

Современные аспекты диагностики и лечения патологии гемостаза на основе опыта французского центра

Д.В. Федорова

ФГБУ «ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Дарья Викторовна Федорова darya.v.fedorova@gmail.com

В настоящее время проблема тромбоцитопений и тромбоцитопатий, а также патология гемостаза в целом является важным вопросом, который представляет собой интересную тему, актуальную для всех детских гематологов и онкологов. Одним из лидеров направления в изучении данного вопроса является Госпиталь Тимон в г. Марсель (Франция), передовой опыт которого представлен в статье победителя конкурса на лучшее представление клинического случая, проводимого Национальным обществом детских гематологов и онкологов.

Ключевые слова: дети, тромбоцитопении, тромбоцитопатии, новые технологии

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-1-77-80

Modern aspects of diagnosis and treatment of diseases of hemostasis based on the French center experience

D.V. Fedorova

*Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia;
1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia*

Now the problem thrombocytopenia and thrombocytopathy and pathology of hemostasis in general is an important issue, which is an interesting topic, relevant for all children's hematology and oncology. One of the leading trends in the study of this issue is Timon Hospital in Marseilles (France), of which the best practices presented in the article, the winner for the best presentation of clinical cases, held by the National Society of Pediatric Hematology and Oncology.

Key words: children, thrombocytopenia, thrombocytopathy, new technologies

В рамках стипендиальной программы Национального общества детских гематологов и онкологов мне представилась возможность провести 6 недель в Госпитале Тимон в Марселе (Франция). Целью моей поездки было изучение опыта французских коллег в первую очередь в сфере диагностики и терапии наследственных тромбоцитопений и тромбоцитопатий, а также патологии гемостаза в целом.

Проблема диагностики наследственной патологии тромбоцитов до сих пор является сложной и неоднозначной. Исключением служат тяжелые тромбоцитопатии, связанные с дефицитом интегринов на поверхности тромбоцитов (тромбастиения Гланцмана, синдром Бернара—Суллье), в случае которых диагноз может быть установлен достаточно однозначно по данным агрегометрии и проточной цитометрии. Однако для большинства пациентов с наследственной патологией тромбоцитов установление точного диагноза является сложной задачей, даже если клиника располагает всеми существующими на данный момент методиками [1–3]. В большинстве случаев про-

явления кровоточивости у таких пациентов являются умеренными. Тем не менее постановка точного диагноза имеет большое значение в связи с пожизненным риском тяжелых кровотечений в случае оперативных вмешательств, а также актуальностью вопроса о допустимости назначения антиагрегантов пациентам старшего возраста [3–5]. В случае наследственных тромбоцитопений точная диагностика, как правило, избавляет пациента от диагноза иммунной тромбоцитопении и неоправданного применения иммуносупрессивных агентов. Кроме того, в последнее время появляются все новые и новые данные о повышенном риске развития онкогематологических заболеваний у пациентов с наследственной патологией тромбоцитов (в частности, при наличии генеративных мутаций в генах *RUNX1*, *ETV6*, *ANKRD26* и *ANKRD18A*) — это делает актуальным вопрос о выработке адекватных алгоритмов мониторинга [1, 3].

Госпиталь Тимон является крупнейшей больницей Марселя и одновременно клинической базой медицинского факультета Университета Экс-Марсель.

Сравнивать работу нашего Центра и больницы Тимон в целом сложно. Тимон – большая многопрофильная клиника, состоящая из детского (276 мест в стационаре) и взрослого (793 места в стационаре) отделений. Педиатрические пациенты с заболеваниями системы кроветворения составляют лишь небольшой процент от общего объема обращений в клинику. Однако при больнице функционирует Консультативный центр для пациентов с патологией гемостаза (детей и взрослых). Он работает на амбулаторной основе, хотя в случае необходимости пациенты могут быть госпитализированы в профильное отделение стационара. Амбулаторный прием пациентов с кровоточностью и тромбозами ведут 4 врача (2 доктора специализируются преимущественно на геморрагических расстройствах, другие 2 врача – на тромботических). В административном подчинении Центра находится лаборатория гемостаза, врачи которой также активно вовлечены в процесс выбора диагностической и лечебной тактики. Сотрудничество клиницистов и врачей клиничко-диагностической лаборатории является активным и постоянным и включает в себя еженедельные обсуждения сложных случаев и совместное участие в научных проектах. Хочется также отметить осведомленность клиницистов в технических моментах постановки диагностических тестов, считающуюся «хорошим тоном».

Несомненным преимуществом для Консультативного центра патологии гемостаза является его тесное сотрудничество с исследовательской лабораторией гематологии медицинского факультета Университета Экс-Марсель.

До настоящего времени, по литературным данным, точный диагноз не может быть установлен у 40 % пациентов с наследственной патологией тромбоцитов, даже при условии рутинного использования в клинике всех доступных на настоящий момент диагностических методик (световая агрегометрия, проточная цитометрия, световая и электронная микроскопия) [1]. Однако сотрудничество клиницистов с исследовательскими лабораториями позволяет, используя, в частности, молекулярно-генетические методики, с одной стороны, устанавливать точный диагноз конкретным пациентам, а с другой, – пополнять знания о функционировании тромбоцитов в норме и патологии [3, 6–8]. Эти сведения имеют большое практическое значение, в том числе и для разработки новых антиагрегантов, актуальность которых будет, по-видимому, только возрастать вслед за ростом распространенности сердечно-сосудистых патологий. Примером подобной совместной работы врачей Госпиталя Тимон и сотрудников Университета может служить

выявление мутации в гене *RASGRP2*¹ как причины тяжелых геморрагических проявлений у 3 сиблингов, впервые описанное в работе M. Canault et al. в 2014 г. [9].

Отдельно хочется сказать об организации помощи пациентам с патологией гемостаза во Франции в целом. На территории страны функционирует сеть из 39 профильных центров, работающих на амбулаторной основе при крупных стационарах. Каждый из центров, куда больные попадают по направлению семейных врачей или других специалистов, располагает возможностями для проведения необходимой первичной диагностики у пациентов с повышенной кровоточивостью или тромбозами. Однако и внутри этой сети существует более узкая специализация (например, центры в Париже и Лионе являются референсными для остальных по вопросам гемофилии, центр в Лилле – для болезни Виллебранда, центр при Госпитале Тимон в Марселе – для наследственной патологии тромбоцитов). Референсные центры имеют возможность «собирать» сложных пациентов в масштабах не только своего региона, но и страны в целом, и могут осуществлять проведение сложных и дорогостоящих анализов, недоступных в других клиниках (например, молекулярно-генетические исследования у пациентов с наследственными тромбоцитопениями и тромбоцитопатиями). Такая организация позволяет быстро направлять больных даже с крайне редкой патологией в специализированные консультативные центры. С другой стороны, в узкоспециализированный центр пациент попадает уже с данными инициального обследования, что позволяет сэкономить время и средства, необходимые для диагностического поиска.

Важным инструментом в работе системы помощи пациентам с патологией гемостаза является национальный регистр больных с наследственными коагулопатиями, являющийся единым для всех клиник. Также единообразной является документация, выдаваемая пациентам с тяжелыми геморрагическими расстройствами («паспорт пациента», «дневник пациента»).

Национальный регистр (Suivi Thérapeutique National des Hémophiles) был создан в 1994 г. и первоначально включал в себя только пациентов с гемофилией А и В. К началу 2000-х годов регистр был существенно модернизирован для облегчения процесса сбора и анализа данных. Кроме того, появилась возможность включения в регистр пациентов с болезнью Виллебранда и редкими коагулопатиями. В своем обновленном варианте регистр (FranceCoag Network) действует с января 2003 г. [10]. По состоянию на апрель 2016 г. в него были включены 5513 пациентов с гемофилией А, 1238 – с гемофилией В, 1836 –

¹ Ген *RASGRP2* кодирует один из ключевых сигнальных белков тромбоцитов *calcium-and-DAG-regulated guanine exchange factor-1 (CalDAG-GEF1)*. Данный белок представляет собой фактор обмена гуаниновых нуклеотидов (*GEF*), критически важный для активации *Rap1*. *Rap1*, белок с ГТФазной активностью, играет ключевую роль в активации тромбоцитов, напрямую регулируя интегрин-опосредованную агрегацию и секрецию гранул.

с болезнью Виллебранда, 455 – с «редкими» дефицитами факторов свертывания (дефициты II, V, VII, X, XI, XIII факторов свертывания, дис- и афибриногемии) [11]. Благодаря тому, что регистр поддерживается всеми 39-ю специализирующимися на патологии гемостаза центрами, он осуществляет охват пациентов с наследственными коагулопатиями на территории всей Франции. Данные катмнеза собираются лечащим врачом и заносятся в регистр во время контрольных визитов в клинику: для пациентов с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии, 3-м типом болезни Виллебранда – ежеквартально, для пациентов с легкой формой гемофилии и другими коагулопатиями – как минимум ежегодно. В регистр заносятся данные об инициальном обследовании при постановке диагноза, далее – о проводимой терапии, частоте кровотечений на ее фоне, поражениях опорно-двигательного аппарата, появлении ингибитора факторов свертывания, сопутствующих заболеваниях. Кроме того, все пациенты с гемофилией во Франции, а также и их родственники женского пола (при подозрении на носительство мутантного гена) проходят генетическое обследование. Обнаружение мутации в гене фактора свертывания не требуется для постановки диагноза, но позволяет проводить генетическое консультирование семей, а также имеет значение для исследований, посвященных корреляции генотипа и риску развития ингибитора. Концентрация данных о столь значительном числе пациентов в рамках одного регистра крайне важна как для нужд практического здравоохранения (вопросы обеспечения пациентов концентратами факторов свертывания и т. д.), так и для возможности реализации научных проектов. В частности, проведение подобного обсервационного исследования имеет исключительное значение для выявления факторов риска и предотвращения появления ингибитора фактора VIII у пациентов с гемофилией А – проблемы до сих пор не получившей адекватного решения. Поддержание адекватной работы мультицентрового регистра является непростой задачей, требующей немалых финансовых вложений. Кроме того, исключительно важным является техническое сопровождение регистра. Важность заключается не только в возможности анализа полученных данных, но и в удобстве внесения информации в регистр. Последнее особенно актуально в случае, если внесение данных осуществляется не специально выделенным персоналом, а лечащими врачами. При этом удобство работы с программой становится залогом готовности врачей к длительному сотрудничеству. С моей точки зрения, FranceCoag Network является удачным примером создания регистра подобного рода. Своей успешной работой он обязан хорошей координации работы и взаимной заинтересованности руководства и врачей региональных центров, Министерства здравоохранения, Наци-

онального института охраны здоровья и медицинских исследований и Французской ассоциации пациентов с гемофилией.

Вопрос создания регистра пациентов с наследственной патологией тромбоцитов является более сложной задачей по сравнению регистром коагулопатий. Причиной является тот факт, что доступные тесты для оценки функций тромбоцитов до настоящего времени плохо стандартизированы, и результаты исследований, выполненных в разных центрах, с трудом поддаются сравнению [2, 4, 12]. Тем не менее с 2004 г. во Франции функционирует регистр наследственной патологии тромбоцитов, созданный в Centre de Référence des Pathologies Plaquettaires [13]. Регистр поддерживается 7-ю клиниками и в настоящее время находится в процессе модернизации.

Среди всех пациентов с наследственными геморрагическими расстройствами особое место занимают пациенты с тяжелой формой гемофилии и 3-м типом болезни Виллебранда. Во избежание развития тяжелых осложнений эта категория больных должна получать постоянную профилактику препаратами факторов свертывания [14, 15]. Залогом успешного ведения таких пациентов является тесное сотрудничество и постоянный контакт лечащего врача с пациентом и его семьей. В условиях французских центров патологии гемостаза хорошо реализован принцип комплексного подхода к ведению пациентов с тяжелыми коагулопатиями: врач-гематолог имеет возможность работать в тесном контакте не только с лабораторией, но и с хирургом-ортопедом, а также врачом лечебной физической культуры, социальным работником и при необходимости с психологом. Такая организация работы не только обеспечивает высокое качество медицинской помощи, но и существенно облегчает работу врача. Кроме того, в команде, осуществляющей помощь пациентам с коагулопатиями, обязательно присутствует координатор – человек со средним медицинским образованием, выполняющий значительную часть организационной работы вне клиники. В сферу деятельности координатора входят обучение пациента и его родителей, контроль терапии на дому, помощь со своевременным обеспечением препаратами фактора свертывания, координация работы с семейным врачом (педиатром/терапевтом) больного. Кроме того, именно координатор является первым контактом для пациента в случае возникновения острой ситуации. Таким образом, работа координатора снимает значительную часть организационных обязанностей с врача-гематолога, позволяет лучше контролировать терапию, получаемую больным, и осуществлять информационную и иную поддержку пациентов и их семей.

Поездка в Марсель стала для меня прекрасной возможностью сравнить методы работы и органи-

зацию работы в нашем Центре и за рубежом. Могу сказать, что возможности лабораторий ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для диагностики коагулопатий и наследственной патологии тромбоцитов в целом не уступают возможностям французской клиники — особенно с учетом ожидаемого расширения спектра молекулярно-генетической диагностики. Вместе с тем нельзя не отметить большее внимание к проблемам патологии гемостаза во Франции в целом, а также наличие гораздо более разветвленной сети специализированных учреждений, делающих квалифицированную помощь доступной для всех пациентов вне зависимости от места их проживания. Организация подобной сети, безусловно, требует больших материальных и кадровых ресурсов и является вопросом напряженной работы в течение многих лет. В условиях Российской Федерации эта работа дополнительно за-

трудняется протяженностью расстояний. Тем не менее хочется надеяться, что внимание к проблемам таких пациентов в нашей стране будет увеличиваться — как на уровне регионов, так и федеральных учреждений, способных в силу своих технологических возможностей осуществлять роль референсных центров.

В заключение еще раз хочу поблагодарить руководство Национального общества детских гематологов и онкологов и всех тех, благодаря кому стала возможна эта стажировка. Кроме того, самые искренние слова благодарности я приношу в адрес врачей и ординаторов Госпиталя Тимон и сотрудников лаборатории гематологии медицинского факультета Университета Экс-Марсель — профессора Marie-Christine Alessi, профессора Pierre-Emmanuel Morange, Celine Falaise, Pierre Suchon, Alexia Robin, Amel Bensalah, Matthias Canault, Paul Saultier, Anna Mezzapesa.

ЛИТЕРАТУРА

- Gresele P.; Subcommittee on Platelet Physiology of the International Society on Thrombosis and Hemostasis. Diagnosis of inherited platelet function disorders: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2015;13(2):314–22.
- Dovlatova N. Current status and future prospects for platelet function testing in the diagnosis of inherited bleeding disorders. *Br J Haematol* 2015;170(2):150–61.
- Watson S.P., Lowe G.C., Lordkipanidze M., Morgan N.V.; GAPP consortium. Genotyping and phenotyping of platelet function disorders. *J Thromb Haemost* 2013;11 Suppl 1:351–63.
- Bolton-Maggs P.H., Chalmers E.A., Collins P.W. et al. A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO. *Br J Haematol* 2006;135(5):603–33.
- Boender J., Kruip M.J., Leebeek F. A diagnostic approach to mild bleeding disorders. *J Thromb Haemost* 2016;14(8):1507–16.
- Gresele P., Bury L., Falcinelli E. Inherited Platelet Function Disorders: Algorithms for Phenotypic and Genetic Investigation. *Semin Thromb Hemost* 2016;42(3):292–305.
- Daly M.E., Leo V.C., Lowe G.C. What is the role of genetic testing in the investigation of patients with suspected platelet function disorders? *Br J Haematol* 2014;165(2):193–203.
- Lentaigne C., Freson K., Laffan M.A. et al.; BRIDGE-BPD Consortium and the ThromboGenomics Consortium. Inherited platelet disorders: toward DNA-based diagnosis. *Blood* 2016;127(23):2814–23.
- Canault M., Ghalloussi D., Grosdidier C. et al. Human CalDAG-GEFI gene (*RASGRP2*) mutation affects platelet function and causes severe bleeding. *J Exp Med* 2014;211(7):1349–62.
- Fressinaud E., Dieval J., Gay V. et al. A National Multicenter Prospective Cohort for Congenital Bleeding Disorders. *Blood* 2005;106(11):4094.
- <http://www.francecoag.org> [cited 2017 Jan 10].
- Quiroga T., Mezzano D. Is my patient a bleeder? A diagnostic framework for mild bleeding disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:466–474.
- <http://www.maladies-plaquettes.org/fr/pathologies-plaquettaires/registre-renapp/24.html> [cited 2017 Jan 10].
- Srivastava A., Brewer A.K., Mauser-Bunschoten E.P. et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013;19(1):e1–47.
- Laffan M.A., Lester W., O'Donnell J.S. et al. The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2014;167(4):453–65.