

СЛУЧАЙ ВТОРИЧНОЙ ТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЫ, ВЫЗВАННОЙ COVID-19

Р. Э. Якубцевич¹, Е. В. Зуховицкая¹, К. М. Дорохин¹, Н. Ф. Василевская²

¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

²Гродненская университетская клиника, Гродно, Беларусь



В статье приводится анализ клинического случая развития тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП) у пациента с верифицированной инфекцией COVID-19. Представлен алгоритм постановки диагноза ТТП в условиях недоступности тестирования биомаркера ADAMTS13. Приведена схема эффективного лечения ТТП с использованием плазмообмена, метилпреднизолона и ритуксимаба.

Ключевые слова: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, COVID-19, плазмообмен, глюкокортикоиды, ритуксимаб.

Для цитирования: Случай вторичной тромботической тромбоцитопенической пурпуры, вызванной COVID-19 / Р. Э. Якубцевич, Е. В. Зуховицкая, К. М. Дорохин, Н. Ф. Василевская // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2021. Т. 19, № 5. С. 541-545. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-5-541-545>

Введение

Впервые тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП) в 1924 г. описал клиницист и патолог Е. Moschcowitz. В основе этого заболевания лежит уменьшение более чем на 90% активности металлопротеиназы ADAMTS13, ответственной за расщепление сверхкрупных мультимеров фактора Виллебранда. Аккумуляция макромультимеров в плазме вызывает спонтанную агрегацию тромбоцитарных сгустков в микроциркуляторном русле с развитием ишемии органов. ТТП выявляется при разных заболеваниях, которые имеют схожие клинические и лабораторные проявления: микроангиопатическая гемолитическая анемия (МАГА), тромботическая микроангиопатия (ТМА). Однако у этих заболеваний разные патогенез и подходы к лечению. Из всех форм ТМА только при ТТП активность ADAMTS13 менее 10%. Существует врожденная ТТП (синдром Апшоу-Шульмана) вследствие мутации гена ADAMTS13 и приобретенная форма ТТП (наличие антител к ADAMTS13) [1].

В. S. Joly et al. проанализировали более 50 случаев острых эпизодов ТТП, при этом приобретенная форма была у 79% пациентов [2]. К. Doiglas et al. относят бактериальную и вирусную инфекции к наиболее частому этиологическому фактору ТТП [3]. В доступной литературе описаны случаи бактериальной и вирусной инфекции, осложнившейся вторичной коагулопатией и ТТП [4, 5], а также подобного осложнения у пациента с COVID-19 [6]. Частоту встречаемости ТТП расценивают от 2 до 6 случаев на 1 млн населения в год. Летальность при своевременной терапии (плазмообмен (ПО), ритуксимаб, глюкокортикоиды) снизилась с 90% до 10-20%. Риск рецидива заболевания 30-40% [7].

Для ТТП характерна исторически описанная пентада: лихорадка, тромбоцитопения потребления, МАГА, неврологические симптомы, почечное повреждение. В современной концепции считается, что для подозрения на развитие

ТТП достаточно 2 признаков: тромбоцитопения потребления и наличие МАГА. Анализ данных 6 крупнейших регистров ТТП показывает, что в 100% случаев клинической манифестации ТТП были тромбоцитопения и МАГА, а классическая пентада встречалась только в 7% случаев [8]. Диагноз ТТП должен подтверждаться исследованием активности ADAMTS13, который должен быть менее 10%. Вместе с тем существуют шкалы оценки вероятности снижения активности ADAMTS13 – французская шкала (French) и шкала PLASMIC [9], которые позволяют предположить данную патологию и назначить соответствующую терапию.

Клинический случай и его обсуждение

Представляем клинический случай ТМА у мужчины 20 лет с подтвержденной коронавирусной инфекцией COVID-19, вызванной SARS-CoV2 и развитием ТТП.

Пациент Ш., 2000 г. р., поступил в клинику больницы г. Гродно с жалобами на общую слабость, головную боль, «сухой» кашель, субфебрильную температуру тела. Общее состояние средней степени тяжести. Сознание ясное, в контакт вступает легко. Ригидности затылочных мышц нет. В анамнезе стеатоз печени. Хронический гастрит. Гипергликемия. Ожирение II степени (ИМТ 39,4). Кожный покров чистый, склеры иктеричны, подконъюнктивальные кровоизлияния. Диурез не нарушен. Госпитализирован в терапевтический стационар с диагнозом: Инфекция COVID-19 (ПЦР положительный от 20.10.2020). Внегоспитальная полисегментарная интерстициальная пневмония справа. ДН 0-1. Гепатоспленомегалия. Ожирение II степени.

Назначено лечение в соответствии с протоколами МЗ РБ. В течение суток состояние ухудшилось, пациент стал недоступен контакту. Сенсомоторная афазия. Сглаженность правой носогубной складки, сухожильные рефлексы D>S, легкий парез дистальных отделов правой ноги, отмечалась ригидность затылочных мышц. Пациент был переведен в отделение реанимации,

а затем в «Гродненскую университетскую клинику», где продолжены лечение, кардиореспираторный мониторинг, клинико-лабораторный поиск.

Лабораторные исследования демонстрируют быстро нарастающий анемический синдром с широким диапазоном изменений параметров эритроцитов в динамике, ретикулоцитоз, шизоцитоз, развитие тромбоцитопении, нейтрофильный лейкоцитоз. Важно то, что прямая антиглобулиновая проба была отрицательной.

Гемоглобин – 59 г/л; эритроциты – $2,09 \times 10^{12}$ /л; тромбоциты – 4×10^9 /л; лейкоциты – $13,5 \times 10^9$ /л; юные – 1%; палочкоядерные – 18%; сегментоядерные – 53%; лимфоциты – 20%; моноциты – 8%; анизоцитоз – (+++); пойкилоцитоз – (+++); шизоциты – 45:1000; нормобласты 1:1000; ретикулоциты – 149%.

В биохимическом анализе нарастание билирубина до 156,4 мкмоль/л за счет не прямой фракции, ЛДГ более чем в 7 раз превышала верхнюю границу нормы (1700,1 ед/л), острое почечное повреждение с уровнем креатинина до 183 мкмоль/л, увеличение печёночных трансаминаз: АсАТ – 201 ед/л; АлАТ – 208 ед/л. Признаки инфекции с уровнем прокальцитонина – 2,98 нг/мл, признаки повреждения миокарда с уровнем тропонина I – 474 нг/мл, креатинкиназы – 2295 Ед/л. Коагулограмма в пределах нормальных значений.

Таким образом, у пациента имела место ТМА на основании неврологической симптоматики в виде нарушения сознания, с результатами МРТ головного мозга, где отсутствовали признаки какой-либо патологии. Презентация органных повреждений: увеличение маркеров повреждения миокарда, увеличение уровня печёночных трансаминаз. Явные признаки МАГА: анемия с высоким ретикулоцитарным ответом, критериальным шизоцитозом, не прямая гипербилирубинемия, повышение ЛДГ, отрицательная прямая антиглобулиновая проба, тромбоцитопения потребления и, первично отсутствующая, коагулопатия потребления.

Учитывая невозможность непосредственно определения активности ADAMTS13, была

оценена вероятность ТТП по шкалам French и PLASMIC. Согласно этим шкалам, у пациента высокая вероятность снижения активности ADAMTS13 ниже 10%. Ниже представлены данные шкалы (табл.).

Наиболее часто ТТП необходимо дифференцировать с атипичным гемолитикоуремическим синдромом (ГУС). По данным исследования Holster et al., неврологический дефицит и нарушение сознания, поражение сердца, поджелудочной железы у пациентов с ТТП развивается в 100% случаев по сравнению с ГУС (как у нашего пациента), а тяжелое поражение почек, требующее заместительной почечной терапии, до 90% при ГУС и в 20% при ТТП [8].

Наш пациент не имел анамнеза лекарственной терапии, трансплантации, диареи, говорящей о типичном ГУС. У него были исключены другие вторичные варианты ТМА: ВИЧ, диффузные заболевания соединительной ткани, системные инфекции, злокачественные заболевания, антифосфолипидный синдром.

Таким образом, был выставлен диагноз: Инфекция COVID-19 (ПЦР + от 20.10.2020). Правосторонняя полисегментарная пневмония. ДН 0-1. ТТП. Микроангиопатическая гемолитическая анемия. Тромбоцитопения потребления с геморрагическим синдромом. Мультиорганные поражения (ЦНС, сердце, печень, почки). Острое повреждение почек (KDIGO-2). Высокая вероятность снижения активности ADAMTS13 по шкалам French и PLASMIC.

В реальной клинической практике наблюдаются как не диагностированные случаи ТТП, так и гипердиагностика. В исследовании M. Grall et al. нераспознанная ТТП под маской иммунных цитопений встречалась в 20% случаев. Факторы риска постановки ошибочного диагноза: женский пол, нормальный уровень гемоглобина, положительная прямая антиглобулиновая проба и не детектируемый на момент постановки диагноза шизоцитоз [10]. Причиной гипердиагностики ТТП у 3% пациентов, по данным регистра Оклахомы, выступал распространенный опухолевый процесс. Второй важный аспект гипердиагностики – системная инфекция, ко-

Таблица. – Оценка вероятности ТТП по шкалам French и PLASMIC

Table. – Evaluation of the likelihood of thrombocytopenic purpura according to the French and PLASMIC scales

Параметры	French	Пациент	PLASMIC	Пациент
Количество тромбоцитов $<30 \times 10^9$ /л	+1	+1	+1	+1
Гемолиз (ретикулоциты $>2,5\%$, не прямой билирубин >20 мкмоль/л, гаптоглобин не выявляется)	-	-	+1	+1
Отсутствие в анамнезе онкологического заболевания	-	-	+1	+1
Отсутствие в анамнезе трансплантации солидных органов или ТГСК	-	-	+1	+1
Шизоциты	-	-	+1	+1
МНО $<1,5$	-	-	+1	+1
Креатинин $<2,0$ мг% или 133 мкмоль/л	+1	+1	+1	+1
ИТОГО баллов		26		76
Вероятность снижения ADAMTS13 $<10\%$		Высокая		Высокая

торая не была распознана у 7% пациентов [11]. Нераспознанная ТТП приводит к отсрочке диагноза и началу терапии, что значительно ухудшает прогноз пациентов с ТТП. K. Booth et al. показали, что отсроченный тромбоцитарный ответ наблюдался значимо чаще в случаях отсроченной постановки диагноза и начала лечения. Выводом этой статьи стало заключение, что сочетание тромбоцитопении, гемолиза и органных нарушений требует обязательного определения активности ADAMTS13 [12].

Нашему пациенту были инициированы плазмообмен (ПО) и пульс-терапия метилпреднизолоном 1 грамм № 2. ПО при ТТП позволяет удалить ингибиторы ADAMTS13 и восстановить ее активность, удалить тромбин, мультимеры фактора Виллебранда и восполнить дефицит антикоагулянтов. Восстановление активности ADAMTS13 только при ПО может не происходить у 16-100% пациентов [13]. За 14 сеансов был произведен обмен 24 600 мл плазмы. За сеанс эксфузирвалось от 1500 до 2000 мл плазмы, объем возмещения составлял 100-132%, препарат выбора – свежемороженая плазма (СЗП), которая в некоторых случаях сочеталась с 10% раствором альбумина. Гепаринизация 5000-10000 ЕД. В результате проводимого лечения у пациента появилась положительная неврологическая динамика, увеличилось количество тромбоцитов выше 100 тыс., однако оставались повышенными значения ЛДГ. Эта клиническая ситуация рассматривалась как неполный ответ на лечение, в связи с чем была назначена терапия ритуксимабом.

Применяя ПО и глюкокортикоиды, мы не достигаем энзиматической ремиссии, с этой целью используется ритуксимаб. В многоцентровом исследовании применения ритуксимаба у пациентов с ТТП повышение активности ADAMTS13 выявлено у 93,4%. Метаанализ, включающий 9

исследований, показал, что лечение ритуксимабом в острой фазе и его применение в ремиссии при низкой активности ADAMTS13 снижает частоту клинических рецидивов и летальность от ТТП [14, 15]. Современные рекомендации указывают на использование ритуксимаба как можно раньше, в 1-й линии терапии (I A), поэтому после получения отрицательного результата ПЦР на коронавирус пациенту была проведена терапия ритуксимабом в стандартной дозе в течение 4 недель. После чего количество тромбоцитов нормализовалось, уровень ЛДГ снизился до верхней границы нормы и была констатирована полная ремиссия, которая продолжается более семи месяцев.

Единственный биологический предиктор вероятности развития рецидива ТТП – уровень активности ADAMTS13. Поскольку у нас недоступно тестирование этого биомаркера, сложно прогнозировать безрецидивную выживаемость данного пациента. Факторы риска рецидива данного заболевания следующие: пожилой возраст, высокий уровень ЛДГ, повышенный уровень тропонина (>0,25 нг/мл).

Заключение

Таким образом, мы имеем иммуноопосредованную ТТП у молодого мужчины, триггером развития которой стала коронавирусная инфекция. Лечение пациента заключалось в проведении ПО (15 курсов), пульс-терапии метилпреднизолоном и 4 курсов ритуксимаба. Наблюдался медленный клинический ответ с полным восстановлением нейрокognитивного дефицита. Мониторинг ремиссии рекомендуется осуществлять по показателям гемоглобина, тромбоцитов, билирубина, ЛДГ, креатинина 1 раз в месяц в течение первого года и 1 раз в 2-3 месяца в течение второго года наблюдения, а затем 1 раз в 6 месяцев.

Литература

1. Joly, B. S. An update on pathogenesis and diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura / B. S. Joly, P. Coppo, A. Veyradier // *Expert. Rev. Hematol.* – 2019. – Vol. 12, № 6. – P. 383-395. – doi: 10.1080/17474086.2019.1611423.
2. Joly, B. S. Thrombotic thrombocytopenic purpura / B. S. Joly, P. Coppo, A. Veyradier // *Blood.* – 2017. – Vol. 129, № 21. – P. 2836-2846. – doi: 10.1182/blood-2016-10-709857.
3. Infection frequently triggers thrombotic microangiopathy in patients with preexisting risk factors: a single-institution experience / K. W. Douglas [et al.] // *J. Clin. Apher.* – 2010. – Vol. 25, № 2. – P. 47-53. – doi: 10.1002/jca.20226.
4. Sepsis-induced disseminated intravascular coagulation with features of thrombotic thrombocytopenic purpura: a fatal fulminant syndrome / Z. Wang [et al.] // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2011. – Vol. 17, № 3. – P. 251-253. – doi: 10.1177/1076029609357739.
5. Secondary thrombotic microangiopathy with severely reduced ADAMTS13 activity in a patient with *Capnocytophaga canimorsus* sepsis: a case report / N. J. L. Smeets [et al.] // *Transfusion.* – 2018. – Vol. 58, № 10. – P. 2426-2429. – doi: 10.1111/trf.14829.
6. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura with Conjunctivitis in a Patient with Coronavirus Disease 2019 Infection / G. Dorooshi [et al.] // *Adv. Biomed. Res.* – 2020. – Vol. 9. – P. 71. – doi: 10.4103/abr.abr_190_20.
7. Scully, M. Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura / M. Scully // *Haematologica.* – 2019. – Vol. 104, № 10. – P. 1916-1918. – doi: 10.3324/haematol.2019.225896.
8. Hosler, G. A. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome are distinct pathologic entities. A review of 56 autopsy cases / G. A. Hosler, A. M. Cusumano, G. M. Hutchins // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2003. – Vol. 127, № 7. – P. 834-839. – doi: 10.5858/2003-127-834-TTPAHU.
9. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: The French TMA reference center experience / P. Coppo [et al.]; French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies // *PLoS One.* – 2010. – Vol. 5, № 4. – Art. e10208. – doi: 10.1371/journal.pone.0010208.
10. Thrombotic thrombocytopenic purpura misdiagnosed as autoimmune cytopenia: Causes of diagnostic errors and consequence on outcome. Experience of the French thrombotic microangiopathies reference centre / M. Grall

- [et al.] // *Am. J. Hematol.* – 2017. – Vol. 92, № 4. – P. 381-387. – doi: 10.1002/ajh.24665.
11. Disseminated malignancy misdiagnosed as thrombotic thrombocytopenic purpura: A report of 10 patients / K. Francis [et al.] // *Oncologist.* – 2007. – Vol. 12, № 1. – P. 11-19. – doi: 10.1634/theoncologist.12-1-11.
 12. Systemic infections misdiagnosed as thrombotic thrombocytopenic purpura / K. Booth [et al.] // *Am. J. Hematol.* – 2011. – Vol. 86, № 9. – P. 743-751. – doi: 10.1002/ajh.22091.
 13. Nguyen, T. C. Plasma exchange therapy for thrombotic microangiopathies / T. C. Nguyen, Y. Y. Han // *Organogenesis.* – 2011. – Vol. 7, № 1. – P. 28-31. – doi: 10.4161/org.7.1.14027.
 14. Long-term outcomes of thrombotic microangiopathy treated with plasma exchange: A systematic review / B. Thejeel [et al.] // *Am. J. Hematol.* – 2016. – Vol. 91, № 6. – P. 623-630. – doi: 10.1002/ajh.24339.
 15. Rituximab prophylaxis to prevent thrombotic thrombocytopenic purpura relapse: outcome and evaluation of dosing regimens / J. P. Westwood [et al.] // *Blood Adv.* – 2017. – Vol. 1, № 15. – P. 1159-1166. – doi: 10.1182/bloodadvances.2017008268.
- ### References
1. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. An update on pathogenesis and diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Expert Rev Hematol.* 2019;12(6):383-395. doi: 10.1080/17474086.2019.1611423.
 2. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2017;129(21):2836-2846. doi: 10.1182/blood-2016-10-709857.
 3. Douglas KW, Pollock KG, Young D, Catlow J, Green R. Infection frequently triggers thrombotic microangiopathy in patients with preexisting risk factors: a single-institution experience. *J Clin Apher.* 2010;25(2):47-53. doi: 10.1002/jca.20226.
 4. Wang Z, Yu Z, Su J, Cao L, Zhao X, Ruan C. Sepsis-induced disseminated intravascular coagulation with features of thrombotic thrombocytopenic purpura: a fatal fulminant syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2011;17(3):251-253. doi: 10.1177/1076029609357739.
 5. Smeets NJL, Fijnheer R, Sebastian S, De Mast Q. Secondary thrombotic microangiopathy with severely reduced ADAMTS13 activity in a patient with *Capnocytophaga canimorsus* sepsis: a case report. *Transfusion.* 2018;58(10):2426-2429. doi: 10.1111/trf.14829.
 6. Dorooshi G, Lalehzar SS, Nasri M, Meamar R. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura with Conjunctivitis in a Patient with Coronavirus Disease 2019 Infection. *Adv Biomed Res.* 2020;9:71. doi: 10.4103/abr.abr_190_20.
 7. Scully M. Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica.* 2019;104(10):1916-1918. doi: 10.3324/haematol.2019.225896.
 8. Hosler GA, Cusumano AM, Hutchins GM. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome are distinct pathologic entities. A review of 56 autopsy cases. *Arch Pathol Lab Med.* 2003;127(7):834-9. doi: 10.5858/2003-127-834-TTPAHU.
 9. Coppo P, Schwarzinger M, Buffet M, Wynckel A, Clabault K, Presne C, Poullin P, Malot S, Vanhille P, Azoulay E, Galicier L, Lemiale V, Mira JP, Ridet C, Rondeau E, Pourrat J, Girault S, Bordessoule D, Saheb S, Ramakers M, Hamidou M, Vernant JP, Guidet B, Wolf M, Veyradier A; French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: the French TMA reference center experience. *PLoS One.* 2010;5(4):e10208. doi: 10.1371/journal.pone.0010208.
 10. Grall M, Azoulay E, Galicier L, Provôt F, Wynckel A, Poullin P, Grange S, Halimi JM, Lautrette A, Delmas Y, Presne C, Hamidou M, Girault S, Pène F, Perez P, Kanouni T, Seguin A, Mousson C, Chauveau D, Ojeda-Urbe M, Barbay V, Veyradier A, Coppo P, Benhamou Y. Thrombotic thrombocytopenic purpura misdiagnosed as autoimmune cytopenia: Causes of diagnostic errors and consequence on outcome. Experience of the French thrombotic microangiopathies reference centre. *Am J Hematol.* 2017;92(4):381-387. doi: 10.1002/ajh.24665.
 11. Francis KK, Kalyanam N, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Disseminated malignancy misdiagnosed as thrombotic thrombocytopenic purpura: A report of 10 patients and a systematic review of published cases. *Oncologist.* 2007;12(1):11-19. doi: 10.1634/theoncologist.12-1-11.
 12. Booth KK, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Systemic infections mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 2011;86(9):743-51. doi: 10.1002/ajh.22091.
 13. Nguyen TC, Han YY. Plasma exchange therapy for thrombotic microangiopathies. *Organogenesis.* 2011;7(1):28-31. doi: 10.4161/org.7.1.14027.
 14. Thejeel B, Garg AX, Clark WF, Liu AR, Iansavichus AV, Hildebrand AM. Long-term outcomes of thrombotic microangiopathy treated with plasma exchange: A systematic review. *Am J Hematol.* 2016;91(6):623-630. doi: 10.1002/ajh.24339.
 15. Westwood JP, Thomas M, Alwan F, McDonald V, Benjamin S, Lester WA, Lowe GC, Dutt T, Hill QA, Scully M. Rituximab prophylaxis to prevent thrombotic thrombocytopenic purpura relapse: outcome and evaluation of dosing regimens. *Blood Adv.* 2017;1(15):1159-1166. doi: 10.1182/bloodadvances.2017008268.

CASE OF SECONDARY THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA TRIGGERED BY COVID-19

R. E. Yakubtsevich¹, Ye. V. Zukhovitskaya¹, K. M. Dorokhin¹, N. F. Vasilevskaya²

¹Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

²Grodno University Clinic, Grodno, Belarus

The article analyzes a clinical case of the development of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in a patient with verified COVID-19 infection. The algorithm of TTP diagnosis when ADAMTS13 biomarker test is unavailable is presented. The article presents the scheme of effective treatment of TTP with the use of plasma exchange, methylprednisolone and rituximab administration.

Keywords: thrombotic thrombocytopenic purpura, COVID-19, plasma exchange therapy, glucocorticoids, rituximab.

For citation: Yakubtsevich RE, Zukhovitskaya YeV, Dorokhin KM, Vasilevskaya NF. Case of secondary thrombotic thrombocytopenic purpura, triggered COVID-19. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2021;19(5):541-545. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-5-541-545>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соответствие принципам этики. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Conformity with the principles of ethics. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Об авторах / About the authors

*Якубцевич Руслан Эдвардович / Yakubtsevich Ruslan, e-mail: jackruslan@tut.by, ORCID: 0000-0002-8699-8216

Зуховицкая Елена Владимировна / Zukhovitskaya Elena, e-mail: gematolog.lz@gmail.com, ORCID: 0000-0001-8077-5495

Дорохин Константин Михайлович / Dorokhin Konstantin, e-mail: dorokhin61@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3473-9068

Василевская Наталья Феодосьевна / Vasilevskaya Natalia, e-mail: nataliagrodno@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9345-7373

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 14.06.2021

Принята к публикации / Accepted for publication: 29.09.2021