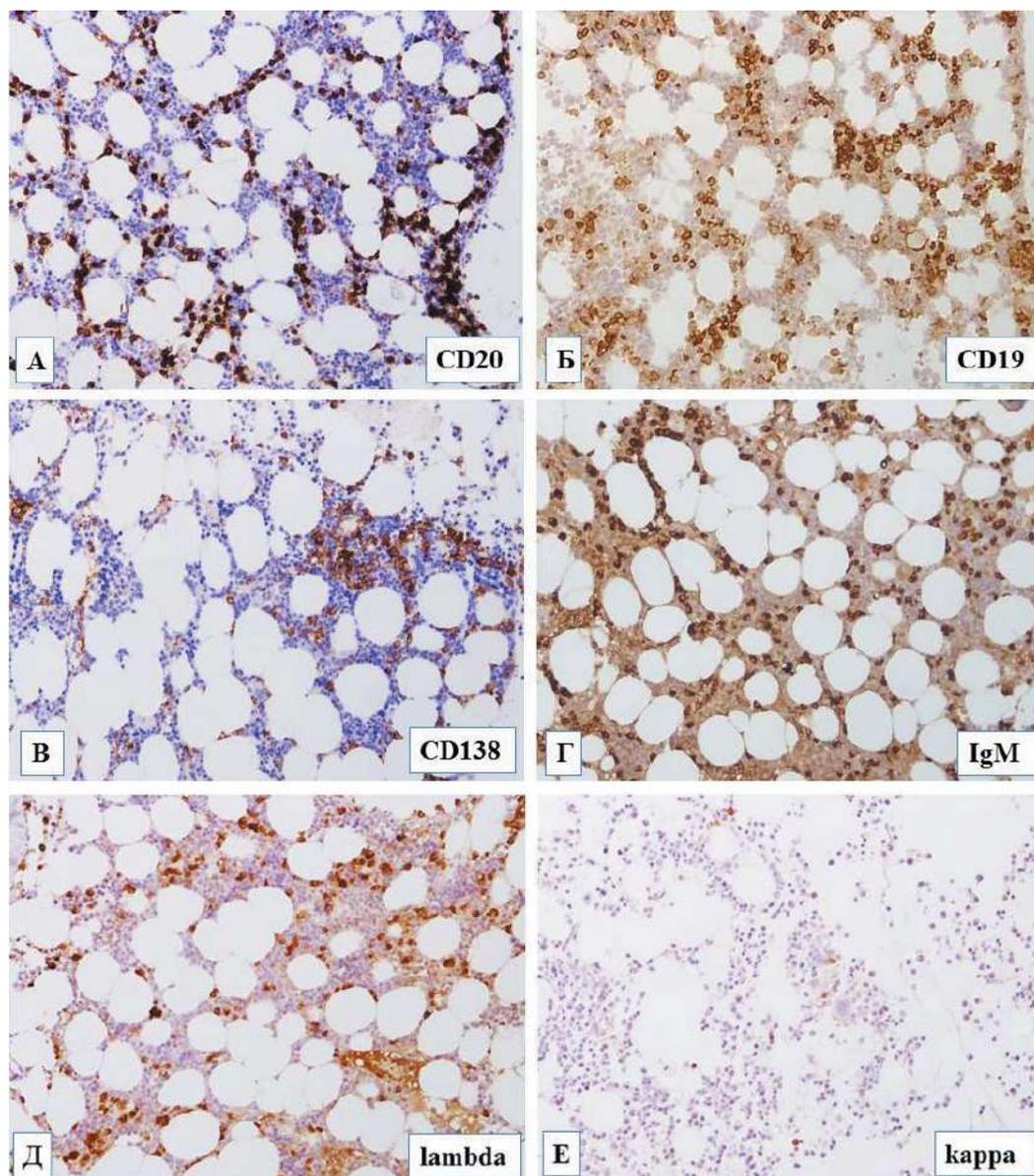
B. Magnification $\times 400$ 

Рисунок 3. Трепанобиоптат костного мозга. Иммуноферментный метод. Увеличение $\times 200$. Экспрессия клетками очагово-интерстициальной лимфоплазматической инфильтрации CD20 (А), CD19 (Б). В зрелых плазматических клетках и клетках с лимфоплазматической морфологией отмечается экспрессия CD138 (В), IgM (Г), рестрикция lambda-цепи (Д); kappa-позитивные клетки единичны (Е)

Figure 3. Bone marrow trephine biopsy. Enzyme-linked immunosorbent assay. Magnification $\times 200$. Cells of focal-interstitial lymphoplasmacytic infiltration express CD20 (A) and CD19 (B). Mature plasma cells with lymphoplasmacytoid morphology express CD138 (B) and IgM (Г). There are lambda-chain restriction (Д) and single kappa-positive cells (E)

Амилоидоз при IgM ассоциированных заболеваниях встречается менее чем в 5% случаев [35, 36]. Тем не менее, учитывая васкулитоподобные высыпания на коже, полинейропатию, ортостатическую гипотонию, рестриктивную кардиомиопатию, с целью исключения амилоидоза были выполнены биопсии слизистой десны, желудка и подкожно-жировой клетчатки и костного мозга для гистохимического окрашивания Конго красным. При просмотре в поляризованном свете ни в одном из образцов отложений амилоида выявлено не было.

Кроме гипервискозного синдрома и анемии симптомами макроглобулинемии Вальденстрема могут быть полинейропатия и амилоидоз [37].

На основании лимфоплазматической инфильтрации костного мозга, следовой секреции парапротеина M λ (PIgM λ), протеинурии Бенс-Джонса λ , наличия мутации p. L625P в гене *MYD88* был установлен диагноз: «Макроглобулинемия Вальденстрема, протекающая с периферической полинейропатией, специфическим поражением плевры, рестриктивной миокардиопатией, сердечной недостаточностью, гепатомегалией».

Учитывая вариант лимфопролиферативного заболевания и тяжелый соматический статус больного, было решено провести противоопухолевую иммунохимиотерапию в режиме RB (ритуксимаб 375 мг/м² и бендамустин 90 мг/м²). Выбранная программа позволяла

сбалансировать эффективность лечения и химиотерапевтическую токсичность [38].

В первую неделю после окончания иммунохимиотерапии наблюдалось улучшение состояния, побледнели высыпания на коже, уменьшились отеки и размеры печени, увеличился диурез, исчезла внутрибрюшная лимфаденопатия.

Достигнутый эффект был кратковременным. В течение последующих нескольких дней усилилась одышка, возникли приступы сердечной астмы, увеличился двусторонний гидроторакс, появились новые васкулитоподобные высыпания в шейно-воротниковой зоне, усугубилась полинейропатия. Иммунохимический ответ был минимальным: сохранялась следовая секреция P₁gM λ и протеинурия Бенс-Джонса λ - 0,06 г/сут. Однако в сыворотке крови методом иммунофиксации были обнаружены свободные моноклональные тяжелые цепи μ -класса. Диагноз был изменен на БТЦ- μ (рис. 4 и 5). Несмотря на проведенное специфическое лечение, комплексную сопроводительную терапию, состояние больного стремительно ухудшалось, и он умер от острой сердечно-сосудистой недостаточности в апреле 2018 г. Таким образом, от момента госпитализации до летального исхода прошло 6 недель.

При исследовании аутопсийного материала обнаружен двусторонний гидроторакс (600 мл выпо-

та в правой плевральной полости и 1000 мл в левой). Наблюдалось уплотнение и воскообразная консистенция большого сальника (рис. 6) и забрюшинной клетчатки с потерей обычной макроскопической структуры. Обнаружена эксцентрическая гипертрофия миокарда (масса сердца 670 г, толщина стенки левого желудочка 2,5 см, правого 0,8 см), с воскообразными белесоватыми отложениями на эпикарде. Селезенка была со множественными мелкими включениями округлой формы до 0,3 см в диаметре, напоминающими зерна саго, масса селезенки была 340 г. Другие органы макроскопически были без особенностей. При микроскопическом исследовании обнаружены аморфные эозинофильные депозиты в стенках сосудов легких, печени, почек, селезенки, отдельных сосудах костного мозга, а также в строме миокарда, щитовидной железы, простаты, клубочках почки, периартериолярных зонах селезенки, массивные белковые отложения в паранефральной клетчатке, эпикарде. Все образцы были окрашены Конго красным и исследованы в поляризованном свете.

В образцах, за исключением миокарда, простаты и селезенки, определялись аморфные конгофильные депозиты с эффектом двойного лучепреломления в поляризованном свете, что свидетельствовало о наличии амилоида (рис. 7). Аморфные эозинофильные депозиты в миокарде, простате и периартериолярных

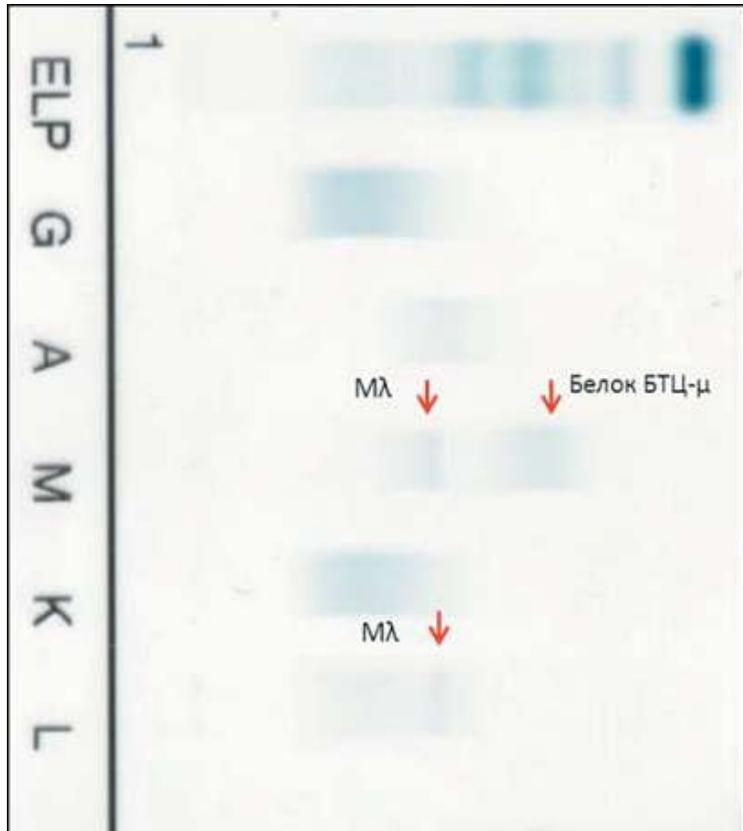


Рисунок 4. Иммунофиксация белков сыворотки крови при малом разведении. Выявлена следовая секреция P₁g M λ и белок тяжелых цепей μ (красные стрелки)
Figure 4. Serum proteins immunofixation at low dilution. Secretion of monoclonal Ig M λ and μ heavy chain were revealed (red arrows)

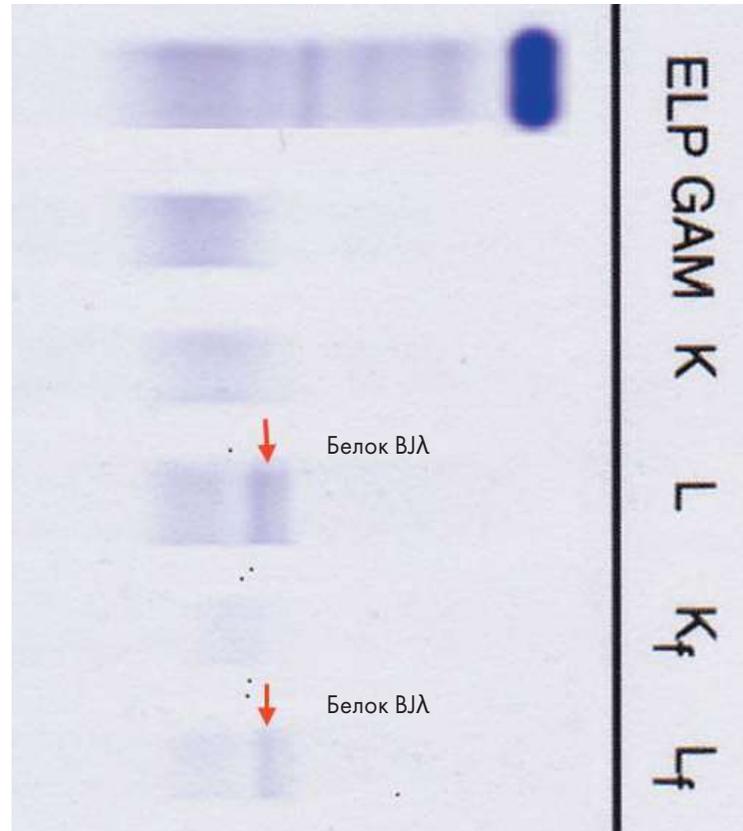


Рисунок 5. Иммунофиксация белков мочи. На фоне клубочковой протеинурии подтверждено наличие белка Бенс-Джонса λ -типа
Figure 5. Urine proteins immunofixation. Bens-Jones protein λ -type were revealed (red arrows)



Рисунок 6. Большой сальник с потерей нормальной макроскопической структуры, воскообразной консистенции. Аутопсийный материал

Figure 6. Large omentum with waxy consistency and loss of normal macroscopic structure. Autopsy material

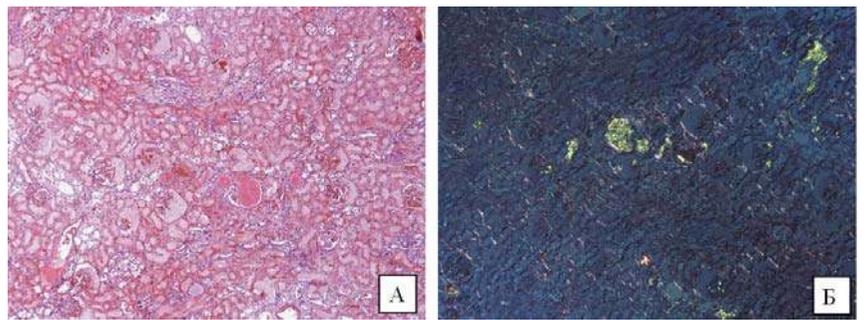


Рисунок 7. Аутопсийный материал ткани почки. А. Конгофильные депозиты в отдельных клубочках и стенке сосудов мелкого калибра. Гистохимическая окраска Конго красным. Увеличение $\times 50$. Б. Эффект двойного лучепреломления в конгофильных депозитах. Поляризованный свет. Увеличение $\times 50$

Figure 7. Autopsy examination of kidney tissue. A. Congophilic deposits in single glomeruli and the walls of small-caliber vessels. Histochemical staining of Congo red. Magnification $\times 50$. B. Birefringence effect in congophilic deposits. Polarized light. Magnification. $\times 50$

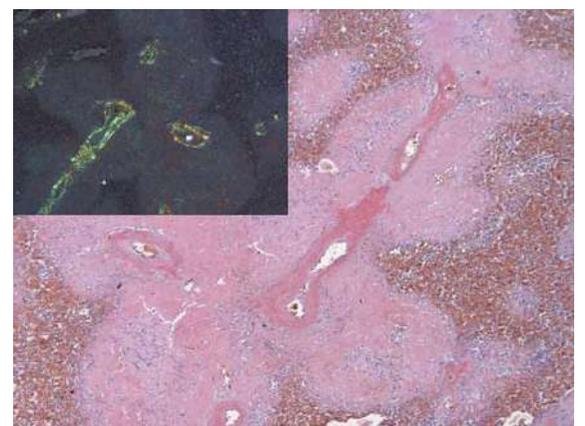


Рисунок 8. Отложения амилоида в стенке центральной артерии селезенки (конгофильные, с эффектом двойного лучепреломления в поляризованном свете) и массивные отложения парапротеина в периартериолярной зоне. Гистохимическое окрашивание Конго красным, поляризованный свет. Увеличение $\times 50$

Figure 8. Amyloid deposits in the wall of the central spleen artery (congophilic, with the birefringence effect in polarized light) and massive deposits of paraprotein in the periarteriolar zone. Histochemical staining of Congo red, polarized light. Magnification $\times 50$

зонах селезенки (рис. 8) только очагово демонстрировали зеленовато-яблочное свечение в поляризованном свете. Остальная масса белковых депозитов не демонстрировала конгофилию, что указывало на ее неамилоидную природу. Для установления природы амилоидного парапротеина было проведено иммуногистохимическое исследование с антителами к Р-компоненту, L-цепям Ig, транстиретину, АА, IgM. В стенках сосудов аморфные массы окрасились при реакции с анти-Р компонентом, IgM и транстиретином. Ввиду выраженных явлений абсорбции белковых масс к иммуноглобулинам для более точного определения белка-предшественника амилоида ткань миокарда была исследована с помощью конфокальной микроскопии (СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург). В ткани миокарда субэндотелиально и в строме были выявлены депозиты амилоида сочетанной природы: AL, ATTR (белки-предшественники — I-цепь и транстиретин) (рис. 9 и 10).

При исследовании костного мозга тела грудного позвонка и верхней трети бедренной кости была выявлена интерстициально-очаговая лимфоплазмочитарная инфильтрация с иммунофенотипом, идентичным ин-

фильтрату в прижизненном трепанобиоптате костного мозга: CD20+, CD138+, IgM+, lambda+. В единичных сосудах были утолщены стенки, они давали положительную окраску на амилоид. В паранефральной клетчатке был обнаружен экстранодальный лимфоплазмочитарный компонент с иммунофенотипом, аналогичным таковому в костном мозге (рис. 11 А и Б, рис. 12).

Обсуждение

БТЦ-μ — это крайне редкое заболевание, которое относят к группе парапротеинемических гемобластозов. Актуальным является вопрос происхождения опухолевой клетки при БТЦ. Фрагменты иммуноглобулинов являются продуктом аномального клеточного синтеза, а не постсинтетических изменений. Можно предположить, что ключевые перестройки происходят на уровне зрелого В-лимфоцита, прошедшего этап фолликулярной дифференцировки в герминальном центре лимфоидного фолликула [2]. Вместе с тем нельзя исключить вероятность поломок и на более ранних стадиях клеточного развития. D. Sogcos и соавт. [39] в 2011 г. высказали предположение, что поврежденная тяжелая цепь, входящая в состав трансмембранного

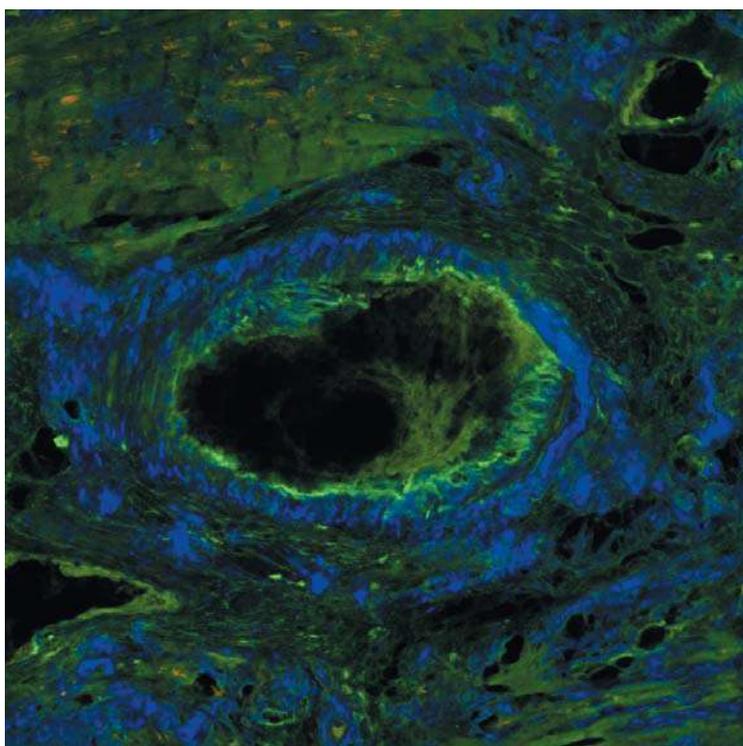


Рисунок 9. Изображение миокарда, полученное с помощью конфокальной микроскопии в ходе исследования с антителами к транстиретину (зеленый) и IgM (красный). Визуализируется отложение транстиретина под эндотелием, IgM — нет. Слайд любезно предоставлен сотрудниками кафедры патологической анатомии Первого СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова д.м.н., проф. Байковым В. В. и к.м.н. Кузнецовой И. А.

Figure 9. Image of the myocardium obtained by confocal microscopy with antibodies to prealbumin (green) and IgM (red). Transthyretin deposition under the endothelium is visualized but IgM is not. The slide was kindly provided by the staff of the Department of Pathological Anatomy of the First St. Petersburg State Medical University Academician I. P. Pavlova MD, prof. Baykov V. V. and candidate of medical sciences Kuznetsova I. A.

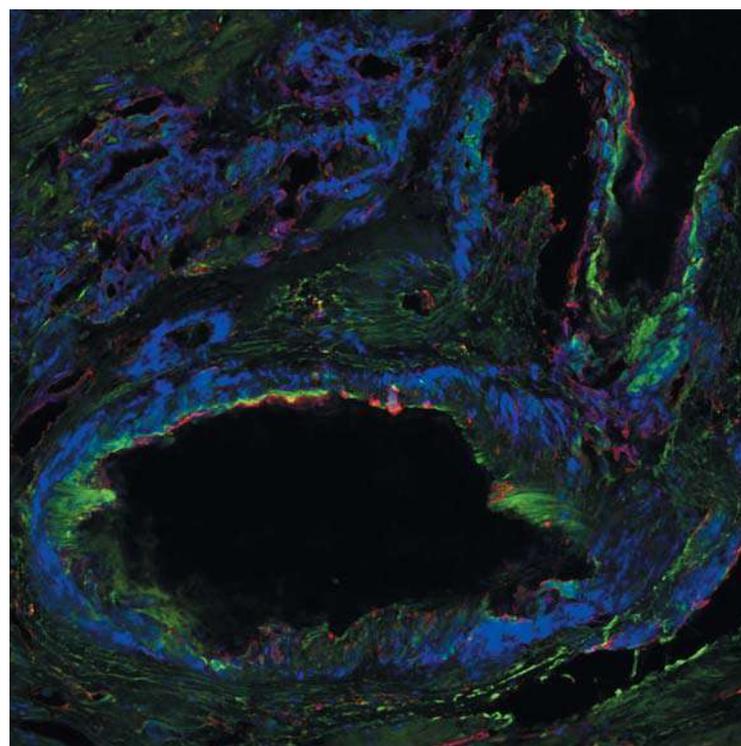


Рисунок 10. Изображение миокарда, полученное с помощью конфокальной микроскопии в ходе исследования с антителами к Р-компоненту и lambda-цепи. Под эндотелием визуализируется отложение Р-компонента (зеленый), lambda-цепи (красный) и их колокализация (желтый). Слайд любезно предоставлен сотрудниками кафедры патологической анатомии д.м.н., проф. Байковым В. В. и к.м.н. Кузнецовой И. А.

Figure 10. Image of the myocardium obtained by confocal microscopy with antibodies to the P-component and lambda-chain. Under the endothelium, deposition of the P component (green) is visualized, lambda chains (red) and their colocalization (yellow). The slide was kindly provided by the staff of the Department of Pathological Anatomy of the First St. Petersburg State Medical University Academician I. P. Pavlova MD, prof. Baykov V. V. and candidate of medical sciences Kuznetsova I. A.

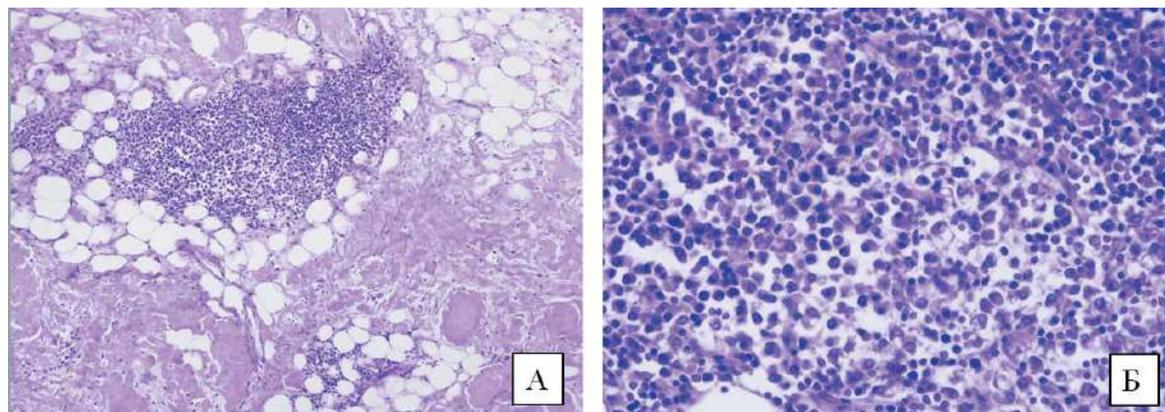


Рисунок 11. Лимфоплазмочитарные скопления в паранефральной клетчатке. Аутопсийный материал. Окраска гематоксилином и эозином. А. Увеличение $\times 100$. Б. Увеличение $\times 400$

Figure 11. Lymphoplasmacyte infiltration in the paranephric tissue. Autopsy material. Hematoxylin and eosin staining. A. Magnification $\times 100$. Б. Magnification $\times 400$

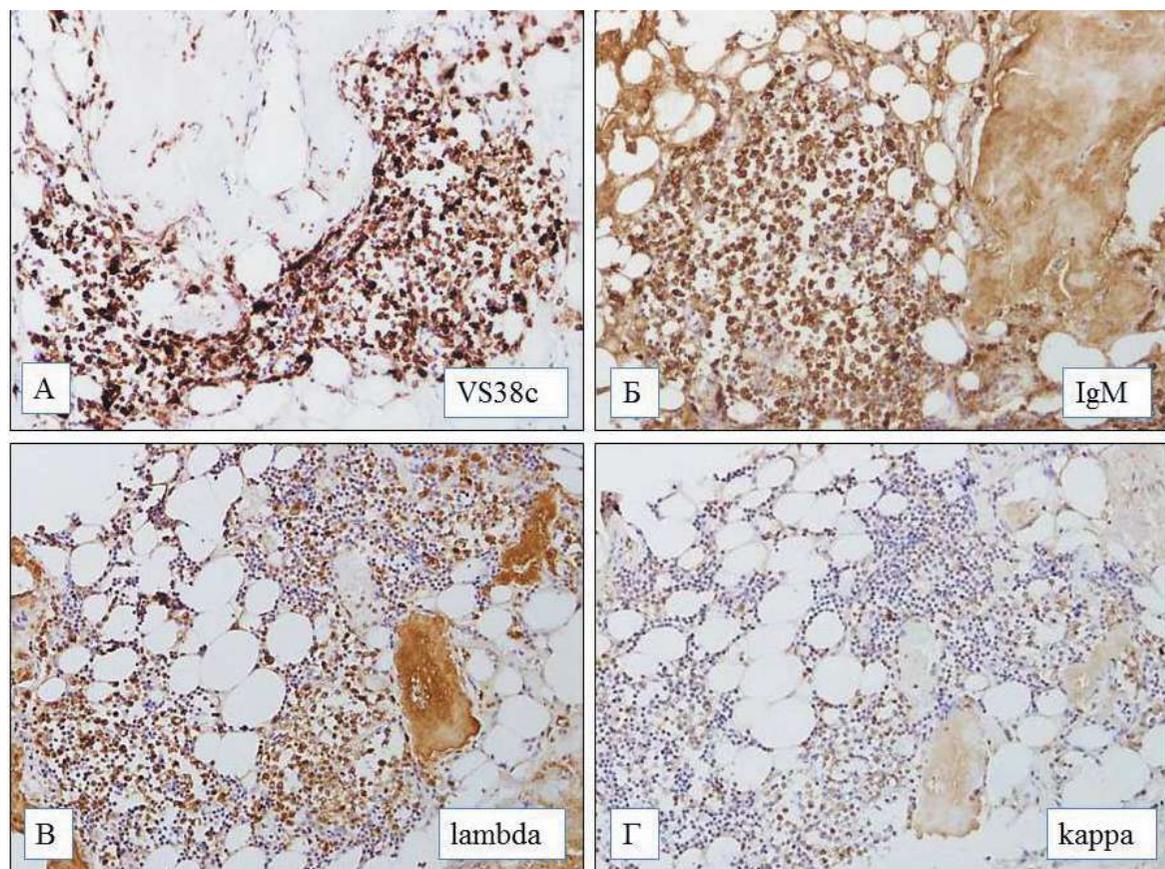


Рисунок 12. Лимфоплазмочитарные скопления в паранефральной клетчатке. Аутопсийный материал. Иммуноферментный метод. Увеличение $\times 200$. В зрелых плазматических клетках и клетках с лимфоплазмочитоидной морфологией отмечается экспрессия VS38c (А), IgM (Б), рестрикция lambda-цепи (В); kappa-позитивные клетки единичны (Г)

Figure 12. Lymphoplasmacyte infiltration in the paranephric tissue. Autopsy material. Enzyme-linked immunosorbent assay. Magnification $\times 200$. Mature plasma cells with lymphoplasmocytoid morphology express VS38c (A) and IgM (Б). There are lambda-chain restrictions (B) and single kappa-positive cells (Г)

В-клеточного рецептора, может способствовать антиген-независимому формированию и передаче сигнала в клетку по типу хронической антигенной стимуляции, что потенциально может привести к клональной опухолевой пролиферации.

БТЦ не имеет характерной клинической картины, в результате чего диагностика представляет собой большие трудности. С момента первого описания в 1969 г. [19] прошло уже 50 лет, а известно в общей

сложности около 40 случаев, поэтому каждое новое наблюдение представляет собой исключительную ценность с точки зрения клиники, диагностики и терапевтического подхода.

Трудности первичной иммунохимической диагностики, вероятно, были обусловлены малым количеством тяжелой μ -цепи в сыворотке. Для проведения реакции иммунофиксации и образования преципитата соотношение антигена (исследуемого белка) и антител

(специфической антисыворотки) должно быть эквивалентным. В случае избытка антител или антигена преципитат растворяется, реакция иммунофиксации может быть ложноотрицательной. Разведение буферным раствором исследуемой сыворотки подбирается индивидуально в зависимости от количества иммуноглобулина. При проведении первичной иммунофиксации был получен четкий преципитат моноклонального IgM λ , но для обнаружения μ -тяжелой цепи выбранное разведение могло оказаться избыточным. В результате произошло частичное растворение преципитата, и μ -тяжелую цепь выявить не удалось. При повторной иммунофиксации было использовано меньшее разведение исследуемой сыворотки, и μ -тяжелая цепь была обнаружена. Ретроспективно при исследовании исходного образца сыворотки с минимальным разведением и без разведения этот белок удалось найти. Вероятно, вследствие структурного дефекта μ -тяжелая цепь образует недостаточно прочное соединение с антисывороткой.

Морфологическая и иммуногистохимическая диагностика по трепанобиоптату костного мозга является важным звеном в процессе установления диагноза. При БТЦ- μ инфильтрат в костном мозге подобен таковому при хроническом лимфоцитарном лейкозе. Сочетание лимфоплазмочитарной инфильтрации костного мозга и экстранодального поражения наталкивает на размышления о «размытости» диагностических границ. С одной стороны, видна лимфоплазмочитарная лимфома IgM+/IgG+ с рестрикцией одной из легких цепей иммуноглобулина и минимальной секрецией аналогичного парапротеина. С другой — БТЦ- μ или БТЦ- γ , при которых может быть нарушена продукция легких цепей с рестрикцией одной из них, выявляемой иммуногистохимически. Необходимость иммуногистохимического этапа диагностики, проведение электрофореза необходимо дополнять в таких случаях методом иммунофиксации. Наличие мутации гена *MYD88*+, характерной морфологической картины в костном мозге с выявлением секреции RIgM λ , определяют обоснованность предположения о многоэтапном формировании патологического процесса с возникновением нескольких мутаций в рамках молекулярного патогенеза заболевания. Например, одной из альтернативных точек зрения в данном случае может быть диагностика лимфоплазмочитарной лимфомы, RIgM λ с мутацией в гене *MYD88*, возникновением генетической аномалии μ -тяжелой цепи иммуноглобулина и возникновением компонента моноклональной гаммапатии с невысоким уровнем μ -парапротеина.

Тяжесть клинической картины больного в описанном наблюдении не соответствовала небольшому объему опухоли. Прогрессирующая полинейропатия, ортостатическая гипотензия, рестриктивная кардиомиопатия, проявлявшаяся тяжелой сердечной недоста-

точностью, в совокупности с лимфоплазмочитарной инфильтрацией костного мозга и секрецией легкой цепи λ указывали на системное амилоидное поражение, вероятно AL-амилоидоз. Сочетание БТЦ- μ с системным амилоидозом явление редкое. Описано всего три подобных случая [40].

AL-амилоидоз составляет 70% от всех случаев системного амилоидоза [41]. Морфологическим субстратом заболевания являются моноклональные легкие цепи, преимущественно λ -типа, откладывающиеся в виде депозитов в органах и тканях. Различают локальные формы с поражением сердца, почек, легких или мочевого пузыря и системный вариант заболевания. Медиана выживаемости варьирует от 4 месяцев у больных с хронической сердечной недостаточностью и до 50 месяцев у больных с периферической полинейропатией в дебюте заболевания [42].

Общая выживаемость может быть от 6 месяцев до 10 лет, медиана выживаемости больных с амилоидозом сердца напрямую зависит от показателей NT-proBNP, тропонина и соотношения вовлеченных и не вовлеченных в процесс легких цепей [43].

Несмотря на развернутую клиническую картину системного амилоидоза, в настоящем наблюдении не удалось прижизненно установить диагноз. Стандартная диагностика амилоидоза заключается в гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, подкожно-жировой клетчатки. Наиболее информативным и доступным является гистологическое исследование биоптата подкожно-жировой клетчатки передней брюшной стенки [44]. Выбор обусловлен минимальной инвазивностью и низким риском осложнений. Информативность исследования достигает 70%. Для исключения амилоидоза были взяты биоптаты десны, подкожно-жировой клетчатки, костного мозга и желудка, не было выявлено морфологических или гистохимических признаков отложения парапротеина.

Диагностика амилоидоза на основании исследования трепанобиоптата костного мозга имеет невысокую специфичность, в том числе из-за небольшого размера получаемого материала. В настоящем наблюдении этим можно объяснить обнаружение амилоида в отдельных сосудах костного мозга большого спила позвонка, взятом при аутопсии. Самым достоверным методом диагностики является биопсия пораженного органа. Очевидным было поражение сердца, и, учитывая наличие и характер протеинурии, можно было предположить поражение почек. Пункционная биопсия почки была сопряжена с большим риском кровотечения. Возможные осложнения при манипуляции могли усугубить течение болезни, а доказательство амилоидного поражения не изменило бы тактики терапии.

Особенностью клинического случая является сочетание БТЦ- μ с амилоидозом и массивными

неамилоидными белковыми депозитами. Подобные редкие наблюдения были описаны японскими исследователями [40, 45]. В настоящем наблюдении отмечено сочетание амилоидных отложений: AL-амилоидоза и ATTR-амилоидоза с неамилоидным субстратом, возможно, принадлежащим к моноклональному отложению μ -иммуноглобулина — MIDD (monoclonal immunoglobulin deposition disease). При MIDD чаще откладывается к-цепь иммуноглобулина и могут откладываться только тяжелые цепи или в сочетании с легкими цепями. Описано амилоидное поражение почки у больного с парапротеинемией IgM λ , протеинурией Бенс-Джонса λ , при иммунофлуоресцентном исследовании и иммуноэлектронной микроскопии в амилоидных отложениях определялась только μ -тяжелая цепь [46–48]. Если белковые отложения в органах приводят к их поражению, необходимо их детальное исследование с использованием электронной микроскопии, иммунофлуоресцентной микроскопии, масс-спектрометрии. Минимальное поражение почек в сочетании с массивным органным поражением (сердце, печень, селезенка, щитовидная железа, легкие, простата, брюшина) амилоидными и неамилоидными массами также являются особенностью данного наблюдения. Возможно, объяснением этого служит преобладание ATTR-амилоидоза.

Чаще всего транстиретиновый амилоидоз поражает печень, желудочно-кишечный тракт, селезенку. Известны два подтипа транстиретинового амилоидоза: немутантный («дикий») и наследственный (мутантный). «Дикий» тип чаще развивается у пожилых людей, и протекает с поражением сердца и развитием рестриктивной кардиомиопатии [49]. Мутантный тип подразделяется на наследственную семейную амилоидную полинейропатию и транстиретиновую кардиомиопатию. Заболевание развивается в результате мутации гена, кодирующего синтез транспортного белка транстиретина (TTR). В настоящее время известно около 100 подобных мутаций. Самые известные из них Val11Ile и Val30Met. Первую зачастую обнаруживают у больных с кардиальным вариантом заболевания, а вторая ассоциирована с амилоидной полинейропатией [49]. В 2013 г. были опубликованы данные регистра TNAOS, в который были включены 957 больных с транстиретиновым амилоидозом, диагностированным в клиниках Португалии, США и Швеции. Было показано, что наследственный тип больше характерен для молодых больных. Заболеваемость уменьша-

ется прямо пропорционально с увеличением возраста. Медиана возраста больных с впервые диагностированным амилоидозом составила 39 лет. У 885 из 957 больных, включенных в исследование, были выявлены характерные мутации, но только 611 больных имели клинические проявления транстиретинового амилоидоза. Таким образом, выделено 2 подгруппы больных: с симптоматическим и бессимптомным течением заболевания [50].

Молекулярно-генетическое исследование является важнейшим в диагностике транстиретинового амилоидоза. Из-за негативных результатов биопсии на обнаружение амилоида это исследование не было выполнено. В итоге установить конкретный тип заболевания было трудно.

В результате проведенных прижизненных исследований с расширенным спектром лабораторной диагностики и исследования аутопсийного материала у больного была установлена БТЦ- μ с морфологическим субстратом лимфоплазмочитарной лимфомы в костном мозге, секрецией PIgM, монотипией λ -цепи, наличием экстранодального поражения паранефральной клетчатки, протекавшая с системным амилоидозом смешанного типа (ATTR, AL) и отложением неамилоидного белкового субстрата (возможно, MIDD) с поражением сердца, печени, селезенки, щитовидной железы, легких, предстательной железы, почек, брюшины. Непосредственной причиной смерти явилась сердечная недостаточность вследствие рестриктивной кардиомиопатии, обусловленная массивным отложением амилоидных и неамилоидных белковых масс в миокарде, стенках кровеносных сосудов.

Таким образом, диагноз БТЦ является трудным. Современные методы лабораторной и инструментальной диагностики не всегда позволяют быстро установить его. Основным критерием диагноза является наличие тяжелой цепи иммуноглобулина в сыворотке крови. Сложности при иммунохимическом исследовании могут быть связаны с низкой концентрацией тяжелой цепи в сыворотке. В настоящем наблюдении, несмотря на то что все симптомы указывали на системный амилоидоз, с помощью стандартных диагностических методов (биопсия слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, подкожно-жировой клетчатки, окраска трепанобиоптата костного мозга) был получен отрицательный результат. В редких случаях можно рассматривать вопрос о биопсии пораженного органа.

Литература

1. Bianchi G., Anderson K. C., Harris N.L., Sohani A.R. The heavy chain diseases: clinical and pathologic features. *Oncology*. 2014; 28(1): 45–53.
2. Андреева Н.Е., Балакирева Т.В. Болезни тяжелых цепей. Клиническая онкогематология: руководство для врачей. Под ред. М.А. Волковой. 2-е изд. М.: Медицина, 2007: 885–90.
3. Courtois L. Sujobert P. Morphologic features of μ -heavy-chain disease. *Blood*. 2017; 130(4): 558. DOI: 10.1182/blood-2017-04-781344.
4. Burmester G.-D., Pezzutto A. B-lymphocyte development and differentiation. In: *Color atlas of immunology*. Stuttgart; New York: Thieme. 2003: 32–46.
5. Witzig T.E., Wahner-Roedler D.L. Heavy chain disease. *Curr Treat Opt Oncol*. 2002; 3(3): 247–54. DOI: 10.1007/s11864-002-0014-3.
6. Ria R., Dammacco F., Vacca A. Heavy-chain diseases and myeloma-associated Fanconi syndrome: an update. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2018; 10(1): e2018011. DOI: 10.4084/MJHID.2018.011.
7. Seligmann, M., Danon, F., Hurez, D., et al. Alpha-chain disease: a new immunoglobulin abnormality. *Science*. 1968; 162(3860): 1396–7. DOI: 10.1126/science.162.3860.1396.
8. Lecuit M., Abachin E., Martin A., et al. Immunoproliferative small intestinal disease associated with *Campylobacter jejuni*. *N Engl J Med*. 2004; 350(3): 239–48. DOI: 10.1056/NEJMoa031887.
9. Fine K.D., Stone M.J. α -Heavy chain disease, Mediterranean lymphoma, and immunoproliferative small intestinal disease: a review of clinicopathological features, pathogenesis, and differential diagnosis *Am J Gastroenterol*. 1999; 94(5): 1139–52. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01057.x.
10. Kurimoto, M., Sonoki, T., Nakamura, Y., et al. Severe enteropathy caused by α -heavy chain disease lacking detectable M-proteins. *Intern Med*. 2014; 53(6): 581–5. DOI: 10.2169/internalmedicine.53.1625.
11. Franklin E.C., Lowenstein, J., Bigelow, B., et al. Heavy chain disease — a new disorder of serum γ -globulins: report of the first case. *Am J Med*. 1964; 37(3): 332–50. DOI: 10.1016/0002-9343(64)90191-3.
12. Wahner-Roedler D.L., Kyle R.A. Heavy chain diseases. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005; 18: 729–46. DOI: 10.1016/j.beha.2005.01.029.
13. Femand J.P., Brouet, J.C., Danon, F., et al. Gamma heavy chain “disease”: heterogeneity of the clinicopathologic features. Report of 16 cases and review of the literature. *Medicine*. 1989; 68(6): 321–35. DOI: 10.1097/00005792-198911000-00001.
14. Wahner-Roedler D.L. Witzig, T.E., Loehrer, L.L., et al. γ -Heavy chain disease: review of 23 cases. *Medicine*. 2003; 82(4): 236–50. DOI: 10.1097/01.md.0000085058.63483.7f.
15. San-José P., Aguadero V., Perea G., et al. Gamma heavy-chain disease accompanied with follicular lymphoma: a case report. *Biochem Med*. 2018; 28(1): 010802. DOI: 10.11613/BM.2018.010802.
16. Ramasamy, I., Rudzki, Z. Two Cases of γ -Heavy Chain Disease and a Review of the Literature *Case Rep Hematol*. 2018; 4832619. DOI: 10.1155/2018/4832619.
17. Cook J.R., Harris N.L., Isaacson P.G., et al. Heavy chain diseases. In: S.H. Swerdlow, E Campo, N.L., Harris, et al., eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Revised 4th Edition. Lyon: IARC. Press; 2017: 238–9.
18. Van Keer J., Meijers B., Delforge M., et al. Two cases of heavy chain MGUS. *Case reports in oncological medicine*. 2016; 8749153. DOI: 10.1155/2016/8749153.
19. Forte F.A., Prelli F., Yount W.J., et al. Heavy chain disease of the μ (γ M) type: Report of the first case. *Blood*. 1970; 36(2): 137–44. DOI: 10.1182/blood.v36.2.137.137

References

1. Bianchi G., Anderson K. C., Harris N.L., Sohani A.R. The heavy chain diseases: clinical and pathologic features. *Oncology*. 2014; 28(1): 45–53.
2. Andreeva N.E., Balakireva T.V. Heavy chain diseases. *Klinicheskaya onkologematologiya: rukovodstvo dlya vrachei*. Ed. M.A. Volkova. 2nd edition. Moscow: Medicine, 2007: 885–90 (In Russian).
3. Courtois L. Sujobert P. Morphologic features of μ -heavy-chain disease. *Blood*. 2017; 130(4): 558. DOI: 10.1182/blood-2017-04-781344.
4. Burmester G.-D., Pezzutto A. B-lymphocyte development and differentiation. In: *Color atlas of immunology*. Stuttgart; New York: Thieme. 2003: 32–46.
5. Witzig T.E., Wahner-Roedler D.L. Heavy chain disease. *Curr Treat Opt Oncol*. 2002; 3(3): 247–54. DOI: 10.1007/s11864-002-0014-3.
6. Ria R., Dammacco F., Vacca A. Heavy-chain diseases and myeloma-associated Fanconi syndrome: an update. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2018; 10(1): e2018011. DOI: 10.4084/MJHID.2018.011.
7. Seligmann, M., Danon, F., Hurez, D., et al. Alpha-chain disease: a new immunoglobulin abnormality. *Science*. 1968; 162(3860): 1396–7. DOI: 10.1126/science.162.3860.1396.
8. Lecuit M., Abachin E., Martin A., et al. Immunoproliferative small intestinal disease associated with *Campylobacter jejuni*. *N Engl J Med*. 2004; 350(3): 239–48. DOI: 10.1056/NEJMoa031887.
9. Fine K.D., Stone M.J. α -Heavy chain disease, Mediterranean lymphoma, and immunoproliferative small intestinal disease: a review of clinicopathological features, pathogenesis, and differential diagnosis *Am J Gastroenterol*. 1999; 94(5): 1139–52. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01057.x.
10. Kurimoto, M., Sonoki, T., Nakamura, Y., et al. Severe enteropathy caused by α -heavy chain disease lacking detectable M-proteins. *Intern Med*. 2014; 53(6): 581–5. DOI: 10.2169/internalmedicine.53.1625.
11. Franklin E.C., Lowenstein, J., Bigelow, B., et al. Heavy chain disease — a new disorder of serum γ -globulins: report of the first case. *Am J Med*. 1964; 37(3): 332–50. DOI: 10.1016/0002-9343(64)90191-3.
12. Wahner-Roedler D.L., Kyle R.A. Heavy chain diseases. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005; 18: 729–46. DOI: 10.1016/j.beha.2005.01.029.
13. Femand J.P., Brouet, J.C., Danon, F., et al. Gamma heavy chain “disease”: heterogeneity of the clinicopathologic features. Report of 16 cases and review of the literature. *Medicine*. 1989; 68(6): 321–35. DOI: 10.1097/00005792-198911000-00001.
14. Wahner-Roedler D.L. Witzig, T.E., Loehrer, L.L., et al. γ -Heavy chain disease: review of 23 cases. *Medicine*. 2003; 82(4): 236–50. DOI: 10.1097/01.md.0000085058.63483.7f.
15. San-José P., Aguadero V., Perea G., et al. Gamma heavy-chain disease accompanied with follicular lymphoma: a case report. *Biochem Med*. 2018; 28(1): 010802. DOI: 10.11613/BM.2018.010802.
16. Ramasamy, I., Rudzki, Z. Two Cases of γ -Heavy Chain Disease and a Review of the Literature *Case Rep Hematol*. 2018; 4832619. DOI: 10.1155/2018/4832619.
17. Cook J.R., Harris N.L., Isaacson P.G., et al. Heavy chain diseases. In: S.H. Swerdlow, E Campo, N.L., Harris, et al., eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Revised 4th Edition. Lyon: IARC. Press; 2017: 238–9.
18. Van Keer J., Meijers B., Delforge M., et al. Two cases of heavy chain MGUS. *Case reports in oncological medicine*. 2016; 8749153. DOI: 10.1155/2016/8749153.
19. Forte F.A., Prelli F., Yount W.J., et al. Heavy chain disease of the μ (γ M) type: Report of the first case. *Blood*. 1970; 36(2): 137–44. DOI: 10.1182/blood.v36.2.137.137

20. Ballard H.S., Hamilton L.M., Marcus A.J., Illes C.H. A new variant of heavy-chain disease (μ -chain disease). *N Engl J Med.* 1970; 282(19): 1060–2. DOI: 10.1056/nejm197005072821902.
21. Haas I.G., Wabl M. Immunoglobulin heavy chain binding protein. *Nature.* 1983; 306: 387–9. DOI: 10.1038/306387a0.
22. Alexander A., Anicito I., Buxbaum J. Gamma heavy chain disease in man: genomic sequence reveals two noncontiguous deletions in a single gene. *J Clin Invest.* 1988; 82: 1244–52. DOI: 10.1172/JCI113722.
23. Leach I.H., Jenkins J.S., Murray-Leslie C.F., Powell R.J. μ -Heavy chain and monoclonal IgG K paraproteinaemia in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 1987; 26(6): 460–2. DOI: 10.1093/rheumatology/26.6.460.
24. Gordon J., Hamblin T. J., Smith J. L., et al. A human b-cell lymphoma synthesizing and expressing surface μ -chain in the absence of detectable light chain. *Blood.* 1981; 58(3): 552–6. DOI: 10.1182/blood.V58.3.552.bloodjournal583552.
25. Bonhomme J., Seligmann M., Mihaesco C., et al. μ -chain disease in an African patient. *Blood.* 1974; 43(4): 485–92. DOI: 10.1182/blood.V43.4.485.485.
26. Witzens M., Egerer G., Stahl D., et al. A case of μ heavy-chain disease associated with hyperglobulinemia, anemia, and a positive Coombs test. *Ann Hematol.* 1998; 77(5): 231–4. DOI: 10.1007/s002770050448.
27. Wahner-Roedler D. L., Kyle R. A. μ -heavy chain disease: Presentation as a benign monoclonal gammopathy. *Am J Hematol.* 1992; 40(1): 56–60. DOI: 10.1002/ajh.2830400112.
28. Dammacco F., Bonomo L., Franklin E.C. A new case of μ heavy chain disease: clinical and immunochemical studies. *Blood.* 1974; 43(5): 713–9.
29. Yanai M., Maeda A., Watanabe N., et al. Successful treatment of μ -heavy chain disease with fludarabine monophosphate: a case report. *Int J Hematol.* 2004; 79(2): 174–7. DOI: 10.1532/IJH97.03053.
30. Guglielmo P., Granata P., Raimondo F.D., et al. ' μ ' Heavy Chain Type 'Non-Excretory' Myeloma. *Scand J Haematol.* 1982; 29(1): 36–40. DOI: 10.1111/j.1600-0609.1982.tb00559.x.
31. Leglise M.C., Briere J., Abgrall J.F., et al. Non-secretory myeloma of heavy μ -chain type. *Nouv Rev Fr Hematol.* 1983; 25(2): 103–6.
32. Maeda A., Mori M., Torii S., et al. Multiple Extranodal Tumors in μ -Heavy Chain Disease. *Int J Hematol.* 2006; 84(3): 286. DOI: 10.1532/IJH97.06124.
33. Vilpo J. A., Irljala K., Viljanen M. K., et al. δ -Heavy chain disease: A study of a case. *Clin Immunol Immunopathol.* 1980; 17(4): 584–94. DOI: 10.1016/0090-1229(80)90154-3.
34. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Гинзберг М.А. и др. POEMS-синдром: обзор литературы и описание клинических наблюдений. *Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова.* 2014; 114(4): 4–10.
35. Балакирева Т.В., Андреева Н.Е. Макроглобулинемия Вальденстрема. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.* 2009; 2(2): 121–36.
36. Gertz M.A., Kyle R.A. Amyloidosis with IgM monoclonal gammopathies. *Seminars in oncology* 2003; 30(2): 325–8. DOI: 10.1053/sonc.2003.50060.
37. Ghobrial I.M. Are you sure this is Waldenström macroglobulinemia? *Hematology 2010, the American Society of Hematology Education Program Book.* 2012(1): 586–94. DOI: 10.1182/asheducation-2012.1.586.
38. Gertz M.A. Waldenström macroglobulinemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J. Hematol.* 2017; 92(2): 209–17. DOI: 10.1002/ajh.25292.
39. Corcos D., Osborn M.J., Matheson L.S. B-cell receptors and heavy chain diseases: guilty by association? *Blood.* 2011; 117(26): 6991–8. DOI: 10.1182/blood-2011-02-336164.
20. Ballard H.S., Hamilton L.M., Marcus A.J., Illes C.H. A new variant of heavy-chain disease (μ -chain disease). *N Engl J Med.* 1970; 282(19): 1060–2. DOI: 10.1056/nejm197005072821902.
21. Haas I.G., Wabl M. Immunoglobulin heavy chain binding protein. *Nature.* 1983; 306: 387–9. DOI: 10.1038/306387a0.
22. Alexander A., Anicito I., Buxbaum J. Gamma heavy chain disease in man: genomic sequence reveals two noncontiguous deletions in a single gene. *J Clin Invest.* 1988; 82: 1244–52. DOI: 10.1172/JCI113722.
23. Leach I.H., Jenkins J.S., Murray-Leslie C.F., Powell R.J. μ -Heavy chain and monoclonal IgG K paraproteinaemia in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 1987; 26(6): 460–2. DOI: 10.1093/rheumatology/26.6.460.
24. Gordon J., Hamblin T. J., Smith J. L., et al. A human b-cell lymphoma synthesizing and expressing surface μ -chain in the absence of detectable light chain. *Blood.* 1981; 58(3): 552–6. DOI: 10.1182/blood.V58.3.552.bloodjournal583552.
25. Bonhomme J., Seligmann M., Mihaesco C., et al. μ -chain disease in an African patient. *Blood.* 1974; 43(4): 485–92. DOI: 10.1182/blood.V43.4.485.485.
26. Witzens M., Egerer G., Stahl D., et al. A case of μ heavy-chain disease associated with hyperglobulinemia, anemia, and a positive Coombs test. *Ann Hematol.* 1998; 77(5): 231–4. DOI: 10.1007/s002770050448.
27. Wahner-Roedler D. L., Kyle R. A. μ -heavy chain disease: Presentation as a benign monoclonal gammopathy. *Am J Hematol.* 1992; 40(1): 56–60. DOI: 10.1002/ajh.2830400112.
28. Dammacco F., Bonomo L., Franklin E.C. A new case of μ heavy chain disease: clinical and immunochemical studies. *Blood.* 1974; 43(5): 713–9.
29. Yanai M., Maeda A., Watanabe N., et al. Successful treatment of μ -heavy chain disease with fludarabine monophosphate: a case report. *Int J Hematol.* 2004; 79(2): 174–7. DOI: 10.1532/IJH97.03053.
30. Guglielmo P., Granata P., Raimondo F.D., et al. ' μ ' Heavy Chain Type 'Non-Excretory' Myeloma. *Scand J Haematol.* 1982; 29(1): 36–40. DOI: 10.1111/j.1600-0609.1982.tb00559.x.
31. Leglise M.C., Briere J., Abgrall J.F., et al. Non-secretory myeloma of heavy μ -chain type. *Nouv Rev Fr Hematol.* 1983; 25(2): 103–6.
32. Maeda A., Mori M., Torii S., et al. Multiple Extranodal Tumors in μ -Heavy Chain Disease. *Int J Hematol.* 2006; 84(3): 286. DOI: 10.1532/IJH97.06124.
33. Vilpo J. A., Irljala K., Viljanen M. K., et al. δ -Heavy chain disease: A study of a case. *Clin Immunol Immunopathol.* 1980; 17(4): 584–94. DOI: 10.1016/0090-1229(80)90154-3.
34. Piradov M.A., Suponeva N.A., Ginzberg M.A., et al. POEMS-syndrome: review of the literature and clinical cases. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. SS Korsakova* 2014; 114(4): 4–10 (In Russian).
35. Balakireva T.V., Andreeva N.E. Waldenström macroglobulinemia. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika.* 2009; 2(2): 121–36 (In Russian).
36. Gertz M.A., Kyle R.A. Amyloidosis with IgM monoclonal gammopathies. *Seminars in oncology* 2003; 30(2): 325–8. DOI: 10.1053/sonc.2003.50060.
37. Ghobrial I.M. Are you sure this is Waldenström macroglobulinemia? *Hematology 2010, the American Society of Hematology Education Program Book.* 2012(1): 586–94. DOI: 10.1182/asheducation-2012.1.586.
38. Gertz M.A. Waldenström macroglobulinemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J. Hematol.* 2017; 92(2): 209–17. DOI: 10.1002/ajh.25292.
39. Corcos D., Osborn M.J., Matheson L.S. B-cell receptors and heavy chain diseases: guilty by association? *Blood.* 2011; 117(26): 6991–8. DOI: 10.1182/blood-2011-02-336164.

40. Kinoshita K., Yamagata T., Nozaki Y., et al. μ -Heavy Chain Disease Associated with Systemic Amyloidosis. *Hematology*. 2004; 9(2): 135–7. DOI: 10.1080/10245330410001671561.
41. Palladini G., Merlini G. What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis? *Blood*. 2016; 128(2): 159–68. DOI: 10.1182/blood-2016-01-629790.
42. Milani P., Merlini G., Palladini G. Light chain amyloidosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2018; 10(1): e2018022. DOI: 10.4084/MJHID.2018.022.
43. Kumar S., Dispenzieri A., Lacy M. Q., et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin. Oncol*. 2012; 30(9): 989. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.5724.
44. De Larrea C.F., Verga L., Morbini P., et al. A practical approach to the diagnosis of systemic amyloidoses. *Blood*. 2015; 125(14): 2239–44. DOI: 10.1182/blood-2014-11-609883.
45. Manabe S., Iwasaki C., Hatano M., et al. AL amyloidosis with non-amyloid forming monoclonal immunoglobulin deposition; a case mimicking AHL amyloidosis. *BMC nephrol*. 2018; 19(1): 337. DOI: 10.1186/s12882-018-1050-y.
46. Mai H.L., Sheikh-Hamad D., Herrera G.A., et al. Immunoglobulin heavy chain can be amyloidogenic: morphologic characterization including immunoelectron microscopy. *Am J Surg Pathol*. 2003; 27(4): 541–5. DOI: 10.1097/00000478-200304000-00016.
47. Miyazaki D., Yazaki M., Gono T., et al. AH amyloidosis associated with an immunoglobulin heavy chain variable region (VH1) fragment: a case report. *Amyloid*. 2008; 15(2): 125–8. DOI: 10.1080/13506120802006229.
48. Yazaki M., Fushimi T., Tokuda T., et al. A patient with severe renal amyloidosis associated with an immunoglobulin γ -heavy chain fragment. *Am J Kid Dis*. 2004; 43(5): e22-1. DOI: 10.1053/j.ajkd.2003.12.056.
49. Дюдина И.А. Транстиретиновый амилоидоз: современное состояние проблемы. Серцева недостатність та коморбідні стани. 2017; 1: 63–8.
50. Coelho T., Maurer M. S., Suhr O. B. THAOS—The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. *Curr Med Res Opin*. 2013; 29(1): 63–76. DOI: 10.1185/03007995.2012.754348.
40. Kinoshita K., Yamagata T., Nozaki Y., et al. μ -Heavy Chain Disease Associated with Systemic Amyloidosis. *Hematology*. 2004; 9(2): 135–7. DOI: 10.1080/10245330410001671561.
41. Palladini G., Merlini G. What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis? *Blood*. 2016; 128(2): 159–68. DOI: 10.1182/blood-2016-01-629790.
42. Milani P., Merlini G., Palladini G. Light chain amyloidosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2018; 10(1): e2018022. DOI: 10.4084/MJHID.2018.022.
43. Kumar S., Dispenzieri A., Lacy M. Q., et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin. Oncol*. 2012; 30(9): 989. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.5724.
44. De Larrea C.F., Verga L., Morbini P., et al. A practical approach to the diagnosis of systemic amyloidoses. *Blood*. 2015; 125(14): 2239–44. DOI: 10.1182/blood-2014-11-609883.
45. Manabe S., Iwasaki C., Hatano M., et al. AL amyloidosis with non-amyloid forming monoclonal immunoglobulin deposition; a case mimicking AHL amyloidosis. *BMC nephrol*. 2018; 19(1): 337. DOI: 10.1186/s12882-018-1050-y.
46. Mai H.L., Sheikh-Hamad D., Herrera G.A., et al. Immunoglobulin heavy chain can be amyloidogenic: morphologic characterization including immunoelectron microscopy. *Am J Surg Pathol*. 2003; 27(4): 541–5. DOI: 10.1097/00000478-200304000-00016.
47. Miyazaki D., Yazaki M., Gono T., et al. AH amyloidosis associated with an immunoglobulin heavy chain variable region (VH1) fragment: a case report. *Amyloid*. 2008; 15(2): 125–8. DOI: 10.1080/13506120802006229.
48. Yazaki M., Fushimi T., Tokuda T., et al. A patient with severe renal amyloidosis associated with an immunoglobulin γ -heavy chain fragment. *Am J Kid Dis*. 2004; 43(5): e22-1. DOI: 10.1053/j.ajkd.2003.12.056.
49. Dyudina I.A. Transthyretin amyloidosis: current state of the problem. *Serdceva nedostatnist` ta komorbidni stani*. 2017; 1: 63–8 (In Russian).
50. Coelho T., Maurer M. S., Suhr O. B. THAOS — The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. *Curr Med Res Opin*. 2013; 29(1): 63–76. DOI: 10.1185/03007995.2012.754348.

Информация об авторах

Охота Валерия Константиновна*, врач-гематолог консультативного гематологического отделения с дневным стационаром по проведению интенсивной высокодозной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: sheveleva10@gmail.com; тел.: +7 (925) 128-79-76; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2457-1428>

Рыжко Вячеслав Владимирович, кандидат медицинских наук, врач-гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гематологических заболеваний с круглосуточным и дневным стационарами ФГБУ «НМИЦ гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: ryzhko.v@blood.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1221-3495>

Ковригина Алла Михайловна, доктор биологических наук, врач-патологоанатом, заведующая патологоанатомическим отделением ФГБУ «НМИЦ гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: kovrigina.a@blood.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

Information about the authors

Valeriya K. Okhota*, hematologist in the Consultative Hematology Department with a Day Hospital for Intensive High-Dose Chemotherapy, National Research Center for Hematology, e-mail: sheveleva10@gmail.com; phone: +7 (925) 128-79-76; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2457-1428>

Vyacheslav V. Ryzhko, Cand. Sci. (Med.), Hematologist of the Department of intensive high-dose chemotherapy of hematological diseases with round-the-clock and day hospitals, National Research Center for Hematology, e-mail: ryzhko.v@blood.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1221-3495>

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

Шуплецова Ирина Александровна, кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: shupletsova.i@blood.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0922-9314>

Соболева Наталья Павловна, врач клинической лабораторной диагностики централизованной клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: soboleva.n@blood.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1903-2446>

Грибанова Елена Олеговна, кандидат медицинских наук, врач-гематолог, заведующая отделением интенсивной высокодозной химиотерапии гематологических заболеваний с круглосуточным и дневным стационарами ФГБУ «НМИЦ» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: gribanova.e@blood.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4155-7820>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 23.10.2019

Принята к печати: 25.12.2019

Irina A. Shupletsova, Cand. Sci. (Med.), pathologist of the Pathology Department, National Research Center for Hematology, e-mail: shupletsova.i@blood.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0922-9314>

Nataliya P. Soboleva, Clinical laboratory diagnostics doctor of the Centralized Clinical Diagnostic Laboratory, National Research Center for Hematology, e-mail: soboleva.n@blood.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1903-2446>

Elena O. Gribanova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of intensive high-dose chemotherapy of hematological diseases with round-the-clock and day hospitals, National Research Center for Hematology, e-mail: gribanova.e@blood.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4155-7820>

*** Corresponding author**

Received 23 Oct 2019

Accepted 25 Dec 2019

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ (редакция 2019 г.)

Михайлова Е. А.¹, Фидарова З. Т.^{1,2}, Троицкая В. В.¹, Клясова Г. А.¹, Кулагин А. Д.², Воронова Е. В.³, Двирнык В. Н.¹, Гальцева И. В.¹, Ковригина А. М.¹, Обухова Т. Н.¹, Гапонова Т. В.¹, Паровичникова Е. Н.¹, Савченко В. Г.¹

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

² НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, Санкт-Петербург, Россия

³ ГБУЗ «Тамбовская областная клиническая больница им. В. Д. Бабенко», 392000, Тамбов, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение: по инициативе российского Национального гематологического общества исследовательской группой по изучению идиопатической апластической анемии разработаны клинические рекомендации по диагностике и лечению идиопатической апластической анемии.

Целью настоящих рекомендаций является стандартизация диагностических и лечебных подходов к лечению приобретенной апластической анемии в России.

Методы. Используемые методологические подходы основаны на принципах доказательной медицины, в их основе лежат рекомендации Российского совета экспертов по диагностике и лечению больных идиопатической апластической анемией, российский и международный опыт ведения больных, рекомендации европейской группы по изучению апластической анемии.

Результат. Представлен новый доработанный и дополненный вариант национальных клинических рекомендаций.

Заключение. Рекомендации предназначены для врачей различных специальностей, администраторов здравоохранения, студентов медицинских учебных заведений.

Ключевые слова: апластическая анемия, приобретенная апластическая анемия, аплазия костного мозга, иммуносупрессивная терапия, ПНГ-клон

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа не имела спонсорской поддержки.

Для цитирования: Михайлова Е.А., Фидарова З.Т., Троицкая В.В., Клясова Г.А., Кулагин А.Д., Воронова Е.В., Двирнык В.Н., Гальцева И.В., Ковригина А.М., Обухова Т.Н., Гапонова Т.В., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению апластической анемии (редакция 2019 г.). Гематология и трансфузиология. 2020; 65(2): 208–226. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-2-208-226>

CLINICAL RECOMMENDATIONS FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF APLASTIC ANEMIA (2019 edition)

Mihailova E. A.¹, Fidarova Z. T.^{1*}, Troitskaya V. V.¹, Klyasova G. A.¹, Kulagin A. D.², Voronova E. V.³, Dvirnyk V. N.¹, Galtseva I. V.¹, Kovrigina A. M.¹, Obukhova T. N.¹, Gapanova T. V.¹, Parovichnikova E. N.¹, Savchenko V. G.¹

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

² Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 197022, St. Petersburg, Russian Federation

³ Tambov Regional Clinical Hospital named after V. D. Babenko, 392000, Tambov, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. At the initiative of the Russian Hematology Society, the research group for the study of idiopathic aplastic anemia has developed clinical recommendations for the diagnosis and treatment of idiopathic aplastic anemia.

Aim: to standardize diagnostic and therapeutic approaches for the treatment of acquired aplastic anemia in Russia.

Methods. The methodological approaches used are based on the principles of evidence-based medicine, based on the recommendations of the Russian council of experts on the diagnosis and treatment of patients with idiopathic aplastic anemia, Russian and international experience in managing patients, and the recommendations of the European group for the study of aplastic anemia.

Results. A new revised and updated version of the national clinical guidelines is presented.

Conclusion. These recommendations are intended for doctors of various specialties, health administrators, and medical school students.

Keywords: aplastic anemia, acquired aplastic anemia, bone marrow failure, immunosuppressive therapy, PNH-clone

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

Financial disclosure: this study did not have sponsorship.

For citation: Mihailova E.A., Fidarova Z.T., Troitskaya V.V., Klyasova G.A., Kulagin A.D., Voronova E.V., Dvirnyk V.N., Galtseva I.V., Kovrigina A.M., Obukhova T.N., Gapanova T.V., Parovichnikova E.N., Savchenko V.G. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of aplastic anemia (2019 edition). Russian Journal of Hematology and Transfusiology (*Gematologiya i transfuziologiya*). 2020; 65(2): 208–226 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-2-208-226>

Термины и определения

Агонисты тромбопоэтиновых рецепторов стимулируют гемопоэз, индуцируют пролиферацию и дифференцировку гемопоэтических клеток-предшественниц.

Клинико-гематологическое улучшение — улучшение показателей гемограммы (гемоглобин >80,0 г/л, гранулоциты >0,5 × 10⁹/л для тяжелой формы АА (ТАА) или гранулоциты >1,0 × 10⁹/л для нетяжелой АА (НАА), тромбоциты >20,0 × 10⁹/л и исчезновение или значительное уменьшение зависимости от трансфузий компонентов крови.

Клон пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ-клон) — клон стволовой клетки крови, развив-

шийся в результате мутации в *PIG-A* гене, приводящей к нарушению синтеза гликозилфосфатидинозитола — якоря, с помощью которого к мембранам клеток крепятся белки, защищающие их от воздействия компонентов системы комплемента.

Комбинированная иммуносупрессивная терапия (ИСТ) больных АА проводится по протоколу, включающему лошадиный антиtimoцитарный глобулин и циклоспорин.

Программное лечение больных апластической анемией — комплекс лечебных мероприятий, проводимых поэтапно, начиная с момента диагностики

заболевания, осуществляемый в определенном алгоритме, включающий антитимоцитарный глобулин, циклоспорин А, при необходимости — элтромбопаг, повторные курсы антитимоцитарного глобулина (АТГ) и другие методы терапии, позволяющие добиться длительной выживаемости больных.

Ремиссия (полная или частичная) — полная или частичная нормализация показателей гемограммы (гемоглобин >100 г/л, гранулоциты >1,5 × 10⁹/л, тромбоциты >100 × 10⁹/л) и отсутствие потребности в заместительной терапии компонентами крови.

Рефрактерная апластическая анемия диагностируется в случае отсутствия эффекта от проводимой комбинированной ИСТ через 6 месяцев от начала лечения или после второго курса АТГ.

Хелаторная терапия назначается больным с диагностированной перегрузкой железом вследствие многочисленных гемотрансфузий.

1. Краткая информация о заболевании

1.1. Определение

Апластическая анемия (АА) — заболевание системы крови, характеризующееся панцитопенией, обусловленной аплазией костного мозга, связанной с нарушением иммунных механизмов регуляции кроветворения, количественным дефицитом и функциональными дефектами стволовых кроветворных клеток.

1.2. Этиология и патогенез

Одним из ведущих механизмов поражения кроветворения при АА считается иммунная агрессия, направленная на клетки-предшественницы гемопоэза [1]. Костномозговая недостаточность при АА развивается в результате подавления пролиферации гемопоэтических клеток-предшественниц активированными Т-лимфоцитами и естественными киллерами. Активация Т-лимфоцитов, экспансия цитотоксических Т-клонов и выброс медиаторов иммунной супрессии кроветворения (интерферон γ , фактор некроза опухолей α и другие цитокины) или стимулирующих пролиферацию и активацию Т-лимфоцитов (интерлейкин-2) приводят к нарушению процессов пролиферации и к стимуляции апоптоза клеток-предшественниц. Происходит значительное уменьшение пула гемопоэтических клеток и развитие аплазии костного мозга [2]. Определенную роль в патогенезе АА могут играть и другие механизмы развития костномозговой недостаточности, связанные с нарушениями микро-

окружения (стромы костного мозга) [3] и с клональными перестройками в стволовых клетках крови (СКК) в результате хромосомных аномалий, геномной нестабильности, истощения теломерных участков ДНК в СКК и соматическими мутациями, характерными для миелоидных заболеваний [4–6].

Уменьшение пула гемопоэтических клеток костного мозга сопровождается нарушением обмена железа и отложением токсического железа в костном мозге, миокарде, печени, эндокринных и половых органах, что вызывает нарушение функции этих органов. Нарушение обмена железа, гемосидероз внутренних органов усугубляются длительной гемотрансфузионной терапией, необходимой у большинства больных АА [4].

Кроме того, течение АА может осложниться развитием таких клональных заболеваний, как пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ), миелодиспластический синдром (МДС), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). Частота развития клональных осложнений может достигать 32% в течение 10 лет [3, 4]. Появление клонального кроветворения может быть выявлено и на более ранних этапах течения АА. В первую очередь речь идет об АА, протекающей с ПНГ-клоном [7, 8]. При этом выявление клона с дефицитом гликозилфосфатидилинозитол-заякоренных белков (ГФИ-белков) не означает развитие ПНГ как самостоятельного заболевания с картиной классического внутрисосудистого гемолиза. Размер ПНГ-клона в процессе течения АА может меняться: увеличиваться вплоть до трансформации в классическую ПНГ или уменьшаться до полного исчезновения. Эволюция в классическую ПНГ, по данным различных авторов, составляет 11–17% [9–12].

1.3. Эпидемиология

АА, по данным эпидемиологических исследований, встречается с различной частотой в таких регионах, как Европа, Северная Америка, Дальний и Ближний Восток, при этом в европейских странах заболеваемость АА составляет 2 случая на 1 млн населения в год, этот показатель колеблется в зависимости от конкретной страны от 0,6 до 3 и более [13].

1.4. Кодирование по МКБ-классификации

Другие апластические анемии (D61)

| | |
|-------|---|
| D61.2 | АА, вызванная другими внешними агентами |
| D61.3 | Идиопатическая АА |
| D61.8 | Другие уточненные АА |
| D61.9 | АА неуточненная |

1.5. Классификация приобретенной апластической анемии

| Приобретенная АА | |
|---|--|
| 1. Идиопатическая АА | Этиологический фактор не идентифицирован |
| 2. Вирус-ассоциированные | Вирусные гепатиты, вирус Эпштейна — Барр, вирус иммунодефицита человека, парвовирус В19 у больных с иммунодефицитом |
| 3. Лекарственные и токсические | Хлорамфеникол, бензин, радиация |
| 4. Вторичная АА (апластический синдром) | На фоне иммунных заболеваний: |
| | • системная красная волчанка и другие коллагенозы |
| | • гипогаммаглобулинемия (общая вариабельная иммунная недостаточность — ОВИН), синдром Ниймеген, X-сцепленный лимфопролиферативный синдром) |
| | Тимома и карцинома тимуса |
| | ПНГ |
| | Злокачественные лимфопролиферативные заболевания (Т-лейкоз из больших гранулированных лимфоцитов, лимфома с поражением селезенки) |
| | Миелодиспластический синдром |

2. Диагностика: основные критерии диагноза

Диагноз АА устанавливается на основании клинических проявлений болезни и данных лабораторного обследования (Приложение № 1). Основными клиническими проявлениями болезни являются анемический, геморрагический синдромы, а также тяжелые инфекционные осложнения.

Критерии диагноза:

- Трехростковая цитопения: анемия (гемоглобин <110 г/л), гранулоцитопения (гранулоциты $<2,0 \times 10^9$ /л), тромбоцитопения (тромбоциты $<100 \times 10^9$ /л).

- Уменьшение клеточности костного мозга $< 25\%$ (по отношению к возрастной норме), или клеточность $>25\%$ но $<50\%$ при содержании миелоидных элементов (т.е. исключая лимфоциты и плазматические клетки) $<30\%$ и отсутствие мегакариоцитов по данным пункта костного мозга (стерильная пункция).

- Аплазия костного мозга (преобладание жирового костного мозга) в биоптате подвздошной кости (билатеральная трепанобиопсия).

Критерии тяжести АА:

- Нетяжелая АА: гранулоцитопения $>0,5 \times 10^9$ /л.
- Тяжелая АА: гранулоцитопения $<0,5 \times 10^9$ /л, тромбоцитопения $<20 \times 10^9$ /л.
- Сверхтяжелая (очень тяжелая) АА: гранулоцитопения $<0,2 \times 10^9$ /л.

При определении тяжести АА учитываются результаты не менее трех анализов периферической крови на момент диагностики заболевания до начала лечения [14, 15].

Рекомендуется выделять варианты течения АА:

- АА, протекающая без ПНГ-клона.
- АА, протекающая с ПНГ-клоном.
- АА, протекающая с синдромом ПНГ (субклинические признаки внутрисосудистого гемолиза).

- Рефрактерная АА диагностируется в случае отсутствия эффекта от проводимой комбинированной ИСТ через 6 месяцев от начала лечения или после второго курса АТГ.

2.1. Жалобы и анамнез

Жалобы анемического характера, развитие геморрагического синдрома различной интенсивности и инфекционных осложнений на фоне глубокой трехростковой цитопении — определяют дебют клинических проявлений АА. Данные проявления могут развиваться остро или постепенно нарастать, в зависимости от тяжести заболевания.

Рекомендуется при АА из анамнестических данных выявлять связь с возможными токсическими, лекарственными агентами или ассоциацию с вирусными гепатитами В и С. Необходим тщательный сбор семейного анамнеза для исключения врожденных аномалий, а также уточнить наличие сиблингов (родных братьев и/или сестер) для рассмотрения возможности проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). В анамнезе заболевания должны быть описаны все эпизоды инфекционных осложнений, проведенная антибиотическая терапия, данные бактериологических посевов в течение последних 2–3 лет. Необходимо полное описание частоты и потребности в проводимой гемотранфузионной терапии и возможных осложнений на ее фоне [15].

2.2. Физикальное обследование

При АА осмотр включает измерение роста и массы тела, температуры тела; оценку состояния костно-суставной системы; выявление признаков геморрагического синдрома; отсутствие гепатоспленомегалии, лимфоаденопатии; наличие признаков дисфункции сердца, легких, печени, почек, органов эндокринной системы.

Рекомендуется при физикальном обследовании обращать внимание на аномалии, характерные для конституциональных форм АА (пигментация кожных покровов, дистрофия ногтей, лейкоплакия слизистых, аномалии развития глаз, аномалии зубов, раннее поседение и выпадение волос, гипогонадизм и т. д.) [15–17].

2.3. Лабораторная диагностика

Рекомендуется выполнение следующих диагностических исследований (Приложение № 6).

- Общий анализ периферической крови с определением абсолютного количества ретикулоцитов и подсчета тромбоцитов «глазами». Для определения тяжести АА необходимо проведение 3 последовательных анализов крови [15, 18].

- Биохимическое исследование крови: общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, билирубин (прямой и непрямой), аминотрансферазы, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), магний, натрий, калий, кальций.

- Исследование феррокинезики: железо сыворотки, ферритин сыворотки, общая железосвязывающая способность сыворотки, насыщение трансферрина железом, трансферрин. Необходимость исследования обмена железа обусловлена тем, что в результате частых трансфузий донорских эритроцитов может развиваться вторичный гемосидероз органов и тканей [15, 19].

- Цитологическое исследование костного мозга (стерильная пункция): при апластической анемии пунктат костного мозга малоклеточный, определяется относительный лимфоцитоз, отсутствуют мегакариоциты, количество бластных клеток не более 2% [15, 18, 20, 21].

- Стандартное цитогенетическое и флуоресцентная гибридизация *in situ* (Fluorescence *in situ* hybridization — FISH) исследования клеток костного мозга (стерильный пунктат) с целью дифференциальной диагностики с МДС. Выполнение FISH-исследования необходимо с зондами, наиболее характерными для МДС (моносомия 7, трисомия 8, делеция 5q), несмотря на отсутствие цитогенетических aberrаций или митозов при стандартном цитогенетическом исследовании [22–25].

- Гистологическое исследование костного мозга. Необходимо выполнение билатеральной трепанобиопсии передних или задних остей подвздошных костей с целью исключения гипопластического МДС [23, 24].

- Цитохимическое исследование эритрокариоцитов. Выявление кольцевых сидеробластов в количестве более 5% требует дополнительного обследования для исключения МДС [26–28].

- Определение ПНГ-клона методом высокочувствительной проточной цитометрии. Выявление ПНГ-клона вне зависимости от процентного содержания ГФИ-дефектных клеток среди гранулоцитов, эритроцитов и моноцитов не исключает диагноз АА [12, 29–31].

- Определение прямой пробы Кумбса. Наличие положительной пробы сомнительно для диагноза АА [14].

- Исключение системных коллагенозов у всех больных при диагностике АА: определение содержания в крови антител к кардиолипину, антител к бета-2-гликопротеину; исследование уровня антител фосфолипидов в крови (волчаночный антикоагулянт); определение содержания антиядерных антител, антител к двуспиральной (нативной) ДНК для исключения системных коллагенозов [15].

- При подозрении на врожденную АА — проведение теста на ломкость хромосом с использованием бифункционального алкилирующего агента (диэпоксибутан) для исключения анемии Фанкони [15, 32].

- Секвенирование панели генов анемии Фанкони и врожденного дискератоза с целью исключения конституциональных форм АА при рефрактерном к ИСТ течении заболевания [15, 32].

- Выполнение HLA-типирования больного и сиблингов с целью поиска потенциального донора костного мозга [15].

- Рекомендуются консультации невропатолога, окулиста, отоларинголога, гинеколога, уролога [14].

2.4. Инструментальная диагностика

Рекомендуется выполнение следующих инструментальных диагностических методов [14].

- Электрокардиография.

- Рентгенография грудной клетки.

- Компьютерная томография органов грудной клетки и головного мозга.

- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек.

- Ультразвуковое исследование органов малого таза у женщин старше 18 лет и предстательной железы у мужчин старше 40 лет.

- Ультразвуковое исследование периферических и внутрибрюшных лимфоузлов.

- Эхокардиография.

- Магнитно-резонансная томография в режиме T2* печени и сердца выполняется у больных АА, зависящих от трансфузий донорских эритроцитов.

Контрольные обследования больного (общий анализ периферической крови, биохимическое исследование крови, общий анализ мочи) проводятся 1 раз в неделю до достижения ответа, в дальнейшем — 1 раз в месяц. Стерильную пункцию и трепанобиопсию выполняют каждые 6–12 месяцев; иммунофенотипирование клеток периферической крови с целью определения ПНГ-клона — каждые 6–12 месяцев [15, 20, 21].

3. Лечение

Программа лечения взрослых больных АА — это комбинированная ИСТ, проводимая с использованием двух основных препаратов, обладающих выраженным иммуносупрессивным действием: АТГ и циклоспорина А, и/или ТГСК [33–36]. Современная патогенетическая терапия больных АА может включать кроме препара-

тов с иммуносупрессивным действием (АТГ, циклоsporин А) лекарственные препараты, направленные на активацию пролиферации клеток-предшественниц кроветворения и одновременное подавление активации цитотоксических клеток. Многочисленными клиническими исследованиями было показано значительное улучшение гематологических показателей под влиянием элтромбопага [37]. Элтромбопаг является агонистом тромбопоэтиновых рецепторов, которые локализируются не только на мегакариоцитах, но и на стволовых клетках крови. Элтромбопаг связывается с трансмембранным доменом тромбопоэтиновых рецепторов, не конкурируя с эндогенным тромбопоэтином, и обладает иммуномодулирующими свойствами посредством активации Т-регуляторных клеток. Кроме того, элтромбопаг обладает хелаторной активностью и способствует выведению токсического железа из клеток печени, сердца и других внутренних органов при перегрузке железом у больных АА, зависимых от трансфузий донорских эритроцитов [37]. Клиническое использование элтромбопага может сопровождаться моно-, би-, трехлинейным гематологическим ответом у больных рефрактерной АА, а его использование в программах комбинированной терапии АА достоверно повышает частоту достижения полного ответа и общую выживаемость больных [37]. Программа лечения может включать и другие терапевтические воздействия, в частности хелаторную терапию, а также спленэктомия [5, 14, 38]. Огромную роль в реализации программы лечения больных АА играет заместительная гемотрансфузионная терапия: трансфузии донорских клеток крови (эритроцитная взвесь и концентрат тромбоцитов) [18, 39].

ТГСК в рамках алгоритма лечения больных АА занимает определенное место: наличие HLA-идентичного родственного донора, молодой возраст, короткий гемотрансфузионный анамнез — условия, при которых ТГСК может рассматриваться как терапия выбора (терапия I-й линии) [40]. Существенным недостатком этого метода является ограниченная возможность применения, связанная с отсутствием родственного донора костного мозга у большинства взрослых больных. Тем не менее ТГСК в настоящее время рассматривается как терапия выбора на первом этапе лечения молодых больных тяжелой АА, имеющих HLA-идентичного родственного донора костного мозга [41, 42]. Поэтому уже при диагностировании АА необходимо выполнение HLA-типирования больного и поиск возможного родственного донора. Абсолютным показанием к проведению ТГСК при АА на любом этапе течения болезни является выявление при цитогенетическом исследовании неблагоприятных хромосомных aberrаций и прежде всего моносомии 7-й хромосомы, свидетельствующих о прогрессии в МДС или ОМЛ [43, 44].

Совершенствование ИСТ, реализация программы на ранних этапах течения болезни позволили значительно повысить эффективность лечения АА: вероят-

ность длительной выживаемости больных АА возросла до 80–90% [33]. Эффективность лечения зависит от своевременной диагностики АА, тяжести заболевания, возраста больного, сопутствующей патологии и возможности проведения комбинированной ИСТ или ТГСК уже на первых этапах лечения [14, 47, 48]. Использование при лечении больных АА глюкокортикоидных гормонов как основного метода терапии, неконтролируемой длительной монотерапии циклоsporином А (более 6 месяцев) и необоснованное применение колониестимулирующих факторов создают неблагоприятные условия для начала комбинированной ИСТ и ухудшают ее эффективность [14, 15].

Анализ эффективности комбинированной ИСТ взрослых больных АА, представленный в систематических обзорах клинических исследований в 2010–2019 гг., позволяет рекомендовать разработанный алгоритм лечения как основной протокол ИСТ взрослых больных АА [15, 45–48].

3.1. Программное лечение больных АА

Оно начинается с момента диагностики заболевания и выбора терапевтической тактики (ТГСК или комбинированная ИСТ) (Приложение № 3).

- Проведение комбинированной ИСТ, включающей АТГ и циклоsporин.
- Использование в программах лечения больных АА стимуляторов кроветворения (элтромбопаг).
- Заместительная гемотрансфузионная терапия (эритроцитная взвесь, концентрат тромбоцитов, свежемороженая плазма).
- Хелаторная терапия.

3.1.1. Комбинированная ИСТ больных АА

Это комплекс лечебных мероприятий, проводимых поэтапно, включающий АТГ, циклоsporин А, при необходимости — повторные курсы АТГ, и другие методы ИСТ при рефрактерной АА, позволяющий добиться длительной выживаемости больных (Приложение № 4).

Терапия больных АА, протекающей с ПНГ-клоном и ПНГ-синдромом, определяется наличием аплазии костного мозга и выраженностью синдромов, характерных для АА, и проводится по протоколам лечения АА.

Противопоказаниями к проведению комбинированной ИСТ служат тяжелые соматические заболевания, сопровождающиеся сердечно-сосудистой, почечной, печеночной, дыхательной недостаточностью.

Геморрагический синдром и инфекционные осложнения следует рассматривать как временные противопоказания, которые должны быть купированы до начала ИСТ циклоsporином А или АТГ.

В случае тяжелых инфекционных осложнений (сепсис, пневмония) ИСТ должна предшествовать интенсивная противомикробная терапия, проводимая с учетом возбудителя (бактерии, грибы, вирусы). АТГ или циклоsporин назначаются через 5–7 дней после

нормализации температуры и исчезновения клинической симптоматики.

При наличии геморрагического синдрома циклоспорин может быть назначен параллельно с заместительной терапией концентратом тромбоцитов.

3.1.2. Этапы лечения

I. АТГ назначают на первом этапе лечения. Через 2 недели от начала курса АТГ (после купирования симптомов сывороточной болезни) начинают терапию циклоспорином. Стартовая суточная доза циклоспорина составляет 5–10 мг/кг/сут. Коррекцию суточной дозы проводят с учетом индивидуальной переносимости препарата и содержания циклоспорина А в сыворотке крови (Приложение № 5).

II. Через 3–6 месяцев от начала ИСТ при отсутствии положительной клинико-гематологической динамики проводят второй курс терапии АТГ. Терапия циклоспорином должна быть продолжена. Может быть начата терапия элтромбопагом.

III. Через 6 месяцев от начала ИСТ при рефрактерном течении АА и сохраняющейся зависимости больного от трансфузий донорских эритроцитов и тромбоцитов в программу лечения включают элтромбопаг, если препарат не был назначен ранее. Кроме того, под контролем показателей обмена железа может проводиться хелаторная терапия (деферазинокс).

Курс терапии циклоспорином у больных АА продолжают 24 месяца (не менее 12 месяцев после достижения ремиссии). Отмену препарата осуществляют медленно, по 50 мг в день каждые две недели.

Курс терапии АТГ соответствует протоколам № 1 (Приложение № 5). В течение первых 21–28 дней курса больной находится в асептических условиях одной палаты.

Перед началом курса устанавливают центральный венозный катетер.

3.2. Основные осложнения ИСТ

3.2.1. Основные осложнения терапии АТГ

Аллергические и анафилактические реакции во время введения АТГ — озноб, лихорадка, эритематозная или уртикарная сыпь — встречаются у 30–60% больных. В этих случаях увеличивают дозы вводимых глюкокортикоидных гормонов и антигистаминных препаратов в 1,5–2 раза и по возможности продолжают введение АТГ. Значительно реже (у 2–3% больных) развиваются бронхоспазм, отек Квинке, артериальная гипотензия. В этих случаях прекращают введение АТГ и проводят соответствующее лечение.

Сывороточная болезнь обычно развивается на 7–14-й день (5–20-й день) от начала терапии более чем у 50% больных. Лихорадка, папулезные высыпания на коже, кожный зуд, полиартралгии, миалгии, головная боль, тошнота — наиболее часто встречающиеся симптомы сывороточной болезни; реже наблюдаются транзитор-

ное повышение активности аминотрансфераз в сыворотке, повышение артериального давления, желудочно-кишечные расстройства; в 1–2% случаев могут иметь место эпилептические судороги. Назначение антигистаминных препаратов и глюкокортикоидных гормонов (преднизолон 30–60 мг в сутки) в течение 1–2-х недель, как правило, купирует сывороточную болезнь. В тяжелых случаях проводят сеансы плазмафереза. Для предупреждения развития тяжелых аллергических осложнений рекомендуется непосредственно перед введением АТГ обязательно проводить внутрикожные тесты на чувствительность больного к препарату. Усиление геморрагического синдрома при введении или после введения АТГ требует интенсивной заместительной терапии трансфузиями концентрата тромбоцитов и свежезамороженной плазмы.

3.2.2. Основные осложнения терапии циклоспорином

Наиболее часто встречающимся осложнением является нарушение функции почек, связанное с нефротоксичностью препарата; при этом наблюдаются повышение содержания креатинина в сыворотке, периферические отеки и олигурия. Нередко повышается артериальное давление, появляются тремор пальцев рук, парестезии, головные боли, в редких случаях — энцефалопатия. У трети больных отмечается гиперплазия десен. Тошнота, рвота, боли в животе, диарея встречаются в 10–13% случаев. Гипербилирубинемия обнаруживается у 30% больных, но повышение сывороточной активности аминотрансфераз наблюдается значительно реже. Могут иметь место электролитные нарушения: гиперкалиемия, гипомагниемия. В некоторых случаях наблюдаются гинекомастия, гипертрихоз, а также аллергические реакции (аллергическая сыпь). Чаще всего перечисленные осложнения появляются в результате приема максимальной дозы циклоспорина (10 мг/кг в сутки) в первые несколько дней терапии. Токсические осложнения терапии циклоспорином корректируются уменьшением суточной дозы (на 25–50%) или временной отменой препарата. В ряде случаев необходима сопутствующая симптоматическая терапия.

3.2.3. Инфекционные осложнения

Инфекционные осложнения при проведении ИСТ возникают у большинства больных АА. Как правило, вначале инфекционный процесс обусловлен бактериями, но в дальнейшем, по мере удлинения периода гранулоцитопении и усиления иммуносупрессии, доминируют оппортунистические инфекции, обусловленные грибами, прежде *Aspergillus* spp., пневмоцистами, герпесвирусами [49]. К особенностям инфекционных осложнений, регистрируемых при АА, относят высокую частоту выявления возбудителя (микробиологически подтвержденные инфекции достигают 75%)

и преобладание смешанной микрофлоры в этиологии инфекционного процесса. Инфекции, вызванные сочетанием микроорганизмов, могут быть как в первые дни инфекционного процесса, так и возникать при проводимой противомикробной терапии.

В первые сутки единственным симптомом инфекции бывает лишь повышение температуры, а информацию о наличии бактериемии или пневмонии у больных с нейтропенией (гранулоцитопенией) удается получить не раньше, чем на второй день инфекционного эпизода. Лихорадка при нейтропении расценивается как инфекционная, если температура тела поднимается выше 38 °С.

Ключевые рекомендации

- Рекомендуется проведение курса лошадиным АТГ (L04AA03). Протокол № 1 проведения курса подробно представлен в приложении. Учитывая данные многоцентровых исследований, в которых показано, что терапевтический эффект лошадиного АТГ превосходит эффект кроличьего АТГ, представленные рекомендации включают лишь протокол лечения лошадиным АТГ [45]. Суточная доза препарата составляет 20 или 40 мг/кг при продолжительности курса 5 или 4 дня, соответственно, при непрерывном введении суточной дозы препарата в течение 12 часов.

- Рекомендуется сопроводительная терапия при проведении курса АТГ, включающая профилактику инфекционных осложнений (триметоприм/сульфаметоксазол, флуконазол, ацикловир), профилактику развития аллергических реакций, в том числе и сыпчатой болезни (Приложение № 5).

Проведение профилактики возможных осложнений начинают за 2 дня до начала терапии и продолжают 2 недели после окончания курса.

- Рекомендуется длительное применение циклоспорина (L04AD01) при АА. Циклоспорин назначают через 2–3 недели после начала курса АТГ. Начальная доза препарата — 10 мг/кг в сутки. У больных старше 60 лет стартовая доза может быть снижена до 5 мг/кг в сутки. В дальнейшем суточная доза изменяется в зависимости от индивидуальной переносимости препарата: снижение суточной дозы циклоспорина проводится при повышении его в сыворотке выше нормы (200–400 нг/мл), повышении содержания в сыворотке креатинина, билирубина, активности трансаминаз, а также при появлении клинических симптомов токсичности препарата. Средняя суточная доза циклоспорина на протяжении курса лечения колеблется в пределах 4–5 мг/кг/сут. Продолжительность курса — 24 месяца, в последующем препарат медленно отменяют.

- Рекомендуется проведение ТГСК от НЛА-идентичного родственного донора в первой линии терапии больным тяжелой АА моложе 45 лет.

- Рекомендуется применение хелаторной терапии деферазироксом (V03AC03) при АА в начальной дозе

10 мг/кг/сут, с дальнейшим постепенным увеличением дозы при необходимости и отсутствии признаков токсичности.

Проведение хелаторной терапии необходимо при концентрации ферритина сыворотки более 1000 нг/мл. При сочетанном применении с циклоспорином А необходим тщательный мониторинг состояния функции почек.

- Рекомендуется проведение терапии элтромбопагом («Револейд», *Novartis*, V02BX05) при рефрактерной АА в дозе 150 мг/сут в течение 6 месяцев и более при достижении эффекта [50, 51]. Включение элтромбопага в программу лечения возможно при отсутствии эффекта после курса АТГ в сочетании с циклоспорином. Терапия элтромбопагом возможна как при сохранении односторонней цитопении (тромбоцитопении), так и панцитопении для улучшения полученных результатов лечения [52].

- Рекомендуется проведение повторного курса лошадиным АТГ (L04AA03) через 3–6 месяцев при отсутствии эффективности после 1-го курса. В некоторых случаях может быть обсужден вопрос о возможности проведения сочетанной терапии с элтромбопагом.

- Рекомендуется возобновление терапии циклоспорином при развитии циклоспорин-зависимого рецидива сразу после отмены препарата даже у трансфузионно независимых больных. При отсутствии ответа через 3 месяца — обсуждение вопроса о проведении повторного курса лошадиным АТГ (L04AA03) или дообавления к терапии элтромбопага.

3.3.4. Хирургическое лечение

Спленэктомия лапароскопическим доступом может быть выполнена в случае необходимости проведения дифференциальной диагностики. Не рекомендуется проведение спленэктомии у больных с размером ПНГ-клона более 10% и/или наличием ПНГ-синдрома: клинические наблюдения свидетельствуют о быстрой прогрессии в гемолитическую форму ПНГ с характерными тяжелыми тромботическими осложнениями. Не рекомендуется проведение спленэктомии у больных с выявленными цитогенетическими аномалиями: высокая частота трансформации в МДС/ОМЛ.

3.3.5. Оценка эффективности лечения

Эффективность лечения оценивается по следующим критериям: клинико-гематологическое улучшение и отсутствие трансфузионной зависимости, частичная ремиссия и полная ремиссия.

В течение первого года контрольное обследование больных должно проводиться каждые 3 месяца, в дальнейшем — каждые 6 месяцев до достижения полного ответа на лечение. Далее — ежегодно. Отсутствие ответа на лечение (1-й курс АТГ + циклоспорин А) через 3–6 месяцев от начала лечения свидетельствует о рефрактерном течении болезни.

Таблица 1. Варианты ответа и динамика показателей гемограммы
Table 1. Response options and dynamics of hemogram indicators

| Показатели гемограммы <i>Hemogram Indicators</i> | Клинико-гематологическое улучшение (отсутствие трансфузионной зависимости) <i>Clinical and hematological improvements (no transfusion dependence)</i> | Частичная ремиссия <i>Partial Remission</i> | Полная ремиссия <i>Complete Remission</i> |
|---|--|--|--|
| Гемоглобин <i>Hemoglobin</i> | ≥80,0 г/л ≥80,0 g/L | ≥100 г/л ≥100 g/L | ≥120 г/л ≥120 g/L |
| Гранулоциты <i>Granulocytes</i> | ≥1,0 × 10 ⁹ /л для нетяжелой формы АА ≥1,0 × 10 ⁹ /L for the non-heavy AA form ≥0,5 × 10 ⁹ /л для тяжелой и сверхтяжелой форм АА ≥0,5 × 10 ⁹ /L for severe and very severe AA forms | ≥1,5 × 10 ⁹ /л ≥1,5 × 10 ⁹ /L | ≥2 × 10 ⁹ /л ≥2 × 10 ⁹ /L |
| Тромбоциты <i>Platelets</i> | ≥20 × 10 ⁹ /л ≥20 × 10 ⁹ /L | ≥80 × 10 ⁹ /л ≥80 × 10 ⁹ /L | ≥150 × 10 ⁹ /л ≥150 × 10 ⁹ /L |

4. Реабилитация

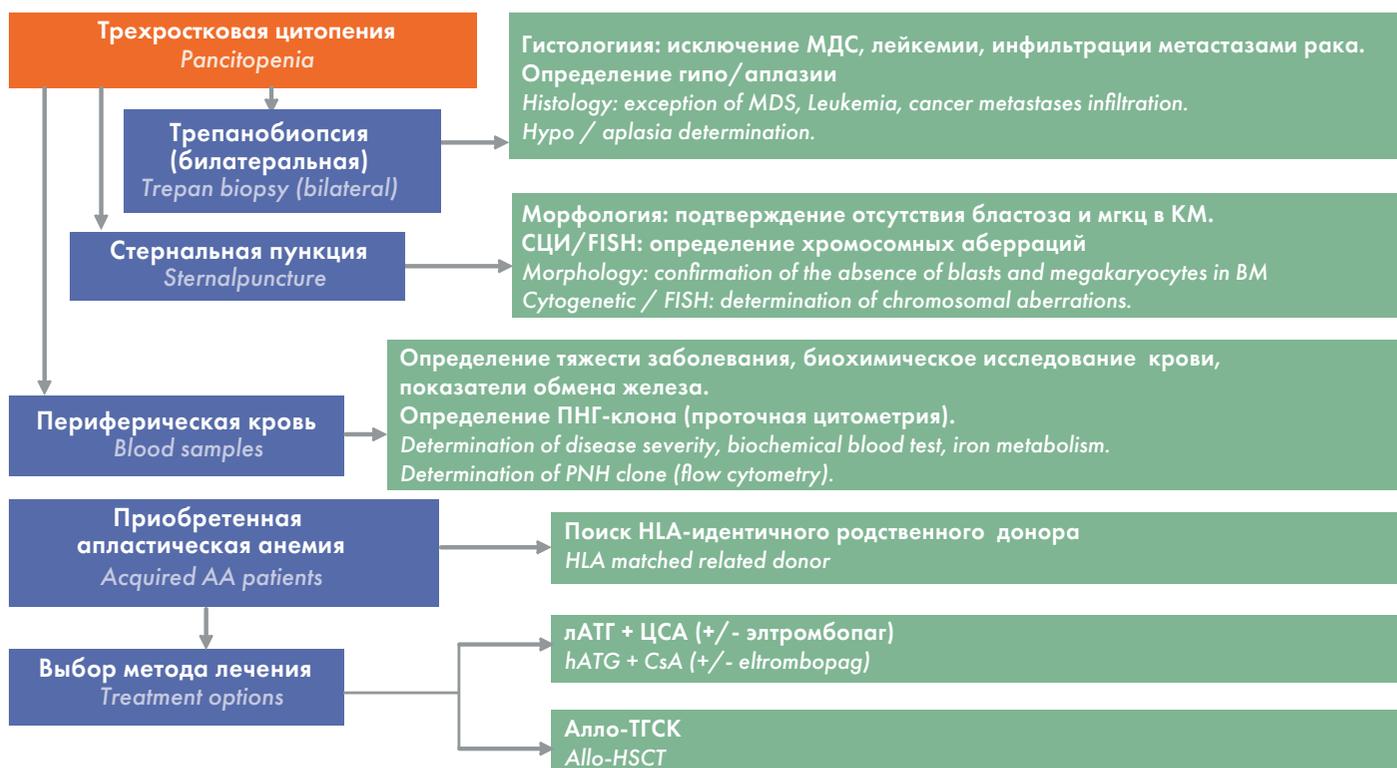
Специальных методов реабилитации при АА не существует. Реабилитация при возникновении осложнений течения заболевания и лечения проводится в рамках соответствующих нозологий. Рекомендуется вести здоровый образ жизни, исключить избыточную инсоляцию и тепловые физиотерапевтические процедуры. Рекомендуется наблюдение гематолога: профилактические осмотры и контроль за анализами крови ежегодно.

Частота наблюдения больных АА после завершения лечения не регламентирована. В течение первого года после завершения лечения больной должен наблюдаться у гематолога не реже 1 раза в 3 месяца. Далее частота наблюдения устанавливается гематологом

индивидуально, в зависимости от общего состояния и самочувствия пациента, осложнений проведенной терапии, достигнутого ответа на терапию, но не должна быть реже 1 раза в год. При диспансерном наблюдении кроме осмотра больного и сбора анамнеза и жалоб необходимо выполнять общий анализ крови с исследованием лейкоцитарной формулы. Остальные методы обследования могут применяться на усмотрение гематолога при наличии показаний.

Следует учесть, что у больного могут быть необычные проявления болезни, а также сочетание конкретной болезни с другими патологиями, что может диктовать лечащему врачу изменения в алгоритме выбора оптимальной тактики диагностики и лечения.

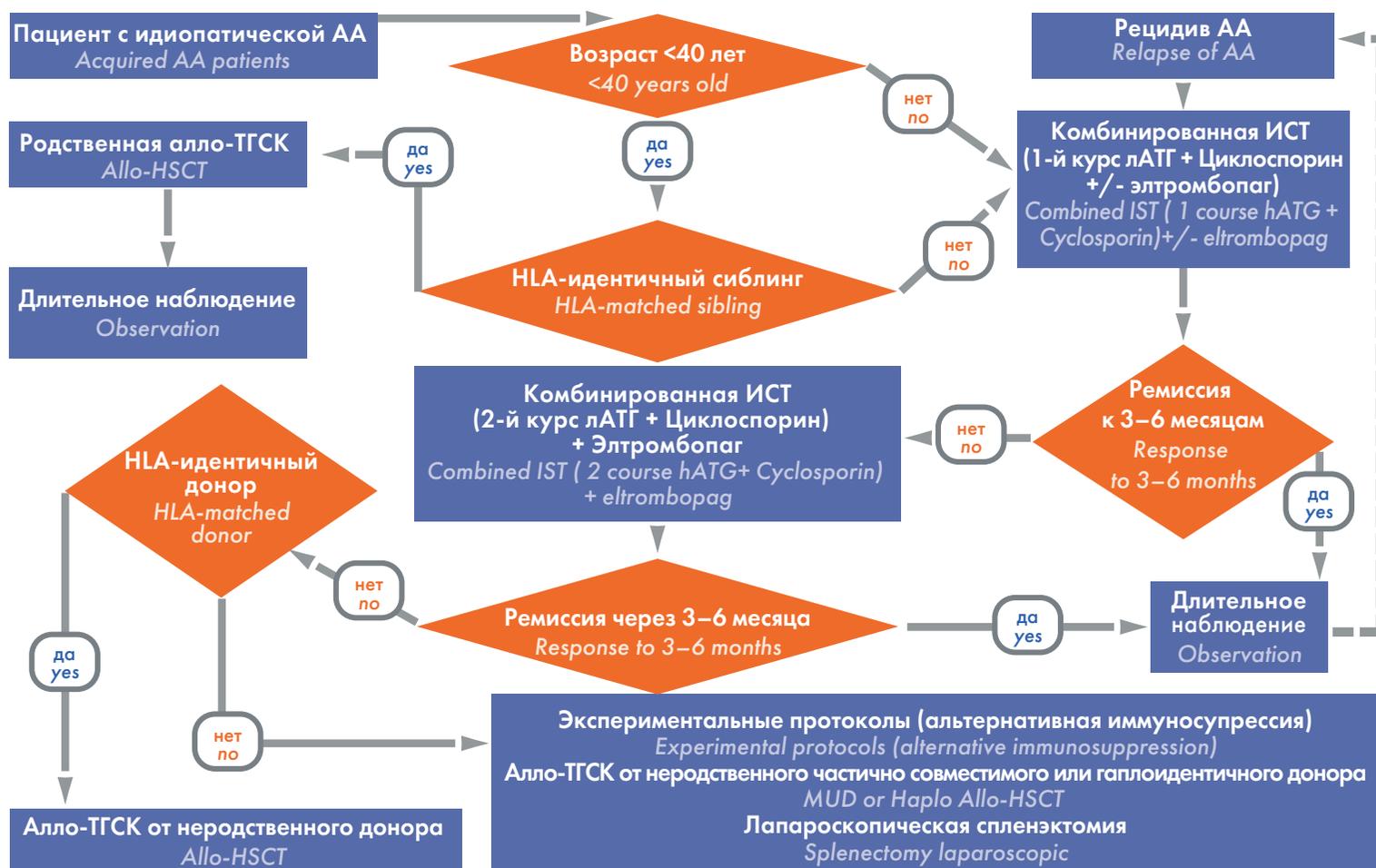
Приложение 1. Алгоритм диагностики и выбора метода лечения больных АА
Appendix 1. Diagnostic algorithm and treatment options for patients with AA



Приложение 2. Дифференциальная диагностика АА и апластических синдромов (вторичные аплазии костного мозга)
Appendix 2. Differential diagnosis of AA and aplastic syndromes (secondary bone marrow aplasia)

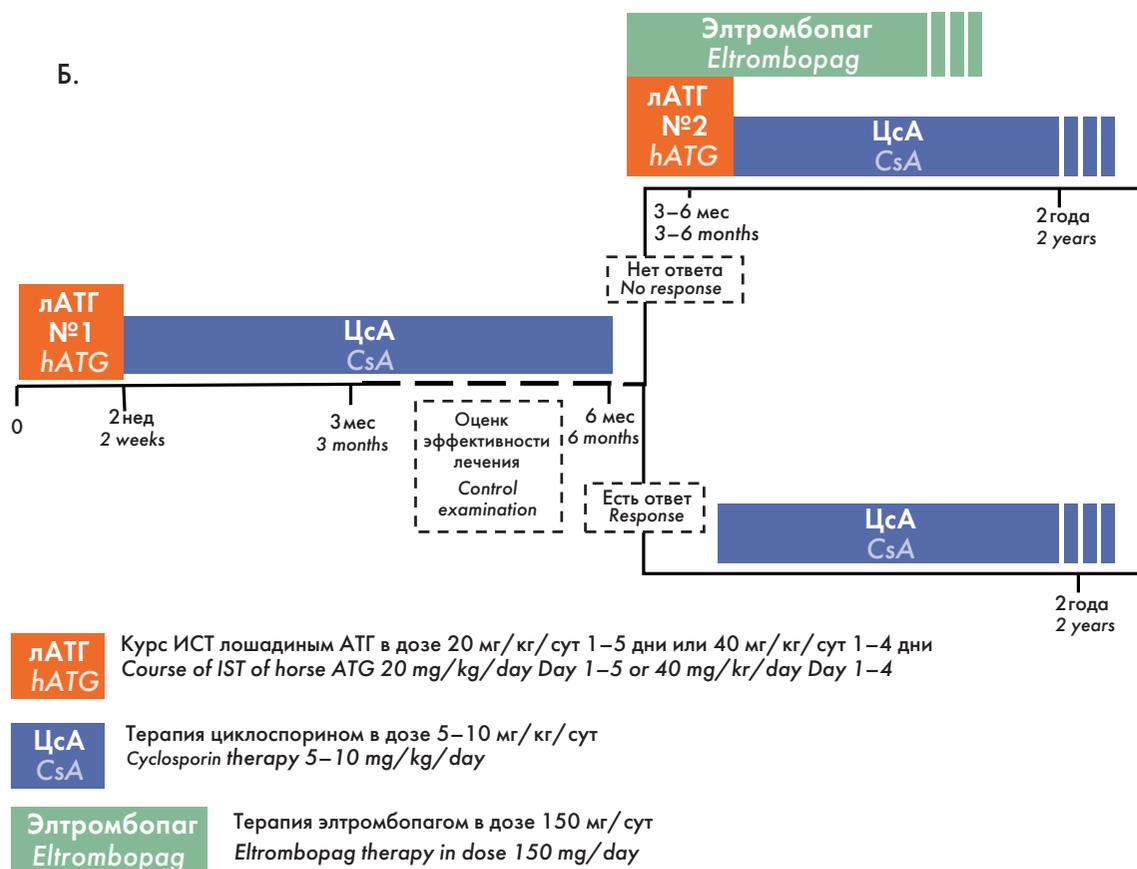
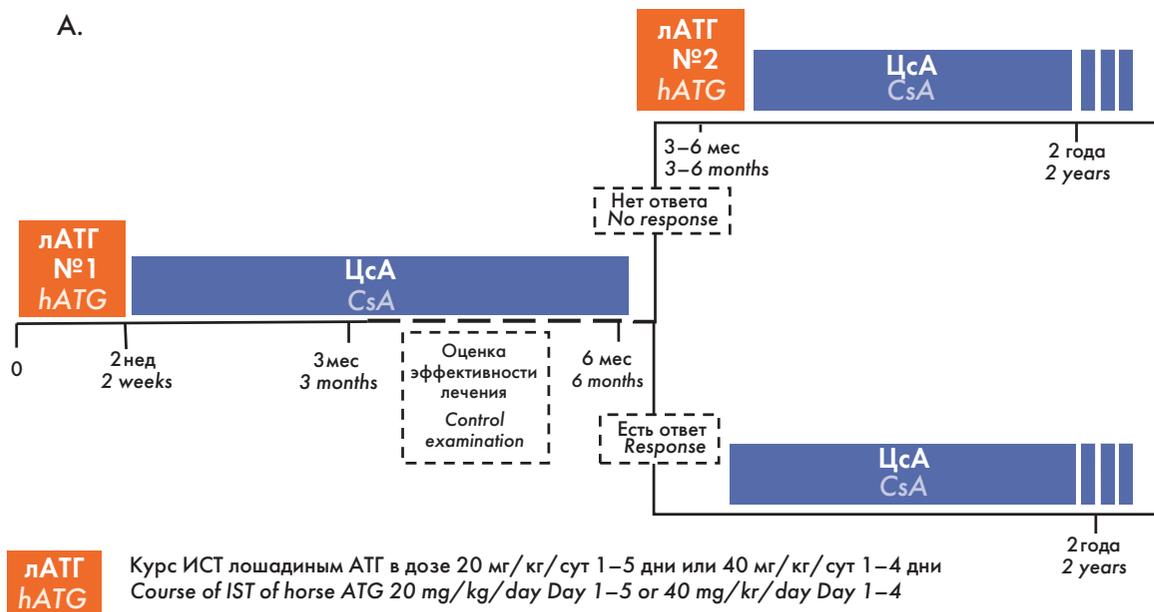


Приложение 3. Алгоритм лечения АА
Appendix 3. Algorithm for the treatment of AA

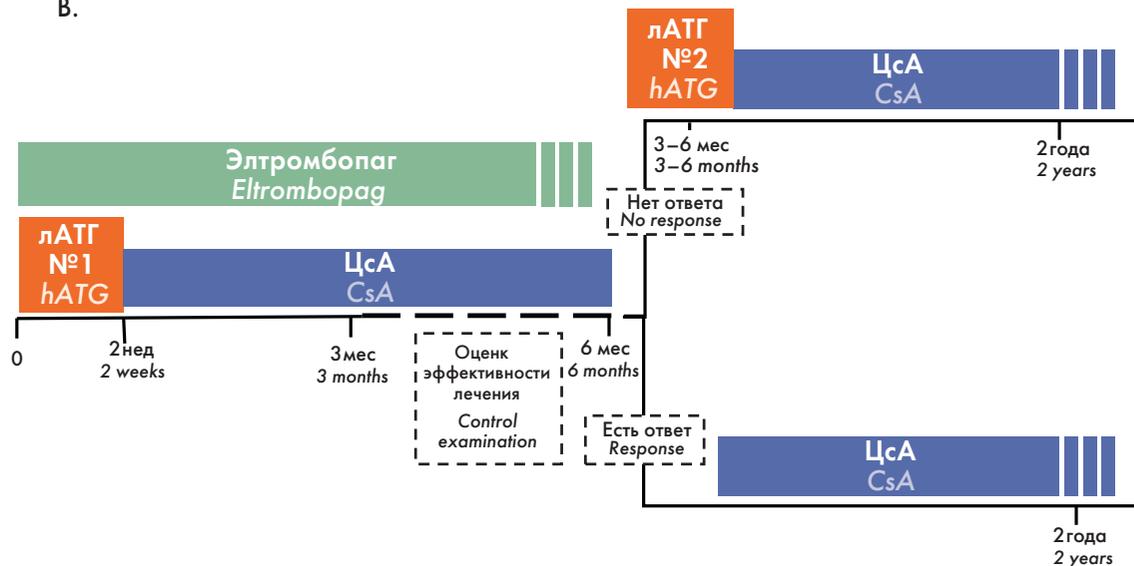


Приложение 4. Протоколы комбинированной ИСТ больных АА: А — классический протокол ИСТ; Б — протокол, включающий агонисты тромбопоэтиновых рецепторов у больных, рефрактерных к первому курсу АТГ; В — Протокол программы комбинированной ИСТ, включающей агонисты тромбопоэтиновых рецепторов в период индукции ремиссии и лечения рецидивов апластической анемии; Г — протокол комбинированной терапии, при наличии противопоказаний к терапии АТГ на первом этапе.

Appendix 4. Combined IST Protocols of AA patients: А — classic IST protocol; Б — protocol, including thrombopoietin receptor agonists in patients refractory to the 1st course of ATG; В — Protocol of the combined IST program, including thrombopoietin receptor agonists during the induction of remission and treatment of refractory of aplastic anemia; Г — protocol of combination therapy, in the presence of contraindications to ATG therapy in the first stage.



В.

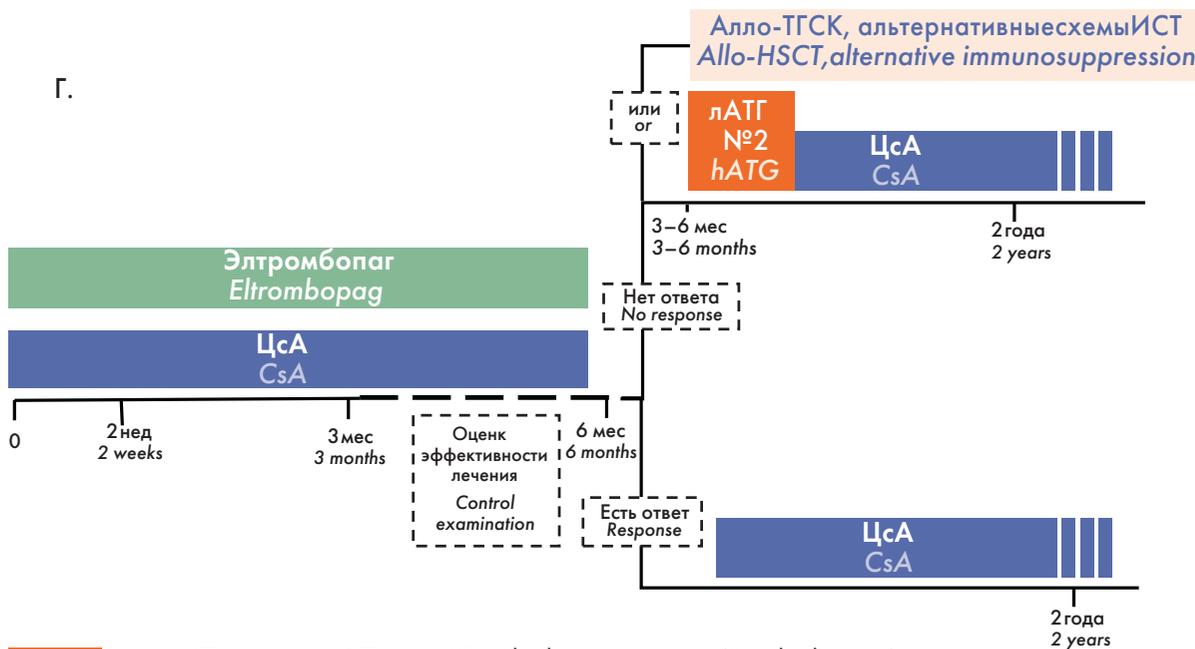


лАТГ hATG Курс ИСТ лошадиным АТГ в дозе 20 мг/кг/сут 1–5 дни или 40 мг/кг/сут 1–4 дни
 Course of IST of horse ATG 20 mg/kg/day Day 1–5 or 40 mg/kg/day Day 1–4

ЦсА CsA Терапия циклоспорином в дозе 5–10 мг/кг/сут
 Cyclosporin therapy 5–10 mg/kg/day

Элтромбопаг Eltrombopag Терапия элтромбопагом в дозе 150 мг/сут
 Eltrombopag therapy in dose 150 mg/day

Г.



лАТГ hATG Курс ИСТ лошадиным АТГ в дозе 20 мг/кг/сут 1–5 дни или 40 мг/кг/сут 1–4 дни
 Course of IST of horse ATG 20 mg/kg/day Day 1–5 or 40 mg/kg/day Day 1–4

ЦсА CsA Терапия циклоспорином в дозе 5–10 мг/кг/сут
 Cyclosporin therapy 5–10 mg/kg/day

Элтромбопаг Eltrombopag Терапия элтромбопагом в дозе 150 мг/сут
 Eltrombopag therapy in dose 150 mg/day

Приложение 5. Протокол применения АТГ при АА
Appendix 5. Protocol of ATG treatment of AA patients

| За 2 дня до начала терапии АТГ 2 days before the start of ATG therapy | |
|--|--|
| Триметоприм/сульфаметоксазол <i>Trimetoprim/sulfamethoxazol</i> | 480 мг внутрь 1 раз в сутки или 960 мг внутрь 3 раза в неделю в течение 3 недель 480 mg/day p. o. or 960 mg/day p. o. 3 times a week during 3 weeks |
| Преднизолон <i>Prednisolone</i> | 30 мг/сут внутрь 30 mg/day p. o. |
| Препараты кальция <i>Calcium tablets</i> | 1–2 таблетки в день в течение 4 недель 1–2 tabs/day the course of 4 week |
| Ежедневно в течение 5 дней Daily for the course of 5 days | |
| АТГ ^{1,4} <i>ATG^{1,4}</i> | Лошадиный антиtimoцитарный глобулин (Атгам), 20 мг/кг/сут² внутривенно капельно в течение 12 часов³ 20 mg/kg/d intravenous infusion (IV) for 12 hours |
| Глюкокортикоидные гормоны <i>Corticosteroids</i> | Преднизолон 60 мг или метилпреднизолон 125–250 мг 2 раза в сутки внутривенно капельно (до и после АТГ) Prednisolone 60 mg or methylprednisolone 125–250 mg twice a day IV (before and after ATG) |
| Антигистаминные препараты <i>Antihistamines</i> | 2 раза в сутки внутривенно капельно (до и после АТГ) twice a day IV (before and after ATG) |
| Трансфузионная терапия Transfusion Therapy | |
| Донорские тромбоциты <i>Donor platelets</i> | Концентрат тромбоцитов при концентрации тромбоцитов менее 20 × 10⁹/л и/или при геморрагическом синдроме Platelet concentrate, if the platelet concentration is less than 20 × 10 ⁹ /L and/or in hemorrhagic syndrome |
| Донорские эритроциты <i>Donor red blood cells</i> | Эритроцитная взвесь, при концентрации гемоглобина крови менее 80 г/л Erythrocyte concentrates below the Hb threshold 80 g/L |

Примечание.¹ — Перед первым введением АТГ проверяется индивидуальная чувствительность больного к белку с помощью двукратной (внутрикожной и подкожной) пробы с препаратом АТГ (0,1% раствор) или противостолбнячной сывороткой.² — При отсутствии тяжелых инфекционных осложнений в течение 2–3 месяцев перед началом ИСТ возможно использование 40 мг/кг в сутки в течение 4 дней.³ — Суточная доза препарата вводится в 1200–1600 мл 0,9% раствора хлорида натрия.⁴ — Первый день курса — день первого введения АТГ. С 14-го дня курса (при отсутствии или после исчезновения клинической картины сывороточной болезни) начинают постепенное уменьшение суточной дозы преднизолона, принимаемого внутрь, до полной отмены на 21–24-й день.

Note.¹ — Individual sensitivity to the horse protein had been verified before infusion after intra- or subcutaneous test with 0.1% ATG or tetanus vaccine.² — Dosage regime 40 mg/kg/day can be used for 4 days in the absence of severe infectious complications.³ — The daily dose of the ATG is administered in 1200–1600 ml of 0.9% sodium chloride solution.⁴ — The first day of the course is the day of the first administration of ATG. From the 14th day of the course (in the absence or after the disappearance of serum disease), a gradual reduction in the daily dose of prednisone taken orally begins, until complete cancellation on the 21–24th day.

Приложение 6. Обобщенная таблица диагностических исследований
Appendix 6. Generalized table of diagnostic studies

| № | Название исследования Diagnostic tool | Характерные при АА изменения Characteristic changes in AA |
|----|--|---|
| 1 | Клинический анализ крови Peripheral blood analysis | Концентрация гемоглобина, количество нейтрофилов и тромбоцитов равномерно снижены. На ранних стадиях может развиваться изолированная цитопения, особенно тромбоцитопения. Количество лимфоцитов обычно не снижается. Наличие однолинейной цитопении требует дальнейшего изучения: необходимо исключить волосатоклеточный лейкоз или наследственную недостаточность костного мозга из-за мутации GATA2 (синдром Эмбергера) The concentration of hemoglobin, the number of neutrophils and platelets is evenly reduced. In the early stages, isolated cytopenia may develop, especially thrombocytopenia. The number of lymphocytes is usually not reduced. The presence of single-line cytopenia requires further study: it is necessary to exclude hairy cell leukemia or hereditary bone marrow failure due to the GATA2 mutation (Emberger syndrome) |
| 2 | Ретикулоциты Reticulocytes | Ретикулоцитопения менее $60 \times 10^9/\text{л}$ при автоматическом подсчете Reticulocytopenia less than $60 \times 10^9/\text{L}$ with automatic counting |
| 3 | Морфология клеток крови Blood cell morphology | Макроцитоз и анизопокилоцитоз. Нейтрофилы могут быть с токсической зернистостью. Тромбоциты в основном небольшие по размеру. Необходимо исключить наличие диспластических нейтрофилов, патологических тромбоцитов, бластов и других патологических клеток, таких как «волосатые» клетки Macrocytosis and anisopoikilocytosis. Neutrophils may have toxic granularity. Platelets are mostly small in size. It is necessary to exclude the presence of dysplastic neutrophils, pathological platelets, blasts and other pathological cells, such as "hairy" cells |
| 4 | Тест на ломкость хромосом (с диэпоксибутаном — ДЭБ-тест) Chromosome fragility test (with diepoxybutane — DEB test) | Исключение анемии Фанкони Exclusion of Fanconi Anemia |
| 5 | Проточная цитометрия Flow cytometry | Определение процента ГФИ-дефектных клеток в периферической крови (ПНГ-клон) Determination of the percentage of GPI-defective cells in peripheral blood (PNH-clone) |
| 6 | Дефицит B_{12} и фолатов B_{12} and folate deficiency | Может встречаться у больных АА, однако аплазия костного мозга из-за дефицита витаминов встречается крайне редко May occur in patients with AA, but bone marrow aplasia due to vitamin deficiency is extremely rare |
| 7 | Печеночные пробы Liver function tests | Необходимо проводить с целью выявления гепатит-ассоциированной АА Must be performed to detect hepatitis-associated AA |
| 8 | Вирусные инфекции: гепатит А/В/С, Эпштейн — Барр вирус (ЭБВ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и парвовирус В19 Viral infections: hepatitis A/B/C, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, human immunodeficiency virus (HIV) and parvovirus B19 | АА вследствие гепатита встречается редко, обычно возникает через 2–3 месяца после острого приступа гепатита и более часто встречается у молодых мужчин. При постгепатитной АА серология часто отрицательна. ЦМВ следует оценивать, если в дальнейшем рассматривается ТГСК. ВИЧ чаще вызывает изолированные цитопении, но является очень редкой причиной АА. Аналогичным образом, парвовирус В19 чаще ассоциируется с приобретенной красноклеточной аплазией AA due to hepatitis is rare, usually occurs 2–3 months after an acute attack of hepatitis and is more common in young men. In posthepatitis AA, serology is often negative. CMV should be assessed if further considered by the HSCT. HIV often causes isolated cytopenia, but is a very rare cause of AA. Similarly, parvovirus B19 is more often associated with acquired red cell aplasia |
| 9 | Антиядерный фактор и антитела к двуспиральной ДНК Antinuclear factor and antibodies to double-stranded DNA | Панцитопения при системной красной волчанке может быть аутоиммунной с клеточным костным мозгом, ассоциироваться с миелофиброзом или редко — с гипоклеточным костным мозгом Pancytopenia in systemic lupus erythematosus may be autoimmune with cell bone marrow, associated with myelofibrosis, or rarely with hypocellular bone marrow |
| 10 | Определение длины теломерных участков ДНК в лейкоцитах периферической крови* Determination of telomere length in peripheral blood leukocytes | Скрининг заболеваний на мутации генов теломеразного комплекса при врожденном дискератозе, менее специфичен для взрослых с АА с мутациями TERC/TERT; короткие приобретенные теломеры могут также возникать при приобретенной АА с уменьшенным пулом стволовых клеток Screening for telomerase complex gene mutations in congenital dyskeratosis is less specific for adults with AA with TERC/TERT mutations; short acquired telomeres can also occur with acquired AA with a reduced stem cell pool |
| 11 | Секвенирование нового поколения* Next generation sequencing (NGS) | <ul style="list-style-type: none"> • Мутации в генах теломеразного комплекса • Другие врожденные АА • Приобретенные соматические мутации, типичные для злокачественных миелоидных новообразований, для дифференциальной диагностики АА и гипоклеточного МДС, для раннего выявления клональной эволюции в МДС/ОМЛ • Mutations in the genes of the telomerase complex • Other congenital AA • Acquired somatic mutations, typical for malignant myeloid neoplasms, for the differential diagnosis of AA and hypocellular MDS, for early detection of clonal evolution in MDS/AML |

Примечание. * — Дополнительные методы диагностики, не являющиеся обязательными.

Note. * — additional diagnostic methods that are not required.

Литература

1. Young N.S. Pathophysiologic mechanisms in acquired aplastic anemia. Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program. 2006. P. 72–7.
2. Zeng Y., Katsanis E. The complex pathophysiology of acquired aplastic anaemia. Clin Exp Immunol. 2015; 180(3): 361–70. DOI: 10.1111/cei.12605.
3. Medinger M., Drexler B., Lengerke C., et al. Pathogenesis of acquired aplastic anemia and the role of the bone marrow microenvironment. Front Oncol. 2018; 8: 1–10. DOI: 10.3389/fonc.2018.00587.
4. Isidori A., Borin L., Elli E., et al. Iron toxicity — Its effect on the bone marrow. Blood Rev. 2018; 32(6): 473–9. DOI: 10.1016/j.blre.2018.04.004.
5. Marsh J.C.W., Kulasekararaj A.G. Management of the refractory aplastic anemia patient: what are the options? Blood. 2013; 122(22): 3561–7. DOI: 10.1182/blood-2013-05-498279.
6. Frickhofen N., Heimpel H., Kaltwasser J.P., et al. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-Year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. Blood. 2003; 101(4): 1236–42. DOI: 10.1182/blood-2002-04-1134.
7. Afable M.G., Tiu R. V., Maciejewski J.P. Clonal evolution in aplastic anemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011; 2011: 90–5. DOI: 10.1182/asheducation-2011.1.90.
8. Pu J.J., Mukhina G., Wang H., et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in patients presenting as aplastic anemia. Eur J Haematol. 2011; 87(1): 37–45. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2011.01615.x.
9. Socié G., Mary J.-Y., de Gramont A., et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. Lancet. 1996; 348(9027): 573–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(95)12360-1.
10. Kulagin A., Lisukov I., Ivanova M., et al. Prognostic value of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria clone presence in aplastic anaemia patients treated with combined immunosuppression: Results of two-centre prospective study. Br J Haematol. 2014; 164(4): 546–54. DOI: 10.1111/bjh.12661.
11. Li Y., Li X., Ge M., et al. Long-term follow-up of clonal evolutions in 802 aplastic anemia patients: A single-center experience. Ann Hematol. 2011; 90(5): 529–37. DOI: 10.1007/s00277-010-1140-9.
12. Кулагин А.Д., Лисуков И.А., Птушкин В.В. и др. Национальные рекомендации по диагностике и лечению пароксизмальной ночной гемоглобинурии. Онкогематология. 2014; 2: 20–8.
13. Kaufman D.W., Kelly J.P., Issaragrisil S., et al. Relative incidence of agranulocytosis and aplastic anemia. Am J Hematol. 2006; 81: 65–67. DOI: 10.1002/ajh.20489.14.
14. Михайлова Е.А. Протокол программного лечения больных апластической анемией: комбинированная иммуносупрессивная терапия. В кн. под ред. В.Г. Савченко. Программное лечение заболеваний системы крови. М.: Практика; 2012: 135–50.
15. Killick S.B., Bown N., Cavenagh J., et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. Br J Haematol. 2016; 172(2): 187–207. DOI: 10.1111/bjh.13853.
16. Dokal I. Dyskeratosis congenita. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011; 2011: 480–6. DOI: 10.1182/asheducation-2011.1.480.
17. Soulier J. Fanconi anemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011; 2011: 492–7. DOI: 10.1182/asheducation-2011.1.492.
18. Marsh J.C.W., Ball S.E., Cavenagh J., et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. Br J Haematol. 2009; 147(1): 43–70. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07842.x.
19. Peslak S.A., Olson T., Babushok D.V. Diagnosis and Treatment of Aplastic Anemia. Vol. 18, Current Treatment Options in Oncology. Springer New York LLC; 2017. DOI: 10.1007/s11864-017-0511-z.

References

1. Young N.S. Pathophysiologic mechanisms in acquired aplastic anemia. Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program, 2006: 72–7.
2. Zeng Y., Katsanis E. The complex pathophysiology of acquired aplastic anaemia. Clin Exp Immunol. 2015; 180(3): 361–70. DOI: 10.1111/cei.12605.
3. Medinger M., Drexler B., Lengerke C., et al. Pathogenesis of acquired aplastic anemia and the role of the bone marrow microenvironment. Front Oncol. 2018; 8: 1–10. DOI: 10.3389/fonc.2018.00587.
4. Isidori A., Borin L., Elli E., et al. Iron toxicity — Its effect on the bone marrow. Blood Rev. 2018; 32(6): 473–9. DOI: 10.1016/j.blre.2018.04.004.
5. Marsh J.C.W., Kulasekararaj A.G. Management of the refractory aplastic anemia patient: what are the options? Blood. 2013; 122(22): 3561–7. DOI: 10.1182/blood-2013-05-498279.
6. Frickhofen N., Heimpel H., Kaltwasser J.P., et al. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-Year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. Blood. 2003; 101(4): 1236–42. DOI: 10.1182/blood-2002-04-1134.
7. Afable M.G., Tiu R. V., Maciejewski J.P. Clonal evolution in aplastic anemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011; 2011: 90–5. DOI: 10.1182/asheducation-2011.1.90.
8. Pu J.J., Mukhina G., Wang H., et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in patients presenting as aplastic anemia. Eur J Haematol. 2011; 87(1): 37–45. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2011.01615.x.
9. Socié G., Mary J.-Y., de Gramont A., et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. Lancet. 1996; 348(9027): 573–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(95)12360-1.
10. Kulagin A., Lisukov I., Ivanova M., et al. Prognostic value of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria clone presence in aplastic anaemia patients treated with combined immunosuppression: Results of two-centre prospective study. Br J Haematol. 2014; 164(4): 546–54. DOI: 10.1111/bjh.12661.
11. Li Y., Li X., Ge M., et al. Long-term follow-up of clonal evolutions in 802 aplastic anemia patients: A single-center experience. Ann Hematol. 2011; 90(5): 529–37. DOI: 10.1007/s00277-010-1140-9.
12. Kulagin A.D., Lisukov I.A., Ptushkin V.V., Shilova E.R., Tsvetaeva N.V., Mikhailova E.A. National guidelines for the diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Onkohematologiy. 2014; 2: 20–8 (In Russian).
13. Kaufman D.W., Kelly J.P., Issaragrisil S., et al. Relative incidence of agranulocytosis and aplastic anemia. Am J Hematol. 2006; 81: 65–67. DOI: 10.1002/ajh.20489.
14. Mikhailova E.A. Protocol of programm treatment for patients with aplastic anemia: combined immunosuppressive therapy. In: Savchenko V.G. Ed. Programmed treatment of diseases of the blood and bone marrow. Moscow: Practice; 2012: 135–50 (In Russian).
15. Killick S.B., Bown N., Cavenagh J., et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. Br J Haematol. 2016; 172(2): 187–207. DOI: 10.1111/bjh.13853.
16. Dokal I. Dyskeratosis congenita. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011; 2011: 480–6. DOI: 10.1182/asheducation-2011.1.480.
17. Soulier J. Fanconi anemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011; 2011: 492–7. DOI: 10.1182/asheducation-2011.1.492.
18. Marsh J.C.W., Ball S.E., Cavenagh J., et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. Br J Haematol. 2009; 147(1): 43–70. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07842.x.
19. Peslak S.A., Olson T., Babushok D. V. Diagnosis and Treatment of Aplastic Anemia. Vol. 18, Current Treatment Options in Oncology. Springer New York LLC; 2017. DOI: 10.1007/s11864-017-0511-z.

20. Barone A., Lucarelli A., Onofrillo D., et al. Diagnosis and management of acquired aplastic anemia in childhood. Guidelines from the Marrow Failure Study Group of the Pediatric Haemato-Oncology Italian Association (AIEOP). *Blood Cells, Mol Dis.* 2015; 55(1): 40–7. DOI: 10.1016/j.bcmd.2015.03.007.
21. Frisch B., Lewis S.M. The bone marrow in aplastic anaemia: diagnostic and prognostic features. *J Clin Pathol.* 1974; 27(3): 231–41. DOI: 10.1136/jcp.27.3.231.
22. Maciejewski J.P., Mufti G.J. Whole genome scanning as a cytogenetic tool in hematologic malignancies. *Blood.* 2008; 112(4): 965–74. DOI: 10.1182/blood-2008-02-130435.
23. Maciejewski J.P., Risitano A., Sloand E.M., et al. Distinct clinical outcomes for cytogenetic abnormalities evolving from aplastic anemia. *Blood.* 2002; 99(9): 3129–35. DOI: 10.1182/blood.V99.9.3129.
24. Gupta V., Brooker C., Tooze J.A., et al. Clinical relevance of cytogenetic abnormalities at diagnosis of acquired aplastic anaemia in adults. *Br J Haematol.* 2006; 134(1): 95–9. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2006.06105.x.
25. Ольшанская Ю.В., Михайлова Е.А., Домрачева Е.В. и др. Клональные хромосомные перестройки у больных апластической анемией в начале заболевания и при трансформации. *Терапевтический архив.* 2006; 78(7): 31–7.
26. Dumitriu B., Feng X., Townsley D.M., et al. Red cells, iron, and erythropoiesis: Telomere attrition and candidate gene mutations preceding monosomy 7 in aplastic anemia. *Blood.* 2015; 125(4): 706–9. DOI: 10.1182/blood-2014-10-607572.
27. Jerez A., Clemente M.J., Makishima H., et al. STAT3 mutations indicate the presence of subclinical T-cell clones in a subset of aplastic anemia and myelodysplastic syndrome patients. *Blood.* 2013; 122(14): 2453–9. DOI: 10.1182/blood-2013-04-494930.
28. Du Y., Long Z., Chen M., et al. Observational Monitoring of Patients with Aplastic Anemia and Low/Intermediate-1 Risk of Myelodysplastic Syndromes Complicated with Iron Overload. *Acta Haematol.* 2017; 138(2): 119–28. DOI: 10.1159/000479422.
29. Borowitz M.J., Craig F.E., Digiuseppe J.A., et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. *Cytom Part B – Clin Cytom.* 2010; 78(4): 211–30. DOI: 10.1002/cyto.b.20525.
30. Ogawa S. Clonal hematopoiesis in acquired aplastic anemia. *Blood.* 2016; 3: 337–47. DOI: 10.1182/blood-2016-01-636381.
31. Parker C.J. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr.* 2016; 2016(1): 208–16. DOI: 10.1182/asheducation-2016.1.208.
32. Alter B.P. Diagnosis, genetics, and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2007; 29–39. DOI: 10.1182/asheducation-2007.1.29.
33. Михайлова Е.А., Фидарова З.Т., Устинова Е.Н. и др. Комбинированная иммуносупрессивная терапия больных апластической анемией: повторные курсы антилимфоцитарного глобулина. *Гематология и трансфузиология.* 2014; 59(4): 11–8.
34. Young N.S., Bacigalupo A., Marsh J.C.W. Aplastic Anemia: Pathophysiology and Treatment. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010; 16(1): S119–25. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.09.013.
35. Bacigalupo A. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood.* 2017; 129(11): 1428–36. DOI: 10.1182/blood-2016-08-693481.
36. Scheinberg P., Young N.S. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood.* 2012; 120(6): 1185–96. DOI: 10.1182/blood-2011-12-274019.
37. Desmond R., Townsley D.M., Dumitriu B., et al. Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug. *Blood.* 2014; 123(12): 1818–25. DOI: 10.1182/blood-2013-10-534743.
20. Barone A., Lucarelli A., Onofrillo D., et al. Diagnosis and management of acquired aplastic anemia in childhood. Guidelines from the Marrow Failure Study Group of the Pediatric Haemato-Oncology Italian Association (AIEOP). *Blood Cells, Mol Dis.* 2015; 55(1): 40–7. DOI: 10.1016/j.bcmd.2015.03.007.
21. Frisch B., Lewis S.M. The bone marrow in aplastic anaemia: diagnostic and prognostic features. *J Clin Pathol.* 1974; 27(3): 231–41. DOI: 10.1136/jcp.27.3.231.
22. Maciejewski J.P., Mufti G.J. Whole genome scanning as a cytogenetic tool in hematologic malignancies. *Blood.* 2008; 112(4): 965–74. DOI: 10.1182/blood-2008-02-130435.
23. Maciejewski J.P., Risitano A., Sloand E.M., et al. Distinct clinical outcomes for cytogenetic abnormalities evolving from aplastic anemia. *Blood.* 2002; 99(9): 3129–35. DOI: 10.1182/blood.V99.9.3129.
24. Gupta V., Brooker C., Tooze J.A., et al. Clinical relevance of cytogenetic abnormalities at diagnosis of acquired aplastic anaemia in adults. *Br J Haematol.* 2006; 134(1): 95–9. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2006.06105.x.
25. Olshanskaya J.V., Mikhailova E.A., Domracheva E.V., et al. Clonal chromosomal rearrangements in patients with aplastic anemia at the onset of the disease and during transformation. *Terapevticheskiy arkhiv* 2006; 78: 31–7 (In Russian).
26. Dumitriu B., Feng X., Townsley D.M., et al. Red cells, iron, and erythropoiesis: Telomere attrition and candidate gene mutations preceding monosomy 7 in aplastic anemia. *Blood.* 2015; 125(4): 706–9. DOI: 10.1182/blood-2014-10-607572.
27. Jerez A., Clemente M.J., Makishima H., et al. STAT3 mutations indicate the presence of subclinical T-cell clones in a subset of aplastic anemia and myelodysplastic syndrome patients. *Blood.* 2013; 122(14): 2453–9. DOI: 10.1182/blood-2013-04-494930.
28. Du Y., Long Z., Chen M., et al. Observational Monitoring of Patients with Aplastic Anemia and Low/Intermediate-1 Risk of Myelodysplastic Syndromes Complicated with Iron Overload. *Acta Haematol.* 2017; 138(2): 119–28. DOI: 10.1159/000479422.
29. Borowitz M.J., Craig F.E., Digiuseppe J.A., et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. *Cytom Part B – Clin Cytom.* 2010; 78(4): 211–30. DOI: 10.1002/cyto.b.20525.
30. Ogawa S. Clonal hematopoiesis in acquired aplastic anemia. *Blood.* 2016; 128(3): 337–47. DOI: 10.1182/blood-2016-01-636381.
31. Parker C.J. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr.* 2016; 2016(1): 208–16. DOI: 10.1182/asheducation-2016.1.208.
32. Alter B.P. Diagnosis, genetics, and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2007; 29–39. DOI: 10.1182/asheducation-2007.1.29.
33. Mikhailova E.A., Fidarova Z.T., Ustinova E.N., et al. Combined immunosuppressive therapy of aplastic anemia: repeated courses of horse antithymocytic globulin. *Gematologiya i transfusiologiya* 2014; 59: 11–8 (In Russian).
34. Young N.S., Bacigalupo A., Marsh J.C.W. Aplastic Anemia: Pathophysiology and Treatment. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010; 16(1): S119–25. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.09.013.
35. Bacigalupo A. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood.* 2017; 129(11): 1428–36. DOI: 10.1182/blood-2016-08-693481.
36. Scheinberg P., Young N.S. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood.* 2012; 120(6): 1185–96. DOI: 10.1182/blood-2011-12-274019.
37. Desmond R., Townsley D.M., Dumitriu B., et al. Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug. *Blood.* 2014; 123(12): 1818–25. DOI: 10.1182/blood-2013-10-534743.

38. Lee J.W., Yoon S.-S., Shen Z.X., et al. Iron chelation therapy with deferasirox in patients with aplastic anemia: A subgroup analysis of 116 patients from the EPIC trial. *Blood*. 2010; 116(14): 2448–54. DOI: 10.1182/blood-2010-01-261289.
39. Kelsey P., Murphy M.F., Brown M., et al. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol*. 2003; 122(1): 10–23. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04468.x.
40. Bacigalupo A., Brand R., Oneto R., et al. Treatment of acquired severe aplastic anemia: Bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy — The European Group for blood and marrow transplantation experience. *Semin Hematol*. 2000; 37(1): 69–80.
41. Bacigalupo A., Würsch A., Hows J.M., et al. Long-term follow-up of severe aplastic anaemia patients treated with antithymocyte globulin. *Br J Haematol*. 1989; 73(1): 121–6. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1989.tb00230.x.
42. Rosenfeld S., Follmann D., Nunez O., et al. Antithymocyte Globulin and Cyclosporine for Severe Aplastic Anemia: Association between Hematologic Response and Long-term Outcome. *J Am Med Assoc*. 2003; 289(9): 1130–5. DOI: 10.1001/jama.289.9.1130.
43. Marchiò C., Dowsett M., Reis-Filho J.S. Revisiting the technical validation of tumour biomarker assays: How to open a Pandora's box. *BMC Med*. 2011; 9. DOI: 10.1186/1741-7015-9-41.
44. Bacigalupo A., Hows J., Gluckman E., et al. Bone marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anaemia (SAA): A report of the EBMT SAA Working Party. *Br J Haematol*. 1988; 70(2): 177–82.
45. Scheinberg P., Townsley D., Dumitriu B., et al. Horse antithymocyte globulin as salvage therapy after rabbit antithymocyte globulin for severe aplastic anemia. *Am J Hematol*. 2014; 89(5): 467–9. DOI: 10.1002/ajh.23669.
46. Scheinberg P. Aplastic anemia: therapeutic updates in immunosuppression and transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012; 2012: 292–300. DOI: 10.1182/asheducation-2012.1.292.
47. Miano M., Dufour C. The diagnosis and treatment of aplastic anemia: a review. *Int J Hematol*. 2015; 101(6): 527–35. DOI: 10.1007/s12185-015-1787-z.
48. Peffault de Latour R., Tabrizi R., Marçais A., et al. Nationwide survey on the use of horse antithymocyte globulins (ATGAM) in patients with acquired aplastic anemia: A report on behalf of the French Reference Center for Aplastic Anemia. *Am J Hematol*. 2018; 93(5): 635–42. DOI: 10.1002/ajh.25050.
49. Valdez J.M.J.M., Scheinberg P., Nunez O., et al. Decreased infection-related mortality and improved survival in severe aplastic anemia in the past two decades. *Clin Infect Dis*. 2011; 52(6): 726–35. DOI: 10.1093/cid/ciq245.
50. Winkler T., Fan X., Cooper J., et al. Treatment optimization and genomic outcomes in refractory severe aplastic anemia treated with eltrombopag. *Blood*. 2019; 133(24): 2575–85. DOI: 10.1182/blood.2019000478.
51. Olnes M.J., Scheinberg P., Calvo K.R., et al. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. *N Engl J Med*. 2012; 367(1): 11–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1200931.
52. Desmond R., Townsley D.M., Dunbar C., et al. Eltrombopag in Aplastic Anemia. *Seminars in Hematology*. 2015. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2014.10.002.
38. Lee J.W., Yoon S.-S., Shen Z.X., et al. Iron chelation therapy with deferasirox in patients with aplastic anemia: A subgroup analysis of 116 patients from the EPIC trial. *Blood*. 2010; 116(14): 2448–54. DOI: 10.1182/blood-2010-01-261289.
39. Kelsey P., Murphy M.F., Brown M., et al. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol*. 2003; 122(1): 10–23. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04468.x.
40. Bacigalupo A., Brand R., Oneto R., et al. Treatment of acquired severe aplastic anemia: Bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy — The European Group for blood and marrow transplantation experience. *Semin Hematol*. 2000; 37(1): 69–80.
41. Bacigalupo A., Würsch A., Hows J.M., et al. Long-term follow-up of severe aplastic anaemia patients treated with antithymocyte globulin. *Br J Haematol*. 1989; 73(1): 121–6. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1989.tb00230.x.
42. Rosenfeld S., Follmann D., Nunez O., et al. Antithymocyte Globulin and Cyclosporine for Severe Aplastic Anemia: Association between Hematologic Response and Long-term Outcome. *J Am Med Assoc*. 2003; 289(9): 1130–5. DOI: 10.1001/jama.289.9.1130.
43. Marchiò C., Dowsett M., Reis-Filho J.S. Revisiting the technical validation of tumour biomarker assays: How to open a Pandora's box. *BMC Med*. 2011; 9. DOI: 10.1186/1741-7015-9-41.
44. Bacigalupo A., Hows J., Gluckman E., et al. Bone marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anaemia (SAA): A report of the EBMT SAA Working Party. *Br J Haematol*. 1988; 70(2): 177–82.
45. Scheinberg P., Townsley D., Dumitriu B., et al. Horse antithymocyte globulin as salvage therapy after rabbit antithymocyte globulin for severe aplastic anemia. *Am J Hematol*. 2014; 89(5): 467–9. DOI: 10.1002/ajh.23669.
46. Scheinberg P. Aplastic anemia: therapeutic updates in immunosuppression and transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012; 2012: 292–300. DOI: 10.1182/asheducation-2012.1.292.
47. Miano M., Dufour C. The diagnosis and treatment of aplastic anemia: a review. *Int J Hematol*. 2015; 101(6): 527–35. DOI: 10.1007/s12185-015-1787-z.
48. Peffault de Latour R., Tabrizi R., Marçais A., et al. Nationwide survey on the use of horse antithymocyte globulins (ATGAM) in patients with acquired aplastic anemia: A report on behalf of the French Reference Center for Aplastic Anemia. *Am J Hematol*. 2018; 93(5): 635–42. DOI: 10.1002/ajh.25050.
49. Valdez J.M.J.M., Scheinberg P., Nunez O., et al. Decreased infection-related mortality and improved survival in severe aplastic anemia in the past two decades. *Clin Infect Dis*. 2011; 52(6): 726–35. DOI: 10.1093/cid/ciq245.
50. Winkler T., Fan X., Cooper J., et al. Treatment optimization and genomic outcomes in refractory severe aplastic anemia treated with eltrombopag. *Blood*. 2019; 133(24): 2575–85. DOI: 10.1182/blood.2019000478.
51. Olnes M.J., Scheinberg P., Calvo K.R., et al. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. *N Engl J Med*. 2012; 367(1): 11–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1200931.
52. Desmond R., Townsley D.M., Dunbar C., et al. Eltrombopag in Aplastic Anemia. *Seminars in Hematology*. 2015. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2014.10.002.

Информация об авторах

Михайлова Елена Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения высокодозной интенсивной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: mikhailova.e@blood.ru; тел.: +7(495) 613-26-90.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2449-2682>

Фидарова Залина Таймуразовна*, кандидат медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: zalinafidarova@mail.ru; тел.: +7(495) 612-45-92.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0934-6094>

Троицкая Вера Витальевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным и дневным стационарами ФГБУ «НМИЦ гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: troitskaya.v@blood.ru; тел.: +7(495) 612-45-92.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4827-8947>

Клясова Галина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: kliasova.g@blood.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5973-5763>

Кулагин Александр Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: kulagingem@rambler.ru; тел.: +7 (812) 338-62-84;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>

Воронова Елена Викторовна, заведующая отделением гематологии ГБУЗ «Тамбовская областная клиническая больница им. В. Д. Бабенко», главный гематолог Тамбовской области,
e-mail: morles@inbox.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2150-430X>

Двирнык Валентина Николаевна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией клинической лабораторной диагностики ФГБУ «НМИЦ гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dvirnyk.v@blood.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9877-0796>

Гальцева Ирина Вадимовна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга, ФГБУ «НМИЦ гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: galtseva.i@blood.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8490-6066>

Ковригина Алла Михайловна, доктор биологических наук, заведующая патологоанатомическим отделением ФГБУ «НМИЦ гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: kovrigina.a@blood.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

Information about the authors

Elena A. Mihailova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Department of Chemotherapy of Hematological malignancies and Hematopoietic and Bone Marrow Transplantation, National Research Center for Hematology,
e-mail: mikhailova.e@blood.ru, tel.: +7(495) 613-26-90.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2449-2682>

Zalina T. Fidarova*, Cand. Sci. (Med.), Head of day hospital for Chemotherapy of Hematological malignancies and Hematopoietic Depressions, National Research Center for Hematology,
e-mail: zalinafidarova@mail.ru; tel.: +7(495) 612-45-92.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0934-6094>

Vera V. Troitskaya, Cand. Sci. (Med.), Head of the Intensive High-Dose Chemotherapy Department for patients with Hematological malignancies and Hematopoietic Depressions, National Research Center for Hematology,
e-mail: troitskaya.v@blood.ru, tel.: +7(495) 612-45-92.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4827-8947>

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

Alexander D. Kulagin, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hematology, Transfusiology and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
e-mail: kulagingem@rambler.ru; tel.: +7 (812) 338-62-84
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>

Elena V. Voronova, Head of the Department of Hematology of the Tambov Regional Clinical Hospital named after V. D. Babenko, Chief Hematologist of the Tambov region,
e-mail: morles@inbox.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2150-430X>

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

Irina V. Galtseva, Cand. Sci. (Med.), Head of Laboratory for Immunophenotyping of Blood and Bone Marrow Cells, National Research Center of Hematology.
e-mail: galtseva.i@blood.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8490-6066>

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

Обухова Татьяна Никифоровна, кандидат медицинских наук, заведующая кариологической лабораторией ФГБУ «НМИЦ гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: obukhova.t@blood.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-652X>

Гапонова Татьяна Владимировна, кандидат медицинских наук, заместитель генерального директора ФГБУ «НМИЦ гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: gaponova.t@blood.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9684-5045>

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

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

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 24.11.2019

Принята к печати: 25.12.2019

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

Tatyana V. Gaponova, Cand. Sci. (Med.), Deputy Director for Transfusiology, National Research Center for Hematology,
e-mail: gaponova.t@blood.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9684-5045>

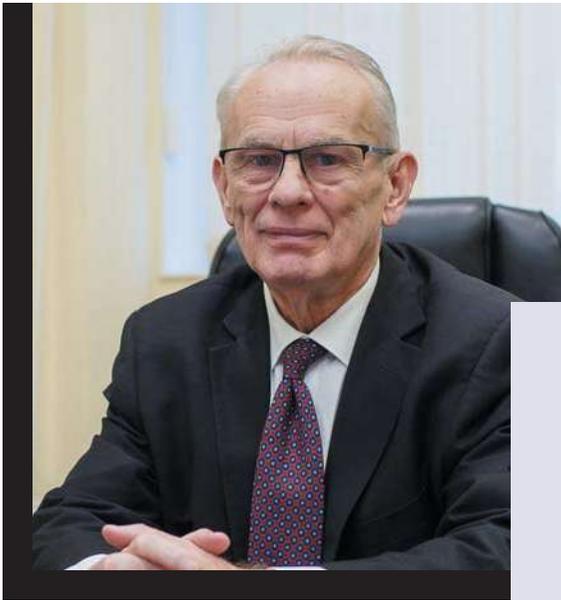
Elena N. Parovichnikova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy of Hematological malignancies and Hematopoietic Depressions and Bone Marrow Transplantation, National Research Center for Hematology,
e-mail: elenap@blood.ru.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

Valery G. Savchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Hematology Specialist of the Ministry of Health of the Russian Federation, RAS Academician, Head of the National Research Center for Hematology,
e-mail: svg@blood.ru.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

* Corresponding author

Received 24 Nov 2019

Accepted 25 Dec 2019



Некролог

**ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА
БОРИСА ВЛАДИМИРОВИЧА
АФАНАСЬЕВА
(28.08.1947–16.03.2020)**

16 марта 2020 г. скоропостижно ушел из жизни Борис Владимирович Афанасьев — выдающийся российский ученый, заслуженный врач РФ, прекрасный педагог, директор НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, доктор медицинских наук, профессор, выдающийся российский ученый, клиницист, организатор, создавший в России направление, определяющее в XXI веке лечение злокачественных и незлокачественных заболеваний системы крови у детей и взрослых.

Б. В. Афанасьев родился 28 августа 1947 г. в городе Даугавпилс Латвийской ССР в семье служащих. В 1965 г. поступил на лечебный факультет 1-го Ленинградского медицинского института им. акад. И. П. Павлова (в настоящее время — Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова), который окончил в 1971 г.

После окончания 1-го ЛМИ Борис Владимирович продолжил работу в институте, где прошел путь от клинического ординатора, заведующего гематологическим отделением, заведующего лабораторией, далее после небольшого перерыва — руководителя Центра трансплантации костного мозга ПСПбГМУ, став в последующем директором созданного по его инициативе крупнейшего в СЗФО НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой.

В начале профессиональной деятельности, работая под руководством академика Владимира Андреевича Алмазова, который сыграл важную роль в становлении Б. В. Афанасьева в качестве врача и ученого, начал исследования в области экспериментальной гематологии. Под руководством Бориса Владимировича была создана одна из первых в СССР лабораторий по изучению биологии гемопоэтических клеток у больных гематологическими заболеваниями, был разработан оригинальный метод культивирования кроветворных клеток костного мозга человека «агаровая капля — жидкая среда», что позволило исследовать биологию нормального кроветворения, а также фундаментальные аспекты патогенеза спектра заболеваний системы крови. Результаты научно-исследовательской работы под руководством Б. В. Афанасьева обеспечили лаборатории 1 ЛМИ лидирующие позиции в СССР, а также снискали международное признание. Научные данные руководимой Б. В. Афанасьевым лаборатории впервые с успехом были представлены на XVIII Международном конгрессе Общества гематологов в Париже в 1978 г.

В 1977 г. Б. В. Афанасьев защитил кандидатскую диссертацию на тему «Метод клонирования гемопоэтических стволовых клеток, изучение колониестимулирующей способ-

ности клеток костного мозга и крови гематологически здоровых лиц и больных с различными нейтропеническими состояниями». В 1983 г. Борис Владимирович с успехом защитил докторскую диссертацию на тему «Грануломоноцитопоз при остром лейкозе и бластном кризе». Важнейшим итогом этой работы стало выделение миелоидного и лимфоидного вариантов бластного криза хронического миелолейкоза, различных типов миелодиспластического синдрома у взрослых. На базе разработанной системы культивирования, посредством анализа типов роста клеток-предшественников миелопоэза *in vitro*, были предложены критерии дифференциального диагноза при различных видах костномозговой недостаточности, таких как апластическая анемия, миелодиспластический синдром, вторичные цитопении иммунного генеза. Изучалась возможность дифференцировки злокачественных клеток, интрамедуллярная регуляция гранулоцитопоза. В 1985 г. Б. В. Афанасьев совместно с В. А. Алмазовым опубликовал первую в СССР монографию «Родоначальные кроветворные клетки человека».

Под руководством Б. В. Афанасьева на основе клинико-культуральных исследований костного мозга у детей с цитопениями неясного генеза была опубликована первая в международной литературе работа, посвященная миелодиспластическому синдрому у детей, ставшая выдающимся открытием в этой области ввиду того, что до этого выделение МДС у больных детского возраста в качестве отдельной нозологической единицы не проводилось и подвергалось сомнению.

В 1970–1980-х гг. трансплантация гемопоэтических стволовых клеток показала свою эффективность в лечении заболеваний системы крови, что стало особенно актуально в СССР после чернобыльской катастрофы в 1986 г. Понимая потенциал этого направления терапии, с конца 1980-х гг. Б. В. Афанасьев направил свою деятельность на исследования в области трансплантации, создание условий и широкое внедрение технологии трансплантации костного мозга в отечественную практику. С этой целью в 1987 г. Б. В. Афанасьев и В. Г. Савченко были командированы на стажировку в Центр Фреда Хатчинсона (Сиэтл, США), где обучались под руководством Эдварда Донналла Томаса, нобелевского лауреата, основоположника трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. После возвращения Борис Владимирович стал руководителем первого в стране отделения трансплантации костного мозга для онкологических заболеваний в НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова МЗ СССР.

Благодаря успешному международному научному сотрудничеству и обмену клиническим опытом, особенно с Гамбургским университетом (директор Центра ТКМ — А. Цандер), под руководством Бориса Владимировича в 1991 г. впервые в СССР была выполнена трансплантация аллогенного костного мозга ребенку, страдавшему резистентным вариантом острого лимфобластного лейкоза, что стало одной из важных вех отечественной гематологии.

В рамках систематической работы по изучению и развитию различных аспектов трансплантации под руководством Бориса Владимировича впервые в России были внедрены методы получения периферических стволовых клеток крови с последующей трансплантацией, оценки посттрансплантационного химеризма, исследованы молекулярно-биологические предикторы реакции «трансплантат против хозяина». Под руководством Б. В. Афанасьева осуществлено широкое внедрение метода высокодозной полихимиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, что привело к повышению эффективности лечения онкогематологических заболеваний и солидных опухолей у детей и взрослых, включая лимфому Ходжкина, неходжкинские лимфомы, множественную миелому, нейробластому, саркому Юинга, опухоли центральной нервной системы. Проводились работы по внедрению протоколов высокодозной полихимиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у больных раком молочной железы, яичников, раком легких.

В 2000 г. Борис Владимирович возглавил первую в РФ университетскую клинику трансплантации костного мозга в ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. В связи с особенностями российской популяции больных, ограничением ввиду низкой рождаемости возможности трансплантации от совместимых по генам HLA-системы сиблингов, Б. В. Афанасьев

в это время инициировал программу трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от неродственного и гаплоидентичного доноров у детей и взрослых с различными злокачественными заболеваниями системы крови, наследственными заболеваниями.

С 2003 г. профессор Б. В. Афанасьев возглавлял одну из первых в стране кафедр гематологии, трансфузиологии и трансплантологии факультета последипломного образования ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, обеспечивающую подготовку в России специалистов в области трансплантации костного мозга, онкологии, гематологии (онкологи, гематологи, педиатры, трансфузиологи).

В 2007 г. профессор Б. В. Афанасьев возглавил созданный при его непосредственной инициативе и участии ПСПбГМУ, «Горбачев-фонда» и Национального резервного банка первый и крупнейший на северо-западе РФ Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой (НИИ ДОГиТ) в составе ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, ключевой задачей которого была разработка и внедрение новых технологий трансплантации костного мозга, клеточной и генной терапии. В НИИ ДОГиТ в настоящий момент выполняется более 400 трансплантаций в год, институт стал крупнейшей в Европе клиникой трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Под руководством Б. В. Афанасьева проведено более 4000 трансплантаций, в том числе около 1400 у детей и подростков. За особый вклад в развитие трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в 2018 г. Б. В. Афанасьев был награжден «Премией выдающихся клинических достижений» от имени Европейского общества трансплантации крови и костного мозга.

В рамках работы института по основным научным направлениям под руководством Б. В. Афанасьева были внедрены режимы кондиционирования со сниженной интенсивностью, исследована роль антитимоцитарного глобулина, широко внедрены режимы профилактики РТПХ на основе использования в посттрансплантационном периоде циклофосфамида, позволившие значительно улучшить исходы трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, внедрен один из наиболее сложных методов трансплантации — трансплантация от гаплоидентичного донора. Фундаментальные и прикладные исследования, посвященные роли минимальной остаточной болезни, профилактике осложнений трансплантации и посттрансплантационных рецидивов, в том числе с применением методов иммуноадаптивной терапии, таргетных препаратов и методов экстракорпорального фотофереза, проводимых под руководством Б. В. Афанасьева, привели к значительному улучшению результатов трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в последние годы.

Приоритетным направлением работы под руководством Б. В. Афанасьева стала разработка и внедрение способов терапии, направленных на преодоление резистентности злокачественных клеток с помощью комбинации таргетных препаратов, включая моноклональные антитела, иммуноконъюгаты, биспецифические антитела, ингибиторы иммунных контрольных точек и трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток как платформы для новых методов иммунотерапии.

Среди выдающихся достижений Б. В. Афанасьева необходимо отметить разработку на основе собственных научных данных программ по трансплантации больным острыми лейкозами на фоне ВИЧ-инфекции, что дало основание для излечения от двух заболеваний, инициацию разработки путей перехода от клеточной к генной терапии в онкологии и гематологии. Под руководством Б. В. Афанасьева была выполнена первая в мире трансплантация от здорового совместимого родственного донора, рожденного вследствие *in vitro* фертилизации с предшествующей предимплантационной диагностикой с целью исключения заболевания и с учетом тканевой совместимости ребенку с синдромом Швахмана — Даймонда.

Б. В. Афанасьев внес основополагающий вклад в развитие Национального регистра неродственных доноров на основе молекулярно-биологических принципов тканевого типирования и был инициатором объединения в единую систему существующих в других регионах РФ баз данных. В настоящее время объединенная база содержит

до 90 000 потенциальных доноров, что позволило значительно сократить зависимость российских клиник от зарубежных регистров неродственных доноров и уменьшить затраты на поиск неродственного донора.

С 2007 г. Б. В. Афанасьев выступил инициатором ежегодного международного симпозиума «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия», посвященного памяти Р. М. Горбачевой.

Борис Владимирович являлся главным редактором журнала «Клеточная терапия и трансплантология», первого международного журнала в РФ, посвященного проблемам трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и клеточной терапии, заместителем главного редактора журнала «Онкогематология», членом редколлегии журналов «Гематология и трансфузиология», «Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии», «Вопросы онкологии», «Российского журнала детской гематологии и онкологии», «Клинико-лабораторный консилиум», «Вестник гематологии», «Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова», был членом редакционного совета журнала "Leukemia", Экспертного совета Международного центра по изучению трансплантации костного мозга (США).

Профессор Б. В. Афанасьев был главным внештатным гематологом Северо-Западного федерального округа и Санкт-Петербурга, почетным профессором ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, заслуженным врачом РФ (2010), награжден медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением» (2015), нагрудным знаком «За вклад в развитие здравоохранения» Казахстана (2013), медалью ПСПбГМУ имени академика Г. Ф. Ланга «За значительный вклад в развитие терапии», дипломами Национального общества регенеративной медицины, многочисленными грамотами профессиональных, общественных и благотворительных организаций.

Научная деятельность Б. В. Афанасьева многогранна, освещена более чем в 300 научных публикациях, 6 монографиях, он — автор 1 изобретения, 3 рационализаторских предложений. Под руководством Бориса Владимировича состоялась защита 40 кандидатских диссертаций и 10 докторских диссертаций.

Профессор Б. В. Афанасьев являлся основоположником научной школы, объединяющей гематологов, онкологов, педиатров и трансфузиологов. Борис Владимирович был не просто выдающимся ученым, он был мудрым наставником и другом. Для каждого, кто работал или был знаком с Борисом Владимировичем, он останется в памяти своими воспоминаниями, особенностями его многогранной личности, никогда не дававшим успокоиться на достигнутом и, конечно, с огромной благодарностью за формирование высокого профессионализма, человечности в отношениях, за помощь в большом или малом.

Его самоотверженный труд стал примером для многочисленных учеников, работающих во многих регионах РФ, в странах Европы и США, которые навсегда сохраняют светлую память о нем и продолжают его дело. В то же время, будучи выдающимся ученым, имея возможность выбора места работы, Борис Владимирович всегда оставался преданным ПСПбГМУ, Ленинграду — Санкт-Петербургу и стране.

ВЗРОСЛЫЕ ПОМОГАЮТ ВЗРОСЛЫМ



Отправь sms
на номер **3434**
с текстом
«СПАСТИ» [сумма]

leikozu.net

Свидетельство Минюст РФ о гос. регистрации
в реестре НКО № 7714014600 от 23.06.2014 г.

БЛАГОТВОРИТЕЛЬНЫЙ ФОНД «ФОНД БОРЬБЫ С ЛЕЙКЕМИЕЙ»
ПОМОГАЕТ ВЗРОСЛЫМ (ОТ 18 ЛЕТ) С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КРОВИ

Keep Life *Flowing*

УМАН КОМПЛЕКС Д.И.

Доказанная эффективность и безопасность
препарата Уман Комплекс Д.И.

Показания к применению:

Лечение и профилактика кровотечений у пациентов с одиночной или множественной недостаточностью фактора свертывания крови IX (гемофилия В – болезнь Кристмаса), фактора свертывания крови II (протромбиновая недостаточность) или X (недостаточность Стьюарта-Проуэрта). Лечение и профилактика кровотечений у пациентов с одиночным или множественным приобретенным дефицитом протромбинового комплекса.



| Состав | 1 флакон |
|---|----------------------|
| Активное вещество | |
| Человеческие факторы свертывания крови II, IX | 500 ME |
| Человеческие факторы свертывания крови X | 400 ME |
| Вспомогательные компоненты | |
| Натрия хлорид | 162,0 мг |
| Трехосновной натрия цитрат | 51,6 мг |
| Глицин | 92,6 мг |
| Гепарин | 50 ME |
| Антитромбин III | не более 0,125 ME/мл |



Generium
Pharmaceutical



*Рекомбинантные
технологии
для полноценной жизни*

Коагил-VII

Эптаког альфа (активированный)

Регистрационный номер: ЛСР-010225/09 от 15.12.2009. Торговое название препарата: Коагил-VII. МНН: эптаког альфа (активированный). Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

1 ФЛАКОН С ПРЕПАРАТОМ СОДЕРЖИТ, мг:

| | | | |
|-------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Эптаког альфа (активированный) | 1,20 (60 КЕД/ 60 тыс. МЕ) | 2,40 (120 КЕД/ 120 тыс. МЕ) | 4,80 (240 КЕД/ 240 тыс. МЕ) |
| натрия хлорид (Eur. Ph.) | 5,84 | 11,68 | 23,36 |
| кальция хлорида дигидрат (Eur. Ph.) | 2,94 | 5,88 | 11,76 |
| глицилглицин (Eur. Ph.) | 2,64 | 5,28 | 10,56 |
| полисорбат-80 (Eur. Ph.) | 0,14 | 0,28 | 0,56 |
| маннитол (Eur. Ph.) | 60,00 | 120,00 | 240,00 |

1 КЕД соответствует 1000 МЕ. Растворитель — вода для инъекций. 1 мл приготовленного раствора содержит эптаког альфа (активированный) — 0,6 мг. Фармакотерапевтическая группа: гемостатическое средство. Код АТХ: B02BD08.

Показания к применению:

Для остановки кровотечений и профилактики их развития при проведении хирургических вмешательств и инвазивных процедур у пациентов с гемофилией (наследственной или приобретенной) с высоким титром ингибитора к факторам свертывания крови VIII или IX; врожденным дефицитом фактора свертывания крови VII; тромбастенией Гланцмана при наличии антител к гликопротеинам IIb-IIIa и рефрактерностью (в настоящем или прошлом) к трансфузиям тромбоцитарной массы.

Противопоказания:

Повышенная чувствительность к белкам мышей, хомячков или коров, а также к активному компоненту препарата и вспомогательным веществам.

ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИИ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА. МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

Производитель: АО «ГЕНЕРИУМ», Россия
Держатель РУ: АО «Эс Джи Биотех», Россия
Все претензии по качеству и/или нежелательным явлениям на территории РФ отправлять по адресу:
АО «Эс Джи Биотех», Российская Федерация, 601125, Владимирская область, Петушинский район,
пос. Вольгинский, ул. Владимирская, д.18, офис 26, тел. +7 (49243) 7-31-15, email: pv@sgbiotech.ru



Региональный Благотворительный
Общественный Фонд
«ГЕМАТОЛОГИЯ И ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ»
помогает пациентам
с тяжелыми нарушениями
системы крови.

Мы стараемся стать друзьями
для тех, кому помогаем.
Верим, что общими усилиями
мы сможем добиться того,
чтобы неизлечимые прежде
болезни стали излечимыми!

www.bloodfund.ru



ISSN 0234-5730



9 770234 573007