

© М.Е. Аксенова, Г.А. Генералова, Л.А. Хачатрян, 2019  
УДК 616.151.5 : 616.155.294 + 616-006.446.3-036.11

*М.Е. Аксенова<sup>1,2,\*</sup>, Г.А. Генералова<sup>3</sup>, Л.А. Хачатрян<sup>4</sup>*

## ТРОМБОТИЧЕСКАЯ МИКРОАНГИОПАТИЯ И ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ: РЕДКОЕ СОЧЕТАНИЕ ИЛИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ СВЯЗАННЫЕ СОСТОЯНИЯ?

<sup>1</sup>Отдел наследственных и приобретенных болезней почек Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, Москва, Россия; <sup>2</sup>консультативное отделение Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, Москва, Россия; <sup>3</sup>Центр гравитационной хирургии крови и гемодиализа детской городской клинической больницы св. Владимира, Москва, Россия; <sup>4</sup>Боксированное отделение гематологии/онкологии Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, Москва, Россия

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ:** показать редкое сочетание и возможную патогенетическую связь тромботической микроангиопатии и острого лимфобластного лейкоза у ребенка. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведен анализ анамнеза и клинико-лабораторных данных пациента. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Через 9 мес после дебюта тромботической микроангиопатии с поражением центральной нервной системы в виде транзиторных атак нарушения мозгового кровообращения и почек с развитием нефротического синдрома у ребенка был диагностирован острый лимфобластный лейкоз. Данные литературы показывают, что в редких случаях вторичная тромботическая микроангиопатия предшествует развернутой картине онкогематологического заболевания, патогенетическая терапия лейкоза приводит к ремиссии тромботической микроангиопатии. В статье обсуждается возможная связь двух состояний у ребенка. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Хотя связь тромботической микроангиопатии и острого лейкоза в представленном случае неочевидна, авторы считают, что необходимо помнить о возможности развития вторичной микроангиопатии на фоне онкогематологических болезней и в сомнительных случаях проводить исследование костного мозга у пациентов.

**Ключевые слова:** дети, тромботическая микроангиопатия, гемолитико-уремический синдром, острый лимфобластный лейкоз, *ADAMTS13*, *JAK2*

*М.Е. Aksenova<sup>1,2,\*</sup>, G.A. Generalova<sup>3</sup>, L.A. Khachatryan<sup>4</sup>*

## TROMBOTIC MICROANGIOPATHY AND B-LYMPHOBLASTIC LEUKAEMIA: RARE COMBINATION OR RELATED CONDITION?

<sup>1</sup> Y. Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics, Moscow, Russia; <sup>2</sup> D. Rogachev Federal Scientific-Clinical Center of Children's of Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia; <sup>3</sup> Center of gravitational surgery of blood and hemodialysis of the Moscow Children's Clinical Hospital of St. Vladimir, Moscow, Russia; <sup>4</sup> D. Rogachev Federal Scientific-Clinical Center of Children's of Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

### ABSTRACT

**THE AIM:** to show a rare combination and possible pathogenetic relationship of thrombotic microangiopathy and acute lymphoblastic leukemia in a child. **PATIENTS AND METHODS.** The analysis of the history and clinical laboratory data of the patient. **RESULTS.** 9 months after the debut of thrombotic microangiopathy with damage to the central nervous system, acute lymphoblastic leukemia was diagnosed in the form of transient attacks of cerebral circulation and kidneys with the development of the nephrotic syndrome. The literature data show that in rare cases secondary thrombotic microangiopathy precedes the unfolded picture of hematologic disease, pathogenetic therapy of leukemia leads to remission of thrombotic microangiopathy. The article discusses the possible relationship between the two states in a child. **CONCLUSION.** Although the relationship of thrombotic microangiopathy and acute leukemia in the present case is not obvious, the authors believe that it is necessary to remember about the possibility of developing secondary microangiopathy on the background of oncohematological diseases, and in doubtful cases to conduct a study of the bone marrow in patients.

**Keywords:** thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, leukaemia, *ADAMTS13*, *JAK2*

Для цитирования: Аксенова М.Е.\*, Генералова Г.А., Хачатрян Л.А. Тромботическая микроангиопатия и острый лимфобластный лейкоз: редкое сочетание или патогенетически связанные состояния? Нефрология 2019; 23 (5): 102–106. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-5-102-106

For citation: Aksenova M.E.\*, Generalova G.A., Khachatryan L.A. Thrombotic microangiopathy and b-lymphoblastic leukaemia: rare combination or related condition? Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (5): 102–106 (In Rus.). doi:10.24884/1561-6274-2019-23-5-102-106

\*Аксенова М.Е. 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, отдел наследственных и приобретенных болезней почек. Тел.: (495)4832183; E-mail: marina\_aksenova\_69@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3699-1884

## ВВЕДЕНИЕ

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) – симптомокомплекс, включающий микроангиопатическую гемолитическую анемию, тромбоцитопению потребления и ишемическое повреждение внутренних органов [1]. В клинической практике разделяют первичную и вторичную ТМА, что необходимо для назначения патогенетической терапии и определения прогноза пациентов. К первичной ТМА относятся тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), Shiga-toxin опосредованный гемолитико-уремический синдром (STEC+ГУС), генетические формы, обусловленные мутацией генов, регулирующих активность комплемента и генов факторов коагуляции [1, 2]. Вторичная ТМА может осложнять лекарственную терапию, инфекции, течение аутоиммунных, онкологических и онкогематологических заболеваний, а также ассоциироваться с трансплантацией солидных органов и костного мозга [1, 2].

Мы приводим клиническое наблюдение пациентки с острым лимфобластным лейкозом, за 9 мес до дебюта которого у ребенка развилась клиника ТМА.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Девочка родилась от здоровых молодых родителей на 40-й неделе беременности с массой тела 2960 г, с длиной 50 см. В 3 мес жизни после вакцинации у ребенка отмечалась транзиторная нейтропения (800–900/мкл). В 1 год 10 мес на фоне 7-дневной лихорадки без уточненного очага инфекции выявлялись анемия (гемоглобин 102 г/л), снижение уровня тромбоцитов (126 тыс/мкл) и лейкоцитов крови (1,8 тыс/мкл, абсолютное количество нейтрофилов 414/мкл), протеинурия (0,171 г/л); ребенок получал антибактериальную терапию. В 2 года 5 мес родители обратили внимание на приведение и патологическое сгибание левой руки, с последующим развитием выраженной слабости, сонливости, неустойчивой походки, поворота головы влево, опущения правого уголка рта, афазии. Результаты стационарного обследования показали: в крови – лейкоциты 3,5 тыс./мкл, гемоглобин 102 г/л, тромбоциты 124 тыс./мкл, креатинин 32 мкмоль/л, активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) 463 МЕ/л, коагулограмма без особенностей, прямая проба Кумбса отрицательная, ADAMTS13 42 %; по данным МРТ головного мозга были выявлены структурные изменения базальных ганглиев (метаболического, циркуляторного характера?). На основе клинико-лабораторных данных был поставлен диагноз «Транзиторная

ишемическая атака в бассейне левой средней мозговой артерии. Наследственная болезнь обмена: гликогеноз, лизосомные болезни?».

В динамике у ребенка отмечались повторные атаки нарушения мозгового кровообращения, сохранялись анемия, тромбоцитопения, нейтропения, повышение активности ЛДГ крови, выявлено снижение уровня гаптоглобина при нормальном уровне С3, С4 фракций комплемента крови, отрицательных анализах на антифосфолипидные антитела в крови (к волчаночному антикоагулянту, фосфолипидам, кардиолипину, бета-2 гликопротеину). В 2 года 8 мес у девочки были выявлены артериальная гипертензия, протеинурия до 3,75 г/л, увеличение размеров почек с обеднением и мозаичностью кортикального кровотока по данным УЗИ. Учитывая полиорганный характер заболевания, был проведен анализ на частые мутации митохондриальной ДНК: A3243G (синдром MELAS), A8344G (синдром MERRF), T89993C/G (синдром NARP), T13094, G13513A, G14459A, G3460A, G11778A, T14484C, G8363A, G3697A, G10197A, не выявивший патологических вариантов исследуемых генов. В связи с подозрением на течение атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС) пациентке было рекомендовано стационарное обследование, от которого родители отказались.

В возрасте 3 лет 2 мес девочка была госпитализирована в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для уточнения диагноза и тактики ведения. По данным объективного осмотра пациента: физическое развитие среднее гармоничное (рост 94 см, 50 %, масса 13,5 кг, 50 %), кожа бледная с желтушным оттенком, единичные петехии, периферических отеков и периферической лимфоаденопатии не отмечалось, выявлялись асимметрия мышечного тонуса верхних конечностей (S>D), артериальная гипертензия (АД 125/80 мм рт. ст., >99 %), сердечно-легочная деятельность удовлетворительная, печень +1 см, селезенка не пальпируется, физиологические отправления без особенностей.

При лабораторном обследовании были выявлены: Кумбс-негативная гемолитическая анемия (эритроциты 3,2 млн/мкл, гемоглобин 70 г/л, MCV 78,9 фл, ретикулоциты 7,29 %, шизоциты 4 %, гаптоглобин 0,03 г/л), тромбоцитопения (84–54 тыс./мкл), нейтропения с наличием юных форм лейкоцитов (лейкоциты 3,1 тыс./мкл, миелоциты 4 %, метамиелоциты 4 %, п/я 3 %, с/я 35 %, лимфоциты 48 %, моноциты 6 %), повышение активности ЛДГ (1165 ЕД/л) и уровня D-димера (3547 нг/

мл) крови, признаки нефротического синдрома (альбумин крови 19 г/л, протеинурия 3 г/сут) с сохранной фильтрационной функцией почек (креатинин крови 31,1 мкмоль/л, рСКФ по Шварцу 123 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Уровень С3 (1,11 г/л), С4 (0,268 г/л) фракций комплемента, фолатов (9,5 нг/мл), витамина В<sub>12</sub> (122,7 пг/мл), гомоцистеина (4,6 мкмоль/л) крови были в норме; скрининг на аутоантитела – отрицательный; ADAMTS13 43 %, активность фактора Виллибранда:Rco 282,9 %; при проведении иммунофенотипирования ПНГ-клон не определялся. По данным УЗИ органов брюшной полости и почек отмечалось незначительное увеличение размеров селезенки (83x33 мм), нарушение дифференцировки и повышение эхогенности паренхимы почек без изменения размеров (правая почка 74x42 мм, левая – 71x40 мм) и нарушения кровотока по данным цветового доплеровского картирования. МРТ головного мозга показало наличие многочисленных гиперденсивных включений в области базальных ядер с обеих сторон (по ходу сосудов) размерами до 2 мм и в стволе мозга на уровне средних ножек мозжечка (в области моста) до 3–4 мм, вероятнее всего ишемического генеза. По данным МСКТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза определялось незначительное двустороннее увеличение подмышечных лимфатических узлов.

Учитывая ранний дебют заболевания в виде Кумбс-отрицательной гемолитической анемии и тромбоцитопении с поражением центральной нервной системы и почек, высокую активность фактора Виллибранда:Rco, незначительное снижение уровня ADAMTS13 крови, ребенку был поставлен диагноз «Тромботическая микроангиопатия: атипичный гемолитико-уремический синдром? тромботическая тромбоцитопеническая пурпура?». Проводимая терапия свежезамороженной плазмой (20 мл/кг/сут) в течение 3 дней не привела к гематологическому улучшению; в динамике появился субфебрилитет, увеличился уровень артериального давления, снизились гемоглобин (до 45 г/л) и тромбоциты (до 34 тыс./мкл) крови.

В связи с повторным выявлением в крови юных форм лейкоцитов в сочетании с двухростковой цитопенией ребенку была проведена костномозговая пункция. В миелограмме определялись сниженная клеточность, единичные мегакарициты без видимой отшнуровки тромбоцитов, эритроидный росток относительно расширен, эритропоэз нормобластический с выраженными проявлениями диспоэза, нейтрофильный ро-

сток резко сужен (16 %–24 %–18 %), в разных пунктах выявлены анаплазированные бластные клетки (6,5 %–19 %–30 % клеточности) с морфологическими чертами лимфоидной линии дифференцировки, выраженным анизоцитозом, высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, гипертрофированными ядрами. Цитохимическое исследование костного мозга: реакция с миелопероксидазой, неспецифической эстеразой отрицательная, с PAS – мелкогранулярная окраска в части бластных клеток. Результаты иммунофенотипирования костного мозга: выявлено 17 % бластов, иммунофенотип которых соответствует острому лимфобластному лейкозу, В-III-иммуновариант с коэкспрессией CD15+CD10 – 100 %, CD10+CD19 – 100 %, CD10+CD34 – 93 %, CD19+CD34 – 93 %, CD20 – 70 %, CD15 – 60 %, CD34 – 93 %, CD38 – 100 %, CD45 – 100 %, CD79a – 90 %, CD22 – 47 %, IgM – 37 %, TdT – 85 %. По данным цитогенетического исследования костного мозга: кариотип 60-61, XX, +X,+4,+5,+6,+7,+12,+17,+18,+20,+21,+21,+mar1,+mar2,+mar3 [cp3]/46,XX[17]; при исследовании методом FISH транслокации t(1;19) и перестроек генов CMYC, IgH не обнаружено; в 13 % ядер отмечалась трисомия 4,10,17. Трепанобиопсия выявила патологическую популяцию (до 20 % клеточности), представленную В-лимфоцитами периферического типа (нелимфобластами) с aberrантным фенотипом. Учитывая результаты обследования, ребенку был поставлен диагноз «Острый лимфобластный лейкоз, ВIII-иммуновариант. Тромботическая микроангиопатия».

Пациентке проводилась симптоматическая терапия, включая трансфузии тромбоконцентрата и эритроцитарной массы. В динамике отмечалось прогрессирующее ухудшение состояния ребенка за счет появления эпизодов фебрильной лихорадки, развития левосторонней параплегии, фокальной эпилепсии на фоне ишемии головного мозга, неконтролируемой артериальной гипертензии, усугубления тромбоцитопении (28 тыс./мкл), анемии (50 г/л), развития дыхательной и почечной недостаточности. Терапия экулизумабом (№4) и стартовая терапия лейкоза дексаметазоном не привели к клинико-лабораторной стабилизации. Течение заболевания осложнилось развитием сепсиса (*Pseudomonas aeruginosa* MDR+). Несмотря на проводимую комплексную терапию, у ребенка развился септический шок с летальным исходом.

Данные полного секвенирования экзона, полученные посмертно, показали наличие у пациентки гетерозиготных миссенс мутаций в ге-

нах *ADAMTS13* с.788C>T(p.Ser263Phe) и *JAK2* с.1726A>G (p.Thr576Ala).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Ранний дебют ТМА с ишемическим поражением центральной нервной системы, прежде всего, характерен для пациентов с первичной ТТП, а также с мутациями генов, регулирующих активность комплемента и диацилглицеролкиназы- $\alpha$  [1–4]. Данные генетического обследования (гетерозиготная мутация *ADAMTS13*) и активность *ADAMTS13* крови (43 %) позволили нам исключить наследственную ТТП у пациентки.

Однако отсутствие мутаций, обуславливающих первичную ТМА, по данным полноэкзомного секвенирования, не позволяет окончательно исключить генетически-опосредованные варианты синдрома. Согласно литературным данным, генетические мутации выявляются не более чем у 70 % пациентов с семейными случаями аГУС и гораздо реже при спорадических вариантах первичной ТМА [5]. При этом, исследование экзома имеет диагностические ограничения, так как не выявляет интронные мутации, гибридные мутации комплементарного фактора H и связанных с ним генов (CFH/CFHRs), и не позволяет исключить наследственно-обусловленные формы, обусловленные неизвестными в настоящее время мутациями [5].

С другой стороны – известно, что развитие ТМА может осложнять онкогематологические заболевания, в редких случаях опережая клинико-лабораторные проявления лейкоза на несколько месяцев [6–8]. Максимальный временной интервал между клиническими проявлениями аГУС и лейкоза, по данным литературы, составляет 8 мес [6]. Триггером ТМА могут быть провоспалительные цитокины (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8), секретируемые неопластическими клетками и повреждающие эндотелий или активирующие его прокоагулянтную активность [9]. Кроме того, некоторые опухолевые клетки экспрессируют на своей поверхности рецепторы к гликопротеину Ib и гликопротеину IIb/IIIa, с помощью которых связывают фактор Виллебранда и фибронектин, способствуя агрегации тромбоцитов [10,11]. В этом случае гетерозиготная мутация *ADAMTS13* может predispose к развитию аГУС при воздействии провоцирующего фактора.

Вторичный генез ТМА позволил бы объяснить наличие нейтропении, формирование нефротического синдрома без снижения скорости клубочковой фильтрации и отсутствие эффекта от

терапии экулизумабом в представленном случае. В то же время, цитопения у ребенка могла быть обусловлена мутацией в гене *JAK2*, описанной у пациентов с миелодиспластическим синдромом и миелопролиферативными неоплазиями [12–14]. Вероятно, только клинико-лабораторная динамика заболевания на фоне специфической терапии лейкоза позволила бы определить, является ли ТМА следствием острого лимфобластного лейкоза в представленном случае или это сочетание двух редких заболеваний у ребенка.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем клиническом наблюдении связь между ТМА и острым лимфобластным лейкозом не совсем очевидна, однако мы считаем, что при дифференциальной диагностике ТМА необходимо помнить о возможности развития редких вариантов, ассоциированных с онкогематологическими заболеваниями, и в подозрительных случаях обязательно проводить исследование костного мозга.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2016;31(1):15–39. doi: 10.1007/s00467-015-3076-8
2. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* 2012;158(3):323–335. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09167.x
3. Matsumoto M, Fujimura Y, Wada H et al. Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan. *Int J Hematol* 2017;106(1):3–15. doi: 10.1007/s12185-017-2264-7
4. Лора Ш, Фремю-Бачи В. Атипичный гемолитикоуремический синдром. Нефрология. 2012;16(2):16–48. doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-2-16-48 [Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2012;16(2):16–48. (In Russ.)]
5. Feitz WJC, van de Kar NCAJ, Orth-Höller D et al. The genetics of atypical hemolytic uremic syndrome. *Med Genet* 2018;30(4):400–409. doi: 10.1007/s11825-018-0216-0
6. Salcedo JR, Fusner J. Hemolytic uremic syndrome followed by acute lymphocytic leukemia. *Int J Pediatr Nephrol* 1986;7(3):169–171
7. Hahn H, Ha IS, Choi HS et al. Acute leukemia: an association with atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003;18(7):703–705. doi: 10.1007/s00467-003-1119-z
8. Piel B, Brittain C, Dixon A. Haemolytic uraemic syndrome preceding acute lymphoblastic leukaemia. *BMJ Case Rep* 2011;4. doi:10.1136/bcr.05.2011.4285
9. Karpman D, Andreasson A, Thysell H et al. Serum and urinary cytokines in childhood haemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. In: Karmali MA, Goglio AG, editors. Recent advances in verocytotoxin-producing *Escherichia coli* infection. Bergamo: Elsevier; 1994. 369–372. PMC107951
10. Grossi IM, Hatfield JS, Fitzgerald LA et al. Role of tumor cell glycoproteins immunologically related to glycoproteins Ib and IIb/IIIa in tumor cell–platelet and tumor cell–matrix interactions. *FASEB J* 1988;2:2385–2395. doi: 10.1096/fasebj.2.8.2452113



11. Gordon L, Kwaan H. Cancer- and drug-associated thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uremic syndrome. *Semin Hematol* 1997;34:140–147

12. Zhang YM, Hao LX, Wei Q et al. Detection of the JAK2 gene mutation in familial myeloproliferative neoplasm and its clinical significance. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2012;33(2):103–107

13. Kilpivaara O, Levine RL. JAK2 and MPL mutations in myeloproliferative neoplasms: discovery and science. *Leukemia* 2008;22(10):1813–1817. doi: 10.1038/leu.2008.229

14. Nagata K, Shimoda K. Myeloproliferative diseases caused by JAK2 mutation. *Rinsho Byori* 2009;57(4):357–364

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflict of interest.**

#### Сведения об авторах:

##### About the authors:

Аксенова Марина Евгеньевна, канд. мед. наук  
125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, отдел наследственных и приобретенных болезней почек, ведущий научный сотрудник. 117198, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, консультативное отделение, врач-нефролог. Тел.: (495) 4832183, (916) 6148139; E-mail: marina\_aksenova\_69@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3699-1884

Marina E. Aksenova, MD, PhD

Affiliations: 125412, Russia, Moscow, Taldomskaya st., 2. Y. Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics, Department of Hereditary and Acquired Kidney Diseases, Leading Researcher. 117198, Russia, Moscow, Samory Mashela st., 1. D. Rogachev Federal Scientific-Clinical Center of Children's of

Hematology, Oncology and Immunology, Advisory Department, nephrologist. Phone: (495)4832183, (916)6148139; E-mail: marina\_aksenova\_69@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3699-1884

Генералова Галина Анатольевна, канд. мед. наук  
107014, Россия, Москва, Рубцово-Дворцовая ул., д. 1/3. Центр гравитационной хирургии крови и гемодиализа детской городской клинической больницы св. Владимира, врач-нефролог. Тел.: (499)7480483; E-mail: gen@mail.ru  
Galina A. Generalova, MD, PhD  
Affiliations: 107014, Russia, Moscow, Rubtsovo-Dvortsovaya st., 1/3. Center of gravitational surgery of blood and hemodialysis of the Moscow Children's Clinical Hospital of St. Vladimir, nephrologist. Phone: (499)7480483; E-mail: gen@mail.ru

Хачатрян Лили Альбертовна, канд. мед. наук  
117198, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, боксированное отделение гематологии/онкологии, заведующая. Тел.: (499)2876145; E-mail: lilal@mail.ru  
Lili A. Khachatryan, MD, PhD  
Affiliations: 117198, Russia, Moscow, Samory Mashela st., 1. D. Rogachev Federal Scientific-Clinical Center of Children's of Hematology, Oncology and Immunology, Boxed Hematology/Oncology Department, Head. Phone: (499)2876145; E-mail: lilal@mail.ru

Поступила в редакцию: 31.03.2019

Принята в печать: 22.07.2019

Article received: 31.03.2019

Accepted for publication: 22.07.2019