

ГЕМАТОЛОГИЯ И ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ

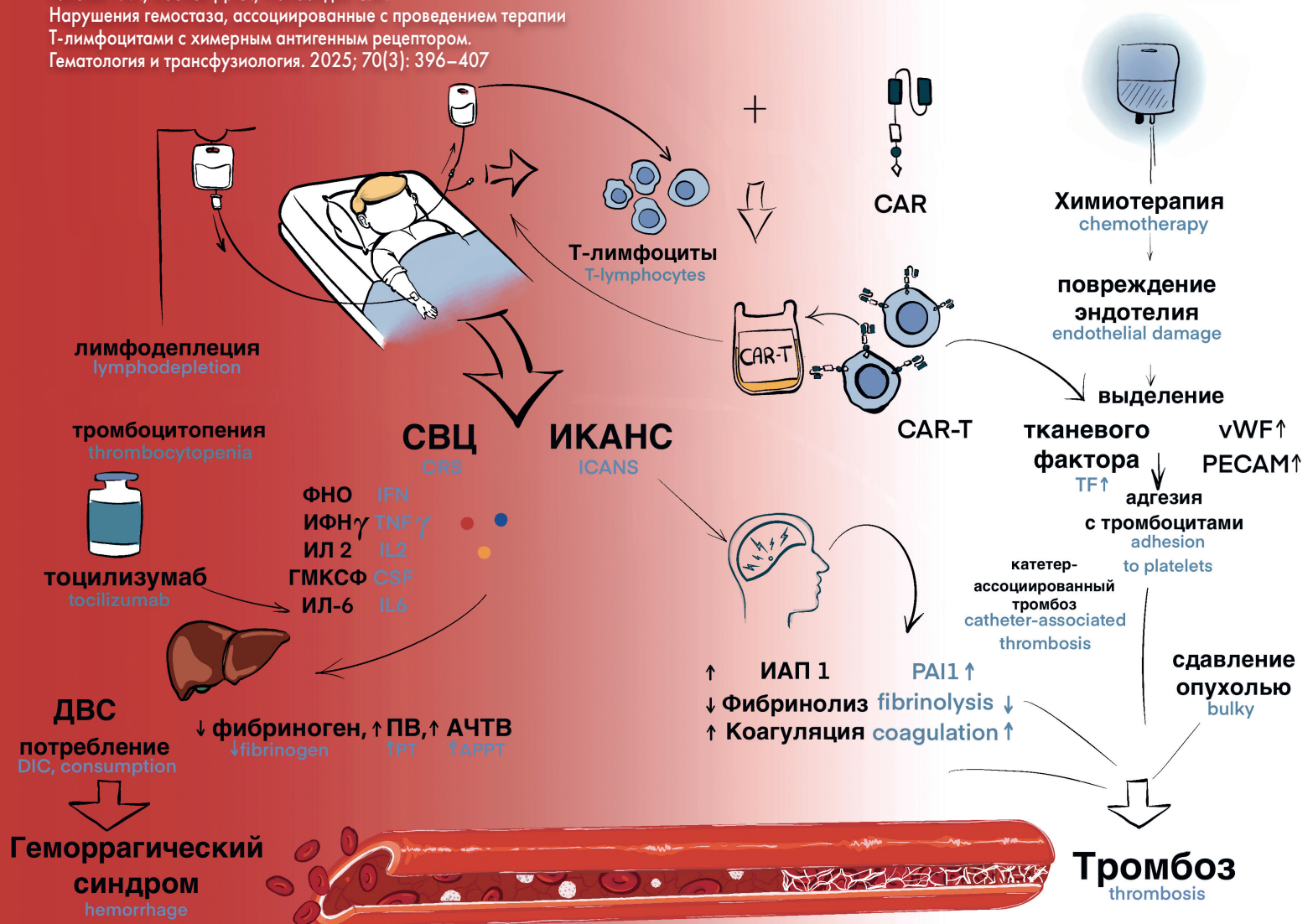
70.3. 2025

RUSSIAN JOURNAL
OF HEMATOLOGY AND
TRANSFUSIOLOGY
(GEMATOLOGIYA I TRANSFUSIOLOGIYA)

НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ CAR T-КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ.

Галстян Г.М., Костюк Д.Ю., Налбандян С.А.

Нарушения гемостаза, ассоциированные с проведением терапии
Т-лимфоцитами с химерным антигенным рецептором.
Гематология и трансфузиология. 2025; 70(3): 396–407



В 2026 ГОДУ
НАЦИОНАЛЬНОМУ
МЕДИЦИНСКОМУ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОМУ
ЦЕНТРУ ГЕМАТОЛОГИИ
МИНЗДРАВА РОССИИ
ИСПОЛНЯЕТСЯ
100 ЛЕТ.
ОН БЫЛ СОЗДАН
КАК ПЕРВЫЙ В МИРЕ
ИНСТИТУТ
ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ
26 ФЕВРАЛЯ 1926 ГОДА.

ПЕРВЫЙ В МИРЕ



100 ЛЕТ НЕУСТАННОЙ РАБОТЫ
ВРАЧЕЙ И УЧЕНЫХ

СОТНИ ТЫСЯЧ
СПАСЕННЫХ ЖИЗНЕЙ

**КОМПЛЕКС ЮБИЛЕЙНЫХ
МЕРОПРИЯТИЙ В 2026 ГОДУ:**

●
**Объединенный
VIII Конгресс гематологов
России и V Конгресс
трансфузиологов России
16-18 апреля**

●
**«Первый в мире»:
документальный фильм
о НМИЦ гематологии
Минздрава России,
созданный в сотрудничестве
с Первым каналом**

●
**«100 лет службе крови»:
книга, посвященная
истории центра,
истории гематологии и истории
службы крови в России**

**МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ
КОНГРЕССА:**

город Москва,
Конгресс-центр Центра
международной торговли
**(Краснопресненская
набережная, д. 12)**

**РЕГИСТРАЦИЯ
ONLINE
НА САЙТЕ НГО
с 15 августа 2025 г.
до 1 апреля 2026 г.**

**ПРИЕМ ТЕЗИСОВ
с 1 сентября 2025 г.
до 30 ноября 2025 г.**

**Вся информация
по Конгрессу
будет размещена
в телеграм-канале
и на сайте Национального
гематологического
общества (НГО) npngo.ru**

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

Импакт-фактор (РИНЦ) — 1,481

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 Канивченко Л. Е.

Формат 230x297 мм
Тираж 1000 экз.
Выход в свет: 30.09.2025

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-rl.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)
2025. Т. 70. №3, 273–410

© Федеральное государственное бюджетное учре-
ждение «Национальный медицинский исследова-
тель-
ский 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 транс-
фузиологии, повышение квалификации врачей различных специальностей.

Международный журнал «Гематология и трансфузиология» публикует ори-
гинальные и фундаментальные исследования, лекции, обзоры и клинические
наблюдения, касающиеся различных разделов гематологии, гемостазиологии
и трансфузиологии: физиологии и патофизиологии кроветворения, миелопоэ-
за, иммуногематологии, состояний и заболеваний, обусловленных нарушениями
функции и количества тромбоцитов, врожденных и приобретенных нарушений
коагуляции и фибринолиза, тромбозов, тромбофилий, вопросов терапии анти-
коагулянтами и дезагрегантами, вопросов онкогематологии, трансплантации ге-
мопоэтических 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 тестирова-
ния компонентов крови, их клинического применения при различных заболеваниях.

главный РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

Паровичникова Елена Николаевна

д.м.н., член-корреспондент РАН, 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

д.м.н., первый заместитель генерального директора ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ

Левченко Ольга Константиновна

к.м.н., зав. методическим аккредитационно-симуляционным центром ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Буланов Андрей Юльевич, д.м.н., главный внештатный специалист-трансфузиолог Департамента
здравоохранения г. Москвы, ведущий научный сотрудник отдела биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ «НИИ СП
им. Н.В. Склифосовского» ДЗМ, (Москва, Россия)

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

Гудков Андрей Владимирович, д.б.н., профессор, директор Института рака (Розвелл Парк, 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 патолого-анатомическим отделением ФГБУ «НМИЦ
гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Крыжановский Олег Игоревич, к.м.н., руководитель программы лечения злокачественных гематологиче-
ских 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, руководитель управления по научной и образовательной работе, заведующая отделом высокодозной химиотерапии паранепротеинемических 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)

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 трансфузиологии, 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

Алешина Ольга Александровна, к.м.н., заведующая отделом клеточной и иммунной терапии, гематолог отделения гематологии и химиотерапии острых лейкозов и лимфом ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

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, д.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)

Гармаева Татьяна Цыреновна, д.м.н., заведующая научно-организационным отделом 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)

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

Джулакян Унан Левонович, 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)

Исхаков Эльдор Джасурович, заместитель директора по лечебной работе Республиканского специализированного центра научно-практического медицинского центра гематологии МЗ Республики Узбекистан (Ташкент, Узбекистан)

Кохно Алина Владимировна, к.м.н., начальник клинко-диагностического отдела 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, директор НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. проф. Б.В. Афанасьева, 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 института 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 генерального директора, директор управления по научно-аналитической работе с регионами 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-Лондон, 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, иммуно-фенотипирования 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) — 1,481

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 Zhykovskiy 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 Zhykovskiy 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 Kanivchenko L. E.

Format 230x297 mm
Printed copies 1000
Publication: 30.09.2025

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,
bldg 5, of. 2.4, Moscow, 115114, Russia
<https://neicon.ru/>

United Catalog «Press of Russia»: Index 41284
Subscription via the Internet: www.pressa-rt.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)
2025. Vol. 70. No. 3, 273–410

© 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

Elena N. Parovichnikova

Dr Sci (Med), Corresponding Member of the Russian Academy of Science 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

Dr. Sci. (Med.), First Deputy Director National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

HEAD OF THE EDITORIAL OFFICE

Olga K. Levchenko

Cand. Sci. (Med.), Head of the Medical Accreditation and Simulation Centre, National Medical Hematology Research Centre (Moscow, Russia).

EDITORIAL BOARD

Andrei Yu. Bulanov, Dr. Sci. (Med.), Chief Transfusiology Specialist of the Moscow Healthcare Department, Full Member of Transfusiologist of the Moscow Health Department N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, (Moscow, Russia)

Tatyana V. Gaponova, Dr. Sci. (Med.), Chief Transfusiology Specialist of the of the Ministry of Health of the Russian Federation, First Deputy Director, 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. Kryzhanovsky, Cand. Sci. (Med.), Director of Malignant Hematology Program Comprehensive Cancer Center "Alta 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., head of the department for scientific and educational work, 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, Boikin Moscow City Hospital (Moscow, Russia).

Sergey V. Semochkin, Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Chair of Oncology and Hematology, Piragov 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 A. Aleshina, Cand. Sci. (Med.), Head of the department of cell and immunotherapy, hematologist in the department of hematology & chemotherapy of acute leukemias and lymphoma, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

Olga V. Aleinikova, Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Corresponding Member, National Academy of Sciences of Belarus, Head of the Belarusian 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, Dr. 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).

Tatyana Ts. Garmaeva, Head of the Scientific and Organizational Department for Hematology, Transfusiology, Donation, 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. Julhakyan, 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).

Eldor D. Iskhakov, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Medical Work of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology of the Ministry of Healthcare of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Uzbekistan).

Alina V. Kokhno, Cand. Sci. (Med.), Head of the clinical and diagnostic department, 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., Director of RM Gorbacheva Research Institute, Head of the Postgraduate Department of Hematology, Transfusion Medicine, Transplantation with a Course of Pediatric Oncology n.a. Prof. B.V. Afanasyev, Pavlov University (Saint 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 General Director, Director of Management of scientific and analytical work with regions, 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. Tsaur, 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).

Оригинальные статьи

280–295

Горенкова Л.Г., Магомедова А.У., Мангасарова Я.К., Чабаяева Ю.А., Куликов С.М., Ковригина А.М., Обухова Т.Н., Бидерман Б.В., Смолянинова А.К., Звонков Е.Е.

Первичные кожные В-клеточные лимфомы (анализ данных Российской группы кожных лимфом)

296–310

Королева Д.А., Звонков Е.Е., Магомедова А.У., Щецова О.О., Бадмажапова Д.С., Габеева Н.Г., Губкин А.В., Гительзон Е.С., Мангасарова Я.К., Галстян Г.М., Никулина Е.Е., Бидерман Б.В., Судариков А.Б., Ковригина А.М., Обухова Т.Н., Куликов С.М., Паровичникова Е.Н.

Клинико-морфологический анализ и оценка результатов терапии больных первичной тестикулярной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой

311–319

Першин Б.С., Масчан А.А., Смирнова А.Б.
Факторы риска рецидива цитомегаловирусного ретинита у детей — реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

320–335

Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Куликов С.М., Чабаяева Ю.А., Гилязитдинова Е.А., Новоселов К.П., Князева Е.А., Егорова А.С., Степочкин И.С., Королева Е.В., Сычева Т.М., Бельгесова В.П., Путинцева А.Ю., Сендерова О.М., Васильева И.В., Комарцева Е.Ю., Каплина А.А., Бахтина В.И., Михалев М.А., Черных Ю.Б., Паровичникова Е.Н.
Лечение больных миелофиброзом и истинной полицитемией с конституциональными симптомами в условиях рутинной клинической практики в Российской Федерации

336–347

Полохов Д.М., Игнатова А.А., Краличкин П.В., Пшонкин А.В., Богданов А.В., Полетаев А.В., Пантелеев М.А., Жарков П.А., Сметанина Н.С.
Морфофункциональные нарушения тромбоцитов у детей при эссенциальной тромбоцитемии и истинной полицитемии

348–358

Туполева Т.А., Тихомиров Д.С., Игнатова Е.С., Куликов С.М., Капранов Н.М., Демидов В.П., Туполев Д.А., Рекстынь А.В., Гапонова Т.В.
Социально значимые инфекции у доноров крови и ее компонентов при сложившейся эпидемиологической ситуации в Российской Федерации

Original articles

Gorenkova L.G., Magomedova A.U., Mangasarova Ya.K., Chabaeva U.A., Kulikov S.M., Kovrigina A.M., Obuhova T.N., Biderman B.V., Smolyaninova A.K., Zvonkov E.E.

Primary cutaneous B-cell lymphomas: clinical and molecular analysis of the Russian Group for the Study of Cutaneous Lymphomas

Koroleva D.A., Zvonkov E.E., Magomedova A.U., Shchetsova O.O., Badmazhapova D.S., Gabeeva N.G., Gubkin A.V., Gitelzon E.S., Mangasarova Y.K., Galstyan G.M., Nikulina E.E., Biderman B.V., Sudarikov A.B., Kovrigina A.M., Obukhova T.N., Kulikov S.M., Parovichnikova E.N.

Clinical and morphological analysis and evaluation of treatment results of patients with primary testicular diffuse large B-cell lymphoma

Pershin B.S., Maschan A.A., Smirnova A.B.

Risk factors for recurrence of cytomegalovirus retinitis in children receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Melikyan A.L., Subortseva I.N., Kulikov S.M., Chabaeva Yu.A., Gilyazitdinova E.A., Novoselov K.P., Knyazeva E.A., Egorova A.S., Stepochkin I.S., Koroleva E.V., Sycheva T.M., Belgesova V.P., Putintseva A.Yu., Senderova O.M., Vasil'eva I.V., Komartseva E.Yu., Kaplina A.A., Bakhtina V.I., Mikhalev M.A., Chernykh Yu.B., Parovichnikova E.N.

Treatment of Patients with Myelofibrosis and Polycythemia Vera with Constitutional Symptoms in Routine Clinical Practice in the Russian Federation

Polokhov D.M., Ignatova A.A., Kralichkin P.V., Pshonkin A.V., Alexei V. Bogdanov A.V., Poletaev A.V., Panteleev M.A., Zharkov P.A., Smetanina N.S.

Morphofunctional disorders of platelets in children with essential thrombocythemia and polycythemia vera

Tupoleva T.A., Tikhomirov D.S., Ignatova E.N., Kulikov S.M., Kapranov N.M., Demidov V.P., Tupolev D.A., Rekst'yn A.V., Gaponova T.V.

Blood borne infections in blood donors and the epidemiological situation in the Russian Federation

359–373	Попов А.В., Соловьева Т.С., Короленко А.В. Особенности участия россиян в донорстве крови: влияние частоты кроводач и социально- демографических характеристик	Popov A.V., Soloveva T.S., Korolenko A.V. Features of Russians' participation in blood donation: influence of blood donation frequency and socio- demographic characteristics
374–382	Штыркова С.В., Ходжаев Г.Г., Мудров А.А., Титов А.Ю., Никишин Т.В., Сабиров К.Р., Дадашев И.И., Омарова М.М., Данишян К.И. Хирургическое лечение ректовагинальных и экстрасфинктерных свищей прямой кишки у гематологических больных	Shtyrkova S.V., Khodzhaev G.G., Mudrov A.A., Titov A.Y., Nikishin T.V., Sabirov K.R., Omarova M.M., Dadashev I.I., Danishyan K.I. Surgical treatment of rectovaginal and extrasphincter fistulas of the rectum in patients with diseases of the blood system
	<i>Обзоры</i>	<i>Reviews</i>
383–395	Смирнова С.Ю., Никулина Е.Е., Судариков А.Б. Свободно циркулирующая ДНК при агрессивных зрелоклеточных В-клеточных лимфомах и лимфоме Ходжкина	Smirnova S.Yu., Nikulina E.E., Sudarikov A.B. Cell free DNA in patient with aggressive mature cell B-cell lymphomas and Hodgkin's lymphoma (literature review)
396–407	Галстян Г.М., Костюк Д.Ю., Налбандян С.А. Нарушения гемостаза, ассоциированные с проведением терапии Т-лимфоцитами с химерным антигенным рецептором	Galstyan G.M., Kostuk D. Yu., Nalbandyan S.A. Hemostasis disorders associated with therapy with T-lymphocytes with a chimeric antigenic receptor
	<i>Некрологи</i>	<i>Obituaries</i>
408	Памяти Евгения Александровича Османова	In memory of Evgeniy A Osmanov
409	Памяти Вениамина Михайловича Чернова	In memory of Veniamin M Chernov

ПЕРВИЧНЫЕ КОЖНЫЕ В-КЛЕТОЧНЫЕ ЛИМФОМЫ (АНАЛИЗ ДАННЫХ РОССИЙСКОЙ ГРУППЫ КОЖНЫХ ЛИМФОМ)

Горенкова Л.Г.^{1*}, Магомедова А.У.¹, Мангасарова Я.К.¹, Чабаяева Ю.А.¹, Куликов С.М.¹, Ковригина А.М.^{1,2}, Обухова Т.Н.¹, Бидерман Б.В.¹, Смольянинова А.К.¹, Звонков Е.Е.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119048, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Первичные кожные В-клеточные лимфомы (ПКВКЛ) — редкие лимфопролиферативные заболевания с разнообразными клиническими проявлениями, дифференциально-диагностическими алгоритмами, терапевтическими опциями и прогнозом.

Цель: охарактеризовать больных ПКВКЛ по клиническим, патоморфологическим и цитогенетическим параметрам.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы данные 57 больных ПКВКЛ, наблюдавшихся и/или получавших лечение в период с января 2011 по декабрь 2023 года, которые были включены в исследование Российской группы по изучению и лечению кожных лимфом.

Результаты. Наиболее распространенным подтипом была первичная кожная диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ПК-ДВККЛ) (40 %), а первичная кожная лимфома маргинальной зоны (ПК-ЛМЗ) и первичная кожная лимфома фолликулярного центра (ПК-ЛФЦ) составили 32 и 28 % соответственно. Долгосрочная общая выживаемость ПКВКЛ составила 90 % во всей группе. На момент верификации диагноза 42 из 55 больных имели показания к проведению терапии (при индолентных — в 33 %, при ПК-ДВККЛ — в 100 %). У 89 % больных был достигнут полный ответ после первой линии (ПК-ЛФЦ — 93 %, ПК-ЛМЗ — 94 %, ПК-ДВККЛ — 78 %). У больных ПК-ДВККЛ была эффективна химиотерапия по программе «mNHL BFM-90»: 5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) и бессобытийная выживаемость (БСВ) составили 83 и 76 %. У больных ПК-ЛФЦ и ПК-ЛМЗ эффективность была установлена при использовании хирургической резекции и лучевой терапии (5-летняя БРВ и БСВ составили 71 и 67 % соответственно). Выявлено увеличение риска развития рецидива/прогрессии на 40 % при поражении нижних конечностей при всех вариантах ПКВКЛ.

Заключение. При ПК-ЛФЦ и ПК-ЛМЗ наибольшую терапевтическую эффективность продемонстрировала лучевая терапия. У больных ПК-ДВККЛ применение различных режимов химиотерапии показало, что на этапе верификации диагноза наиболее результативна высокодозная химиотерапия. Локализация патологического процесса в области нижних конечностей ассоциируется с повышенным риском развития рецидива при всех нозологических формах ПКВКЛ.

Ключевые слова: первичные кожные В-клеточные лимфомы, первичная кожная лимфома маргинальной зоны, первичная кожная фолликулярная лимфома, диагностика кожных лимфом, лечение кожных лимфом

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа не имела спонсорской поддержки.

Для цитирования: Горенкова Л.Г., Магомедова А.У., Мангасарова Я.К., Чабаяева Ю.А., Куликов С.М., Ковригина А.М., Обухова Т.Н., Бидерман Б.В., Смольянинова А.К., Звонков Е.Е. Первичные кожные В-клеточные лимфомы (анализ данных Российской группы кожных лимфом). Гематология и трансфузиология. 2025; 70(3):280–295. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-3-280-295>

PRIMARY CUTANEOUS B-CELL LYMPHOMAS: CLINICAL AND MOLECULAR ANALYSIS OF THE RUSSIAN GROUP FOR THE STUDY OF CUTANEOUS LYMPHOMAS

Gorenkova L.G.^{1*}, Magomedova A.U.¹, Mangasarova Ya.K.¹, Chabaeva U.A.¹, Kulikov S.M.¹, Kovrigina A.M.^{1,2}, Obuhova T.N.¹, Biderman B.V.¹, Smolyaninova A.K.¹, Zvonkov E.E.¹

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

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119048, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Primary cutaneous B-cell lymphomas (PCBCL) are a rare group of lymphoproliferative diseases with diverse clinical manifestations, differential diagnostic algorithms, treatment options, and prognoses.

Aim: to characterize patients with PCBCL according to clinical, pathomorphological and cytogenetic parameters.

Materials and methods. Data from 57 patients with PCBCL, who had been observed and/or treated between January 2011 and December 2023, were retrospectively analyzed and included in the study conducted by the Russian Group for the Study of Cutaneous Lymphomas.

Results. The most common subtype was primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma (PC-DLBCL) (40%), while primary cutaneous marginal zone lymphoma (PC-MZL) and primary cutaneous follicle center lymphoma (PC-FCL) accounted for 32% and 28%, respectively. The long-term overall survival rate of PCBCL was 90% in the entire group and indicates a favorable prognosis for PCBCL. At the time of diagnosis verification, 42 out of 55 patients had indications for therapy (33% in indolent cases, 100% in PCDLBCL). Of these, 89% had a complete response after the first line (PCFCL — 93%, PC-MZL — 94%, PCDLBCL — 78%). For patients with PCDLBCL, efficacy was demonstrated when using systemic chemotherapy according to the mNHL BFM-90 protocol: 5-year disease-free survival (DFS) and event-free survival (EFS) were 83% and 76%, respectively. For PCFCL and PCMZL, efficacy was demonstrated with surgical resection and radiation therapy (5-year DFS and EFS were 71% and 67%, respectively). The analysis of the identification of factors of the unfavorable course of the disease revealed an increase in the risk of recurrence/ progression by 40% with lower limb damage in all PCBCL variants.

Conclusion. For PCFCL and PCMZL, radiation therapy demonstrated the highest therapeutic efficacy. In patients with PCDLBCL, various chemotherapy regimens are indicated at the stage of diagnosis verification, with high-dose chemotherapy being the most effective. Localization of the pathological process in the lower limbs is associated with an increased risk of relapse across all PCBCL subtypes.

Keywords: primary cutaneous B-cell lymphomas, primary cutaneous marginal zone lymphoma, primary cutaneous follicular lymphoma, diagnosis of cutaneous lymphomas, treatment of cutaneous lymphomas

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Gorenkova L.G., Magomedova A.U., Mangasarova Ya.K., Chabaeva U.A., Kulikov S.M., Kovrigina A.M., Obuhova T.N., Biderman B.V., Smolyaninova A.K., Zvonkov E.E. Primary cutaneous B-cell lymphomas: clinical and molecular analysis of the Russian Group for the Study of Cutaneous Lymphomas. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2025; 70(3):280–295 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-3-280-295>

Введение

Первичные кожные В-клеточные лимфомы (ПКВКЛ) представляют собой группу лимфоидных новообразований, происходящих из В-клеток без признаков внекожной генерализации на момент верификации диагноза. ПКВКЛ составляют 25–30 % всех случаев первичных кожных лимфом (ПКЛ) [1–3]. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения и Европейской организации по исследованиям и лечению рака [4, 5] ПКВКЛ подразделяют на 3 основных типа, включая первичную кожную лимфому маргинальной зоны (ПК-ЛМЗ), первичную кожную лимфому фолликулярного центра (ПК-ЛФЦ) и первичную кожную диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому, тип нижних конечностей (ПК-ДВККЛ). Эпидемиологические данные ПКВКЛ ограничены исследованиями небольших выборок больных [6]. По данным популяционного анализа Программы США по надзору, эпидемиологии и конечным результатам [4] заболеваемость ПКВКЛ составляет 0,31 случая на 100 000 населения в год и 29 % от всех ПКЛ. Различия в частоте встречаемости наблюдаются между данными отдельных групп исследователей и между разными странами. В крупном многоцентровом исследовании из Греции годовой показатель заболеваемости ПКВКЛ был оценен как 2,2 случая на 10 000 населения и 17,6 % от всех ПКЛ, заболевание преобладало среди женщин. Кроме того, отмечена тенденция к росту заболеваемости: с 0,2 на 100 000 в год в 2009–2014 годах до 0,7 на 100 000 в год в 2020–2021 гг. [7].

При стадировании ПКВКЛ не используют классификацию Ann Arbor. В 2007 г. была опубликована система классификации TNM для первичных кожных лимфом, отличных от грибовидного микоза и синдрома Сезари, которая учитывает анатомическую распространенность, характер кожных элементов, вовлечение лимфатических узлов и внутренних органов [8]. Проведение комплексного обследования биоптата кожного образования с применением расширенной панели антител позволяет дифференцировать подтипы ПКВКЛ. Дифференциальная диагностика внутри группы ПКВКЛ представлена в таблице 1.

Первичная кожная лимфома из клеток фолликулярного центра (ПК-ЛФЦ) — самая распространенная В-клеточная лимфома с первичным поражением кожи (около 60 % от всех ПКВКЛ). Клинически заболевание характеризуется появлением на коже единичных опухолевых узлов, множественное поражение кожи не характерно и наблюдается лишь в 12 % случаев [9] (рис. 1). При первичной верификации диагноза необходимо исключение нодальной формы фолликулярной лимфомы со вторичным поражением кожи [10]. В большинстве случаев при ПК-ЛФЦ не встречается транслокация $t(14;18)(q32;q21)$, приводящая к перестройке гена *BCL2*, даже в случаях гиперэкспрессии

BCL2 [11, 12]. В единичных случаях нодальная фолликулярная лимфома может манифестировать кожными поражениями [13, 14]. Прогноз благоприятный, 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составляет 95 %, но при поражении нижних конечностей прогноз ухудшается и 5-летняя ОВ составляет 41 % [15].

ПК-ЛМЗ составляет 30 % от всех ПКВКЛ. Клиническая картина ПК-ЛМЗ характеризуется появлением папул, пятен, бляшек и узлов, с гладкой поверхностью, расположенных на неизмененной коже туловища и конечностей (рис. 2). В 72 % случаев встречаются множественные очаги. Внекожная генерализация процесса происходит редко — у 4–6 % больных, единичные случаи генерализации связаны с трансформацией ПК-ЛМЗ в крупноклеточную лимфому [16]. Заболевание имеет благоприятный прогноз: 5-летняя ОВ — 98 %. Описаны случаи регрессии кожной лимфомы в результате антибактериальной терапии [17–19].

ПК-ДВККЛ — редкое заболевание, составляющее 10 % случаев всех ПКВКЛ. Название ПК-ДВККЛ, тип нижних конечностей, имеет историческое происхождение, т. к. впервые была описана преимущественная локализация на голенях. Средний возраст больных составляет 70 лет. ПК-ДВККЛ имеет схожие молекулярно-генетические черты с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) иммунопривилегированных органов (ДВККЛ ЦНС, яичка), и практически всегда относится к АВС-варианту ДВККЛ [2]. Заболевание манифестирует появлением плотных гиперемизированных узлов на коже голеней. Высыпания могут быть как солитарными, так и множественными, поражать обе конечности (рис. 3). В 30 % случаев очаги локализуются на других участках кожного покрова. Для ПК-ДВККЛ характерен быстрый рост очагов и кожная диссеминация процесса. В 50 % случаев в течение 18 мес. от манифестации заболевания возникает генерализация процесса с поражением лимфатических узлов, ЦНС, костей и других внутренних органов. Наиболее часто диагностируется поражение ЦНС (до 10,7 %). Частыми генетическими нарушениями при ПК-ДВККЛ являются делеция гена *CDKN2A* (del9p21) и мутации *MYD88*, которые выявляются в 67–70 %. Транслокации с вовлечением локусов гена *c-MYC*, *BCL-6* определяются примерно в 30 %, также встречается амплификация локуса гена *BCL2* [20].

Прогноз при ПКВКЛ зависит от подтипа: при индолентных вариантах (ПК-ЛФЦ, ПК-ЛМЗ) — благоприятный, а при агрессивном (ПК-ДВККЛ, тип нижних конечностей) показатели выживаемости значительно ниже [23].

В настоящее время для лечения каждого подтипа ПКВКЛ используют широкий спектр терапевтических методов: от тактики наблюдения и локальной терапии (наружная местная терапия с применением глюкокор-



Рис. 1. Первичная кожная лимфома фолликулярного центра

Fig. 1. Primary cutaneous follicle center lymphoma



Рис. 2. Первичная кожная лимфома маргинальной зоны

Fig. 2. Primary cutaneous marginal zone lymphoma



Рис. 3. Первичная кожная диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, тип нижних конечностей

Fig. 3. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type

Таблица 1. Дифференциальная диагностика первичных кожных В-клеточных лимфом

Table 1. Differential diagnostic primary cutaneous B-cell lymphomas

Параметры Parameters	ПК-ЛМЗ PCMZL	ПК-ЛФЦ PCFCL	ПК-ДВККЛ PCDLBCL
Клинические параметры Clinical parameters	Средний возраст 52 года Mean age 52 years Множественные очаги Multiply lesions Локализация на коже рук, ног, туловища Localization on the hands, legs and trunk	Средний возраст 50 лет Mean age 50 years Единичные очаги Isolated lesions Локализация на коже головы и туловища Localization on the scalp and trunk	Средний возраст 70 лет Mean age is 70 years Множественные очаги Multiply lesions Локализация на коже голеней Localization on the legs
Морфологические параметры Morphological parameters	Инфильтрат из centroцитов, лимфоплазмацитоидных и плазматических клеток Infiltrates of centrocytes, lymphoplasmacytes and plasma cells Хорошо выраженная зона мантии A well-defined mantle zone Фолликулы с выраженной светлой и темной зоной Follicles with a pronounced light and dark zone Выявляются макрофаги с обломками ядер Macrophages with fragments of nuclei are detected	Инфильтрат из centroцитов и центробластов Infiltrates of centrocytes and centroblasts Могут быть резидуальные фолликулы May be residual follicles Может быть склероз May be sclerosis	Инфильтрат из иммунобластных клеток Infiltrates of immunoblasts Клетки с единичным ядрышком и обильной цитоплазмой Cells with a single nucleolus and abundant cytoplasm Нет резидуальных фолликулов There are no residual follicles
Иммунофенотипические параметры Immunophenotypic parameters	CD20⁺ CD79a⁺ PAX5⁺ CD10⁻ BCL6⁻ BCL2⁺	CD20⁺ CD79a⁺ PAX5⁺ CD10⁺, BCL6⁺, BCL2⁻, MUM1⁻, clgM⁻	CD20⁺ CD79a⁺ PAX5⁺ BCL2⁺, MUM1⁺, BCL6^{+/+}, CD10⁻ clgM⁺
Цитогенетические (FISH) параметры Genetic (FISH) parameters	Транслокация IGH/MALT1 в 20% [21, 22] Translocation IGH/MALT1 in 20% [21, 22]	Транслокация BCL2 10–15% Translocation BCL2 in 10–15%	Транслокация генов MYC, BCL6 Amplification BCL2 Translocation MYC, BCL6 Amplification BCL2

тикоидов, хирургическое удаление, лучевая терапия) до системной иммунохимиотерапии. Данные об эффективности, прогностических факторах, результатах для каждого метода лечения ограничены и основаны на ретроспективных исследованиях, отдельных наблюдениях, поэтому консенсус относительно подходов к терапии отсутствует [24–26].

Цель исследования: охарактеризовать больных ПКВКЛ по клиническим, патоморфологическим и цитогенетическим параметрам.

Материалы и методы

Ретроспективно проанализированы данные 57 больных ПКВКЛ, наблюдавшихся и/или получавших лечение в период с января 2011 по декабрь 2023 года, которые были включены в исследование «RusLyc» [27]. У всех больных был верифицирован диагноз кожной лимфомы на основании клинической картины, анамнеза заболевания, гистологического, иммуногистохимического (ИГХ) исследований биоптата опухолевого поражения кожи. Исследование В-клеточной клональности ($n = 35$, 61 %) определяли по реаранжировкам вариабельного региона *IGH* (ПЦР-*IGH*) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с мультимплексными системами праймеров «BIOMED-2» с последующим фрагментным анализом (капиллярным электрофорезом). Исследование легких цепей иммуноглобулина не выполняли по техническим причинам. С целью выявления хромосомных нарушений с вовлечением локуса гена *c-MYC/8q24*, *BCL2/18q21*, *BCL6/3q27* и *del17p13* выполняли флуоресцентную гибридизацию *in situ* (Fluorescence *in situ* hybridization, FISH) в соответствии со стандартными протоколами ($n = 19$, 33 %). Для определения мутаций в гене *TP53* ДНК для исследований выделяли из биоптата опухоли или срезов парафиновых блоков по стандартной методике [28, 29]. Исследование выполнено у 4 больных с диагнозом ПК-ДВККЛ.

Лечение. Показания к терапии для индолентных форм были определены как наличие множественных очагов, размеры образования более 3 см, внекожная диссеминация. Для ПК-ДВККЛ проводили терапию ввиду агрессивного характера течения. Варианты лечения ПКВКЛ включали (рутинная клиническая практика по принципу «по намерению лечить»): наблюдение, хирургическое удаление, лучевую терапию, иммунохимиотерапию (ритуксимаб), иммунохимиотерапию («RCHOP», «R-mNHL BFM-90», «FMC-R»). Выбор лечения осуществляли в зависимости от возраста, нозологической формы (индолентная или агрессивная форма), распространенности (единичные или множественные очаги, внекожная генерализация). Радиотерапия предполагала проведение конформного лучевого воздействия с суммарной дозой облучения 20–25 Гр. Монотерапию ритуксимабом проводили в дозе 375 мг/м² 1 раз в неделю

в течение 4–8 недель, длительность лечения зависела от времени достижения полного регресса опухоли. Химиотерапию по программе «FMC-R» проводили при внекожной генерализации ПК-ЛМЗ, 4-го курса в случае достижения полной ремиссии (ПР) после 1-го или 2-го курса и 6 циклов — если ПР достигнута после 4 или 5-го курса. Химиотерапию по программе «R-CHOP» проводили при внекожной генерализации ПК-ЛФЦ и при лечении ПК-ДВККЛ у больных старше 60 лет, 4-го курса в случае достижения ПР после 1-го или 2-го курса и 6 циклов — если ПР достигнута после 4-го или 5-го курса. Химиотерапию по программе «R-mNHL BFM-90» проводили при ПК-ДВККЛ у больных младше 60 лет, суммарно 4 курса [30].

Статистический анализ. При анализе данных были использованы стандартные методы описательной статистики, частотного и событийного анализа. ОВ оценивали по времени от даты диагноза до даты смерти от любой причины или даты последнего контакта (цензурирование). Безрецидивную выживаемость (БРВ) оценивали от даты первой ремиссии до даты первого неблагоприятного события (рецидива или смерти); больные, у которых не было неблагоприятных событий, были цензурированы на момент последнего контакта. Беспрогрессивную выживаемость (БПВ) оценивали от даты диагноза до даты первого неблагоприятного события (рецидива, прогрессии или смерти); больные, у которых не было зафиксировано неблагоприятного события, были цензурированы на момент последнего контакта. Анализ ОВ, бессобытийной, выживаемости (БСВ) БПВ, БРВ проводили с использованием оценок Каплана — Майера и критерия Log-Rank для сравнения групп.

Результаты

Характеристика больных. Всего в исследование были включены 57 больных ПКВКЛ. Характеристики больных представлены в таблице 2.

Медиана наблюдения составила 51 мес. (от 7 до 204 мес.). Наиболее распространенным подтипом ПКВКЛ была ПК-ДВККЛ (40 %), а ПК-ЛМЗ и ПК-ЛФЦ составили 32 и 28 % соответственно. Для всей группы медиана возраста на момент верификации диагноза составила 58 лет (24–91), для ПК-ЛФЦ — 61 год, ПК-ЛМЗ — 51 и ПК-ДВККЛ — 63 года. Соотношение мужчин и женщин было равным при всех формах.

Проведена оценка времени от появления первых симптомов до верификации диагноза. Медиана времени составила 24,3 месяца (от 1 до 247 месяцев максимум).

Самыми распространенными локализациями были спина, грудь (33 %), нижние конечности (30 %), голова и шея (26 %), верхние конечности (11 %). У 32 (56 %) больных было одиночное поражение, в то время как у 25 (44 %) больных было более одного поражения.

Таблица 2. Характеристики больных ПКВКЛ
Table 2. Characteristic of patients with PCBCL

Характеристики Characteristics	Все ПКВКЛ All PCBCL	ПК-ЛФЦ PCFCL	ПК-ЛМЗ PCMZL	ПК-ДВККЛ PCDLBCL
Количество больных, n (%) Number of patients, n (%)	57	16 (28 %)	18 (32 %)	23 (40 %)
Пол/Sex, n (%): Мужской/Male Женский/Female	30 27	8 (50 %) 8 (50 %)	10 (55 %) 8 (45 %)	12 (52 %) 11 (48 %)
Возраст на момент верификации диагноза, медиана, годы The age at the moment of diagnosis verification, median, years	58 (24–91)	61 (44–78)	51 (27–71)	66 (24–91)
Медиана времени от появления симптомов до верификации диагноза, мес. The median time from the first symptoms to diagnosis verification (months)	24,3	16	20	4,5
Локализация Волосистая часть головы, лицо, n (%) Localization Scalp, face, n (%) Туловище, n (%) Trunk, n (%) Верхние конечности, n (%) Upper extremities, n (%) Нижние конечности, n (%) Legs, n (%)	15 (26) 18 (32) 18 (32) 18 (32)	9 (56) 4 (25) 1 (6) 2 (13)	5 (28) 6 (33) 4 (22) 3 (17)	1 (4) 8 (35) 1 (4) 13 (57)
Количество очагов при первичной диагностике Единичные, n (%) Localized, n (%) Множественные, n (%) Multiply, n (%)	30 (53) 27 (47)	11 (69) 5 (31)	11 (61) 7 (39)	8 (35) 15 (65)

Таблица 3. Результаты ИГХ-исследования
Table 3. Immunohistochemical study results

Маркер Marker	ПК-ЛФЦ PCFCL	ПК-ЛМЗ PCMZL	ПК-ДВККЛ PCDLBCL
Bcl2	44 %	67 %	70 %
Bcl6	38 %	0 %	22 %
MUM1	19 %	17 %	78 %
Ki-67			
<10 %	19 %	50 %	0 %
≥10–≤50 %	63 %	28 %	9 %
>50 %	0 %	0 %	91 %

Результаты лабораторного обследования

У всех 57 больных выполнено ИГХ исследование для подтверждения диагноза и определения подтипа ПКВКЛ. При ПК-ЛФЦ в 56 % отсутствовала экспрессия bcl-2, в 38 % определялась bcl-6, MUM1 — 19 %. При ПК-ЛМЗ — экспрессия bcl-2 определялась в 67 %, не выявлялась bcl-6, MUM1 — 17 %. При ПК-ДВККЛ экспрессия bcl-2 определялась в 70 %, bcl-6 — 22 %, MUM1–78 % (табл. 3). Индекс пролиферативной активности (Ki-67) в зависимости от подтипа: при ПК-ЛМЗ < 10 % был определен у 12 (24 %) больных, Ki-67 — 10–50 % — 17 (34 %), Ki-67 > 50 % — 20 (40 %).

У 35 (61 %) из 57 больных выявлена В-клеточная кло-нальность по генам тяжелой цепи иммуноглобулина (при ПК-ЛМЗ выявлены в 29 %, при ПК-ДВККЛ — в 38 %, при ПК-ЛФЦ — в 20 %). Исследование легких

цепей иммуноглобулина не выполняли по техническим причинам. У 19 (33 %) больных было выполнено FISH-исследование для изучения локусов генов: *BCL2/18q21*, *BCL6/3q27*, *c-MYC/8q24*, *del 17p13*. Цитогенетические aberrации выявлены только у больных ПК-ДВККЛ. У 2 больных были выявлены транслокации и амплификации с участием локуса *c-MYC/8q24* и *BCL6/3q27*. Деления *17p13* и перестройки с участием локуса гена *BCL2/18q21* не были выявлены ни в одном случае (табл. 4).

По результатам секвенирования по Сэнгеру с целью поиска мутации гена *TP53* при ПК-ДВККЛ ($n = 4$) у 1 (25 %) больного выявлены одновременно две патогенные мутации *TP53* с высокой аллельной нагрузкой (G853A p.E 285K и c.741_742del insTT p.R 248W — 48 и 23 % соответственно).

Таблица 4. Цитогенетическое и молекулярно-генетическое исследования.
Table 4. Genetic and molecular studies

Параметры Parameters	Значение Meaning
Флуоресцентная гибридизация <i>in situ</i> BCL2/18q21, n = 19 Fluorescence in situ hybridization of BCL2/18q21, n = 19 Транслокация с участием локуса гена BCL2 Translocation involving BCL2 gene locus	0
Трисомия/дупликация/амплификация BCL2 Trisomy/duplication/amplification BCL2	4 (33,3%)
Флуоресцентная гибридизация <i>in situ</i> BCL6/3q27, n = 19 Fluorescence in situ hybridization of BCL6/3q27, n = 19 Транслокация с участием локуса гена BCL6 Translocation involving BCL6 gene locus	2 (17%)
Трисомия/дупликация/амплификация BCL6 Trisomy/duplication/amplification BCL6	2 (17%)
Флуоресцентная гибридизация <i>in situ</i> c-MYC/8q24, n = 19 Fluorescence in situ hybridization of c-MYC/8q24, n = 19 Транслокация с участием локуса гена c-MYC Translocation involving c-MYC gene locus	2 (17%)
Трисомия/дупликация/амплификация c-MYC Trisomy/duplication/amplification c-MYC	2 (17%)
Флуоресцентная гибридизация <i>in situ</i> делеция/TP53, n = 4 Fluorescence in situ hybridization of deletion/TP53, n = 4 Делеция 17p13/Deletion 17p13	0

Клиническое наблюдение 1. Больной Н., 77 лет. В 2015 г. заболевание дебютировало с появления опухолевого образования на левом плече и в области внутренней поверхности левого бедра. Биопсия образования позволила верифицировать диагноз ПК-ДВККЛ, тип нижних конечностей (по ИГХ алгоритмы — non-GCB типа). Было отмечено отсутствие экспрессии CD20, в связи с чем в протоколы терапии не был включен ритуксимаб. Учитывая возраст, соматический статус, больному проводили терапию по программе «СНОР», после 3 курсов отмечена прогрессия заболевания (рост подкожного образования, пахово-бедренного лимфатического узла). Интенсификацию терапии было выполнить невозможно, с паллиативной целью проведено удаление опухолевых очагов с последующей лучевой терапией (лечение окончено в ноябре 2015 г.). В 2017 г. — рецидив заболевания в виде появления новых образований, была начата терапия леналидомидом, через 2 мес. лечения отмечено уплощение и частичная регрессия опухолевых кожных образований. Терапия была продолжена в течение 2 лет без признаков прогрессии. В 2019 г. появились новые образования на коже, выполнена их биопсия, верифицирован диагноз базальноклеточного рака, признаков кожной ДВККЛ не выявлено. Больной был цензурирован со статусом «жив» при сроке наблюдения 5 лет. Ретроспективно выполнено исследование мутаций гена TP53 в первичном материале, в котором выявлены две патогенные мутации.

Результаты терапии

Показания к проведению специфической терапии сразу после верификации диагноза были у 42

из 57 больных ПКВКЛ (при индолентных в 33 %, тогда как при ПК-ДВККЛ — в 100 %). Варианты лечения были распределены следующим образом: лучевая терапия выполнена у 11 (19 %) больных, хирургическое удаление — у 14 (25 %), иммунотерапия — у 7 (12 %), иммунохимиотерапия — у 24 (42 %) (табл. 5).

Пятилетние ОВ в группе индолентных (ПК-ЛФЦ и ПК-ЛМЗ) и агрессивных (ПК-ДВККЛ) лимфом составили 100, 100 и 76 % (95 % доверительный интервал (ДИ): 43–74), БСВ — 55, 68 и 49 % (95 % ДИ: 81–100), БРВ — 72, 49 и 52 % соответственно (рис. 4). Медиана наблюдения составила 51 мес. (от 1 до 204 мес.).

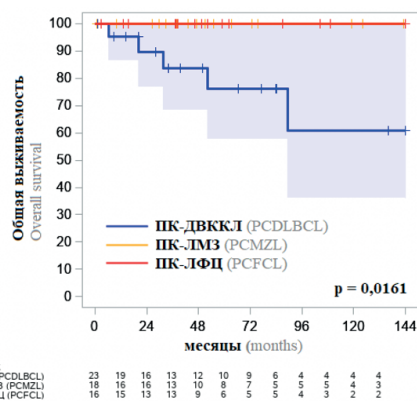
Для индолентных вариантов (ПК-ЛМЗ и ПК-ЛФЦ) выполнено сравнение эффективности первой линии при применении лучевой терапии и химиотерапии: 5-летняя БРВ и БСВ составили 71 и 100 %, 67 и 100 % соответственно (рис. 5).

10 (48 %) больным ПК-ДВККЛ, тип нижних конечностей, проведена высокодозная химиотерапия по программе «mNHL BFM-90», общий ответ достигнут в 100 % случаев. У 1 больного в связи с токсичностью удалось выполнить только 1 курс химиотерапии с длительным межкурсовым интервалом (более 2 мес.), во время которого произошла прогрессия заболевания, и далее больному проводили паллиативное лечение. У одной больной с трансформацией ПК-ЛФЦ в ПК-ДВККЛ возник поздний локальный рецидив после блоковой терапии. Оставшимся 13 больным выполнены: «R-СНОР»/«СНОР» — 7, лучевая терапия — 4, иммунотерапия — 2.

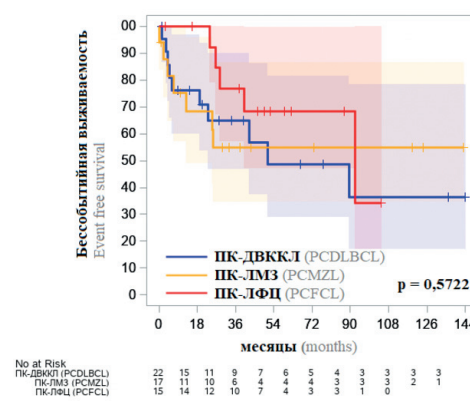
Для ПК-ДВККЛ была оценена сравнительная эффективность протокола химиотерапии:

Таблица 5. Варианты терапии первой линии ПКВКЛ
Table 5. First-line treatment types

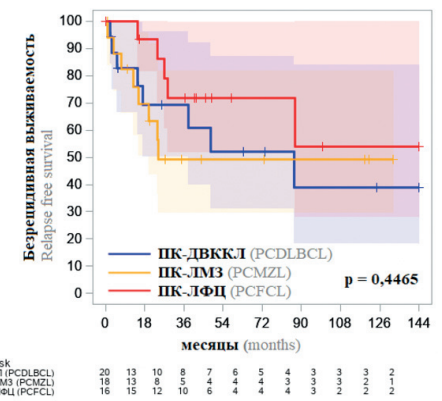
Лечение Treatment	Все ПКВКЛ, All of PCBCL n = 57	ПК-ЛФЦ, PCFCL n = 16	ПК-ЛМЗ, PCMZ n = 18L	ПК-ДВККЛ, PCDLBCL n = 23
Радиотерапия, n (%) Radiotherapy, n (%)	11 (19)	5 (31)	3 (17)	4 (17)
Хирургическое удаление, n (%) Surgical excision, n (%)	14 (25%)	3 (19)	11 (61)	
Наблюдение, n (%) Observation, n (%)	1 (2)	1 (100)		
Иммунотерапия, n (%) Immunotherapy, n (%)				
Ритуксимаб n (%) Rituximab, n (%)	4 (7)	1 (6)	3 (17)	
Другие (в т.ч. интерферон α, леналидомид), n (%) Others (interferon α, lenalidomide), n (%)	3 (5)	1 (6)		2 (9)
Иммунохимиотерапия: Immunochemotherapy	24 (42)			
R-FMC, n (%)	2 (4)		2 (11)	
R-CHOP/CHOP, n (%)	11 (19)	5 (31)		6 (26)
R-mNHL BFM-90, n (%)	11 (19)			11 (48)



А/А



Б/В



В/С

Рис. 4. Параметры выживаемости в группе ПКВКЛ в зависимости от диагноза: А — ОВ, Б — БСВ, В — БРВ

Fig. 4. Parameters of survival in the PCBCL depending on the diagnosis: А — OS, В — EFS, С — RFS

Таблица 6. Частота достижения общего ответа в зависимости от вида терапии и по нозологическим формам
Table 6. Frequency overall response depending on the treatment and nosological forms

Лечение Treatment	ПК-ЛФЦ PCFCL n = 15	ПК-ЛМЗ PCMZL n = 18	ПК-ДВККЛ PCDLBCL n = 23
Радиотерапия, n (%) Radiotherapy, n (%)	4 (27)	3 (17)	3 (13)
Хирургическое удаление n (%) Surgical excision, n (%)	7 (47)	7 (39)	
Иммунотерапия, n (%) Immunotherapy, n (%)	1 (7)	2 (11)	1 (4)
Иммунохимиотерапия, n (%) Immunochemotherapy, n (%)			
R-FMC		2 (100)	
R-CHOP	5 (33)		4 (17)
R-mNHL BFM-90			10 (100)

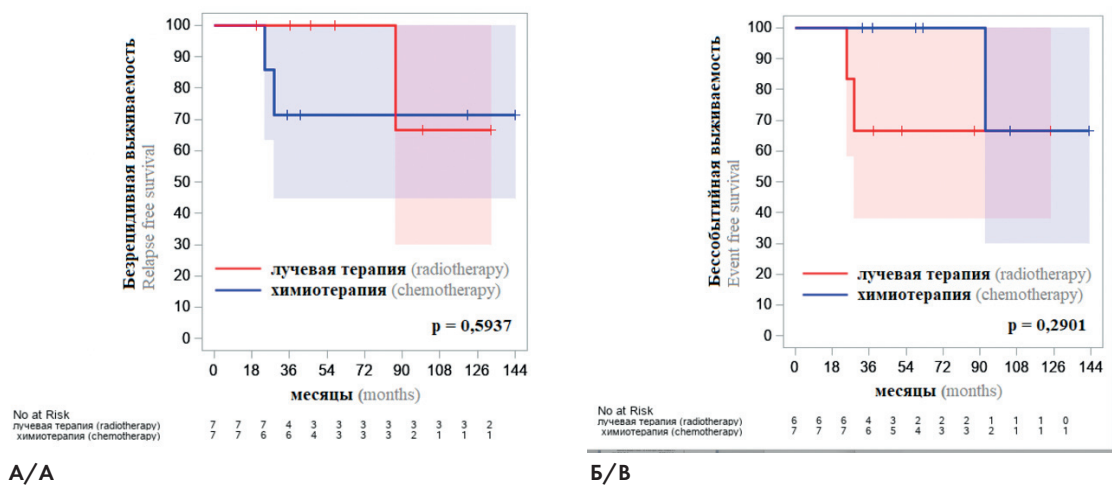


Рис. 5. Сравнительная эффективность лучевой терапии против химиотерапии при ПК-ЛФЦ и ПК-ЛМЗ: А — БРВ, Б — БСВ
Fig. 5. Comparative effectiveness of radiation therapy versus chemotherapy in PCFCL and PCMZL: A — RFS, B — EFS

Таблица 7. Однофакторный анализ для определения прогноза
Table 7. Univariate analysis to determine prognosis

Параметр Parameter	5-летняя БРВ 5-y RFS	5-летняя БСВ 5-y EFS
ПК-ДВККЛ локализация: PCDLBCL localization:		
Нижние конечности/Legs	74% P = 0,1348	75% P = 0,038
Другое/Others	25%	21%
ПК-ЛФЦ локализация: PCFCL localization:		
Нижние конечности/Legs	100% P = 0,2969	100% P = 0,3458
Другое/Others	67%	62%
Распространенность/Dissemination		
Одиночные очаги/Solitary lesions	59% P = 0,1037	59% P = 0,076
Множественные очаги/Multiply lesions	54%	52%
Индекс пролиферативной активности: Index proliferative activity:		
Ki-67 < 10%	68%	67%
Ki-67 ≥10–≤50%	60%	60%
Ki-67 >50%	54%	51%

«R-CHOP»/«CHOP» против «R-mNHL BFM-90» — 5-летняя ОВ, БРВ и БСВ составили 51 и 100 %, 16 и 83 %, 18 и 76 % соответственно.

Вероятность рецидива в течение 5 лет во всей группе ПКВКЛ составила 40 % (95 % ДИ: 24–53). Чаще всего рецидивы случались в группе ПК-ЛМЗ (51 %). При анализе вероятности развития рецидива в однофакторном анализе ассоциированными параметрами явились стадия локализация и терапевтическое вмешательство.

Для определения предикторов прогноза в однофакторном анализе были исследованы следующие параметры: локализация (нижние конечности против других локализаций, множественные очаги против одиночных, индекс пролиферативной активности

Ki-67 < 10 %, Ki-67–10–50 %, Ki-67 > 50 %). Пятилетние БРВ и БСВ по параметру «локализация: нижние конечности против другое» для ПК-ДВККЛ составили 74 и 25 %, 75 и 21 % соответственно. Пятилетние БРВ и БСВ по параметру «локализация: нижние конечности против другое» для ПК-ЛФЦ составили 100 и 67 %, 100 и 62 % соответственно. Пятилетние БРВ и БСВ по параметру «распространенность: множественные очаги против одиночных» для всей группы ПКВКЛ составили: 54 и 59 %, 52 и 59 % соответственно. Пятилетние БРВ и БСВ по параметру «индекс пролиферативной активности: Ki-67 < 10 % против Ki-67 10–50 % против Ki-67 > 50 %» для всей группы ПКВКЛ составили 68, 60 и 54 %, 67, 60 % и 51 % соответственно (табл. 7).

Не удалось получить интерпретируемый результат при проведении многофакторного анализа ОВ и БРВ. Ни одна из переменных не была отобрана в окончательную модель. Одной из причин такого результата может являться небольшое количество событий при достаточно большом количестве ассоциированных друг с другом факторов, которые продемонстрировали свою прогностическую значимость по результатам однофакторного анализа и были включены в многофакторную модель в качестве факторов-кандидатов. Для оценки влияния нескольких переменных на прогноз требуется дальнейшее наблюдение и расширение объема выборки.

Обсуждение

Результаты исследования «RuSLyG» позволяют охарактеризовать клинические параметры, виды используемой терапии и их эффективность на территории РФ. Согласно международным данным [31] среди ПКВКЛ преобладают индолентные варианты: ПК-ЛФЦ [5] или ПК-ЛМЗ, однако у 40 % больных в настоящем исследовании была диагностирована ПК-ДВККЛ, что, вероятнее всего, связано с некоторой излишней выборкой более агрессивных форм лимфом, наблюдавшихся у гематологов, в то время как индолентные кожные ЛПЗ могут наблюдаться длительно у дерматологов [32].

Средний возраст на момент установления диагноза ПКВКЛ, по данным литературы [33], — 62 года, в настоящем исследовании медиана возраста составила 58 лет, не было различий в зависимости от подтипа ПКВКЛ.

Для полноценной верификации диагноза ПКВКЛ является обязательным выполнение гистологического и ИГХ-исследований, в отличие от кожных Т-клеточных лимфом, особенно ранних стадий грибовидного микоза [34].

ПК-ЛФЦ, в отличие от нодальных В-клеточных лимфом, в большинстве случаев не имеют экспрессии bcl-2 на опухолевых клетках [35]. По данным настоящего исследования в 44 % случаев выявлена повышенная bcl-2. Однако по данным других групп исследований на большом количестве больных при ПК-ЛФЦ до 30 % случаев являлись bcl-2-положительными [36]. Соответственно, случаи с морфологическими чертами, нетипичными для ПК-ДВККЛ, индолентным клиническим течением, экспрессией bcl-2, невысоким Ki-67 (менее 50 %) представляют сложность для дифференциальной диагностики внутри группы ПКВКЛ, и ряд авторов предлагают относить их не к ПК-ЛФЦ, а к ПК-ДВККЛ неспецифицированной.

Вторым по значимости в диагностике ПКВКЛ является выполнение молекулярно-генетического исследования. По данным некоторых авторов [37], обнаружение В-клеточной клональности по генам тяжелой цепи иммуноглобулина методом ПЦР обладает высокой

специфичностью (86–100 %), но меньшей чувствительностью (79 %) по сравнению с ИГХ-исследованием. В настоящей работе В-клеточная клональность по генам тяжелой цепи иммуноглобулина выявлена в 61 % случаев, при этом исследование легких цепей иммуноглобулина дополнительно выполнить не удалось. Отсутствие обнаружения В-клеточной клональности в остальных случаях по нашим данным может быть связано с использованием ДНК, выделенной из парафина, что, как известно, снижает результативность исследования [38]. Для повышения чувствительности идентификации моноклональных В-клеток необходимо дополнительно исследовать гены или рестрикцию легких цепей, в том числе с применением метода проточной цитометрии [39].

Показатели долгосрочной ОВ при ПКВКЛ составили 90 % во всей группе и свидетельствуют о благоприятном прогнозе ПКВКЛ. Несмотря на индолентное течение большинства из них, в настоящей работе 42 из 57 больных на момент верификации диагноза имели показания к проведению терапии. Из них у 89 % был достигнут полный ответ после первой линии (ПК-ЛФЦ — 93 %, ПК-ЛМЗ — 94 %, ПК-ДВККЛ — 78 %), что совпадает с опытом иностранных групп исследователей [23].

По частоте достижения общего ответа (ПР/частичная ремиссия) самые высокие показатели достигнуты при применении системной химиотерапии (38 %) и локальных методов воздействия (25 %). Для больных ПК-ДВККЛ эффективность была показана при применении системной химиотерапии по программе «mNHL BFM-90». Для ПК-ЛФЦ и ПК-ЛМЗ эффективность была показана при использовании хирургической резекции и лучевой терапии [40].

Была оценена сравнительная эффективность первой линии для индолентных ПКВКЛ по протоколам «лучевая терапия» и «химиотерапия»: 5-летняя ОВ, БРВ и БСВ составили 100 и 100 %, 71 и 100 %, 67 и 100 % соответственно. Таким образом, учитывая непрерывно рецидивирующий характер течения этих заболеваний, возможно применение радиотерапии с длительной медианой времени до следующей линии терапии при минимальных побочных эффектах [41].

При ПК-ДВККЛ, тип нижних конечностей, ввиду агрессивного характера заболевания всем больным показано проведение химиотерапии. Европейская организация по изучению и лечению рака и Международное общество по изучению кожных лимфом рекомендуют лечение по программе «R-CHOP» [10]. Данных по эффективности применения антрациклин-содержащих курсов в первой линии терапии немного. Интерпретация результатов осложняется разным количеством курсов, разными дозами препаратов и маленьким сроком наблюдения (до 2 лет). F. Grange. и соавт. [42] исследовали применение CHOP-подобных курсов у 20 больных ПК-ДВККЛ, в 11 случаях дозы

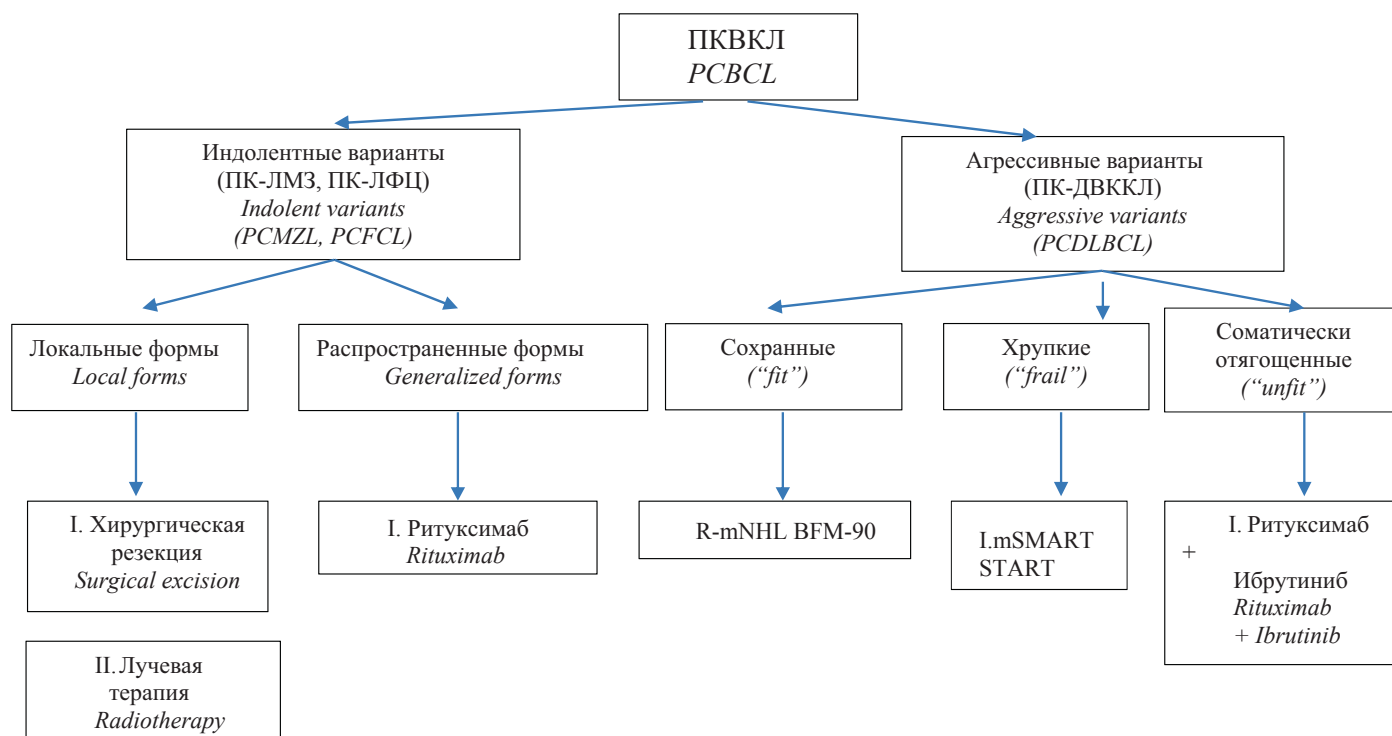


Рис. 7. Алгоритмы терапии ПКВКЛ (ЛТ — лучевая терапия)

Fig. 7. Algorithms therapy of PCVCL

противоопухолевых препаратов были редуцированы в связи с тяжелой сопутствующей патологией или пожилым возрастом. Частота ремиссий составила 75 % при сроке наблюдения от 4 до 65 мес. М. Wobser и соавт. [43] опубликовали результаты лечения по программе «R-СНОР» у 4 больных, у которых, несмотря на достижение первичного противоопухолевого ответа, в дальнейшем отмечалась прогрессия заболевания. Опыт применения более интенсивных программ химиотерапии ограничен описанием единичных случаев. Т. Okudaira и соавт. [44] сообщили о длительной ремиссии ПК-ДВККЛ после 6 курсов «CODOX-M», срок наблюдения составил более 2 лет.

В настоящем исследовании для ПК-ДВККЛ 5-летняя ОВ, БСВ и БРВ при проведении химиотерапии по программе «R-mNHL BFM-90» против другого лечения («R-СНОР»/«СНОР») составили 100, 51 и 76 %, при другом лечении — 18, 83 и 16 % соответственно, что свидетельствует об эффективности высокодозной химиотерапии при данной форме кожных В-клеточных лимфом. Недостатком настоящего исследования является небольшая выборка больных в сравниваемых группах. Мутации *p53* при ПКВКЛ встречаются реже, чем при кожных Т-клеточных лимфомах (обнаруживаются при синдроме Сезари в 40 % случаев). Например, при ПК-ЛФЦ мутации *p53* являются редкими, тогда как при агрессивных формах, таких как ПК-ДВККЛ, тип нижних конечностей, они встречаются чаще и могут составлять до 40 % случаев [45–47]. В настоящей работе у больного с патогенной мутацией гена *TP53* в связи с возрастом и соматической патологией до получения результатов молекулярно-

го исследования проводилась терапия по программе «СНОР», однако противоопухолевый ответ не был достигнут, и далее отмечалось непрерывно рецидивирующее течение заболевания.

При выполнении однофакторного анализа для идентификации факторов риска развития рецидива/прогрессии выявлено, что наличие множественных очагов, $Ki-67 > 50\%$ не влияли на показатели 5-летней БРВ и БСВ, в то время как поражение нижних конечностей при всех формах ПКВКЛ имело неблагоприятное влияние, увеличивая риск развития рецидива/прогрессии на 34–40 %.

Таким образом, ПКВКЛ включает несколько нозологических форм, среди которых выделяют индолентные (ПК-ЛФЦ и ПК-ЛМЗ) и агрессивные заболевания. Основываясь на данных ретроспективного анализа, для ПК-ЛФЦ и ПК-ЛМЗ определены показания к специфической терапии, среди возможных опций которой эффективно было применение лучевой терапии. Больным ПК-ДВККЛ всегда на момент верификации диагноза проводили различные схемы химиотерапии ввиду агрессивного характера течения заболевания, среди которых наибольшей эффективностью отличалась программа «mNHL-BFM-90», но необходимо учитывать небольшую выборку больных в настоящем исследовании. При анализе идентификации факторов неблагоприятного течения заболевания выявлено увеличение риска развития рецидива при поражении нижних конечностей при всех вариантах ПКВКЛ. Суммируя полученные данные, создан алгоритм терапии ПКВКЛ (рис. 7), который применяется в клинической практике.

Литература

1. Willemze R., Jaffe E.S., Burg G., et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105(10):3768–85.
2. Willemze R., Cerroni L., Kempf W., et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019;133(16):1703–14. DOI: 10.1182/blood.2019002852.
3. Kempf W., Zimmermann A.K., Mitteldorf C. Cutaneous lymphomas-An update 2019. *Hematol Oncol*. 2019;37 Suppl 1:43–7. DOI: 10.1002/hon.2584.
4. Bradford P.T., Devesa S.S., Anderson W.F., et al. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: A population-based study of 3884 cases. *Blood*. 2009;113:5064–73. DOI: 10.1182/blood-2008-10-184168.
5. Senff N.J., Hoefnagel J.J., Jansen, et al. Reclassification of 300 primary cutaneous B-Cell lymphomas according to the new WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas: Comparison with previous classifications and identification of prognostic markers. *J. Clin. Oncol*. 2007;25:1581–7. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.6396.
6. Lauck K, Ahmad AS, Nguyen QD, Yang Z, Kundu S, Huen AO. Management strategies and survival in cutaneous B-cell lymphoma: A population based study. *JAAD Int*. 2023;13:28–9. DOI: 10.1016/j.jdin.2023.06.015.
7. Kaliampou S., Nikolaou V., Niforou A., et al. Epidemiological trends in cutaneous lymphomas in Greece. *Eur J Dermatol*. 2023;33(6):664–73. DOI: 10.1684/ejd.2023.4617.
8. Kim Y.H., Willemze R., Pimpinelli N., et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 2007;110(2):479–84. DOI: 10.1182/blood-2006-10-054601.
9. Zinzani P.L., Quaglino P., Pimpinelli N., et al. Prognostic factors in primary cutaneous B-cell lymphoma: the Italian Study Group for Cutaneous Lymphomas. *J Clin Oncol*. 2006 Mar 20;24(9):1376–82. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.6285.
10. Senff N.J., Noordijk E.M., Kim Y.H., et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood*. 2008;112(5):1600–9. DOI: 10.1182/blood-2008-04-152850.
11. Kim B.K., Surti U., Pandya A., et al. Clinicopathologic, immunophenotypic, and molecular cytogenetic fluorescence in situ hybridization analysis of primary and secondary cutaneous follicular lymphomas. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(1):69–82. DOI: 10.1097/01.pas.0000146015.22624.c7.
12. Goodlad J.R., Batstone P.J., Hamilton D.A., et al. BCL2 gene abnormalities define distinct clinical subsets of follicular lymphoma. *Histopathology*. 2006;49(3):229–41. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2006.02501.x.
13. Abufón A.P., Mariñas E.A., García J.G., et al. Linfoma folicular sistémico con afectación cutánea y recidiva únicamente cutánea. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103(3):253–5. Spanish. DOI: 10.1016/j.ad.2011.06.008.
14. Белоусова И.Э. Клинико-морфологическая дифференциальная диагностика первичных лимфом кожи, псевдолимфом и параспориозов. Дисс. ... д-ра мед. наук, СПб., 2010.
15. Bessell E.M., Humber C.E., O'Connor S., et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma in Nottinghamshire U.K.: prognosis of subtypes defined in the WHO-EORTC classification. *Br J Dermatol*. 2012;167(5):1118–23. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2012.11122.x.
16. Hoefnagel J.J., Vermeer M.H., Jansen P.M., et al. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: clinical and therapeutic features in 50 cases. *Arch Dermatol*. 2005;141(9):1139–45. DOI: 10.1001/archderm.141.9.1139.

References

1. Willemze R., Jaffe E.S., Burg G., et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105(10):3768–85.
2. Willemze R., Cerroni L., Kempf W., et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019;133(16):1703–14. DOI: 10.1182/blood.2019002852.
3. Kempf W., Zimmermann A.K., Mitteldorf C. Cutaneous lymphomas-An update 2019. *Hematol Oncol*. 2019;37 Suppl 1:43–7. DOI: 10.1002/hon.2584.
4. Bradford P.T., Devesa S.S., Anderson W.F., et al. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: A population-based study of 3884 cases. *Blood*. 2009;113:5064–73. DOI: 10.1182/blood-2008-10-184168.
5. Senff N.J., Hoefnagel J.J., Jansen, et al. Reclassification of 300 primary cutaneous B-Cell lymphomas according to the new WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas: Comparison with previous classifications and identification of prognostic markers. *J. Clin. Oncol*. 2007;25:1581–7. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.6396.
6. Lauck K, Ahmad AS, Nguyen QD, Yang Z, Kundu S, Huen AO. Management strategies and survival in cutaneous B-cell lymphoma: A population based study. *JAAD Int*. 2023;13:28–9. DOI: 10.1016/j.jdin.2023.06.015.
7. Kaliampou S., Nikolaou V., Niforou A., et al. Epidemiological trends in cutaneous lymphomas in Greece. *Eur J Dermatol*. 2023;33(6):664–73. DOI: 10.1684/ejd.2023.4617.
8. Kim Y.H., Willemze R., Pimpinelli N., et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 2007;110(2):479–84. DOI: 10.1182/blood-2006-10-054601.
9. Zinzani P.L., Quaglino P., Pimpinelli N., et al. Prognostic factors in primary cutaneous B-cell lymphoma: the Italian Study Group for Cutaneous Lymphomas. *J Clin Oncol*. 2006 Mar 20;24(9):1376–82. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.6285.
10. Senff N.J., Noordijk E.M., Kim Y.H., et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood*. 2008;112(5):1600–9. DOI: 10.1182/blood-2008-04-152850.
11. Kim B.K., Surti U., Pandya A., et al. Clinicopathologic, immunophenotypic, and molecular cytogenetic fluorescence in situ hybridization analysis of primary and secondary cutaneous follicular lymphomas. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(1):69–82. DOI: 10.1097/01.pas.0000146015.22624.c7.
12. Goodlad J.R., Batstone P.J., Hamilton D.A., et al. BCL2 gene abnormalities define distinct clinical subsets of follicular lymphoma. *Histopathology*. 2006;49(3):229–41. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2006.02501.x.
13. Abufón A.P., Mariñas E.A., García J.G., et al. Linfoma folicular sistémico con afectación cutánea y recidiva únicamente cutánea. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103(3):253–5. Spanish. DOI: 10.1016/j.ad.2011.06.008.
14. Belousova I.E. Clinical and morphological differential diagnostic primary cutaneous lymphomas, pseudolymphomas and parapsoriasis. Thesis Dr Sci (Med.) Saint Petersburg, 2010 (In Russian).
15. Bessell E.M., Humber C.E., O'Connor S., et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma in Nottinghamshire U.K.: prognosis of subtypes defined in the WHO-EORTC classification. *Br J Dermatol*. 2012;167(5):1118–23. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2012.11122.x.
16. Hoefnagel J.J., Vermeer M.H., Jansen P.M., et al. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: clinical and therapeutic features in 50 cases. *Arch Dermatol*. 2005;141(9):1139–45. DOI: 10.1001/archderm.141.9.1139.

17. Kütting B., Bonsmann G., Metze D., et al. *Borrelia burgdorferi*-associated primary cutaneous B cell lymphoma: complete clearing of skin lesions after antibiotic pulse therapy or intralesional injection of interferon alfa-2a. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36(2 Pt 2):311–4. DOI: 10.1016/s0190-9622(97)80405-7
18. Cerroni L., Zöchling N., Pütz B., et al. Infection by *Borrelia burgdorferi* and cutaneous B-cell lymphoma. *J Cutan Pathol.* 1997;24(8):457–61. DOI: 10.1111/j.1600-0560.1997.tb01318.x.
19. Kim S.S., Ruiz V.E., Carroll J.D., et al. *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of gastric cancer and gastric lymphoma. *Cancer Lett.* 2011;305(2):228–38. DOI: 10.1016/j.canlet.2010.07.014.
20. Габеева Н.Г., Королева Д.А., Беляева А.В. и др. Диффузная В-крупноклеточная лимфома с сочетанной реаранжировкой генов *c-MYC* и *BCL6* с первичным поражением кожи: собственное наблюдение и обзор литературы. *Терапевтический архив.* 2017;89(7):85–92. DOI: 10.17116/terarkh201789785-92.
21. Streubel B., Simonitsch-Klupp I., Müllauer L., et al. Variable frequencies of MALT lymphoma-associated genetic aberrations in MALT lymphomas of different sites. *Leukemia.* 2004;18(10):1722–6. DOI: 10.1038/sj.leu.2403501.
22. Streubel B., Vinatzer U., Lamprecht A., et al. T(3;14)(p14.1;q32) involving *IGH* and *FOXP1* is a novel recurrent chromosomal aberration in MALT lymphoma. *Leukemia.* 2005;19(4):652–8. DOI: 10.1038/sj.leu.2403644.
23. Martínez-Banaclocha N., Martínez-Madueño F., Caballé B., et al. A Descriptive Study of 103 Primary Cutaneous B-Cell Lymphomas: Clinical and Pathological Characteristics and Treatment from the Spanish Lymphoma Oncology Group (GOTEL). *Cancers.* 2024;16(5):1034. DOI: 10.3390/cancers16051034.
24. Willemze R., Hodak E., Zinzani P.L., et al. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2018;29(Suppl. 4):iv30–40. DOI: 10.1093/annonc/mdy133.
25. Goyal N., O'Leary D., Carter J.B., et al. A Practical Review of the Presentation, Diagnosis, and Management of Cutaneous B-Cell Lymphomas. *Dermatol. Clin.* 2023;41:187–208. DOI: 10.1016/j.det.2022.07.014.
26. Pham-Ledard A., Cowppli-Bony A., Doussau A., et al. Diagnostic and prognostic value of *BCL2* rearrangement in 53 patients with follicular lymphoma presenting as primary skin lesions. *Am J Clin Pathol.* 2015;143(3):362–73. DOI: 10.1309/AJCP4SUBR4NPSPTN.
27. Горенкова Л.Г., Звонков Е.Е., Мангасарова Я.К. и др. Клинический профиль и лечебные аспекты грибовидного микоза: ретроспективный анализ 210 случаев в России. *Онкогематология.* 2024;19(3):173–84. DOI: 10.17650/1818-8346-2024-19-3-173-184.
28. Sidorova J.V., Biderman B.V., Nikulina E.E., Sudarikov A.B. A simple and efficient method for DNA extraction from skin and paraffin-embedded tissues applicable to T-cell clonality assays. *Exp Dermatol.* 2012;21(1):57–60. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2011.01375.x.
29. Tikkanen T., Leroy B., Fournier J.L., et al. A Web service for accurate annotation, validation, and analysis of TP53 variants generated by conventional and next-generation sequencing. *Hum Mutat.* 2018;39(7):925–33. DOI: 10.1002/humu.23543.
30. Звонков Е.Е. Первичные экстранодальные В-клеточные лимфатические опухоли: клиника, диагностика, лечение: дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2009.
31. Olszewska-Szopa M., Sobas M., Laribi K., et al. Primary cutaneous indolent B-cell lymphomas - a retrospective multicenter analysis and a review of literature. *Acta Oncol.* 2021;60(10):1361–8. DOI: 10.1080/0284186X.2021.1956689.
32. Кубанов А.А., Рахматулина М.Р., Карамова А.Э. и др. Эпидемиологические и клинические параметры Т-клеточных лимфом кожи (по данным регистра Российского общества дерматовенерологов и косметологов). *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* 2023;4:10–8. DOI: 10.17116/medtech20234504110.
17. Kütting B., Bonsmann G., Metze D., et al. *Borrelia burgdorferi*-associated primary cutaneous B cell lymphoma: complete clearing of skin lesions after antibiotic pulse therapy or intralesional injection of interferon alfa-2a. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36(2 Pt 2):311–4. DOI: 10.1016/s0190-9622(97)80405-7
18. Cerroni L., Zöchling N., Pütz B., et al. Infection by *Borrelia burgdorferi* and cutaneous B-cell lymphoma. *J Cutan Pathol.* 1997;24(8):457–61. DOI: 10.1111/j.1600-0560.1997.tb01318.x.
19. Kim S.S., Ruiz V.E., Carroll J.D., et al. *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of gastric cancer and gastric lymphoma. *Cancer Lett.* 2011;305(2):228–38. DOI: 10.1016/j.canlet.2010.07.014.
20. Gabeeva NG, Koroleva DA, Zvonkov EE, et al. Diffuse B-cell large cell lymphoma with with combined rearrangement of *c-MYC* and *BCL6* genes with primary skin lesion: own observation and literature review. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2017;89(7):85–92 (In Russian). DOI: 10.17116/terarkh201789785-92.
21. Streubel B., Simonitsch-Klupp I., Müllauer L., et al. Variable frequencies of MALT lymphoma-associated genetic aberrations in MALT lymphomas of different sites. *Leukemia.* 2004;18(10):1722–6. DOI: 10.1038/sj.leu.2403501.
22. Streubel B., Vinatzer U., Lamprecht A., et al. T(3;14)(p14.1;q32) involving *IGH* and *FOXP1* is a novel recurrent chromosomal aberration in MALT lymphoma. *Leukemia.* 2005;19(4):652–8. DOI: 10.1038/sj.leu.2403644.
23. Martínez-Banaclocha N., Martínez-Madueño F., Caballé B., et al. A Descriptive Study of 103 Primary Cutaneous B-Cell Lymphomas: Clinical and Pathological Characteristics and Treatment from the Spanish Lymphoma Oncology Group (GOTEL). *Cancers.* 2024;16(5):1034. DOI: 10.3390/cancers16051034.
24. Willemze R., Hodak E., Zinzani P.L., et al. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2018;29(Suppl. 4):iv30–40. DOI: 10.1093/annonc/mdy133.
25. Goyal N., O'Leary D., Carter J.B., et al. A Practical Review of the Presentation, Diagnosis, and Management of Cutaneous B-Cell Lymphomas. *Dermatol. Clin.* 2023;41:187–208. DOI: 10.1016/j.det.2022.07.014.
26. Pham-Ledard A., Cowppli-Bony A., Doussau A., et al. Diagnostic and prognostic value of *BCL2* rearrangement in 53 patients with follicular lymphoma presenting as primary skin lesions. *Am J Clin Pathol.* 2015;143(3):362–73. DOI: 10.1309/AJCP4SUBR4NPSPTN.
27. Gorenkova L.G., Zvonkov E.E., Mangasarova Ya. K., et al. Clinical profile and therapeutic aspects of mycosis fungoides: a retrospective analysis of 210 cases in Russia. *Oncogematologiya.* 2024;19(3):173–84 (In Russian). DOI: 10.17650/1818-8346-2024-19-3-173-184.
28. Sidorova J.V., Biderman B.V., Nikulina E.E., Sudarikov A.B. A simple and efficient method for DNA extraction from skin and paraffin-embedded tissues applicable to T-cell clonality assays. *Exp Dermatol.* 2012;21(1):57–60. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2011.01375.x.
29. Tikkanen T., Leroy B., Fournier J.L., et al. A Web service for accurate annotation, validation, and analysis of TP53 variants generated by conventional and next-generation sequencing. *Hum Mutat.* 2018;39(7):925–33. DOI: 10.1002/humu.23543.
30. Zvonkov E.E. Primary extranodal B-cell lymphomas: clinical, diagnosis, treatment. Thesis Dr. Sci. (Med.). Moscow, 2009 (In Russian).
31. Olszewska-Szopa M., Sobas M., Laribi K., et al. Primary cutaneous indolent B-cell lymphomas — a retrospective multicenter analysis and a review of literature. *Acta Oncol.* 2021;60(10):1361–8. DOI: 10.1080/0284186X.2021.1956689.
32. Kubanov A.A., Rakhmatulina M.R., Karamova A.E., et al. Epidemiological and clinical parameters of cutaneous T-cell lymphoma (based on the register of the Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists). *Meditsinskiiye Tekhnologii. Otsenka i Vibor.* 2023;4:10–8 (In Russian). DOI: 10.17116/medtech20234504110.

33. Hamilton S.N., Wai E.S., Tan K. Treatment and outcomes in patients with primary cutaneous B-cell lymphoma: the BC Cancer Agency experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;87(4):719–25. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.07.019.
34. Liu Z., Zhang Y., Wang K., et al. Early diagnosis model of mycosis fungoides and five inflammatory skin diseases based on multi-modal data-based convolutional neural network. *Br J Dermatol.* 2025;4:lja212. DOI: 10.1093/bjd/lja212.
35. Goodlad J.R., Batstone P.J., Hamilton D.A., et al. BCL2 gene abnormalities define distinct clinical subsets of follicular lymphoma. *Histopathology.* 2006;49(3):229–41. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2006.02501.x.
36. Lucioni M., Berti E., Arcaini L. Primary cutaneous B-cell lymphoma other than marginal zone: clinicopathologic analysis of 161 cases: Comparison with current classification and definition of prognostic markers. *Cancer Med.* 2016;5(10):2740–55. DOI: 10.1002/cam4.865.
37. Nakagawa Y., Hamada T., Takahashi T., et al. Analysis of clonality in cutaneous B-cell lymphoma and B-cell pseudolymphoma using skin flow cytometry: Comparison of immunophenotyping and gene rearrangement studies. *J Dermatol.* 2022;49(2):246–52. DOI: 10.1111/1346-8138.16057.
38. Kosari F., Shishehbor F., Saffar H., et al. PCR-based clonality analysis in diffuse large B-cell lymphoma using BIOMED-2 primers of IgH (FR3) on formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *Arch Iran Med.* 2013;16(9):526–9.
39. Schafernak K.T., Variakojis D., Goolsby C.L., et al. Clonality assessment of cutaneous B-cell lymphoid proliferations: a comparison of flow cytometry immunophenotyping, molecular studies, and immunohistochemistry/in situ hybridization and review of the literature. *Am J Dermatopathol.* 2014;36(10):781–95. DOI: 10.1097/DAD.0000000000000022.
40. Cankaya R., Kleiner P.L., Hilke F., et al. Time to next treatment in primary cutaneous B cell lymphoma: experience on 98 patients. *Eur Cancer.* 2023;190(S1):113014.
41. Muniesa C., Domingo-Domenech E., Fornons-Servent R., et al. Systemic rituximab for the treatment of the indolent forms of primary cutaneous B-cell lymphomas: Data from the Spanish Primary Cutaneous Lymphoma Registry. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(5):1535–8. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.07.028.
42. Grange F., Maubec E., Bagot M., et al. Treatment of cutaneous B-cell lymphoma, leg type, with age-adapted combinations of chemotherapies and rituximab. *Arch Dermatol.* 2009;145(3):329–30. DOI: 10.1001/archdermatol.2009.23.
43. Wobser M., Kneitz H., Bröcker E.B., et al. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg-type, treated with a modified R-CHOP immunochemotherapy — diagnostic and therapeutic challenges. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9(3):204–11. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2010.07578.x.
44. Okudaira T., Nagasaki A., Miyagi T., et al. Intensive chemotherapy for a patient with primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma with Burkitt-like morphology. *Intern Med.* 2009;48(6):475–8. DOI: 10.2169/internalmedicine.48.1791.
45. Gallardo F., Pujol R.M. Genetic Abnormalities with Clinical Impact in Primary Cutaneous Lymphomas. *Cancers (Basel).* 2022;14(20):4972. DOI: 10.3390/cancers14204972.
46. Grange F., Joly P., Barbe C., et al. Improvement of survival in patients with primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type, in France. *JAMA Dermatol.* 2014;150(5):535–41. DOI: 10.1001/jamadermatol.2013.7452.
47. Chang L.W., Patrone C.C., Yang W., et al. An Integrated Data Resource for Genomic Analysis of Cutaneous T-Cell Lymphoma. *J Invest Dermatol.* 2018;138(12):2681–3. DOI: 10.1016/j.jid.2018.06.176.
33. Hamilton S.N., Wai E.S., Tan K. Treatment and outcomes in patients with primary cutaneous B-cell lymphoma: the BC Cancer Agency experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;87(4):719–25. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.07.019.
34. Liu Z., Zhang Y., Wang K., et al. Early diagnosis model of mycosis fungoides and five inflammatory skin diseases based on multi-modal data-based convolutional neural network. *Br J Dermatol.* 2025;4:lja212. DOI: 10.1093/bjd/lja212.
35. Goodlad J.R., Batstone P.J., Hamilton D.A., et al. BCL2 gene abnormalities define distinct clinical subsets of follicular lymphoma. *Histopathology.* 2006;49(3):229–41. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2006.02501.x.
36. Lucioni M., Berti E., Arcaini L. Primary cutaneous B-cell lymphoma other than marginal zone: clinicopathologic analysis of 161 cases: Comparison with current classification and definition of prognostic markers. *Cancer Med.* 2016;5(10):2740–55. DOI: 10.1002/cam4.865.
37. Nakagawa Y., Hamada T., Takahashi T., et al. Analysis of clonality in cutaneous B-cell lymphoma and B-cell pseudolymphoma using skin flow cytometry: Comparison of immunophenotyping and gene rearrangement studies. *J Dermatol.* 2022;49(2):246–52. DOI: 10.1111/1346-8138.16057.
38. Kosari F., Shishehbor F., Saffar H., et al. PCR-based clonality analysis in diffuse large B-cell lymphoma using BIOMED-2 primers of IgH (FR3) on formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *Arch Iran Med.* 2013;16(9):526–9.
39. Schafernak K.T., Variakojis D., Goolsby C.L., et al. Clonality assessment of cutaneous B-cell lymphoid proliferations: a comparison of flow cytometry immunophenotyping, molecular studies, and immunohistochemistry/in situ hybridization and review of the literature. *Am J Dermatopathol.* 2014;36(10):781–95. DOI: 10.1097/DAD.0000000000000022.
40. Cankaya R., Kleiner P.L., Hilke F., et al. Time to next treatment in primary cutaneous B cell lymphoma: experience on 98 patients. *Eur Cancer.* 2023;190(S1):113014.
41. Muniesa C., Domingo-Domenech E., Fornons-Servent R., et al. Systemic rituximab for the treatment of the indolent forms of primary cutaneous B-cell lymphomas: Data from the Spanish Primary Cutaneous Lymphoma Registry. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(5):1535–8. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.07.028.
42. Grange F., Maubec E., Bagot M., et al. Treatment of cutaneous B-cell lymphoma, leg type, with age-adapted combinations of chemotherapies and rituximab. *Arch Dermatol.* 2009;145(3):329–30. DOI: 10.1001/archdermatol.2009.23.
43. Wobser M., Kneitz H., Bröcker E.B., et al. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg-type, treated with a modified R-CHOP immunochemotherapy — diagnostic and therapeutic challenges. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9(3):204–11. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2010.07578.x.
44. Okudaira T., Nagasaki A., Miyagi T., et al. Intensive chemotherapy for a patient with primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma with Burkitt-like morphology. *Intern Med.* 2009;48(6):475–8. DOI: 10.2169/internalmedicine.48.1791.
45. Gallardo F., Pujol R.M. Genetic Abnormalities with Clinical Impact in Primary Cutaneous Lymphomas. *Cancers (Basel).* 2022;14(20):4972. DOI: 10.3390/cancers14204972.
46. Grange F., Joly P., Barbe C., et al. Improvement of survival in patients with primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type, in France. *JAMA Dermatol.* 2014;150(5):535–41. DOI: 10.1001/jamadermatol.2013.7452.
47. Chang L.W., Patrone C.C., Yang W., et al. An Integrated Data Resource for Genomic Analysis of Cutaneous T-Cell Lymphoma. *J Invest Dermatol.* 2018;138(12):2681–3. DOI: 10.1016/j.jid.2018.06.176.

Информация об авторах

Горенкова Лилия Гамилевна*, кандидат медицинских наук, заведующая отделением гематологии и химиотерапии острых лейкозов и лимфом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: l.aitova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3967-9183>

Магомедова Аминат Умарасхабовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: magomedova.a@blood.ru
ORCID: 0000-0003-4263-8275

Мангасарова Яна Константиновна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: v.k.jana@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5522-7531>

Чабаяева Юлия Александровна, кандидат технических наук, заместитель заведующего информационно-аналитическим отделом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: uchabaeva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8044-598X>

Куликов Сергей Михайлович, кандидат технических наук, заведующий информационно-аналитическим отделом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: kulikov.s@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6288-7570>

Ковригина Алла Михайловна, доктор биологических наук, заведующая патологоанатомическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: kovrigina.a@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

Обухова Татьяна Никифоровна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией кариологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: obukhova_t@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-652X>

Information about the authors

Liliya G. Gorenkova*, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hematology and Chemotherapy of Acute Leukemias and Lymphomas with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: l.aitova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3967-9183>

Aminat U. Magomedova, Dr. Sci. (Med.), Hematologist, Department of Chemotherapy of Lymphatic Tumors with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: magomedova.a@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4263-8275>

Yana K. Mangasarova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy of Lymphatic Tumors with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: v.k.jana@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5522-7531>

Yulia A. Chabaeva, Cand. Sci. (Tech.), Deputy Head of the Information and Analytical Department, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: uchabaeva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8044-598X>

Sergey M. Kulikov, Cand. Sci. (Tech.), Head of the Information and Analytical Department, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: kulikov.s@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6288-7570>

Alla M. Kovrigina, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Pathology Department, National Medical Research Centre for Hematology, Professor at the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology of the Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University),
e-mail: kovrigina.alla@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

Tatyana N. Obukhova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Karyology Laboratory, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: obukhova_t@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-652X>

Бидерман Белла Вениаминовна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: biderman.b@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6253-3334>

Смолянинова Анна Константиновна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: annmo8@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0591-2589>

Звонков Евгений Евгеньевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dr.zvonkov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 03.07.2025

Принята к печати: 01.09.2025

Bella V. Biderman, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher at the Laboratory of Molecular Hematology, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: biderman.b@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6253-3334>

Anna K. Smolyaninova, Cand. Sci. (Med.), Hematologist of the Department of Hematology and Chemotherapy of Lymphomas with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: annmo8@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0591-2589>

Evgeny E. Zvonkov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Hematology and Chemotherapy of Lymphomas with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: dr.zvonkov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

*** Corresponding author**

Received 03 Jul 2025

Accepted 01 Sep 2025

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ ТЕСТИКУЛЯРНОЙ ДИФфуЗНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ

Королева Д.А.^{1*}, Звонков Е.Е.¹, Магомедова А.У.¹, Щецова О.О.¹, Бадмажапова Д.С.¹, Габеева Н.Г.¹, Губкин А.В.², Гительзон Е.С.¹, Мангасарова Я.К.¹, Галстян Г.М.¹, Никулина Е.Е.¹, Бидерман Б.В.¹, Судариков А.Б.¹, Ковригина А.М.¹, Обухова Т.Н.¹, Куликов С.М.¹, Паровичникова Е.Н.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация

² ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логанова» Департамента здравоохранения г. Москвы, 111123, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Первичная тестикулярная диффузная В-крупноклеточная лимфома (ПТДВККЛ) характеризуется агрессивным течением и высокой частотой рецидивов при применении стандартных протоколов терапии. Особенностью ПТДВККЛ является высокая тропность к поражению ЦНС.

Цель: сравнить результаты лечения больных ПТДВККЛ по известным протоколам и по протоколу «ПТЛ-2022»

Материалы и методы. С 2006 по 2025 г. в анализ включены 54 больных ПТДВККЛ: 12 больных в проспективную группу и 42 больных в контрольную ретроспективную группу.

Результаты. Поражение ЦНС в дебюте ПТДВККЛ в проспективной группе было у 60 % больных, в ретроспективной группе частота вовлечения ЦНС неизвестна. В общей группе всех 54 больных ПТДВККЛ бессобытийная выживаемость (БСВ) и общая выживаемость (ОВ) составили 20 и 29 % соответственно. В ретроспективной группе БСВ была 17 %, в проспективной группе 90 %, ОВ — 28 и 90 % соответственно.

Заключение. Протокол «ПТЛ-2022» является воспроизводимым, эффективным и безопасным в разных возрастных группах больных. Установлено улучшение результатов лечения по протоколу «ПТЛ-2022» в группе высокого риска.

Ключевые слова: первичная тестикулярная диффузная В-крупноклеточная лимфома, протокол «ПТЛ-2022», ауто-ТГСК, ибрутиниб, леналидомид

Благодарность: авторы выражают благодарность онкологу химиотерапевтического отделения Краевого клинического центра онкологии Министерства здравоохранения Хабаровского края Канину Виталию Сергеевичу за предоставление собственных данных, использованных при подготовке настоящей публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа не имела спонсорской поддержки.

Для цитирования: Королева Д.А., Звонков Е.Е., Магомедова А.У., Щецова О.О., Бадмажапова Д.С., Габеева Н.Г., Губкин А.В., Гительзон Е.С., Мангасарова Я.К., Галстян Г.М., Никулина Е.Е., Бидерман Б.В., Судариков А.Б., Ковригина А.М., Обухова Т.Н., Куликов С.М., Паровичникова Е.Н. Клинико-морфологический анализ и оценка результатов терапии больных первичной тестикулярной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой. Гематология и трансфузиология. 2025; 70(3):296–310 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-3-296-310>

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL ANALYSIS AND EVALUATION OF TREATMENT RESULTS OF PATIENTS WITH PRIMARY TESTICULAR DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA

Koroleva D.A.^{1*}, Zvonkov E.E.¹, Magomedova A.U.¹, Shchetsova O.O.¹, Badmazhapova D.S.¹, Gabeeva N.G.¹, Gubkin A.V.², Gitelzon E.S.¹, Mangasarova Y.K.¹, Galstyan G.M.¹, Nikulina E.E.¹, Biderman B.V.¹, Sudarikov A.B.¹, Kovrigina A.M.¹, Obukhova T.N.¹, Kulikov S.M.¹, Parovichnikova E.N.¹

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

² Moscow Clinical Research Center named after A.S. Loginova, 111123, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Primary testicular diffuse large B-cell lymphoma (PT-DLBCL) is characterized by an aggressive course and a high relapse rate when using standard therapy protocols. A feature of PT-DLBCL is its high tropism for central nervous system damage.

Aim: to compare the treatment outcomes of patients with PT-DLBCL treated with known protocols and according to the “PTL-2022” protocol.

Materials and Methods. From 2006 to 2025, 54 patients with PT-DLBCL were included in the analysis: 12 patients in the prospective group and 42 patients in the retrospective control group.

Results. CNS involvement at the onset of PT-DLBCL in the prospective group was present in 60 % of patients, in the retrospective group the frequency of CNS involvement is unknown. In the entire group of all 54 patients with PT-DLBCL, event-free survival (EFS) and overall survival (OS) were 20 % and 29 %, respectively. In the retrospective group, EFS was 17%, in the prospective group 90 %, OS — 28 % and 90 %, respectively.

Conclusion. The “PTL-2022” protocol is reproducible, effective and safe in different age groups of patients. An improvement of treatment outcomes with the “PTL-2022” protocol was established in the high-risk group.

Keywords: primary testicular diffuse large B-cell lymphoma, protocol “PTL-2022”, auto-HCT, ibrutinib, lenalidomide

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Koroleva D.A., Zvonkov E.E., Magomedova A.U., Shchetsova O.O., Badmazhapova D.S., Gabeeva N.G., Gubkin A.V., Gitelzon E.S., Mangasarova Y.K., Galstyan G.M., Nikulina E.E., Biderman B.V., Sudarikov A.B., Kovrigina A.M., Obukhova T.N., Kulikov S.M., Parovichnikova E.N. Clinical and morphological analysis and evaluation of treatment results of patients with primary testicular diffuse large B-cell lymphoma. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2025; 70(3):296–310 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-3-296-310>

Введение

Первичная тестикулярная диффузная В-крупноклеточная лимфома (ПТДВККЛ) — редкая экстрагангалиональная лимфатическая опухоль, характеризующаяся агрессивным течением и высокой частотой рецидивов при применении стандартных протоколов химиотерапии (ХТ) [1]. Для ПТДВККЛ характерны высокая тропность к центральной нервной системе (ЦНС), которая проявляется поражением вещества головного мозга или нейролейкемией [2]. При наличии признаков опухолевого поражения вещества головного мозга

по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) или обнаружении опухолевых клеток в спинномозговой жидкости (СМЖ) при цитологическом исследовании диагностика вовлечения ЦНС представляется несложной. Однако возможно скрытое поражение ЦНС, не детектируемое рутинными методами, предположить которое возможно только при развитии рецидива в ЦНС после лечения [3].

Малое количество опухолевых клеток в СМЖ при ПТДВККЛ часто не определимо при цитологиче-

ском исследовании. Методы многоцветной проточной цитофлуориметрии (МПЦ) и молекулярно-генетического анализа СМЖ (детекция мутаций в гене *MYD88*, анализ свободной опухолевой дезоксирибонуклеиновой кислоты (сДНК)) позволяют увеличить частоту выявления поражения ЦНС при ПТДВККЛ в дебюте, однако малодоступны и неприменимы в повседневной практике [4]. Таким образом, достоверная частота сочетанного поражения яичек и ЦНС при ПТДВККЛ в настоящее время неизвестна. Недооценка исходного опухолевого поражения ЦНС при ПТДВККЛ приводит к тяжелым последствиям. Использование орхифуниколэктомии (ОЭ), облучение контралатерального яичка или проведение химиотерапии (ХТ) по стандартам лечения нодальных аналогов диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ) не позволяют профилактировать рецидивы при скрытом поражении ЦНС [5]. Не разработана в настоящее время и терапия при доказанном поражении вещества головного мозга при ПТДВККЛ. Проведение люмбальных пункций с введением трех цитостатических препаратов при применении стандартной ХТ также не гарантирует длительной санации СМЖ [5].

Исторически подходы к лечению ПТДВККЛ развивались от выполнения ОЭ, лучевой терапии (ЛТ) до ХТ и комбинированных подходов, объединяющих хирургическую и химиолучевую стратегии [6]. Применение только хирургической тактики и ЛТ показало неблагоприятные результаты. Медиана беспрогрессивной выживаемости (БПВ) только после выполнения ОЭ не превышала 12 мес. [6]. Данные по применению ЛТ как единственного метода лечения после ОЭ ограничены единичными наблюдениями с неудовлетворительными результатами [7]. В настоящее время российские и зарубежные рекомендации [8, 9] предлагают комбинированный подход — ОЭ, ХТ по программе «R-CHOP»/«R-DA-EPOCH» с интеграцией метотрексата в высоких дозах и ЛТ на контралатеральное яичко. Использование данной стратегии, особенно у больных с распространенными стадиями заболевания, позволяет достичь 30 % 10-летней бессобытийной выживаемости (БСВ) [6]. Применение интенсивной блоковой программы «ДВККЛ-ЦНС-2007» в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России изначально показало высокую эффективность лечения больных ПТДВККЛ [10]. Однако при отдаленных сроках наблюдения у 54 % больных было отмечено развитие поздних рецидивов заболевания.

Применение таргетной терапии (ингибиторы тирозинкиназы Брутона (БТК) и BCL-2 (B-Cell Leukemia/Lymphoma-2), иммуномодуляторов, ингибиторов контрольных точек и т.д.) биспецифических антител и клеточной терапии (терапия Т-клетками с использованием химерного антигенного рецептора (CAR-T), усовершенствованные технологии проведе-

ния трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК)) показало высокую эффективность при нодальных и экстранодальных ДВККЛ [11–16]. Есть успехи в лечении первичной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ПДВККЛ) ЦНС как в первой линии терапии, так и при рецидивах [17–23]. В связи с ограниченным применением эффективность этой терапии для ПТДВККЛ не ясна, хотя есть все основания для использования таргетной и клеточной терапии для данной группы больных, учитывая возможность ее проникновения через гематоэнцефалический (ГЭБ) и гематотестикулярный барьеры (ГТБ) [24].

Таким образом, оптимальная тактика лечения больных ПТДВККЛ не разработана. Выбор схемы терапии чаще всего обусловлен возможностями и предпочтениями врачей. Поэтому необходима разработка программы лечения, эффективной не только для терапии ПТДВККЛ, но и способной устранить поражение ЦНС. Разработка нового протокола лечения «ПТЛ-2022», основанного на сочетании ХТ и таргетной терапии, а также проведении высокодозной консолидации с использованием режимов кондиционирования, аналогичных ПДВККЛ ЦНС, была направлена на достижение этих целей. Основным принципом протокола явилась интенсификация ХТ с интеграцией таргетных препаратов, учитывая особенности молекулярного профиля ПТДВККЛ. Схемы протокола представлены на рисунке 1 (см. дополнительный материал). Для больных в возрасте до 65 лет в качестве индукции ремиссии использовали программу «R-mNHL-BFM-90» с включением ибрутиниба и леналидомида. При выявлении сочетанного паренхиматозного вовлечения ЦНС были заимствованы основные принципы из терапии ПДВККЛ ЦНС с увеличением дозы метотрексата до 3,5 г/м² и включением в программу прокарбазина [25]. Для больных моложе 65 лет в программу лечения включали трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) с режимами кондиционирования с использованием препаратов, обладающих способностью проникать через ГЭБ, ГТБ (тиотеп, кармустин, бусульфид, циклофосфамид). Для пожилых больных ибрутиниб и леналидомид были интегрированы в программу «R-CHOP», а при вовлечении ЦНС к лечению добавляли ингибиторы контрольных точек.

Целью данного исследования было сравнение результатов лечения больных ПТДВККЛ по известным протоколам и по протоколу «ПТЛ-2022».

Материалы и методы

В анализ были включены 54 больных ПТДВККЛ, которым проводили лечение по различным протоколам в период с 2006 по 2025 гг. Испытуемую проспективную группу составили 12 (22 %) больных, ко-

торым проводили лечение по протоколу «ПТЛ-2022». Протокол был утвержден локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России № 174 от 28.09.2023. Все больные подписали добровольное информированное согласие перед включением в протокол исследования. Подробный алгоритм обследования представлен в дополнительном материале. Контрольную ретроспективную группу составили 42 (78 %) больных, леченых по различным протоколам. Клинико-морфологические характеристики больных представлены в таблице 1 (см. дополнительный материал).

Для установления диагноза в 49 (91 %) из 54 случаев выполняли ОЭ, у 3 (5 %) больных провели биопсию лимфатического узла, у 1 (2 %) — core-биопсию яичка, у 1 (2 %) — биопсию мягких тканей черепа. В 51 (94 %) из 54 случаев по данным гистологического и иммуногистохимического исследований был верифицирован диагноз ДВККЛ. В 3 (5 %) из 54 случаев был установлен диагноз трансформации лимфомы из клеток маргинальной зоны в ДВККЛ ($n = 1$) и лимфомы высокой степени злокачественности, неспецифицированной ($n = 2$).

Цитогенетическое исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ* было выполнено у 22 (40 %) из 54 больных. Наиболее частыми хромосомными aberrациями являлись трисомия 18 (36 %), полисомия 3 (27 %), полисомия 18 (23 %), полисомия 8 (23 %). У 3 (14 %) из 22 больных была выявлена транслокация гена *BCL6*, у 1 (4 %) транслокация гена *c-Myc* и в 1 случае (4 %) были выявлены сочетанные транслокации генов *BCL6/c-Myc* (double-hit лимфома).

Анализ на наличие мутаций в генах *MYD88* (L265P) и *TP53* был проведен только у 14 (25 %) и 18 (33 %) из 54 больных соответственно. Мутации L265P в гене *MYD88* были выявлены у 8 (57 %) из 14 больных, в том числе в 1 случае в СМЖ при развитии рецидива в ЦНС. Мутации в гене *TP53* были выявлены в 6 (33 %) случаях: 4 — в дебюте и 2 — при рецидиве заболевания.

Вовлечение ЦНС определяли по результатам исследований СМЖ и данным МРТ головного мозга. Из 12 больных проспективной группы МРТ головного мозга и люмбальные пункции были выполнены у 10 (83 %) больных, у 2 больных обследование ЦНС не проводили, но лечение осуществляли согласно протоколу «ПТЛ-2022» в других учреждениях. Вовлечение ЦНС было выявлено у 6 (60 %) из 10 обследованных больных (1 — с поражением вещества головного мозга, 5 — нейролейкемия). Нейролейкемия была диагностирована по результатам МПЦ клеток СМЖ ($n = 3$) и молекулярно-генетического исследования СМЖ на наличие мутации L265P в гене *MYD88* ($n = 2$). Только у 1 больного с доказанной нейролейкемией был выявлен повышенный цитоз в СМЖ.

В контрольной группе МРТ головного мозга и люмбальные пункции выполнены у 17 (40 %) и 18 (42 %) из 42 больных соответственно. Поражение ЦНС в дебюте заболевания в этой подгруппе было установлено у 4 (22 %) из 18 обследованных больных (1 — паренхиматозное поражение, 3 — нейролейкемия). Нейролейкемия в данной подгруппе была диагностирована по данным МПЦ клеток СМЖ ($n = 2$) и молекулярно-генетического исследования СМЖ на наличие В-клеточной клональности по генам тяжелой цепи иммуноглобулинов ($n = 1$).

Иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи было проведено у 27 (50 %) из 54 больных. Моноклональная секреция была выявлена у 6 (22 %) из 27 больных: Мк 6,7 г/л и Мλ 6,1 г/л — 1; Бенс-Джонс κ 0,1 г/л — 1; следовая Гκ — 2; Мλ 5 г/л и следовая Бенс-Джонс λ — 1; следовая Мк — 1. Средний возраст больных с наличием моноклональной секреции составил 61,8 года (от 53 до 69 лет).

При сравнении испытуемой и контрольной групп установлено, что в испытуемой группе было большее число случаев с IV стадией заболевания (84 % против 44 %), с большими размерами опухоли (58 % против 35 %) и вовлечения ЦНС в дебюте (60 % против 22 %). Учитывая, что в контрольной группе первичная диагностика поражения ЦНС проводилась лишь в 42 % случаев, возможно, у части больных исходное вовлечение было не диагностировано. В контрольной группе была отмечена более высокая активность сывороточной лактатдегидрогеназы (ЛДГ) — среднее значение составило 694,2 Ед/л против 342,3 Ед/л в исследуемой группе.

У 5 (9 %) из 54 больных после ОЭ дальнейшее лечение не проводили. В 49 (91 %) из 54 случаев после установления диагноза ПТДВККЛ выполняли ХТ в комбинации с ЛТ или без нее. В контрольной группе больных было применено 14 различных вариантов лечения: от «R-СНОР» и СНОР-подобных программ до интенсивных схем лечения. ЛТ была применена только у 5 (9 %) из 42 больных. Ни в одном случае в первой линии терапии для контрольной подгруппы больных не применяли ауто-ТГСК. Схемы ХТ представлены на рисунке 2 (см. дополнительный материал). Учитывая многообразие комбинаций ХТ для больных ПТДВККЛ, проводить отдельный анализ каждого варианта лечения не предоставлялось возможным.

С целью оценки результатов лечения были выделены 4 подгруппы больных ПТДВККЛ в зависимости от варианта терапии: 1 — без ХТ ($n = 5$, 9 %), 2 — ХТ без метотрексата ($n = 11$, 21 %), 3 — ХТ с включением метотрексата ($n = 26$, 48 %), 4 — протокол «ПТЛ-2022» ($n = 12$, 22 %).

Статистический анализ. При оценке показателей выживаемости методом Каплана — Мейера с использованием статистического пакета «IBM SPSS Statistics»

время для БСВ рассчитывали от начала лечения до любого события (рецидив, прогрессия, смерть от любых причин), время общей выживаемости (ОВ) рассчитывали от начала лечения до смерти от любых причин. Полную ремиссию (ПР) устанавливали при отсутствии данных за наличие заболевания по результатам компьютерной томографии (КТ) или позитронно-эмиссионной томографии с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (¹⁸F-ФДГ ПЭТ/КТ). Рефрактерность устанавливали при отсутствии противоопухолевого ответа, прогрессию — при увеличении опухоли на 50 % и более или при появлении новых очагов. Рецидив диагностировали при появлении новых опухолевых очагов после достижения ПР заболевания. Анализ проведен по состоянию данных на 9 апреля 2025 г. У 3 больных данные были цензурированы по дате последнего визита (данных при последующем наблюдении нет).

Результаты

В общей группе больных ПТДВККЛ период наблюдения составил с 2006 по 2025 г. Анализ результатов терапии группы проводился в отдельных 4 подгруппах в зависимости от варианта лечения: контрольные подгруппы (1 — без ХТ, 2 — ХТ без метотрексата, 3 — ХТ с включением метотрексата) и 1 испытываемая подгруппа больных (4 — протокол «ПТЛ-2022»). Результаты терапии представлены в таблице 2 (см. дополнительный материал).

В первой контрольной подгруппе у 5 (9 %) из 54 больных с IЕ ($n = 4$) и IIЕ ($n = 1$) стадией заболевания по Ann Arbor [26] после ОЭ в последующем не проводили ХТ: в 4 случаях была выбрана наблюдательная тактика и 1 больному проведена ЛТ. У всех 5 больных развился рецидив заболевания. У 4 больных в разные сроки после ОЭ был диагностирован рецидив заболевания: 1 — через год в надпочечники, 1 — последовательно в контралатеральное яичко через 5 лет и через 2 года рецидив в ЦНС, 1 — через год в паховые лимфатические узлы, мочеточник, почку и надпочечник, 1 — через год с поражением паховых, подвздошных, бедренных, подмышечных и поясничных лимфатических узлов, мягких тканей, кожи правой нижней конечности и обеих почек. У больного, которому была проведена только ЛТ, через год был констатирован рецидив заболевания с вовлечением ЦНС. На момент анализа все 5 больных умерли: 3 — от прогрессии заболевания, 1 — от сопутствующей патологии и 1 — в ПР через месяц после завершения ХТ от новой коронавирусной инфекции. БСВ и ОВ в этой группе больных составила 0 %.

Во второй контрольной подгруппе у 11 (21 %) из 54 больных с IЕ (3), IIЕ (3) и IV (5) стадией заболевания по Ann Arbor [26] применяли программы терапии без включения метотрексата (СНОР-подобные схемы, «R-СНОР») с или без ЛТ (1). Трое (27 %) из 11 больных умерли при проведении первого курса индукции ре-

миссии по программе «R-СНОР» (1 — острый коронарный синдром, 1 — септический шок, 1 — декомпенсация сахарного диабета). У 2 (18 %) из 11 больных было резистентное течение заболевания, у 1 больного на момент анализа данных констатирована дальнейшая прогрессия заболевания и проводится сдерживающая терапия, у второго больного достигнута ПР после анти-CD19 CAR-T-клеточной терапии (срок наблюдения 13 мес.). У 1 (9 %) из 11 больных через 4 года был констатирован рецидив заболевания с поражением ЦНС, вследствие которого он умер. Двое (18 %) из 11 больных умерли в ПР от сопутствующей патологии. Один (9 %) больной недоступен для дальнейшего наблюдения и был цензурирован на момент последнего визита в январе 2024 г. На момент публикации данных достоверно живы без признаков прогрессии 3 (27 %) из 11 больных, средний срок наблюдения — 35,6 (от 29 до 41) мес. БСВ и ОВ в этой группе больных составила 16 и 22 % соответственно.

В третьей контрольной подгруппе у 26 (48 %) из 54 больных с IЕ (10), IIЕ (1), IIIЕ (1) и IV (14) стадией заболевания по Ann Arbor [26] проводили терапию с включением метотрексата в дозах от 1 до 3,5 г/м² без или с ЛТ (3). У 10 (38 %) из 26 больных была достигнута ПР, из них на момент публикации данных 8 живы без признаков заболевания, 2 — недоступны для дальнейшего наблюдения и были цензурированы на момент последнего визита в июле 2016 г. и апреле 2021 г. У 6 (23 %) из 26 больных было констатировано резистентное течение заболевания, из них 5 (83 %) умерли от прогрессии, один жив в ПР. У 10 (38 %) из 26 больных был диагностирован рецидив заболевания, в 3 (30 %) случаях с поражением ЦНС. Из 10 больных с рецидивом заболевания живы в ПР 4 — после алло-ТГСК (2), после применения биспецифического антитела глофитамаба (2), 5 — умерли от прогрессии заболевания, и 1 больному в настоящее время проводится терапия второго рецидива. На момент анализа данных достоверно живы без признаков прогрессии 13 (50 %) из 26 больных, средний срок наблюдения составил 83 (от 24 до 192) мес. БСВ и ОВ в этой группе больных составили 22 и 43 % соответственно.

В четвертой испытываемой группе из 12 больных, которым проводили терапию по протоколу «ПТЛ-2022», двоим больным терапия проводилась в региональных лечебных учреждениях, 10 — в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Испытуемая группа была разделена на 3 когорты в зависимости от возраста больных. К первой когорте были отнесены 4 (33 %) больных до 55 лет с IV стадией заболевания. Из 4 больных первой группы вовлечение ЦНС было выявлено в 2 (50 %) случаях: 1 — нейтролейкемия по данным обнаружения мутации L265P в гене *MYD88* в геномной ДНК СМЖ, 2 — поражение вещества головного мозга. У больного с сочетанным поражением правого яичка и ЦНС доза

метотрексата была увеличена до 3,5 г/м², и в программу был включен прокарбазин с 1-го по 8-й день каждого курса ХТ. В биоптате опухоли ЦНС и соДНК сыворотки крови у данного больного была выявлена мутация L265P в гене *MYD88*. При контрольном исследовании соДНК мутация L265P в гене *MYD88* не определялась после 2-го курса ХТ. После 3 курсов ХТ у больного была достигнута полная ПЭТ- и МОБ (минимальная остаточная болезнь) негативная ремиссия. Из 4 больных в 2 случаях (50%) были выявлены мутации в гене *TP53*. Индукционная программа терапии полностью была выполнена у 2 больных. В 2 случаях в связи с развитием тяжелых инфекционных осложнений (1 — сепсис, вызванный *K. pneumoniae*, 1 — листериозный сепсис, менингит) лечение было деэскалировано до 3 курсов ХТ. В настоящее время все 4 больных полностью завершили терапию. При среднем сроке наблюдения 16 (от 1 до 37) мес. у всех 4 больных сохраняется ПР заболевания.

К второй когорте испытываемой группы были отнесены 4 (33%) больных ПТДВККЛ в возрасте от 56 до 65 лет с IE (1) и IV (3) стадиями заболевания. Из 4 больных у 2 была выявлена нейрорлейкемия (1 — по данным иммунофенотипирования клеток СМЖ, 1 — наличие мутации L265P в гене *MYD88*). У 1 из 4 больных были выявлены 2 патогенные мутации в 8-м экзоне гена *TP53* p.R267W и p.L289F с аллельной нагрузкой 7%. В 1 случае у больного с вовлечением костного мозга в связи с сохраняющимся поражением после 2-х курсов ХТ 3 цикл терапии был проведен по программе «R-DHAP». В связи с неэффективной мобилизацией гемопоэтических стволовых клеток у данного больного ауто-ТГСК выполнена не была, проводилась поддерживающая терапия леналидомидом и ибрутинибом. При среднем сроке наблюдения 13 (от 9 до 18) мес. у всех 4 больных сохраняется ПР заболевания.

К третьей когорте испытываемой группы были отнесены 4 (33%) из 12 больных ПТДВККЛ старше 66 лет

с IE (1) и IV (3) стадиями заболевания. Все больные полностью завершили лечение. Из 2 обследованных больных в 1 случае была выявлена патогенная мутация в 5-м экзоне гена *TP53* p.Q167X с аллельной нагрузкой 80%. Только у этого больного с мутацией в гене *TP53* через 3 мес. развился генерализованный рецидив заболевания, и он умер. У 3 больных сохраняется ПР заболевания при среднем сроке наблюдения 11 (от 3 до 20) месяцев.

Всем 12 больным полностью завершена терапия по протоколу «ПТЛ-2022». Из 6 больных с выявленными мутациями L265P в гене *MYD88* достижение молекулярной ремиссии при контроле по анализу СМЖ или соДНК наблюдалось после первого цикла терапии у 5 больных, после 2 курсов ХТ — у 1 больного. Только у 1 больного с мутацией в гене *TP53* из 3-й когорты развился ранний рецидив. БСВ и ОВ в этой группе больных составила 90%.

В общей группе всех 54 больных ПТДВККЛ БСВ и ОВ больных лимфомой яичка составила 20 и 29% соответственно (рис. 3).

При проведении сравнительного анализа между контрольной и исследуемой группами установлено, что БСВ составила 17 и 90% ($p = 0,02$), ОВ 28 и 90% ($p = 0,0007$) соответственно (рис. 5).

При проведении анализа БСВ и ОВ в зависимости от варианта лечения БСВ составила 0, 16, 22 и 90% ($p = 0,12$) в 1, 2, 3-й контрольных и 4-й испытываемой подгруппах больных ПТДВККЛ, ОВ составила 0, 22, 43 и 90% ($p = 0,041$) соответственно (рис. 4).

Обсуждение

ПТДВККЛ составляет 1–2% от всех неходжкинских лимфом, что затрудняет проведение крупных рандомизированных исследований [27]. Опыт терапии ПТДВККЛ ограничен единичными наблюдениями, разрозненными подходами к лечению [28–30]. Поэтому ретроспективный анализ 42 из 54 случа-

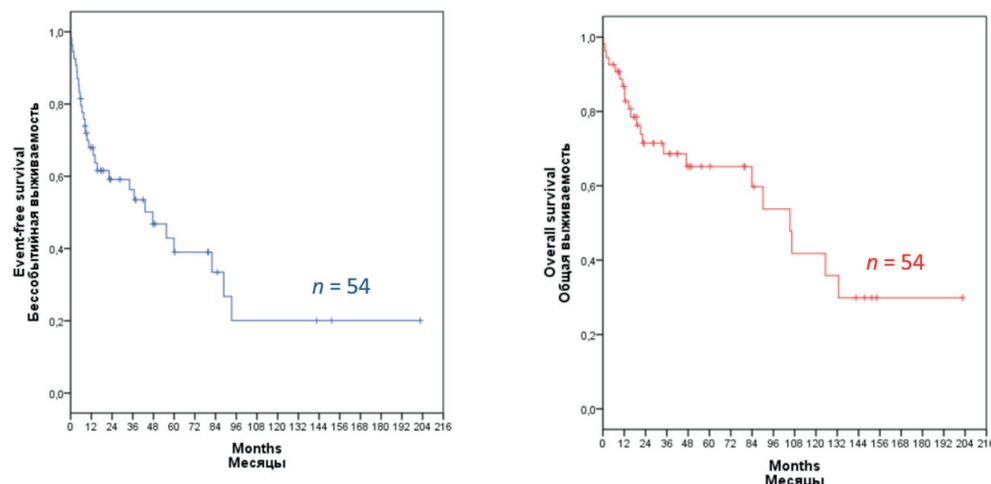


Рисунок 3. БСВ и ОВ в общей группе 54 больных ПТДВККЛ
Figure 3. EFS and OS in the total group of 54 patients with PT-DLBCL

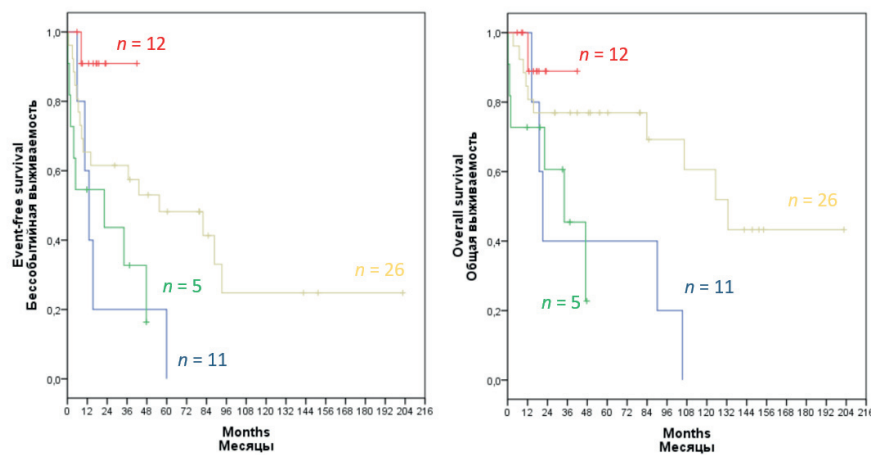


Рисунок 4. БСВ и ОВ в 4 разных по вариантам лечения подгруппах больных ПТДВККЛ

Figure 4. EFS and OS in 4 subgroups of patients with PT-DLBCL that differed in treatment options

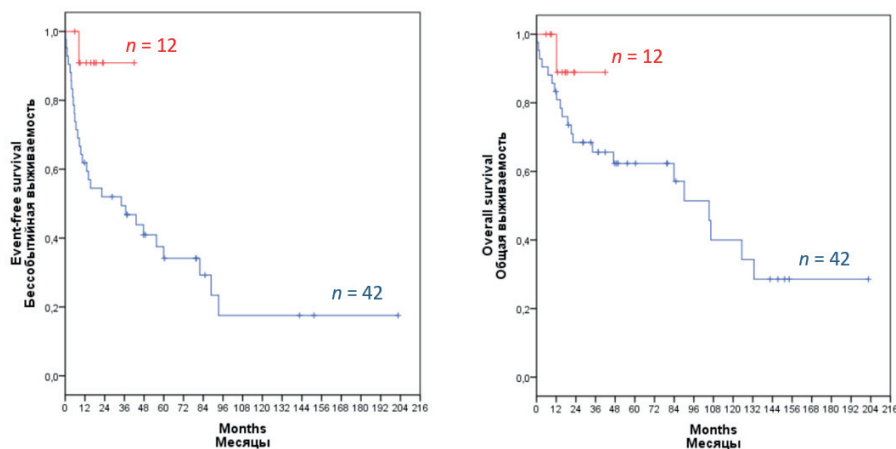


Рисунок 5. БСВ и ОВ в ретроспективной и проспективной группах больных ПТДВККЛ

Figure 5. EFS and OS in retrospective and prospective groups of patients with PT-DLBCL

ев ПТДВККЛ проводили по результатам лечения в других гематологических стационарах. Был разработан новый протокол лечения «ПТЛ-2022», целью которого было увеличение выживаемости и снижение риска поражения ЦНС. На момент публикации 12 из 54 больным проводили лечение по протоколу «ПТЛ-2022», в 10 случаях с морфологическим и молекулярно-генетическим исследованиями биоптатов опухоли, СМЖ, оценкой поражения ЦНС. Анализ показал преимущества проведения терапии по протоколу. Цензурирован 51 из 54 случаев ПТДВККЛ, что дало представление о выживаемости этой редкой группы больных.

Согласно рекомендациям ВОЗ [31], ПТДВККЛ наряду с ПДВККЛ ЦНС и первичной витреоретинальной лимфомой (ПВРЛ) были выделены в отдельную группу лимфом иммунопривилегированных органов (ИПО). Лимфомы ИПО отличаются наличием гистогематических барьеров, которые осуществляют повышенную защитную функцию и снижают эффективность стандартной ХТ [32]. Гипотетически предполагается возникновение лимфатической опухоли изначально за пределами ткани яичка с последующей

миграцией в органы со сниженным иммунным контролем — феномен «топического ускользания».

Длительное время генетические особенности ПТДВККЛ не изучали в связи с редкой встречаемостью заболевания. В последние годы предприняты попытки определить молекулярно-генетический профиль ПТДВККЛ. В работе D. Guo и соавт. [33] выполнено таргетное секвенирование 360 генов у 76 больных ПТДВККЛ. Наиболее частыми генетическими aberrациями явились мутации в генах *PIMI* (74%), *MYD88* (50%), *KMT2D* (38%), *KMT2C* (34%), *BTG2* (34%) и *TBL1XR1* (34%). Отмечено неблагоприятное прогностическое значение мутаций в гене *BTG2* при сопоставлении с другими клиническими и генетическими переменными, при которых медиана ОВ составила только 28 мес. против 65 мес. в группе с «диким» типом. Для большинства неходжкинских лимфом показано неблагоприятное значение мутаций в гене *TP53* [34]. У больных ПТДВККЛ также изучается прогностическое влияние мутаций в гене *TP53* [35, 36]. W. Zhang и соавт. [35] по результатам полноэкзомного секвенирования биоптатов опухоли 25 больных выделили 2 молекулярных подтипа ПТДВККЛ. Отличием

первого подтипа (C1) являлось наличие мутаций в гене *TP53*. Второй подтип ПТДВККЛ (C2) был ассоциирован прежде всего с мутациями генов, реализующих свойство уклонения от иммунного надзора, преимущественно *HLA-A*, *HLA-C* и *PIM1*. Сравнение двух подтипов показало, что в подтипе C2 были хуже показатели БПВ и ОВ, чем в группе C1. Учитывая небольшую выборку больных ($n = 25$), для подтверждения полученных данных необходимы дальнейшие исследования. В настоящем исследовании у 49 (94%) из 52 больных ПТДВККЛ с известными данными иммуногистохимического анализа было выявлено постгерминальное происхождение опухоли. В 8 (57%) из 14 исследованных случаев была выявлена мутация в гене *MYD88*. В 6 (33%) случаях из 18 проанализированных образцов были выявлены мутации в гене *TP53*.

Несмотря на описанные известные факторы неблагоприятного прогноза, в том числе молекулярно-генетические, специфической прогностической модели, а также риск-адаптированной терапии для больных ПТДВККЛ до настоящего времени разработано не было. В большинстве ретроспективных исследований при проведении однофакторного и многофакторного анализов с целью оценки прогноза преимущественно были использованы клинические переменные (III–IV стадии заболевания по Ann Arbor, наличие В-симптомов, мультиэкстранодальное распространение, группа высокого риска по международному прогностическому индексу для ДВККЛ (IPI — international prognostic index) [37], поражение левого яичка, высокая активность сывороточной ЛДГ и использование антрациклин-содержащих программ лечения) [6, 28, 38].

Стандартом диагностики ПТДВККЛ является ОЭ с последующим морфо-иммунологическим и генетическим исследованиями [39]. Контроль терапии проводится с помощью 18F-ФДГ ПЭТ/КТ и других методов визуализации, имеющих высокую частоту ложноотрицательных результатов [40]. Перспективны молекулярно-генетические методы исследования соДНК в плазме крови, обладающие высокой чувствительностью и специфичностью, особенно при оценке драйверных мутаций, определенных в первичном биоптате опухоли яичка [41].

Возможность проведения аналогичных исследований СМЖ актуальна для выявления скрытого поражения ЦНС при ПТДВККЛ. Как было показано в настоящем исследовании, в проспективной группе у 50% больных ПТДВККЛ была диагностирована нейролейкемия, несмотря на отсутствие повышенного цитоза по результатам цитологического исследования. В двух случаях вовлечение ЦНС было выявлено в том числе у больных с, казалось бы, исходно локальной стадией ПТДВККЛ. В контрольной группе нейролейкемия была диагностирована только у 16% больных. Однако

полученные в исследовательской группе результаты позволяют экстраполировать эти данные на общую популяцию больных ПТДВККЛ. Таким образом, примерно у половины больных ПТДВККЛ уже в дебюте заболевания можно предполагать вовлечение ЦНС.

Международные и отечественные рекомендации [8, 9] по лечению ПТДВККЛ были ограничены проведением ОЭ, облучением контралатерального яичка и ХТ по «R-СНОР»-подобным схемам. При анализе данных 42 больных ПТДВККЛ, получивших лечение по этим стандартам, отмечены низкие показатели БСВ и ОВ. Особенно низкая выживаемость отмечена в группах больных, которым не проводили ХТ или были использованы схемы ХТ без метотрексата. Таким образом, всем больным после ОЭ даже при IЕ стадии заболевания необходимо своевременное начало ХТ. Применение «R-СНОР» и СНОР-подобных режимов терапии без включения метотрексата улучшило результаты выживаемости больных по сравнению с той когортой, в которой не проводилось дальнейшее лечение. Однако в трети случаев констатировано рецидивирующее/рефрактерное (Р/Р) течение заболевания, и лишь у 25% больных сохранялась ПР на момент анализа данных с максимальными сроками наблюдения от 29 до 41 месяца. Использование метотрексат-содержащих программ (блоковая терапия «ДВККЛ-ЦНС-2007», «R-СНОР/R-DA-ЕРОСН» с интеграцией метотрексата) внесло вклад в повышение эффективности терапии больных ПТДВККЛ. На момент публикации данных у 46% больных сохраняется ПР заболевания при максимальных сроках наблюдения от 24 до 192 месяцев.

Редкая встречаемость ПТДВККЛ ограничивает возможность накопления репрезентативных групп больных для проведения новых протоколов лечения [42]. Средний возраст больных 60 лет и сопутствующая патология ограничивают применение интенсивной ХТ с высокими дозами метотрексата, а также высокодозной консолидации. Применение локальных вариантов терапии (хирургическое лечение или лучевая терапия) малоперспективно [6, 7]. Эффективность применения только хирургической тактики была показана в исследовании E. Zussa и соавт. [6], в котором у 41 из 353 больных после выполненной ОЭ в последующем лечение не проводилось. При сравнении результатов лечения больных без и с последующей ХТ после ОЭ медиана БПВ составила 1,0 и 5,4 года соответственно ($p = 0,0012$). В настоящем исследовании выполнение ОЭ у 5 больных, преимущественно с локальными стадиями без последующего лечения, привело к тому, что во всех случаях развился рецидив заболевания.

Применение ЛТ в качестве единственного способа лечения после ОЭ также дает неудовлетворительные результаты. S.M. Jackson и соавт. [7] проанализировали 17 больных ПТДВККЛ, из которых у 14 больных

в качестве дополнительного лечения после ОЭ была выполнена ЛТ. Только 6 больных оставались живы в ПР заболевания. В настоящей работе ЛТ в моно-режиме была использована только у 1 больного с локальной стадией ПТДВККЛ, у которого через год развился рецидив с поражением ЦНС. В дебюте заболевания люмбальная пункция больному не выполнялась. Проведение локальной ЛТ при генерализованной опухоли вообще представляется бессмысленным.

Системная ХТ является наиболее важным методом лечения ПТДВККЛ [6]. Длительное время стандартом ХТ при ПТДВККЛ считали «СНОР», «R-СНОР» и другие подобные режимы, обычно в комбинации с ОЭ и ЛТ [6, 39]. На нерегулярной основе применялось добавление высоких доз метотрексата, проведение люмбальных пункций. Хотя оптимальная комбинация неизвестна, по данным разных исследований после применения такого комбинированного подхода в первой линии терапии (ОЭ, «СНОР ± R», ЛТ) 5-летние ОВ и БПВ составили 48–60 и 35–53 %, соответственно [6]. Наиболее крупное исследование, посвященное результатам программы «R-СНОР», включало 373 больных ПТДВККЛ, преимущественно с локальной стадией заболевания. Сочетанное вовлечение ткани головного мозга было выявлено только у 11 больных (3 %), однако больным не проводили молекулярно-генетические исследования, и можно предположить большую частоту скрытого поражения ЦНС. В половине случаев (191) в качестве терапии индукции была применена программа «R-СНОР», и лишь у 45 больных были использованы более интенсивные режимы ХТ. Ауто-ТГСК с целью консолидации ремиссии была выполнена лишь 19 больным ПТДВККЛ. Профилактику поражения ЦНС посредством интратекального или системного введения метотрексата применяли только у 20 % больных. Медианы БПВ и ОВ составили 4,8 и 4 года соответственно. При медиане наблюдения 7,6 года у 195 больных (52 %) было отмечено развитие рецидива заболевания, в 15 % случаев с поражением ЦНС, в том числе в течение 10 лет после первичного установления диагноза [6]. Несмотря на большое число наблюдений, не было получено ясных ответов относительно роли локальной ЛТ, необходимости применения метотрексата, в частности с интратекальным его применением, проведения интенсивной ХТ и высокодозной консолидации.

В 2024 г. были опубликованы результаты второй фазы исследования по оценке снижения частоты рецидивов с вовлечением ЦНС при применении усиленной интратекальной терапии в сочетании с введением 2 циклов метотрексата в высоких дозах. Программа лечения включала 6 курсов ХТ по схеме «R-СНОР», 4 дозы интратекального липосомального цитарабина (50 мг) и 2 цикла метотрексата в высоких дозах. В анализ были включены 54 больных ПТДВККЛ с медианой

возраста 66 (37–79) лет. У всех больных была диагностирована I ($n = 32$) или II ($n = 22$) стадия заболевания. Кумулятивная частота прогрессии заболевания составила 6 %, однако не было ни одного случая вовлечения ЦНС. В связи с развитием токсичности не во всех случаях возможно использование метотрексата в высоких дозах после 6 курсов по программе «R-СНОР», особенно у пожилых больных. Данное исследование было ограничено больными с I и II стадиями заболевания, что в целом характеризуется более низкой частотой рецидивов по сравнению с генерализованным процессом. По результатам этой работы была представлена концепция о необходимости использования как интратекальной, так и системной профилактики рецидивов в ЦНС [5].

По данным Г.С. Тумян и соавт. [28], у 25 больных ПТДВККЛ 3-летняя БПВ составила 36 % при медиане наблюдения 14 мес., а 3-летняя ОВ — 56 % с медианой 48 мес. Всем больным проводили терапию по схеме «СНОР» с добавлением ритуксимаба в 6 случаях и интратекальной профилактикой метотрексатом у 9 больных. ЛТ была проведена 5 больным. В 55 % случаев в прогрессии или рецидиве заболевания было выявлено поражение экстранодальных зон, в том числе у 3 больных с локализацией в ЦНС по лептоменингеальному типу. На момент публикации данных от прогрессии заболевания умерли 10 больных в сроки от 5 до 60 мес.

Данных по применению более интенсивных программ ХТ и об их влиянии на частоту рецидивов, в том числе с поражением ЦНС у больных ПТДВККЛ, на сегодняшний день нет. На примере ретроспективных данных, основанных на результатах применения высокодозного протокола «ДВККЛ-ЦНС-2007», было показано увеличение эффективности по сравнению с «R-СНОР» и СНОР-подобными программами. Однако при анализе отдаленных результатов в половине случаев было отмечено развитие рецидивов заболевания, в том числе с поражением ЦНС [10].

В отличие от других вариантов иммунопривилегированных ДВККЛ, а также некоторых нодальных ДВККЛ (ABC-тип, MCD, MYD88-мутированных), при которых эффективно применяют методы таргетной (ингибиторы тирозинкиназы Брутона, иммуномодуляторы и т.д.) и клеточной (CAR-T клеточная терапия, биспецифические антитела, алло-ТГСК) терапии, при ПТДВККЛ эти виды терапии практически не применяют.

Таким образом, анализ эффективности разных подходов к терапии больных ПТДВККЛ демонстрирует неудовлетворительные результаты выживаемости. Высокая частота Р/Р течения заболевания (до 42 %), в том числе с поражением ЦНС, диктовала необходимость разработки нового протокола для лечения больных ПТДВККЛ. С 2022 года в ФГБУ «НМИЦ

гематологии» Минздрава России был инициирован новый протокол терапии «ПТЛ-2022». В основу диагностического блока протокола «ПТЛ-2022» была включена обязательная люмбальная пункция с последующим молекулярно-генетическим исследованием (детекция мутации в гене *MYD88*, оценка В-клеточной клональности) и МПЦ СМЖ. Все больные в зависимости от возраста поделены на 3 возрастные когорты (до 55, с 55 до 65 и старше 65 лет), что дало возможность провести риск-стратифицированную терапию, что не применялось в существующих протоколах лечения ПТДВККЛ. Интеграция таргетной терапии в схемы ХТ (леналидомид, ибрутиниб), с одной стороны, должна увеличить эффективность лечения (даже в группах, где невозможно применение высоких доз метотрексата), с другой стороны, с учетом высокого проникновения через ГЭБ, способствовать терапии поражения ЦНС. За весь период наблюдения при применении протокола «ПТЛ-2022» у 12 больных ПТДВККЛ рецидив заболевания развился только у 1 больного 66 лет (исходно с мутацией в гене *TP53*). Еще у 3 больных с патогенными мутациями в гене *TP53*, после проведения протокола «ПТЛ-2022» рецидивов не отмечено (сроки наблюдения 2, 14 и 15 месяцев). У 2 (14 %) больных, получивших лечение по протоколам «ДВККЛ-ЦНС-2007» и «R-ЕРОСН/HD-МТХ», мутации в гене *TP53* были выявлены при рецидиве заболевания. Проведение лечения глофитабамом у 1 больного и алло-ТГСК у 1 больного позволило получить длительные ремиссии сроком 32 и 12 месяцев соответственно.

Проведенный анализ 26 Р/Р случаев показал, что большинство больных умерли от прогрессии опухоли, несмотря на проведение различных схем ХТ второй и последующих линий. Тактика терапии рецидива ПТДВККЛ в настоящее время не определена. Данные о проведении иммунотерапии и клеточной терапии ПТДВККЛ ограничены. Результаты собственных исследований дают основание предполагать их эффективность. В настоящей работе 2 больным с рецидивом заболевания была выполнена алло-ТГСК, что позволило достичь второй ПР, которая сохраняется при сроках наблюдения 1 и 4 года соответственно.

Применение CAR Т-клеточной терапии также является оправданным подходом к лечению больных ПТДВККЛ. В литературе есть клиническое наблюдение успешного применения клеточной терапии у больного с рецидивом ПТДВККЛ в ЦНС [42], что дает основание для ранней интеграции этой терапии, прежде всего в группе высокого риска.

Альтернативой CAR Т-клеточной терапии может служить применение биспецифических антител. По результатам этой работы использование глофитаба у 2 больных с генерализованным рецидивом ПТДВККЛ позволило достичь длительной стойкой ремиссии заболевания. В 2024 г. на примере 3 клинических случаев была показана возможность проникновения глофитаба через ГЭБ при лечении больных с вторичным поражением ЦНС [43]. Таким образом, применение биспецифических антител также может быть рационально и у больных ПТДВККЛ, в том числе с рецидивом в ЦНС.

Таким образом, существуют сложности в разработке эффективного протокола диагностики и лечения ПТДВККЛ. Редкая встречаемость заболевания препятствует сбору репрезентативной группы больных. Ограниченные возможности молекулярно-генетических исследований, выполнения интенсивной и высокодозной ХТ, затрудняют проведение многоцентровых исследований. Лечение по существующим протоколам показало низкую эффективность и высокий риск рецидивов, часто с поражением ЦНС. Отмечена низкая интеграция таргетной и клеточной терапии в программы лечения больных ПТДВККЛ, в отличие от нодальных и других экстранодальных форм ДВККЛ, в особенности в группе ПДВККЛ ЦНС.

Целью протокола «ПТЛ-2022» являлось устранение существующих недостатков в диагностике и лечении ПТДВККЛ. Первые результаты применения протокола «ПТЛ-2022» показали его воспроизводимость, эффективность и безопасность в разных возрастных группах больных. Учитывая небольшие сроки наблюдения, окончательные выводы делать преждевременно, но обнаружена тенденция к улучшению выживаемости по сравнению с контрольной группой больных ПТДВККЛ, получивших терапию по утвержденным рекомендациям.

Помимо общей высокой эффективности протокола «ПТЛ-2022», прослеживается тенденция к улучшению результатов лечения в подгруппах больных с сочетанным поражением ЦНС и с мутацией в гене *TP53*. В перспективе рационально экстраполировать данный подход на терапию больных ультравысокого риска поражения ЦНС (ДВККЛ молочной железы, надпочечников, почек и пр.). Клинико-инструментальный контроль и молекулярно-генетическая детекция МОБ статуса позволяет рано идентифицировать резистентную группу больных ПТДВККЛ и интегрировать эффективную клеточную терапию уже на ранних этапах лечения.

Литература

1. Medina A.A., Álvaro J.L., Irene Carretero del Barriob I.L.G., et al. Primary testicular lymphoma: Clinical characteristics and oncological outcomes. *Curr Urol.* 2020;17(2):130–4. DOI: 10.1097/CU9.0000000000000137.
2. Lee Y., Yoon S.E., Cho J., et al. Real-World Data Analysis of Survival Outcomes and Central Nervous System Relapses in Testicular Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Cancer Manag Res.* 2023;15:463–74. DOI: 10.2147/CMAR.S407837.
3. Qualls D., Abramson J.S. Advances in risk assessment and prophylaxis for central nervous system relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica.* 2019;104(1):25–34. DOI: 10.3324/haematol.2018.195834.
4. Королева Д.А., Звонков Е.Е., Щецова О.О. и др. Безбиопсийная диагностика первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы центральной нервной системы. *Гематология и трансфузиология.* 2024;69(3):368–83. DOI: 10.35754/0234-5730-2024-69-3-368-383.
5. Ferreri J.M., Stathis A., Botto B., et al. IELSG30 phase 2 trial: intravenous and intrathecal CNS prophylaxis in primary testicular diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2024;8(6):1541–9. DOI: 10.1182/bloodadvances.2023011251.
6. Zucca E., Conconi A., Mughal T.I., et al. Patterns of Outcome and Prognostic Factors in Primary Large-Cell Lymphoma of the Testis in a Survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol.* 2003;21(1):20–7. DOI: 10.1200/JCO.2003.11.141.
7. Jackson S.M., Montessori G.A. Malignant lymphoma of the testis: review of 17 cases in British Columbia with survival related tp pathological subclassification. *J Urol.* 1980;123(6):881–3. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)56175-3.
8. Zelenetz A.D., Gordon L.I., Abramson J.S., et al. B-Cell Lymphomas. *NCCN Clin Pract Guidel Oncol.* 2025;3.
9. Паровичникова Е.Н., Поддубная И.В., Левковский О.В. и др. Агрессивные не-фолликулярные лимфомы — диффузная В-крупноклеточная лимфома, В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности с перестройкой генов c-MYC и BCL2/BCL6, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, медиастинальная лимфома серой зоны. Клинические рекомендации. 2024.
10. Нестерова Е.С., Мангасарова Я.К., Барях Е.А. и др. Опыт применения высокодозной химиотерапии у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой с поражением яичка. *Терапевтический архив.* 2014;7:59–67.
11. Liu Y., Zhang Q., Lv F., et al. Lenalidomide combined with R-CHOP (R2-CHOP) in the treatment of newly diagnosed double-expressor diffuse large B-cell lymphoma: a prospective phase II clinical trial. *Blood Cancer J.* 2025;15(24):3–6. DOI: 10.1038/s41408-025-01229-5.
12. Johnson P.W.M., Balasubramanian S., Hodgkinson B., et al. Clinical impact of ibrutinib plus R-CHOP in untreated DLBCL coexpressing BCL2 and MYC in the phase 3 PHOENIX trial. *Blood Adv.* 2023;7(10):2008–17. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022009389.
13. Neelapu S.S., Jacobson C.A., Ghobadi A., et al. Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. *Blood.* 2023;141(19):2307–15. DOI: 10.1182/blood.2022018893.
14. Chavez J.C., Dickinson M., Munoz J., et al. Three-year follow-up analysis of first-line axicabtagene ciloleucel for high-risk large B-cell lymphoma: the ZUMA-12 study. *Blood.* 2025;145(20):2303–11. DOI: 10.1182/blood.2024027347.
15. Farooq U., Meerten T. Van, Reagan P.M., et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022;386:640–54. DOI: 10.1056/NEJMoa2116133.
16. Gerhard G.M., Keudell G. Von. Bispecific antibody therapy for lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2025;37(4):101598. DOI: 10.1016/j.beha.2025.101598.
17. Wirsching H.-G., Weller M., Balabanov S., et al. Targeted Therapies and Immune Checkpoint Inhibitors in Primary CNS Lymphoma. *Cancer.* 2021;13(3073):1–13. DOI: 10.3390/cancers13123073.

References

1. Medina A.A., Álvaro J.L., Irene Carretero del Barriob I.L.G., et al. Primary testicular lymphoma: Clinical characteristics and oncological outcomes. *Curr Urol.* 2020;17(2):130–4. DOI: 0.1097/CU9.0000000000000137.
2. Lee Y., Yoon S.E., Cho J., et al. Real-World Data Analysis of Survival Outcomes and Central Nervous System Relapses in Testicular Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Cancer Manag Res.* 2023;15:463–74. DOI: 10.2147/CMAR.S407837.
3. Qualls D., Abramson J.S. Advances in risk assessment and prophylaxis for central nervous system relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica.* 2019;104(1):25–34. DOI: 10.3324/haematol.2018.195834.
4. Koroleva D.A., Zvonkov E.E., Shchetsova O.O., et al. Biopsy-free diagnostics of primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system. *Gematologiya I Transfusiologiya.* 2024;69(3):368–83 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2024-69-3-368-383.
5. Ferreri J.M., Stathis A., Botto B., et al. IELSG30 phase 2 trial: intravenous and intrathecal CNS prophylaxis in primary testicular diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2024;8(6):1541–9. DOI: 10.1182/bloodadvances.2023011251.
6. Zucca E., Conconi A., Mughal T.I., et al. Patterns of Outcome and Prognostic Factors in Primary Large-Cell Lymphoma of the Testis in a Survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol.* 2003;21(1):20–7. DOI: 10.1200/JCO.2003.11.141.
7. Jackson S.M., Montessori G.A. Malignant lymphoma of the testis: review of 17 cases in British Columbia with survival related tp pathological subclassification. *J Urol.* 1980;123(6):881–3. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)56175-3.
8. Zelenetz A.D., Gordon L.I., Abramson J.S., et al. B-Cell Lymphomas. *NCCN Clin Pract Guidel Oncol.* 2025;3.
9. Parovichnikova E.N., Poddubnaya I.V., Levkoskiy O.V., et al. Aggressive non-follicular lymphomas — diffuse large B-cell lymphoma, high-grade B-cell lymphoma with c-MYC and BCL2/BCL6 gene rearrangement, primary mediastinal B-cell lymphoma, gray zone mediastinal lymphoma. *Clinical guidelines.* 2024 (In Russian).
10. Nesterova E.S., Mangasarova Ya.K., Baryakh E.A., et al. Experience with high-dose chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma with testicular involvement. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2014;7:59–67 (In Russian).
11. Liu Y., Zhang Q., Lv F., et al. Lenalidomide combined with R-CHOP (R2-CHOP) in the treatment of newly diagnosed double-expressor diffuse large B-cell lymphoma: a prospective phase II clinical trial. *Blood Cancer J.* 2025;15(24):3–6. DOI: 10.1038/s41408-025-01229-5.
12. Johnson P.W.M., Balasubramanian S., Hodgkinson B., et al. Clinical impact of ibrutinib plus R-CHOP in untreated DLBCL coexpressing BCL2 and MYC in the phase 3 PHOENIX trial. *Blood Adv.* 2023;7(10):2008–17. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022009389.
13. Neelapu S.S., Jacobson C.A., Ghobadi A., et al. Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma. *Blood.* 2023;141(19):2307–15. DOI: 10.1182/blood.2022018893.
14. Chavez J.C., Dickinson M., Munoz J., et al. Three-year follow-up analysis of first-line axicabtagene ciloleucel for high-risk large B-cell lymphoma: the ZUMA-12 study. *Blood.* 2025;145(20):2303–11. DOI: 10.1182/blood.2024027347.
15. Farooq U., Meerten T. Van, Reagan P.M., et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022;386:640–54. DOI: 10.1056/NEJMoa2116133.
16. Gerhard G.M., Keudell G. Von. Bispecific antibody therapy for lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2025;37(4):101598. DOI: 10.1016/j.beha.2025.101598.
17. Wirsching H.-G., Weller M., Balabanov S., et al. Targeted Therapies and Immune Checkpoint Inhibitors in Primary CNS Lymphoma. *Cancer.* 2021;13(3073):1–13. DOI: 10.3390/cancers13123073.

18. Conroy T., Hammel P., Hebbard M. Maintenance lenalidomide in primary CNS lymphoma. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1397–8. DOI: 10.1093/annonc/mdz142.
19. Cook M.R., Dorris C.S., Makambi K.H., et al. Toxicity and efficacy of CAR T-cell therapy in primary and secondary CNS lymphoma: a meta-analysis of 128 patients. *Blood Adv.* 2023;7(1):32–9. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022008525.
20. Houillier C., Choquet S. CAR T-cell Therapy for Central Nervous System Lymphoma. *Curr Oncol Rep.* 2024;26:1521–9. DOI: 10.1007/s11912-024-01609-3.
21. Aquilanti E., Herrity E., Nayak L. Novel Therapies for Primary Central Nervous System Lymphomas. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2024;24(12):621–9. DOI: 10.1007/s11910-024-01376-5.
22. Roschewski M., Hodson D.J. Diffuse large B-cell lymphoma involving the central nervous system: biologic rationale for targeted therapy. *Haematologica.* 2024;(February):388–400. DOI: 10.3324/haematol.2021.278613.
23. Roemeling C. Von, Ferreri A.J.M., Soussain C., et al. Targets and treatments in primary CNS lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2024;65(8):1055–67. DOI: 10.1080/10428194.2024.2342560.
24. King R.L., Goodlad J.R., Calaminici M., et al. Lymphomas arising in immune-privileged sites: insights into biology, diagnosis, and pathogenesis. *Virchows Arch.* 2020;476:647–65. DOI: 10.1007/s00428-019-02698-3.
25. Звонков Е.Е., Королева Д.А., Габеева Н.Г. и др. Высокодозная химиотерапия первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы центральной нервной системы. Промежуточные результаты протокола CNS-2015. *Гематология и трансфузиология.* 2019;64(4):447–61. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-4-447-461.
26. Carbone P.P., Kaplan H.S., Musshoff K., et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res.* 1971;31(11):1860–1.
27. Cheah C.Y., Wirth A., Seymour J.F. Primary testicular lymphoma. *Blood.* 2014;123(4):486–93. DOI: 10.1182/blood-2013-10-530659.
28. Тумян Г.С., Сорокин Е.Н., Ковригина А.М. и др. Диффузная В-крупноклеточная лимфома с первичной локализацией в яичке. *Клиническая онкогематология.* 2008;1(3):206–10.
29. Сотникова О.П., Сорокин Е.Н., Поддубная И.В. Первичные неходжкинские лимфомы яичка. *Онкоурология.* 2012;1:88–93.
30. Лелявин К.Б., Тараненко А.В., Брюханов В.Г. Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома яичка. Клиническая лекция и наблюдение из практики. *ACTA Biomed Sci.* 2023;8(5):81–91. DOI: 10.29413/ABS.2023-8.5.8.
31. Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.* 2022;(May). DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.
32. Wang L., Guo M., Hou S. Advances in primary large B-cell lymphoma of. *Front Immunol.* 2025;1–16. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1533444.
33. Guo D., Hong L. The Mutation of BTG2 Gene Predicts a Poor Outcome in Primary Testicular Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J of Inflammation Res.* 2022;15:1757–69. DOI: 10.2147/JIR.S341355.
34. Xu-Monette Z.Y., Jeffrey Medeiros L., Li Y., et al. Dysfunction of the TP53 tumor suppressor gene in lymphoid malignancies. *Blood.* 2012;119(16):3668–83. DOI: 10.1182/blood-2011-11-366062.
35. Zhang J., Zhang Y., Luo C. Clinical, Pathological and Immunohistochemical Characteristics of Patients with Primary Testicular Lymphoma Undergoing Orchiectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Esp Urol.* 2024;77(5):505–16. DOI: 10.56434/j.arch.esp.urol.20247705.70.
36. Chapuy B., Roemer M.G.M., Stewart C., et al. Targetable genetic features of primary testicular and primary central nervous system lymphomas. *Blood.* 2016;127(7):869–81. DOI: 10.1182/blood-2015-10-673236.
18. Conroy T., Hammel P., Hebbard M. Maintenance lenalidomide in primary CNS lymphoma. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1397–8. DOI: 10.1093/annonc/mdz142.
19. Cook M.R., Dorris C.S., Makambi K.H., et al. Toxicity and efficacy of CAR T-cell therapy in primary and secondary CNS lymphoma: a meta-analysis of 128 patients. *Blood Adv.* 2023;7(1):32–9. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022008525.
20. Houillier C., Choquet S. CAR T-cell Therapy for Central Nervous System Lymphoma. *Curr Oncol Rep.* 2024;26:1521–9. DOI: 10.1007/s11912-024-01609-3.
21. Aquilanti E., Herrity E., Nayak L. Novel Therapies for Primary Central Nervous System Lymphomas. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2024;24(12):621–9. DOI: 10.1007/s11910-024-01376-5.
22. Roschewski M., Hodson D.J. Diffuse large B-cell lymphoma involving the central nervous system: biologic rationale for targeted therapy. *Haematologica.* 2024;(February):388–400. DOI: 10.3324/haematol.2021.278613.
23. Roemeling C. Von, Ferreri A.J.M., Soussain C., et al. Targets and treatments in primary CNS lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2024;65(8):1055–67. DOI: 10.1080/10428194.2024.2342560.
24. King R.L., Goodlad J.R., Calaminici M., et al. Lymphomas arising in immune-privileged sites: insights into biology, diagnosis, and pathogenesis. *Virchows Arch.* 2020;476:647–65. DOI: 10.1007/s00428-019-02698-3.
25. Zvonkov E.E., Koroleva D.A., Gabeeva N.G., et al. High-dose chemotherapy of primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system. Interim results of the CNS-2015 protocol. *Hematology and Transfusiology.* 2019;64(4):447–61 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-4-447-461.
26. Carbone P.P., Kaplan H.S., Musshoff K., et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res.* 1971;31(11):1860–1.
27. Cheah C.Y., Wirth A., Seymour J.F. Primary testicular lymphoma. *Blood.* 2014;123(4):486–93. DOI: 10.1182/blood-2013-10-530659.
28. Tumyan G.S., Sorokin E.N., Kovrigin A.M., et al. Diffuse large B-cell lymphoma with primary localization in the testicle. *Klinicheskaya oncogematologiya.* 2008;1(3):206–10 (In Russian).
29. Sotnikova O.P., Sorokin E.N., Poddubnaya I.V. Primary non-Hodgkin's lymphomas of the testicle. *Oncourology.* 2012;1:88–93 (In Russian).
30. Lelyavin K.B., Taranenko A.V., Bryukhanov V.G. Diffuse large B-cell lymphoma of the testis. Clinical lecture and observation from practice. *ACTA Biomed Sci.* 2023;8(5):81–91 (In Russian). DOI: 10.29413/ABS.2023-8.5.8.
31. Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.* 2022;(May). DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.
32. Wang L., Guo M., Hou S. Advances in primary large B-cell lymphoma of. *Front Immunol.* 2025;1–16. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1533444.
33. Guo D., Hong L. The Mutation of BTG2 Gene Predicts a Poor Outcome in Primary Testicular Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J of Inflammation Res.* 2022;15:1757–69. DOI: 10.2147/JIR.S341355.
34. Xu-Monette Z.Y., Jeffrey Medeiros L., Li Y., et al. Dysfunction of the TP53 tumor suppressor gene in lymphoid malignancies. *Blood.* 2012;119(16):3668–83. DOI: 10.1182/blood-2011-11-366062.
35. Zhang J., Zhang Y., Luo C. Clinical, Pathological and Immunohistochemical Characteristics of Patients with Primary Testicular Lymphoma Undergoing Orchiectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Esp Urol.* 2024;77(5):505–16. DOI: 10.56434/j.arch.esp.urol.20247705.70.
36. Chapuy B., Roemer M.G.M., Stewart C., et al. Targetable genetic features of primary testicular and primary central nervous system lymphomas. *Blood.* 2016;127(7):869–81. DOI: 10.1182/blood-2015-10-673236.

37. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project Shipp M.A. A Predictive model for aggressive non-Hodgkins lymphoma. *New Engl J Med.* 1993;329:987–94. DOI: 10.1056/NEJM199309303291402.
38. Yang S., Chang W., Zhang B., et al. What factors are associated with the prognosis of primary testicular diffuse large B - cell lymphoma? A study based on the SEER database. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023;149(12):10269–78. DOI: 10.1007/s00432-023-04907-8.
39. Ma R.Z., Tian L., Tao L.Y., et al. The survival and prognostic factors of primary testicular lymphoma: two decade single center experience. *Asian J Androl.* 2018;20:615–20. DOI: 10.4103/aja.aja.
40. Ansell S.M., Armitage J.O. Positron Emission Tomographic Scans in Lymphoma: Convention and Controversy. *JMCP.* 2012;87(6):571–80. DOI: 10.1016/j.mayocp.2012.03.006.
41. Zhong Y., Tan G., Plattel W.J., et al. Detection of Cell Free Tumor DNA in Plasma of Patients with Large B-Cell Lymphoma of the Sanctuary Sites By Digital Droplet PCR. *Blood.* 2022;140:9516–7. DOI: 10.1182/blood-2022-166357.
42. Ping N., Qu C., Bay L. Successful chimeric antigen receptor T cell therapy in a case of primary testicular diffuse large-B- cell lymphoma with central nervous system progression. *Leuk Lymphoma.* 2019;60(11):2814–6.
43. Godfrey J.K., Gao L., Shouse G., et al. Glofitamab stimulates immune cell infiltration of CNS tumors and induces clinical responses in secondary CNS lymphoma. *Blood.* 2024, 25;144(4):457–61. DOI: 10.1182/blood.2024024168.

Информация об авторах

Королева Дарья Александровна*, кандидат медицинских наук, гематолог отделения гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: koroleva_12-12@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5762-8294>

Звонков Евгений Евгеньевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dr.zvonkov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

Магомедова Аминат Умарасхабовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения лимфатических опухолей с блоком трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и дневным стационаром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: maminat@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4263-8275>

Щецова Ольга Олеговна, гематолог отделения гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: ole4ka_89-11@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0007-5639-5709>

37. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project Shipp M.A. A Predictive model for aggressive non-Hodgkins lymphoma. *New Engl J Med.* 1993;329:987–94. DOI: 10.1056/NEJM199309303291402.
38. Yang S., Chang W., Zhang B., et al. What factors are associated with the prognosis of primary testicular diffuse large B-cell lymphoma? A study based on the SEER database. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023;149(12):10269–78. DOI: 10.1007/s00432-023-04907-8.
39. Ma R.Z., Tian L., Tao L.Y., et al. The survival and prognostic factors of primary testicular lymphoma: two decade single center experience. *Asian J Androl.* 2018;20:615–20. DOI: 10.4103/aja.aja.
40. Ansell S.M., Armitage J.O. Positron Emission Tomographic Scans in Lymphoma: Convention and Controversy. *JMCP.* 2012;87(6):571–80. DOI: 10.1016/j.mayocp.2012.03.006.
41. Zhong Y., Tan G., Plattel W.J., et al. Detection of Cell Free Tumor DNA in Plasma of Patients with Large B-Cell Lymphoma of the Sanctuary Sites By Digital Droplet PCR. *Blood.* 2022;140:9516–7. DOI: 10.1182/blood-2022-166357.
42. Ping N., Qu C., Bay L. Successful chimeric antigen receptor T cell therapy in a case of primary testicular diffuse large-B- cell lymphoma with central nervous system progression. *Leuk Lymphoma.* 2019;60(11):2814–6.
43. Godfrey J.K., Gao L., Shouse G., et al. Glofitamab stimulates immune cell infiltration of CNS tumors and induces clinical responses in secondary CNS lymphoma. *Blood.* 2024, 25;144(4):457–61. DOI: 10.1182/blood.2024024168.

Information about the authors

Daria A. Koroleva*, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy of Lymphomas with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: koroleva_12-12@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5762-8294>

Evgeny E. Zvonkov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Hematology and Chemotherapy of Lymphomas with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: dr.zvonkov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

Aminat U. Magomedova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Lymphatic Tumors with a hematopoietic stem cell transplantation unit and a day hospital, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: maminat@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4263-8275>

Olga O. Shchetsova, Hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy of Lymphomas with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: ole4ka_89-11@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0007-5639-5709>

Бадмажапова Дарима Сэмуковна, кандидат медицинских наук, гематолог отделения гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: darima-doctor@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4223-2366>

Габеева Нелли Георгиевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dr.gabeeva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5171-0414>

Губкин Андрей Владимирович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением гематологии и химиотерапии гемобластозов № 2 ГБУЗ Московский клинический центр имени А.С. Логинава ДЗ г. Москвы,
e-mail: gubkinav@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3698-7751>

Гительзон Екатерина Сергеевна, кандидат медицинских наук, гематолог отделения лимфатических опухолей с блоком трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и дневным стационаром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: nesterova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6035-9547>

Мангасарова Яна Константиновна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением лимфатических опухолей с блоком трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и дневным стационаром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: v.k.jana@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

Геннадий Мартинович Галстян, доктор медицинских наук, заведующий отделом реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: gengalst@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

Елена Евгеньевна Никулина, научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: nikulina.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3914-8611>

Бидерман Белла Вениаминовна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: bella_biderman@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6253-3334>

Darima S. Badmazhapova, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy of Lymphomas with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: darima-doctor@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4223-2366>

Nelli G. Gabeeva, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy of Lymphomas with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Centre for Hematology,
e-mail: dr.gabeeva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5171-0414>

Andrey V. Gubkin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hematology and Chemotherapy of hemoblastoses No. 2, Moscow Clinical Research Center named after A.S. Loginova, Department of Health of Moscow,
e-mail: gubkinav@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3698-7751>

Ekaterina S. Gitelzon, Cand. Sci. (Med.), Hematologist of the Department of chemotherapy of Lymphatic Tumors with Hematopoietic stem cell transplantation unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: nesterova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6035-9547>

Yana K. Mangasarova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Lymphatic Tumors with Hematopoietic stem cell transplantation unit and day hospital, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: v.k.jana@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

Gennady M. Galstyan, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Resuscitation and Intensive Care, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: gengalst@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

Elena E. Nikulina, Research associate, Laboratory of Molecular Hematology, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: nikulina.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3914-8611>

Bella V. Biderman, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Hematology, National Research Center for Hematology,
e-mail: bella_biderman@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6253-3334>

Судариков Андрей Борисович, доктор биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dusha@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

Ковригина Алла Михайловна, доктор биологических наук, заведующая патолого-анатомическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: kovrigina.alla@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

Обухова Татьяна Никифоровна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией кариологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: obukhova_t@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-652X>

Куликов Сергей Михайлович, кандидат технических наук, начальник информационно-аналитического отдела ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: kulikov.s@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6288-7570>

Паровичникова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: parovichnikova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 06.06.2025

Принята к печати: 01.09.2025

Andrey B. Sudarikov, Dr. Sci. (Biol.), Head of Laboratory of Molecular Hematology, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: dusha@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

Alla M. Kovrigina, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Pathology Department, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: kovrigina.alla@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

Tatyana N. Obukhova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Karyology Laboratory, National Medical Research Center of Hematology, e-mail: obukhova_t@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-652X>

Sergey M. Kulikov, Cand. Sci. (Tech.), Head of the Information and Analysis Department, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: kulikov.s@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6288-7570>

Elena N. Parovichnikova, Dr. Sci. (Med.), corresponding member RAS, CEO National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: parovichnikova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

*** Corresponding author**

Received 06 Jun 2025

Accepted 01 Sep 2025

ФАКТОРЫ РИСКА РЕЦИДИВА ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОГО РЕТИНИТА У ДЕТЕЙ – РЕЦИПИЕНТОВ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

Першин Б.С.*, Масчан А.А., Смирнова А.Б.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117198, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Цитомегаловирусный ретинит (ЦМВР) — это некротическое заболевание сетчатки, которое может стать причиной необратимой слепоты. Увеличение количества эпизодов ЦМВР увеличивает вероятность развития необратимой слепоты. Снижение риска развития рецидива ЦМВР позволит повысить эффективность зрительной реабилитации данной категории больных.

Цель: изучить закономерности и факторы риска развития рецидива ЦМВР у детей — реципиентов гемопоэтических стволовых клеток.

Материал и методы. В исследование были включены 37 больных в возрасте от 0 до 21 года (62 глаза), перенесших ЦМВР и трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, получивших серию интравитреальных введений (ИВВ) противовирусных препаратов. Рецидивы ЦМВР произошли у 7 больных. У 3 больных рецидив был на 1 глазу, у 4 — на обоих. Из 62 глаз без рецидивов было 51, с одним рецидивом — 6 и более чем с одним рецидивом — 5. В 23 из 81 эпизода был диагностирован рецидив. Достижение ремиссии диагностировали при установлении отсутствия ДНК цитомегаловируса в образце водянистой влаги, которую забирали из передней камеры глаза или/и полного заживления очагов ЦМВР при помощи офтальмоскопии.

Результаты. Прекращение ИВВ противовирусных препаратов на основании негативизации результатов полимеразной цепной реакции внутриглазной жидкости уменьшает вероятность рецидива более чем в 16 раз по сравнению с принятием решения на основании офтальмоскопических данных ($p = 0,011$) и более чем в 2 раза по сравнению с «ненулевыми» результатами ПЦР.

Заключение. Рецидивирующий характер течения ЦМВР связан с репликацией копий вируса внутри глаза. Элиминация копий вируса из внутриглазной жидкости уменьшает вероятность развития рецидива ЦМВР.

Ключевые слова: цитомегаловирусный ретинит; дети

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Першин Б.С., Масчан А.А., Смирнова А.Б. Факторы риска рецидива цитомегаловирусного ретинита у детей — реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Гематология и трансфузиология. 2025; 70(3):311–319. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-3-311-319>

RISK FACTORS FOR RECURRENCE OF CYTOMEGALOVIRUS RETINITIS IN CHILDREN RECEIVING ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Pershin B.S.*[†], Maschan A.A., Smirnova A.B.

Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, 117198, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Cytomegalovirus retinitis (CMVR) is a necrotizing disease of the retina that can cause irreversible blindness. An increase in the number of CMVR episodes increases the likelihood of developing irreversible blindness. Reducing the risk of CMVR recurrence will improve the effectiveness of visual rehabilitation for this category of patients.

Aim: To study the patterns and risk factors for the development of CMVR recurrence in children who are recipients of hematopoietic stem cells.

Materials and methods. The study included 37 patients aged 0 to 21 years (62 eyes) who had undergone CMVR and hematopoietic stem cell transplantation and received a series of intravitreal injections (IVI) of antiviral drugs. CMVR recurrences occurred in seven patients. In 3 patients, there was a recurrence in 1 eye, in 4 — in both eyes. Of the 62 eyes, 51 had no recurrences, 6 had one recurrence, and 5 had more than one recurrence. A recurrence was diagnosed in 23 out of 81 episodes. Remission was considered achieved when the absence of cytomegalovirus DNA was confirmed in a sample of aqueous humor taken from the anterior chamber of the eye and/or upon complete healing of CMVR lesions as determined by ophthalmoscopy.

Results. Discontinuation of IV antiviral drugs based on negative aqueous humor PCR results reduces the likelihood of recurrence by more than 16 times compared to a decision based on ophthalmoscopic data (p -value = 0.011) and by more than 2 times compared with non-zero PCR results.

Conclusion. The recurrent nature of the course of CMVR is associated with the replication of virus copies inside the eye. Elimination of copies of the virus from the intraocular fluid reduces the likelihood of developing a CMVR recurrence.

Keywords: cytomegalovirus retinitis, children

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Pershin B.S., Maschan A.A., Smirnova A.B. Risk factors for recurrence of cytomegalovirus retinitis in children receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2025; 70(3):311–319 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-3-311-319>

Введение

Цитомегаловирусный ретинит (ЦМВР) представляет собой воспалительно-некротическое заболевание сетчатой оболочки глаза, которое развивается у больных с длительной тяжелой первичной (врожденные комбинированные иммунодефициты) или вторичной (ВИЧ-инфекция, иммуносупрессивная терапия) Т-клеточной иммуносупрессией. При естественном развитии ЦМВР может привести к стойкому снижению или потере зрения [1, 2]. ЦМВР является одним

из локальных проявлений генерализованной цитомегаловирусной инфекции, и вероятность его развития коррелирует с длительностью цитомегаловирусной виремии [3]. До появления высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) ЦМВР наиболее часто встречался у больных со СПИД. Однако в настоящее время в развитых странах он преимущественно развивается у реципиентов солидных органов [4] и гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) [5, 6]. Снижение

зрения вплоть до необратимой слепоты при ЦМВР происходит либо из-за прогрессии некроза сетчатки с увеличением его площади [7], либо из-за развития отслойки сетчатки [2], которая связана с усилением воспалительного поражения при восстановлении иммунитета (синдром иммунной реконституции). ЦМВР в отсутствие восстановления вирус-специфического иммунитета отличается склонностью к рецидивирующему течению [8].

При лечении ЦМВР у больных со СПИД для определения его эффективности применяют термин «время до прогрессии», которое означает временной интервал, в течение которого происходит рецидив ЦМВР [9]. Необходимость в анализе «времени до прогрессии» связана с тем, что у больных со СПИД, при котором закономерности эволюции ЦМВР изучены наиболее полно как до, так и после появления эффективной ВААРТ, вероятность развития рецидива напрямую зависит от содержания CD4⁺ Т-лимфоцитов, и в отсутствие его восстановления термин «излечение» неприменим при анализе результатов терапии ретинонекроза, ибо рано или поздно он прогрессирует [9].

В 90-х годах XX века увеличение «времени до прогрессии» стало одной из задач в борьбе с ЦМВР, для решения которой были использованы различные способы введения противовирусных препаратов от парентерального до внутривенного [10, 11]. В XXI веке в связи с техническим развитием микрохирургии глаза, когда большое распространение приобрели интравитреальные введения (ИВВ) различных лекарственных препаратов, свою нишу в лечении ЦМВР заняла методика введения противовирусных препаратов в стекловидное тело, что позволило значительно удлинить «время до прогрессии» ретинонекроза [12].

Существенным вкладом в профилактику рецидивов ЦМВР среди больных со СПИД стала ВААРТ, широкое внедрение которой позволило длительно (практически бесконечно) подавлять репликацию ВИЧ и поддерживать уровень Т-лимфоцитов хелперов на таком уровне, при котором рецидива вирусного ретинонекроза не происходит [13].

В лечении больных с ЦМВР, осложнившим течение периода после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), есть множество принципиальных отличий от больных со СПИД, главное из которых следует из различий в механизмах и длительности иммуносупрессии [2, 13]. Если у больных со СПИД в отсутствие ВААРТ полное восстановление вирус-специфического иммунитета практически невозможно, то у больных с вирус-ассоциированным некрозом сетчатки, осложнившим течение периода после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, в большинстве случаев депрессия клеточного иммунитета носит временный (хотя иногда и продленный) характер, связанный со сроком при-

живания трансплантата, восстановлением гемопоэза и иммунопоэза. Задачей противовирусной терапии в этот временной интервал является подавление репликации цитомегаловируса (ЦМВ) и предупреждение вирусного повреждения органов и тканей.

Публикации, описывающие рецидивы ЦМВР у реципиентов ГСК, немногочисленны. В работе F. Crippa и соавт. [14] отмечено отсутствие рецидивов ЦМВР [14]. L. P. Iu и соавт. [2] описали 6 случаев рецидива ЦМВР у 18 реципиентов, однако в данной работе не выделены факторы риска развития рецидива и не указаны сроки наблюдения за больными. Таким образом, есть основания полагать, что рецидивы ЦМВР у реципиентов аллогенных ГСК не являются редкостью, однако факторы, влияющие на риск развития рецидива ЦМВР у больных после ТГСК, не изучены. Выявление факторов, увеличивающих или, напротив, снижающих риск развития рецидива в данной когорте больных, является важной задачей, решение которой позволит снизить вероятность развития слепоты и необратимого снижения зрения у больных после ТГСК.

Цель: изучить закономерности и факторы риска развития рецидива ЦМВР у детей-реципиентов ГСК.

Материал и методы

В работу были включены 37 больных в возрасте от 0 до 21 года, перенесших эпизоды одностороннего или двустороннего ЦМВР. Всего исследовано 62 глаза. За эпизод ЦМВР принимали отрезок времени с момента диагностики ЦМВР до достижения ремиссии. Критериями включения больных в исследование были ЦМВР, перенесенный после ТГСК, и проведение не менее одного исследования глазного дна после достижения ремиссии.

Все включенные в работу больные во время первого эпизода ЦМВР получили ИВВ ганцикловира или фоскарнета. ИВВ проводили еженедельно до достижения ремиссии. Достижение ремиссии диагностировали при установлении отсутствия ДНК ЦМВ в образце водянистой влаги или/и полного заживления очагов ЦМВР при помощи офтальмоскопии. Критерием заживления очагов ЦМВР служило отсутствие белых ретинальных воспалительных локусов правильной или неправильной формы и формирование ретинального рубца. После достижения ремиссии ЦМВР больных наблюдали при помощи офтальмоскопии глазного дна с медикаментозным мидриазом еженедельно параллельно с рутинным посттрансплантационным мониторингом, включающим в себя еженедельный анализ плазмы крови с помощью количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) на ДНК ЦМВ.

Рецидив ЦМВР диагностировали при появлении новых характерных ретинальных очагов белого цвета правильной или неправильной формы и верифицировали при помощи ПЦР образца внутриглазной

жидкости (ВГЖ). Больные с рецидивом ЦМВР получали новый курс ИВВ противовирусных препаратов. В случаях одномоментного введения противовирусного препарата в стекловидное тело и взятия ВГЖ из передней камеры, сначала проводили ИВВ, а потом — взятие ВГЖ. ИВВ противовирусных препаратов проводили в операционной при помощи микроскопа «OPMI Lumera 700 Carl Zeiss». На 11 часах условного циферблата в 4,0 мм от лимба роговицы конъюнктиву смещали на 2,0 мм параллельно лимбу. Парацентез склеры проводили при помощи иглы калибром 32 Ga. Иглу устанавливали под углом 15° к поверхности конъюнктивы, после прохождения 1,0 мм, угол вхождения иглы меняли на 90°. После визуализации иглы в просвете зрачка вводили лекарственный препарат в объеме 0,1 мл. Сразу после введения противовирусного препарата в стекловидное тело проводили взятие ВГЖ в объеме 0,1–0,2 мл из передней камеры глаза через парацентез в лимбальной зоне роговицы при помощи шприца 2,0 мл и иглы калибром 32G.

Исследование было одобрено независимым локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» Минздрава России.

Статистический анализ. Для математической обработки полученного материала была использована методология анализа бессобытийной выживаемости, в которой в качестве события взято развитие рецидива ЦМВР. Цензурирование наблюдений, не завершившихся развитием рецидива, происходило по дате последнего визита. На каждый временной отрезок с момента диагностики ремиссии ЦМВР составлены кривые кумулятивной вероятности развития рецидива ретинонекроза на основе кривых Каплана — Мейера для всей выборки больных в разбивке по отдельным группам больных или эпизодов, а также в зависимости от различных параметров, измеренных на момент начала наблюдения, то есть первой диагностики ремиссии ЦМВР. Сравнение полученных кривых провели при помощи log-rank теста, а для определения вклада

различных факторов в риск развития рецидива ЦМВР провели оценку регрессии Кокса.

Результаты

В исследование были включены 37 больных (ЦМВР в 62 глазах), у которых возник 81 эпизод ЦМВР. Рецидив развился у 7 (19%) больных, и из 81 эпизода ЦМВР рецидив развился в 23 (28%) случаях. У 3 больных рецидив произошел на одном глазу, у 4 — на обоих. Из 62 глаз без рецидивов был 51, с одним рецидивом — 6 и более чем с одним рецидивом — 5. Распределение эпизодов ЦМВР по возрасту больных представлено в таблице 1.

Распределение больных по полу выглядело следующим образом — 23 (28,4 %) женского пола и 58 (71,6 %) мужского пола. Распределение больных по основному заболеванию представлено в таблице 2.

Распределение эпизодов по их длительности представлено в таблице 3.

Распределение эпизодов ЦМВР по максимальной концентрации ДНК ЦМВ во ВГЖ за эпизод представлено в таблице 4.

Распределение эпизодов ЦМВР по последнему значению результатов ПЦР ВГЖ за эпизод представлено в таблице 5.

Длительность наблюдения с момента достижения ремиссии ЦМВР в целом и в зависимости от развития ЦМВР отражена в таблице 6. В графе «рецидив» представлены данные об интервале до рецидива ЦМВР, когда рецидив произошел (количество эпизодов 23). В графе «цензурирование» показаны данные о времени наблюдения в тех эпизодах, после которых рецидива не было (количество эпизодов 58). В графе «всего» отражено время наблюдения всей группы (количество эпизодов 81).

Определение кумулятивной вероятности развития рецидива ЦМВР. Вероятность развития рецидива ЦМВР была максимальной в течение первых 8 недель после регистрации ремиссии. Шесть (26%) рецидивов раз-

Таблица 1. Распределение количества эпизодов ЦМВР в зависимости от возраста больных
Table 1. Distribution of cytomegalovirus retinitis (CMVR) episodes depending on the patient age

Возраст, годы Age, years	0–3	3–6	6–9	9–12	12–15	15–18	18–21
Количество эпизодов ЦМВР Number of CMVR episodes	25	20	10	11	6	4	5

Таблица 2. Распределение эпизодов ЦМВР по основному диагнозу
Table 2. Distribution of CMVR episodes by main diagnosis

Эпизоды ЦМВР CMVR episodes	Основное заболевание / Main disease		
	Онкогематологические заболевания Hematological malignancies	Иммунодефициты Immunodeficiencies	Аплазии кроветворения Hematopoietic aplasia
Количество эпизодов ЦМВР Number of CMVR episodes	45	21	15
Распределение эпизодов Episode distribution	55,6 %	25,9 %	18,5 %

Таблица 3. Распределение эпизодов ЦМВР по длительности**Table 3.** Distribution of CMVR episodes by duration

Длительность эпизода, недели Episode duration, weeks	0–4	4–8	8–12	12–16	16–20	20–24	24–28
Количество эпизодов Number of episodes	21	32	10	9	2	5	2

Таблица 4. Распределение эпизодов ЦМВР по концентрации ДНК ЦМВ во ВГЖ за эпизод**Table 4.** Distribution of episodes of CMVR according to the concentration of CMV DNA in the intraocular fluid per episode

Максимальное значение ПЦР ВГЖ за эпизод Maximum intraocular fluid PCR value per episode	0	0–1999	2000–9999	10 000–49 999	>50 000
Количество эпизодов Number of episodes	3	29	16	16	15

Таблица 5. Распределение эпизодов ЦМВР по последнему значению результатов ПЦР ВГЖ за эпизод**Table 5.** Distribution of CMVR episodes according to the last value of intraocular fluid polymerase chain reaction results for the episode

Последнее значение ПЦР ВГЖ за эпизод ЦМВР Latest intraocular fluid PCR value for the CMVR episode	Нет данных No data	0	Больше 0 (ненулевые значения) Greater than 0 (non-zero values)
Количество эпизодов Number of episodes	5	69	7
Распределение эпизодов Episode distribution	6,2 %	85,2 %	8,6 %

Таблица 6. Время наблюдения от ремиссии ЦМВР в целом и в зависимости от первого события**Table 6.** Observation time from remission of CMVR in general and depending on the first event

Время наблюдения от ремиссии ЦМВР до рецидива ЦМВР/цензурирования, в неделях Observation time from CMVR remission to CMVR relapse/censoring, in weeks	Рецидив ЦМВР (N = 23) Relapse of CMVR (N = 23)	Цензурирование (N = 58) Censoring (N = 58)	Всего (N = 81) Total (N = 81)
Медиана / Median (Q1; Q3)	7,0 (5,1; 8,1)	7,2 (3,4; 15,1)	7,0 (4,0; 14,7)
Среднее (СО) / Mean (SD)	10,9 (11,7)	10,1 (8,4)	10,3 (9,4)
Разброс / Range	3,1–46,0	1,0–34,7	1,0–46,0

Примечание: N — число больных; Q1, Q3 — первый и третий квартили; СО — стандартное отклонение.

Note: N — number of patients; Q1, Q3 first and third quartiles, SD standard deviation.

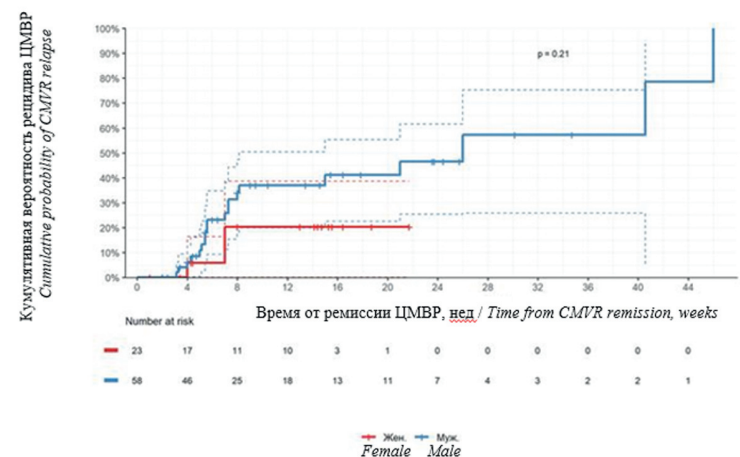
вилось в интервале 8–44 недели от констатации ремиссии.

Зависимость кумулятивной вероятности рецидива ЦМВР от пола. Группы мальчиков и девочек, вошедших в группу исследования, заметно отличались друг от друга по количеству больных и по срокам наблюдения. Кумулятивная вероятность развития рецидива ретинонекроза в группе девочек составила 20 % через 7 недель после достижения ремиссии и не увеличивалась в дальнейшем. Срок наблюдения в большинстве случаев составил минимум 16 недель с момента ремиссии. В группе мальчиков кумулятивная вероятность рецидива ЦМВР через 8 недель после ремиссии приближалась к отметке 40 %, к 60 % — через 26 недель и к 80 % — через 40 недель. Зависимость кумулятивной вероятности рецидива ЦМВР от пола больного представлена на рисунке 1.

Зависимость кумулятивной вероятности рецидива ЦМВР от возраста. Все больные были распределены на 4 группы: менее 2 лет, 2–4 года, 5–9 лет и более 10 лет. В младшей возрастной группе рецидивов не было, чаще всего рецидивы диагностированы

в старшей группе. Зависимость кумулятивной вероятности рецидива ретинонекроза от возраста представлена на рисунке 2.

Зависимость кумулятивной вероятности рецидива ЦМВР от основного диагноза. Больные были разделе-

**Рисунок 1.** Зависимость кумулятивной вероятности развития рецидива ЦМВР от пола**Figure 1.** Dependence of the cumulative probability of developing a relapse of CMVR on gender

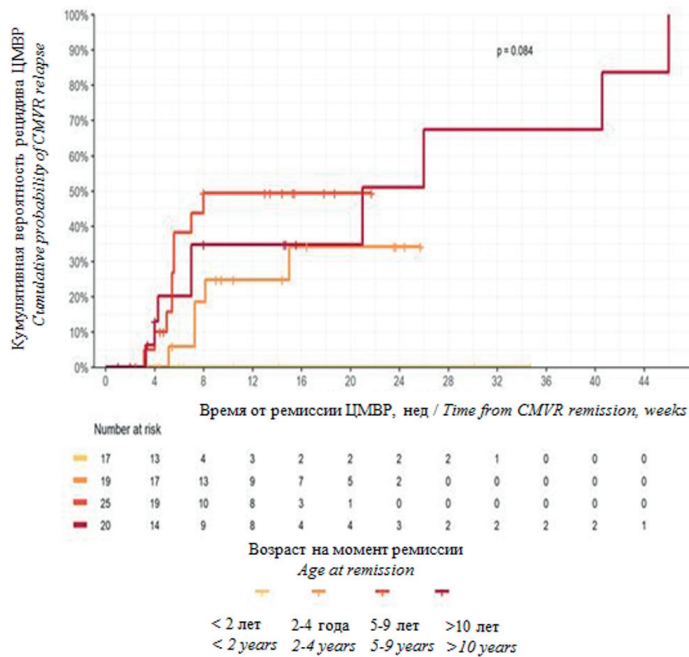


Рисунок 2. Зависимость кумулятивной вероятности развития рецидива ЦМВР от возраста

Figure 2. Dependence of the cumulative probability of developing a relapse of CMVR on age

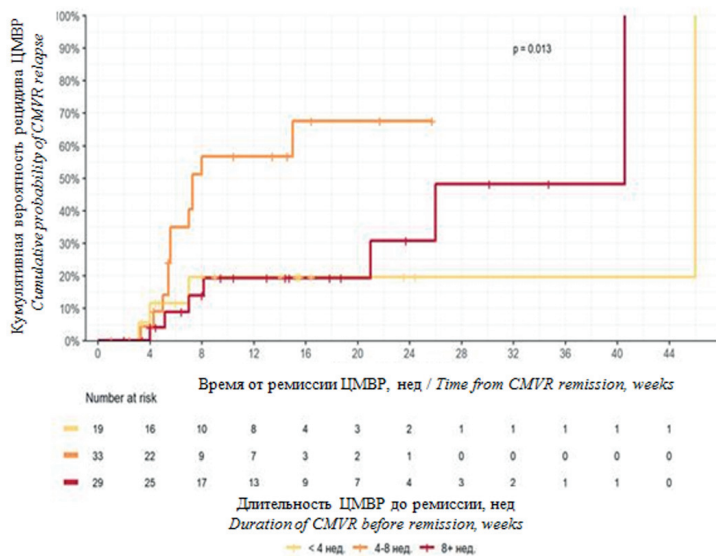


Рисунок 3. Зависимость кумулятивной вероятности развития рецидива ЦМВР от длительности его первого эпизода

Figure 3. Dependence of the cumulative probability of developing a relapse of CMVR retinitis on the duration of the first episode

ны на 3 группы по основному диагнозу: гемобласты, первичные иммунодефициты и анемии. В группе первичных иммунодефицитов рецидивов выявлено не было, офтальмологический мониторинг прекращали с 4-й по 24-ю неделю после достижения ремиссии. В группе гемобластозов рецидивы ЦМВР фиксировали с 3-й по 15-ю неделю. В группе больных с анемиями и иммунодефицитами наибольшее количество рецидивов диагностировано с 4-й по 44-ю неделю с момента наступления ремиссии ЦМВР.

Зависимость кумулятивной вероятности развития рецидива ЦМВР от интервала от начала лечения до достижения ремиссии. В зависимости от времени течения эпизода ЦМВР до достижения ремиссии больные были разделены на 3 группы: менее 4 недель, 4–8 недель и более 8 недель. Среди тех, у кого первый эпизод ЦМВР длился менее 8 недель, наибольшее количество рецидивов произошло с 3-й по 7-ю неделю после констатации ремиссии, и прекращение мониторинга было возможно с 8-й по 24-ю неделю после констатации ремиссии. В группе больных, у которых первый эпизод ЦМВР длился от 4 до 8 недель, рецидивы встречались чаще остальных. В группе больных с длительностью первого эпизода более 8 недель рецидивы происходили с 4-й по 25-ю неделю, и прекращение наблюдения было возможно с 9-й по 36-ю неделю от достижения ремиссии по первому эпизоду. Зависимость кумулятивной вероятности развития рецидива ЦМВР от длительности его первого эпизода представлена на рисунке 3.

Зависимость кумулятивной вероятности развития рецидива ЦМВР от максимального значения концентрации ДНК ЦМВ во ВГЖ. Больные были разделены на 2 подгруппы: больные, у которых максимальное количество копий ДНК ЦМВ во ВГЖ за первый эпизод ЦМВР превосходило 2000 копий ЦМВ/мл, и больные, у которых максимальное значение ПЦР ВГЖ было меньше. Зависимость кумулятивной вероятности развития рецидива ЦМВР от максимальных значений ПЦР ВГЖ в первом эпизоде представлена на рисунке 4.

Зависимость кумулятивной вероятности развития рецидива ЦМВР от значений ПЦР ВГЖ на момент прекращения ИВВ. Больные были разделены на 3 группы: 1 — больные, у которых нет информации о ПЦР ВГЖ и решения о прекращении или продолжении ИВВ проводились на основании результатов офтальмоскопии; 2 — больные, у которых на момент прекращения ИВВ была достигнута полная негативизация результатов ПЦР ВГЖ, 3 — больные, у которых этот параметр на момент окончания ИВВ оставался ненулевым. Через 5 недель после диагностики ремиссии в группе больных без результатов ПЦР ВГЖ кумулятивная вероятность рецидива ЦМВР составила 60%, с ненулевыми результатами — 50%, с нулевыми значениями на момент диагностики — 15%, однако статистической значимости эти различия не достигали. Больные из группы с нулевыми значениями находились под наблюдением дольше всех, и рецидивы фиксировались до 44-й недели после наступления ремиссии. Зависимость кумулятивной вероятности рецидива ЦМВР от значений ПЦР ВГЖ на момент диагностики ремиссии представлена на рисунке 5.

Для того чтобы определить вклад каждого из изученных факторов в риск развития рецидива ЦМВР, проведена оценка регрессии Кокса со следующими объясняющими переменными:

- возраст больного на момент достижения ремиссии ЦМВР, годы;
- длительность предшествовавшего эпизода ЦМВР, группы: до 4 недель, от 4 до 8 недель, 8 недель и больше;
- результат ПЦР ВГЖ на момент прекращения ИВВ, группы: 0, больше 0 и нет данных; в последнем случае решение о прекращении ИВВ принималось на основании офтальмологического осмотра;
- новая волна цитомегаловирусной виремии — это зависящая от времени переменная, принимающая значение 1, если в рассматриваемый момент после ремиссии ЦМВР у больного случилась новая волна инфекции, и 0 — в противном случае.

Стандартные ошибки кластеризованы по данным, полученным от каждого глаза по отдельности. Из включенного в оценку регрессии Кокса 81 эпизода в 22 случаях цензурированию или рецидиву предшествовало начало новой волны ЦМВ-инфекции, из них в 8 случаях случился рецидив ЦМВР, в остальных — до последнего визита больного повторного развития ЦМВР зафиксировано не было. Данные по времени от начала первой новой волны инфекции до рецидива ЦМВР/цензурирования представлены в таблице 7. В данной таблице представлены данные о времени наблюдения больных с момента верификации новой волны ЦМВ виремии. В графе «рецидив» представлены данные о времени, когда рецидив произошел. В графе «цензурирование» показаны данные о длительности наблюдения (до последней офтальмоскопии) у тех больных, у которых рецидива в течение периода наблюдения не развилось.

Результаты оценки регрессии Кокса представлены в таблице 8. В правом столбце показаны категории, явившиеся объектом исследования, и референтные категории. Во второй графе представлены данные соотношения рисков между этими категориями, а в третьей графе — уровень значимости полученных данных.

Таким образом, согласно данной модели наиболее сильно коррелировали с вероятностью развития рецидива более старший возраст больных, ненулевые значения ПЦР на ДНК ЦМВ во ВГЖ на момент констатации «офтальмологической» ремиссии ЦМВР и длительность эпизода ЦМВР 4–8 недель в сравнении с более и менее длительными эпизодами.

Обсуждение

В настоящей работе определена зависимость вероятности развития рецидива ЦМВР от возраста больного, его основного диагноза (гемобластоз, анемия, иммунодефицит), длительности предшествовавшего эпизода цитомегаловирусного ретинонекроза, количественного значения ПЦР ВГЖ на момент прекращения серии ИВВ противовирусных препаратов и от факта новой волны виремии, выявленной до рецидива ЦМВР.

Коэффициент риска развития рецидива ЦМВР, связанный с возрастом больного, определенный в резуль-

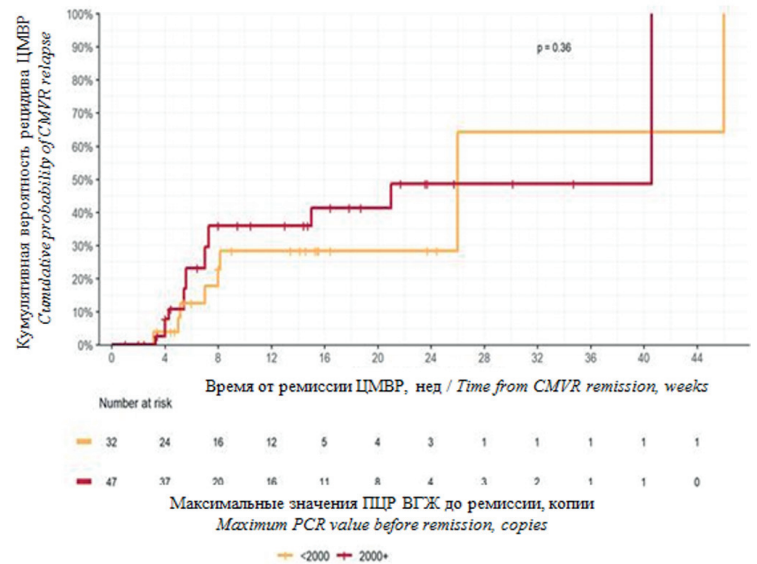


Рисунок 4. Зависимость кумулятивной вероятности развития нового эпизода ЦМВР от максимальных значений ПЦР ВГЖ в первом эпизоде

Figure 4. Dependence of the cumulative probability of developing a new episode of CMVR on the maximum values of PCR of the intraocular fluid in the first episode

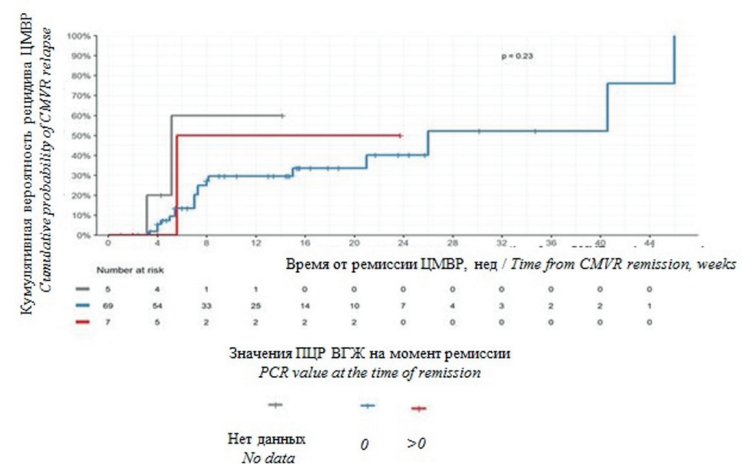


Рисунок 5. Зависимость кумулятивной вероятности рецидива ЦМВР от значений ПЦР ВГЖ на момент диагностики ремиссии

Figure 5. Dependence of the cumulative probability of CMVR relapse on the values of PCR of the intraocular fluid at the time of remission diagnosis

тате оценки регрессии Кокса, равняется 1,16, что можно интерпретировать как слабовыраженную прямую зависимость с учетом значения $p = 0,005$. Анализируя полученные данные, установлено, что выявленная зависимость от возраста связана с основным диагнозом больного, т.к. медиана возраста больных гемобластозами и анемиями намного превосходила медиану возраста больных с иммунодефицитами. У больных с иммунодефицитами не было выявлено ни одного рецидива ЦМВР.

При анализе коэффициента риска развития рецидива ЦМВР, связанного с результатами количественной ПЦР ВГЖ на момент окончания курса ИВВ противовирусных препаратов, оценивали те категории больных, у которых не было полной элиминации копий вируса из ВГЖ, и тех больных, у которых не было данных

Таблица 7. Данные по времени от начала первой новой волны цитомегаловирусной инфекции до рецидива ЦМВР / цензурирования
Table 7. Time data from the beginning of the first new wave of cytomegalovirus infection to the recurrence of CMVR / censorship

Интервал от первого дня ЦМВ-виремии до рецидива/цензурирования Time from the onset of the first episode of CMV-viremia to relapse/censoring	Рецидив ЦМВР в неделях (n = 23) CMVR relapse in weeks (n = 23)	Цензурирование в неделях (n = 58) Censoring in weeks (n = 58)
Медиана / Median (Q1; Q3)	7,3 (3,6; 28,6)	9,9 (7,2; 16,6)
Среднее (СО) / Mean (SD)	16,6 (17,4)	12,0 (7,0)
Разброс / Range	2,0–43,6	1,3–23,6

Примечание: N — число больных; Q1, Q3 — первый и третий квартили; СО — стандартное отклонение.
Note: N — number of patients; Q1, Q3 — first and third quartiles, SD — standard deviation.

Таблица 8. Результаты оценки регрессии Кокса
Table 8. Results of Cox regression estimation

Переменная (Референтная категория) Variable (Reference Category)	ОР (95 % ДИ) HR [95 % CI]	p
Возраст на момент ремиссии ЦМВР, лет Age at the time of remission, years	1,16 (1,05–1,29)	0,005
Наличие ДНК-ЦМВ во ВГЖ на момент ремиссии по данным офтальмоскопии. Нет данных. Референтная категория — 0 The presence of DNA CMV in HCV at the time of remission according to ophthalmoscopy. There is no data available. The reference category is 0	16,88 (1,92–148,27)	0,011
Длительность ЦМВР до ремиссии — 4–8 нед. Референтная категория — <4 нед. The duration of CMVR before remission is 4–8 weeks. The reference category is <4 weeks	8,14 (1,37–48,23)	0,021
Длительность ЦМВР до ремиссии 8+ нед. Референтная категория <4 нед. The duration of CMVR before remission is 8+ weeks. The reference category is <4 weeks	1,74 (0,33–9,20)	0,516
Новая волна цитомегаловирусной виремии — Да. Референтная категория — Нет A new wave of cytomegalovirus viremia — Yes. The reference category is not	1,03 (0,41–2,64)	0,043

Примечание: ОР — отношение рисков, ДИ — доверительный интервал.
Note: HR — hazard ratio, CI — confidence interval.

о вирусной нагрузке внутри глаза. Референтной категорией служила группа больных, у которых на момент прекращения серии ИВВ противовирусных препаратов ДНК-ЦМВ во ВГЖ более не определялась. Коэффициент риска развития рецидива у тех больных, у которых не проводили ПЦР в водянистой влаге, составил 16,88 при $p = 0,011$, а у больных с ненулевыми результатами этого исследования — 2,35 при $p = 0,045$. Данные результаты можно интерпретировать как значительное снижение вероятности рецидива ЦМВР при достижении отрицательных результатов ПЦР ВГЖ в реальном времени.

Для определения коэффициента риска развития ЦМВР, связанного с новой волной цитомегаловирусной виремии, исследуемой категорией стали больные, у которых была новая волна виремии после ремиссии ретинита, а референтной группой — те, у которых но-

вой волны не было. Коэффициент риска получился равным 1,03 при $p = 0,043$, что позволяет интерпретировать это как слабую положительную связь.

Принимая во внимание результаты проведенного анализа, можно утверждать, что основным патогенетическим механизмом, приводящим к рецидиву ЦМВР, является новый эпизод репликации ЦМВ, который находится в латентном состоянии в тканях сетчатки, а не «занос» вирионов в результате развития новой волны цитомегаловирусной виремии. Из результатов настоящей работы следует, что полная элиминация копий ЦМВ из ВГЖ приводит к значительному уменьшению вероятности рецидива ЦМВР. Реактивация ретинонекроза в результате новой волны цитомегаловирусной виремии является дополнительным патогенетическим механизмом, связанным с прохождением ЦМВ гематоретинального барьера.

Литература / References

1. Keijer W.J., Burger D.M., Neuteboom G.H., et al. Ocular complications of the acquired immunodeficiency syndrome. Focus on the treatment of cytomegalovirus retinitis with ganciclovir and foscarnet. Pharm World Sci. 1993;15(2):56–67. DOI: 10.1007/BF01874084.

2. Lu L.P., Fan M.C., Lau J.K., et al. Long-term follow-up of cytomegalovirus retinitis in non-HIV immunocompromised patients: Clinical features and visual prognosis. Am J Ophthalmol. 2016;165:145–53. DOI: 10.1016/j.ajoph.2016.03.015.

3. Jeon S., Lee W.K., Lee Y., et al. Risk factors for cytomegalovirus retinitis in patients with cytomegalovirus viremia after hematopoietic stem cell trans-

plantation. *Ophthalmology*. 2012;119(9):1892–8. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.03.032.

4. Kotton C.N., Kumar D., Caliendo A.M., et al.; Transplantation Society International CMV Consensus Group. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*. 2013;96(4):333–60. DOI: 10.1097/TP.0b013e31829df29d.

5. Ariza-Heredia E.J., Neshet L., Chemaly R.F. Cytomegalovirus diseases after hematopoietic stem cell transplantation: A mini-review. *Cancer Lett*. 2014;342(1):1–8. DOI: 10.1016/j.canlet.2013.09.004.

6. Mizushima D., Nishijima T., Gatanaga H., et al. Preemptive therapy prevents cytomegalovirus end-organ disease in treatment-naïve patients with advanced HIV-1 infection in the HAART era. *PLoS One*. 2013;8(5):e65348. DOI: 10.1371/journal.pone.0065348.

7. Voigt S., Michel D., Kershaw O., et al. Fatal reactivation of postnatal cytomegalovirus infection with rapid emergence of ganciclovir resistance in an infant after allogeneic stem cell transplantation. *J Clin Microbiol*. 2005;43(7):3551–4. DOI: 10.1128/JCM.43.7.3551-3554.2005.

8. Jabs D.A., Van Natta M.L., Kempen J.H., et al. Characteristics of patients with cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Am J Oph-*

thalmol. 2002;133(1):48–61. DOI: 10.1016/s0002-9394(01)01322-8.

9. Jacobson M.A., O'Donnell J.J., Brodie H.R., et al. Randomized prospective trial of ganciclovir maintenance therapy for cytomegalovirus retinitis. *J Med Virol*. 1988;25(3):339–49. DOI: 10.1002/jmv.1890250311.

10. Crumpacker C.S. Ganciclovir. *N Engl J Med*. 1996;335(10):721–9. DOI: 10.1056/NEJM199609053351007.

11. Drew W.L., Ives D., Lalezari J.P., et al. Oral ganciclovir as maintenance treatment for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. Syntex Cooperative Oral Ganciclovir Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333(10):615–20. DOI: 10.1056/NEJM199509073331002.

12. Teoh S.C., Ou X., Lim T.H. Intravitreal ganciclovir maintenance injection for cytomegalovirus retinitis: Efficacy of a low-volume, intermediate-dose regimen. *Ophthalmology*. 2012;119(3):588–95. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.09.004.

13. Singh S.R., Dogra M., Kaur S., et al. Spectrum of newly diagnosed cytomegalovirus retinitis in a developing country in the HAART era. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;28(1):119–25. DOI: 10.1080/09273948.2018.1538460.

14. Crippa F., Corey L., Chuang E.L., et al. Virological, clinical, and ophthalmologic features of cytomegalovirus retinitis after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2001;32(2):214–9. DOI: 10.1086/318447.

Информация об авторах

Першин Борис Сергеевич*, кандидат медицинских наук, офтальмолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: bpershin1984@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6481-8608>

Масчан Алексей Александрович, доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, заместитель генерального директора по научно-клинической работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: Aleksey.Maschan@fccho-moscow.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Смирнова Анна Борисовна, офтальмолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: anja03@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3585-7595>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 06.06.2025

Принята к печати: 01.09.2025

Information about the authors

Boris S. Pershin*, Cand. Sci. (Med.), ophthalmologist, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: bpershin1984@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6481-8608>

Alexei A. Maschan, Dr. Sci. (Med.), Professor, corresponding member of the RAS, Deputy Director, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: Aleksey.Maschan@fccho-moscow.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Anna B. Smirnova, ophthalmologist, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: anja03@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3585-7595>

* Corresponding author

Received 06 Jun 2025

Accepted 01 Sep 2025

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ МИЕЛОФИБРОЗОМ И ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИЕЙ С КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫМИ СИМПТОМАМИ В УСЛОВИЯХ РУТИННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Меликян А.Л.^{1*}, Суборцева И.Н.¹, Куликов С.М.¹, Чабаева Ю.А.¹, Гилязитдинова Е.А.¹, Новоселов К.П.², Князева Е.А.², Егорова А.С.², Степочкин И.С.², Королева Е.В.³, Сычева Т.М.⁴, Бельгесова В.П.⁴, Путинцева А.Ю.⁵, Сендерова О.М.⁶, Васильева И.В.⁷, Комарцева Е.Ю.⁸, Каплина А.А.⁸, Бахтина В.И.⁹, Михалев М.А.⁹, Черных Ю.Б.¹⁰, Паровичникова Е.Н.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация

² ГБУЗ «Новгородская областная клиническая больница», 173008, г. Великий Новгород, Российская Федерация

³ ГБУЗ Тверской области «Областная клиническая больница», 170036, г. Тверь, Российская Федерация

⁴ ГБУЗ «Астраханская областная Александрово-Мариинская клиническая больница», 414056, г. Астрахань, Российская Федерация

⁵ ГУЗ Омской области «Городская клиническая больница № 1 им. А.Н. Кабанова», 644112, г. Омск, Российская Федерация

⁶ ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», 664049, г. Иркутск, Российская Федерация

⁷ МБУ «Центральная городская больница № 7», 620137, г. Екатеринбург, Российская Федерация

⁸ ГБУ Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница», 344015, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

⁹ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, г. Красноярск, Российская Федерация

¹⁰ ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», 129110, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. В РФ недостаточно данных о подходах к терапии истинной полицитемии (ИП) и миелофиброза (МФ), а также нет информации по оценке эффективности лечения в рамках рутинной клинической практики.

Цель: изучить подходы к лечению больных МФ (первичным миелофиброзом (ПМФ), постполицитемическим миелофиброзом (ППМФ) и посттромбоцитомическим миелофиброзом (ПТМФ) и ИП) в рутинной клинической практике.

Материалы и методы. В многоцентровое неинтервенционное проспективное наблюдательное исследование были включены 2005 больных из 49 центров: ИП — 1019 (50,8 %), МФ — 986 (49,2 %) больных. Изучали пол, возраст, диагноз, продолжительность болезни, статус мутации гена JAK2 V617F, группы риска, качество жизни.

Результаты. Медиана возраста больных ИП составила 57 лет, МФ — 55 лет. У трети больных ИП гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга не проведено, при МФ трепанобиопсия менее чем в 10 % случаев не проводилась. При оценке риска тромботических осложнений ИП только 9,0 % больных отнесены к группе высокого риска, однако тромботические события зарегистрированы в 13,7 % случаев. В группу промежуточного-2 и высокого рисков отнесены 39,8 % больных с МФ по индексу IPSS и 27,0 % — по индексу DIPSS. Более чем в 80 % случаев больные получали гидроксикарабамид. У 76,9 % больных МФ был получен ответ при терапии руксолитинибом на сроке 60 мес., но в качестве терапии первой линии его получали только 30 больных МФ. В качестве терапии второй линии руксолитиниб получили 183 (18,6 %) больных МФ и 54 (5,3 %) больных ИП во всей исследуемой группе. При анализе продолжительности жизни более чем 2000 больных удалось оценить общую выживаемость (ОВ) и бессобытийную выживаемость (БСВ), близкие к эпидемиологическим оценкам, что свидетельствует о сохраняющейся сложности терапии больных. Доля больных МФ с прогрессирующим течением заболевания была сопоставима с долей больных, ответивших на терапию для всех препаратов, кроме терапии с руксолитинибом. Использование руксолитиниба позволило достичь ремиссии у большинства больных.

Заключение. Исследование позволило охарактеризовать результаты терапии и клинико-демографические особенности больных МПН. Существуют расхождения реальной клинической практики с алгоритмами диагностики и терапии, представленными в клинических рекомендациях.

Ключевые слова: миелопролиферативные новообразования, миелофиброз, истинная полицитемия, диагностические критерии, тромбоз, трепанобиопсия, таргетная терапия, выживаемость, многоцентровое исследование

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена при поддержке ООО «Новартис Фарма».

Для цитирования: Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Куликов С.М., Чабаяева Ю.А., Гилязитдинова Е.А., Новоселов К.П., Князева Е.А., Егорова А.С., Степочкин И.С., Королева Е.В., Сычева Т.М., Бельгесова В.П., Путинцева А.Ю., Сендерова О.М., Васильева И.В., Комарцева Е.Ю., Каплина А.А., Бахтина В.И., Михалев М.А., Черных Ю.Б., Паровичникова Е.Н. Лечение больных миелофиброзом и истинной полицитемией с конституциональными симптомами в условиях рутинной клинической практики в Российской Федерации. Гематология и трансфузиология. 2025; 70(3):320–335. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-3-320-335>

TREATMENT OF PATIENTS WITH MYELOFIBROSIS AND POLYSCYTHEMIA VERA WITH CONSTITUTIONAL SYMPTOMS IN ROUTINE CLINICAL PRACTICE IN THE RUSSIAN FEDERATION

Melikyan A.L.¹, Subortseva I.N.¹, Kulikov S.M.¹, Chabaeva Yu.A.¹, Gilyazitdinova E.A.¹, Novoselov K.P.², Knyazeva E.A.², Egorova A.S.², Stepochkin I.S.², Koroleva E.V.³, Sycheva T.M.⁴, Belgesova V.P.⁴, Putintseva A.Yu.⁵, Senderova O.M.⁶, Vasil'eva I.V.⁷, Komartseva E.Yu.⁸, Kaplina A.A.⁸, Bakhtina V.I.⁹, Mikhalev M.A.⁹, Chernykh Yu.B.¹⁰, Parovichnikova E.N.¹

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

² Novgorod Regional Clinical Hospital, 173008, Veliky Novgorod, Russian Federation

³ Regional Clinical Hospital, 170036, Tver, Russian Federation

⁴ Regional Clinical Hospital, 414056, Astrakhan, Russian Federation

⁵ City Clinical Hospital named after A.N. Kabanov, 644112, Omsk, Russian Federation

⁶ Irkutsk Regional Clinical Hospital, 664049, Irkutsk, Russian Federation

⁷ Central Municipal Hospital No. 7, 620137, Ekaterinburg, Russian Federation

⁸ Rostov Regional Clinical Hospital, 344015, Rostov-on-Don, Russian Federation

⁹ Krasnoyarsk State Medical University Named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, 660022, Krasnoyarsk, Russian Federation

¹⁰ M.F. Vladimirov Moscow Regional Research Clinical Institute, 129110, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. In the Russian Federation, there is insufficient data on approaches to the treatment of polycythemia vera (PV) and myelofibrosis (MF). There is also a lack of information on the assessment of treatment effectiveness in routine clinical practice.

Aim: to study treatment approaches for patients with MF (primary myelofibrosis (PMF), post-polycythemic myelofibrosis (PPMF), post-thrombocytopenic myelofibrosis (PTMF)) and PV in routine clinical practice.

Materials and methods. A multicenter, non-interventional, prospective observational study included 2005 patients from 49 centers: PV — 1019 (50.8 %), MF — 986 (49.2 %) patients. Gender, age, diagnosis, disease duration, mutation status of the JAK2 V617F gene, risk groups, and quality of life were analyzed.

Results. The median age of patients with PV was 57 years, MF — 55 years. In one third of PV patients, a histological examination of the bone marrow trepan biopsy was not performed; in MF, trepanobiopsy was not conducted in less than 10 % of cases. When assessing the risk of thrombotic complications in PV, only 9.0 % of patients were classified as high-risk, yet thrombotic events were reported in 13.7 % of cases. According to the IPSS index, 39.8 % of MF patients were classified as intermediate-2 and high-risk, while 27.0 % were classified by the DIPSS index. In more than 80 % of cases, patients received

hydroxycarbamide. 76.9 % of MF patients responded to ruxolitinib therapy for a period of 60 months, but only 30 MF patients received it as first-line therapy. Ruxolitinib was used as second-line therapy in 183 (18.6 %) MF patients and 54 (5.3 %) PV patients in the entire study group. Analysis of survival in over 2,000 patients allowed for the evaluation of overall survival (OS) and event-free survival (EFS), which are close to epidemiological estimates, indicating the persistent complexity of treating these patients. The proportion of MF patients with progressive disease was comparable to the proportion of patients who responded to therapy for all drugs except ruxolitinib. The use of ruxolitinib made it possible to achieve remission in most patients.

Conclusion. The study characterized treatment outcomes and clinical-demographic features of patients with MPN. Discrepancies exist between real-world clinical practice and the diagnostic and therapeutic algorithms presented in the clinical guidelines.

Keywords: myeloproliferative neoplasms, myelofibrosis, polycythemia vera, thrombosis, diagnostic criteria, trepanobiopsy, targeted therapy, treatment efficacy, survival, multicenter study

Conflict of Interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

Financial disclosure: the work was carried out with the support of Novartis Pharma LLC.

For citation: Melikyan A.L., Subortseva I.N., Kulikov S.M., Chabaeva Yu.A., Gilyazitdinova E.A., Novoselov K.P., Knyazeva E.A., Egorova A.S., Stepochkin I.S., Koroleva E.V., Sycheva T.M., Belgesova V.P., Putintseva A.Yu., Senderova O.M., Vasil'eva I.V., Komartseva E.Yu., Kaplina A.A., Bakhtina V.I., Mikhalev M.A., Chernykh Yu.B., Parovichnikova E.N. Treatment of patients with myelofibrosis and polycythemia vera with constitutional symptoms in routine clinical practice in the Russian Federation. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya)*. 2025; 70(3):320–335 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-3-320-335>

Введение

Классические миелопролиферативные новообразования (МПН) — истинная полицитемия (ИП), миелофиброз (МФ), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) объединены в группу редких гематологических клональных заболеваний с общими патогенетическими и клиническими характеристиками [1]. ИП протекает с высокими показателями гемоглобина и гематокрита, ЭТ — с тромбоцитозом. При этом оба заболевания характеризуются высоким риском серьезных сердечно-сосудистых тромботических событий и кровотечений, развитием МФ (вторичного или постполицитемического МФ (ППМФ), посттромбоцитемического МФ (ПТМФ)), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) или прогрессии с признаками миелодиспластического синдрома (МДС) [2]. Больные МФ, ИП или ЭТ имеют более высокий риск смерти по сравнению с общей популяцией [3]. К осложнениям МФ относят кровотечения, портальную гипертензию, появление очагов экстрамедуллярного гемопоэза. Бластный криз (БК) при МПН является терминальной стадией заболевания. Риск БК составляет 1–4% при ЭТ, 3–7% — при ИП и 9–13% — при ПМФ [1].

МПН могут длительно протекать бессимптомно [4]. Тромботические и геморрагические осложнения являются основными причинами инвалидизации и летальных исходов больных МПН. Независимо от нозологического варианта больные МПН страдают от большого количества симптомов, опосредованных заболеванием [1, 5]. Проявлениями заболевания могут быть микрососудистые симптомы (головная боль, головокружение, шум в ушах), системные проявления (усталость,

ночная потливость, бессонница, потеря веса и лихорадка, кожный зуд), спленомегалия с болями в животе, дискомфортом в левом подреберье, чувством раннего насыщения [1, 5]. Конституциональные симптомы, опосредованные МПН, оказывают выраженное негативное влияние на жизнь больных, приводят к заметному снижению производительности труда, трудностям в повседневной жизни и отношениях, связаны с эмоциональными проблемами, включая депрессию и тревогу [3, 6–12].

Инструментом для мониторинга клинических симптомов у больных МПН служит опросник МПН10, который представляет собой еженедельно заполняемую больным брошюру. Больному предоставляется возможность самостоятельно рассчитывать общий результат оценки симптомов. Применение опросника МПН10 имеет большое практическое значение: позволяет в условиях реальной клинической практики осуществлять мониторинг актуальных проблем больного на основании информации, полученной напрямую от него, использование данных опросника возможно для оценки клинического ответа на терапию [2–4].

В последние годы достигнуты значительные успехи в понимании основных генетических изменений, которые лежат в основе патогенеза МПН, в частности открыты мутации в генах *JAK2*, *MPL*, *CALR* [13–15]. Мутации приводят к активации пути сигнальных трансдукторов (JAK/STAT) и активаторов транскрипции, что ведет к неконтролируемой пролиферации и дифференцировке гемопоэтических клеток [16]. Мутации в генах определяют как клинические,

лабораторные особенности заболевания, так и прогноз, могут быть использованы как мишени для разработки лекарственных средств [4, 17, 18]. Мутацию в гене *JAK2* выявляют у 97 % больных ИП, 56 % — ЭТ, 50 % — ПМФ [13].

Тактика лечения базируется на определении индивидуального прогноза после установления точного нозологического варианта МПН. С целью оценки предполагаемой выживаемости при МФ используют такие индексы, как Международная прогностическая система оценки (IPSS), «динамическая» IPSS (DIPSS) или DIPSS-plus, оценка наличия конституциональных симптомов включена в данные прогностические индексы [13–15, 19–21]. В случаях ИП и ЭТ группу риска тромботических осложнений определяют по оценке таких критериев, как возраст, тромбозы в анамнезе, сердечно-сосудистые факторы риска [1–3, 22].

Единственным излечивающим методом лечения больных МФ является трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Учитывая значительный риск смертности, связанный с алло-ТГСК, ее применяют у больных МФ групп риска промежуточный-2 и высокий при отсутствии противопоказаний, обусловленных соматическим статусом больного, биологическими особенностями заболевания.

Появление руксолитиниба, ингибитора *JAK1/JAK2*, привело к изменению парадигмы лечения от паллиативной помощи, направленной на снижение риска тромботических осложнений, к воздействию на ключевое звено патогенеза и модификации самого заболевания. Контроль конституциональных симптомов, снижение влияния МПН на качество жизни рассматриваются как одна из основных целей лечения [4, 5].

Цель настоящего исследования — изучить подходы к лечению больных МФ (первичный МФ, ППМФ, ПТМФ) и ИП в рутинной клинической практике.

Материалы и методы

В многоцентровое неинтервенционное проспективное наблюдательное исследование были включены 2005 больных. Критериями включения были: письменное информированное согласие больного на участие в исследовании, возраст 18 лет и старше; больные, которым в соответствии с критериями ВОЗ 2016 [1] установлен диагноз МФ (в том числе МФ, развившийся как следствие ИП или ЭТ) или ИП, при которой требуется кровопускание для контроля гематокрита; больные, у которых общая оценка симптомов более 20 по опроснику МПН-10 [23] или у которых оценка хотя бы одного отдельного симптома составляла 5 и более баллов; больные без злокачественных новообразований и/или хронических заболеваний, значительно влияющих на качество жизни и ее ожидаемую продолжительность. Критериями исключения были: участие больного в каком-либо интервенционном кли-

ническом исследовании, любое состояние субъекта исследования, которое, по мнению врача-исследователя, могло препятствовать завершению исследования в соответствии с протоколом (неспособность подписать информированное согласие, наличие психических заболеваний, недееспособность и прочее). В исследовании приняли участие врачи из 100 центров в РФ, большинство больных (1885 (94 %)) были включены в исследование 49 центрами, в каждом из которых было включено более 10 больных.

Исследованием не были предусмотрены обязательные визиты больного к врачу-исследователю, данные собирали с помощью электронных форм индивидуальных регистрационных карт, которые заполняли при каждом визите больного к врачу-исследователю, но реже, чем один раз в 3–4 месяца. Исследование началось в декабре 2021 г., закрытие базы данных было произведено в ноябре 2023 г. При первоначальном внесении сведений документировали демографические характеристики больного, данные о фазе заболевания и прогностической группе риска, рассчитанные на основании результатов обследования ко времени установления диагноза. Во время повторных визитов регистрировали данные гематологического мониторинга, а также информацию о клиническом статусе, наличии жалоб и терапии, с указанием препаратов, их дозы. В рамках исследования предусматривался проспективный сбор данных о нежелательных явлениях. Вся информация в исследовательских центрах собиралась и вносилась в систему сбора данных непосредственно врачами — участниками проекта. Данные вносили в электронную индивидуальную регистрационную карту в режиме онлайн. Конфиденциальность больного обеспечивалась присвоением уникального идентификационного номера и тем, что адресная и паспортная информация о больном в систему сбора данных не вносилась.

Изучали пол, возраст, диагноз, продолжительность болезни, статус мутации гена *JAK2* V617F, группы риска (по системам IPSS, DIPSS, DIPSS+ у больных МФ и на основании шкалы оценки риска тромбозов у больных ИП). Качество жизни больных МФ и ИП изучали, основываясь на показателях: изменение выраженности симптомов заболевания, оцениваемых по шкале MPN-10, по сравнению с исходным значением в течение 2 лет в каждой группе терапии; изменение физического и психического здоровья, оцениваемых по опроснику EQ-5D [24], по сравнению с исходным значением в течение 2 лет в каждой группе терапии.

Статистический анализ. Осуществляли трансфер данных в статистический пакет SAS 9.4. Использовали методы описательной статистики, процедуры частотного и событийного анализа. Для оценок выживаемости применяли классические оценки Каплана — Майера, когда расчет временных интервалов начинали с момента включения в исследование. Время до целевого

события — это временной интервал в месяцах от даты установления диагноза до даты смерти больного по любой причине. Больные, у которых не наступило событие, были цензурированы датой завершения исследования либо датой последнего контакта с больным. Бессобытийную выживаемость (БСВ) оценивали по длительности временного интервала от даты диагноза до даты первого неблагоприятного события (прогрессия, смерть). При анализе выживаемости, свободной от неудач, время рассчитывали как длительность временного интервала от даты начала терапии до даты первого неблагоприятного события (прогрессия, смерть, переключение на следующую линию).

Временной интервал от даты установления диагноза до даты включения в исследование достаточно широк (медиана составила 39,7 мес., диапазон от 0 до 526,8 мес.), в связи с чем для получения несмещенных оценок общей выживаемости (ОВ) были сделаны соответствующие поправки на так называемые лево-обрезанные наблюдения. Использование этих поправок было необходимо для нивелирования смещения оценок выживаемости (эффекта «интервала гарантированного бессмертия»), обусловленного вероятным невключением в исследование больных с установленным диагнозом, но умерших или вышедших из под наблюдения до начала наблюдения [25].

Для совместного анализа частоты наступления ремиссии и ранних неблагоприятных событий (прогрессия, рецидивы) использовали методы оценки накопленной частоты и конкурирующих рисков. Наступление неблагоприятных событий при проведении терапии (прогрессия, смена терапии) исключает в дальнейшем наступление благоприятных (получение ответа) событий на этой же линии терапии, по этой причине проводили совместный анализ пар целевых событий как конкурирующих событий. Временной интервал до события отсчитывали от даты начала терапии до даты получения ответа, временной интервал до конкурирующего события отсчитывали от даты начала отсчета до наступления первого конкурирующего события: прогрессия без предшествующего ответа или смены терапии. Больные, у которых не произошли целевые или конкурирующие события, цензурировались по дате последнего контакта.

Результаты

Характеристика больных. На момент финального статистического анализа в базе исследования была информация о 2027 больных, 2005 из которых соответствовали всем критериям включения/исключения. Досрочно завершили исследование 185 больных (9,2%): в связи с летальным исходом — 82; по решению исследователя — 56; по причине потери связи с больным — 41; отклонение от протокола (начало участия в интервенционном исследовании) — 4; отзыв информированного согласия — 2. Медиана времени от установления ди-

агноза до включения в исследование составила 4 года для ИП, 5 лет — для МФ.

Диагноз ИП установлен у 1019 (50,8%), МФ — у 986 (49,2%) больных. Распределение больных в соответствии с вариантом МФ: ранняя стадия ПМФ у 381 (38,6%) больного, фиброзная стадия ПМФ — у 471 (47,8%), ППМФ — у 109 (11,1%) и ПТМФ — у 25 (2,5%). На момент установления диагноза медиана возраста у больных ИП была 57 лет (17–86), у МФ — 55 лет (от 16 до 91 года). Соотношение мужчины:женщины у больных ИП было 391:628 (38,4:61,6%), у больных МФ 332:654 (33,7:66,3%).

При ИП трепанобиопсия выполнена у 584 (57,3%) больных, не выполнена — у 338 (33,2%), данные о 97 (9,5%) больных не внесены в регистр. У больных МФ исследование костного мозга проведено у 907 (92%), не проведено — у 37 (3,8%), нет данных — у 42 (4,2%). В группе больных, включенных в исследование, молекулярно-генетический анализ был выполнен у 1848, не проводился — у 93, у 64 проводился, но информация не внесена. Среди больных ИП мутация V617F в гене *JAK2* обнаружена у 902 (88,5%), не обнаружена — у 40 (3,9%), информация не внесена — у 77 (7,6%). У больных ИП исследование на выявление мутации в экзоне 12 гена *JAK2* выполнено в 246 случаях: мутация обнаружена у 10 (4,1%) больных. У больных МФ мутация в V617F в гене *JAK2* выявлена у 669 (67,8%), не выявлена — у 207 (21%), информация не внесена — у 110 (11,2%).

Молекулярно-генетическое исследование с определением мутаций в гене *CALR* было проведено у 361 больного ПМФ. Мутации в гене *CALR* были определены у 89 больных МФ (24,6% от всех выполненных исследований). Мутация в гене *MPL* была выявлена в 16 случаях больных МФ. Аллельная нагрузка JAK2V617F, *CALR* отражает количество трансформированных клеток в исследованном образце. Исследование аллельной нагрузки JAK2V617F выполнено у 442 больных ИП, составив от 0 до 100% (медиана 35,0%); у 407 с МФ, и в данной группе аллельная нагрузка варьировала от 0,25 до 100% (медиана 34,6%). Аллельная нагрузка *CALR* была исследована у 20 больных и составила от 7 до 83% (медиана 39,5%). Таким образом, у 57,0% больных аллельная нагрузка не определялась.

Концентрация эритропоэтина в сыворотке крови у больных ИП была снижена, и это служило дифференциально-диагностическим критерием между ИП и вторичным эритроцитозом. Концентрация эритропоэтина был исследована у 56,0% больных. Спленомегалия на момент установления диагноза определялась у 789 больных (48,0%) ИП и 756 (76,7%) МФ.

У больных ИП и МФ отмечались артериальные и венозные тромбозы. Тромботические события в анамнезе или на момент установления диагноза были в 140 (13,7%) случаях у больных ИП, в 121 (12,3%) —

у больных МФ. У больных ИП выявляли тромбоз в системе портальных сосудов ($n = 28$), глубоких вен нижних конечностей ($n = 33$), инфаркт миокарда ($n = 31$), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) ($n = 48$). При МФ тромбоз портальных сосудов был зарегистрирован у 34 больных, глубоких вен нижних конечностей — у 25, инфаркт миокарда — у 32, ОНМК — у 30. У одного больного могло быть несколько тромботических событий. Кровотечения зарегистрированы в 44 (4,3%) случаях у больных ИП, в 87 (8,8%) — МФ.

Распределение больных ИП по группам риска в соответствии со шкалой R. Marchioli и соавт. [22] было следующим: низкий риск — 495 (48,6%) больных; промежуточный — 432 (42,4%); высокий — 92 (9,0%). Распределение больных по группам риска по шкале IPSS (у больных МФ): низкий — 270 (27,4%); промежуточный-1 — 323 (32,8%); промежуточный-2 — 240 (24,3%); высокий — 153 (15,5%) больных.

Получено следующее распределение больных МФ по группам риска по шкале IPSS [2, 13]: низкий риск — 270 (27,4%), промежуточный-1 — 323 (32,8%), промежуточный-2 — 240 (24,3%), высокий — 153 (15,5%) больных.

Распределение больных по группам риска по шкале DIPSS [2, 14] (у больных МФ): низкий — 267 (27,1%); промежуточный-1 — 453 (45,9%); промежуточный-2 — 223 (22,6%); высокий — 43 (4,4%) больных.

Распределение больных по группам риска по шкале DIPSS+ [2, 15, 20] (у больных МФ): низкий — 48 (25,9%) больных; промежуточный-1 — 45 (24,3%); промежуточный-2 — 48 (25,9%); высокий — 44 (23,9%). Для 801 (81,2%) больного группа риска по шкале DIPSS+ не была оценена.

Подходы к лечению больных ИП и МФ в рутинной клинической практике. Большинство больных, включенных в исследование, в качестве одной из линий терапии получали гидроксикарбамид. Во всей группе больных терапию гидроксикарбамидом проводили у 1626 (81,1%) больных, в группе ИП — у 846 (83,0%), в группе МФ — у 780 (80,5%). В качестве первой линии данный препарат получали 810 (79,5%) больных ИП и 710 (72,0%) больных МФ.

Препараты интерферона на различных этапах терапии получали 465 больных: 192 (18,8%) — с ИП, 273 (27,7%) — МФ. Интерферон альфа-2b в качестве терапии первой линии получали 114 (11,2%) больных ИП и 179 (18,2%) больных МФ.

Таргетную терапию ингибиторами JAK2 руксолитинибом получали 82 (8,1%) больных ИП и 296 (30,0%) больных МФ. В качестве терапии первой линии его получали только 30 (3,0%) больных МФ, в качестве терапии второй линии — 183 (18,6%) больных МФ. Терапию руксолитинибом в качестве второй линии получали 54 больных ИП.

Наиболее часто с целью симптоматической терапии больные получали антитромботические препараты: 556 (54,6%) больных ИП, 116 (11,8%) больных МФ. Противоподагрическую терапию получали 154 (15,1%) больных ИП и 116 (11,8%) больных МФ. Медикаментозное лечение анемии получали 17 (1,7%) больных ИП и 80 (8,1%) МФ.

При анализе длительности терапии, причин ее окончания получили смещенные и невалидные оценки из-за недостаточного заполнения информации по вторичным конечным точкам, в связи с чем анализ длительности терапии ИП и МФ и причин отмены в данной статье по результатам исследования не представлен.

Немедикаментозное лечение основного заболевания включало в себя спленэктомию — ее выполнили у 6 (0,06%) больных ИП и 34 (3,4%) — МФ. Облучение селезенки провели у 10 (1,0%) больных МФ. Аллотрансфузия выполнили у 2 больных МФ.

Эффективность терапии. В анализ выживаемости были включены 2005 больных (1019 ИП, 986 МФ). Было 82 случая летальных исходов: у 21 больного ИП и у 61 больного МФ. Цензурировано 1923 наблюдения (998 больных ИП; 925 больных МФ) (рис. 1).

На сроке 60 месяцев от даты установления диагноза ИП оценки ОВ с поправкой на лево-обрезанные наблюдения составили 95,3%, на сроке 120 мес. — 86,2%. Оценки ОВ с поправкой на лево-обрезанные для МФ составили 77,8 и 64,8%.

На сроке 60 мес. от даты установления диагноза ИП БСВ с поправкой на лево-обрезанные наблюдения составила 93,5%, на сроке 120 мес. — 81,1%. На сроке 60 мес. от даты установления диагноза МФ БСВ с поправкой на лево-обрезанные наблюдения составила 69,9%, на сроке 120 мес. — 55,2%.

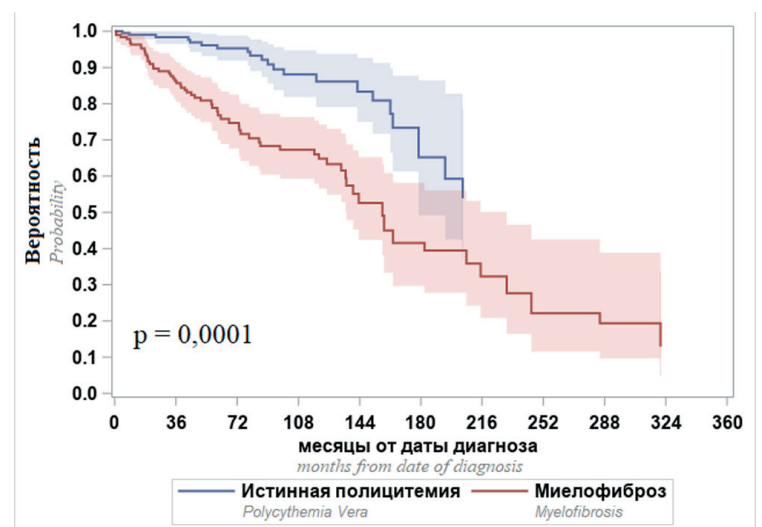
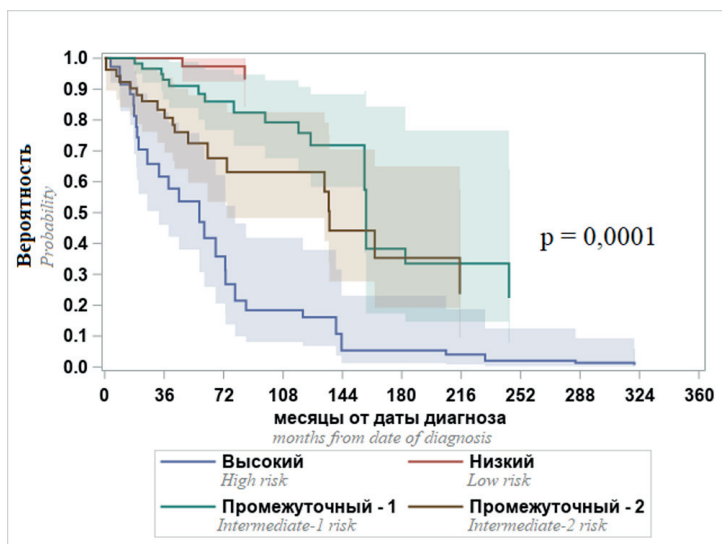
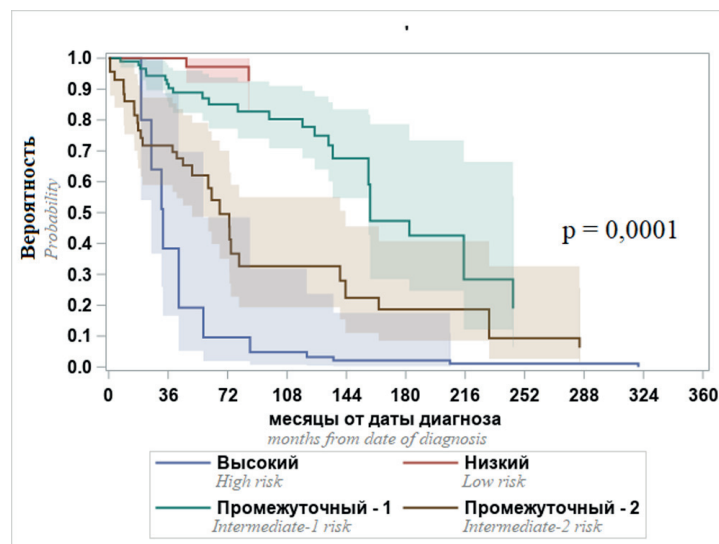


Рисунок 1. Общая выживаемость с использованием оценок Каплана — Майера с поправкой на лево-обрезанные наблюдения

Figure 1. Overall survival using Kaplan-Meier estimates adjusted for left-truncated observations



А/А



Б/В

Рисунок 2. Общая выживаемость с использованием оценок с поправкой на лево-обрезанные наблюдения в зависимости от риска по шкале IPSS (А) и риска по шкале DIPSS (Б) на момент установления диагноза

Figure 2. Overall survival using estimates adjusted for left-truncated observations according to IPSS risk (A) and DIPSS risk (B) at diagnosis

Дополнительно проанализирована зависимость ОВ от группы риска по шкале IPSS и группы риска по шкале DIPSS на момент установления диагноза (рис. 2).

ОВ с поправкой на лево-обрезанные наблюдения больных из группы высокого риска по шкале IPSS на сроке 120 мес. составила 16,1%, из группы промежуточного-1 риска — 75,8%, из группы промежуточного-2 риска — 56,8%. ОВ с поправкой на лево-обрезанные наблюдения больных из группы высокого риска по шкале DIPSS на сроке 120 мес. составила 3,2%, из группы промежуточного-1 риска — 77,8%, из группы промежуточного-2 риска — 32,6% (рис. 2).

Для анализа оценки результатов терапии в зависимости от типа терапии стартовой точкой отсчета временного интервала была дата включения в исследование.

Среди больных, включенных в регистр, 1450 (67%) получили 1 линию терапии, 359 (18%) — 2 линии терапии, 110 (5%) терапию не получали или информация о ней не была известна, 196 (10%) больных получили 3 и более линий терапии. Временной интервал от даты начала терапии первой линии до даты включения в исследование составил 0 до 526,8 мес. (медиана 37,5 мес.). Медиана времени от даты установления диагноза до даты начала терапии составила 0,03 месяца.

Оценка показателей БСВ и выживаемости, свободной от неудач, была проведена только для терапии первой линии в рамках программной терапии. В анализ были включены следующие события: 143 случая прогрессии (34 больных ИП, 109 больных МФ), 31 случай смерти (20 больных МФ, 11 больных ИП). Цензурировано 1721 наблюдение (898 больных ИП, 823 больных МФ).

На сроке 60 мес. от даты установления диагноза ИП оценки БСВ с поправкой на лево-обрезанные наблюдения составили 93,5%, на сроке 120 мес. — 81,1%. На сроке 60 мес. от даты установления диагноза МФ оценки БСВ с поправкой на лево-обрезанные наблюдения составили 69,9%, на сроке 120 мес. — 55,2%.

На сроке 60 мес. от даты установления диагноза оценки выживаемости, свободной от неудач, больных ИП составила 73,1%, на сроке 120 мес. — 50,1%. На сроке 60 мес. от даты установления диагноза стандартные оценки выживаемости, свободной от неудач, больных МФ составили 37,5%, на сроке 120 мес. — 20,3%. Оценки выживаемости, свободной от неудач, больных ИП и МФ значительно различались (рис. 3).

Проанализированы БСВ и выживаемость, свободная от неудач, в зависимости от терапии первой линии в группах больных ИП и МФ. Группы формировали по первому назначенному препарату (рис. 4 и 5).

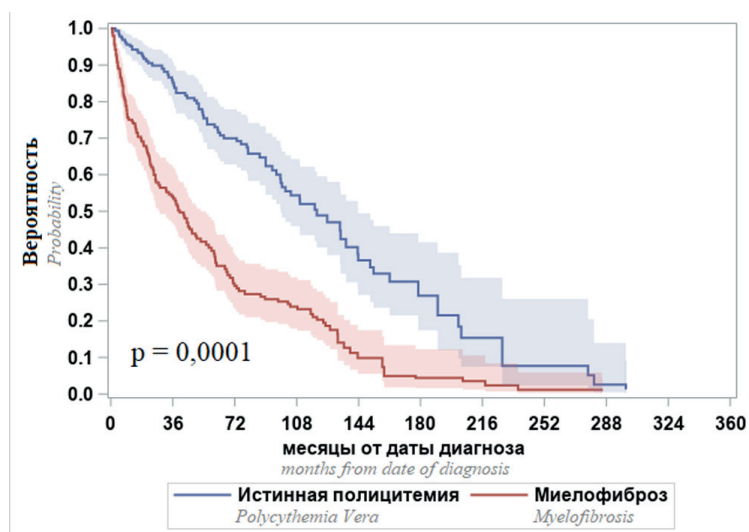


Рисунок 3. Выживаемость, свободная от неудач, от момента установки диагноза в зависимости от диагноза

Figure 3. Failure-free survival at diagnosis depending on diagnosis

БСВ больных ИП, получавших гидроксикарбамид в качестве стартовой терапии, на сроке 60 мес. составила 92,0%, на сроке 120 мес. — 73,7%; для больных, получавших интерфероны в качестве стартовой терапии, — 93,7 и 93,7% соответственно. Выживаемость, свободная от неудач, для больных ИП, получавших гидроксикарбамид в качестве стартовой терапии, на сроке 60 мес. составила 76,8%, на сроке 120 мес. — 47,6%; для больных, получавших интерфероны в качестве стартовой терапии, — 52,8%.

БСВ больных МФ, получавших гидроксикарбамид в качестве стартовой терапии, на сроке 60 мес. составила 68,8%, на сроке 120 мес. — 47,6%; для больных, получавших интерферон альфа-2b в качестве стартовой терапии, — 74,3 и 68,6% соответственно. Выживаемость, свободная от неудач, больных МФ, получавших гидроксикарбамид в качестве стартовой терапии, на сроке 60 мес. составила 31,3%, на сроке 120 мес. — 12,1%; для больных, получавших интерферон альфа-2b в качестве стартовой терапии, — 47,3 и 29,4% соответственно. Таким образом, не обнаружено значимых различий в оценке выживаемости больных МФ в зависимости от препарата.

На рисунках 6 и 7 представлены оценки накопленных частот получения ответа в зависимости от терапии первой линии, а также оценки накопленных частот получения ответа и конкурирующих событий (получение ответа и прогрессии/смены терапии), поставленные друг на друга, для каждого вида терапии при ИП и МФ.

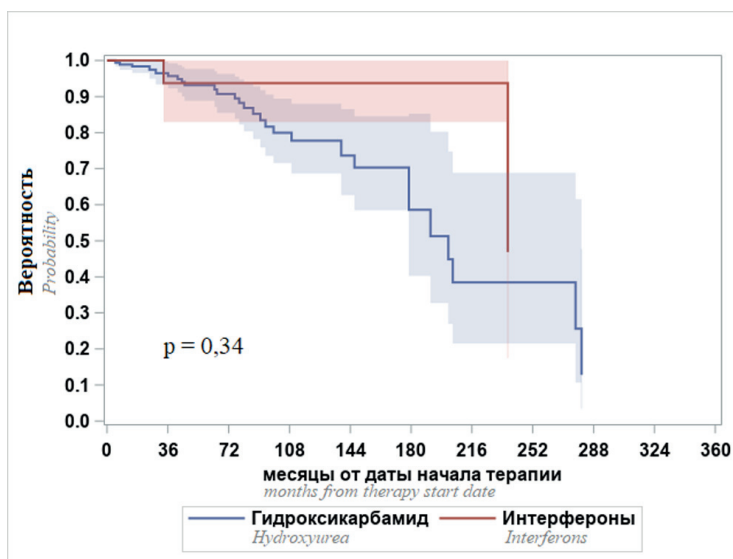
Накопленная частота ответов для больных ИП на сроке 60 мес. составила 58,1%, на сроке 120 месяцев — 67,2%. Накопленная частота ответов для больных ИП, получавших гидроксикарбамид, составила на сроке 60 мес. 57,9%, на сроке 120 мес. — 68,0%; на интерфероне — 60,3 и 63,1% соответственно.

Накопленная частота ответов для больных МФ на сроке 60 мес. составила 37,0%, на сроке 120 мес. — 42,9%. Накопленная частота ответов для больных МФ, получавших гидроксикарбамид, составила на сроке 60 мес. 34,2%, на сроке 120 мес. — 40,1%; на интерфероне — 43,4 и 48,4% соответственно; на других препаратах — 43,4% на сроке 60 мес., на руксолитинибе — 76,9% на сроке 60 мес. Доля больных МФ с прогрессирующим течением заболевания была сопоставима с долей больных, ответивших на терапию для всех препаратов, кроме терапии с руксолитинибом. Использование руксолитиниба позволило достичь ремиссии у большинства больных.

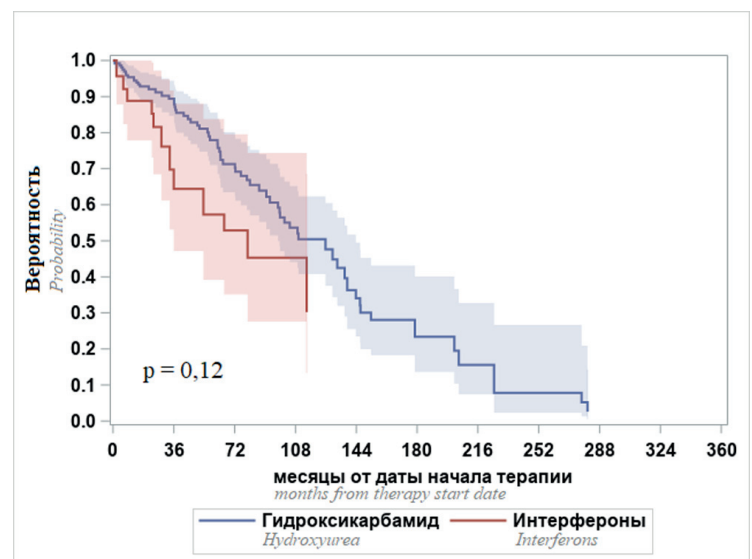
Обсуждение

Многоцентровое наблюдательное проспективное клиническое исследование больных с МФ и ИП с конституциональными симптомами в условиях рутинной клинической практики в России позволило выявить существующие проблемы диагностики и лечения, получить представление о клинико-демографических характеристиках больных.

В настоящее время разработаны подходы к дифференциальной диагностике и лечению больных Rh-негативными МПН. Несмотря на внедрение в клиническую практику клинических рекомендаций [2, 3], врачи сталкиваются с трудностями на этапах установления диагноза, определения тактики лечения. В России рекомендовано устанавливать диагноз ИП, МФ в соответствии с критериями ВОЗ 2017 г. [2, 3]. Критерии диагностики ВОЗ 2024 существенно не изменены [26]. Установление диагноза, а также проведение дифференциальной диагностики основываются на оценке клинических, морфологических и молекулярно-генетических признаков. Требуется проведение лабораторных исследований периферической крови, патоморфологи-



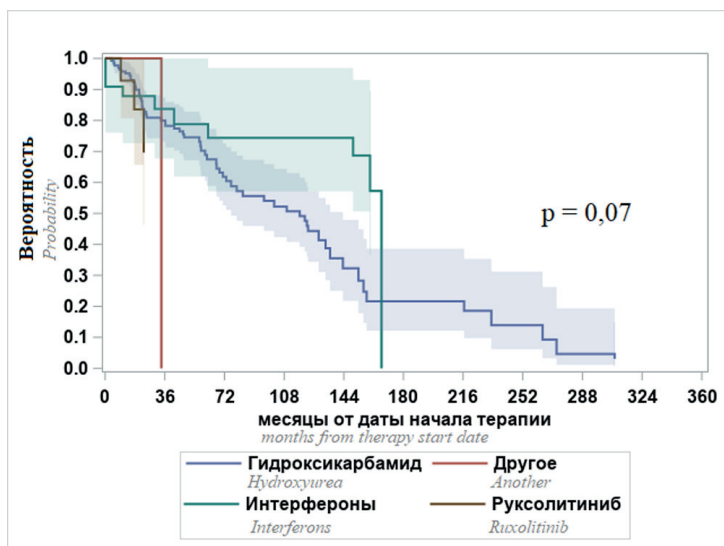
А/А



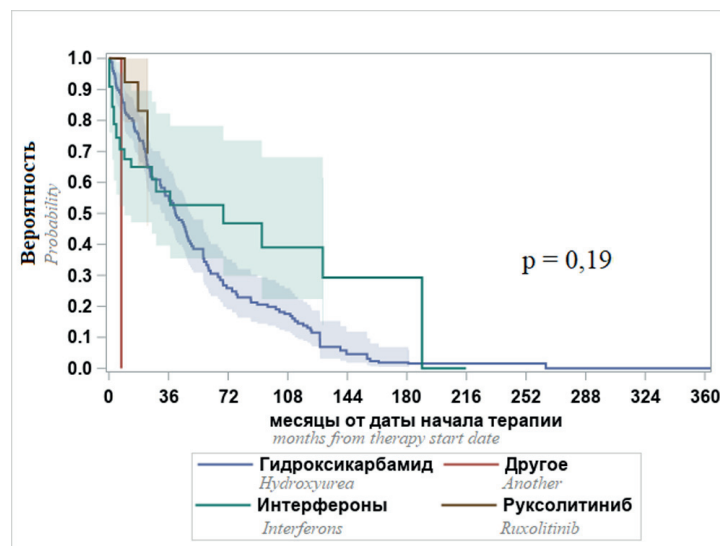
Б/В

Рисунок 4. Бессобытийная выживаемость (А) и выживаемость, свободная от неудач, (Б) больных ИП в зависимости от препарата

Figure 4. Event-free survival (A) and failure-free survival (B) of patients with PV depending on the drug



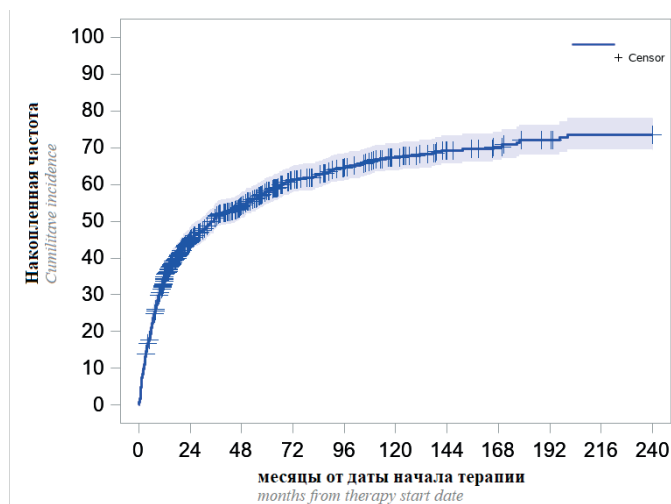
А/А



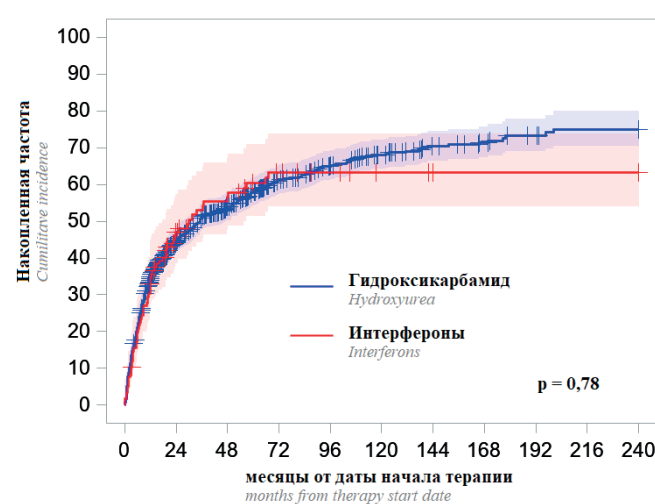
Б/В

Рисунок 5. А — бессобытийная выживаемость больных МФ в зависимости от терапии первой линии, Б — выживаемость, свободная от неудач, больных МФ в зависимости от терапии первой линии

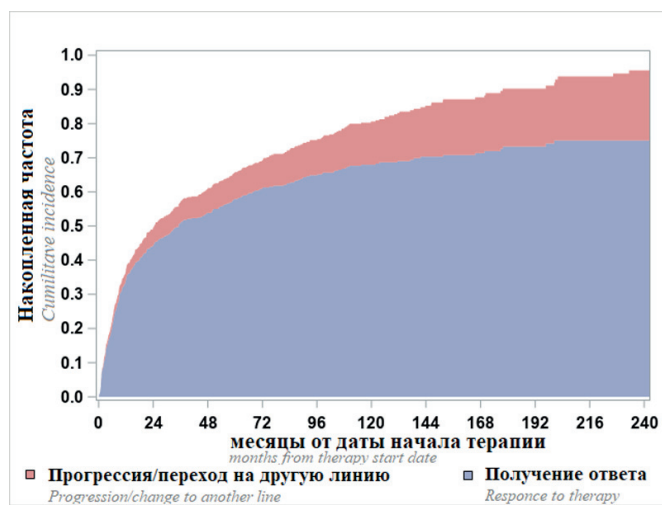
Figure 5. A — event-free survival of patients with MF depending on first-line therapy, B — failure-free survival of patients with MF depending on first-line therapy



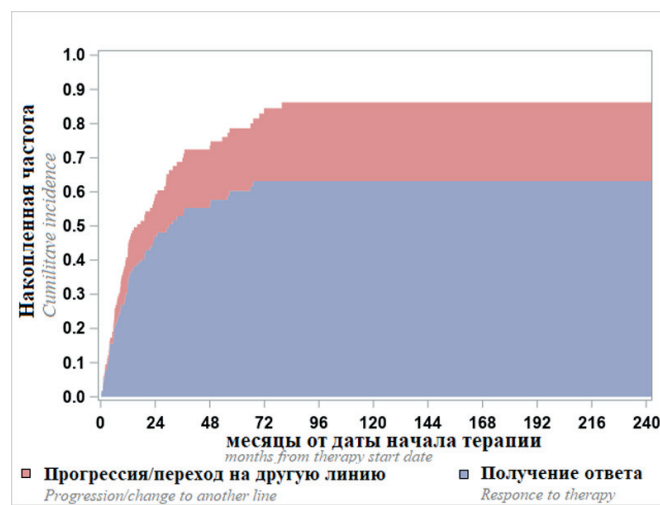
А/А



Б/В



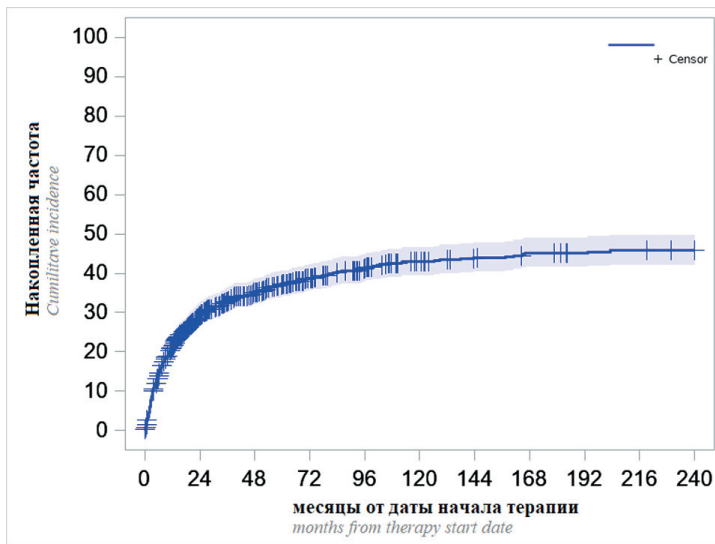
В/С



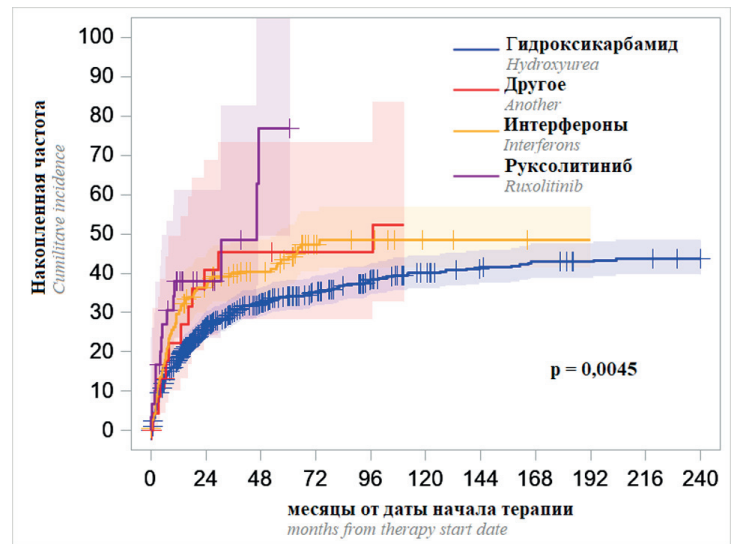
Г/Д

Рисунок 6. Накопленная частота получения ответа для больных ИП (А), накопленная частота получения ответа для больных ИП в зависимости от терапии первой линии (Б), накопленная частота получения ответа и конкурирующих событий при терапии гидроксикарбамидом (В), интерфероном (Г)

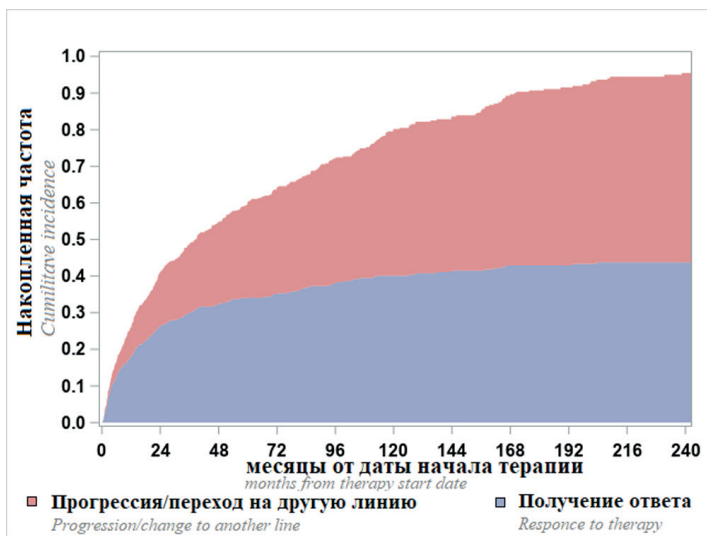
Figure 6. Cumulative response rate for patients with PV (A), cumulative response rate for patients with PV depending on first-line therapy (B), cumulative response rate and competing events with hydroxycarbamide (C), interferon (D)



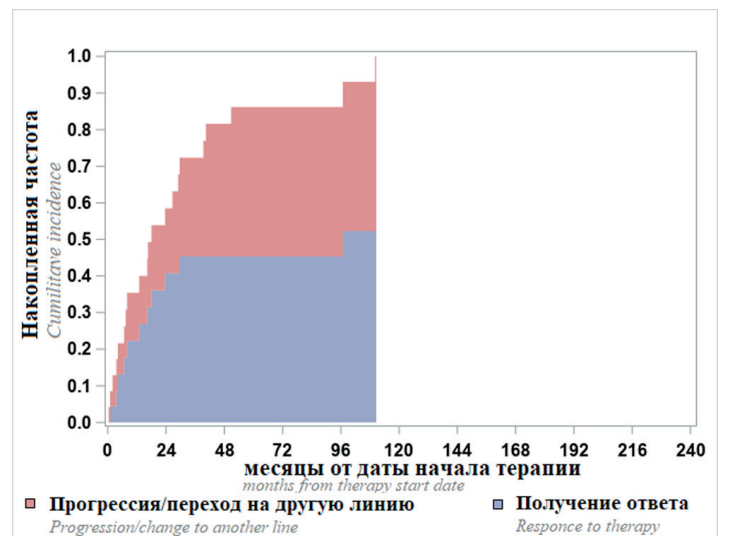
А/А



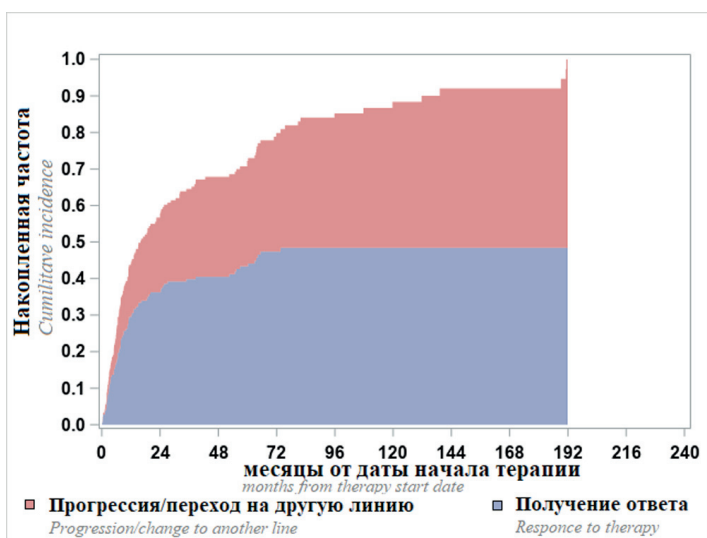
Б/В



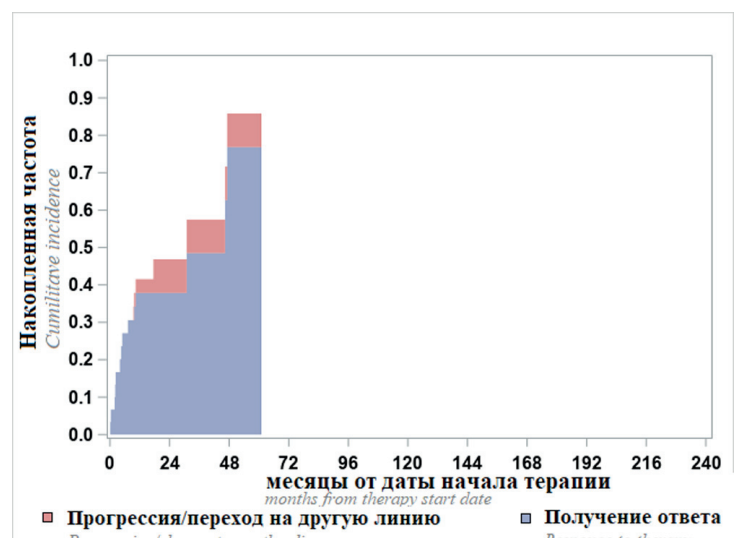
В/С



Г/Д



Д/Е



Е/Ф

Рисунок 7. Накопленная частота получения ответа для больных МФ (А), накопленная частота получения ответа для больных МФ в зависимости от терапии первой линии (Б), оценки накопленных частот получения ответа и конкурирующих событий на гидроксикарбамиде (В), интерфероне (Г), других препаратах (Д), руксолитиниб (Е)
Figure 7. Cumulative response rates for patients with MF (A), cumulative response rates for patients with MF depending on first-line therapy (B), estimates of cumulative response rates and competing events for hydroxycarbamide (C), interferon (D), other drugs (E), and ruxolitinib (F)

ческое исследование костного мозга, а также проведение молекулярно-генетических анализов.

По возрасту большинство больных, включенных в исследование, относится к социально активной части населения, что определяет актуальность необходимости сохранения их трудоспособности и качества жизни. Медиана возраста больных ИП составила 57 лет, МФ — 55 лет, что соответствует данным международных регистров с включением большого числа больных. Согласно международным данным медиана возраста этих больных — 58 лет (от 47 до 66 лет) [27].

Существенную проблему представляет некорректная диагностика МПН. По мнению экспертов [21, 28], в 30–40% случаев диагноз МПН устанавливается не в соответствии с критериями ВОЗ. Согласно результатам проведенного клинического исследования в реальной клинической практике на территории РФ строгое соблюдение требований диагностики МПН не выполняется в полной мере. Наибольшая сложность сохраняется в проведении гистологического исследования трепанобиоптата костного мозга, которое является обязательным для установления нозологического варианта Rh-негативного МПН [1]. У трети больных ИП данное исследование не проведено, при МФ трепанобиопсия менее чем в 10% случаев не проводилась либо данные не были предоставлены. Данная ситуация может быть связана как с отсутствием навыков проведения манипуляции, так и с недостаточным вниманием к нозологии ИП гематологов в реальной клинической практике. Определение концентрации эндогенного эритропоэтина является малым диагностическим критерием для ИП, однако определение концентрации эритропоэтина крови для диагностики ИП проводилось немногим более чем у половины исследуемой группы больных, что свидетельствует о недостаточной доступности исследования в регионах.

Хотя при оценке риска тромботических осложнений ИП оказалось, что большая доля больных имели благоприятный прогноз, поскольку только 9% были отнесены к группе высокого риска, однако тромботические события были зарегистрированы у 13,74% больных ИП. Это требует разработки новых методов прогнозирования, профилактики и мониторинга тромботических осложнений у больных МПН.

Согласно наиболее часто используемым шкалам оценки прогноза больных, включающих факторы, достоверно влияющие на выживаемость больных ПМФ [13, 19], в группу промежуточного-2 и высокого рисков отнесены 39,8% больных с МФ по индексу IPSS и 27,0% — по индексу DIPSS. По данным исследования, проведенного F. Cervantes и соавт. [13, 14], 51% больных ПМФ имели благоприятный прогноз (группы низкого и промежуточного-1 риска), 49% больных — неблагоприятный прогноз, что соответствует полученным оценкам распределения по группам риска больных МФ в российской популяции.

Оценку индивидуального прогноза больных МФ, согласно индексу DIPSS+, провели только у 18,9% (185) больных. Согласно DIPSS+ неблагоприятным прогностическим критерием служит наличие цитогенетических аберраций [20]. Проведение стандартного цитогенетического исследования не всегда доступно.

Основная цель лекарственной терапии МФ и ИП заключается в сдерживании прогрессии заболевания и лечении конституциональных симптомов. В подавляющем большинстве случаев больные получали гидроксикарбамид: более чем в 80% во всей исследуемой группе (в группе ИП — 83,33%, в группе МФ — 79,96%). Широкое назначение гидроксикарбамида можно объяснить его доступностью и низкой стоимостью.

Таргетная терапия руксолитинибом оказывает модифицирующее действие на течение заболевания. У 76,9% больных МФ был получен ответ при терапии руксолитинибом на сроке 60 мес. Однако в качестве терапии первой линии его получали только 30 больных МФ, тогда как в группу промежуточного-2 и высокого рисков отнесены 393 (39,8%) больных МФ по индексу IPSS и 266 (27,0%) — по индексу DIPSS. Именно для больных данных групп риска руксолитиниб в большинстве случаев имеет показание в первой линии терапии [2, 3]. В качестве терапии второй линии руксолитиниб получили 183 (18,6%) больных МФ, что также не соответствует выявленной потребности в его назначении. Терапию руксолитинибом в качестве второй линии получали 54 (5,3%) больных ИП, тогда как по литературным данным среди больных ИП, получавших гидроксикарбамид, резистентность к данному виду терапии распространена до 32,2% в популяции, а непереносимость — до 17,7% [29]. Таким образом, можно было ожидать более широкого назначения руксолитиниба больным ИП в качестве второй линии терапии.

При анализе немедикаментозных методов лечения обращали на себя внимание случаи спленэктомии при ИП. Данное вмешательство было связано с экстренными состояниями по типу подкапсульного кровоизлияния в селезенку, нагноением очагов инфаркта селезенки, коррекцией портальной гипертензии. Снижение количества спленэктомий по сравнению с данными 2013 г. с 10% [30] до 3,45% в настоящем исследовании можно связать с появлением таргетного препарата руксолитиниба, доказавшего свою эффективность для уменьшения размеров селезенки.

Одним из методов оценки эффективности проводимой терапии у больных ИП и МФ является определение аллельной нагрузки, однако более чем у половины больных данный анализ не проводился.

При анализе продолжительности жизни более чем 2000 больных удалось получить ОВ и БСВ, близкие к эпидемиологическим оценкам, что свидетельствует о сохраняющейся сложности терапии больных.

Несмотря на существующий выбор вариантов циторедуктивной терапии, включая таргетную, отмечается значительное снижение десятилетней ОВ больных обеих групп.

Доля больных МФ с прогрессирующим течением заболевания была сопоставима с долей больных, ответивших на терапию всеми препаратами, кроме терапии с руксолитинибом при МФ (анализ выполнен для первой линии терапии). Это подтверждает необходимость дифференцированного подхода к назначению циторедуктивной и таргетной терапии при МПН.

Таким образом, многоцентровое наблюдательное проспективное клиническое исследование по изучению подходов к лечению больных МФ и ИП с конституциональными симптомами в условиях рутинной клинической практики в России позволило охарактеризовать результаты терапии и клинικο-демографические особенности 2005 взрослых больных с МПН. Существуют расхождения реальной

клинической практики с алгоритмами диагностики и терапии, представленными в клинических рекомендациях.

Благодарность. Авторы благодарны участникам исследования: Меньшаковой С.Н., Андреевской Е.А., Савриловой А.М., Гаврилей Д.Д., Крапивницкой Л.А., Касимовой Т.Ю., Костылевой М. Б., Ольховик Т.И., Сырцевой Е.Б., Волошину С.В., Ефремовой Е.В., Лагута В.С., Клиторченко Т.Ю., Прокопцевой Ю.С., Соколовой И.С., Шелеховой Т.В., Шерстневу Д.Г., Шавель Ю.А., Рыбиной О.В., Ивлевой О.В., Галайко М.В., Сафоновой Л.С., Чудиновой Ж.Е., Грачевой Т.С., Максимова А.С., Ильясову Р.К., Диановой О.А., Мейке Г.А., Фроловой М.В., Бражкиной Т.И., Олексива А., Куликовой Л.Н., Рогачковой Е.Н., Сухановой Д.С., Конорева М.Ф., Архиповой Н.В., Позинной М.Г., Климову В.С., Шеиной И.П., Димову Г.П., Куртову И.В., Меньшаковой С.Н.

Литература

1. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R., et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127(20):2391–405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
2. Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) (редакция 2020 г.) Клиническая онкогематология. 2021;14(2):262–98. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-262-298.
3. Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) (редакция 2018 г.) Гематология и трансфузиология. 2018;3:275–315. DOI: 10.25837/HAT.2019.51.88.001.
4. Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Шуваев В.А. и др. Современный взгляд на диагностику и лечение классических Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний. Клиническая онкогематология. 2021;14(1):129–37. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-129-137.
5. Ионова Т.И., Андреевская Е.А., Бабич Е.Н. и др. Актуальные аспекты качества жизни у пациентов с классическими Ph-негативными миелопролиферативными новообразованиями в Российской Федерации: обсуждение результатов национальной наблюдательной программы МПН-КЖ-2020. Клиническая онкогематология. 2022;15(2):176–97. DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-176-197.
6. Langlais B.T., Mazza G.L., Kosiorek H.E., et al. Validation of a Modified Version of the Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score. *J Hematol*. 2021;10(5):207–11. DOI: 10.14740/jh914.
7. Rungjirajittanon T., Owattanapanich W., Ungprasert P., Ruchutrakool T. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of thrombosis and bleeding at diagnosis of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *BMC Cancer*. 2019;19(1):184. DOI: 10.1186/s12885-019-5387-9.
8. Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Суханова Г.А. Тромбогеморрагические осложнения у больных Ph-негативными миелопролиферативными заболеваниями. Кровь. 2014;2(18):21–5.
9. Танашян М.М., Кузнецова П.И., Суборцева И.Н. и др. Хроническая и острая цереброваскулярная патология при Ph-негативных миелопролифе-

References

1. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R., et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127(20):2391–405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
2. Melikyan A.L., Kovrigina A.M., Subortseva I.N., et al. National Clinical recommendations for diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis) (Edition 2020). *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2021;14(2):262–98 (In Russian). DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-262-298.
3. Melikyan A.L., Kovrigina A.M., Subortseva I.N., et al. National Clinical recommendations for diagnosis and therapy of Ph-negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis) (Edition 2018). *Gematologiya i transfusiologiya*. 2018;3:275–315 (In Russian). DOI: 10.25837/HAT.2019.51.88.001.
4. Melikyan A.L., Subortseva I.N., Shuvaev V.A., et al. Current View on Diagnosis and Treatment of Classical Ph-Negative Myeloproliferative Neoplasms. *Clinical oncohematology. Klinicheskaya onkogematologiya*. 2021;14(1):129–37 (In Russian). DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-129-137.
5. Ionova T.I., Andreevskaya E.A., Babich E.N., et al. Current Quality-of-Life Aspects in Patients with Classical Ph-Negative Myeloproliferative Neoplasms in the Russian Federation: Overview of the Outcomes of the National Observational Program MPN-QoL-2020. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2022;15(2):176–97 (In Russian). DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-176-197.
6. Langlais B.T., Mazza G.L., Kosiorek H.E., et al. Validation of a Modified Version of the Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score. *J Hematol*. 2021;10(5):207–11. DOI: 10.14740/jh914.
7. Rungjirajittanon T., Owattanapanich W., Ungprasert P., Ruchutrakool T. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of thrombosis and bleeding at diagnosis of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *BMC Cancer*. 2019;19(1):184. DOI: 10.1186/s12885-019-5387-9.
8. Melikyan A.L., Subortseva I.N., Sukhanova G.I., Thrombohemorrhagic complications of patients with Ph negative MPDS. *Krov*. 2014;2(18):21–5 (In Russian).
9. Tanashyan M.M., Kuznetsova P.I., Subortseva I.N., et al. Chronic and acute cerebrovascular pathology in patients with Ph-negative myeloproliferative dis-

- ративных заболеваниях. Гематология и трансфузиология. 2016;61(3):146–50. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-3-146-150.
10. Танашян М.М., Кузнецова П.И., Суборцева И.Н., Меликян А.Л. Клинические особенности цереброваскулярной патологии при Ph-негативных миелопролиферативных заболеваниях. Клиническая фармакология и терапия. 2016;25(5):54–7.
 11. Sukhanova G.A., Melikyan A.L., Vakhrusheva M.V., et al. Treatment of portal thrombosis in patients with myeloproliferative neoplasms: a single-institution experience. *Blood*. 2014;124:5098. DOI: 10.1182/blood.V124.21.5098.5098.
 12. Суханова Г.А., Вахрушева М.В., Колосова Л.Ю. и др. Опыт лечения портальных тромбозов препаратом «Антитромбин III» у пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями. Тромбоз, гемостаз и реология. 2014;58(2):44–52.
 13. Cervantes F. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2009;113(13):2895–901. DOI: 10.1182/blood-2008-07-170449.
 14. Cervantes F., Vannucchi A.M., Morra E., et al. Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) predicts progression to acute myeloid leukemia in primary myelofibrosis. *Blood*. 2010;116(15):2857–8. DOI: 10.1182/blood-2010-06-293415.
 15. Gangat N., Caramazza D., Vaidya R., et al. DIPSS Plus: A Refined Dynamic International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis That Incorporates Prognostic Information From Karyotype, Platelet Count, and Transfusion Status. *J Clin Oncol*. 2011;29(4):392–7. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.244.
 16. Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Галстян Г.М. и др. Протокол дифференцированного посиндромного лечения больных первичным миелофиброзом. В книге: Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М., 2018:777–802.
 17. Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Протокол дифференцированной терапии молодых больных истинной полицитемией и эссенциальной тромбоцитемией. В книге: Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М., 2018:825–44.
 18. Ломаиа Е.Г., Сиordia Н.Т., Сендерова О.М. и др. Ранний ответ и отдаленные результаты терапии миелофиброза руксолитинибом: многоцентровое ретроспективное исследование в 10 центрах Российской Федерации. Клиническая онкогематология. 2020;13(3):335–45. DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-3-335-345.
 19. Passamonti F., Cervantes F., Vannucchi A.M., et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood*. 2009;115(9):1703–8. DOI: 10.1182/blood-2009-09-245837.
 20. Gangat N., Caramazza D., Vaidya R., et al. DIPSS plus: a refined dynamic international prognostic scoring system for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol*. 2011;29(4):392–7. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.2446.
 21. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Миелопролиферативные новообразования. СПб.: Литтерра, 2016. 298 с.
 22. Marchioli R., Finazzi G., Landolfi R., et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2224–32. DOI: 10.1200/JCO.2005.07.062.
 23. Emanuel R.M., Dueck A.C., Geyer H.L., et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. *J Clin Oncol*. 2012;30(33):4098–103. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.3863.
 - eases. *Gematologiya I Transfusiologiya*. 2016;61(3):146–50 (In Russian). DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-3-146-150.
 10. Tanashyan M.M., Kuznetsova P.I., Subortseva I.N., Melikyan A.L. Clinical features of cerebrovascular pathology in Ph-negative myeloproliferative diseases. *Klinicheskaya Farmakologiya I Terapiya*. 2016;25(5):54–7 (In Russian).
 11. Sukhanova G.A., Melikyan A.L., Vakhrusheva M.V., et al. Treatment of portal thrombosis in patients with myeloproliferative neoplasms: a single-institution experience. *Blood*. 2014;124:5098. DOI: 10.1182/blood.V124.21.5098.5098.
 12. Sukhanova G.A., Vakhrusheva M.V., Kolosova L.Yu., et al. Experience of treating portal thrombosis with Antithrombin III in patients with chronic myeloproliferative diseases. *Thrombosis, hemostasis and rheology*. 2014; 58(2):44–52. (In Russian).
 13. Cervantes F. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2009. 113(13). 2895–901. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-170449>
 14. Cervantes F., Vannucchi A.M., Morra E., et al. Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) predicts progression to acute myeloid leukemia in primary myelofibrosis. *Blood*. 2010;116(15):2857–8. DOI: 10.1182/blood-2010-06-293415.
 15. Gangat N., Caramazza D., Vaidya R., et al. DIPSS Plus: A Refined Dynamic International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis That Incorporates Prognostic Information From Karyotype, Platelet Count, and Transfusion Status. *J Clin Oncol*. 2011;29(4):392–7. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.244.
 16. Melikyan A.L., Subortseva I.N., Galstyan G.M., et al. Protocol for differentiated syndrome-based treatment of patients with primary myelofibrosis In the book: Diagnostic algorithms and treatment protocols for blood system diseases. Ed. Savchenko V.G. Moscow. 2018:777–802 (In Russian).
 17. Melikyan A.L., Subortseva I.N. Protocol of differentiated therapy of young patients with true polycythemia and essential thrombocythemia. In the book: Diagnostic algorithms and treatment protocols for diseases of the blood system. Ed Savchenko V.G. Moscow. 2018:825–44 (In Russian).
 18. Lomaia E.G., Siordiya N.T., Senderova O.M., et al. Early Response and Long-Term Outcomes of Ruxolitinib Therapy in Myelofibrosis: Multicenter Retrospective Study in 10 Centers of the Russian Federation. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2020;13(3):335–45 (In Russian). DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-3-335-345.
 19. Passamonti F., Cervantes F., Vannucchi A.M., et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood*. 2009;115(9):1703–8. DOI: 10.1182/blood-2009-09-245837.
 20. Gangat N., Caramazza D., Vaidya R., et al. DIPSS plus: a refined dynamic international prognostic scoring system for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol*. 2011;29(4):392–7. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.2446.
 21. Abdulkadyrov K.M., Shuvaev V.A., Martynkevich I.S. Myeloproliferative neoplasms. Saint Petersburg: Litterra, 2016. 298 p. (In Russian).
 22. Marchioli R., Finazzi G., Landolfi R., et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2224–32. DOI: 10.1200/JCO.2005.07.062.
 23. Emanuel R.M., Dueck A.C., Geyer H.L., et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. *J Clin Oncol*. 2012;30(33):4098–103. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.3863.

24. Balestroni, G., Bertolotti, G. EuroQol-5D (EQ-5D): an instrument for measuring quality of life. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2012;78(3):155–9. DOI: 10.4081/monaldi.2012.121.
25. Klein J.P., Moeschberger M.L. *Survival analysis: techniques for censored and truncated data.* — Springer Science & Business Media, 2006.
26. World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours. 5th ed. Edited by WHO Classification of Tumors Editorial Board. IARC Press 2024, Part A. P. 40–52.
27. Shallis R.M., Wang R., Davidoff A., et al. Epidemiology of the classical myeloproliferative neoplasms: The four corners of an expansive and complex map. *Blood Rev.* 2020;42:100706. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100706.
28. Orphanet. Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. In: Orphanet Report Series, Rare Diseases Collection. Ed.: C. Gonthier. 2011. P. 13.
29. Jentsch-Ullrich K., Eberhardt J., Zeremski V., et al. Characteristics and treatment of polycythemia vera patients in clinical practice: a multicenter chart review on 1476 individuals in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2016;142:2041–9. DOI: 10.1007/s00432-016-2209-1.
30. Меликян А.Л., Колосова Л.Ю., Соколова М.А. и др. Роль спленэктомии при лечении больных миелофиброзом. *Терапевтический архив.* 2013;85(8):69–76.

Информация об авторах

Меликян Анаит Левоновна*, доктор медицинских наук, заведующая отделением стандартизации методов лечения гематологических заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2119-3775>
e-mail: anoblood@mail.ru

Суборцева Ирина Николаевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела диагностики и лечения заболеваний системы крови ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: smkulikov@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9045-8653>

Куликов Сергей Михайлович, кандидат технических наук, начальник информационно-технического отдела ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: smkulikov@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0384-1537>

Чабаяева Юлия Александровна, кандидат технических наук, заместитель заведующего информационно-техническим отделом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: uchabaeva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8044-598X>

Гиязитдинова Елена Александровна, гематолог отделения стандартизации методов лечения гематологических заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: lenagil@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3883-185X>

24. Balestroni, G., Bertolotti, G. EuroQol-5D (EQ-5D): an instrument for measuring quality of life. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2012;78(3):155–9. DOI: 10.4081/monaldi.2012.121.
25. Klein J.P., Moeschberger M.L. *Survival analysis: techniques for censored and truncated data.* Springer Science & Business Media, 2006.
26. World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours. 5th ed. Edited by WHO Classification of Tumors Editorial Board. IARC Press 2024, Part A. P. 40–52.
27. Shallis R.M., Wang R., Davidoff A., et al. Epidemiology of the classical myeloproliferative neoplasms: The four corners of an expansive and complex map. *Blood Rev.* 2020;42:100706. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100706.
28. Orphanet. Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. In: Orphanet Report Series, Rare Diseases Collection. Ed.: C. Gonthier. 2011. P. 13.
29. Jentsch-Ullrich K., Eberhardt J., Zeremski V., et al. Characteristics and treatment of Polycythemia Vera patients in clinical practice: a multicenter chart review on 1476 individuals in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2016;142:2041–9. DOI: 10.1007/s00432-016-2209-1.
30. Melikjan A.L., Kolosova L.Yu., Sokolova M.A., et al. Role of splenectomy in the treatment of myelofibrosis. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2013;85(8):69–76 (In Russian).

Information about the authors

Anahit L. Melikyan*, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Standardization of Treatment Methods, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: anoblood@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2119-3775>

Irina N. Subortseva, Cand. Sci. (Med.), researcher, hematologist, department of standardization and treatment methods, National Medical Research Center for Hematology
e-mail: soubortseva@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9045-8653>

Sergey M. Kulikov, Cand. Sci. (Tech.), Head of the Information and Analysis Department, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: kulikov.s@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6288-7570>

Yulia A. Chabaeva, Cand. Sci. (Tech.), Senior Researcher, Information and Analysis Department, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: chabaeva.y@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8044-598X>

Elena A. Gilyazitdinova, hematologist, Department of Standardisation of Treatment Methods, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: gilyazitdinova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3883-185X>

Новоселов Константин Павлович, гематолог ГБУЗ «Новгородская областная клиническая больница»,
e-mail: gematolog53@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6265-8340>

Князева Елена Алексеевна, гематолог ГБУЗ «Новгородская областная клиническая больница»,
e-mail: elenaknyazeva2014@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1240-5542>

Егорова Александра Сергеевна, гематолог ГБУЗ «Новгородская областная клиническая больница»,
e-mail: Alexvasilyeva19@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8478-2756>

Степочкин Илья Сергеевич, гематолог ГБУЗ «Новгородская областная клиническая больница»,
e-mail: rammfanstep@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7642-2387>

Королева Елена Владимировна, гематолог ГБУЗ «Областная клиническая больница»,
e-mail: s-e-v-86@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8992-4255>

Сычева Татьяна Михайловна, заведующая гематологическим отделением ГБУЗ «Астраханская областная Александрo-Мариинская клиническая больница»,
e-mail: texnolyze@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3224-702X>

Бельгесова Валерия Петровна, гематолог гематологического отделения ГБУЗ «Астраханская областная Александрo-Мариинская клиническая больница»,
e-mail: missis.zhigareva@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2359-2665>

Путинцева Анастасия Юрьевна, гематолог ГБУЗ Омской области «Городская клиническая больница № 1 им. А.Н. Кабанова»,
e-mail: solirispng@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7552-4816>

Сендерова Ольга Михайловна, кандидат медицинских наук, гематолог ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница»,
e-mail: o_senderova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3382-3284>

Васильева Ирина Валерьевна, гематолог городского гематологического центра МБУ «Центральная городская больница № 7», г. Екатеринбург,
e-mail: horinova82@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0001-6597-4752>

Комарцева Елена Юрьевна, заведующая отделением гематологии ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Ростовской области,
e-mail: elenakomarceva@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8952-2643?lang=en>

Konstantin P. Novoselov, hematologist, Novgorod Regional Clinical Hospital,
e-mail: gematolog53@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6265-8340>

Elena A. Knyazeva, hematologist, Novgorod Regional Clinical Hospital,
e-mail: elenaknyazeva2014@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1240-5542>

Alexandra S. Egorova, hematologist, Novgorod Regional Clinical Hospital,
e-mail: Alexvasilyeva19@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8478-2756>

Ilya S. Stepochkin, hematologist, Novgorod Regional Clinical Hospital,
e-mail: rammfanstep@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7642-2387>

Elena V. Koroleva, hematologist, Tver Regional Clinical Hospital,
e-mail: s-e-v-86@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8992-4255>

Tatyana M. Sycheva, Head of Hematology Department, Aleksandro-Mariinsky Regional Clinical Hospital,
e-mail: texnolyze@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3224-702X>

Valeria P. Belgesova, hematologist, Department, Aleksandro-Mariinsky Regional Clinical Hospital,
e-mail: missis.zhigareva@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2359-2665>

Anastasia Yu. Putintseva, hematologist, Omsk region City Clinical Hospital named after A.N. Kabanov.
e-mail: solirispng@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7552-4816>

Olga M. Senderova, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Irkutsk Regional Clinical Hospital,
e-mail: o_senderova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3382-3284>

Irina V. Vasil'eva, hematologist, Central Municipal Hospital No. 7, Ekaterinburg,
e-mail: horinova82@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0001-6597-4752>

Elena Yu. Komartseva, Head of Hematology Dept, Rostov Regional Clinical Hospital, Chief specialist of the Ministry of Health of the Rostov Region,
e-mail: elenakomarceva@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8952-2643?lang=en>

Каплина Анна Анатольевна, гематолог ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница»,
e-mail: kaplina.a@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7351-6719?lang=ru>.

Бахтина Варвара Ивановна, ассистент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: doctor.gem@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6465-9942>

Михалев Михаил Алексеевич, гематолог, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: Orix-mma@ya.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3485-9134>

Черных Юлия Борисовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения клинической гематологии и иммунотерапии, доцент кафедры гематологии и клинической трансфузиологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»,
e-mail: yulia_chernih@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7271-1560>

Паровичникова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: director@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 17.04.2025

Принята к печати: 01.09.2025

Anna A. Kaplina, hematologist, Rostov Regional Clinical Hospital,
e-mail: kaplina.a@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7351-6719?lang=ru>.

Varvara I. Bakhtina, Assistant of the Department of Hospital Therapy and Immunology with a course of PE, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky,
e-mail: doctor.gem@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6465-9942>

Michael A. Mikhalev, hematologist, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky,
e-mail: Orix-mma@ya.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3485-9134>

Yulia B. Chernykh, Senior Researcher, Clinical Hematology and Immunotherapy Dept, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute,
e-mail: yulia_chernih@mail.ru;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7271-1560>

Elena N. Parovichnikova, Dr. Sci. (Med.), CEO, National Medical Research Center for Hematology
e-mail: parovichnikova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

*** Corresponding author**

Received 17.04.2025

Accepted 01 Sep 2025

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ТРОМБОЦИТОВ У ДЕТЕЙ ПРИ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ТРОМБОЦИТЕМИИ И ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИИ

Полохов Д.М.^{1*}, Игнатова А.А.¹, Краличкин П.В.¹, Пшонкин А.В.¹, Богданов А.В.¹, Полетаев А.В.¹, Пантелеев М.А.^{1,2,3}, Жарков П.А.¹, Сметанина Н.С.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

² ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» Российской академии наук, 109029, г. Москва, Российская Федерация

³ Факультет физики ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», 119991, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Тромбозы и кровоточивость являются частыми осложнениями эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ) и истинной полицитемии (ИП). Морфофункциональные нарушения тромбоцитов при этих состояниях изучены недостаточно.

Цель: изучить морфофункциональные характеристики тромбоцитов при ЭТ и ИП.

Материалы и методы. В исследование включены 39 больных младше 18 лет с установленным диагнозом ЭТ ($n = 26$) или ИП ($n = 13$). Контроль составили 40 здоровых детей. Оценивали проявления ишемических и геморрагических симптомов, гепатомегалии и/или спленомегалии. Изучали тромбоциты с использованием метода проточной цитометрии (ПЦ) с активацией смесью аналогов тромбина и коллагена. Измеряли активность фактора фон Виллебранда.

Результаты. В зависимости от наличия и типа драйверной мутации все больные были разделены на 3 группы. В первую группу вошли 16 больных с тройной негативной (triple-negative, TN) формой ЭТ. Вторую группу составили 15 больных с JAK2 драйверной мутацией и диагнозами ИП или ЭТ. В третью группу вошли 8 больных с CALR драйверной мутацией и диагнозом ЭТ. Количество тромбоцитов было выше в группе TN при сравнении с группой JAK2 ($p = 0,005$) и не отличалось между группами TN и CALR ($p = 0,98$). Гепатомегалия наблюдалась у 36 % больных, спленомегалия — у 56 %. Приобретенный синдром Виллебранда развился у 64 % больных. Симптомы ишемии и/или кровоточивости наблюдались у 54 % больных. По результатам ПЦ размер неактивированных тромбоцитов был уменьшен во всех группах больных при сравнении с контрольной группой ($p \leq 0,01$). Уменьшение размера тромбоцитов при активации было менее выражено в группах JAK2 и CALR ($p \leq 0,0015$) при сравнении с контролем. Гранулярность тромбоцитов была снижена в группах TN и CALR ($p \leq 0,01$) при сравнении с контролем. Морфологические нарушения тромбоцитов в виде повышения их гранулярности относительно размера клеток были выявлены у 58 % больных. Уменьшение количества CD42b на мембране тромбоцитов вследствие отщепления и интернализации было достоверно ослаблено во всех группах больных ($p \leq 0,01$). Экстернализация CD61 на поверхность мембраны тромбоцитов при активации была ослаблена во всех группах больных ($p \leq 0,02$). В группах JAK2 и CALR объем/количество плотных гранул тромбоцитов были достоверно снижены в покое ($p \leq 0,02$), а при активации дегрануляция плотных гранул была ослаблена ($p < 0,001$) при сравнении с контролем.

Заключение. При ЭТ/ИП у детей и подростков выявлены общие морфофункциональные нарушения тромбоцитов (уменьшенный размер, нарушения экспрессии CD42b и CD61), не зависящие от генетической причины.

Ключевые слова: эссенциальная тромбоцитемия, истинная полицитемия, тромбоциты, дети, проточная цитометрия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование проводилось без внешнего финансирования.

Для цитирования: Полохов Д.М., Игнатова А.А., Краличкин П.В., Пшонкин А.В., Богданов А.В., Полетаев А.В., Пантелеев М.А., Жарков П.А., Сметанина Н.С. Морфофункциональные нарушения тромбоцитов у детей при эссенциальной тромбоцитемии и истинной полицитемии. Гематология и трансфузиология. 2025; 70(3):336–347. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-3-336-347>

MORPHOFUNCTIONAL DISORDERS OF PLATELETS IN CHILDREN WITH ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA AND POLYCYTHEMIA VERA

Polokhov D.M.^{1*}, Ignatova A.A.¹, Kralichkin P.V.¹, Pshonkin A.V.¹, Alexei V. Bogdanov A.V.¹, Poletaev A.V.¹, Panteleev M.A.^{1,2,3}, Zharkov P.A.¹, Smetanina N.S.¹

¹ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, 117997, Moscow, Russian Federation

² Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, 109029, Moscow, Russian Federation

³ Faculty of Physics, M.V. Lomonosov Moscow State University, 119991, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Thrombosis and bleeding are frequent complications of essential thrombocythemia (ET) and polycythemia vera (PV). Platelet morphofunctional abnormalities in these disorders are poorly understood.

Aim: To study the morphofunctional characteristics of platelets in ET and PV.

Materials and methods. The study included 39 patients under 18 years of age with an established diagnosis of ET ($n = 26$) and PV ($n = 13$). The control group consisted of 40 healthy children. The manifestations of ischemic and hemorrhagic symptoms, hepato-/splenomegaly were evaluated. Platelets were studied using flow cytometry (FC) with activation by a mixture of thrombin and collagen analogues; the activity of the Willebrand factor was measured.

Results. Depending on the presence and type of driver mutation, all patients were divided into 3 groups. Group 1 included 16 patients with triple negative (TN) form of ET. Group 2 included 15 patients with JAK2 driver mutation and diagnoses of PV or ET. The third group included 8 patients with CALR driver mutation and a diagnosis of ET. The platelet count was higher in the TN group when compared to the JAK2 group ($p = 0.005$) and did not differ between the TN and CALR groups ($p = 0.98$). Hepatomegaly was observed in 36 % of patients, splenomegaly in 56 %. Symptoms of ischemia and/or bleeding were observed in 54 % of patients. Acquired von Willebrand disease syndrome developed in 64 % of patients. According to the results of FC, the size of non-activated platelets was reduced in all groups when compared to the control group ($p \leq 0.01$). The reduction in platelet size upon activation was significantly attenuated in JAK2 and CALR ($p \leq 0.0015$). Platelet granularity was reduced in TN and CALR groups ($p \leq 0.01$) when compared to the control. Morphological abnormalities of platelets, in the form of an increase in their granularity relative to cell size, were detected in 58 % of patients. The decrease in the amount of CD42b on the platelet membrane, due to Shedding and internalization, was significantly attenuated in all patient groups ($p \leq 0.01$). The externalization of CD61 on the platelet membrane surface upon activation was attenuated in all groups ($p \leq 0.02$). In the JAK2 and CALR groups, the volume/number of platelet dense granules were significantly reduced at rest ($p \leq 0.02$), and upon activation, dense granule degranulation was attenuated ($p < 0.001$) when compared to the control.

Conclusion. Common morphofunctional platelet abnormalities (reduced size, abnormalities in CD42b and CD61 expression) were identified in children and adolescents with ET/PV, independent of the genetic cause.

Keywords: essential thrombocythemia, polycythemia vera, platelets, children, flow cytometry

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

Funding: the study was performed without external funding.

For citation: Polokhov D.M., Ignatova A.A., Kralichkin P.V., Pshonkin A.V., Bogdanov A.V., Poletaev A.V., Panteleev M.A., Zharkov P.A., Smetanina N.S. Morphofunctional disorders of platelets in children with essential thrombocythemia and polycythemia vera. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2025; 70(3):336–347 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-3-336-347>

Введение

Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) и истинная полицитемия (ИП) относятся к хроническим миелопролиферативным новообразованиям (МПН). Ведущей гипотезой развития ЭТ/ИП является появление клонального гемопоэза, в большинстве случаев — с наличием соматических мутаций генов *JAK2* [1], *CALR* [2] или *MPL* [3]. У части больных мутаций в этих генах нет, что принято обозначать как тройные отрицательные формы (triple-negative, TN) [4].

ЭТ характеризуется количеством тромбоцитов $\geq 450 \times 10^9/\text{л}$, наличием мутации в одном из генов *JAK2*, *CALR* или *MPL*, пролиферацией преимущественно мегакариоцитарного ряда, без значимых признаков фиброза костного мозга [5]. ИП характеризуется увеличением концентрации гемоглобина крови, гематокрита, количества эритроцитов, наличием мутации *JAK2 V617F* или *JAK2* экзона 12, гиперклеточностью костного мозга с трехлинейной пролиферацией [5].

МПН встречаются преимущественно у больных старшего возраста. Заболеваемость ЭТ/ИП у больных младше 21 года составляет от 1 до 4 случаев на 10 000 000, что в 40–90 раз реже, чем у взрослых [6–8]. ЭТ чаще встречается у молодых больных до 40 лет (66,7%), чем у больных старше 40 лет (38,6%). Напротив, ИП чаще развивается у больных старше 40 лет (45,3%), чем у больных младше 40 лет (26,3%) [9]. У детей и подростков ЭТ встречается в 2,3 раза чаще ИП [10]. Профиль мутаций у детей и взрослых различается. При ЭТ у детей и молодых взрослых мутация гена *JAK2* выявлялась в 48–53% случаев, *CALR* у 14,5–16% и *MPL* у 0,9–1,0%, тройная отрицательная форма — у 27–30% больных [10, 11]. При ИП у детей и молодых взрослых в 86–90% случаев выявлялась мутация гена *JAK2V617F*, у 6,2% — *JAK2* ex.12, а *JAK2*-негативные формы — в 2–7% случаев. У некоторых больных ИП мутация гена *JAK2* не определялась [11, 12].

Заболевания сопровождаются спленомегалией и/или гепатомегалией, кровоточивостью, тромбозами и могут трансформироваться в миелофиброз (МФ) или острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). Клинически ЭТ/ИП проявляются симптомами ишемического генеза (головокружение, головная боль, обморок и транзиторная ишемическая атака) и микроциркуляторными нарушениями (родоналгия, акропарестезия, ишемия пальцев и нарушение зрения), но может быть и геморрагический синдром (носовые кровотечения, петехии, экхимозы и др.). У детей и молодых взрослых до 25 лет с ЭТ микрососудистые симптомы отмечались в 11% случаев, спленомегалия — в 13,6% случаев. У больных ИП до 25 лет в 10,8% случаев отмечалась эритромегалгия, в 20% — кожный зуд, в 31% — спленомегалия [11]. Микроциркуляторные симптомы связаны с аномальными взаимодействиями тромбоцитов и эндотелия в мелких сосудах [13]. Гистопатологические исследования эритромегалгии выявили артериолар-

ные микротромбы, богатые тромбоцитами, с воспаленным эндотелием, пролиферацией интимы в сочетании с обильным отложением фактора фон Виллебранда (von Willebrand Factor, vWF) [13, 14]. Артериальные и венозные тромбозы являются серьезным осложнением ЭТ/ИП и происходят у 25% взрослых больных [8]. Тромботические события у детей с ЭТ/ИП были описаны в ряде исследований [6]. Среди 348 больных до 25 лет с ЭТ/ИП тромбозы произошли в 42 случаях при ЭТ (венозные — 31 (74%), артериальные — 11 (26%)) и в 15 случаях при ИП (венозные — 9 (60%), артериальные — 6 (40%)) [10]. Более чем у 10% взрослых больных развивается геморрагический синдром, проявляющийся желудочно-кишечными, внутричрепными и урогенитальными кровотечениями [15]. Среди больных детского возраста с ЭТ/ИП клинически значимые геморрагические осложнения описаны в единичных случаях [16].

Сообщалось о нарушениях экспрессии CD62P (P-селектин), CD63 и GP IIb/IIIa тромбоцитами в состоянии покоя и после активации аналогами тромбина и коллагена у взрослых больных ЭТ [17]. Исследования показали повышенную активацию тромбоцитов *in vivo* при ЭТ, проявляющуюся увеличением концентраций β_2 -тромбоглобулина и тромбоксана B_2 в плазме крови; экспрессии P-селектина (CD62P) и тромбоспондина на поверхностных мембранах тромбоцитов, что может predispose к осложнениям, обусловленным гиперкоагуляцией [18]. При ЭТ и ИП экспрессия CD62P, CD63 тромбоцитов и эндотелиального VCAM-1 были значительно повышены у больных с эритромегалгией и у больных, перенесших артериальные тромбозы, при сравнении с контрольной группой, составленной из здоровых добровольцев и больных с тромбоцитемией без тромботических осложнений [18]. Больные ЭТ имели более высокое содержание циркулирующих тромбоцитарно-нейтрофильных и тромбоцитарно-моноцитарных комплексов в сочетании с более высокой экспрессией тканевого фактора моноцитов при сравнении с контрольной группой, составленной из здоровых добровольцев [18]. Среди 55 взрослых больных ЭТ в обогащенной тромбоцитами плазме агрегация была ослаблена у 75% [18].

Эти изменения реактивности тромбоцитов окончательно не идентифицированы как причины тромботических или геморрагических осложнений, за исключением эритромегалгии и приобретенного синдрома Виллебранда [18]. Приобретенный синдром Виллебранда при тромбоцитозах включает зависящий от количества тромбоцитов повышенный протеолиз высокомолекулярных мультимеров vWF под действием расщепляющей протеазы ADAMTS13 [19–21]. Описанная многофакторность возникновения тромбогеморрагических проявлений выявлена у взрослых больных ЭТ и ИП. Дальнейшие исследования требу-

ют изучения особенностей функциональных нарушений тромбоцитов у детей и подростков с данными заболеваниями.

Цель настоящей работы — изучить морфофункциональные характеристики тромбоцитов при ЭТ и ИП.

Материалы и методы

Проведено исследование серии случаев развития ЭТ/ИП у детей и подростков, одобренное независимым этическим комитетом НМИЦ «ДГОИ им. Д. Рогачева» (протокол № 8/2016 от 18.10.2016). В период с февраля 2015 по декабрь 2020 г. под наблюдением находились 39 больных ЭТ и ИП. Все исследования проводили после получения письменного информированного согласия больных и их родителей в соответствии с Хельсинкской декларацией. Письменное информированное согласие было получено от всех официальных представителей участников контрольной группы.

Диагноз ЭТ был установлен у 26 (66,7%) больных, ИП — у 13 (33,3%) больных согласно диагностическим критериям ВОЗ [22]. В качестве контрольной группы использовали образцы крови 40 здоровых детей в возрасте от 2 до 17 лет (медиана 10 лет). Количество тромбоцитов варьировало от $190 \times 10^9/\text{л}$ до $388 \times 10^9/\text{л}$ (медиана $269 \times 10^9/\text{л}$).

Группы больных. На основании результатов генетического исследования 39 больных для дальнейшего изучения были разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошли 16 (41%) больных с TN формой ЭТ; во вторую группу — 15 (38,5%) больных с мутацией в 14-м экзоне гена *JAK2*; в третью группу — 8 (20,5%) больных с выявленной драйверной мутацией в экзоне 9-го гена *CALR*.

Анализ крови. Анализ периферической крови для подсчета количества тромбоцитов выполняли на гематологическом анализаторе «Sysmex XS-1000i» (Sysmex Corporation, Япония).

Лучевые методы диагностики. Размеры печени и селезенки оценивали с помощью магнитно-резонансной томографии на томографе «Achieva 3.0 T» (Philips Medical Systems, Nederland BV, Нидерланды) и/или полностью цифрового универсального ультразвукового диагностического аппарата экспертного класса ультразвуковой системы «ACUSON S2000» (Siemens Medical Solution, США). Исследования были выполнены у 39 больных.

Активность vWF (vWF: Rco) определяли только у больных с ЭТ/ИП с использованием анализатора коагуляции «ACL TOP 700» (Instrumentation Laboratory, США) с наборами для анализа, предоставленными производителем (Instrumentation Laboratory). Исследование было выполнено у 38 больных.

Иммунофенотипическое исследование тромбоцитов методом проточной цитометрии. В цитометрическом исследовании был проанализирован маркерный состав тромбоцитов в состоянии покоя и после активации смесью TRAP-6 (аналог тромбина, агонист рецепто-

ра PAR-1) и CRP (аналог коллагена, агонист гликопротеина VI). Исследование проводили, как описано ранее [23]. Оценивали морфологию тромбоцитов по FSC (размер) и SSC (гранулярность). Изучали следующие функциональные маркеры тромбоцитов: рецептор CD42b (субъединица Ib рецепторного комплекса GP Ib/V/XI) к vWF, тромбину и связывания с лейкоцитами; рецептор CD61 (субъединица IIIa рецепторного комплекса GP IIb/IIIa) к фибриногену в низкоаффинном состоянии; связывание антитела PAC1 с GP IIb/IIIa в высокоаффинном состоянии, способном связывать фибриноген и вызывать агрегацию; CD62P (P-селектин) как маркер дегрануляции альфа-гранул и молекула межклеточного взаимодействия с лейкоцитами и эндотелиоцитами; объем и высвобождение плотных гранул оценивали по флуоресценции загруженного мепакрина; фосфатидилсерин (по аннексину V) как маркер количества прокоагулянтных тромбоцитов, модулирующих генерацию тромбина.

Размер тромбоцитов определяет площадь цитоплазматической мембраны и связан с количеством рецепторов и органелл клетки. Это создает трудности при интерпретации изменений маркерного состава тромбоцитов при активации. Фактически фенотипические и функциональные нарушения, ассоциированные с мутацией, могут маскироваться шириной диапазона контрольной группы. Для корректной интерпретации нарушений в работе применены «индексы в покое/после активации», позволившие оценивать пропорциональность изменений показателей при активации у всей группы и персонализированно у отдельных больных. Минимальные значения индексов активации в контрольной группе использовали в качестве пороговых.

Статистический анализ. Анализ статистических различий проводили с использованием непараметрического критерия Манна — Уитни с уровнем значимости $p < 0,05$. Линии и столбцы представляют медианное выражение с межквартильным диапазоном.

Результаты

Общая характеристика больных. Обследовано 20 мальчиков и 19 девочек с установленным диагнозом ЭТ ($n = 26$) или ИП ($n = 13$). Возраст дебюта заболевания составил для ЭТ от 0,5 до 17 лет, медиана 8 лет, и ИП от 0,25 до 17 лет, медиана 6 лет. Достоверных различий по возрасту дебюта заболевания между группами больных не было ($p > 0,15$, данные не показаны).

Количество тромбоцитов и активность vWF. Количество тромбоцитов было достоверно больше в группе TN формы ЭТ ($p = 0,005$) при сравнении с группой *JAK2* и не отличалось от *CALR* ($p = 0,98$) (рис. 1 А). Активность vWF достоверно не различалась между группами больных (рис. 1 В). Приобретенный синдром Виллебранда развился у 64% ($n = 25$) больных. Корреляции между повышением количества

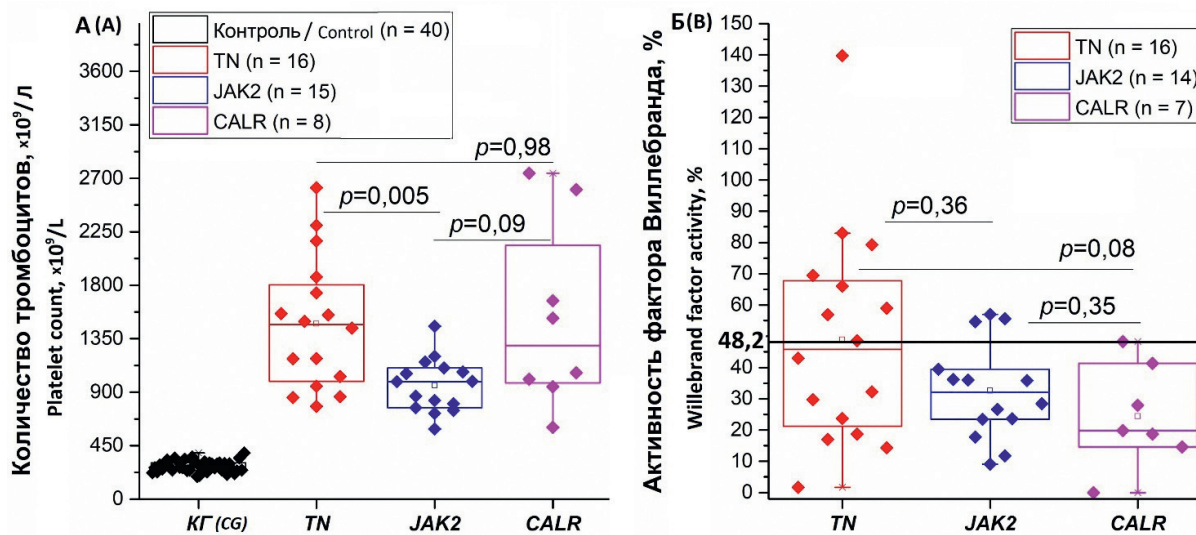


Рисунок 1. Количество тромбоцитов и активность vWF в группах больных. КГ — контрольная группа (описание в тексте)

Figure 1. Platelet count and vWF activity in patient groups. CG — control group (description in the text)

тромбоцитов и снижением активности vWF не было выявлено ни в одной из групп больных ($r > 0,05$, данные не показаны).

В группе TN мальчики составили 50% ($n = 8$). Медиана возраста дебюта заболевания составила 10 лет (от 18 мес. до 15 лет). Медиана количества тромбоцитов $1468 \times 10^9/\text{л}$ (от $780 \times 10^9/\text{л}$ до $2620 \times 10^9/\text{л}$, рис. 1 А). Гепатомегалия наблюдалась у 7 (44%), спленомегалия — у 8 (50%) больных. МФ стадии 1 развился у 13 (18,8%) обследованных больных. Активность vWF варьировала от 1,7 до 139,7% (медиана 45,8%) (рис. 1 В). Приобретенный синдром Виллебранда развился у 8 (50%) больных. Ишемические симптомы в виде головной боли, тошноты, рвоты, боли в животе, онемения кончиков пальцев отмечены у 4 (25%) больных. Носовые кровотечения возникли у 1 больного. Смешанная симптоматика в виде легкого появления экхимозов и ишемических проявлений отмечена у одного больного.

В группе JAK2 было 7 (47%) мальчиков. Медиана возраста дебюта заболевания — 6 лет (от 3 мес. до 17 лет). Медиана количества тромбоцитов $989 \times 10^9/\text{л}$ (от $591 \times 10^9/\text{л}$ до $1455 \times 10^9/\text{л}$, рис. 1 А). Гепатомегалия наблюдалась у 4 (27%), спленомегалия — у 9 (60%) больных. МФ стадии 1 развился у 5 (33,3%) больных. Активность vWF варьировала от 9,1 до 57% (медиана 32,1%) (рис. 1 В). Приобретенный синдром Виллебранда развился у 11 (79%) больных. Ишемические симптомы в виде головной боли, головокружений, нарушений зрения, слабости, зуда в области головы и ног, боли за грудиной, онемения пальцев, парестезии были в 7 (46,6%) случаях. Изолированный кожный геморрагический синдром был у одного больного. Смешанная симптоматика в виде легкого появления экхимозов и ишемических проявлений зарегистрирована у 2 (13,3%) больных.

В группе CALR было 5 (63%) мальчиков. Медиана возраста дебюта заболевания — 12 лет (от 6 мес. до 17 лет). Медиана количества тромбоцитов $1293 \times 10^9/\text{л}$

(от $603 \times 10^9/\text{л}$ до $2744 \times 10^9/\text{л}$) (рис. 1 А). Гепатомегалия наблюдалась у 3 (38%), спленомегалия — у 5 (63%) больных. МФ стадии 1 развился у 1 (12,5%) больного. Активность vWF варьировала от 0 до 48,3% (медиана 19,8%) (рис. 1 В). Приобретенный синдром Виллебранда развился у 6 (85%) больных. Микроциркуляторные симптомы в виде головной боли, головокружения, тошноты, выпадения полей зрения, онемения в руке, щеке и кончике языка, слабости в нижних конечностях, нарушения походки, быстрой утомляемости наблюдали в 3 (37,5%) случаях, экхимозы, носовые кровотечения — в 2 (25%) случаях.

Проточная цитометрия тромбоцитов

Размер неактивированных тромбоцитов был достоверно уменьшен во всех группах больных при сравнении с контрольной группой ($p \leq 0,01$, рис. 2 А). После активации размер тромбоцитов был меньше, чем в контрольной группе, только в группе TN ($p = 0,01$, рис. 2 Б). Уменьшение размера тромбоцитов при активации достоверно не отличалось от контрольной группы только в группе TN ($p = 0,11$, рис. 2 В), что указывает на сохранность механизмов контракции у большинства больных с TN формой ЭТ. В группах JAK2 и CALR тромбоциты не уменьшались в размере должным образом ($p \leq 0,0015$, рис. 2 В). У 8 больных индекс FSC в покое/после активации был ниже минимального значения 1,28 в контрольной группе (рис. 2 В).

Гранулярность неактивированных тромбоцитов была достоверно снижена в группах TN и CALR по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,01$, рис. 2 Г). При активации гранулярность во всех группах больных не отличалась от контрольной группы ($p \geq 0,12$, рис. 2 Д). Уменьшение гранулярности тромбоцитов при активации в группах TN и JAK2 не отличалось от контрольной группы ($p \geq 0,07$, рис. 2 Е), но было ослаблено в группе CALR ($p < 0,03$). При этом у 4 больных индекс

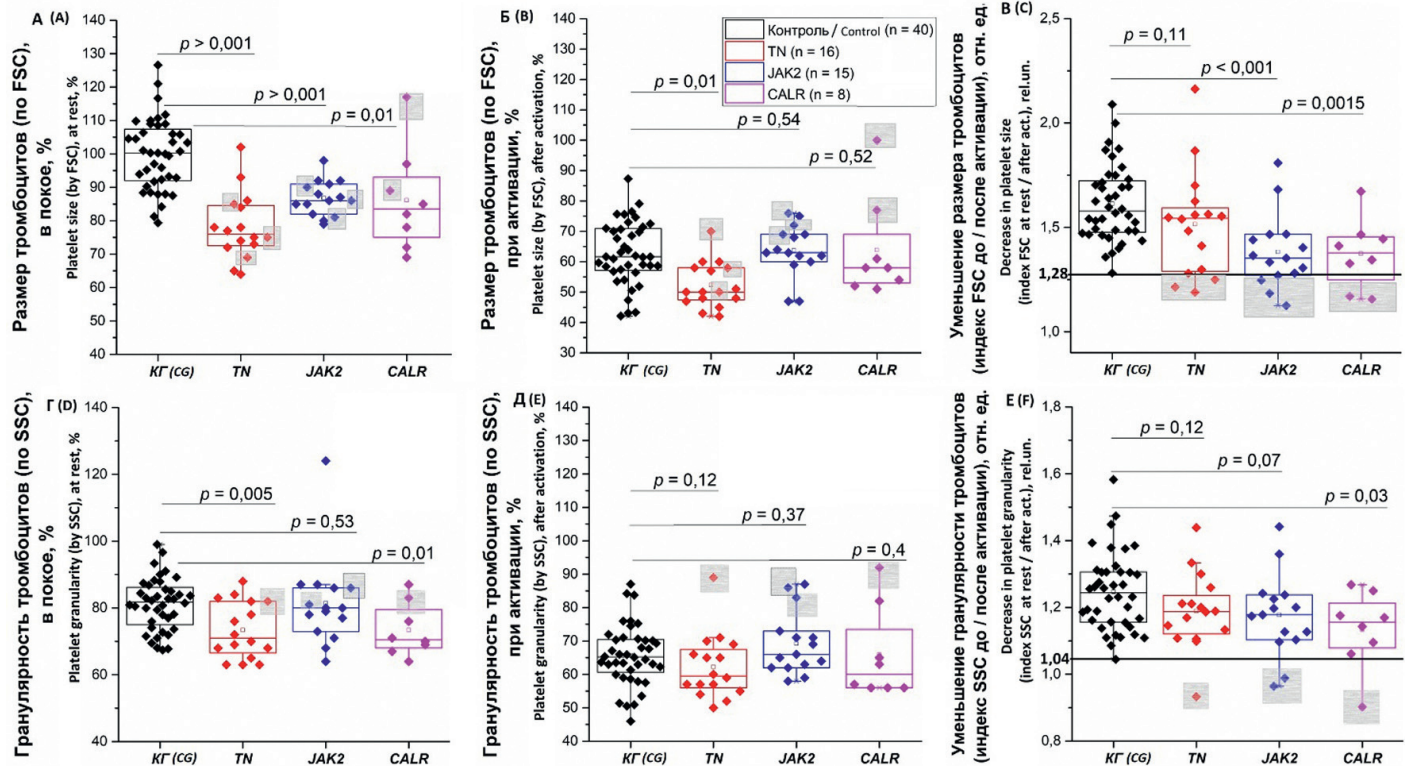


Рисунок 2. Персонализированная оценка уменьшения размера и гранулярности тромбоцитов. Размер тромбоцитов был уменьшен во всех группах больных в состоянии покоя (А). После активации размер тромбоцитов достоверно уменьшался только в группе TN (Б). Контракция тромбоцитов была достоверно ослаблена в группах JAK2 и CALR (В). Больные с нарушенной контракцией тромбоцитов затенены. Сниженная гранулярность тромбоцитов наблюдалась в группах TN и CALR (Г). После активации достоверных отличий не наблюдалось (Д). Уменьшение гранулярности было достоверно ослаблено при мутации гена CALR (Е). Затенены больные, в тромбоцитах которых гранулярность была увеличена.

Figure 2. Personalized assessment of platelet size and granularity reduction. Platelet size was reduced in all groups of patients at rest (A). After activation, platelet size significantly decreased only in the TN group (B). Platelet contraction was significantly weakened in the JAK2 and CALR (C) groups. Patients with impaired platelet contraction are shaded. Reduced platelet granularity was observed in the TN and CALR groups (D). After activation, no significant differences were observed (E). The decrease in granularity was significantly attenuated with CALR (F). Patients whose platelet granularity increased are shaded.

SSC в покое/после активации был ниже минимального значения 1,04 для контрольной группы (рис. 2 Е).

Морфологические нарушения тромбоцитов были выявлены в виде сочетания повышения их гранулярности относительно размера клеток у большинства больных (рис. 3). В покое гранулярность тромбоцитов была повышена у 23 (59%) больных (рис. 3 А), после активации — у 10 (26%) больных (рис. 3 Б).

GP1b/IX (no CD42b) на мембране тромбоцитов во всех группах больных не отличался от контрольной группы ($p > 0,05$, рис. 4А). При активации CD42b был повышен во всех группах больных ($p \leq 0,01$, рис. 4 Б). Уменьшение CD42b на мембране тромбоцитов было достоверно ослаблено во всех группах больных ($p \leq 0,01$, рис. 4 В).

GP1b/IIIa (no CD61) был достоверно снижен в группах TN и CALR в покое по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,004$, рис. 5 А). При активации CD61 был снижен во всех группах больных ($p < 0,001$, рис. 5 Б). Экстернализация CD61 на поверхность мембраны тромбоцитов при активации была ослаблена во всех группах больных ($p \leq 0,02$, рис. 5 В). При этом у 9 больных индекс CD61 после активации/в покое был ниже минимального значения 2,1 для контрольной группы (рис. 5 В).

Активированная фракция GP1b/IIIa (по связыванию PAC1) была достоверно снижена только в группе TN в покое и при активации ($p \leq 0,04$). Однако индекс активации GP1b/IIIa достоверно не отличался от контрольной группы во всех группах больных ($p = 0,3$, данные не показаны).

Количество/объем плотных гранул тромбоцитов (по мепакрину) были достоверно снижены в группах JAK2 и CALR ($p \leq 0,02$, рис. 5 Г). После активации тромбоцитов и дегрануляции плотных гранул остаточная флуоресценция мепакрина была достоверно повышена только в группе JAK2 ($p = 0,008$, рис. 5 Д). Дегрануляция плотных гранул была достоверно ослаблена в группах JAK2 и CALR ($p < 0,001$, рис. 5 Е). При этом у 8 больных индекс дегрануляции плотных гранул был ниже минимального значения контрольной группы 1,93 (рис. 5 Е).

P-селектин (no CD62P). В группах больных CD62P на мембране тромбоцитов в покое не отличался от контрольной группы ($p \geq 0,1$). После активации тромбоцитов и секреции α -гранул CD62P на мембране тромбоцитов достоверно не отличался от контрольной группы ($p \geq 0,05$). Индекс дегрануляции α -гранул достоверно не отличался от контрольной группы во всех группах больных ($p \geq 0,14$, данные не показаны).

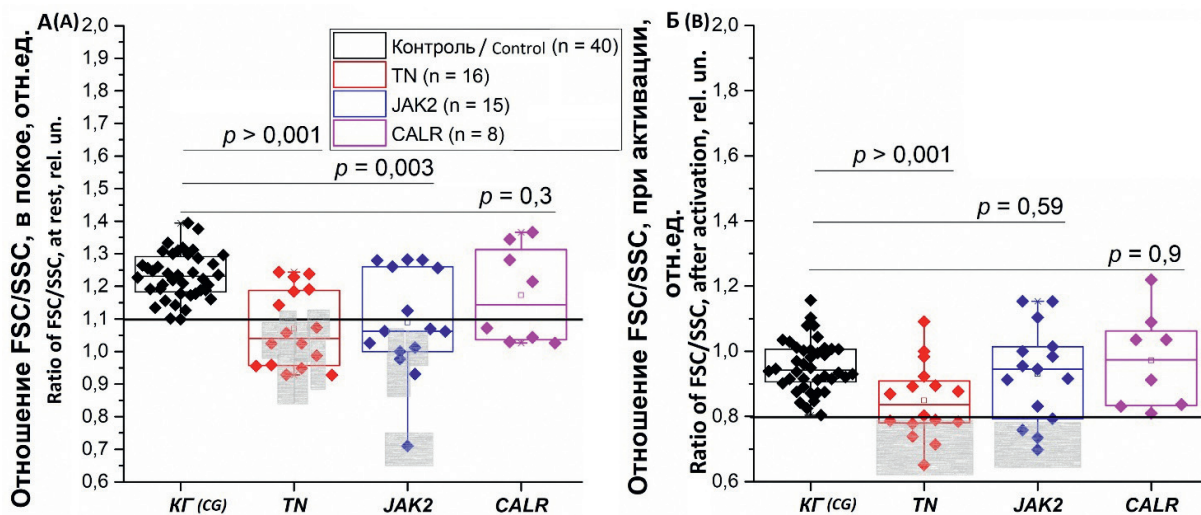


Рисунок 3. Соотношение размера и гранулярности тромбоцитов. Больные с повышенной гранулярностью тромбоцитов относительно их размера наблюдаются во всех группах в покое (А), что указывает на нарушения внутриклеточной архитектуры тромбоцитов. После активации гранулярность была повышена относительно размера тромбоцитов в группах TN и JAK2 (Б). Затенены больные, у которых отношение размер/гранулярность было нарушено

Figure 3. Ratio of platelet size and granularity. Patients with increased platelet granularity, relatively to their size, are observed in all groups at rest (A), which indicates alterations of the intracellular architecture of platelets. After activation, granularity was increased relatively to platelet size in groups TN and JAK2 (B). Patients whose size/granularity ratio was impaired are shaded

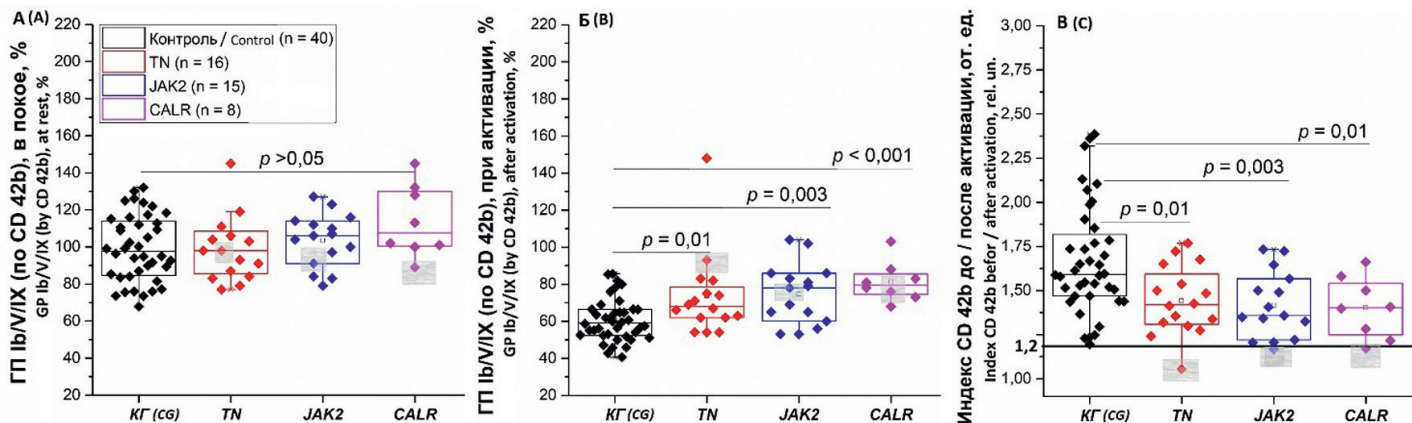


Рисунок 4. Персонализированная оценка CD42b мембраны тромбоцитов. Во всех группах больных, несмотря на уменьшенный размер тромбоцитов, экспрессия CD42b на мембране не отличалась от контроля в покое (А). После активации экспрессия CD42b была повышена во всех группах (Б). Снижение CD42b при активации было достоверно менее выражено во всех группах больных (В). Затенены больные, на тромбоцитах которых отщепление/интернализация CD42b была ниже минимального значения в контроле

Figure 4. Personalized assessment of platelet membrane CD42b. In all groups of patients, despite the reduced platelet size, the CD42b level on the membrane did not differ from the control at rest (A). After activation, the CD42b level was increased in all groups (B). The decrease in CD42b upon activation was significantly attenuated in all patient groups (C). Patients whose platelet shedding/internalization of CD42b was below the minimum value in the control are shaded

Доля прокоагулянтных фосфатидилсерин-положительных тромбоцитов (по аннексину V). В покое и после активации доля фосфатидилсерин-положительных тромбоцитов не отличалась от значений контрольной группы ($p \geq 0,46$, данные не показаны).

Обсуждение

У наблюдавшихся больных ЭТ и ИП детского возраста, несмотря на различия в драйверных мутациях, были выявлены следующие общие черты морфофункциональных нарушений тромбоцитов:

- уменьшение размера тромбоцитов;
- экспрессия CD42b (GP Ib/V/IX) не отличалась от контрольной группы, несмотря на уменьшенный размер тромбоцитов;

- ослабление процессов отщепления/интернализации CD42b с поверхности мембраны при активации тромбоцитов;

- ослабление экстернализации CD61 (GP IIb/IIIa) из внутриклеточного депо на поверхность мембраны при активации тромбоцитов.

В исследовании преобладали больные с TN формой (41 %) и JAK2 драйверной мутацией (38,5 %), реже с CALR драйверной мутацией (20,5 %). В опубликованных работах у педиатрических больных частота TN формы ЭТ/ИП варьировала от 19 до 58,8 %, с драйверной мутацией гена JAK2 — от 35,3 до 57,1 %, гена CALR — от 4,8 до 5,9 % [9, 24]. Для взрослых больных характерна другая частота выявления драйверных мутаций: в гене JAK2 — у 80,4 %, CALR — у 10,5 %, MPL —

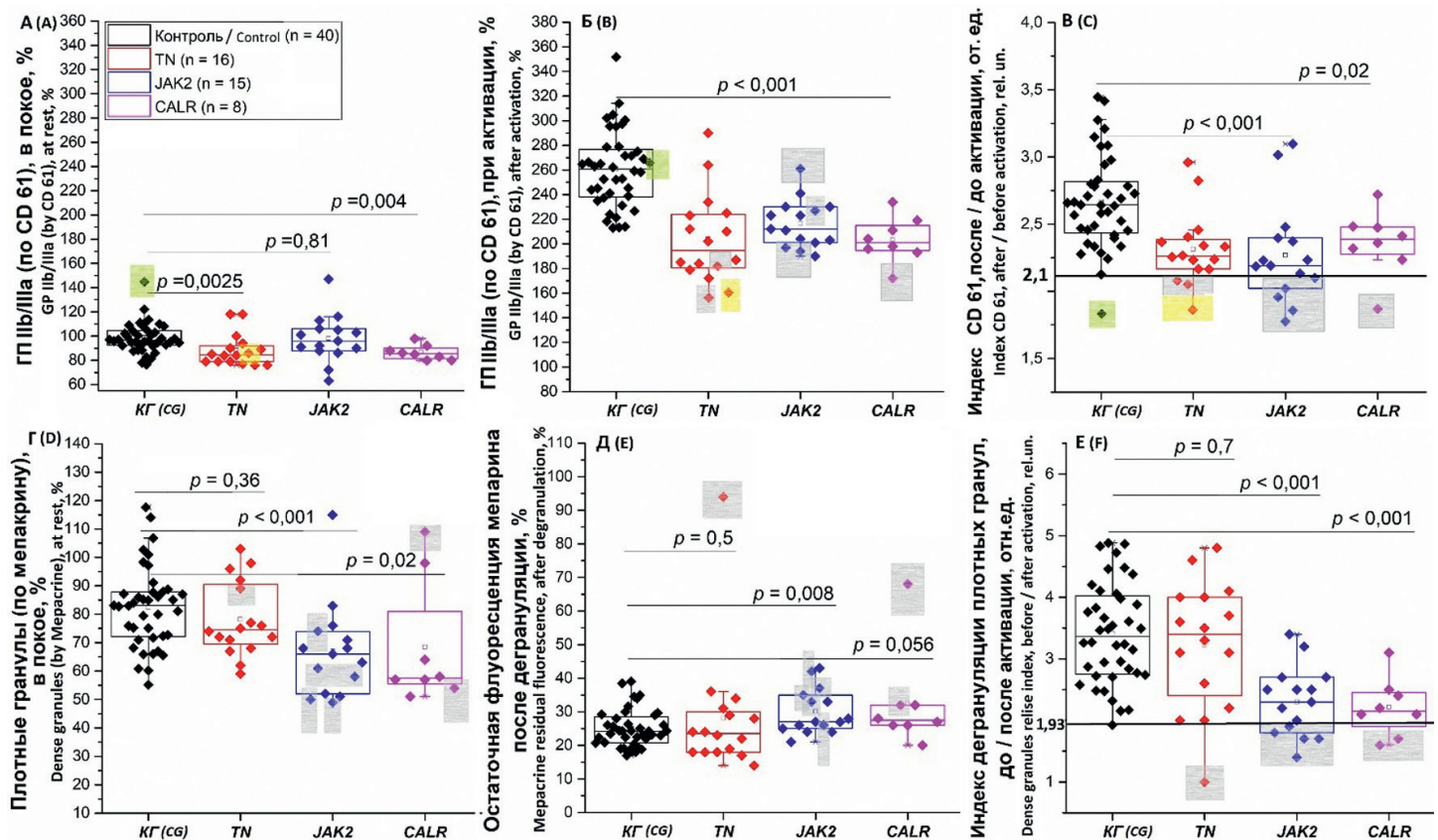


Рисунок 5. Персонализированная оценка CD61 и плотных гранул тромбоцитов. В группах TN и CALR экспрессия CD61 на мембране была снижена в покое (А), что согласуется с меньшим размером тромбоцитов больных. После активации экспрессия CD61 была снижена во всех группах (Б). Экстернализация CD61 на поверхность мембраны из внутриклеточного депо при активации была достоверно ослаблена во всех группах больных (В). Затенены больные, на тромбоцитах которых экстернализация CD61 была ниже минимального значения в контроле. Зеленым цветом выделен здоровый доброволец с необычно повышенной экспрессией CD61 в покое и по этой причине сниженным индексом CD61. Желтым цветом выделен больной со сниженной экспрессией CD61 в покое и после активации и по этой причине сниженным индексом CD61. Количество/объем плотных гранул были достоверно снижены в группах JAK2 и CALR (Г). После активации тенденция к ослаблению дегрануляции была выявлена в группах JAK2 и CALR (Д и Е). Затенены больные, тромбоциты которых демонстрировали дефицит/дефект высвобождения гранул ниже минимального значения индекса дегрануляции в контроле.

Figure 5. Personalized assessment of CD61 and dense granules of platelets. In the TN and CALR groups, CD61 membrane level was reduced at rest (A), which is consistent with the patients' smaller platelet size. After activation, CD61 level was reduced in all groups (B). CD61 externalization to the membrane surface from the intracellular depot upon activation was significantly attenuated in all patient groups (C). Patients whose platelet externalization of CD61 was below the minimum value in the control were shaded. Additionally, a healthy volunteer with an unusually elevated resting CD61 level and, for this reason, a decreased CD61 index is highlighted in green on the graphs. For comparison, a patient with reduced CD61 at rest and after activation, and for this reason a reduced CD61 index, is highlighted in yellow. Dense granules were significantly reduced in the JAK2 and CALR (D) groups. After activation, a tendency to degranulation weakening was detected in the JAK2 and CALR (E and F) groups. Patients whose platelets showed DG deficiency and defective granule release below the minimum index value in the control are shaded.

у 2,4 % и TN форма — у 3,7 % больных [9]. Наибольшее количество тромбоцитов наблюдалось в группах TN и CALR по сравнению с JAK2, что совпадает с данными для взрослых больных [25].

Тромбоз и кровоточивость являются характерными проявлениями ЭТ и ИП. Среди 39 больных детского возраста симптомы ишемических микроциркуляторных нарушений наблюдали у 36 % больных, кровоточивость — у 10 % детей, а смешанную симптоматику — в 7,7 % случаев, тромбозы диагностированы не были. В других работах сообщалось о головных болях у 23,8–35,3 %, утомляемости — у 11,8 %, зуде — у 11,8 %, парестезиях — у 5,9 %, проявлениях кровоточивости — у 9,5 %, тромбозах — у 17,6 % педиатрических больных [9, 24]. По данным N. Soyer и соавт. [26], среди 708 взрослых больных МПН тромбоз и кровотечение произошли у 20,6 и 7,5 % больных ИП, 15,1 и 9 % больных ЭТ соответственно.

Для каждой генетической группы ЭТ/ИП был выявлен уникальный комплекс морфофункциональных нарушений тромбоцитов.

Нарушения тромбоцитов при драйверной мутации гена CALR. В группе CALR количество тромбоцитов было сопоставимо с группой TN, но выше, чем у больных группы JAK2. В неактивированных тромбоцитах гранулярность была увеличена относительно размера тромбоцитов у половины больных, что свидетельствовало о нарушениях внутриклеточной архитектуры, происходивших в процессе созревания тромбоцитов. Это согласуется с данными, показавшими, что гранулярность мегакариоцитов (МКЦ) была повышена в полученных от больного *hom CALRins5* индуцированных плюрипотентных стволовых клетках по сравнению с немутированными МКЦ, что было расценено как более высокая степень созревания [27, 28]. При этом не наблюдалось различий в гранулярности между

CALRdel52-мутированными МКЦ и немутированными МКЦ. Таким образом, различные мутации *CALR* могут вызывать неидентичные структурные и функциональные изменения и, вероятно, обуславливать различия в их клиническом профиле [27]. У больных в настоящем исследовании гранулярность тромбоцитов имела тенденцию к увеличению, а контракция тромбоцитов при активации — к ослаблению. Экспрессия GP IIb/IIIa у больных была ниже, чем в контрольной группе, что согласуется с уменьшенным размером тромбоцитов. Одновременно при активации выставление GP IIb/IIIa на поверхность мембраны тромбоцитов из внутриклеточного депо имело тенденцию к ослаблению. Это согласуется с уменьшением количества/объема плотных гранул, депонирующих GP IIb/IIIa.

Нарушения тромбоцитов при TN форме ЭТ/ИП. При TN форме количество тромбоцитов не отличалось от группы *CALR*, но было достоверно выше, чем в группе *JAK2*. Гранулярность была повышена относительно размера тромбоцитов у большинства больных, подобно вышеупомянутым нарушениям при гомозиготной мутации *CALRins5* [27]. Т. Inano и соавт. сообщили, что при культивировании *in vitro* МКЦ от больных с TN формой и МКЦ с мутациями *JAK2 V617F*, *MPL* экзон 10 и *CALR* экзон 9 наблюдалась эквивалентная и усиленная способность к образованию колоний МКЦ даже в отсутствие тромбопоэтина, в отличие от МКЦ здоровых добровольцев [25]. При активации контракция тромбоцитов была сохранна у большинства больных и снижение гранулярности достоверно не отличалось от контрольной группы, состоявшей из здоровых добровольцев. Экспрессия GP IIb/IIIa в покое была ниже, чем в контрольной группе, что согласуется с меньшим размером тромбоцитов при TN форме. В отличие от больных с драйверной мутацией гена *CALR*, в группе TN не наблюдали дефицита плотных гранул. Однако выставление GP IIb/IIIa на поверхность мембраны тромбоцитов из внутриклеточного депо было ослаблено. Это указывает на количественный дефицит или качественный дефект механизмов транспорта GP IIb/IIIa на поверхность цитоплазматической мембраны тромбоцитов при TN форме.

Нарушения тромбоцитов при драйверной мутации гена JAK2. В группе *JAK2* количество тромбоцитов было ниже, чем в группе TN. Гранулярность в покое была увеличена относительно размера тромбоцитов у большинства больных, что свидетельствует о нарушенной внутриклеточной архитектуре в процессе тромбоцитопоэза. Е. Babarović и соавт. [29] установили связь между высокой аллельной нагрузкой *JAK2 V617F* и атипичной морфологией МКЦ в виде большего количества кластеров с дефектами созревания ядер. В группе с низкой экспрессией *JAK2* чаще встречались МКЦ в ступенчатой форме рога. При активации контракция тромбоцитов была ослаблена, а снижение гранулярности не отличалось от контрольной группы, состоявшей из здоровых добровольцев. Несмотря на уменьшенный

размер тромбоцитов, в покое экспрессия GP IIb/IIIa не отличалась от контрольной группы. При активации выставление GP IIb/IIIa на поверхность мембраны тромбоцитов из внутриклеточного депо было ослаблено, согласуясь с уменьшением количества/объема плотных гранул, депонирующих GP IIb/IIIa.

Во всех группах больных показатели активации GP IIb/IIIa (по PAC1), экспрессии Р-селектина и высвобождения α -гранул, доли прокоагулянтных тромбоцитов в покое и при активации демонстрировали количественную и качественную сохранность.

Имеются данные, что у взрослых больных ЭТ на неактивированных тромбоцитах экспрессия CD42b (GP Ib/V/IX) и CD41 (GP IIb/IIIa) была ниже по сравнению со здоровыми добровольцами [30]. У больных ЭТ и ИП связывание PAC1 [17], CD63 [31] и CD62P [17, 30, 31] было выше, что является признаком внутрисосудистой преактивации тромбоцитов (ВАТ). После активации тромбоцитов АДФ/коллагеном или адреналином/коллагеном CD41, CD62P [30] и CD63 [17, 30] были снижены, что согласуется с предположением о ВАТ. Связывание PAC1 после активации достоверно не отличалось от здоровых добровольцев [17], что свидетельствует о сохранности механизмов активации GP IIb/IIIa и согласуется с результатами, полученными в настоящей работе. Описано, что у взрослых больных ЭТ (медиана возраста 58 лет), доля фосфатидилсерин-положительных тромбоцитов была в 5 раз выше при *CALR* и TN и в 7 раз выше при *JAK2*, чем у здоровых добровольцев [32], в отличие от обследованных педиатрических больных.

Таким образом, у взрослых больных нарушения функций тромбоцитов в виде признаков внутрисосудистой преактивации (повышение CD62P, PAC1, CD63 и доли фосфатидилсерин-положительных тромбоцитов) согласуются с высокой частотой тромбозов и кровотечений. Отсутствие признаков ВАТ у детей согласуется с менее выраженными клиническими проявлениями. У взрослых больных ВАТ, вероятно, вызвана большим количеством возрастных факторов риска, особенно наличием сердечно-сосудистых заболеваний [17, 18, 30–32]. Одновременно наблюдали общие тенденции нарушений функций тромбоцитов, не зависевшие от возраста, в виде снижения GP IIb/IIIa и уменьшения количества/объема плотных гранул. Ранее сообщалось о многочисленных возраст-зависимых морфофункциональных и иммунофенотипических различиях тромбоцитов между здоровыми детьми и взрослыми [33, 34]. Это может вносить вклад в наблюдаемые различия характеристик тромбоцитов при ЭТ и ИП в разном возрасте и требует дальнейшего изучения. В данной работе выявлены некоторые связи генотипа, фенотипа и функции тромбоцитов у больных детского возраста с ЭТ и ИП. Проведено сравнение с литературными данными о педиатрических и взрослых больных. Описаны сходства и различия у больных разного возраста.

Литература / References

1. Kralovics R., Passamonti F., Buser A.S., et al. A Gain-of-Function Mutation of JAK2 in Myeloproliferative Disorders. *New Engl J Med*. 2005;352(17):1779–90. DOI: 10.1056/NEJMoa051113.
2. Nangalia J., Massie C.E., Baxter E.J., et al. Somatic CALR Mutations in Myeloproliferative Neoplasms with Nonmutated JAK2. *New Engl J Med*. 2013;369(25):2391–405. DOI: 10.1056/NEJMoa1312542.
3. Ding J., Komatsu H., Wakita A., et al. Familial essential thrombocythemia associated with a dominant-positive activating mutation of the c-MPL gene, which encodes for the receptor for thrombopoietin. *Blood*. 2004;103(11):4198–200. DOI: 10.1182/blood-2003-10-3471.
4. Tefferi A., Barbui T. Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera: Focus on Clinical Practice. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(9):1283–93. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.05.014.
5. Thiele J., Kvasnicka H.M., Orazi A., et al. The international consensus classification of myeloid neoplasms and acute Leukemias: myeloproliferative neoplasms. *Am J Hematol*. 2023;98(1):166–79. DOI: 10.1002/ajh.26751.
6. Fu R., Zhang L., Yang R. Paediatric essential thrombocythaemia: Clinical and molecular features, diagnosis and treatment. *Br J Haematol*. 2013;163:295–302. DOI: 10.1111/bjh.12530.
7. Teofili L., Foà R., Giona F., et al. Childhood polycythemia vera and essential thrombocythemia: does their pathogenesis overlap with that of adult patients? *Haematologica*. 2008;93(2 SE-Editorials):169–72. DOI: 10.3324/haematol.12002.
8. Alimam S., Harrison C.N. *Thrombocytosis and Essential Thrombocythaemia*. Springer International Publishing. 2017;873–86. DOI: 10.1007/978-3-319-47462-5.
9. Harris Z., Kaizer H., Wei A., et al. Characterization of myeloproliferative neoplasms in the paediatric and young adult population. *Br J Haematol*. 2023;201(3):449–58. DOI: 10.1111/bjh.18650.
10. Beauverd Y., Ianotto J.C., Thaw K.H., et al. Impact of treatment for adolescent and young adults with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Leukemia*. 2025;39(5):1135–45. DOI: 10.1038/s41375-025-02545-2.
11. Sobas M., Kiladjian J.-J., Beauverd Y., et al. Real-world study of children and young adults with myeloproliferative neoplasms: identifying risks and unmet needs. *Blood Adv* 2022;6(17):5171–83. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022007201.
12. Kucine N., Cario H., Abu-Zeinah G., et al. A Toolkit for Healthcare Transition for Adolescents With Classical Myeloproliferative Neoplasms. *Pediatr Blood Cancer*. 2025;72(5):e31633. DOI: 10.1002/pbc.31633.
13. Michiels J.J., Abels J., Steketee J. Erythromelalgia Caused by Platelet-Mediated Arteriolar Inflammation and Thrombosis in Thrombocythemia. *Ann Int Med*. 1985;102(4):466–71. DOI: 10.7326/0003-4819-102-4-466.
14. van Genderen P.J., Lucas I.S., van Strik R. et al. Erythromelalgia in essential thrombocythemia is characterized by platelet activation and endothelial cell damage but not by thrombin generation. *Thromb Haemost*. 1996;76(3):333–8.
15. Finazzi G., Carobbio A., Thiele J., et al. Incidence and risk factors for bleeding in 1104 patients with essential thrombocythemia or prefibrilic myelofibrosis diagnosed according to the 2008 WHO criteria. *Leukemia*. 2012;26(4):716–9. DOI: 10.1038/leu.2011.258.
16. Sugimoto Y., Nagaharu K., Ohya E., et al. Clinical characteristics in adolescents and young adults with polycythemia vera and essential thrombocythemia in Japan. *Int J Hematol*. 2024;120(6):684–93. DOI: 10.1007/s12185-024-03862-5.
17. Connor D.E., Ma D.D.F., Joseph J.E. Flow cytometry demonstrates differences in platelet reactivity and microparticle formation in subjects with thrombocythemia or thrombocytosis due to primary haematological disorders. *Thromb Res*. 2013;132(5):572–7. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.09.009.
18. Koprivnikar J., Kessler C. *Thrombocytosis: Essential Thrombocythemia and Reactive Causes*. Consultative Hemostasis and Thrombosis: Third Edition. 2013;298–323. DOI: 10.1016/B978-1-4557-2296-9.00019-1.
19. Genderen P.J.J. Van., Leenknegt H., Michiels J.J., et al. Acquired von Willebrand Disease in Myeloproliferative Disorders. *Leuk Lymphoma*. 1996;22(sup 1):79–82. DOI: 10.3109/10428199609074364.
20. Budde U., Dent J.A., Berkowitz S.D., et al. Subunit Composition of Plasma von Willebrand Factor in Patients With the Myeloproliferative Syndrome. *Blood*. 1986;68(6):1213–7. DOI: 10.1182/blood.V68.6.1213.1213.
21. Lancellotti S., Dragani A., Ranalli P., et al. Qualitative and quantitative modifications of von Willebrand factor in patients with essential thrombocythemia and controlled platelet count. *J Thromb Haemost*. 2015;13(7):1226–37. DOI: 10.1111/jth.12967.
22. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R., et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391–405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
23. Ignatova A.A., Ponomarenko E.A., Polokhov D.M., et al. Flow cytometry for pediatric platelets. *Platelets*. 2019;30(4):428–37. DOI: 10.1080/09537104.2018.1513473.
24. Picard A., Bayart S., Deparis M., et al. Polycythemia vera and essential thrombocythemia in children, still a challenge for pediatricians. *Eur J Pediatr*. 2025;184(2):173. DOI: 10.1007/s00431-025-05993-1.
25. Inano T., Araki M., Morishita S., et al. Cell-autonomous megakaryopoiesis associated with polyclonal hematopoiesis in triplenegative essential thrombocythemia. *Sci Rep*. 2021;11(1):17702. DOI: 10.1038/s41598-021-97106-9.
26. Soyer N., Haznedaroğlu İ.C., Cömert M., et al. Multicenter Retrospective Analysis of Turkish Patients with Chronic Myeloproliferative Neoplasms. *Turk J Hematol*. 2017;34(1):27–33. DOI: 10.4274/tjh.2016.0005.
27. Olschok K., Han L., Toledo M.A.S., et al. CALR frameshift mutations in MPN patient-derived iPSCs accelerate maturation of megakaryocytes. *Stem Cell Rep*. 2021;16(11):2768–83. DOI: 10.1016/j.stemcr.2021.09.019.
28. Sim X., Jarocha D., Hayes V., et al. Identifying and enriching platelet-producing human stem cell-derived megakaryocytes using factor V uptake. *Blood*. 2017;130(2):192–204. DOI: 10.1182/blood-2017-01-761049.
29. Babarović E., Marijić B., Vranić L., et al. A Comparison of Bone Marrow Morphology and Peripheral Blood Findings in Low and High Level JAK2 V617F Allele Burden. *Diagnostics*. 2023;13(12):2086. DOI: 10.3390/diagnostics13122086.
30. Falanga A., Marchetti M., Vignoli A., et al. V617F JAK-2 mutation in patients with essential thrombocythemia: relation to platelet, granulocyte, and plasma hemostatic and inflammatory molecules. *Exp Hematol*. 2007;35(5):702–11. DOI: 10.1016/j.exphem.2007.01.053.
31. Karakantza M., Giannakoulas N.C., Zikos P., et al. Markers of endothelial and *in vivo* platelet activation in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Int J Hematol*. 2004;79(3):253–9. DOI: 10.1532/IH97.E0316.
32. Tong D., Yu M., Guo L., et al. Phosphatidylserine-exposing blood and endothelial cells contribute to the hypercoagulable state in essential thrombocythemia patients. *Ann Hematol*. 2018;97(4):605–16. DOI: 10.1007/s00277-018-3228-6.
33. Ponomarenko E.A., Ignatova A.A., Polokhov D.M., et al. Healthy pediatric platelets are moderately hyporeactive in comparison with adults' platelets. *Platelets*. 2022;4;33(5):727–34. DOI: 10.1080/09537104.2021.1981848.
34. Polokhov D.M., Ershov N.M., Ignatova A.A., et al. Platelet function and blood coagulation system status in childhood essential thrombocythemia. *Platelets*. 2020;31(8):1001–11. DOI: 10.1080/09537104.2019.1704710.

Информация об авторах

Полохов Дмитрий Михайлович*, кандидат медицинских наук, врач лаборатории клинического гемостаза ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dmitrii.polokhov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6905-2878>

Игнатова Анастасия Александровна, научный сотрудник лаборатории клеточного гемостаза и тромбоза ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: procyonnlotor@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5217-3937>

Краличкин Павел Викторович, аспирант, детский онколог, стационар кратковременного лечения ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: pavel.kralichkin@dgoi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8088-1749>

Пшонкин Алексей Вадимович, кандидат медицинских наук, гематолог, детский онколог, заведующий стационаром кратковременного лечения ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: alexey.pshonkin@dgoi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>

Богданов Алексей Владимирович, аспирант, детский онколог, стационар кратковременного лечения ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: alexeivld@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6028-9860>

Полетаев Александр Владимирович, заведующий лабораторией клинического гемостаза ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: poletaev_alexandr@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5209-2099>

Пантелеев Михаил Александрович, доктор физико-математических наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией клеточного гемостаза и тромбоза ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; директор ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» Российской академии наук; профессор кафедры медицинской физики физического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,
e-mail: mapanteleev@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8128-7757>

Information about the authors

Dmitrii M. Polokhov*, Cand. Sci. (Med.), pathologist of the Clinical Hemostasis Laboratory, Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
e-mail: dmitrii.polokhov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6905-2878>

Anastasia A. Ignatova, Researcher at the Laboratory of Cellular Hemostasis and Thrombosis, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
e-mail: procyonnlotor@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5217-3937>

Pavel V. Kralichkin, post-graduate student, pediatric oncologist at the short-term treatment hospital, Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
e-mail: pavel.kralichkin@dgoi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8088-1749>

Alexey V. Pshonkin, Cand. Sci. (Med.), hematologist, pediatric oncologist, Head of the short-term treatment hospital, Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
e-mail: alexey.pshonkin@dgoi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>

Alexei V. Bogdanov, post-graduate student, pediatric oncologist at the short-term treatment hospital, Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
e-mail: alexeivld@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6028-9860>

Alexander V. Poletaev, head of the Laboratory of Clinical Hemostasis, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
e-mail: poletaev_alexandr@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5209-2099>

Mikhail A. Panteleev, Dr. Sci. (Phys.-Math.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Cellular Hemostasis and Thrombosis, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology; CEO Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences; professor of Department of Medical Physics, Faculty of Physics, Lomonosov Moscow State University,
e-mail: mapanteleev@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8128-7757>

Жарков Павел Александрович, доктор медицинских наук, доцент, педиатр, гематолог консультативного отделения, заведующий лабораторией патологии гемостаза, профессор кафедры гематологии и клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

e-mail: pavel.zharkov@dgoi.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>

Сметанина Наталия Сергеевна, доктор медицинских наук, заместитель директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий; профессор кафедры гематологии и клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

e-mail: Nataliya.Smetanina@dgoi.ru

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

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 03.03.2025

Принята к печати: 10.06.2025

Pavel A. Zharkov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, pediatrician, hematologist of the Advisory Department, Head of the Laboratory of Hemostasis Pathology, Professor of the Department of Hematology and Cellular Technologies of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,

e-mail: pavel.zharkov@dgoi.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>

Nataliya S. Smetanina, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director of the Institute of Hematology, Immunology and Cell Technologies; Professor of the Department of Hematology and Cell Technologies of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,

e-mail: Nataliya.Smetanina@dgoi.ru

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

*** Corresponding author**

Received 03 Mar 2025

Accepted 10 Jun 2025

СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫЕ ИНФЕКЦИИ У ДОНОРОВ КРОВИ И ЕЕ КОМПОНЕНТОВ ПРИ СЛОЖИВШЕЙСЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Туполева Т.А.*[†], Тихомиров Д.С., Игнатова Е.С., Куликов С.М., Капранов Н.М., Демидов В.П., Туполев Д.А., Рекстынь А.В., Гапонова Т.В.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Распространенность социально значимых инфекций в РФ остается высокой. В 2016–2023 гг. введены дополнительные требования к обследованию доноров: тестирование с помощью молекулярно-биологических методов и исследование расширенного спектра маркеров вируса гепатита В (ВГВ).

Цель: анализ частоты выявления инфекционных маркеров у доноров компонентов при сложившейся эпидемиологической обстановке на территории Российской Федерации.

Материалы и методы. Использованы данные формы № 64 «Сведения о заготовке, хранении, транспортировке и клиническом использовании донорской крови» и данные трансфузиологической информационной системы ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Результаты. Проведение мероприятий по повышению безопасности донорской крови создавало риск уменьшения численности донорского контингента, но этого не произошло. До 2020 г. в РФ наблюдалось уменьшение распространенности социально значимых инфекций среди доноров с 18 064 случаев до 5596, однако в 2021 г. вновь отмечен рост их распространенности. Данная тенденция коррелирует с динамикой показателей заболеваемости среди населения РФ. Подход к регистрации и учету социально значимых инфекций среди доноров отличается от таковых среди населения в целом. Уязвимые по ВИЧ группы населения рекомендованы лишь для добровольного обследования, таким образом, истинный показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией в РФ может превышать официальные данные. Аналогичная проблема наблюдается и по вирусным гепатитам. У доноров крови и ее компонентов чаще других инфекционных маркеров были обнаружены маркеры вируса гепатита В. Среди населения РФ показатель заболеваемости вирусным гепатитом В ниже, чем ВИЧ-инфекцией (9 против 40 случаев на 100 тыс. населения соответственно).

Заключение. Распространенность социально значимых заболеваний среди населения РФ создает угрозу попадания инфицированных в популяцию доноров. Регистрация и учет парентеральных вирусных гепатитов осуществляется недостаточно, что требует совершенствования этой системы.

Ключевые слова: социально значимые инфекции, доноры крови, безопасность донорской крови

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа не имела спонсорской поддержки.

Для цитирования: Туполева Т.А., Тихомиров Д.С., Игнатова Е.С., Куликов С.М., Капранов Н.М., Демидов В.П., Туполев Д.А., Рекстынь А.В., Гапонова Т.В. Социально значимые инфекции у доноров крови и ее компонентов при сложившейся эпидемиологической ситуации в Российской Федерации. Гематология и трансфузиология. 2025;70(3):348–358. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-3-348-358>

BLOOD BORNE INFECTIONS IN BLOOD DONORS AND THE EPIDEMIOLOGICAL SITUATION IN THE RUSSIAN FEDERATION

Tupoleva T.A.*, Tikhomirov D.S., Ignatova E.N., Kulikov S.M., Kapranov N.M., Demidov V.P., Tupolev D.A., Rekst'yn A.V., Gaponova T.V.

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

ABSTRACT

Introduction. The prevalence of blood-borne infections in the Russia remains high. Between 2016–2023, additional safety measures and requirements were introduced for the examination of donor blood, such as molecular screening for pathogens and additional HBV markers testing.

Aim: to analyze the frequency of detection of blood-borne infections in blood donors against the background of the epidemiological situation in the Russian Federation.

Materials and methods. Data from National Report (form No. 64) on the production, storage, transportation and clinical use of donor blood and data from the transfusion information system of the National Medical Research Center for Hematology, Russia, were used.

Results. The implementation of new safety measures carried the risk of reducing the number of donors, but fortunately, this did not happen. By 2020, the prevalence of socially significant infections among donors in the Russian Federation decreased from 18,064 cases to 5,596 cases. However, there was an increase in 2021. This trend correlates with the dynamics of morbidity rates among the population of the Russian Federation. The approach to the registration and control of blood-borne infections for donors differs from that of the general population. For example, HIV-vulnerable population groups are recommended only for voluntary testing, thus, the true incidence rate of HIV in Russia may exceed the official data. A similar problem is observed with viral hepatitis. HBV markers were found in donors of blood and its components more often than other infectious markers. However, among the population of the Russian Federation, the incidence rate of HBV is lower than that of HIV infection (9 versus 40 cases per 100,000 population, respectively).

Conclusion. The prevalence of blood-borne infections among the population of the Russian Federation creates a threat of infected people entering the donor population. Surveillance and control of viral hepatitis B and C requires improvement.

Keywords: blood-borne infections, viral safety, blood donors

Conflict of Interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Tupoleva T.A., Tikhomirov D.S., Ignatova E. N., Kulikov S.M., Kapranov N.M., Demidov V.P., Tupolev D.A., Rekst'yn A.V., Gaponova T.V. Blood borne infections in blood donors and the epidemiological situation in the Russian Federation. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2025; 70(3):348–358 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-3-348-358>

Введение

В работе службы крови Российской Федерации за последнее десятилетие наблюдается ряд тенденций, являющихся следствием целенаправленной стратегии повышения безопасности трансфузий и качества рекрутинговых мероприятий: уменьшение общего числа доноров крови за счет лиц, ставших донорами впервые, увеличение среднего ежегодного количества донаций компонентов крови на одного донора, уменьшение частоты выявления инфекционных маркеров в образцах

крови доноров и перераспределение заготовки крови в соответствии с изменяющимися запросами медицинских организаций [1]. Согласно постановлению Правительства Российской Федерации от 01.12.2004 № 715 [2] в перечень социально значимых заболеваний, передающихся с кровью, входят вирусные гепатиты В и С, болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), и инфекции, передающиеся преимущественно половым путем, к которым относится сифи-

лис. В 2023 г. в структуре инфекционных и паразитарных болезней в Российской Федерации на долю этих инфекций приходилось более 28 %, причем на долю сифилиса — 2,1 % из них [3].

Донорская популяция сегодня — это преимущественно лица, обследуемые на наличие инфекционных маркеров социально значимых заболеваний при каждой донации, привлеченные из социально благополучных слоев общества. Доноры, сдавшие кровь или ее компоненты впервые, ранее не обследованы, и, таким образом, распространенность маркеров социально значимых инфекций среди них сопоставима с общепопуляционными показателями среди населения России.

В последние годы заболеваемость ВИЧ-инфекцией на территории Российской Федерации имеет тенденцию к снижению, тем не менее экономическое бремя ВИЧ-инфекции в 2023 г. преобладало среди социально значимых хронических инфекций и было оценено в 255,4 млрд руб. [3]. Показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией в 2023 г. составил 40,04 на 100 тыс. населения, что на 7,5 % ниже, чем в 2022 г., и на 23,5 % ниже среднемноголетнего показателя (СМП) [3]. Наиболее высокие показатели заболеваемости ВИЧ-инфекцией отмечены в регионах Сибири, Урала и Приволжья [3]. В 2023 г. на наличие маркеров ВИЧ было обследовано 48 914 663 человека, что составляет 33,4 % от общей численности населения [3]. Таких показателей полноты обследования удалось достичь за счет массового обследования граждан, обратившихся за медицинской помощью, в то время как доля лиц, принадлежащих к уязвимым по ВИЧ контингентам, составила лишь 2,6 %, что свидетельствует о заниженных оценках заболеваемости ВИЧ-инфекцией в общей популяции [3].

Противоречивые тенденции отмечены в отношении динамики заболеваемости на территории Российской Федерации такими социально значимыми инфекциями, как вирусные гепатиты В и С. Достигнуты значительные успехи в борьбе с острым гепатитом В: за последнее десятилетие (с 2014 по 2023 г.) регистрируемая заболеваемость снизилась в 4 раза, с 1,32 до 0,33 случая (далее — сл.) на 100 тыс. населения, что ниже СМП в 3,1 раза [3]. В то же время в 2023 году заболеваемость острым гепатитом С составила 0,95 случая на 100 тыс. населения, что ниже СМП на 27,5 %, но по сравнению с 2022 г. она увеличилась на 26 % (в 2022 г. — 0,75 сл. на 100 тыс. населения) [3].

Частота регистрации новых случаев хронических вирусных гепатитов (ХВГ) на территории Российской Федерации остается высокой, несмотря на снижение суммарной заболеваемости острыми формами. Заболеваемость ХВГ в 2023 г. составила 40,17 случая на 100 тыс. населения [3]. В этиологической структуре впервые зарегистрированных случаев ХВГ преобладает хронический гепатит С (ХГС), его доля составила 78,7 % [3]. За последнее десятилетие заболеваемость ХГС снизилась на 24,5 %, и в 2023 г. этот показатель

составил 31,63 случая на 100 тыс. населения, что ниже СМП на 13,7 %. Показатель заболеваемости хроническим гепатитом В также имел устойчивую тенденцию к снижению до 2022 г., но в 2023 г. увеличился на 32,7 % и составил 8,45 сл. на 100 тыс. населения. [3].

Таким образом, распространенность социально значимых инфекций в Российской Федерации остается высокой, несмотря на комплекс профилактических мероприятий в отношении их распространения, что создает угрозу попадания инфицированных лиц в популяцию доноров.

Целью данной работы был анализ частоты выявления маркеров социально значимых инфекций у доноров крови и ее компонентов при сложившейся эпидемиологической обстановке на территории Российской Федерации.

Материалы и методы

Были использованы данные формы статистического учета и отчетности № 64 «Сведения о заготовке, хранении, транспортировке и клиническом использовании донорской крови и (или) ее компонентов» для доноров и данные трансфузиологической информационной системы в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России за 8 лет, с 2016 по 2023 гг. В работе использованы методы описательной и индуктивной статистики.

Инцидентность рассчитывали по формуле:

$$\text{Инцидентность} = \frac{\text{ЧПДМ} \times 1000}{T},$$

где ЧПДМ — число повторных доноров с выявленными маркерами инфекций в расчетном периоде, у которых был негативным предыдущий результат, Т — сумма времени от первой до последней донации у доноров, сдававших компоненты крови в расчетный период

Результаты

В России с 2016 по 2023 гг. абсолютное число доноров крови и ее компонентов значимо не изменилось и составило от 1 414 501 в 2016 г. до 1 205 295 в 2020 г., причем 98 % доноров сдавали кровь или ее компоненты на безвозмездной основе (рис. 1).

В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России за исследуемый период число доноров также значимо не изменилось: 4573 человека сдали кровь и ее компоненты в 2016 г. и 4450 человек — в 2023 г. С 2014 г. все донации в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России производятся на безвозмездной основе (рис. 2).

При сравнении соотношения числа первичных и повторных доноров в 2016 и 2023 гг. в Российской Федерации и в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России были обнаружены тенденции, отражающие концепцию приоритетной заготовки от повторных доноров. Число первичных доноров в России

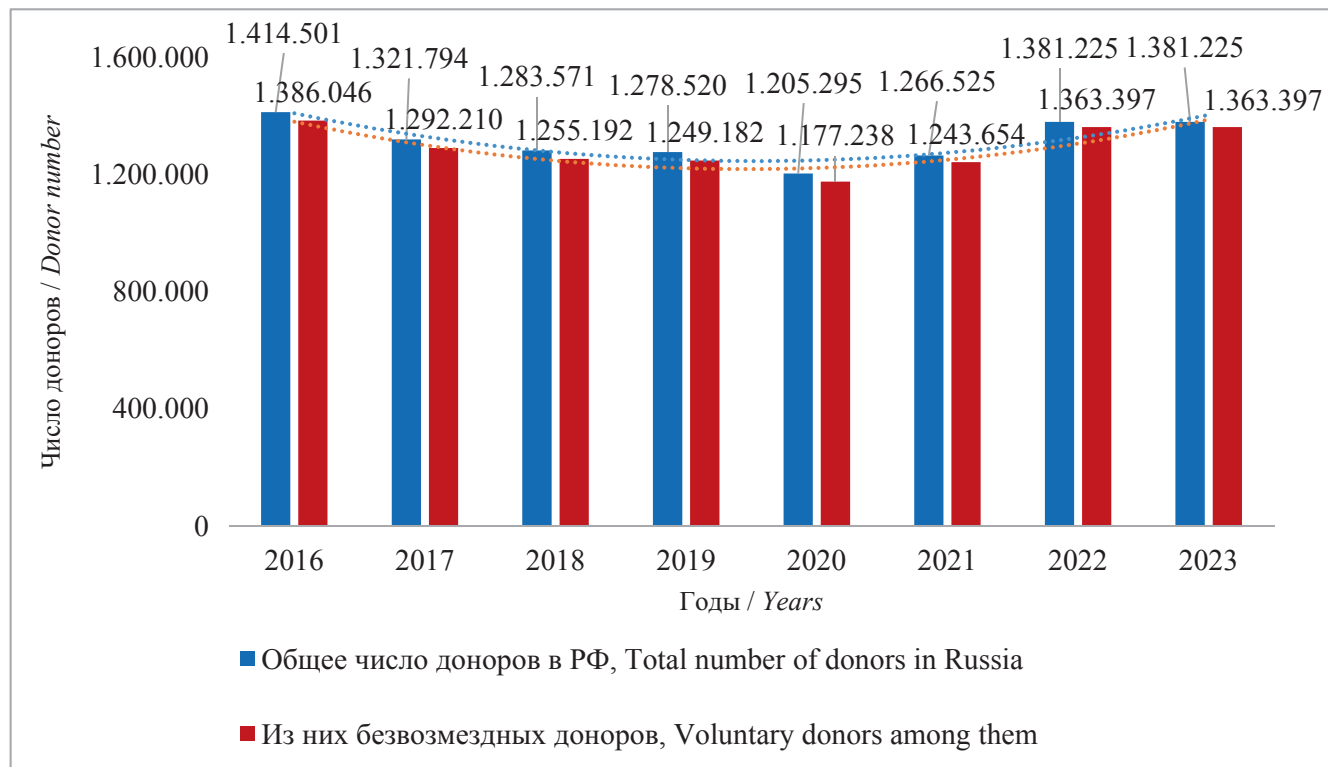


Рисунок 1. Динамика числа доноров крови и ее компонентов РФ в 2016–2023 гг.

Figure 1. The number of blood donors in Russia in 2016–2023

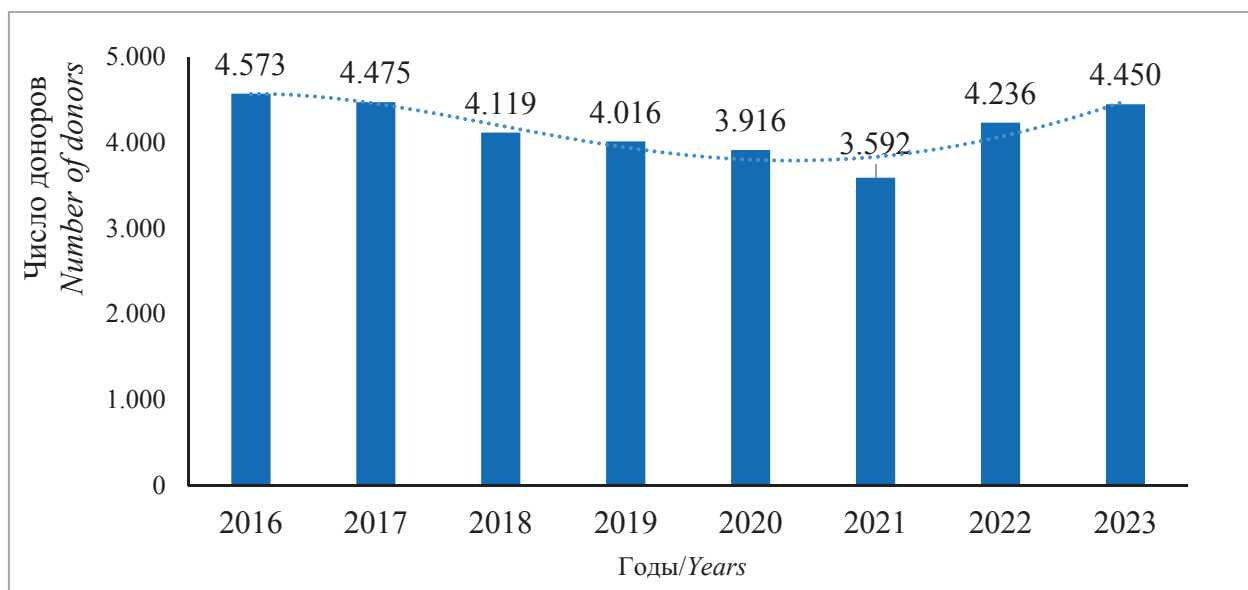


Рисунок 2. Динамика числа доноров крови и ее компонентов в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в 2016–2023 гг.

Figure 2. The number of donors in National Medical Research Center of Hematology in 2016–2023

уменьшилось с 501 500 человек в 2016 г. до 335 681 в 2023 г., а число повторных доноров незначительно выросло, с 1 013 001 до 1 050 783 человек. Аналогичная тенденция установлена и в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России: за исследуемый период уменьшилось число первичных доноров, а число повторных — увеличилось. Количество донаций от первичных доноров в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России составило 19,2 % в 2016 г., а в 2023 г. только 8,7 %, и если в 2016 г. на одного донора приходилось 2,9 донации, то в 2023 г. — уже 3,8.

В соответствии с приказом Минздрава России от 28.10.2020 № 1166н [4] методом иммуноферментного и (или) иммуно(электро)хемилюминесцентного анализа кровь доноров исследуют на наличие антител к ВИЧ и антигена р24 ВИЧ (одновременно), поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), антител к вирусу гепатита С, суммарных антител к возбудителю сифилиса. Антитела к кардиолипновому антигену возбудителя сифилиса определяют методом иммунопреципитации. Кроме того, проводят молекулярно-биологические исследования

Таблица 1. Число отводов по маркерам инфекции в России в 2016–2023 гг.
Table 1. Total number infection detection in donors in Russia between 2016–2023

Год Year	Всего выявлено маркеров инфекций, n Total number of infection markers identified, n	Выявлены маркеры сифилиса, n Syphilis markers identified, n	Выявлены маркеры гепатита В, n HBV markers identified, n	Выявлены маркеры гепатита С, n HCV markers identified, n	Выявлены маркеры ВИЧ, n HIV markers identified, n
2016	18 064	5551	3687	7498	1328
2017	9443	2831	1837	4132	643
2018	7327	2330	1465	3022	510
2019	6187	2047	1232	2516	392
2020	5596	1906	1129	2178	383
2021	12 663	3616	3068	4950	1029
2022	13 411	3808	3112	5484	1007
2023	12 447	3246	3466	4829	906

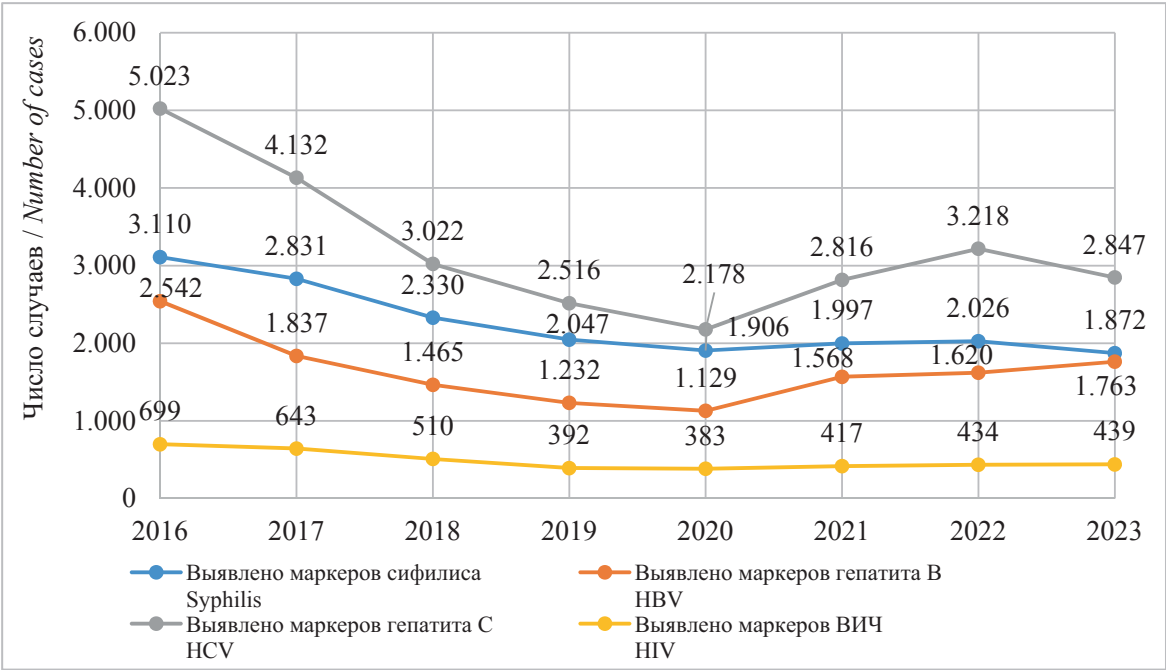


Рисунок 3. Число отводов у первичных доноров в Российской Федерации
Figure 3. Number of infection detection in first-time donors in Russia

для идентификации нуклеиновых кислот ВИЧ, вируса гепатита В (ВГВ) и вируса гепатита С (ВГС) в единичных постановках индивидуально или в минипуле не более чем из 6 образцов, причем допускается проведение исследования в формате мультиплексного анализа [4]. В таблице 1 приведено число отводов доноров суммарно по всем инфекционным маркерам и отдельно по каждой из регламентированных инфекций за исследуемый период в РФ.

В 2016 г. в связи с обнаружением маркеров инфекций было отведено 18 064 донора крови и ее компонентов в Российской Федерации. В последующие 4 года наблюдалось уменьшение этого показателя (1399 в расчете на год) до 5596, а с 2021 г. отмечен его рост в 2 раза (12 663, или 3618 в расчете на год), который сохраняется последние 3 года. Аналогичная тенденция прослеживается и отдельно по маркерам ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов В и С и сифилиса.

У первичных доноров крови и ее компонентов число отводов по всем инфекционным маркерам достоверно выше по сравнению с повторными донорами (рис. 3 и 4). За анализируемые 8 лет доноры были отведены преимущественно по маркерам вирусного гепатита С: 25 752 человека среди первичных доноров и 15 709 — среди повторных. На втором месте отводы по маркерам сифилиса: 18 119 и 12 934 соответственно. По маркерам вирусного гепатита В было отведено 13 156 человек среди первичных доноров и 9874 — среди повторных. Меньше всего за период с 2016 по 2023 гг. было отстранено доноров в связи с выявлением маркеров ВИЧ-инфекции: 3917 и 4781 соответственно, причем это единственная инфекция, которая встречалась чаще у повторных доноров.

На рисунке 5 представлены кривые, отражающие число доноров, отведенных по маркерам инфекции по маркерам инфекции в 2016–2023 гг. в ФГБУ «НМИЦ

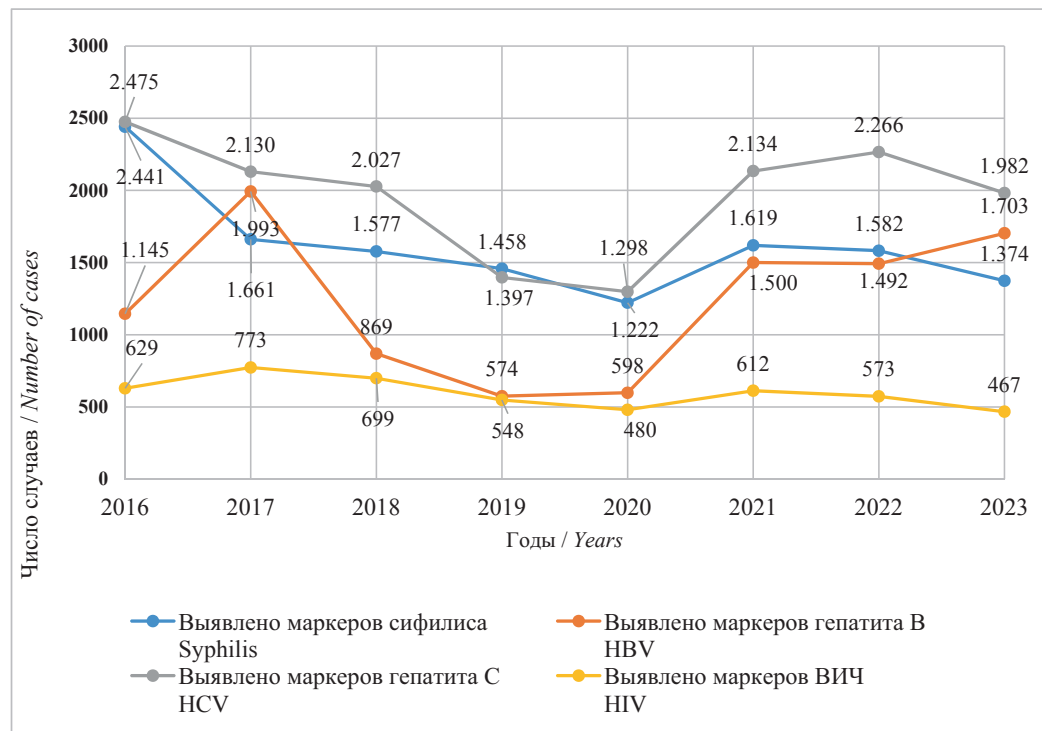


Рисунок 4. Число отводов у повторных доноров Российской Федерации

Figure 4. Number of infection detection in regular donors in Russia

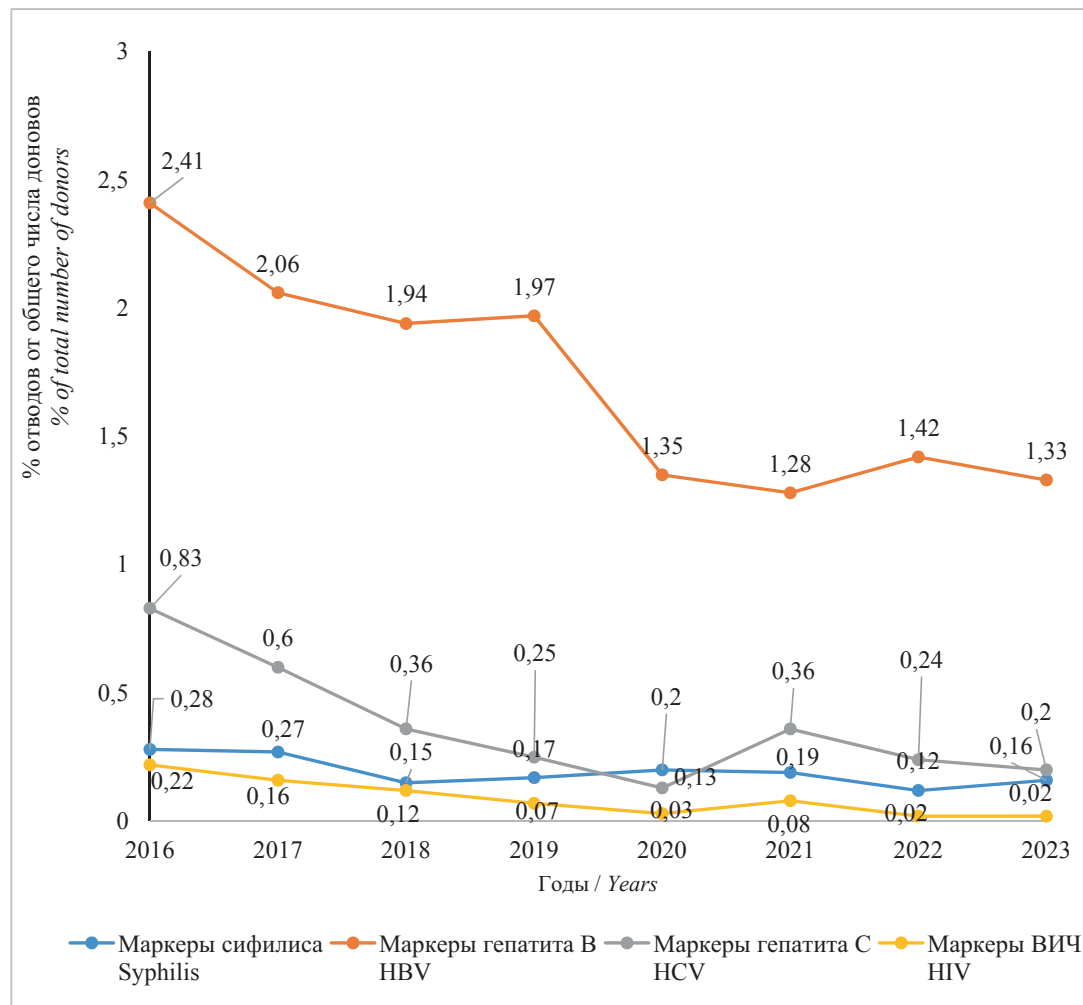


Рисунок 5. Доля доноров крови, отведенных по маркерам инфекции в 2016–2023 гг. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Figure 5. The rate of blood donors with infection markers during 2016-2023 in National Medical Research Center for Hematology

гематологии» Минздрава России. Бóльшая часть отводов приходилась на маркеры ВГВ. Это связано с введением в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава с 2014 г. обязательного исследования образцов крови от всех донаций на наличие антител к ядерному антигену ВГВ (анти-НВс). Выявление этих антител стало причиной отводов более чем в 1 % от всех донаций, в то время как за изучаемый период из-за детекции НВsAg было отведено только 0,02–0,17 % доноров. С 2016 по 2023 гг. доля доноров, отведенных по маркерам гепатита В, снизилась с 2,41 до 1,33 %.

В таблице 2 представлено сравнение профилей отводов доноров в Российской Федерации и ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России за изучаемый период отдельно по каждому из иммунологических инфекционных маркеров (НВsAg, антителам к ВГС, антигену и антителам к ВИЧ и маркерам сифилиса). Показаны разнонаправленные тенденции в динамике частот.

Несмотря на разнонаправленные тенденции по годам, количество отводов, связанных с положительными ре-

зультатами тестирования на маркеры социально значимых инфекций, среди повторных доноров в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России за изучаемый период в абсолютных числах уменьшилось с 23 (2016) до 3 (2023). Однако такие показатели, как распространенность или частота выявления инфекционных маркеров у доноров той или иной категории, не учитывают временные параметры, а именно кратность донаций в течение года, интервалы между донациями. Данные параметры учитываются при расчете инцидентности инфицирования. Инцидентность — это оценка вероятности события (инфицирования) в единицу времени (год). В таблице 3 представлены данные по инцидентности отдельных инфекций и суммарный показатель у повторных доноров крови и ее компонентов в Центре за последние 8 лет. Суммарный показатель инцидентности социально значимых инфекций у доноров крови и ее компонентов в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России за изучаемый период уменьшился в 10 раз.

Таблица 2. Доли отводов по инфекционным маркерам в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России и Российской Федерации за 2016–2023 гг.
Table 2. Detection rates of infections in blood donors of the National Medical Research Center for Hematology and the Russian Federation between 2016–2023

Место проведения Location	Годы / Years							
	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Доля отводов по маркерам ВИЧ / HIV rate in donors, %								
НМИЦ гематологии / NMRCH	0,22	0,16	0,15	0,07	0,03	0,08	0,02	0,02
РФ / RF	0,09	0,05	0,04	0,03	0,03	0,08	0,07	0,07
Доля отводов по НВsAg / HBsAg rate in donors, %								
НМИЦ гематологии / NMRCH	0,17	0,07	0,10	0,05	0,08	0,11	0,02	0,04
РФ / RF	0,26	0,14	0,11	0,10	0,09	0,24	0,23	0,25
Доля отводов по антителам к ВГС / anti-HCV rate in donors, %								
НМИЦ гематологии / NMRCH	0,83	0,60	0,36	0,25	0,13	0,36	0,24	0,20
РФ / RF	0,53	0,31	0,24	0,20	0,18	0,39	0,40	0,35
Доля отводов по маркерам сифилиса / Syphilis rate in donors, %								
НМИЦ гематологии / NMRCH	0,28	0,27	0,12	0,17	0,20	0,19	0,12	0,16
РФ / RF	0,39	0,21	0,18	0,16	0,16	0,29	0,28	0,23

Примечания. НМИЦ гематологии — ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, РФ — Российская Федерация.
Notes. NMRCH — National Medical Research Center for Hematology, RF — Russian Federation.

Таблица 3. Инцидентность выявления инфекционных маркеров социально значимых инфекций у повторных доноров крови ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава с 2016 по 2023 г.
Table 3. Incidence of blood-borne infections among regular blood donors of the National Medical Research Center for Hematology between 2016 to 2023.

Инфекция Infection	Годы / Years							
	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Гепатит В / HBV	1,17	0,28	0,27	0,39	0,26	0,25	0,27	0,00
Гепатит С / HCV	0,52	0,17	0,16	0,11	0,20	0,20	0,00	0,06
ВИЧ-инфекция / HIV	0,26	0,11	0,11	0,00	0,20	0,15	0,05	0,06
Сифилис / Syphilis	0,19	0,22	0,32	0,33	0,39	0,10	0,11	0,12
Суммарная инцидентность Total incidence	2,14	0,78	0,86	0,83	1,05	0,7	0,43	0,24

Обсуждение

За последние годы в работе службы крови произошли значительные изменения. Развитие безвозмездного донорства, рекрутинговые мероприятия и привлечение лиц из социально благополучных слоев населения способствовали повышению инфекционной безопасности заготавливаемых компонентов крови. На безвозмездной основе кровь сдавали 98 % доноров в России, а в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России — 100 %. Были введены дополнительные требования к обследованию доноров на наличие социально значимых инфекций, такие как тестирование крови с помощью молекулярно-биологических методов и исследование расширенного спектра маркеров ВГВ. Проведение вышеперечисленных мероприятий создавало риск снижения численности донорской популяции. Однако по результатам анализа значимого изменения числа доноров как в России, так и в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России за изучаемый период времени не произошло. В последние годы в приоритете стала заготовка компонентов крови именно от повторных доноров. В 2023 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России количество донаций на одного донора составило около 4 донаций в год, а соотношение числа первичных и повторных доноров — 1:2.

Доноров крови в России обследуют на маркеры социально значимых инфекций при каждой донации. Подход к регистрации и учету инфекционных маркеров среди донорского контингента отличается от таковых среди населения в целом. В единую базу данных попадают сведения не только об инфицированных донорах, но и о лицах с ложноположительными и неспецифическими результатами тестирования. Согласно данным литературы и инструкциям к наборам реагентов для тестирования инфекционных маркеров, специфичность иммунохимических методов составляет более 99 %, т.е. на долю ложноположительных результатов в таких тестах приходится не более 1 % [5].

С 2016 по 2020 гг. в России наблюдалось неуклонное уменьшение распространенности социально значимых инфекций среди доноров с 18 064 случаев до 5596. Однако в 2021 г. отмечен значительный рост числа отводов по причине выявления инфекционных маркеров как в целом среди доноров, так и среди первичных и повторных доноров. Данная тенденция прослеживается суммарно для всех инфекций и для каждой в отдельности, что коррелирует с динамикой показателей заболеваемости среди населения Российской Федерации [3].

Согласно полученным данным, к 2023 г. частота выявления инфекционных маркеров у доноров крови и ее компонентов в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России оказалась значительно ниже, чем у доноров в Российской Федерации (табл. 2). Данный феномен может быть объяснен многими факторами,

среди которых заготовка компонентов донорской крови на безвозмездной основе в 100 % случаев, улучшение качества рекрутинговых мероприятий и обследования доноров, отвод доноров на основании выявления анти-НВс и низкая эндемичность центрального региона по данным инфекциям.

В подтверждение последнего фактора свидетельствуют данные, согласно которым показатель пораженности ВИЧ-инфекцией, превышающий среднее значение по стране, имели 24 субъекта Российской Федерации, в этих регионах к концу 2023 г. проживало 35,8 % всего населения страны, в них же было зарегистрировано 51,9 % новых выявленных случаев ВИЧ-инфекции [3]. Москва и центральный регион к этим регионам не относятся.

Эндемичными по вирусному гепатиту В регионами являются Чеченская Республика, Республика Дагестан и Республика Саха (Якутия), и у доноров крови в этих регионах наблюдалась максимальная частота выявления маркеров ВГВ-инфекции [6]. Обследование на анти-НВс не только снижает риск пропуска инфицированного компонента, но и является дополнительным фактором селекции здоровых доноров. Многофакторный анализ результатов серологического скрининга образцов крови доноров показал, что выявление анти-НВс повышает вероятность обнаружения других маркеров социально значимых инфекций в 3 и более раз [7]. Введение тестирования на анти-НВс в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России позволило уже в первый год создать когорту регулярных анти-НВс-негативных доноров крови и ее компонентов [8], что может объяснить снижение выявляемости маркеров социально значимых инфекций у повторных доноров и уменьшение инцидентности этих инфекций на порядок за изучаемый период.

Эпиднадзор за ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации осуществляется на основании регистрации и учета положительных результатов подтверждающего иммунологического теста (иммунного блота) на наличие антител к вирусным белкам и/или наличия РНК ВИЧ. Согласно нормативной документации обязательному освидетельствованию на наличие ВИЧ-инфекции подлежат доноры крови и ее компонентов, органов и тканей, беременные и другие категории граждан. При этом лица, относящиеся к уязвимым по ВИЧ группам населения, рекомендованы лишь для добровольного обследования. Таким образом, истинный показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией в России неизвестен и может превышать официальные данные.

Аналогичная проблема наблюдается в отношении вирусных гепатитов В и С. В исследовании показано, что именно анти-НВс чаще других инфекционных маркеров выявлялся у доноров, сдавших кровь или ее

компоненты в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России впервые. При эпиднадзоре за ВГВ-инфекцией не учитываются лица с наличием анамнестических антител (анти-НВс), следовательно, регистрация данной инфекции осуществляется недостаточно. В пользу этого свидетельствует показатель заболеваемости гепатитом В в России, который ниже, чем ВИЧ-инфекцией (9 против 40 случаев на 100 тыс. населения соответственно) [3].

Возбудители социально значимых инфекций имеют свои особенности. Например, ВИЧ — это ретровирус, для которого характерно встраивание генома в ДНК хозяина. Несмотря на то что комбинированная антиретровирусная терапия может эффективно подавлять репликацию вируса, его полной элиминации не происходит, и при прерывании лечения возникает реактивация [9]. ВИЧ способен вызывать как продуктивную, так и скрытую инфекцию [10]. Резервуары, в которых вирус будет персистировать, устанавливаются на ранней стадии инфекции [11].

Согласно данным литературы, экспериментально подтверждено существование субпопуляций гемопоэтических стволовых клеток, восприимчивых к ВИЧ *in vitro*, что делает их возможным резервуаром инфекции [12]. ВГВ, подобно ретровирусам, способен интегрироваться в геном клеток хозяина. Встроенный геном ВГВ сохраняется в гепатоцитах. Наряду с интегрированной формой, может одновременно существовать внутрипеченочная длительная персистенция невстроенного генома вируса в виде стабилизированной хроматинной вирусной ковалентно замкнутой кольцевой ДНК [13]. Выявление РНК ВГС в биоптатах печени и мононуклеарных клетках периферической крови ста-

ло доказательством наличия латентной ВГС-инфекции при отсутствии маркеров ВГС в плазме крови [14, 15]. Показано, что ВГС может реплицироваться не только в гепатоцитах, но и в лимфоидных клетках [16]. Таким образом, данные инфекции могут существовать в латентной форме, когда выявить маркеры вирусной репликации не представляется возможным. Это является проблемой для службы крови. Было проведено сравнительное исследование качества скрининга донорской крови на наличие молекулярных маркеров ВИЧ, ВГВ и ВГС, которое подтвердило низкую вероятность выявления вирусных нуклеиновых кислот в образцах с минимальной концентрацией. Наиболее остро данная проблема возникает при тестировании образцов с низким содержанием ДНК ВГВ, что очевидно и связано с особенностями его жизненного цикла [17].

Таким образом, распространенность социально значимых заболеваний среди населения Российской Федерации создает угрозу попадания инфицированных лиц в популяцию доноров. Необходимо совершенствовать систему учета и регистрации лиц, инфицированных ВГВ и ВГС. Обеспечение вирусной безопасности компонентов крови — это многоэтапная система, включающая не только работу с донорскими кадрами, заготовку лейко- и патогенредуцированных компонентов крови и их клиническое использование в парадигме исключения необоснованных трансфузий, но и лабораторное обследование доноров с диагностикой расширенного спектра инфекционных маркеров с использованием высокочувствительных автоматизированных иммунохимических и молекулярно-биологических тестов.

Литература

1. Гапонова Т.В., Капранов Н.М., Тихомиров Д.С. и др. Характеристика основных тенденций в работе службы крови Российской Федерации в 2016–2020 годах. Гематология и трансфузиология. 2022;67(3):388–97. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-388-397.
2. Постановление Правительства РФ от 01.12.2004 № 715 (ред. от 31.01.2020) «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих» <https://legalacts.ru/doc/postanovlenie-pravitelstva-rf-ot-01122004-n-715/>.
3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. 364 с.
4. Приказ Минздрава России от 28.10.2020 № 1166н «Об утверждении порядка прохождения донорами медицинского обследования и перечня медицинских противопоказаний (временных и постоянных) для сдачи крови и (или) ее компонентов и сроков отвода, которому подлежит лицо при наличии временных медицинских показаний, от донорства крови и (или) ее компонентов» (Зарегистрировано в Минюсте России 26.11.2020 № 61104) <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202011260032>.
5. Аюпова Р.Ф., Султанбаев У.С., Абсаямова Л.А. и др. Ложноположительные результаты скрининга инфекций у доноров крови. Трансфузиология. 2017;18(4):63–9.

References

1. Gaponova T.V., Kapranov N.M., Tikhomirov D.S., et. al. Characteristics of the main trends in the blood service of the Russian Federation during 2016–2020. Gematologiya i transfuziologiya. 2022;67(3):388–97 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-388-397.
2. Government of the Russian Federation Decree № 715 dated 01.12.2004 (as amended on 31.01.2020) “On approval of the list of socially significant diseases and the list of diseases posing a danger to others” (In Russian).
3. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2023: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being, 2024. 364 p. (In Russian).
4. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 1166n dated 28.10.2020 “On approval of the procedure for donors to undergo a medical examination and a list of medical contraindications (Temporary and Permanent) for blood donation and (or) its components and the Timing of withdrawal, to which a person is subject in the presence of temporary medical indications, from blood donation and (or) its components” (In Russian).
5. Ayupova R.F., Sultanbaev U. S., Absalyamova L.A., et. al. False positive results in screening for infections in blood donors. Transfuziologiya. 2017;18(4):63–9 (In Russian).

6. Гапонова Т.В., Абакаров Р.Р., Воробьев А.В. и др. Скрининг донорской крови на антитела к ядерному антигену вируса гепатита В (ВГВ) как средство повышения безопасности трансфузий. *Трансфузиология*. 2022;23(1):37–52.
7. Тихомиров Д.С., Туполева Т.А., Гуляева А.А. и др. Система мер, обеспечивающая безопасность трансфузий компонентов крови. *Гематология и трансфузиология*. 2020;65(3):321–34. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-3-321-334.
8. Туполева Т.А., Игнатова Е.Н., Гуляева А.А. и др. Скрининг донорской крови на антитела к ядерному антигену вируса гепатита В как инструмент повышения безопасности трансфузий для больных заболеваниями системы крови. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016;61(5):311–6. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-5-311-316.
9. Davey R.T., Jr., Bhat N., Yoder C., et al. HIV-1 and T cell dynamics after interruption of highly active antiretroviral therapy (HAART) in patients with a history of sustained viral suppression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96:15109–14. DOI: 10.1073/pnas.96.26.15109.
10. Chun T.W., Finzi D., Margolick J., et al. In vivo fate of HIV-1-infected T cells: Quantitative analysis of the transition to stable latency. *Nat. Med.* 1995;1:1284–90.
11. Whitney J.B., Hill A.L., Sanisetty S., et al. Rapid seeding of the viral reservoir prior to SIV viraemia in rhesus monkeys. *Nature*. 2014;512:74–7. DOI: www.nature.com/doi/10.1038/nature13594.
12. Renelt S., Schult-Dietrich P., Baldauf H.-M., et al. HIV-1 Infection of Long-Lived Hematopoietic Precursors In Vitro and In Vivo. *Cells*. 2022;11:2968. DOI: 10.3390/cells11192968.
13. Levvero M., Pollicino T., Petersen J., et al. Control of cccDNA function in hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2009;51(3):581–92. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.05.022.
14. Cortés-Mancera F.M., Restrepo J.C., Osorio G., et al. Occult hepatitis C virus infection in a re-transplanted patients with liver failure of unknown etiology. *Rev Col Gastroenterol*. 2010;25:72–80.
15. Zaghloul H., El-Sherbiny W. Detection of occult hepatitis C and hepatitis B virus infections from peripheral blood mononuclear cells. *Immunol Invest*. 2010;39(3):284–91. DOI: 10.3109/08820131003605820.
16. Castillo I., Rodriguez-Inigo E., Bartolome J. Hepatitis C virus replicates in peripheral blood mononuclear cells of patients with occult hepatitis C virus infection. *Gut*. 2005;54(5):682–5. DOI: 10.1136/gut.2004.057281.
17. Мисько О.Н., Тихомиров Д.С., Солдатова Т.А. и др. Сравнительное исследование качества скрининга донорской крови на наличие молекулярных маркеров вирусных инфекций. *Гематология и трансфузиология*. 2023;68(2):202–18. DOI: 10.35754/0234-5730-2023-68-2-202-218.
6. Gaponova T.V., Abakarov R.R., Vorob'ev A.V., et al. Screening of donor blood for antibodies to the core antigen of the hepatitis B virus (HBV) as a means of improving transfusion safety. *Transfuziologiya*. 2022;23(1):37–52 (In Russian).
7. Tikhomirov D.S., Tupoleva T.A., Gulyaeva A.A. и др. A system of measures to ensure the safety of blood component transfusions. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2020;65(3):321–34 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-3-321-334.
8. Tupoleva T.A., Ignatova E.N., Gulyaeva A.A., et al. Screening of donor blood for antibodies to the hepatitis B virus core antigen as a tool for improving transfusion safety for patients with hematological malignancies. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2016;61(5):311–6 (In Russian). DOI: 10.18821/0869-2084-2016-5-311-316.
9. Davey R.T., Jr., Bhat N., Yoder C., et al. HIV-1 and T cell dynamics after interruption of highly active antiretroviral therapy (HAART) in patients with a history of sustained viral suppression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96:15109–14. DOI: 10.1073/pnas.96.26.15109.
10. Chun T.W., Finzi D., Margolick J., et al. In vivo fate of HIV-1-infected T cells: Quantitative analysis of the transition to stable latency. *Nat. Med.* 1995;1:1284–90.
11. Whitney J.B., Hill A.L., Sanisetty S., et al. Rapid seeding of the viral reservoir prior to SIV viraemia in rhesus monkeys. *Nature*. 2014;512:74–7. DOI: www.nature.com/doi/10.1038/nature13594.
12. Renelt S., Schult-Dietrich P., Baldauf H.-M., et al. HIV-1 Infection of Long-Lived Hematopoietic Precursors In Vitro and In Vivo. *Cells*. 2022;11:2968. DOI: 10.3390/cells11192968.
13. Levvero M., Pollicino T., Petersen J., et al. Control of cccDNA function in hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2009;51(3):581–92. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.05.022.
14. Cortés-Mancera F.M., Restrepo J.C., Osorio G., et al. Occult hepatitis C virus infection in a re-transplanted patients with liver failure of unknown etiology. *Rev Col Gastroenterol*. 2010;25:72–80.
15. Zaghloul H., El-Sherbiny W. Detection of occult hepatitis C and hepatitis B virus infections from peripheral blood mononuclear cells. *Immunol Invest*. 2010;39(3):284–91. DOI: 10.3109/08820131003605820.
16. Castillo I., Rodriguez-Inigo E., Bartolome J. Hepatitis C virus replicates in peripheral blood mononuclear cells of patients with occult hepatitis C virus infection. *Gut*. 2005;54(5):682–5. DOI: 10.1136/gut.2004.057281.
17. Mis'ko O.N., Tikhomirov D.S., Soldatova T.A., et al. Comparative study of the quality of screening of donor blood for molecular markers of viral infections. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2023;68(2):202–18 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2023-68-2-202-218.

Информация об авторах

Туполева Татьяна Алексеевна*, доктор медицинских наук, заведующая отделом вирусологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: tupoleva.t@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4668-9379>

Тихомиров Дмитрий Сергеевич, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела вирусологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: tihomirov.d@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2553-6579>

Information about the authors

Tatiana A. Tupoleva*, Dr. Sci. (Med.), Head of Department of Virology, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: tupoleva.t@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4668-9379>

Dmitry S. Tikhomirov, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Virology, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: tihomirov.d@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2553-6579>

Игнатова Елена Николаевна, ведущий специалист лаборатории анализа посттрансфузионных вирусных инфекций ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: ignatova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3121-037X>

Куликов Сергей Михайлович, кандидат технических наук, руководитель информационно-аналитического отдела ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: kulikov.s@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6288-7570>

Капранов Николай Михайлович, кандидат биологических наук, научный сотрудник сектора иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: kapranov.n@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6512-910X>

Демидов Виктор Петрович, методист отдела трансфузиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: demidov.v@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7178-4322>

Туполев Даниил Алексеевич, медицинский регистратор отделения переливания крови ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: d.a.tupolev@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3502-7609>

Рекстынь Артем Владимирович, медицинский регистратор группы рекрутинга доноров ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: rekstyn.a@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4633-5546>

Гапонова Татьяна Владимировна, доктор медицинских наук, первый заместитель генерального директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: gaponova.t@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9684-5045>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 03.03.2025

Принята к печати: 10.06.2025

Elena N. Ignatova, Researcher, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: ignatova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3121-037X>

Sergey M. Kulikov, Cand. Sci. (Tech.), Head of Laboratory of Biostatistics, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: kulikov.s@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6288-7570>

Nikolay M. Kapranov, Cand. Sci. (Biol.), Researcher, Blood Cell and Bone Marrow Immunophenotyping Sector, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: kapranov.n@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6512-910X>

Viktor P. Demidov, methodologist, Department of Transfusiology, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: demidov.v@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7178-4322>

Daniil A. Tupolev, medical receptionist, blood transfusion department, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: d.a.tupolev@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3502-7609>

Artem V. Rekstyn', medical receptionist, donor recruitment group, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: rekstyn.a@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4633-5546>

Tatiana V. Gaponova, Dr. Sci (Med.), Deputy CEO National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: gaponova.t@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9684-5045>

* Corresponding author

Received 03 Mar 2025

Accepted 10 Jun 2025

ОСОБЕННОСТИ УЧАСТИЯ РОССИЯН В ДОНОРСТВЕ КРОВИ: ВЛИЯНИЕ ЧАСТОТЫ КРОВОДАЧ И СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК

Попов А.В.^{*}, Соловьева Т.С., Короленко А.В.

ФГБУН «Вологодский научный центр Российской академии наук», 160014, г. Вологда, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Вопросы участия населения в добровольном безвозмездном донорстве крови относятся к числу приоритетных направлений государственной политики в сфере здравоохранения. Несмотря на серьезные успехи в этой области, современные демографические, геополитические и иные вызовы обостряют актуальность исследовательского направления, которое не получило широкого распространения в России.

Цель: выявить особенности участия россиян в донорстве крови.

Материалы и методы. В работе использован оригинальный социологический инструментарий, апробация которого осуществлялась посредством проведения массового опроса доноров крови ($n = 402$) в июле — сентябре 2024 г. на базе БУЗ «Вологодская областная станция переливания крови № 1».

Результаты. Доноры крови оказались гетерогенным сообществом, мотивация участия которых в донорстве заметно варьировала в зависимости от социально-демографической группы или частоты кроводач. Последний фактор послужил одним из важнейших с точки зрения выстраивания эффективных практик взаимодействия службы крови с населением. Различия между первичными и регулярными донорами проявились в готовности продолжать участие в движении доноров крови, информированности о потребности в определенных группах крови, удовлетворенности от посещения станции переливания крови (СПК) и т.д., что необходимо учитывать для развития добровольного безвозмездного донорства крови.

Заключение. Результаты опроса послужили основой для обоснования перспективных направлений улучшения системы информирования доноров и работы СПК. Среди основных мер: организация гибкой системы записи на кроводачу, сокращение времени ожидания приема специалистов и процедуры донации, повышение информированности доноров, совершенствование работы «донорского светофора», выезд мобильных бригад на предприятия, размещение уличной рекламы донорства и организация парковочных мест для доноров.

Ключевые слова: донорство крови, служба крови, доноры крови, донорский светофор, мотивация доноров

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: статья подготовлена в рамках государственного задания FMGZ-2025-0014 с использованием результатов, полученных при выполнении научно-исследовательской работы по теме: «Разработка рекомендаций по совершенствованию деятельности БУЗ ВО «Вологодская областная станция переливания крови № 1» в области информирования и привлечения доноров крови».

Благодарности: авторы выражают благодарность сотрудникам БУЗ «Вологодская областная станция переливания крови № 1» и лично главному врачу Ульяновой М.В. за возможность проведения исследования.

Для цитирования: Попов А.В., Соловьева Т.С., Короленко А.В. Особенности участия россиян в донорстве крови: влияние частоты кроводач и социально-демографических характеристик. Гематология и трансфузиология. 2025;70(3):359–373. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-3-359-373>

FEATURES OF RUSSIANS' PARTICIPATION IN BLOOD DONATION: INFLUENCE OF BLOOD DONATION FREQUENCY AND SOCIO-DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS

Popov A.V.*; Soloveva T.S., Korolenko A.V.

Vologda Research Center of the Russian Academy of Sciences, 160014, Vologda, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. The issues of public participation in voluntary non-remunerated blood donation are among the priority areas of state policy in the field of healthcare. Despite significant progress, contemporary demographic, geopolitical, and other challenges underscore the relevance of research in this area, which has not yet been widely explored in Russia.

Aim: to identify the characteristics of Russians' participation in blood donation.

Materials and methods. The study employs an original sociological methodology, tested through a mass survey of blood donors ($n = 402$) conducted from July to September 2024 at the Vologda Regional Blood Transfusion Station No. 1.

Results. Blood donors were found to be a highly heterogeneous community, with motivation for participation in blood donation varying significantly depending on socio-demographic factors and donation frequency. The latter factor proved to be one of the most important in developing effective interaction strategies between blood services and the population. Differences between first-time and regular donors were revealed in their willingness to continue donating, awareness of the need for specific blood types, satisfaction with their visits to the blood transfusion station (BTS), etc. These factors should be taken into account in order to enhance voluntary non-remunerated blood donation.

Conclusion. The survey results provided a basis for identifying promising directions for improving donor information systems and the BTS operations. Among the main measures: implementing a flexible appointment system for blood donation, reducing wait times for an appointment with a specialist and the donation procedure, increasing donor awareness, improving the work of the "donor traffic light" system, sending mobile teams to for on-site workplace donations, placing outdoor donation advertisements and providing reserved parking for donors.

Keywords: blood donation, blood service, blood donors, donor traffic light, donor motivation

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

Financial disclosure: the article was prepared within the framework of the state assignment FMGZ-2025-0014 using the results obtained during the research work on the topic: "Development of recommendations for improving the activities of the Budgetary Health Institution of the Vologda Region Vologda Regional Blood Transfusion Station No. 1 in the field of informing and attracting blood donors".

Acknowledgments: the authors express their gratitude to the staff of the Budgetary Health Institution of the Vologda Region "Vologda Regional Blood Transfusion Station No. 1" and personally to the chief physician M.V. Ulyanova for the opportunity to conduct this study.

For citation: Popov A.V., Soloveva T.S., Korolenko A.V. Features of Russians' participation in blood donation: influence of blood donation frequency and socio-demographic characteristics. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2025; 70(3):359–373 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-3-359-373>

Введение

Добровольное безвозмездное донорство крови играет ключевую роль в обеспечении больных жизненно важными компонентами крови и надлежащем функционировании системы здравоохранения. Регулярное пополнение запасов эритроцитарной массы, concentra-

тов тромбоцитов и плазмы необходимо для лечения онкологических заболеваний и тяжелых травм, проведения операций и родов, а также осуществления образовательной и научно-исследовательской деятельности в области медицины. Согласно отчету ВОЗ, в мире

наблюдается рост объемов сбора цельной крови, а в странах с высоким уровнем дохода доля добровольного безвозмездного донорства цельной крови достигла 96% (против 63% в странах с низкими доходами) [1]. Несмотря на положительные тенденции, общая ситуация далека от идеальной. Это касается не только развивающихся стран, которые сталкиваются с проблемами наличия и безопасности крови, неустойчивого финансирования служб сбора и т.д., но и лидеров глобальной экономики. На фоне возрастающей потребности в компонентах крови, заметно превышающей расчетные величины [2], происходят серьезные социально-демографические изменения (снижение рождаемости, старение населения, перемены в образе жизни и т.д.), что приводит к ощутимому сокращению количества донаций крови и числа доноров, особенно среди молодежи [3]. Актуальность данного тренда отмечается как в Европе [4] и США [5], так и в России [6].

В результате национальные службы крови вынуждены адаптироваться к современным реалиям. Для этого внедряются передовые кровесберегающие технологии, совершенствуются методы перераспределения донорской крови, предпринимаются усилия для выстраивания эффективного взаимодействия с населением. Последнему аспекту отводится первоочередное значение, поскольку успешность программ развития добровольного безвозмездного донорства крови во многом зависит от доверия людей к системе здравоохранения, социальной солидарности и наличия укорененных практик донорства в обществе. В этой связи вопросы мотивации участия в донорском движении и осведомленности о возможностях и необходимости присоединения к нему находятся в центре внимания [7–9]. При этом если в источниках на английском языке по этой тематике можно найти множество эмпирических исследований (в т.ч. с применением методов анкетирования [10] и интервьюирования [11], экспертных опросов [12], фокус-групп [13] и т.д.), то в отечественной литературе их количество ограничено. Как правило, в случае с обширными данными делается акцент на определении социально-демографического портрета донора [14, 15], в то время как немногочисленная выборка становится основой для анализа мотивационного поля и каналов информирования о донорстве [16, 17]. Существуют также примеры комплексных исследований [18, 19].

Проблематику участия россиян в движении доноров крови сложно назвать глубоко проработанной. Лишь в отдельных трудах уделяется внимание различиям между первичными и регулярными донорами [20] или востребованности «донорского светофора», представляющего собой систему, которая с помощью цветовой индикации отражает потребности медучреждения в крови разных групп и разного резус-фактора (зеленый — кровь данной группы и резус-фактора имеется в достаточном количестве, желтый — крови данной

группы и резус-фактора недостаточно, нужно прийти и сдать кровь, красный — запас крови данной группы и резус-фактора достиг критического минимума, необходимо срочно прийти и сдать кровь) [17]. Отсюда сложность концептуализации исследовательского направления в стране как социальной практики [21].

Цель настоящей статьи — выявление особенностей участия россиян в донорстве крови.

Материалы и методы

В основе исследования лежит авторский инструментарий, представленный в виде анкеты преимущественно с закрытыми вопросами и направленный на определение возможностей и ограничений участия населения в донорстве крови. Полевые работы проводили в июле — сентябре 2024 г. на базе БУЗ «Вологодская областная станция переливания крови № 1» (БУЗ ВО «ВОСПК № 1») в 2 этапа, которые реализовывались параллельно. На первом этапе опрос проводили в станции переливания крови (СПК). Анкеты раздавали в регистратуре и забирали в кабинете врача, осуществлявшего осмотр потенциальных доноров. Подобным образом в базу данных было добавлено 232 валидных наблюдения без указания ФИО респондентов. На втором этапе опрос осуществляли путем рассылки онлайн-анкеты подписчикам официального сообщества БУЗ ВО «ВОСПК № 1» в социальной сети «ВКонтакте», а также размещения в нем соответствующего поста со всей необходимой информацией. Всего было заполнено 175 анонимных анкет, из них 170 признаны валидными. Общий объем выборочной совокупности составил 402 человека в возрасте от 18 до 65 лет.

Опрошенные доноры крови были в равной степени представлены мужчинами и женщинами, но, как правило, это лица в возрасте 35–44 лет и с высшим образованием (табл. 1). В основном они работали в сферах государственного управления, военной безопасности и социального обеспечения, транспорта и связи, обрабатывающих производств, науки и образования. Безработных и учащихся в общей выборке оказалось менее 7%. В числе доноров, сдававших кровь более 20 раз, по сравнению с другими группами заметно больше тех, кто трудился в обрабатывающих производствах (15%), здравоохранении и предоставлении социальных услуг (14%).

Результаты

Мотивация донорства и готовность продолжать участие в движении доноров крови

Преобладающей причиной, побудившей респондентов стать донорами крови, в 78% случаев было желание помочь другим людям (рис. 1). Выраженными также оказались ценности индивидуализма, которые проявились в заинтересованности получить выходной день (28%), льготы и компенсации (20%) и допол-

Таблица 1. Социально-демографические характеристики доноров крови, принявших участие в опросе, %
Table 1. Socio-demographic characteristics of blood donors taking part in the survey, %

Характеристика Characteristic	Всего In total (n = 402)	Способ сбора информации Method of information collection	
		оффлайн-опрос offline survey (n = 232)	онлайн-опрос online survey (n = 170)
Пол / Sex			
Мужской / Male	48,5	57,3	36,5
Женский / Female	51,5	42,7	63,5
Возрастная группа / Age group			
18–24	11,4	8,6	15,3
25–34	25,4	26,7	23,5
35–44	45,3	44,0	47,1
45–65	17,9	20,7	14,1
Уровень образования / Education level			
Основное общее (9 классов) Basic general (9 grades)	1,0	0,9	1,2
Среднее общее (11 классов) Secondary general (11 grades)	5,5	3,9	7,7
Среднее, в т.ч. ПТУ со средним образованием Secondary, including vocational school with secondary education	4,3	4,3	4,1
Среднее профессиональное (техникум, колледж) Secondary vocational (technical school, college)	22,5	31,6	10,1
Высшее (специалитет, бакалавриат, магистратура) Higher (specialist, bachelor's, master's)	64,0	58,4	71,6
Послевузовское (аспирантура, докторантура) Postgraduate (postgraduate, doctoral)	1,8	0,4	3,6
Ученая степень / Academic degree	1,0	0,4	1,8
Сфера деятельности / Field of activity			
Сельское хозяйство, охота и лесное хозяйство Agriculture, hunting and forestry	1,5	0,9	2,4
Обрабатывающие производства Manufacturing	10,5	14,4	5,3
Производство и распределение электроэнергии, газа и воды Production and distribution of electricity, gas, water	5,6	5,9	5,3
Строительство / Development	3,3	3,6	2,9
Оптовая и розничная торговля; ремонт автотранспортных средств и бытовых изделий Wholesale and retail trade, repair of motor vehicles, motorcycles, household goods and per- sonal items	5,0	7,2	3,5
Гостиницы и рестораны Hotels and Restaurants	1,3	1,4	1,2
Транспорт и связь Transport and Communications	12,5	17,6	5,9
Финансовая деятельность / Finance	4,3	4,5	4,1
Операции с недвижимым имуществом, аренда и предоставление, услуг Real estate, renting and business activities	1,0	0,5	1,8
Государственное управление и обеспечение военной безопасности; социальное обеспечение Public administration and defense, social security	14,8	13,1	17,1
Наука и образование Science and education	10,5	6,3	15,9
Здравоохранение и социальные услуги Health and social services	8,4	7,7	9,4
Предоставление прочих коммунальных, социальных и персональных услуг Other community, social and personal services	4,3	4,1	4,7
Другое / Other activities	9,7	5,9	14,7
Безработный, учащийся Unemployed, student	6,6	7,2	5,9

Примечание. Статистический анализ. Для обработки полученных данных использовали программу IBM SPSS Statistics.

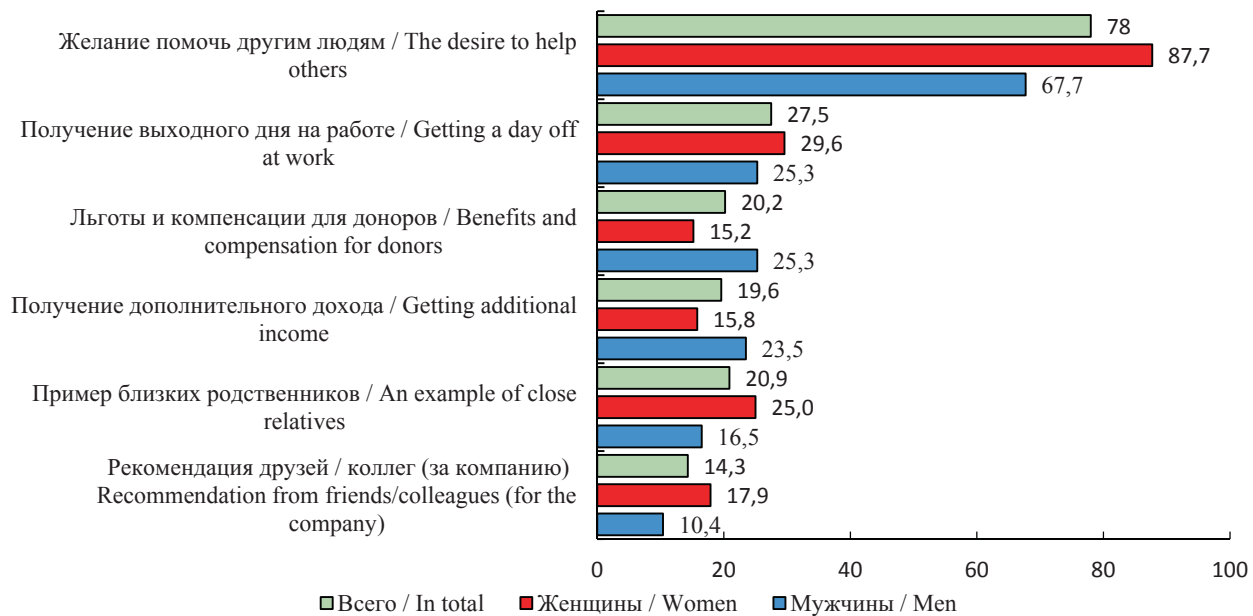


Рисунок 1. Оценка факторов, мотивировавших стать донором крови, по полу, % (вариант ответа «в значительной степени»)

Figure 1. Assessment of the factors motivating people to become blood donors, by sex, % (answer option "to a large extent")

Таблица 2. Оценка факторов, мотивировавших стать донором крови, по возрасту и количеству кроводач, % (вариант ответа «в значительной степени»)

Table 2. Assessment of the factors motivating people to become blood donors, by age and number of blood donations, % (answer option "to a large extent")

Ответ/Answer	Возраст/Age				Количество кроводач Number of blood donations			
	18–24	25–34	35–44	45–65	1 раз/time	2–5 раз/times	6–20 раз/times	>20 раз/times
Желание помочь другим Desire to help others	47,6	62,7	68,9	95,5	82,5	80,2	75,2	77,6
Получение выходного дня на работе Getting a day off at work	14,3	23,6	29,1	25,0	17,1	23,1	29,0	33,7
Льготы и компенсации для доноров Benefits and compensation for donors	19,0	24,5	22,4	47,4	5,7	19,0	16,7	30,4
Получение дополнительного дохода Getting additional income	23,8	32,1	18,3	20,0	14,3	16,3	19,0	25,5
Рекомендация друзей и коллег Recommendation from friends and colleagues	22,7	13,2	7,6	20,0	16,7	17,6	11,0	13,9
Пример близких родственников Example of close relatives	4,8	20,8	10,4	22,2	27,8	33,0	13,6	15,0

нительный доход (20%). Для женщин, по сравнению с мужчинами, были более характерны альтруистические мотивы (желание помочь ближнему — 88% против 68%), нормоцентрические мотивы следования примеру родственников и рекомендациям друзей, коллег (25% против 17%; 18% против 11%). Мужчинам, по сравнению с женщинами, было свойственно сдавать кровь с целью получения льгот и компенсаций, а также дополнительного дохода (25% против 15%; 24% против 16%).

Имели место и различия в мотивации донорства в зависимости от возраста и опыта доноров (табл. 2). Несмотря на то что на первом месте среди факторов, стимулировавших сдавать кровь, находилось желание помочь людям, его значимость возрастала в зависимо-

сти от возраста респондента и снижалась по мере увеличения количества кроводач. Стремление получить дополнительный доход было более характерно для лиц в возрасте 25–34 лет (25%), а также для наиболее опытных доноров (26%). «За компанию» чаще всего сдавали кровь молодые люди 18–24 лет (24%). Представителям старшей возрастной группы было свойственно не только желание помочь людям, но и получить льготы и компенсации. У доноров с количеством кроводач свыше 20 были более выражены индивидуалистические мотивы (получение льгот и компенсаций, выходного дня на работе и дополнительного дохода).

Среди мотивов, побуждавших доноров к продолжению участия в кроводачах, преобладали отсутствие очередей в день сдачи, наличие информации

о необходимой группе крови, поощрение донорства работодателем или образовательной организацией (по 73–75%). Значимой является информированность о донорстве в целом и потребности в крови (64%), преимуществах и противопоказаниях к донорству крови (63%). В меньшей степени были способны мотивировать на будущее донорство наличие постоянных доноров среди знакомых (43%) и пример известных людей (25%). Повышение информированности о потребности и процессе сдачи крови, а также поощрение по месту работы/учебы и возможность углубленного медицинского осмотра оказались наиболее востребованы среди женщин 18–24 лет. Материальные стимулы и пример знакомых доноров в большей степени могли сподвигнуть на донорство молодых мужчин в возрасте до 24 лет. Среди доноров с разным опытом кроводачи также наблюдалась дифференциация в мотивах продолжения донорства. Однократно сдавшие кровь хотели больше знать о преимуществах и противопоказаниях донорства, о самом процессе донации и о потребности в крови. Опытные доноры предпочитали получать информацию о необходимых группах крови и возможности прохождения углубленного медицинского осмотра в день донации.

Оценка системы информирования доноров и записи на донацию

Согласно данным опроса, почти три четверти доноров знали, где размещена информация о потребности в различных группах крови. Наибольшую информи-

рованность при этом продемонстрировали респонденты в возрасте 35–44 лет (79%), а также опытные доноры, сдавшие кровь свыше 20 раз (83%), менее осведомленными оказались молодежь 18–24 лет (57%) и люди, имевшие однократный опыт кроводачи (50%).

Для информирования населения об актуальной потребности в крови определенной группы используется «донорский светофор». Значительная часть доноров (60%) знали о нем. В половозрастном разрезе и по количеству кроводач информированность о функционировании такой системы коррелировала с общей осведомленностью о размещении информации о потребности в донорской крови. Лучше всего были знакомы с «донорским светофором» женщины (68%), представители возрастной группы 35–44 лет (65%) и опытные доноры (60%). Мужчины, молодежь 18–24 лет и те, кто однократно сдавал кровь, отличались меньшей информированностью в данном вопросе. Более половины опрошенных не пользовались «донорским светофором» (рис. 2). Каждый пятый донор иногда обращался к нему, но в основном сдавал кровь по иным соображениям. Регулярно пользовались этой системой лишь 13% доноров, а ее постоянными пользователями чаще являлись молодые люди в возрасте 18–24 лет (18%) и сдававшие кровь более 20 раз (18%). Меньше всего применяли «донорский светофор» мужчины 45–65 лет (74%) и люди с однократным опытом донации (80%).

Несмотря на то что льготы и компенсации являлись значимыми мотивами для донорства, о базовых

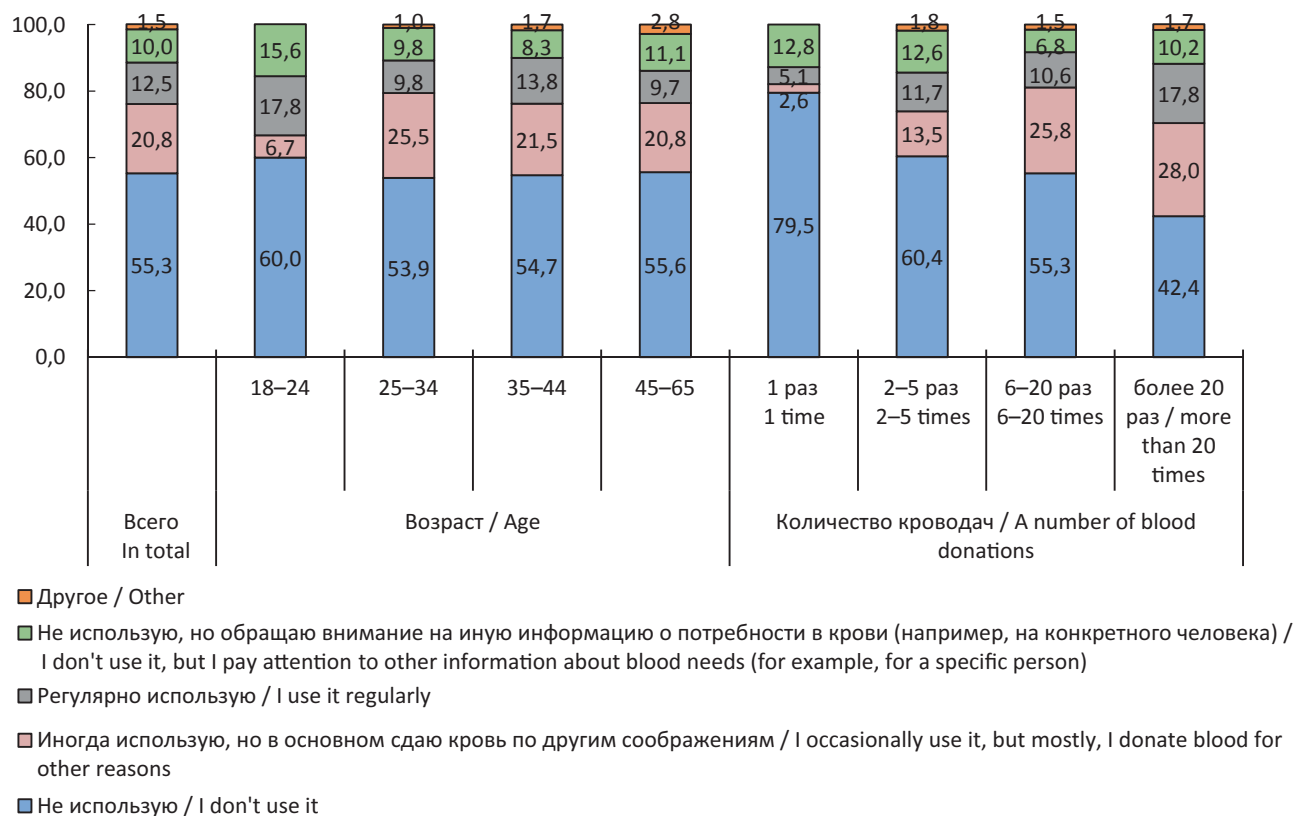


Рисунок 2. Использование данных «донорского светофора» для планирования сдачи крови, по возрасту и количеству кроводач, %

Figure 2. Using the data from the «donor traffic light» to plan blood donations, by age and number of blood donations, %

Таблица 3. Распределение ответов на вопрос: «Осведомлены ли Вы и пользуетесь ли льготами, положенными донорам крови?» по полу, возрасту и количеству кроводач, %
Table 3. Distribution of answers to the question: «Are you aware of and do you take advantage of the benefits provided for blood donors?», by sex, age and number of donations, %

Ответ/Answer	Пол/Sex		Возраст/Age				Количество кроводач Number of blood donations				Всего Total
	М	Ж/F	18–24	25–34	35–44	45–65	1 раз time	2–5 раз times	6–20 раз times	>20 раз times	
Да, осведомлен и пользуюсь Yes, I am aware, and I use	45,6	35,3	39,1	39,2	39,6	44,4	22,5	36,9	39,1	50,8	40,3
Да, осведомлен, но не пользуюсь Yes, I am aware, but I don't use it	28,7	28,0	32,6	22,5	30,2	29,2	27,5	28,8	29,3	27,1	28,4
Нет, не осведомлен No, I'm not aware	22,1	24,6	21,7	32,4	22,5	13,9	30,0	25,2	24,8	17,8	23,4
Затрудняюсь ответить I can't answer that	3,6	12,1	6,5	5,9	7,7	12,5	20,0	9,0	6,8	4,2	8,0

гарантиях были осведомлены 68% респондентов, а пользовались ими лишь 40% (табл. 3). Более информированными в данном вопросе оказались мужчины (46%), люди в возрасте 45–65 лет (44%), а также те, кто более 20 раз сдавал кровь (51%). Почти каждый пятый донор не знал о существующих льготах, в большей степени это касалось населения в возрасте 25–34 лет (32%) и тех, кто имел однократный опыт донации крови (30%). Даже опытные доноры от 18 до 25% ничего не знали о положенных компенсациях.

Среди каналов получения информации о донорстве крови наибольшую популярность имели социальные сети (60%), которыми чаще пользовались женщины (64%) и опытные доноры (64%). Свыше трети (39%) опрошенных использовали официальные сайты медицинских учреждений, 34% — сведения от друзей и знакомых, а 19% — телевизионные передачи или информацию по месту работы/учебы. Интернет-сайты были более востребованы у 42% доноров 25–34 лет и у 42% сдававших кровь 2–5 раз, а информация от друзей и знакомых — у 54% молодежи 18–24 лет и у 53% доноров, имевших однократный опыт донации. Телевидение как информационный канал о донорстве оказался наиболее распространен среди мужчин старшего возраста (35%) и доноров с количеством кроводач ≥ 6 (21%).

Эффективными способами информирования о донорстве послужили социальные сети (83%), а также информирование по месту учебы/работы (58%) (рис. 3). Меньше всего пользовались спросом такие источники, как радио, газеты и журналы (22 и 12% соответственно).

Наиболее высоко оценивали эффективность получения информации по месту работы/учебы, через специальные приложения для телефона, а также мероприятия в общественных местах молодые женщины в возрасте 18–24 лет и доноры, сдававшие кровь 2–5 раз.

Мужчины 45–65 лет чаще заявляли о высокой эффективности информирования о донорстве через телевидение (61%), тогда как женщины того же возраста более склонны считать эффективной электронные рассылки через почту и СМС (57%).

Удовлетворенность доноров взаимодействием с региональной СПК

Подавляющее большинство опрошенных оценили опыт донации в БУЗ ВО «ВОСПК № 1» позитивно: доля ответов «положительно» и «скорее положительно» составила 95%. Однако если в разрезе пола и возраста заметных различий в оценках не обнаружено, то в зависимости от числа донаций в ответах были расхождения. Первичные доноры реже давали положительные оценки (70%) и чаще затруднялись охарактеризовать первую кроводачу (23%), тогда как большинство сдававших кровь 2 раза и более высоко оценивали опыт донации (более 90% позитивных оценок).

В рамках характеристики процесса сдачи крови в региональной СПК доноры выше всего оценивали работу медперсонала (84% поставили 5 баллов) и безопасность и соблюдение санитарных норм (82%; табл. 4). Позитивным оказалось их мнение об организации медосмотра перед сдачей крови (71%), оснащенности СПК современным оборудованием (71%), комфорте условий во время ожидания (70%) и доступности информации о процедуре сдачи крови (69%). Работу персонала, соблюдение правил безопасности и санитарии выше оценивали женщины, доноры с опытом 2 и более кроводач, респонденты в возрасте 25 лет и старше. Наиболее позитивные оценки в части организации медосмотра, оснащенности современным оборудованием и комфорта условий чаще давали женщины, опытные доноры (с 6 и более кроводачами), респонденты в возрасте 35 лет и старше. Ниже всего доноры оценивали такие организационные аспекты, как наличие парков-

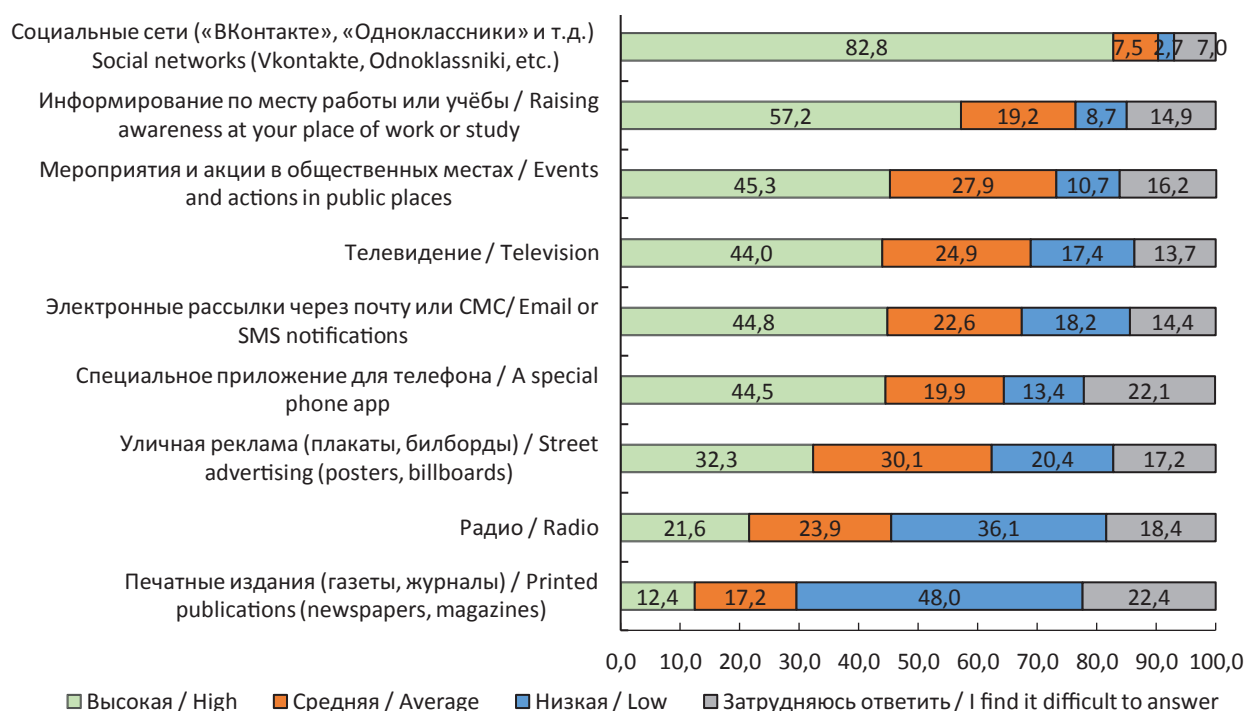


Рисунок 3. Самооценка эффективности различных способов информирования о донорстве крови, %

Figure 3. Self-assessment of the effectiveness of various methods of informing about blood donation among the surveyed donors, %

ки и транспортная доступность учреждения, а также удобство записи на сдачу крови (20 и 9% соответственно поставили 1 балл). При этом среди первичных доноров значения этих параметров оказались наиболее критичными: 25 и 15% соответственно дали им самые низкие оценки.

Востребованным направлением повышения информированности о донорстве оказалось использование социальных сетей и интернет-ресурсов (77%; табл. 5). Оно получило отклик у 87% молодежи 18–24 лет и у 83% первичных доноров. В качестве мер улучшения информирования доноры отметили налаживание тесного диалога с работодателями (47%) и создание приложения для телефона (46%). На необходимость улучшения взаимодействия с работодателем чаще обращали внимание респонденты с опытом 2 и более кроводач. Сторонников разработки специального мобильного приложения оказалось больше среди доноров 25–34 лет (52%), а также тех, кто сдавал кровь от 2 до 5 раз (52%). Проведение рекламных кампаний получило наибольшую популярность у 40% представителей старшей возрастной группы и 36% доноров, совершивших более 6 кроводач. За улучшение взаимодействия с образовательными организациями выступали 41% доноров 18–24 лет и 32% доноров, имевших опыт 2–5 донаций. Наименее востребованным направлением стало проведение информационных сессий и семинаров.

Донорам крови задавали вопрос о пожеланиях по улучшению работы БУЗ ВО «ВОСПК № 1». Одним из распространенных предложений стала организация более удобной системы записи на донацию.

Респонденты предлагали расширить удобство и функционал записи на донацию через сайт «Госуслуги», в т.ч. посредством возможности выбора времени (дня недели, времени суток) и увеличения временного «горизонта» записи. Часто о необходимости совершенствования системы записи заявляли доноры плазмы крови. Один из опрошенных отметил, что увеличение количества записей на донацию плазмы требуется в связи с трудностями согласования посещения станции с работодателем. Респонденты заявляли о необходимости соблюдения времени записи, что не делалось на практике и создавало проблемы для учащихся и работающих доноров. Также в ответах фигурировало пожелание о предоставлении возможности кроводачи в выходные дни.

Одним из запросов доноров крови выступило сокращение времени ожидания приема терапевтов, трансфузиологов и процедуры донации. В качестве решений этой проблемы респонденты предлагали увеличение числа врачей, кабинетов для осмотра доноров, мест на сдачу крови, прием вне очереди доноров резерва. Дополнительным пожеланием стала организация отдельной автомобильной парковки для доноров.

В качестве еще одного направления совершенствования взаимодействия доноров и СПК было озвучено повышение информированности доноров о противопоказаниях по здоровью для донации, об акциях, проводимых СПК, что перекликается с ответами на вопрос об улучшении системы информирования о донорстве крови. Респонденты отметили, что недостаточная осведомленность о медицинских противопоказаниях к кроводаче приводит к отказу в ней «на месте»

Таблица 4. Распределение ответов на вопрос: «Оцените, пожалуйста, организацию процесса сдачи крови в Вологодской областной СПК по 5-балльной шкале» (от 1 — низкий уровень до 5 — высокий уровень) по полу, возрасту и количеству кроводач, % (доля выбравших самую высокую оценку «5 баллов»)

Table 4. Distribution of answers to the question: «Please rate the organization of the blood donation process at the Vologda regional blood transfusion station on a 5-point scale» (from 1 — low to 5 — high), by sex, age and number of donations, among the donors surveyed, % (the proportion of those who chose highest score of 5 points)

Ответ/Answer	Пол/Sex		Возраст/Age				Количество кроводач Number of blood donations				Всего Total
	М	Ж/F	18–24	25–34	35–44	45–65	1 раз time	2–5 раз times	6–20 раз times	>20 раз times	
Работа персонала (вежливость, компетентность) Staff work (courtesy, competence)	83,1	84,5	73,9	86,3	85,7	81,9	72,5	82,0	89,5	83,1	83,8
Безопасность и соблюдение санитарных норм Safety and compliance with sanitary standards	78,5	85,5	78,3	81,4	82,4	84,7	72,5	82,9	85,7	80,5	82,1
Организация медосмотра перед сдачей крови Organization of medical examination before blood donation	68,7	72,9	63,0	64,7	74,7	75,0	57,5	69,4	75,2	72,0	70,9
Оснащенность современным оборудованием Availability of modern equipment	68,2	72,9	63,0	66,7	72,5	76,4	62,5	66,7	74,4	72,9	70,6
Комфорт условий во время ожидания Comfort of waiting conditions	65,6	74,4	60,9	67,6	70,9	77,8	67,5	69,4	70,7	71,2	70,1
Доступность информации о процедуре сдачи крови Availability of information about the blood donation process	68,7	69,6	54,3	67,6	73,1	70,8	50,0	72,1	67,7	74,6	69,2
Возможность оставить отзыв или предложение Opportunity to leave a review or provide feedback	57,4	56,5	45,7	62,7	56,0	58,3	45,0	59,5	55,6	60,2	57,0
Удобство записи на сдачу крови Convenience of scheduling a blood donation appointment	47,7	53,1	54,3	49,0	49,5	52,8	47,5	53,2	53,4	45,8	50,5
Время ожидания до начала процедуры Waiting time before the procedure starts	34,4	32,9	34,8	32,4	32,4	37,5	40,0	36,0	30,1	33,1	33,6
Наличие парковки и транспортная доступность Parking and transport accessibility	19,5	22,2	28,3	16,7	20,9	22,2	22,5	27,0	17,3	18,6	20,9

и, как следствие, к временным потерям для доноров. Востребованным оказалось информирование об освободившихся местах для записи на донацию. Среди более частных пожеланий доноров были обозначены запросы на приобретение скарификаторов для безболезненного забора крови из пальца, обеспечение возможности перевода денег за донацию на карту, снятие ограничений по прописке для доноров и пр.

Спектр проблем, с которыми столкнулись доноры, и пожеланий по их решению расширялся по мере увеличения донорского опыта. Если первичные доноры

рекомендовали решать проблему записи на прием, то среди опытных доноров перечень пожеланий был разнообразнее. Среди представителей первичных доноров встречался запрос на выезд специалистов СПК на предприятия с целью забора крови и ее компонентов, а также на размещение уличной рекламы донорства. Респонденты с опытом 2–5 кроводач чаще выдвигали предложения по совершенствованию работы «донорского светофора», например дублировать его на экранах и стендах в помещении СПК, а также в случае отказа в кроводаче перенаправлять доноров на сдачу

Таблица 5. Распределение ответов на вопрос: «Что, по Вашему мнению, можно улучшить в системе информирования о донорстве крови?» по возрасту и количеству кроводач (в % от опрошенных доноров)

Table 5. Distribution of answers to the question: «What, in your opinion, can be improved in the blood donation information system?», by age and number of donations (% of donors surveyed)

Ответ/Answer	Возраст/Age				Количество кроводач Number of blood donations				Всего Total
	18–24	25–34	35–44	45–65	1 раз time	2–5 раз times	6–20 раз times	>20 раз times	
Активное использование социальных сетей и интернет-ресурсов Active use of social networks and Internet resources	87,0	69,6	76,9	79,2	82,5	75,7	78,2	73,7	76,6
Налаживание тесного диалога с работодателями Establishing a close dialogue with employers	45,7	45,1	49,5	41,7	37,5	49,5	45,1	48,3	46,5
Создание приложения для телефона с оповещениями о потребности в той или иной группе крови Creating a phone app with alerts about the need for a specific blood type	45,7	52,0	43,4	43,1	42,5	52,3	48,9	37,3	45,8
Проведение массовых рекламных кампаний Conducting mass advertising campaigns	30,4	29,4	31,9	40,3	27,5	27,0	36,1	35,6	32,6
Улучшение взаимодействия с образовательными организациями Improving cooperation with educational institutions	41,3	23,5	25,3	25,0	22,5	31,5	25,6	24,6	26,6
Организация информационных сессий и семинаров Organization of information sessions and workshops	6,5	2,0	1,6	6,9	7,5	2,7	3,0	2,5	3,2

других компонентов крови. Среди опытных доноров сохранялась потребность в улучшении информирования по вопросам записи и попадания на кроводачу.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что доноры крови оказались разнородным сообществом. Среди них встречались представители разных половозрастных групп, с разным профессиональным статусом и опытом донации. Как следствие, были дифференцированы мотивы участия в донорстве и готовность его продолжения, степень информированности о донорском движении, а также мнения о способах получения сведений о донорских кампаниях.

Основной предиктор донорства носил просоциальный характер и выражался в желании помочь людям. Это согласуется с результатами других исследований [19, 22, 23]. Однако существует мнение, что выбор данного варианта ответа во многом обусловлен «нормативным восприятием донорства как безвозмездного акта помощи» [20], а не реальностью мотивов. В ряде работ доминирующим фактором выступила необходимость в сдаче крови для члена семьи или близкого человека, то есть в этом случае акт донации являлся вынужденным [17, 22]. Тем не менее значимы и материальные мотивы: важность компенсаций в той или иной форме отмечается среди доноров [17, 19]. О том что при декларации мотивов просоциальной направленности на практике значимость материальных стимулов все же остается высокой, свидетельст-

вует сокращение пула доноров после отмены денежных компенсаций [21] при принятии в 2012 г. закона «О донорстве крови и ее компонентов» [24] и негативного отношения населения к данной инициативе [25]. Подобная ситуация наблюдалась в Германии, когда одна из СПК прекратила выплачивать вознаграждение донорам, в результате количество донаций в ней значительно снизилось, а доноры «мигрировали» в другие учреждения, где компенсация сохранилась [26].

Мотивация участия в донорском движении дифференцирована в зависимости от пола, возраста и частоты кроводач. Молодые женщины (18–24 лет), а также те, кто только однократно сдавал кровь, в большей степени были ориентированы на участие «за компанию» по рекомендации друзей или коллег и по примеру близких. У первичных доноров также ярче проявлялись просоциальные мотивы, что коррелирует с выводами иных исследований [27]. В то же время есть работы, в которых показана обратная ситуация возрастания значимости данного фактора с ростом количества кроводач [28]. У мужчин, как и у опытных доноров, превалировали индивидуалистические стимулы: у возрастной группы 25–34 лет — получение дополнительного дохода, у мужчин более старшего возраста (35–44 лет) — льгот и компенсаций. Для женщин и мужчин 45–64 лет была характерна более выраженная альтруистическая мотивация.

Ключевыми факторами продолжения участия в кроводачах для вологодских доноров выступили отсутствие очередей в день донации, наличие информации

о необходимой группе крови, поощрение донорства работодателем или образовательной организацией. Молодежь в возрасте до 24 лет выразила большую готовность продолжать донорскую практику при условии дополнительного стимулирования: для девушек это в основном нематериальные мотивы (поощрение донорства по месту работы/учебы, повышение осведомленности о необходимых группах крови, преимуществах и противопоказаниях донорства и т.д., решение проблемы очередей, возможность прохождения углубленного медосмотра в день сдачи крови), для молодых мужчин более значимы индивидуалистические и нормоцентрические мотивы: увеличение размера вознаграждения за донацию и пример известных доноров. Важность последнего фактора также была подтверждена в ряде работ: популяризация донорства крови известными людьми может позитивно сказаться на повышении информированности и мотивированности людей, снижении опасений участия в донорском движении [22, 29]. Для продолжения донорской деятельности первичным донорам важна информация о преимуществах и противопоказаниях донорства крови, о самом процессе донации, тогда как для опытных доноров более значимыми являются сведения о потребности в конкретных группах крови, а также возможность прохождения углубленного медосмотра в день донации. Таким образом, понимание факторов, стимулирующих доноров сдавать кровь, а также их учет в практике организации системы ее сбора, являются значимым компонентом совершенствования процесса привлечения новых доноров и удержания уже имеющихся.

Осведомленность о группах крови, в которых есть острая необходимость, выступила одним из основных мотивов продолжения донорской деятельности. Три четверти опрошенных знали, где размещена такая информация, а наиболее подготовленными оказались люди в возрасте 35–44 лет и опытные доноры, в меньшей степени — молодежь 18–24 лет и однократно сдававшие кровь респонденты. Почти 60 % доноров крови в той или иной степени были информированы о «донорском светофоре», что соответствует данным исследования, проведенного в Белгородской и Курской областях [17]. Тем не менее пользовалось им гораздо меньшее число доноров, при этом для вологжан была характерна большая активность (33 % против 15 % у белгородцев и курян). Наиболее осведомленными в данном отношении были женщины, представляли возрастную группу 35–44 лет и опытные доноры, в то время как регулярными ее пользователями чаще являлись молодые люди в возрасте 18–24 лет, а также респонденты, сдававшие кровь более 20 раз.

Эффективность системы информирования доноров и организации записи на донацию является значимым фактором продолжения практики кроводачи как сре-

ди первичных, так и среди более опытных доноров. Основными источниками информации о донорстве крови выступали социальные сети, официальные сайты медицинских учреждений и сведения от друзей и знакомых. При этом первый канал оказался наиболее популярен среди женщин и опытных доноров, второй — среди 25–34-летних и сдававших кровь 2–5 раз, а третий — среди молодежи 18–24 лет и людей, имевших однократный опыт донации. Лидерство соцсетей в данном вопросе было отмечено и в исследовании ВЦИОМ, которое также показало, что при всем разнообразии источников информации возможность получить ее оперативно отсутствует [20]. Реже всего, как и в других работах [6, 17], доноры обращались к радио и печатным изданиям.

Притом что получение различных льгот и компенсаций входило в тройку главных стимулов для сдачи крови, о предпочтениях, положенных донорам, были осведомлены 68 % респондентов (против 86 %, например, в Белгородской и Курской областях [17]), а пользовались ими только 40 % доноров. Наиболее информированными о поддержке доноров оказались мужчины, люди в возрасте 45–65 лет, а также опытные доноры, что коррелировало с выраженностью материальных мотивов в обозначенных социально-демографических группах. Наименьшую осведомленность в этом вопросе демонстрировали доноры в возрасте 25–34 лет и имевшие однократный опыт донации крови. Даже среди опытных доноров до 25 % не информированы о положенных компенсациях, что свидетельствует о необходимости продолжения работы по повышению информированности всех категорий доноров. Это способствует продолжению донорской практики, поскольку денежная компенсация может использоваться в качестве краткосрочной стратегии повторного привлечения доноров [30].

Эффективными каналами информирования о донорстве крови выступили социальные сети и информирование по месту учебы/работы. При опросе, проведенном в Оренбургской области, напротив, чаще всего отмечались специально проводимые акции, телевидение и реклама в общественных местах [14]. На практике одни способы могут быть эффективнее, чем другие, например телефонные звонки отличались лучшими показателями по сравнению с отправкой текстовых сообщений [31]. Необходимо учитывать социально-демографические характеристики доноров. Молодые женщины 18–24 лет выше всего оценивали эффективность информирования по месту работы/учебы, через специальные приложения для телефона, а также мероприятия в общественных местах, мужчины старшего возраста — посредством телевидения, а женщины 45–64 лет — электронных рассылок через почту и СМС. Таким образом, при проведении мероприятий по повышению осведомленности о донорстве крови

необходимо учитывать социально-демографические особенности доноров и частоту их кроводач.

Оценка опыта кроводачи может служить одним из маркеров эффективности взаимодействия донора с профильными медицинскими учреждениями — СПК. Кроме того, доступность и удобство работы пунктов взятия крови являются субъективно значимыми факторами принятия решения о донорстве [9]. Исследование показало, что среди доноров преобладали позитивные оценки личного опыта кроводач, что свидетельствует об удовлетворенности деятельностью БУЗ ВО «ВОСПК № 1». Полученные оценки согласуются с результатами других социологических исследований. Опрос участников донорского сообщества, проведенный Национальным фондом развития здравоохранения (НФРЗ) совместно с ВЦИОМ, показал, что подавляющее большинство доноров позитивно характеризовали работу организаций, в которых сдавали кровь, тогда как доля негативных ответов была низкой (5%) [32]. При анализе удовлетворенности доноров важно учитывать их опыт. По результатам настоящего опроса среди первичных доноров по сравнению с другими была ниже доля положительных оценок опыта кроводачи, что свидетельствует о существовании проблем, актуальных для тех, кто впервые пришел на донацию.

Наиболее высоко вологодскими донорами оценивалась работа персонала СПК, безопасность и соблюдение санитарных норм. Наименьшие оценки получили такие параметры, как наличие парковки и транспортная доступность учреждения, удобство записи на сдачу крови. Подобные результаты перекликаются с данными опроса НФРЗ и ВЦИОМ, согласно которым доноры лучше характеризуют аспекты работы СПК, связанные с компетентностью, вежливостью и доброжелательностью сотрудников [32]. Работой персонала, соблюдением правил безопасности и санитарии в большей степени были удовлетворены женщины, доноры с опытом 2 и более кроводач, респонденты в возрасте 25 лет и старше. Организацию медосмотра, оснащенность современным оборудованием и комфорт условий выше оценивали женщины, опытные доноры (с 6 и более кроводачами), респонденты в возрасте 35 лет и старше. Первичные доноры критичнее отзывались о наличии парковки и транспортной доступности учреждения, удобстве записи на сдачу крови.

Самыми востребованными направлениями улучшения системы информирования доноров оказались использование социальных сетей и интернет-ресурсов, налаживание диалога с работодателями и создание специального приложения для телефона с оповещениями о потребности в той или иной группе крови. Ведение работы через социальные сети признано экспертами необходимым условием адресного информирования потенциальных и действующих доноров

о ближайших СПК и их графике работы, предоставления актуальной информации [20]. Данное направление наиболее популярно среди молодежи и тех, кто однократно сдавал кровь. Разработка специального мобильного приложения получила наибольший отклик среди доноров в возрасте 25–34 лет, а также тех, кто сдавал кровь от 2 до 5 раз. Проведение массовых рекламных кампаний актуально для представителей старшей возрастной группы и доноров, совершивших более 6 кроводач, тогда как улучшение взаимодействия с образовательными организациями — для молодежи 18–24 лет и тех, кто имеет небольшой опыт в 2–5 донаций.

Анализ мнений доноров показал, что для улучшения работы БУЗ ВО «ВОСПК № 1» требуются следующие решения: организация более гибкой и удобной системы записи на кроводачу (например, в удобное время, в выходные дни); сокращение времени ожидания приема специалистов и процедуры донации (увеличение числа врачей и кабинетов, мест для донации); организация парковки для доноров; повышение информированности доноров (о противопоказаниях по здоровью для донации, об акциях, проводимых СПК, и др.); совершенствование работы «донорского светофора» (его размещение в залах и кабинетах СПК, перенаправление доноров на сдачу других компонентов крови). Перспективными направлениями развития службы крови также являются выезд мобильных бригад на предприятия и размещение уличной рекламы донорства. В других исследованиях подчеркивается необходимость совершенствования системы сервиса в медицинских организациях службы крови, а именно — предоставление возможности записи онлайн на конкретные часы (отслеживание загруженности донорского отделения) [19]. Результаты социологических опросов участников донорского движения и экспертов, проведенных ВЦИОМ, также демонстрируют запрос доноров на изменение графика работы СПК (запись на удобное время, возможность кроводачи в выходные дни) [20, 33]. Схожие рекомендации по развитию донорства крови и ее компонентов, по обновлению официальных сайтов, повышению осведомленности населения о наличии системы «донорского светофора» даются в работе на основании результатов опроса доноров крови Белгородской и Курской областей [17]. О необходимости совершенствования информационной кампании о донорстве крови (модернизация маркетинговых мероприятий, профильная подготовка кадровых организаторов и пропагандистов донорского движения, выход за рамки Всемирного дня донора крови, расширение спектра общественных пространств для рекламы донорства, активизация средств СМИ) заявляют как отечественные [17, 34], так и зарубежные исследователи [35]. Актуальность расширения системы выездных пунктов сдачи крови

для развития донорства (в т. ч. для возвращения бывших доноров и привлечения новых) подтверждается в работах [17, 36].

Таким образом, данные опроса служат важным источником информации о развитии добровольного безвозмездного донорства крови за счет выявления его мотивационных и поведенческих аспектов.

Литература

1. Глобальный доклад по текущей ситуации в отношении безопасности донорской крови и ее наличия. Всемирная организация здравоохранения; 2021. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/367670/9789240054806-rus.pdf>.
2. Jacobs J.W., Bates I., Cohn C.S., et al. The global blood donation index: an imperfect measure of transfusion need. *Lancet*. 2024; 404(10456):988–90. DOI: 10.1016/s0140-6736(24)01550-2.
3. Schönborn L., Weitmann R., Greger N., et al. Longitudinal Changes in the Blood Supply and Demand in North-East-Germany 2005–2015. *Transfus Med Hemother*. 2017;44(4):224–31. DOI: 10.1159/000479538.
4. Gasparovic Babic S., Krsek A., Baticic L. Voluntary Blood Donation in Modern Healthcare: Trends, Challenges, and Opportunities. *Epidemiologia*. 2024;5(4):770–84. DOI: 10.3390/epidemiologia5040052.
5. Jones J.M., Sapiano M.R.P., Savinkina A.A., et al. Slowing decline in blood collection and transfusion in the United States — 2017. *Transfusion*. 2020; 60:S1–9. DOI: 10.1111/trf.15604.
6. Гапонова Т.В., Капранов Н.М., Тихомиров Д.С. и др. Характеристика основных тенденций в работе службы крови Российской Федерации в 2016–2020 годах. *Гематология и трансфузиология*. 2022;67(3):388–97. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-388-397.
7. Borsato B.A., Miranda C.B.S., Bizotti H.S., et al. Motivational Factors in Blood Donation — A Systematic Review. *J Blood Dis*. 2024;11(1):1083.
8. Raivola V., Thorpe R. A scoping review of sociology of voluntary blood donation. *Vox Sang*. 2024;119:639–47. DOI: 10.1111/vox.13638.
9. Ерицян К.Ю., Антонова Н.А. Социальные и психологические факторы привлечения и удержания доноров крови: обзор обзоров. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Психология*. 2019;9(1):32–44. DOI: 10.21638/11701/spbu16.2019.103.
10. Yuan S., Hoffman M., Lu Q., et al. Motivating factors and deterrents for blood donation among donors at a university campus-based collection center. *Transfusion*. 2011;51(11):2438–44. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2011.03174.x.
11. Boguslawska B., Lusher J. Motivation and perceived barriers of blood donation: an interpretative phenomenological analysis. *Health Psychol Update*. 2014;23(2):3–10. DOI: 10.53841/bpshpu.2014.23.2.3.
12. Graf C., Suanet B., Wiepking P., et al. Social norms offer explanation for inconsistent effects of incentives on prosocial behavior. *J Econom Behav Organ*. 2023;211(C):429–41. DOI: 10.1016/j.jebo.2023.05.003.
13. Mathew S.M., King M.R., Glynn S.A., et al. Opinions about donating blood among those who never gave and those who stopped: a focus group assessment. *Transfusion*. 2007;47(4):729–35. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2007.01177.x.
14. Гильмутдинов Р.Г., Перепелкина Н.Ю., Захарова И.В. Медико-социальный портрет доноров и мотивация к сдаче крови (на примере Оренбургской области). *Общественное здоровье и здравоохранение: научно-практический журнал*. 2017;2: 9–11.
15. Ренева Л.В., Волкова Л.В., Орлова Е.В. и др. Мониторинг донорских кадров — основной способ изучения социального портрета доноров. *Вестник службы крови России*. 2012;3:13–7.

Основные выводы исследования позволяют сформировать представление о том, какие усилия необходимо предпринять для улучшения ситуации в этой области, что будет способствовать повышению осведомленности населения о донорстве, укреплению доверия к участию в нем и распространению просоциальных практик в целом.

References

1. Global status report on blood safety and availability. World Health Organization; 2021. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/367670/9789240054806-rus.pdf> (In Russian).
2. Jacobs J.W., Bates I., Cohn C.S., et al. The global blood donation index: an imperfect measure of transfusion need. *Lancet*. 2024;404(10456):988–90. DOI: 10.1016/s0140-6736(24)01550-2.
3. Schönborn L., Weitmann R., Greger N., et al. Longitudinal Changes in the Blood Supply and Demand in North-East-Germany 2005–2015. *Transfus Med Hemother*. 2017;44(4):224–31. DOI: 10.1159/000479538.
4. Gasparovic Babic S., Krsek A., Baticic L. Voluntary Blood Donation in Modern Healthcare: Trends, Challenges, and Opportunities. *Epidemiologia*. 2024;5(4):770–84. DOI: 10.3390/epidemiologia5040052.
5. Jones J.M., Sapiano M.R.P., Savinkina A.A., et al. Slowing decline in blood collection and transfusion in the United States — 2017. *Transfusion*. 2020;60:S1–9. DOI: 10.1111/trf.15604.
6. Gaponova T.V., Kapranov N.M., Tikhomirov D.S., et al. Characteristics and trends in the work of the Blood Service of the Russian Federation in 2016–2020. *Gematologiya i transfusiologiya*. 2022;67(3):388–97 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-388-397.
7. Borsato B.A., Miranda C.B.S., Bizotti H.S., et al. Motivational Factors in Blood Donation — A Systematic Review. *J Blood Dis*. 2024;11(1):1083.
8. Raivola V., Thorpe R. A scoping review of sociology of voluntary blood donation. *Vox Sang*. 2024;119:639–47. DOI: 10.1111/vox.13638.
9. Eritsyan K.Yu., Antonova N.A. Social and psychological factors of blood donors' recruit-ment and retention: review of reviews. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta Psihologiya*. 2019;9(1):32–44 (In Russian). DOI: 10.21638/11701/spbu16.2019.103.
10. Yuan S., Hoffman M., Lu Q., et al. Motivating factors and deterrents for blood donation among donors at a university campus-based collection center. *Transfusion*. 2011;51(11):2438–44. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2011.03174.x.
11. Boguslawska B., Lusher J. Motivation and perceived barriers of blood donation: an interpretative phenomenological analysis. *Health Psychology Update*. 2014;23(2):3–10. DOI: 10.53841/bpshpu.2014.23.2.3.
12. Graf C., Suanet B., Wiepking P., et al. Social norms offer explanation for inconsistent effects of incentives on prosocial behavior. *J Econom Behav Organ*. 2023;211(C):429–41. DOI: 10.1016/j.jebo.2023.05.003.
13. Mathew S.M., King M.R., Glynn S.A., et al. Opinions about donating blood among those who never gave and those who stopped: a focus group assessment. *Transfusion*. 2007;47(4):729–35. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2007.01177.x.
14. Gilmudtinov R.G., Perepelkina N.Yu., Zakharova I.V., et al. Medical-social portrait of donors and motivation for blood donation (after the example of Orenburg region). *Obshchestvennoe zdorov'e i zdavoohranenie: nauchno-prakticheskij zhurnal*. 2017;2:9–11 (In Russian).
15. Reneva L.V., Volkova L.V., Orlova E.V., et al. Monitoring donor personnel is the main way to study the social portrait of donors. *Vestnik sluzhby krovi Rossii*. 2012;3:13–7 (In Russian).

16. Базарова Д.В., Буркин М.М., Иоффе Ю.Г. Социально-психологические особенности и мотивация доноров крови и потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2010;3(3):289–94.
17. Скляр Т.М., Котлярова М.В. Совершенствование системы донорства крови в России (на примере Белгородской и Курской областей). Менеджер здравоохранения. 2023;2:50–8. DOI: 10.21045/1811-0185-2023-2-50-58.
18. Аверьянов Е.Г., Куркина И.А., Благовидова Т.А. Результаты социологического опроса доноров на Саратовской областной станции переливания крови. Трансфузиология. 2007;8(3–4):31–4.
19. Гапонова Т.В., Хрущев С.О., Выборных Д.Э. и др. Доноры крови: социально-демографические и психологические характеристики (по данным исследования доноров ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России). Гематология и трансфузиология. 2018;63(4):325–33. DOI: 10.25837/HAT.2019.64.27.001.
20. Ответственный донор. Эскиз к социальному портрету. Национальный фонд развития здравоохранения; 2018. https://nfrz.ru/wp-content/uploads/2018/11/VTSIOM_NFRZ_Donorstvo2018_izvlechenie.pdf
21. Орловская А.Г. Донорство крови как социальная практика: российская специфика. J Soc Polic Stud. 2017;15(1):7–20. DOI: 10.17323/1727-0634-2017-15-1-7-20.
22. de Freitas E.M., Pinto R.T., Forlin R.A., et al. Sociodemographic Profile of Blood Donations and Ways to Encourage Them. Cureus. 2024;16(5): e60688. DOI: 10.7759/cureus.60688.
23. Sheldon K.M., Osin E., Lapka S., et al. Blood Donation Motivation in the United States and Russia: What keeps donors coming back? J Com App Soc Psychol. 2022;32(5):872–81. DOI: 10.1002/casp.2608.
24. Федеральный закон № 125-ФЗ от 20.07.2012 «О донорстве крови и ее компонентов»; 2012. https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_132904
25. Отмена денежных выплат донорам: за и против. ВЦИОМ; 2013. <https://wciom.ru/analytical-reviews/analiticheskii-obzor/otmena-denezhnykh-vyplat-donoram-za-i-protiv>
26. Becker D.M., Klüter H., Niessen-Ruenzi A., et al. The impact of direct cash payments on whole blood supply. Ger Econ Rev. 2019;20(4):e973–1001. DOI: 10.1111/geer.12204.
27. Сергиенко А.В., Чеботаева Е.Ю. Личностные особенности доноров крови. Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. 2021;7(2):208–18. DOI: 10.34883/PI.2021.7.2.009.
28. Guidi P., Alfieri S., Marta E., et al. New donors, loyal donors, and regular donors: Which motivations sustain blood donation? Transfus Apher Sci. 2015;2(3):339–44. DOI: 10.1016/j.transci.2015.02.018.
29. Kvizikevičiūtė L: The influence of celebrity endorsement on intention to donate blood. VU EVAF studentų mokslinės draugijos konferencijos straipsnių rinkinys, 2017. Vilnius: Vilniaus universiteto leidykla; 2018:4–14.
30. Weidmann C., Schneider S., Weck E., et al. Monetary compensation and blood donor return: results of a donor survey in southwest Germany. Transfus Med Hemother. 2014;41(4):257–62. DOI: 10.1159/000365525.
31. Vuletić Čugalj D., Ferguson E., Baggio M., et al. Blood Donation in the EU: Exploring behavioural insights for innovative interventions — A literature review and an overview of the blood donation landscape in the EU. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2024.
32. Мониторинг исполнения законодательства в сфере донорства крови. Проблемы оценки качества работы учреждений Службы крови. Донор центр; 2016. https://donorcenter.ru/materialy/biblioteka/Pravadonora_VCIOM_preview.pdf
16. Bazarova D.V., Burkin M.M., Ioffe Y.G. Social and psychological issues and motivation of blood-donors and potential donors of hematopoietic stem cells. Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika. 2010;3(3):289–94 (In Russian).
17. Sklyar T.M., Kotlyarova M.V. Improving the blood donation system in Russia (by the example of the Belgorod and Kursk regions). Menedzher zdravooohraneniya. 2023;2:50–8 (In Russian). DOI: 10.21045/1811-0185-2023-2-50-58.
18. Averyanov E.G., Kurkina I.A., Blagovidova T.A. Results of a sociological survey of donors at the Saratov Regional Blood Transfusion Station. Transfusiologiya. 2007;8(3–4):31–4 (In Russian).
19. Gaponova T.V., Khrushchev S.O., Vybornykh D.E., et al. Blood donors: socio-demographic and psychological characteristics (data from the study of the national research center for hematology). Gematologiya i transfusiologiya. 2018;63(4):325–33 (In Russian). DOI: 10.25837/HAT.2019.64.27.001.
20. Responsible donor. A sketch for a social portrait. National Fund for Healthcare Development; 2018 (In Russian). https://nfrz.ru/wp-content/uploads/2018/11/VTSIOM_NFRZ_Donorstvo2018_izvlechenie.pdf
21. Orlovetskaya A.G. Blood Donation as a Social Practice in Russia. Zhurnal issledovaniy social'noj politiki. 2017;15(1):7–20 (In Russian). DOI: 10.17323/1727-0634-2017-15-1-7-20.
22. de Freitas E.M., Pinto R.T., Forlin R.A., et al. Sociodemographic Profile of Blood Donations and Ways to Encourage Them. Cureus. 2024;16(5). DOI: 10.7759/cureus.60688.
23. Sheldon K.M., Osin E., Lapka S., et al. Blood Donation Motivation in the United States and Russia: What keeps donors coming back? J Com App Soc Psychol. 2022;32(5):872–81. DOI: 10.1002/casp.2608.
24. Federal Law No. 125-FZ of July 20, 2012, "On Blood Donation and its Components"; 2012. (In Russian). https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_132904
25. Pros and cons of canceling cash payments to donors. Public Opinion Research Center — VCIOM; 2013 (In Russian). <https://wciom.ru/analytical-reviews/analiticheskii-obzor/otmena-denezhnykh-vyplat-donoram-za-i-protiv>
26. Becker D.M., Klüter H., Niessen-Ruenzi A., et al. The impact of direct cash payments on whole blood supply. Ger Econ Rev. 2019;20(4):e973–1001. DOI: 10.1111/geer.12204.
27. Serhiienko A.V., Chebotaieva E.Yu. Personality traits of blood donors. Gematologiya. Transfuziologiya. Vostochnaya Evropa. 2021;7(2):208–18 (In Russian). DOI: 10.34883/PI.2021.7.2.009.
28. Guidi P., Alfieri S., Marta E., et al. New donors, loyal donors, and regular donors: Which motivations sustain blood donation? Transfus Apher Sci. 2015;2(3):339–44. DOI: 10.1016/j.transci.2015.02.018.
29. Kvizikevičiūtė L: The influence of celebrity endorsement on intention to donate blood. VU EVAF studentų mokslinės draugijos konferencijos straipsnių rinkinys, 2017. Vilnius: Vilniaus universiteto leidykla; 2018:4–14.
30. Weidmann C., Schneider S., Weck E., et al. Monetary compensation and blood donor return: results of a donor survey in southwest Germany. Transfus Med Hemother. 2014;41(4):257–62. DOI: 10.1159/000365525.
31. Vuletić Čugalj D., Ferguson E., Baggio M., et al. Blood Donation in the EU: Exploring behavioural insights for innovative interventions — A literature review and an overview of the blood donation landscape in the EU. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2024.
32. Monitoring the implementation of legislation in the field of blood donation. Problems of assessing the quality of work of Blood service institutions. The Donor Center; 2016 (In Russian). https://donorcenter.ru/materialy/biblioteka/Pravadonora_VCIOM_preview.pdf

33. Социально ориентированные НКО и донорство крови в России. Донор центр; 2015. https://donorcenter.ru/wp-content/uploads/2017/06/ВЦИОМ_Отчет_Интернет-опрос_Донорство-крови.pdf
34. Потапский В.М., Неминущая Е.И. Аналитические выводы и пути решения проблемы донорства крови (компонентов) на основе социологического опроса (анкетирования) доноров учреждений службы крови ДЗ города Москвы. Трансфузиология. 2013;14(1):12–27.
35. Hussaini K., Ahmad A. A sociological assessment of youth's knowledge and behaviour towards voluntary blood donation in Gombe metropolis. IJID. 2020;3(2):269–78.
36. Harrington M., Sweeney M.R., Bailie K., et al. What would encourage blood donation in Ireland? Vox Sang. 2007;92(4):361–67. DOI: 10.1111/j.1423-0410.2007.00893.x.

Информация об авторах

Попов Андрей Васильевич*, кандидат экономических наук, ведущий научный сотрудник Центра социально-демографических исследований ФГБУН «Вологодский научный центр Российской академии наук»,
e-mail: ai.popov@yahoo.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4803-1354>

Соловьева Татьяна Сергеевна, кандидат экономических наук, старший научный сотрудник Центра социально-демографических исследований ФГБУН «Вологодский научный центр Российской академии наук»,
e-mail: solo_86@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1770-7566>

Короленко Александра Владимировна, старший научный сотрудник Центра социально-демографических исследований ФГБУН «Вологодский научный центр Российской академии наук»,
e-mail: coretra@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7699-0181>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 03.03.2025

Принята к печати: 10.06.2025

33. Socially oriented NGOs and blood donation in Russia. The Donor Center; 2015 (In Russian). https://donorcenter.ru/wp-content/uploads/2017/06/ВЦИОМ_Отчет_Интернет-опрос_Донорство-крови.pdf
34. Potapsky V.M., Neminuschaya E.I. Analytical findings and solutions to problems blood donation (components) based survey (questionnaire) donors blood transfusion services DZ Moscow. Transfusiologiya. 2013;14(1):12–27 (In Russian).
35. Hussaini K., Ahmad A. A sociological assessment of youth's knowledge and behaviour towards voluntary blood donation in Gombe metropolis. IJID. 2020;3(2):269–78.
36. Harrington M., Sweeney M.R., Bailie K., et al. What would encourage blood donation in Ireland? Vox Sang. 2007;92(4):361–67. DOI: 10.1111/j.1423-0410.2007.00893.x.

Information about the authors

Andrei V. Popov*, Cand. Sci. (Econ.), Lead Researcher, Center for Social and Demographic Research, Vologda Research Center of the Russian Academy of Sciences,
e-mail: ai.popov@yahoo.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4803-1354>

Tatiana S. Soloveva, Cand. Sci. (Econ.), Senior Researcher, Center for Social and Demographic Research, Vologda Research Center of the Russian Academy of Sciences,
e-mail: solo_86@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1770-7566>

Aleksandra V. Korolenko, Senior Researcher, Center for Social and Demographic Research, Vologda Research Center of the Russian Academy of Sciences,
e-mail: coretra@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7699-0181>

*** Corresponding author**

Received 03 Mar 2025

Accepted 10 Jun 2025

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РЕКТОВАГИНАЛЬНЫХ И ЭКСТРАСФИНКТЕРНЫХ СВИЩЕЙ ПРЯМОЙ КИШКИ У ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Штыркова С.В.^{1*}, Ходжаев Г.Г.¹, Мудров А.А.^{2,3}, Титов А.Ю.², Никишин Т.В.², Сабиров К.Р.¹, Дадашев И.И.³, Омарова М.М.², Данишян К.И.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 123423, г. Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Свищи прямой кишки (СПК) могут быть как самостоятельным источником инфекции, так и причиной повторного формирования параректальных абсцессов. Использование сфинктеросохраняющих пластических методов ликвидации СПК у больных с опухолевыми заболеваниями системы крови относится к малоизученным вопросам.

Цель: показать возможность применения пластических методов ликвидации ректовагинальных и прямокишечных свищей у гематологических больных.

Материалы и методы. В 2022–2024 гг. по поводу сложных прямокишечных и ректовагинальных свищей были выполнены операции 5 больным в возрасте 36 до 56 лет, из них 3 больным острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), 1 — неходжкинской лимфомой и 1 — иммунной тромбоцитопенией. В 1 случае выполнена ликвидация ректовагинального свища расщепленным влагалищно-прямокишечным лоскутом, в остальных — ликвидация свища прямой кишки перемещенным латеральным лоскутом. Сроки наблюдения составили от 8 до 28 мес.

Результаты. Ликвидация свища была достигнута у 4 из 5 больных. У 1 больной на 2-е сутки после операции развился тромбоз геморроидального узла в зоне перемещенного лоскута, а на 10-е сутки констатирован рецидив свища. Признаки анальной недостаточности 1-й степени диагностированы у 2 больных, ранее перенесших операции на анальном канале. Противоопухолевое лечение после операции продолжено у 2 больных, одной из которых выполнена трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), у другой — индукция второй ремиссии в связи с рецидивом ОМЛ.

Заключение. Учитывая минимальность хирургической травмы и низкое количество осложнений, ликвидация свищей с использованием перемещенных лоскутов может быть использована у гематологических больных. При соблюдении сроков реабилитации возможно возобновление противоопухолевой терапии, в том числе проведение алло-ТГСК.

Ключевые слова: лейкоз; нейтропения; опухоли системы крови, свищ прямой кишки, ректовагинальный свищ, прямокишечный лоскут, влагалищный лоскут

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа не имела спонсорской поддержки.

Для цитирования: Штыркова С.В., Ходжаев Г.Г., Мудров А.А., Титов А.Ю., Никишин Т.В., Сабиров К.Р., Дадашев И.И., Омарова М.М., Данишян К.И. Хирургическое лечение ректовагинальных и экстрасфинктерных свищей прямой кишки у гематологических больных. Гематология и трансфузиология. 2025; 70(3):374–382. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-3-374-382>

SURGICAL TREATMENT OF RECTOVAGINAL AND EXTRASPINCTER FISTULAS OF THE RECTUM IN PATIENTS WITH DISEASES OF THE BLOOD SYSTEM

Shtyrkova S.V.^{1*}, Khodzhaev G.G.¹, Mudrov A.A.^{2,3}, Titov A.Y.², Nikishin T.V.², Sabirov K.R.¹, Omarova M.M.², Dadashev I.I.³, Danishyan K.I.¹

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

² Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, 123423, Moscow, Russian Federation

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia, 125993, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Anal fistulas (AF) can be both an independent source of infection and the cause of perianal abscess recurrence. The use of sphincter-preserving plastic surgical methods for the elimination of AF in patients with hematologic malignancies is an insufficiently studied issue.

Aim: To demonstrate the possibility of using plastic surgical methods for the elimination of rectovaginal and anal fistulas in hematological patients.

Materials and methods. Between 2022 and 2024, 5 patients aged 36 to 56 years were operated on for complex anal and rectovaginal fistulas; of these, 3 patients had acute myeloblastic leukemia (AML), 1 had non-Hodgkin's lymphoma, and one patient had immune thrombocytopenia. In one case, elimination of a rectovaginal fistula was performed using a split vaginal-rectal flap; in the rest — the anal fistulas were eliminated using a displaced lateral flap. The follow-up period ranged from 8 to 28 months.

Results. Elimination of the AF was achieved in 4 out of 5 patients. On the 2nd day after surgery, 1 patient developed thrombosis of hemorrhoids in the area of the displaced flap, and on the 10th day, a recurrence of the fistula was detected. Signs of 1st degree anal insufficiency were diagnosed in two patients who had previously undergone anal surgery. Treatment for hematologic malignancies was continued after surgery for two patients, one of whom underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT), while the other underwent induction of a second remission due to a AML relapse.

Conclusion. Given the minimal surgical trauma and low complication rate, fistula repair using displaced flaps can be used in hematological patients. If rehabilitation timelines are observed, it is possible to resume antitumor therapy, including performing allo-HSCT.

Keywords: hematologic malignancy, leukemia; neutropenia, blood system tumors, anal fistula, rectovaginal fistula, vaginal flap, rectal flap

Conflict of Interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Shtyrkova S.V., Khodzhaev G.G., Mudrov A.A., Titov A.Y., Nikishin T.V., Sabirov K.R., Omarova M.M., Dadashev I.I., Danishyan K.I. Surgical treatment of rectovaginal and extrasphincter fistulas of the rectum in patients with diseases of the blood system. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2025; 70(3):374–382 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-3-374-382>

Введение

Частота рецидивов инфекции мягких тканей параректальной области у гематологических больных достигает 73,7%, что может препятствовать реализации программ противоопухолевой химиотерапии и негативно влияет на результаты лечения [1, 2]. Свищи прямой кишки (СПК) могут быть как самостоятельным

источником инфекции, так и причиной повторного формирования параректальных абсцессов. По данным исследования Н. Chang и соавт. [1], больные с предшествующим параректальным абсцессом и СПК имеют 10-кратный риск развития последующего абсцесса и рецидива свища после продолжения цитостатиче-

ской терапии. В то же время успешное хирургическое лечение свищей прямой кишки, выполненное перед началом противоопухолевого лечения или в перерывах между курсами химиотерапии, позволяет избежать повторных эпизодов инфицирования параректальной клетчатки [1, 3].

Согласно литературным данным [3, 4] возможными методами хирургического лечения свищей у больных, получавших терапию цитостатиками, являются иссечение и проведение дренирующей лигатуры. Однако достижение хороших функциональных результатов при ликвидации ректовагинальных свищей (РВС), транссфинктерных (вовлекающих более 1/3 сфинктера) и экстрасфинктерных СПК требует использования сфинктеросохраняющих пластических методов. Выполнение таких операций сопряжено с техническими сложностями и высокой частотой рецидивов, а их применение у иммунокомпрометированных больных с нарушением процессов репарации крайне ограничено. Предложенная в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А. Н. Рыжих» Минздрава России концепция лечения сложных прямокишечных и ректовагинальных свищей подразумевает применение малоинвазивных методов, даже в случае неудач, не ухудшающих состояние больных. Такой подход особенно актуален у онкогематологических больных. Пластические методы ликвидации внутреннего свищевого отверстия с перемещением различного вида лоскутов (латерального и дистального) удовлетворяют требованиям данной концепции, так как не предусматривают ни расширения зоны свищевого отверстия, ни рассечения сфинктера [5–7]. Возможность применения данного метода ликвидации СПК у онкогематологических больных требует изучения.

Цель настоящей работы — показать на клинических примерах возможность применения пластических методов ликвидации ректовагинальных и прямокишечных свищей у гематологических больных.

Материалы и методы

В 2022–2024 гг. по поводу ректовагинальных и экстрасфинктерных СПК были выполнены операции 5 больным, из которых у 3 был острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), у 1 — неходжкинская лимфома, 1 — иммунная тромбоцитопения (табл. 1). Все больные были женского пола, возраст — от 36 до 56 лет. В одном случае операция была выполнена на базе ФГБУ «НМИЦ колопроктологии» Минздрава России, в остальных — на базе ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Формирование СПК во всех случаях было следствием криптогенного парапроктита, который в 3 случаях был дренирован хирургически (с последующим проведением дренирующей лигатуры), у 2 больных с нейтропенией было проведено лечение антибиотиками. Отключение пассажа кишечного содержимого

(двуствольная сигмостомия) на предыдущих этапах лечения было выполнено у одной больной с РВС. У онкогематологических больных на момент выполнения операции были завершены этапы индукции и консолидации ремиссии, у одной больной выполнена трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), у одной — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло ТГСК). Операции во всех случаях выполняли после достижения ремиссии гематологического заболевания, на фоне компенсированных показателей гемограммы и в отсутствие терапии цитостатическими препаратами в периоперационном периоде.

Методики оперативных вмешательств

1. Ликвидация РВС расщепленным влагалищно-прямокишечным лоскутом (РВПЛ). Оперативное вмешательство выполняли в 2 этапа. При влагалищном этапе V-образным разрезом выделяли лоскут стенки влагалища с захватом свищевого отверстия. После кюретажа и ушивания свищевого отверстия лоскут низводили и фиксировали к краю влагалищной раны. При прямокишечном этапе в проксимальном от свищевого отверстия направлении из стенки кишки формировали слизисто-подслизистый лоскут, который низводили и фиксировали дистальнее свищевого отверстия на заранее подготовленной площадке.

2. Ликвидация СПК перемещенным латеральным лоскутом (ЛЛ) (рис. 1–5). Свищевой ход иссекали до структур наружного сфинктера и стенки прямой кишки. Осуществляли кюретаж части свищевого хода, расположенного в стенке кишки. После гидравлической препаровки продольным разрезом рассекали анодерму и слизистую оболочку нижеампулярного отдела прямой кишки по краю внутреннего свищевого отверстия. В латеральном направлении выделяли лоскут, включавший анодерму и слизистую оболочку дистальной части прямой кишки. После экономного иссечения патологически измененных тканей либо кюретажа зоны внутреннего свищевого отверстия дефект стенки кишки (анального канала) ушивали. Мобилизованный ранее лоскут смещали в латеральном направлении на зону иссеченного внутреннего отверстия и фиксировали отдельными швами.

Результаты

В послеоперационном периоде умеренный болевой синдром сохранялся в течение 3–4 дней. В послеоперационном периоде в течение 5 дней проводили антибактериальную терапию. Местное лечение включало гигиенические процедуры, обработку водными растворами антисептиков, аппликации мазей, содержащих гидрокортизон, гепарин. Сроки наблюдения составили от 8 до 28 мес. Ликвидация свища была достигнута у 4 из 5 больных. У одной больной на 2-е сутки после операции развился тромбоз геморроидального узла

Таблица 1. Характеристики больных
Table 1. Characteristics of patients

№	Пол, возраст, годы Sex, age, years	СПК Perianal fistula	Болезнь крови Blood disease	Операция Surgery	Срок наблюдения, мес. Follow up period, months	Результаты Results
1	Ж/Ф 56	Пельвиоректальный парапроктит, РВС Pelviorectal abscess, rectovaginal fistula	ОМЛ. Ремиссия AML Remission	Дренирование параректального абсцесса. Сигмостомия. Ликвидация РВС РВПЛ Drainage of pararectal abscess. Sigmoidectomy. Elimination of rectovaginal fistula with a vaginorectal flap	28 мес. После операции перенесла алло-ТГСК. 28 months. After the operation, she underwent allo HSCT	Свищ ликвидирован Fistula is eliminated
2	Ж/Ф 56	Передний экстрафинктерный СПК Anterior extrasphincter fistula of the rectum	ФЛ. После ауто-ТГСК FL After auto HSCT	Консервативное лечение парапроктита в период нейтропении. Иссечение анальной трещины. Ликвидация СПК ЛЛ Conservative treatment of paraproctitis during neutropenia. Anal fissure Excision. Elimination of rectal fistula with a lateral flap	22 мес. 22 months	Свищ ликвидирован, анальная недостаточность I ст. Fistula elimination. Anal insufficiency 1 st degree
3	Ж/Ф 39	Передний экстрафинктерный СПК Anterior extrasphincter rectal fistula	ИТП ITP	Дренирование параректального абсцесса. Ликвидация СПК ЛЛ Drainage of pararectal abscess. Elimination of rectal fistula with a lateral flap	21 месяц 21 months	Свищ ликвидирован Fistula elimination
4	Ж/Ф 50	Передний сложный (подковообразный) СПК Anterior complex (horseshoe-shaped) rectal fistula	ОМЛ. 2-я ремиссия AML 2nd remission	Дренирование парапроктита. Проведение дренирующих лигатур. Ликвидация СПК ЛЛ Drainage of pararectal abscess. Carrying out drainage ligatures. Elimination of rectal fistula with a lateral flap	9 мес., после операции проведена индукция, достигнута ремиссия 9 months, induction course was performed after surgery. remission has been achieved	Рецидив свища. анальная недостаточность I ст. Fistula recurrence. Anal insufficiency 1 degree
5	Ж/Ф 36	Передний экстрафинктерный неполный внутренний СПК Anterior extrasphincteric internal rectal fistula	ОМЛ. Ремиссия. После алло-ТГСК AML Remission. After allo HSCT	Консервативное лечение парапроктита в период нейтропении. Ликвидация СПК ЛЛ Conservative treatment of paraproctitis during neutropenia. Elimination of rectal fistula with a lateral flap	9 месяцев 9 months	Свищ ликвидирован Fistula is eliminated

Примечания: ИТП — идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, ФЛ — фолликулярная лимфома.

Notes: ITP — Idiopathic thrombocytopenic purpura, FL — Follicular lymphoma.

Рисунки 1–5. Этапы ликвидации свища прямой кишки методом перемещения латерального прямокишечного лоскута
Figures 1–5. The stages of elimination of the rectal fistula by moving the lateral rectal flap:



Рисунок 1. Передний экстрасфинктерный свищ прямой кишки. С помощью зонда идентифицирован свищевой ход
Figure 1. Anterior extrasphincter fistula of the rectum. A fistula passage was identified using a probe

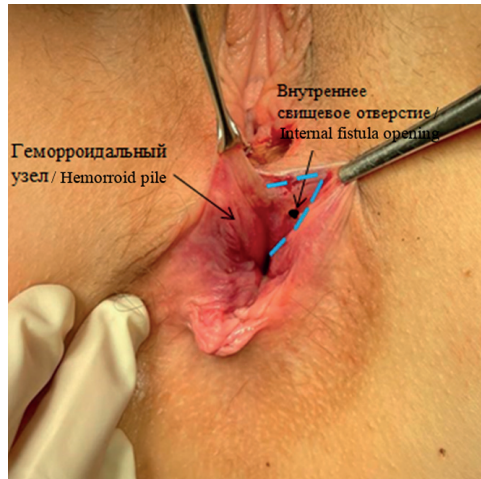


Рисунок 2. Свищевой ход иссечен до структур наружного сфинктера и стенки прямой кишки
Figure 2. The fistulous passage is excised to the structures of the external sphincter and the wall of the rectum



Рисунок 3. Продольным разрезом рассечена анодерма и слизистая оболочка нижеампулярного отдела прямой кишки по краю внутреннего свищевое отверстие
Figure 3. The anoderm and the mucous membrane of the lower ampullary rectum are dissected along the edge of the internal fistula

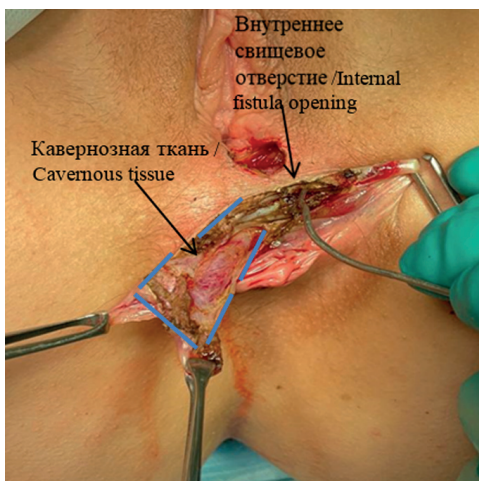


Рисунок 4. Выделен лоскут, включающий анодерму и слизистую оболочку дистальной части прямой кишки
Figure 4. A flap is isolated, including the anoderm and the mucous membrane of the distal part of the rectum

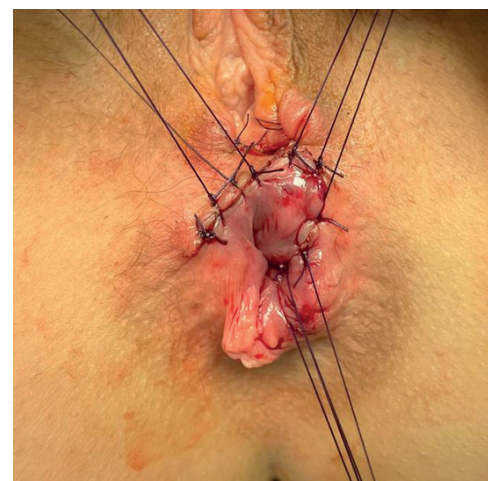


Рисунок 5. Лоскут смещен в латеральном направлении на зону иссеченного внутреннего отверстия и фиксирован отдельными швами
Figure 5. The flap is shifted laterally to the area of the excised inner opening and fixed with separate sutures

в зоне перемещенного лоскута, а на 10-е сутки констатирован рецидив свища. Недостаточность анального сфинктера в послеоперационном периоде отмечена у 3 больных. Во всех случаях больные были ранее оперированы на анальном канале: иссечение анальной трещины (1), дренирование пельвиоректального абсцесса (1), иссечение свища с ушиванием сфинктера (1). У 2 больных недостаточность анального сфинктера 1 степени диагностирована по клиническим данным в сроки наблюдения от 1 до 6 мес. Признаки анальной недостаточности у этих больных носили постепенно регрессирующий характер и корректировались диетой. Анальная недостаточность 3-й степени была диагностирована по данным профилометрии у больной с ранее наложенной колостомой через 12 мес. после

ликвидации РВС перемещенным влагалищно-прямокишечным лоскутом. Исследование выполняли в рамках подготовки к реконструктивной операции, от которой с учетом данных профилометрии отказались. Приведем два клинических наблюдения.

Клиническое наблюдение 1

Больная Х., 56 лет, была госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России 02.06.2022 с диагнозом «ОМЛ, протекающий с мутацией FLT3 ITD делецией 7q22–7q31, группы высокого риска». Больная была госпитализирована в тяжелом состоянии, обусловленном фебрильной лихорадкой 39°C, анемией, тромбоцитопенией, опухолевым агранулоцитозом. При поступлении на основании клинических

данных и результатов магниторезонансной томографии (МРТ) органов малого таза был диагностирован пельвиоректальный абсцесс, ректовагинальный свищ. В срочном порядке выполнено дренирование абсцесса (рис. 6).

Учитывая тяжелое состояние больной, гранулоцитопению, угрозу развития сепсиса была выполнена лапароскопическая сигмостомия. В раннем послеоперационном периоде, с 10.06.2022 по 14.06.2022, проведен курс индукции ремиссии (децитабин 32 мг/сут., венетоклакс 400 мг/сут.). Период миелотоксического агранулоцитоза осложнился развитием фебрильной нейтропении, двусторонней пневмонии с выраженной дыхательной недостаточностью и потребностью в ингаляции кислородом, снижением белково-синтетической функции печени, развитием отека синдрома, грубых электролитных нарушений (гипонатриемии до 120 ммоль/л, гипохлоремии до 88 ммоль/л). Терапию проводили в отделении реанимации. 6.07.2022 была констатирована ремиссия, негативная минимальная остаточная болезнь (МОБ). Далее проводили терапию малыми дозами цитарабина. Больная предъявляла жалобы на отхождение газов через половые пути, по данным клинического обследования сохранялся РВС. В хирургическом отделении ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России 10.11.2022 была выполнена ликвидация РВС расщепленным влагалищно-прямокишечным лоскутом, без осложнений.

Через 6 месяцев выполнена алло-ТГСК. Учитывая высокий риск развития несостоятельности толстокишечного анастомоза, при проведении алло-ТГСК от реконструктивной операции в предтрансплантационном периоде было решено отказаться. Предтрансплантационное кондиционирование в режиме пониженной интенсивности: флударабин 180 мг/м², бусульфан 8 мг/кг перенесла удовлетворительно. Иммуносупрессивная терапия: циклофосфамид 25 мг/кг +3, +4 дни, циклоспорин 3 мг/кг/сут с +5 дня, микофенолата мофетил 30 мг/кг/сут с +5 дня.

Ранний посттрансплантационный период осложнился развитием мукозита 2 степени тяжести, а также клостридиального колита. Проводилась антибактериальная терапия с эффектом в виде регресса инфекции. Восстановление показателей было отмечено на +20 день алло-ТГСК. Осложнений, связанных с наличием стомы, отмечено не было. При контрольных осмотрах через 1, 3 и 6 месяцев после алло-ТГСК ректовагинальная перегородка герметична, пластика состоятельна, достигнут хороший пластический и косметический эффект. Реконструктивная операция планируется после реабилитации больной.

Клиническое наблюдение 2

Больная П., 36 лет, диагноз: «ОМЛ, ремиссия. Состояние после алло-ТГСК. Передний экстрасфинктерный неполный внутренний свищ прямой киш-

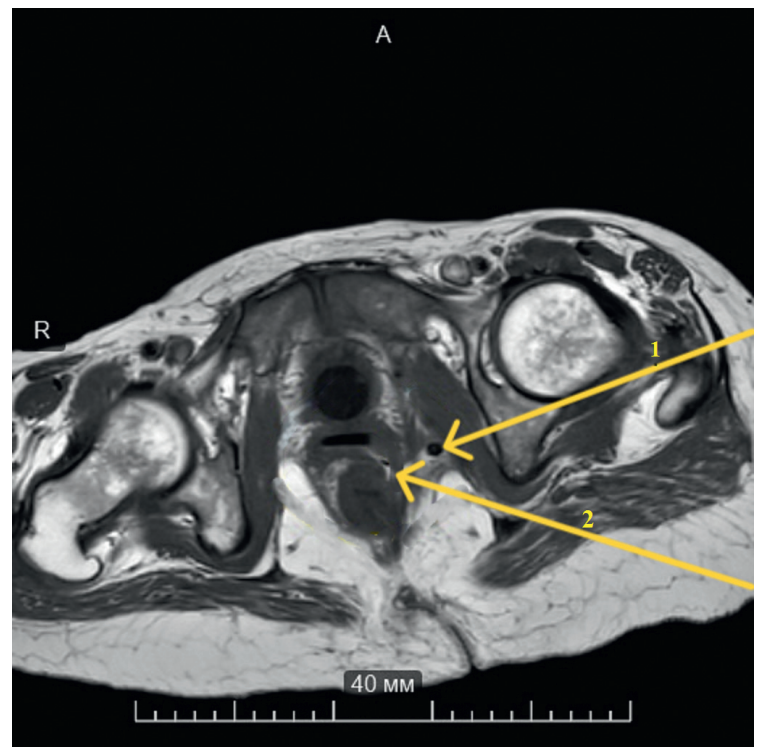


Рисунок 6. МРТ органов малого таза. Дренирован пельвиоректальный абсцесс (1). Ректовагинальный свищ (2)

Figure 6. MRI of pelvis. A pelviorectal abscess has been drained (1). A rectovaginal fistula (2)

ки». Диагноз ОМЛ был установлен в июне 2023 г. В миелограмме — бластные клетки 71 %, в гемограмме — лейкоцитоз до $47 \times 10^9/\text{л}$, бластные клетки 60 %. С 1.06.2023 по 14.07.2023 проведено 2 курса химиотерапии по протоколу «7 + 3». После первого курса достигнута МОБ-негативная ремиссия заболевания. В качестве следующего этапа противоопухолевого лечения 3.04.2024 была выполнена алло-ТГСК от неродственного полностью совместимого донора.

В период подготовки и проведения алло-ТГСК с марта по апрель 2024 г. больная отмечала боли в анусе постоянного характера. При клиническом осмотре выявлен воспалительный инфильтрат в области промежности. В результате проводимой антибактериальной терапии инфильтрат частично регрессировал, однако сохранялись боли и гнойные выделения из анального канала. При осмотре в области промежности определялся инфильтрат 2×2 см. Отмечено гнойное отделяемое из анального канала. При ректальном исследовании на 12 часах определялся дефект 1,0×0,5 см, расположенный на 0,5 см выше зубчатой линии. В результате проведенного обследования установлен диагноз: передний экстрасфинктерный неполный внутренний СПК, который был подтвержден при МРТ (рис. 2).

Больная была госпитализирована в хирургическое отделение ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России 21.06.2024 для планового оперативного лечения по поводу СПК. При обследовании на +70 день после алло-ТГСК сохранялась МОБ-негативная ремиссия

заболевания, 100% донорское кроветворение. С целью профилактики реакции «трансплантат против хозяина» больная получала иммуносупрессивную терапию (циклоsporин, микофенолата мофетил). В гемограмме были умеренная анемия (гемоглобин 94 г/л, эритроциты $2,68 \times 10^{12}/л$), лейкопения ($3,37 \times 10^9/л$), нейтропения ($1,52 \times 10^9/л$). Остальные клинико-лабораторные данные были в пределах нормальных значений.

Учитывая экстрасфинктерное расположение свищевого хода, выполнена ликвидация свища прямой кишки латеральным лоскутом. В послеоперационном периоде осложнений не отмечено. Умеренный болевой синдром сохранялся в течение 5 суток после операции и был купирован местными анестетиками. Учитывая иммуносупрессию, в послеоперационном периоде в течение 5 дней проводили антибиотическую терапию цефоперазон/сульбактамом. При осмотре через 23 дня после операции больная жалоб не предъявляла, рана зажила первичным натяжением, замыкательная функция анального канала была удовлетворительной.

Обсуждение

Проблема хирургической коррекции ректовагинальных и экстрасфинктерных СПК у онкогематологических больных не представлена в литературе, что можно объяснить относительной малочисленностью этой категории больных и крайне неблагоприятными условиями для выполнения пластических операций. В настоящее время не сформулированы показания к применению хирургических методов, не выявлены предикторы неудачи, нет критериев применения пластических методов ликвидации свищей прямой кишки. При сложных прямокишечных и ректовагинальных свищах применяются следующие способы ликвидации свищевого отверстия в прямой кишке [8, 9]:

1. Иссечение свища в просвет кишки. Недостатком метода является тот факт, что при транссфинктерных и экстрасфинктерных прямокишечных свищах, при ректовагинальных свищах для адекватного иссечения свищевого отверстия в прямой кишке требуется пересечение анального сфинктера, что приводит к развитию анальной инконтиненции.

2. Ушивание свищевого отверстия в прямой кишке. Недостатками метода являются необходимость значительной мобилизации стенки кишки в проксимальном и дистальном направлениях для формирования полноценного межкишечного анастомоза по передней стенке; избыточное натяжение на линии швов в прямой кишке при повышении кишечного давления и возникновение рецидива заболевания при прорезывании любого шва; невозможность использования метода при поражении кишечной стенки (системные заболевания: болезнь Крона; язвенный колит и т.п.).

3. Низведение проксимального полнослойного лоскута прямой кишки. Недостатками метода являются:

невозможность использования низведения проксимальных отделов стеки прямой кишки при поражении кишечной стенки (системные заболевания: болезнь Крона; язвенный колит и т.п.), при низведении лоскута, сформированного из вышележащих отделов передней стенки прямой кишки, может отмечаться избыточное натяжение низведенного и фиксированного лоскута, развитие выраженных фиброзно-рубцовых изменений в нижеампулярном отделе прямой кишки при ретракции полнослойного лоскута, возможность развития недостаточности анального сфинктера при травме внутреннего анального сфинктера.

Качество жизни больных после выполнения описанных выше методов оперативного лечения значительно снижено в течение нескольких месяцев из-за жестких ограничений по двигательному режиму.

Для улучшения результатов лечения больных со сложными прямокишечными и ректовагинальными свищами, в том числе функциональными, внедрены и успешно применяют различные малоинвазивные методы. Для ликвидации внутреннего свищевого отверстия применяют различные виды лоскутов, отличающихся от прямокишечного лоскута, формируемого при «классической» проктопластике, неполностенной структурой и вектором смещения, что позволяет минимизировать операционную травму. Такой малоинвазивный подход к ликвидации внутреннего отверстия может быть использован у гематологических больных.

При выборе тактики лечения ректовагинальных и сложных прямокишечных свищей у онкогематологических больных необходимо учитывать этап противоопухолевого лечения. В отсутствие ремиссии основного заболевания, в период проведения миелотоксической терапии следует отдавать предпочтение минимально инвазивным хирургическим вмешательствам, цель которых — локализовать воспаление и предотвратить рецидивы парапроктита. Успешное выполнение радикальных операций по ликвидации параректальных свищей возможно при условии восстановления способностей тканей организма к репарации и наличия достаточного периода реабилитации без активной цитостатической терапии. По этой причине подобные вмешательства лучше выполнять после достижения ремиссии онкогематологического заболевания.

Таким образом, учитывая минимальность хирургической травмы и низкое количество осложнений, ликвидация с выполнением пластики внутреннего свищевого отверстия при лечении сложных прямокишечных и ректовагинальных свищей различными лоскутами может быть использована у онкогематологических больных. В то же время при соблюдении сроков реабилитации возможно возобновление противоопухолевой терапии, в том числе проведение алло-ТГСК после ликвидации параректального свища без ущерба для результатов операции.

Литература

1. Chang H., Kuo M.C., Tang T.C., et al. Clinical Features and Recurrence Pattern of Perianal Abscess in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Acta Haematol.* 2017;138(1):10–3. DOI: 10.1159/000475589.
2. Solmaz S., Korur A., Gereklioğlu Ç., et al. Anorectal Complications During Neutropenic Period in Patients with Hematologic Diseases. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2016;8(1):e2016019. DOI: 10.4084/MJHID.2016.019.
3. Штыркова С.В., Чабаяева Ю.А., Куликов С.М. и др. Факторы риска развития рецидивов перианальных инфекционных осложнений у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови: результаты одноцентрового проспективного исследования. *Клиническая онкогематология.* 2024;17(2):204–12. (In Russian). DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-2-204-212.
4. Pini Prato A., Castagnola E., Micalizzi C., et al. Early diverting colostomy for perianal sepsis in children with acute leukemia. *J Pediatr Surg.* 2012;47(10):e23–7. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2012.05.034.
5. Мудров А.А., Омарова М.М., Фоменко О.Ю. и др. Хирургическое лечение ректовагинальных свищей расщепленным влагалищно-прямокишечным лоскутом. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2021;7:5–11. DOI: 10.17116/hirurgia20210715.
6. Ачкасов С.И., Шельгин Ю.А., Титов А.Ю. и др. Способ ликвидации свищевого отверстия в прямой кишке высокоvascularизированным латеральным лоскутом при ректовагинальных и прямокишечных свищах. Патент № 2022104283 от 18.12.2022
7. Шельгин Ю.А., Титов А.Ю., Мудров А.А. и др. Способ ликвидации ректовагинальных свищей «Y-образным» лоскутом. Патент № 2675348 от 18.12.2018.
8. Zutoia B., Uribe N., Balciscueta I., et al. Rectal Advancement Flap for the Treatment of Complex Cryptoglandular Anal Fistulas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2017;32(5):599–609. DOI: 10.1007/s00384-017-2779-7.
9. Francesco L., Bracchitta S., Naldini G., et al. FISSIT (Fistula Surgery in Italy) Study: A Retrospective Survey on the Surgical Management of Anal Fistulas in Italy over the Last 15 Years. *Surgery.* 2021;170(3):689–95. DOI: 10.1016/j.surg.2021.02.055

Информация об авторах

Штыркова Светлана Витальевна*, кандидат медицинских наук, колопроктолог хирургического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: sv-styrkova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4272-8433>

Ходжаев Геннадий Геннадьевич, кандидат медицинских наук, гинеколог хирургического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: khodzhaev.g@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4500-5687>

Мудров Андрей Анатольевич, доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник отделения общей и реконструктивной колопроктологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры колопроктологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: info@gncr.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1207-5988>

References

1. Chang H., Kuo M.C., Tang T.C., et al. Clinical Features and Recurrence Pattern of Perianal Abscess in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Acta Haematol.* 2017;138(1):10–3. DOI: 10.1159/000475589.
2. Solmaz S., Korur A., Gereklioğlu Ç., et al. Anorectal Complications During Neutropenic Period in Patients with Hematologic Diseases. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2016;8(1):e2016019. DOI: 10.4084/MJHID.2016.019.
3. Shtyrkova S.V., Chabaeva Yu.A., Kulikov S.M. et al. Risk Factors for Relapses of Perianal Infectious Complications in Patients with Hematological Malignancies: Results of a Single-Center Prospective Trial. *Klinicheskaya Oncogematologiya.* 2024;17(2):204–12. (In Russian). DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-2-204-212.
4. Pini Prato A., Castagnola E., Micalizzi C., et al. Early diverting colostomy for perianal sepsis in children with acute leukemia. *J Pediatr Surg.* 2012;47(10):e23–7. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2012.05.034.
5. Mudrov, A. A., Omarova M.M., Fomenko O.Yu., et al. Surgical Treatment of Rectovaginal Fistula with Vaginal Rectangular Flap. *Khirurgiya. Zhurnal Im. N.I. Pirogova.* 2021;7:5–11 (In Russian). DOI: 10.17116/hirurgia20210715.
6. Achkasov S. I., Shelygin Y.A., Titov A.Yu., et al. Method for eliminating a fistulous opening in the rectum with a highly vascularized lateral flap in rectovaginal and rectal fistulas: the patent no. 2022104283 from 18.12.2022 (In Russian).
7. Shelygin Y.A., Titov A.Yu., Mudrov A.A., et al. Method for eliminating rectovaginal fistulas with y-shaped flap: the patent no. 2675348 from 18.12.2018 (In Russian).
8. Zutoia B., Uribe N., Balciscueta I., et al. Rectal Advancement Flap for the Treatment of Complex Cryptoglandular Anal Fistulas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2017;32(5):599–609. DOI: 10.1007/s00384-017-2779-7.
9. Francesco L., Bracchitta S., Naldini G. et al. FISSIT (Fistula Surgery in Italy) Study: A Retrospective Survey on the Surgical Management of Anal Fistulas in Italy over the Last 15 Years. *Surgery.* 2021;170(3):689–95. DOI: 10.1016/j.surg.2021.02.055.

Information about the authors

Svetlana V. Shtyrkova, Cand. Sci. (Med.) Coloproctologist, Department of Surgery, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: sv-styrkova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4272-8433>

Gennady G. Khodzhaev, Cand. Sci. (Med.), gynecologist Department of Surgery, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: khodzhaev.g@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4500-5687>

Andrey A. Mudrov, Dr. Sci. (Med.), Associated Professor, Researcher, Department of General and Reconstructive Coloproctology, Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology. Professor at the Department of Coloproctology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,
e-mail: info@gncr.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1207-5988>

Титов Александр Юрьевич, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения общей и реконструктивной колопроктологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: info@gnck.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1636-8075>

Никишин Тимур Владимирович, колопроктолог отделения общей и реконструктивной колопроктологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: nikishin_tv@gnck.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6991-1716>

Сабиров Кирилл Рустемович, хирург хирургического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: sabkirill@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3677-0480>

Дадашев Икромжон Иброхимович, аспирант кафедры колопроктологии хирургического факультета ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: ikosh1001@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2294-7169>

Омарова Мариям Магомедовна, кандидат медицинских наук, колопроктолог отделения общей и реконструктивной колопроктологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: ommariyam@bk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7329-7878>

Данишян Карен Исмаилович, доктор медицинских наук, заведующий хирургическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: danishyan.k@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3662-9751>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 05.04.2025

Принята к печати: 01.09.2025

Alexander Yu. Titov, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher of the Department of General and Reconstructive Coloproctology, Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology, e-mail: info@gnck.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1636-8075>

Timur V. Nikishin, Coloproctologist, National Medical Research Centre for Coloproctology, e-mail: nikishin_tv@gnck.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6991-1716>

Kirill R. Sabirov, Surgeon Department of Surgery, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: sabkirill@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3677-0480>

Ikromjon I. Dadashev, postgraduate student at the Department of Coloproctology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, e-mail: ikosh1001@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2294-7169>

Maryam M. Omarova, Cand. Sci. (Med) Coloproctologist, Department of General and Reconstructive Coloproctology, Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology, e-mail: ommariyam@bk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7329-7878>

Karen I. Danishyan, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Surgery, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: danishyan.k@blood.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3662-9751>

*** Corresponding author**

Received 05 Apr 2025

Accepted 01 Sep 2025

<https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-3-383-395>



СВОБОДНО ЦИРКУЛИРУЮЩАЯ ДНК ПРИ АГРЕССИВНЫХ ЗРЕЛОКЛЕТОЧНЫХ В-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМАХ И ЛИМФОМЕ ХОДЖКИНА

Смирнова С.Ю.*, Никулина Е.Е., Судариков А.Б.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Изучение свободно циркулирующей ДНК (сцДНК) в плазме крови при гематологических заболеваниях вызывает все больший интерес. Накоплен значительный объем данных относительно диагностической и прогностической значимости выявления сцДНК и опухолевой сцДНК (соДНК) у онкогематологических больных.

Цель обзора литературы: анализ данных о значении выявления сцДНК при агрессивных В-клеточных лимфомах и лимфоме Ходжкина.

Основные сведения. Представлены литературные данные по изучению сцДНК, возможностей и ограничений различных методов исследования сцДНК у больных агрессивными В-клеточными лимфомами и лимфомой Ходжкина.

Ключевые слова: свободно циркулирующая ДНК, свободно циркулирующая опухолевая ДНК, агрессивные лимфомы, В-клеточные лимфомы, лимфома Ходжкина

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Смирнова С.Ю., Никулина Е.Е., Судариков А.Б. Свободно циркулирующая ДНК при агрессивных зрелоклеточных В-клеточных лимфомах и лимфоме Ходжкина. Гематология и трансфузиология. 2025; 70(3):383–395. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-3-383-395>

CELL FREE DNA IN PATIENT WITH AGGRESSIVE MATURE CELL B-CELL LYMPHOMAS AND HODGKIN'S LYMPHOMA (LITERATURE REVIEW)

Smirnova S.Yu.*, Nikulina E.E., Sudarikov A.B.

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

ABSTRACT

Introduction. Cell free DNA (cfDNA), being an easily accessible and promising clinical material, as previously shown in obstetrics and general oncology, is of particular interest in hematology. In recent years, the study of plasma cfDNA in hematological diseases has been gaining increasing interest among researchers and physicians. To date, a significant amount of data cfDNA and tumor cfDNA (cftDNA) in patients with diseases of the blood system has been accumulated in the world literature.

Aim: to study the literature data on the cfDNA in aggressive B-cell lymphomas and Hodgkin's lymphoma (HL).

Main findings. The review presents the literature data on the study of cfDNA, the possibilities and limitations of using various methods of studying cfDNA in patients with aggressive B-cell lymphomas and HL.

Keywords: cell free DNA, cell free tumor DNA, aggressive lymphomas, B-cell lymphomas, Hodgkin's lymphoma

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Smirnova S.Yu., Nikulina E.E., Sudarikov A.B. Cell free DNA in patient with aggressive mature cell B-cell lymphomas and Hodgkin's lymphoma (literature review). Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2025; 70(3):383–395 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-3-383-395>

Введение

Изучение свободно циркулирующей ДНК (сцДНК) в различных биологических жидкостях, в частности в плазме крови, при гематологических заболеваниях вызывает в последние годы большой интерес. Использование сцДНК из периферической крови для определения молекулярно-генетических характеристик генома опухоли в настоящее время представляется перспективным направлением развития гематологической диагностики. У человека впервые сцДНК выделена из плазмы здоровых доноров в 1948 г. [1], а первые исследования сцДНК у онкологических больных датируются 1977 г. [2]. В 1997 г. [3] сцДНК впервые исследована у больных В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями (лимфомы и В-клеточный острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ)). В качестве маркера опухоли использовали клональные реаранжировки генов тяжелой цепи Ig (IgH), в качестве метода исследования — полиакриламидный гель-электрофорез: у 86 % больных до лечения выявлена опухолевая сцДНК (соДНК), которая

быстро элиминировалась после лечения, а ее персистенция была связана с резистентным течением и ранним рецидивом.

сцДНК представляет собой двухцепочечные фрагменты молекул ДНК, составляющие в среднем от 130 до 170 пар нуклеотидов (п.н.) и предположительно являющиеся результатом расщепления хромосомной ДНК нуклеазами по участкам, не защищенным нуклеосомами [4]. У онкологических больных соДНК высвобождается в процессе апоптоза опухолевых клеток, их некроза и путем активной клеточной секреции [5–9]. За последнее десятилетие сцДНК исследована при разных типах лимфом. Именно для этих заболеваний изучение сцДНК представляет особый интерес, поскольку лимфомы обычно протекают без поражения костного мозга и крови — клинического материала, который может быть легко получен для исследования молекулярно-генетических особенностей опухолевых клеток и динамического контроля заболевания на фоне и после терапии. Согласно

рекомендациям Всемирной организации здравоохранения [9] «золотым стандартом» диагностики лимфом является гистологическое исследование опухолевого материала с последующим иммуногистохимическим (ИГХ) анализом биоптата.

Доступность опухолевого материала для биопсии при различных лимфомах варьирует в широких пределах. Относительно доступны для биопсии периферические лимфатические узлы при локальных или распространенных стадиях некоторых лимфом и крайне труднодоступны опухоли центральной нервной системы (ЦНС), опухоли забрюшинного пространства, иногда опухоли средостения при изолированном поражении перечисленных областей. Чаще всего для полноценной диагностики (гистологического и ИГХ-исследований, цитогенетического и молекулярно-генетического анализов) материала трепанобиопсии опухолевого образца оказывается недостаточно. Требуется проведение эксцизионной или инцизионной биопсии для получения достаточного по объему и качеству материала, что представляет сложности при труднодоступной локализации. В таких ситуациях сцДНК представляет собой диагностически значимый материал, поскольку установлена высокая степень соответствия генетических маркеров опухоли биоптата и сцДНК [4].

Для оценки распространенности опухолевого процесса при диагностике лимфом рекомендуется использовать классификацию Ann-Arbor в модификации Cotswold [10] и выполнять позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), всем больным в дебюте заболевания [11]. Недостаток как эксцизионной биопсии, так и инструментальных методов заключается в том, что они не отражают клональной гетерогенности, в то время как различные опухолевые клоны по-разному реагируют на лечение и напрямую влияют на выживание больных.

Одной из основных проблем при лечении злокачественных лимфом как с начальными, так и с продвинутыми стадиями остается контроль заболевания. ПЭТ/КТ рекомендуется использовать для оценки эффективности как в процессе лечения лимфом, так и после его окончания [12, 13]. Однако использование ПЭТ/КТ сопряжено с некоторыми сложностями. Одной из них является высокая частота ложноположительных результатов, обусловленных воспалительными/инфекционными осложнениями и гиперплазией тимуса [14–16], особенно у молодых больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) и диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) с поражением средостения. Кроме того, немаловажной проблемой является вероятность развития второго онкологического заболевания вследствие увеличения лучевой нагрузки [17], а также повышение тревожности у больных, которым необходимо после достижения ремиссии

и окончания лечения проходить контрольные обследования в течение нескольких лет [18]. Полученные в ходе исследований сцДНК и соДНК данные были использованы с целью получения информации о генетической гетерогенности опухоли при лимфомах и множественной миеломе, для классификации лимфом, мониторинга во время лечения, прогнозирования рецидива и для оценки кривых выживаемости [19–40]. Такой подход представляется актуальным с учетом невозможности проведения повторных биопсий остаточных опухолевых образований после лечения, а также одновременных биопсий опухолевых образований различных локализаций у больных с распространенными стадиями лимфом.

Цель настоящего обзора литературы — анализ данных о значении выявления сцДНК при агрессивных В-клеточных лимфомах и лимфоме Ходжкина.

Диффузная В-крупноклеточная лимфома

ДВККЛ занимает первое место в структуре заболеваемости В-клеточными лимфомами и представляет собой крайне гетерогенную группу опухолей лимфоидной ткани, характеризующихся различающимися клиническими проявлениями, ответом на лечение, иммуногистохимическими, иммунофенотипическими признаками, цитогенетическими и молекулярно-генетическими свойствами [9]. Стандартом иммунотерапии ДВККЛ является программа «R-СНОР» (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон), которая позволяет достичь стойкой ремиссии заболевания у 90% больных моложе 60 лет с I–II стадией заболевания, но малоэффективна у больных старшего возраста, с III–IV стадиями и массивным опухолевым поражением [41]. По молекулярно-генетическим свойствам опухолевых клеток ДВККЛ разделяют на подтипы, некоторые из которых характеризуются неблагоприятным прогнозом и изначально нуждаются в интенсификации терапии [42–45].

ДВККЛ была одной из первых нозологий в гематологии, при которой подробно исследована сцДНК. В 2015 г. было показано, что методом высокопроизводительного секвенирования (ВПС) IgH или таргетного ВПС возможно выявить соДНК у 80–100% больных [28, 46], при этом высокие значения доли соДНК в сцДНК из образцов плазмы напрямую коррелируют с международным прогностическим индексом, метаболическим объемом опухоли — количественным показателем, используемым для оценки общего объема опухолевой ткани, которая активно участвует в метаболических процессах, данный параметр измеряется с помощью методов визуализации (ПЭТ/КТ)), активностью лактатдегидрогеназы в сыворотке крови, стадией по Ann-Arbor [28, 45, 46], что позже подтверждено в других исследованиях [19, 29]. В дальнейшем М. Li и соавт. [47] установили, что средняя концентра-

ция сцДНК у больных ДВККЛ как минимум в 2 раза выше, чем у здоровых добровольцев, а уменьшение концентрации соДНК после лечения ассоциируется с полным или частичным ответом на терапию [47]. F. Scherer и соавт. [19] показали возможность определения генетического подтипа опухоли из клеток герминативного центра либо из активированных В-клеток по сцДНК у больных ДВККЛ так же хорошо, как и при помощи ИГХ на материале опухоли.

М. Roschewski и соавт. [28] исследовали сцДНК у больных ДВККЛ в динамике при проведении лечения и после окончания терапии методом ВПС IgH. Оказалось, что персистенция соДНК после 2 курсов химиотерапии связана с дальнейшей клинической прогрессией и более короткой 5-летней общей выживаемостью (ОВ), а появление в сцДНК маркера опухоли после достижения ремиссии позволяет выявить рецидив на 33–188 дней ранее инструментальных методов [19, 28], в том числе у больных после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых кроветворных клеток [48]. Специфичность метода составляет 80–90 %. В крупном проспективном исследовании (401 больной ДВККЛ и достигнутой после лечения полной метаболической ремиссией по данным ПЭТ/КТ) показано, что среди всех больных с рецидивом заболевания у 91 % была детектируемая соДНК в периоде наблюдения после лечения. Долю соДНК в сцДНК в этом исследовании оценивали методом ВПС каждые 3 мес/на протяжении 2 лет [49].

Используя метод количественного анализа ДНК CAPSeq (CAncer Personalized Profiling by deep Sequencing), F. Scherer и соавт. [19] показали, что соДНК является независимым прогностическим биомаркером и источником для выявления соматических мутаций при ДВККЛ. Авторы проанализировали 41 пару «геномная ДНК опухоли/сцДНК плазмы крови». Показано, что 91 % опухолевых мутаций выявляется в сцДНК. Чувствительность метода зависела от количества выделенной из плазмы сцДНК [19]. В другом исследовании [20], в котором проанализировано 36 пар «геномная ДНК опухоли/сцДНК плазмы крови», 83 % мутаций, выявленных в геномной ДНК опухоли, выявлены также и в сцДНК. Подтвержденные биопсией опухолевые мутации, не обнаруженные в сцДНК, имели низкую аллельную нагрузку в диагностической биопсийной ткани. Используя ту же методику, D. M. Kurtz и соавт. [29] установили прогностическую ценность исследования соДНК до лечения и при проведении лечения. Показана прямая корреляция между концентрацией соДНК в 1 мл плазмы и ОВ, а также бессобытийной выживаемостью (БСВ). Обнаружено, что концентрация соДНК (произведение мутационной аллельной нагрузки (в долях от 1) на концентрацию сцДНК в 1 мл плазмы) до начала лечения коррелирует с международным прогностическим индексом, опухолевой массой и генетическим подтипом опухоли пре-

диктором БСВ. Кроме того, авторы [29] предложили использовать при ДВККЛ критерии молекулярного ответа на терапию: ранний молекулярный ответ (двукратное логарифмическое уменьшение концентрации соДНК после 1 цикла терапии), и большой молекулярный ответ (уменьшение количества соДНК на 2,5 логарифма после 2 циклов терапии).

М. J. Frank и соавт. [50] исследовали сцДНК у больных с резистентным/рецидивирующим (Р/Р) течением ДВККЛ после терапии лимфоцитами с химерным антигенным рецептором и установили, что концентрация соДНК до лечения коррелировала с ОВ и БПВ. В данной работе у 70 % больных, ответивших на терапию, соДНК не обнаруживалась уже через 7 дней после инфузии. Другие исследования больных с Р/Р ДВККЛ показали аналогичные результаты [51–57].

Лимфома ЦНС

Первичная диффузная В-крупноклеточная лимфома ЦНС (ПДВККЛ-ЦНС) — это редкая (4 случая на 1 млн населения в год) и крайне агрессивная (без лечения больные умирают в течение 1–3 мес.) неходжкинская лимфома, которая обычно локализуется в паренхиме головного мозга, спинном мозге, лептоменингеальных оболочках или задних камерах глаза [58, 59]. Применение исследования сцДНК у больных ПДВККЛ-ЦНС изучено в меньшей степени по сравнению с ДВККЛ, однако минимально инвазивный доступ к патологической ДНК особенно привлекателен при данной нозологии, учитывая труднодоступную локализацию опухоли. Существенной особенностью ПДВККЛ-ЦНС является ее расположение — опухоль защищена гематоэнцефалическим барьером, и этим объясняют гораздо более низкие концентрации соДНК в плазме крови у таких больных по сравнению с больными ДВККЛ [60]. При этом концентрация соДНК в ликворе у таких больных значительно выше (в ~100 раз), чем в плазме крови, и сопоставима с концентрацией соДНК плазмы у больных ДВККЛ [60–62]. Используя лимфопанели для таргетного ВПС, M. Fontanilles и соавт. [27] (34 лимфома-ассоциированных мутации) и S. E. Yoon и соавт. [63] (54 лимфома-ассоциированных мутации) выявили соДНК в плазме крови лишь у 27 и 32 % больных ПДВККЛ-ЦНС соответственно, в то время как J. Mutter и соавт. [60] при помощи сверхчувствительного ВПС показали наличие соДНК в плазме крови у 78 % больных ПДВККЛ-ЦНС и в ликворе — у 100 % больных.

Исследования связи концентрации соДНК и сцДНК с опухолевой нагрузкой ограничены. Корреляции концентрации сцДНК в плазме крови с объемом опухоли обнаружено не было [27, 63], однако S. E. Yoon и соавт. [63] показали, что количество соДНК в плазме крови в значительной степени ассоциировалось с опухолевым объемом [63]. Теми же авторами впервые

продемонстрирована связь наличия соДНК в плазме крови до лечения с ОВ и БПВ.

Значение динамического исследования на различных этапах терапии соДНК/сцДНК в плазме и ликворе описано лишь в нескольких публикациях. С. Grommes и соавт. [61] оценили соДНК в ликворе у 9 больных лимфомой ЦНС, получавших лечение в рамках клинического исследования, в котором изучалась эффективность ибрутиниба в комбинации с метотрексатом и ритуксимабом. При этом у 7 больных с полным ответом на лечение соДНК после лечения не выявлена, в то время как у 2 больных с персистенцией соДНК в ликворе ответ на лечение отсутствовал [61]. S. Bobillo и соавт. [62] также показали, что повышение концентрации соДНК или появление соДНК в ликворе в процессе терапии было ассоциировано с прогрессией заболевания у 3 больных лимфомой ЦНС. J. A. Mutter и соавт. [60] исследовали соДНК в плазме у 28 больных, получавших иммунохимиотерапию, методом сверхчувствительного ВПС. Показано, что у больных с выявляемой во время лечения соДНК показатели БПВ и ОВ значительно ниже, чем у больных, у которых соДНК не выявлялась на протяжении всей индукции ремиссии.

Мутация *MYD88 L265P* характерна для ПДВККЛ-ЦНС и выявляется в 70 % случаев [64, 65]. Однонуклеотидные замены являются хорошими мишенями для мониторинга соДНК. Среди больных с выявленной мутацией в опухолевом материале методом капельной/Taq-Map полимеразной цепной реакции (ПЦР) в сцДНК плазмы крови *MYD88 L265P* выявлялась в диапазоне от 33 до 100 % больных, а в сцДНК ликвора — от 80 до 100 % [62, 66–71]. Среди всех больных с гистологически подтвержденным диагнозом ПДВККЛ-ЦНС мутация *MYD88 L265P* в сцДНК крови была выявлена у 40–83 %, в сцДНК ликвора — у 60–94 % больных [62, 66–71].

Лимфома Ходжкина

ЛХ — агрессивное В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, морфологическим субстратом которого являются крупные опухолевые многоядерные клетки Березовского — Рид — Штернберга (БРШ) и одноядерные — клетки Ходжкина. Прогноз при лечении в целом благоприятный. Однако больные ЛХ часто моложе больных другими агрессивными В-клеточными лимфопролиферативными новообразованиями. В связи с этим снижение интенсивности химиотерапии и лучевой нагрузки с целью предотвращения поздней токсичности (длительная слабость, бесплодие, остеонекроз, увеличение риска развития второй опухоли и др.) для них особенно актуально [72–76]. Р/Р течение заболевания, как правило, сложно поддается терапии. Существующие стратегии стратификации риска и оценки ответа на лечение основаны только на клинических особенностях и ин-

струментальной визуализации (ПЭТ/КТ) и не позволяют при диагностике выделить больных с высоким риском прогрессирования болезни.

Впервые сцДНК у больных ЛХ исследовали P. Vandenberghe и соавт. [37], выявившие у беременной женщины при пренатальном скрининге в сцДНК генетические aberrации, которые не были выявлены при исследовании кариотипа клеток амниотической жидкости и материнских лимфоцитов. Позже у больной был верифицирован диагноз классической ЛХ; показана полная конкордантность генетических абертаций, выявленных в сцДНК и в клетках БРШ.

В дальнейшем проспективно изучили сцДНК методом массивного параллельного секвенирования у 9 больных ЛХ и сравнили выявленные изменения с генетическими нарушениями в клетках БРШ, подтвердив полную конкордантность. Это исследование послужило первым доказательством возможности определения генетических аномалий опухолевых клеток при ЛХ секвенированием сцДНК. Показано, что концентрация сцДНК в плазме крови у больных ЛХ выше в 2 раза по сравнению со здоровыми лицами [77]. Несмотря на малое количество опухолевых клеток (всего 0,1–2 %) в суммарной опухолевой массе при ЛХ, соотношение количества соДНК с радиологической массой опухоли такое же, как при ДВККЛ, где объем опухолевых клеток может превышать 50 % [38, 78]. Этот факт может свидетельствовать в пользу большего высвобождения опухолевой ДНК клетками БРШ по сравнению с опухолевыми клетками ДВККЛ. Частая одновременная экспрессия как пролиферативных, так и апоптотических маркеров на клетках БРШ и наличие некроза в образцах биопсии при ЛХ подтверждают предположение о том, что активная пролиферация компенсируется высокой потерей клеток БРШ в результате апоптоза или некроза [37].

Геномные исследования соматических мутаций при ЛХ ограничены несколькими исследованиями, в которых использовались микродиссекция с лазерным захватом или проточная сортировка клеток БРШ из первичных опухолей [79]. Ранее было показано, что мутации *XPO1E571K* выявлялись у больных первичной медиастинальной лимфомой (ПМЛ) в 25 % случаев и были характерны для Р/Р течения [80, 81], однако крайне редко выявлялись у больных ЛХ, даже в сортированных опухолевых клетках [82]. Учитывая крайне малое количество опухолевых клеток при ЛХ — от 0,1 до 2 % от всей массы опухоли [83], что затрудняет генетические исследования клеток БРШ и требует применения высокочувствительных методов, а также тот факт, что клинические особенности течения заболевания и некоторые генетические аномалии в опухолевых клетках при ПМЛ и ЛХ, такие как мутации в генах *SOC31*, *PTPN* [84] и *STAT6* [85], сходны, V. Camus и соавт. [35] таргетно исследовали мутацию гена экспортина 1 (*XPO1E571K*) в сцДНК у 94 больных ЛХ вы-

сокочувствительным методом — капельной ПЦР [35]. Мутация *XPO1E571K* была выявлена у 24,2% больных в биоптатах опухоли, конкордантность выявления мутации в плазме и опухолевых биоптатах была значимой, больные на момент диагностики не отличались по клиническим характеристикам. Обнаружение *XPO1E571K* в сцДНК после лечения было связано со значительным снижением двухлетней БПВ (57,1%) по сравнению с отрицательными результатами (57,1% против 90,5%), что позволило предположить потенциальную значимость использования сцДНК для оценки минимальной остаточной болезни при ЛХ.

L. Buedts и соавт. [86] и L. Raman и соавт. [87] провели полногеномное секвенирование сцДНК у больных ЛХ ($n = 38$ и $n = 177$ соответственно). У 90% больных были выявлены различные генетические аберрации [86], показана связь концентрации сцДНК со стадией заболевания, объемом опухоли, мужским полом, повышением скорости оседания эритроцитов. Показано, что персистенция сцДНК была ассоциирована с рецидивом заболевания [86, 87]. S. Sobesky и соавт. [88] установили, что ранняя кинетика сцДНК всего через 1 нед. после начала лечения является предиктором рецидива при ПЭТ-негативном статусе [88]. Аналогичным образом у больных, достигших в результате лечения уменьшения содержания сцДНК на 2 и более логарифмических значения, в отдельных случаях наблюдаются благоприятные исходы независимо от статуса ПЭТ [38, 88, 89].

Таким образом, накоплен значительный объем данных о сцДНК и соДНК у онкогематологических больных. Помимо больных ДВККЛ, ПДВККЛ-ЦНС, ЛХ [20, 22–25, 27–30, 35–38, 90], сцДНК исследована при фолликулярной лимфоме [31–33], мантийноклеточной лимфоме [34], периферической Т-клеточной лимфоме [39, 40], множественной миеломе [21, 91, 92], Ph-негативных миелопролиферативных новообразованиях [93], макроглобулинемии Вальденстрема [94], миелодиспластическом синдроме, остром миелоидном лейкозе [95, 96] и др. Преимуществом исследования сцДНК плазмы является простота получения (легкодоступной при малоинвазивном вмешательстве), возможность многократных повторных и динамических исследований, высокая степень соответствия опухолевых маркеров, выявленных в материале биопсии и в сцДНК, корреляция с выживаемостью. Все эти характеристики позволяют рассматривать сцДНК как важный объект исследования при опухолевых заболеваниях крови, протекающих без поражения костного мозга и крови.

Однако из-за малого количества сцДНК (и тем более соДНК) в плазме крови (из 3 мл крови можно выделить ~12 нг сцДНК) для исследования этих молекул требуются высокочувствительные и специфичные методы, а также особые условия забора крови и срочная

доставка в лабораторию для быстрой обработки материала (плазма должна быть отделена от клеток крови в течение не более 6 ч [97]). Минимальный объем крови, который требуется для выделения адекватного количества сцДНК, — 10 мл, из которых можно получить 4–6 мл плазмы [97–100]. Длительное хранение крови, интенсивное перемешивание крови в пробирке с антикоагулянтном после забора, тонкие иглы для венозного доступа приводят к разрушению клеток крови, повышению концентрации геномной ДНК в плазме крови и деградации сцДНК [97]. Наиболее приемлемыми методами для исследования сцДНК являются методы с применением ПЦР (аллель-специфичная ПЦР и цифровая капельная ПЦР) и ВПС [101]. В качестве мишени для исследования могут использоваться те же маркеры, которые применяются при диагностике на опухолевом материале: однонуклеотидные замены, короткие инсерции/делеции, химерные транскрипты, Т- и В-клеточная клональность, STR-профили (short tandem repeat — короткие tandemные повторы) и др.

Методы с применением ПЦР экономически эффективны, просты в использовании, дают быстрый результат, однако чаще всего пригодны для определения только одной мишени и могут служить для контроля минимальной остаточной болезни на различных этапах терапии (например, *MYD88* L265P при ПДВККЛ-ЦНС, ДВККЛ), но не для исследования генетической гетерогенности опухоли. Чувствительность метода не превышает 0,5%, т.е. можно выявить 1 фрагмент таргетной сцДНК на 200 фрагментов сцДНК. Чувствительность зависит от длины ДНК-мишени в ПЦР. Использование короткой ДНК-мишени (80–100 п.н.) в ПЦР позволяет более точно определять долю целевой ДНК, особенно в контексте анализа сцДНК в образце, в то время как ПЦР более длинных таргетных последовательностей обеспечивает выявление лишь части (20–40%) целевой сцДНК [100]. Технология ВПС позволяет выполнить массовое параллельное секвенирование молекул сцДНК.

В качестве универсальной опухолевой мишени для оценки МОБ при В-клеточных лимфомах могут использоваться клональные реаранжировки генов *Ig*. Исследование перестроек генов *Ig* может быть выполнено при помощи ВПС, а также при помощи ПЦР с последующим фрагментным анализом. Чувствительность этих методов составляет ~1–5%. Учитывая описанную выше чувствительность методов для исследования сцДНК и особые требования к крови, из которой будет выполнено выделение сцДНК, к отрицательному результату исследования сцДНК следует относиться с большой настороженностью.

Отрицательный результат может свидетельствовать об отсутствии опухоли, однако нельзя исключить:

- присутствие опухолевых очагов в начальной стадии роста без разрушения клеток;

- вероятность деградации сцДНК до фрагментов слишком малого размера, недостаточного для выявления того или иного молекулярно-генетического таргета [100];

- избыток геномной сцДНК (воспаление, сосуществующий аутоиммунный процесс, химиотерапевтиче-

ское воздействие на здоровые клетки и др. [102–105]) или неправильные условия забора крови и транспортировки в лабораторию.

Положительный результат свидетельствует о наличии опухоли и может быть использован для диагностики и определения прогноза.

Литература

1. Mandel P., Métais P. Les acides nucléiques du plasma sanguin chez l'homme [The nucleic acids of blood plasma in humans]. C R Seances Soc Biol Fil. 1948;142(3–4):241–3 (In French).
2. Leon S.A., Shapiro B., Sklaroff D.M., Yaros M.J. Free DNA in the serum of cancer patients and the effect of therapy. Cancer Res. 1977;37(3):646–50.
3. Frickhofen N., Müller E., Sandherr M., et al. Rearranged Ig heavy chain DNA is detectable in cell-free blood samples of patients with B-cell neoplasia. Blood. 1997;90(12):4953–60.
4. Siravegna G., Mussolin B., Venesio T., et al. How liquid biopsies can change clinical practice in oncology. Ann Oncol. 2019;30(10):1580–90. DOI: 10.1093/annonc/mdz227.
5. Anker P., Lyautey J., Lederrey C., Stroun M. Circulating nucleic acids in plasma or serum. Clin Chim Acta. 2001;313(1–2):143–6. DOI: 10.1016/s0009-8981(01)00666-0.
6. Breitbach S., Tug S., Simon P. Circulating cell-free DNA: an up-coming molecular marker in exercise physiology. Sports Med. 2012;42(7):565–86. DOI: 10.2165/11631380-000000000-00000.
7. Rhodes A., Cecconi M. Cell-free DNA and outcome in sepsis. Crit Care. 2012;16(6):170. DOI: 10.1186/cc11508.
8. Anker P., Stroun M. Immunological aspects of circulating DNA. Ann N Y Acad Sci. 2006;1075:34–9. DOI: 10.1196/annals.1368.004.
9. Swerdlow S.H., Steven H., Campo E., et al., eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Cham (CH): International Agency for Research on Cancer; 2017. 417 p.
10. Lister T.A., Crowther D., Sutcliffe S.B., et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. J Clin Oncol. 1989;7(11):1630–6. DOI: 10.1200/JCO.1989.7.11.1630.
11. Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E., et al., International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007;25(5):579–86. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.2403.
12. Eichenauer D.A., Aleman B.M.P., André M., et al., ESMO Guidelines Committee. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018;29(Suppl 4):19–29. DOI: 10.1093/annonc/mdy080.
13. Cwynarski K., Marzolini M.A.V., Barrington S.F., et al. The management of primary mediastinal B-cell lymphoma: a British Society for Haematology Good Practice Paper. Br J Haematol. 2019;185(3):402–9. DOI: 10.1111/bjh.15731.
14. Brink I., Reinhardt M.J., Hoegerle S., et al. Increased metabolic activity in the thymus gland studied with 18F-FDG PET: age dependency and frequency after chemotherapy. J Nucl Med. 2001;42(4):591–5.
15. Cohen J.B., Behera M., Thompson C.A., Flowers C.R. Evaluating surveillance imaging for diffuse large B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. Blood. 2017;129(5):561–4. DOI: 10.1182/blood-2016-08-685073.
16. Makis W., Derbeyan V., Hickeson M. Primary mediastinal large B-cell lymphoma (thymic lymphoma) imaged with F-18 FDG PET-CT. Clin Nucl Med. 2010;35(6):421–4. DOI: 10.1097/RLU.0b013e3181db4d33.

References

1. Mandel P., Métais P. Les acides nucléiques du plasma sanguin chez l'homme [The nucleic acids of blood plasma in humans]. C R Seances Soc Biol Fil. 1948;142(3–4):241–3 (In French).
2. Leon S.A., Shapiro B., Sklaroff D.M., Yaros M.J. Free DNA in the serum of cancer patients and the effect of therapy. Cancer Res. 1977;37(3):646–50.
3. Frickhofen N., Müller E., Sandherr M., et al. Rearranged Ig heavy chain DNA is detectable in cell-free blood samples of patients with B-cell neoplasia. Blood. 1997;90(12):4953–60.
4. Siravegna G., Mussolin B., Venesio T., et al. How liquid biopsies can change clinical practice in oncology. Ann Oncol. 2019;30(10):1580–90. DOI: 10.1093/annonc/mdz227.
5. Anker P., Lyautey J., Lederrey C., Stroun M. Circulating nucleic acids in plasma or serum. Clin Chim Acta. 2001;313(1–2):143–6. DOI: 10.1016/s0009-8981(01)00666-0.
6. Breitbach S., Tug S., Simon P. Circulating cell-free DNA: an up-coming molecular marker in exercise physiology. Sports Med. 2012;42(7):565–86. DOI: 10.2165/11631380-000000000-00000.
7. Rhodes A., Cecconi M. Cell-free DNA and outcome in sepsis. Crit Care. 2012;16(6):170. DOI: 10.1186/cc11508.
8. Anker P., Stroun M. Immunological aspects of circulating DNA. Ann N Y Acad Sci. 2006;1075:34–9. DOI: 10.1196/annals.1368.004.
9. Swerdlow S.H., Steven H., Campo E., et al., eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Cham (CH): International Agency for Research on Cancer; 2017. 417 p.
10. Lister T.A., Crowther D., Sutcliffe S.B., et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. J Clin Oncol. 1989;7(11):1630–6. DOI: 10.1200/JCO.1989.7.11.1630.
11. Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E., et al., International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007;25(5):579–86. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.2403.
12. Eichenauer D.A., Aleman B.M.P., André M., et al., ESMO Guidelines Committee. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018;29(Suppl 4):19–29. DOI: 10.1093/annonc/mdy080.
13. Cwynarski K., Marzolini M.A.V., Barrington S.F., et al. The management of primary mediastinal B-cell lymphoma: a British Society for Haematology Good Practice Paper. Br J Haematol. 2019;185(3):402–9. DOI: 10.1111/bjh.15731.
14. Brink I., Reinhardt M.J., Hoegerle S., et al. Increased metabolic activity in the thymus gland studied with 18F-FDG PET: age dependency and frequency after chemotherapy. J Nucl Med. 2001;42(4):591–5.
15. Cohen J.B., Behera M., Thompson C.A., Flowers C.R. Evaluating surveillance imaging for diffuse large B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. Blood. 2017;129(5):561–4. DOI: 10.1182/blood-2016-08-685073.
16. Makis W., Derbeyan V., Hickeson M. Primary mediastinal large B-cell lymphoma (thymic lymphoma) imaged with F-18 FDG PET-CT. Clin Nucl Med. 2010;35(6):421–4. DOI: 10.1097/RLU.0b013e3181db4d33.

17. Chien S.H., Liu C.J., Hu Y.W., et al. Frequency of surveillance computed tomography in non-Hodgkin lymphoma and the risk of secondary primary malignancies: A nationwide population-based study. *Int J Cancer*. 2015;137(3):658–65. DOI: 10.1002/ijc.29433.
18. Thompson C.A., Charlson M.E., Schenkein E., et al. Surveillance CT scans are a source of anxiety and fear of recurrence in long-term lymphoma survivors. *Ann Oncol*. 2010;21(11):2262–6. DOI: 10.1093/annonc/mdq215.
19. Scherer F., Kurtz D.M., Newman A.M., et al. Distinct biological subtypes and patterns of genome evolution in lymphoma revealed by circulating tumor DNA. *Sci Transl Med*. 2016;8(364):364ra155. DOI: 10.1126/scitranslmed.aai8545.
20. Rossi D., Diop F., Spaccarotella E., et al. Diffuse large B-cell lymphoma genotyping on the liquid biopsy. *Blood*. 2017;129(14):1947–57. DOI: 10.1182/blood-2016-05-719641.
21. Soloveva M., Solovev M., Nikulina E., et al. Loss of Heterozygosity in the Circulating Tumor DNA and CD138+ Bone Marrow Cells in Multiple Myeloma. *Genes*. 2023;14(2):351. DOI: 10.3390/genes14020351.
22. Смирнова С.Ю., Никулина Е.Е., Габеева Н.Г. и др. Свободно циркулирующая ДНК в плазме у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой и В-клеточной лимфомой высокой степени злокачественности («double hit»/«triple hit»). *Клиническая онкогематология*. 2023;16(2):200–8. DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-2-200-208.
23. Габеева Н.Г., Королева Д.А., Татарникова С.А. и др. Промежуточные результаты терапии первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы по протоколам «ПМЛ-16» и «ПМЛ-19». *Гематология и трансфузиология*. 2022;67(3):328–50. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-328-350.
24. Смирнова С.Ю., Никулина Е.Е., Рыжикова Н.В. и др. Свободно циркулирующая ДНК плазмы у пациентов с первичной медиастинальной лимфомой. *Гематология и трансфузиология*. 2020;65(51):102–3.
25. Никулина Е.Е., Рисинская Н.В., Смирнова С.Ю. и др. Опухолевые маркеры в сДНК у пациентов с гемобластомами. *Гематология и трансфузиология*. 2022;67(52):62–3.
26. Soloveva M., Solovev M., Risinskaya N., et al. Loss of Heterozygosity and Mutations in the RAS-ERK Pathway Genes in Tumor Cells of Various Loci in Multiple Myeloma. *Int J Mol Sci*. 2024;25(17):9426. DOI: 10.3390/ijms25179426.
27. Fontanilles M., Marguet F., Bohers É., et al. Non-invasive detection of somatic mutations using next-generation sequencing in primary central nervous system lymphoma. *Oncotarget*. 2017;8(29):48157–68. DOI: 10.18632/oncotarget.18325.
28. Roschewski M., Dunleavy K., Pittaluga S., et al. Circulating tumour DNA and CT monitoring in patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma: a correlative biomarker study. *Lancet Oncol*. 2015;16(5):541–9. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70106-3.
29. Kurtz D.M., Scherer F., Jin M.C., et al. Circulating Tumor DNA Measurements As Early Outcome Predictors in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2018;36(28):2845–53. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.5246.
30. Herrera A.F., Tracy S., Croft B., et al. Risk profiling of patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma by measuring circulating tumor DNA. *Blood Adv*. 2022;6(6):1651–60. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006415.
31. Distler A., Lakhota R., Phelan J.D., et al. A prospective study of clonal evolution in follicular lymphoma: circulating tumor DNA correlates with overall tumor burden and fluctuates over time without therapy. *Blood*. 2021;138(Suppl 1):1328. DOI: 10.1182/blood-2021-151096.
32. Sarkozy C., Huet S., Carlton V.E., et al. The prognostic value of clonal heterogeneity and quantitative assessment of plasma circulating clonal IG-VDJ sequences at diagnosis in patients with follicular lymphoma. *Oncotarget*. 2017;8(5):8765–74. DOI: 10.18632/oncotarget.14448.
33. Delfau-Larue M.H., van der Gucht A., Dupuis J., et al. Total metabolic tumor volume, circulating tumor cells, cell-free DNA: distinct prognostic value in
17. Chien S.H., Liu C.J., Hu Y.W., et al. Frequency of surveillance computed tomography in non-Hodgkin lymphoma and the risk of secondary primary malignancies: A nationwide population-based study. *Int J Cancer*. 2015;137(3):658–65. DOI: 10.1002/ijc.29433.
18. Thompson C.A., Charlson M.E., Schenkein E., et al. Surveillance CT scans are a source of anxiety and fear of recurrence in long-term lymphoma survivors. *Ann Oncol*. 2010;21(11):2262–6. DOI: 10.1093/annonc/mdq215.
19. Scherer F., Kurtz D.M., Newman A.M., et al. Distinct biological subtypes and patterns of genome evolution in lymphoma revealed by circulating tumor DNA. *Sci Transl Med*. 2016;8(364):364ra155. DOI: 10.1126/scitranslmed.aai8545.
20. Rossi D., Diop F., Spaccarotella E., et al. Diffuse large B-cell lymphoma genotyping on the liquid biopsy. *Blood*. 2017;129(14):1947–57. DOI: 10.1182/blood-2016-05-719641.
21. Soloveva M., Solovev M., Nikulina E., et al. Loss of Heterozygosity in the Circulating Tumor DNA and CD138+ Bone Marrow Cells in Multiple Myeloma. *Genes*. 2023;14(2):351. DOI: 10.3390/genes14020351.
22. Smirnova S.Yu., Nikulina E.E., Gabeeva N.G., et al. Plasma Cell-Free DNA in Patients with Diffuse Large B-Cell and B-Cell High-Grade (Double Hit/Triple Hit) Lymphomas. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2023;16(2):200–8 (In Russian). DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-2-200-208.
23. Gabeeva N.G., Koroleva D.A., Tatarnikova S.A., et al. Interim results of the PML-16, PML-19 protocols for primary mediastinal large B-cell lymphoma therapy. *Gematologiya i Transfuziologiya*. 2022;67(3):328–50 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-328-350.
24. Smirnova S.Yu., Nikulina E.E., Ryzhikova N.V., et al. Free circulating plasma DNA in patients with primary mediastinal lymphoma. *Gematologiya i Transfuziologiya*. 2020;65(51):102–3 (In Russian).
25. Nikulina E.E., Risinskaya N.V., Smirnova S.Yu., et al. Tumor markers in circulating cfDNA in patients with hemoblastoses. *Gematologiya i Transfuziologiya*. 2022;67(52):62–3 (In Russian).
26. Soloveva M., Solovev M., Risinskaya N., et al. Loss of Heterozygosity and Mutations in the RAS-ERK Pathway Genes in Tumor Cells of Various Loci in Multiple Myeloma. *Int J Mol Sci*. 2024;25(17):9426. DOI: 10.3390/ijms25179426.
27. Fontanilles M., Marguet F., Bohers É., et al. Non-invasive detection of somatic mutations using next-generation sequencing in primary central nervous system lymphoma. *Oncotarget*. 2017;8(29):48157–68. DOI: 10.18632/oncotarget.18325.
28. Roschewski M., Dunleavy K., Pittaluga S., et al. Circulating tumour DNA and CT monitoring in patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma: a correlative biomarker study. *Lancet Oncol*. 2015;16(5):541–9. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70106-3.
29. Kurtz D.M., Scherer F., Jin M.C., et al. Circulating Tumor DNA Measurements As Early Outcome Predictors in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2018;36(28):2845–53. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.5246.
30. Herrera A.F., Tracy S., Croft B., et al. Risk profiling of patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma by measuring circulating tumor DNA. *Blood Adv*. 2022;6(6):1651–60. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006415.
31. Distler A., Lakhota R., Phelan J.D., et al. A prospective study of clonal evolution in follicular lymphoma: circulating tumor DNA correlates with overall tumor burden and fluctuates over time without therapy. *Blood*. 2021;138(Suppl 1):1328. DOI: 10.1182/blood-2021-151096.
32. Sarkozy C., Huet S., Carlton V.E., et al. The prognostic value of clonal heterogeneity and quantitative assessment of plasma circulating clonal IG-VDJ sequences at diagnosis in patients with follicular lymphoma. *Oncotarget*. 2017;8(5):8765–74. DOI: 10.18632/oncotarget.14448.
33. Delfau-Larue M.H., van der Gucht A., Dupuis J., et al. Total metabolic tumor volume, circulating tumor cells, cell-free DNA: distinct prognostic value in

- follicular lymphoma. *Blood Adv.* 2018;2:807–16. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017015164.
34. Lakhota R., Melani C., Dunleavy K., et al. Circulating tumor DNA predicts therapeutic outcome in mantle cell lymphoma. *Blood Adv.* 2022;6:2667–80. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006397.
35. Camus V., Stamatoullas A., Mareschal S., et al. Detection and prognostic value of recurrent exportin 1 mutations in tumor and cell-free circulating DNA of patients with classical Hodgkin lymphoma. *Haematologica.* 2016;101(9):1094–101. DOI: 10.3324/haematol.2016.145102.
36. Primerano S., Burnelli R., Carraro E., et al. Kinetics of circulating plasma cell-free DNA in paediatric classical Hodgkin lymphoma. *J Cancer.* 2016;7(4):364–6. DOI: 10.7150/jca.13593.
37. Vandenberghe P., Wlodarska I., Tousseyn T., et al. Non-invasive detection of genomic imbalances in Hodgkin/Reed-Sternberg cells in early and advanced stage Hodgkin's lymphoma by sequencing of circulating cell-free DNA: a technical proof-of-principle study. *Lancet Haematol.* 2015;2(2):e55–65. DOI: 10.1016/S2352-3026(14)00039-8.
38. Spina V., Bruscaggin A., Cuccaro A., et al. Circulating tumor DNA reveals genetics, clonal evolution, and residual disease in classical Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2018;131:2413–25. DOI: 10.1182/blood-2017-11-812073.
39. Zhang W., Wang W., Han X., et al. Circulating tumor DNA by high-throughput sequencing of T cell receptor monitored treatment response and predicted treatment failure in T cell lymphomas. *Int J Lab Hematol.* 2021;43:1041–9. DOI: 10.1111/ijlh.13498.
40. Miljkovic M.D., Melani C., Pittaluga S., et al. Next-generation sequencing-based monitoring of circulating tumor DNA reveals clonotypic heterogeneity in untreated PTCL. *Blood Adv.* 2021;5:4198–210. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003679.
41. Pfreundschuh M., Kuhnt E., Trümper L., et al., MabThera International Trial (MInT) Group. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2011;12(11):1013–22. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70235-2.
42. Reddy A., Zhang J., Davis N.S., et al. Genetic and functional drivers of diffuse large B cell lymphoma. *Cell.* 2017;171(2):481–94.e15. DOI: 10.1016/j.cell.2017.09.027.
43. Chapuy B., Stewart C., Dunford A.J., et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med.* 2018;24:679–90. DOI: 10.1038/s41591-018-0016-8.
44. Schmitz R., Wright G.W., Huang D.W., et al. Genetics and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2018;378:1396–407. DOI: 10.1056/NEJMoa1801445.
45. Bohers E., Vially P.J., Dubois S., et al. Somatic mutations of cell-free circulating DNA detected by next-generation sequencing reflect the genetic changes in both germinal center B-cell-like and activated B-cell-like diffuse large B-cell lymphomas at the time of diagnosis. *Haematologica.* 2015;100(7):e280–4. DOI: 10.3324/haematol.2015.123612.
46. Kurtz D.M., Green M.R., Bratman S.V., et al. Noninvasive monitoring of diffuse large B-cell lymphoma by immunoglobulin high-throughput sequencing. *Blood.* 2015;125(24):3679–87. DOI: 10.1182/blood-2015-03-635169.
47. Li M., Xu C. Circulating cell-free DNA utility for the surveillance of patients with treated diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2017;29(9):637–8. DOI: 10.1016/j.clon.2017.03.008.
48. Herrera A.F., Kim H.T., Kong K.A., et al. Next-generation sequencing-based detection of circulating tumour DNA after allogeneic stem cell transplantation for lymphoma. *Br J Haematol.* 2016;175(5):841–50. DOI: 10.1111/bjh.14311.
- follicular lymphoma. *Blood Adv.* 2018;2:807–16. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017015164.
34. Lakhota R., Melani C., Dunleavy K., et al. Circulating tumor DNA predicts therapeutic outcome in mantle cell lymphoma. *Blood Adv.* 2022;6:2667–80. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006397.
35. Camus V., Stamatoullas A., Mareschal S., et al. Detection and prognostic value of recurrent exportin 1 mutations in tumor and cell-free circulating DNA of patients with classical Hodgkin lymphoma. *Haematologica.* 2016;101(9):1094–101. DOI: 10.3324/haematol.2016.145102.
36. Primerano S., Burnelli R., Carraro E., et al. Kinetics of circulating plasma cell-free DNA in paediatric classical Hodgkin lymphoma. *J Cancer.* 2016;7(4):364–6. DOI: 10.7150/jca.13593.
37. Vandenberghe P., Wlodarska I., Tousseyn T., et al. Non-invasive detection of genomic imbalances in Hodgkin/Reed-Sternberg cells in early and advanced stage Hodgkin's lymphoma by sequencing of circulating cell-free DNA: a technical proof-of-principle study. *Lancet Haematol.* 2015;2(2):e55–65. DOI: 10.1016/S2352-3026(14)00039-8.
38. Spina V., Bruscaggin A., Cuccaro A., et al. Circulating tumor DNA reveals genetics, clonal evolution, and residual disease in classical Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2018;131:2413–25. DOI: 10.1182/blood-2017-11-812073.
39. Zhang W., Wang W., Han X., et al. Circulating tumor DNA by high-throughput sequencing of T cell receptor monitored treatment response and predicted treatment failure in T cell lymphomas. *Int J Lab Hematol.* 2021;43:1041–9. DOI: 10.1111/ijlh.13498.
40. Miljkovic M.D., Melani C., Pittaluga S., et al. Next-generation sequencing-based monitoring of circulating tumor DNA reveals clonotypic heterogeneity in untreated PTCL. *Blood Adv.* 2021;5:4198–210. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003679.
41. Pfreundschuh M., Kuhnt E., Trümper L., et al., MabThera International Trial (MInT) Group. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2011;12(11):1013–22. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70235-2.
42. Reddy A., Zhang J., Davis N.S., et al. Genetic and functional drivers of diffuse large B cell lymphoma. *Cell.* 2017;171(2):481–94.e15. DOI: 10.1016/j.cell.2017.09.027.
43. Chapuy B., Stewart C., Dunford A.J., et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med.* 2018;24:679–90. DOI: 10.1038/s41591-018-0016-8.
44. Schmitz R., Wright G.W., Huang D.W., et al. Genetics and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2018;378:1396–407. DOI: 10.1056/NEJMoa1801445.
45. Bohers E., Vially P.J., Dubois S., et al. Somatic mutations of cell-free circulating DNA detected by next-generation sequencing reflect the genetic changes in both germinal center B-cell-like and activated B-cell-like diffuse large B-cell lymphomas at the time of diagnosis. *Haematologica.* 2015;100(7):e280–4. DOI: 10.3324/haematol.2015.123612.
46. Kurtz D.M., Green M.R., Bratman S.V., et al. Noninvasive monitoring of diffuse large B-cell lymphoma by immunoglobulin high-throughput sequencing. *Blood.* 2015;125(24):3679–87. DOI: 10.1182/blood-2015-03-635169.
47. Li M., Xu C. Circulating cell-free DNA utility for the surveillance of patients with treated diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2017;29(9):637–8. DOI: 10.1016/j.clon.2017.03.008.
48. Herrera A.F., Kim H.T., Kong K.A., et al. Next-generation sequencing-based detection of circulating tumour DNA after allogeneic stem cell transplantation for lymphoma. *Br J Haematol.* 2016;175(5):841–50. DOI: 10.1111/bjh.14311.

49. Kumar A., Westin J., Schuster S.J., et al. Interim Analysis from a Prospective Multi-center Study of Next-Generation Sequencing Minimal Residual Disease Assessment and CT Monitoring for Surveillance after Frontline Treatment in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Blood*. 2020;136(Suppl 1):46–7. DOI: 10.1182/blood-2020-138889.
50. Frank M.J., Hossain N.M., Bukhari A., et al. Monitoring of circulating tumor DNA improves early relapse detection after axicabtagene ciloleucel infusion in large B-Cell lymphoma: results of a prospective multiinstitutional trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(27):3034–43. DOI: 10.1200/JCO.21.00377.
51. Bohers E., Viailly P.J., Becker S., et al. Noninvasive monitoring of diffuse large B-cell lymphoma by cell-free DNA high-throughput targeted sequencing: analysis of a prospective cohort. *Blood Cancer J*. 2018;8(8):74. DOI: 10.1038/s41408-018-0111-6.
52. Meriranta L., Alkodsí A., Pasanen A., et al. Molecular features encoded in the ctDNA reveal heterogeneity and predict outcome in high-risk aggressive B-cell lymphoma. *Blood*. 2022;139(12):1863–77. DOI: 10.1182/blood.2021012852.
53. Rivas-Delgado A., Nadeu F., Enjuanes A., et al. Mutational landscape and tumor burden assessed by cell-free DNA in diffuse large B-cell lymphoma in a population-based study. *Clin Cancer Res*. 2021;27:513–21. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2558.
54. Alig S., Macaulay C.W., Kurtz D.M., et al. Short diagnosis-to-treatment interval is associated with higher circulating tumor DNA levels in diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2021;39:2605–16. DOI: 10.1200/JCO.20.02573.
55. Merryman R.W., Redd R.A., Taranto E., et al. Prognostic value of circulating tumor DNA (ctDNA) in autologous stem cell graft and post-transplant plasma samples among patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2020;136(Suppl 1):22–3. DOI: 10.1182/blood-2020-140965.
56. Sworder B., Kurtz D.M., Alig S., et al. Determinants of resistance to engineered T-cell therapies targeting CD19 in lymphoma. *Hematol Oncol*. 2021;39:n/a. DOI: 10.1002/hon.6_2879.
57. Assouline S.E., Nielsen T.H., Yu S., et al. Phase 2 study of panobinostat with or without rituximab in relapsed diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2016;128(2):185–94. DOI: 10.1182/blood-2016-02-699520.
58. Grommes C., DeAngelis L.M. Primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(21):2410–18. DOI: 10.1200/JCO.2017.72.7602.
59. Fox C.P., Phillips E.H., Smith J., et al., British Society for Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2019;184(3):348–63. DOI: 10.1111/bjh.15661.
60. Mutter J.A., Alig S.K., Esfahani M.S., et al. Circulating tumor DNA profiling for detection, risk stratification, and classification of brain lymphomas. *J Clin Oncol*. 2023;41(9):1684–94. DOI: 10.1200/JCO.22.00826.
61. Grommes C., Tang S.S., Wolfe J., et al. Phase 1b trial of an ibrutinib-based combination therapy in recurrent/refractory CNS lymphoma. *Blood*. 2019;133(5):436–45. DOI: 10.1182/blood-2018-09-875732.
62. Bobillo S., Crespo M., Escudero L., et al. Cell free circulating tumor DNA in cerebrospinal fluid detects and monitors central nervous system involvement of B-cell lymphomas. *Haematologica*. 2021;106(2):513–21. DOI: 10.3324/haematol.2019.241208.
63. Yoon S.E., Kim Y.J., Shim J.H., et al. Plasma circulating tumor DNA in patients with primary central nervous system lymphoma. *Cancer Res Treat*. 2021;54(2):597–612. DOI: 10.4143/crt.2021.752.
64. Nakamura T, Tateishi K, Niwa T, et al. Recurrent mutations of CD79B and MYD88 are the hallmark of primary central nervous system lymphomas. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2016;42(3):279–90. DOI: 10.1111/nan.12259.
65. Vater I., Montesinos-Rongen M., Schlesner M., et al. The mutational pattern of primary lymphoma of the central nervous system determined by whole-exome sequencing. *Leukemia*. 2015;29(3):677–85. DOI: 10.1038/leu.2014.264.

66. Hattori K., Sakata-Yanagimoto M., Suehara Y., et al. Clinical significance of disease-specific MYD88 mutations in circulating DNA in primary central nervous system lymphoma. *Cancer Sci.* 2018;109(1):225–30. DOI: 10.1111/cas.13450.
67. Hiemcke-Jiwa L.S., Leguit R.J., Snijders T.J., et al. MYD88 p.(L265P) detection on cell-free DNA in liquid biopsies of patients with primary central nervous system lymphoma. *Br J Haematol.* 2019;185(5):974–7. DOI: 10.1111/bjh.15674.
68. Hiemcke-Jiwa L.S., Minnema M.C., Radersma-van Loon J.H., et al. The use of droplet digital PCR in liquid biopsies: a highly sensitive technique for MYD88 p.(L265P) detection in cerebrospinal fluid. *Hematol Oncol.* 2018;36(2):429–35. DOI: 10.1002/hon.2489.
69. Rimelien V., Ahle G., Pencreach E., et al. Tumor cell-free DNA detection in CSF for primary CNS lymphoma diagnosis. *Acta Neuropathol Commun.* 2019;7(1):43. DOI: 10.1186/s40478-019-0692-8.
70. Watanabe J., Natsumeda M., Kanemaru Y., et al. Comparison of circulating tumor DNA between body fluids in patients with primary central nervous system lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2019;60(14):3587–9. DOI: 10.1080/10428194.2019.1639169.
71. Ferreri A.J.M., Calimeri T., Lopedote P., et al. MYD88 L265P mutation and interleukin-10 detection in cerebrospinal fluid are highly specific discriminating markers in patients with primary central nervous system lymphoma: results from a prospective study. *Br J Haematol.* 2021;193(3):497–505. DOI: 10.1111/bjh.17357.
72. Kreissl S., Mueller H., Goergen H., et al., German Hodgkin Study Group. Cancer-related fatigue in patients with and survivors of Hodgkin's lymphoma: a longitudinal study of the German Hodgkin Study Group. *Lancet Oncol.* 2016;17:1453–62. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30093-6.
73. Eichenauer D.A., Thielen I., Haverkamp H., et al. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients with Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. *Blood.* 2014;123:1658–64. DOI: 10.1182/blood-2013-07-512657.
74. Behringer K., Mueller H., Goergen H., et al. Gonadal function and fertility in survivors after Hodgkin lymphoma treatment within the German Hodgkin Study Group HD13 to HD15 trials. *J Clin Oncol.* 2013;31(2):231–9. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.3721.
75. Borchmann S., Müller H., Haverkamp H., et al. Symptomatic osteonecrosis as a treatment complication in Hodgkin lymphoma: an analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Leukemia.* 2019;33(2):439–46. DOI: 10.1038/s41375-018-0240-8.
76. Borchmann S., Müller H., Hude I., et al. Thrombosis as a treatment complication in Hodgkin lymphoma patients: a comprehensive analysis of three prospective randomized German Hodgkin Study Group (GHSG) trials. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1329–34. DOI: 10.1093/annonc/mdz168.
77. Oki Y., Neelapu S.S., Fanale M., et al. Detection of classical Hodgkin lymphoma specific sequence in peripheral blood using a next-generation sequencing approach. *Br J Haematol.* 2015;169:689–93. DOI: 10.1111/bjh.13349.
78. Jin M., Kurtz D.M., Esfahani M.S., et al. Circulating tumor DNA as a biomarker for the noninvasive genotyping and monitoring of classical Hodgkin lymphoma. *Hemasphere.* 2018;2(Suppl 3):4–5. DOI: 10.1097/O1.HS9.0000547853.28395.1c.
79. Wienand K., Chapuy B., Stewart C., et al. Genomic analyses of flow-sorted Hodgkin Reed–Sternberg cells reveal complementary mechanisms of immune evasion. *Blood Adv.* 2019;3:4065–80. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019001012.
80. Mareschal S., Dubois S., Vially P.-J., et al. Whole exome sequencing of relapsed/refractory patients expands the repertoire of somatic mutations in diffuse large B-cell lymphoma. *Genes Chromosomes Cancer.* 2015;55(3):251–67. DOI: 10.1002/gcc.22328.
66. Hattori K., Sakata-Yanagimoto M., Suehara Y., et al. Clinical significance of disease-specific MYD88 mutations in circulating DNA in primary central nervous system lymphoma. *Cancer Sci.* 2018;109(1):225–30. DOI: 10.1111/cas.13450.
67. Hiemcke-Jiwa L.S., Leguit R.J., Snijders T.J., et al. MYD88 p.(L265P) detection on cell-free DNA in liquid biopsies of patients with primary central nervous system lymphoma. *Br J Haematol.* 2019;185(5):974–7. DOI: 10.1111/bjh.15674.
68. Hiemcke-Jiwa L.S., Minnema M.C., Radersma-van Loon J.H., et al. The use of droplet digital PCR in liquid biopsies: a highly sensitive technique for MYD88 p.(L265P) detection in cerebrospinal fluid. *Hematol Oncol.* 2018;36(2):429–35. DOI: 10.1002/hon.2489.
69. Rimelien V., Ahle G., Pencreach E., et al. Tumor cell-free DNA detection in CSF for primary CNS lymphoma diagnosis. *Acta Neuropathol Commun.* 2019;7(1):43. DOI: 10.1186/s40478-019-0692-8.
70. Watanabe J., Natsumeda M., Kanemaru Y., et al. Comparison of circulating tumor DNA between body fluids in patients with primary central nervous system lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2019;60(14):3587–9. DOI: 10.1080/10428194.2019.1639169.
71. Ferreri A.J.M., Calimeri T., Lopedote P., et al. MYD88 L265P mutation and interleukin-10 detection in cerebrospinal fluid are highly specific discriminating markers in patients with primary central nervous system lymphoma: results from a prospective study. *Br J Haematol.* 2021;193(3):497–505. DOI: 10.1111/bjh.17357.
72. Kreissl S., Mueller H., Goergen H., et al., German Hodgkin Study Group. Cancer-related fatigue in patients with and survivors of Hodgkin's lymphoma: a longitudinal study of the German Hodgkin Study Group. *Lancet Oncol.* 2016;17:1453–62. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30093-6.
73. Eichenauer D.A., Thielen I., Haverkamp H., et al. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients with Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. *Blood.* 2014;123:1658–64. DOI: 10.1182/blood-2013-07-512657.
74. Behringer K., Mueller H., Goergen H., et al. Gonadal function and fertility in survivors after Hodgkin lymphoma treatment within the German Hodgkin Study Group HD13 to HD15 trials. *J Clin Oncol.* 2013;31(2):231–9. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.3721.
75. Borchmann S., Müller H., Haverkamp H., et al. Symptomatic osteonecrosis as a treatment complication in Hodgkin lymphoma: an analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Leukemia.* 2019;33(2):439–46. DOI: 10.1038/s41375-018-0240-8.
76. Borchmann S., Müller H., Hude I., et al. Thrombosis as a treatment complication in Hodgkin lymphoma patients: a comprehensive analysis of three prospective randomized German Hodgkin Study Group (GHSG) trials. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1329–34. DOI: 10.1093/annonc/mdz168.
77. Oki Y., Neelapu S.S., Fanale M., et al. Detection of classical Hodgkin lymphoma specific sequence in peripheral blood using a next-generation sequencing approach. *Br J Haematol.* 2015;169:689–93. DOI: 10.1111/bjh.13349.
78. Jin M., Kurtz D.M., Esfahani M.S., et al. Circulating tumor DNA as a biomarker for the noninvasive genotyping and monitoring of classical Hodgkin lymphoma. *Hemasphere.* 2018;2(Suppl 3):4–5. DOI: 10.1097/O1.HS9.0000547853.28395.1c.
79. Wienand K., Chapuy B., Stewart C., et al. Genomic analyses of flow-sorted Hodgkin Reed–Sternberg cells reveal complementary mechanisms of immune evasion. *Blood Adv.* 2019;3:4065–80. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019001012.
80. Mareschal S., Dubois S., Vially P.-J., et al. Whole exome sequencing of relapsed/refractory patients expands the repertoire of somatic mutations in diffuse large B-cell lymphoma. *Genes Chromosomes Cancer.* 2015;55(3):251–67. DOI: 10.1002/gcc.22328.

81. Dubois S., Viailly P.J., Mareschal S., et al. Next Generation Sequencing in Diffuse Large B Cell Lymphoma Highlights Molecular Divergence and Therapeutic Opportunities: a LYSA Study. *Clin Cancer Res.* 2016;22(12):2919–28. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2305.
82. Reichel J., Chadburn A., Rubinstein P.G., et al. Flow sorting and exome sequencing reveal the oncogenome of primary Hodgkin and Reed–Sternberg cells. *Blood.* 2015;125(7):1061–72. DOI: 10.1182/blood-2014-11-610436.
83. Schmitz R., Stanelle J., Hansmann M.-L., Küppers R. Pathogenesis of classical and lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Annu Rev Pathol.* 2009;4:151–74. DOI: 10.1146/annurev.pathol.4.110807092209.
84. Steidl C., Gascoyne R.D. The molecular pathogenesis of primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood.* 2011;118(10):2659–69. DOI: 10.1182/blood-2011-05-326538.
85. Ritz O., Guiter C., Castellano F., et al. Recurrent mutations of the STAT6 DNA binding domain in primary mediastinal B-cell lymphoma. *Blood.* 2009;114(6):1236–42. DOI: 10.1182/blood-2009-03-209759.
86. Buedts L., Wlodarska I., Finalet-Ferreiro J., et al. The landscape of copy number variations in classical Hodgkin lymphoma: a joint KU Leuven and LYSA study on cell-free DNA. *Blood Adv.* 2021;5(7):1991–2002. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003039.
87. Raman L., Van der Linden M., De Vriendt C., et al. Shallow-depth sequencing of cell-free DNA for Hodgkin and diffuse large B-cell lymphoma (differential) diagnosis: a standardized approach with underappreciated potential. *Haematologica.* 2022;107(1):211–20. DOI: 10.3324/haematol.2020.268813.
88. Sobesky S., Mammadova L., Cirillo M., et al. In-depth cell-free DNA sequencing reveals genomic landscape of Hodgkin's lymphoma and facilitates ultrasensitive residual disease detection. *Med.* 2021;2(10):1171–93.e11. DOI: 10.1016/j.medj.2021.09.002.
89. Camus V., Viennot M., Lequesne J., et al. Targeted genotyping of circulating tumor DNA for classical Hodgkin lymphoma monitoring: a prospective study. *Haematologica.* 2021;106(1):154–62. DOI: 10.3324/haematol.2019.237719.
90. Schroers-Martin J.G., Alig S., Garofalo A., et al. Molecular Monitoring of Lymphomas. *Annu Rev Pathol.* 2023;18:149–80. DOI: 10.1146/annurev-pathol-050520-044652.
91. Mithraprabhu S., Reynolds J., Turner R., et al. Circulating tumour DNA analysis predicts relapse and improves risk stratification in primary refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2023;13(1):25. DOI: 10.1038/s41408-023-00796-9.
92. Chiu B.C.-H., Zhang Z., Derman B.A., et al. Genome-wide profiling of 5-hydroxymethylcytosines in circulating cell-free DNA reveals population-specific pathways in the development of multiple myeloma. *J Hematol Oncol.* 2022;15(1):106. DOI: 10.1186/s13045-022-01327-y.
93. Garcia-Gisbert N., Fernández-Ibarrondo L., Fernández-Rodríguez C., et al. Circulating cell-free DNA improves the molecular characterisation of Ph-negative myeloproliferative neoplasms. *Br J Haematol.* 2021;192(2):300–9. DOI: 10.1111/bjh.17087.
94. Wu Y.Y., Jia M.N., Cai H., et al. Detection of the MYD88^{L265P} and CXCR4^{S338X} mutations by cell-free DNA in Waldenström macroglobulinemia. *Ann Hematol.* 2020;99(8):1763–9. DOI: 10.1007/s00277-020-04139-7.
95. Zhou X., Lang W., Mei C., et al. Serial monitoring of circulating tumour DNA on clinical outcome in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia. *Clin Transl Med.* 2023;13(7):e1349. DOI: 10.1002/ctm2.1349.
96. Zhu H., Feng G., Zhao N., et al. Characterization of Serous Cell-Free DNA in Myelodysplastic Syndromes. *Cell Transplant.* 2022;31:9636897221143363. DOI: 10.1177/09636897221143363.
97. Rossi D., Kurtz D.M., Roschewski M., et al. The development of liquid biopsy for research and clinical practice in lymphomas: report of the 15-ICML workshop on ctDNA. *Hematol Oncol.* 2020;38(1):34–7. DOI: 10.1002/hon.2704.
81. Dubois S., Viailly P.J., Mareschal S., et al. Next Generation Sequencing in Diffuse Large B Cell Lymphoma Highlights Molecular Divergence and Therapeutic Opportunities: a LYSA Study. *Clin Cancer Res.* 2016;22(12):2919–28. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2305.
82. Reichel J., Chadburn A., Rubinstein P.G., et al. Flow sorting and exome sequencing reveal the oncogenome of primary Hodgkin and Reed–Sternberg cells. *Blood.* 2015;125(7):1061–72. DOI: 10.1182/blood-2014-11-610436.
83. Schmitz R., Stanelle J., Hansmann M.-L., Küppers R. Pathogenesis of classical and lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Annu Rev Pathol.* 2009;4:151–74. DOI: 10.1146/annurev.pathol.4.110807092209.
84. Steidl C., Gascoyne R.D. The molecular pathogenesis of primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood.* 2011;118(10):2659–69. DOI: 10.1182/blood-2011-05-326538.
85. Ritz O., Guiter C., Castellano F., et al. Recurrent mutations of the STAT6 DNA binding domain in primary mediastinal B-cell lymphoma. *Blood.* 2009;114(6):1236–42. DOI: 10.1182/blood-2009-03-209759.
86. Buedts L., Wlodarska I., Finalet-Ferreiro J., et al. The landscape of copy number variations in classical Hodgkin lymphoma: a joint KU Leuven and LYSA study on cell-free DNA. *Blood Adv.* 2021;5(7):1991–2002. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003039.
87. Raman L., Van der Linden M., De Vriendt C., et al. Shallow-depth sequencing of cell-free DNA for Hodgkin and diffuse large B-cell lymphoma (differential) diagnosis: a standardized approach with underappreciated potential. *Haematologica.* 2022;107(1):211–20. DOI: 10.3324/haematol.2020.268813.
88. Sobesky S., Mammadova L., Cirillo M., et al. In-depth cell-free DNA sequencing reveals genomic landscape of Hodgkin's lymphoma and facilitates ultrasensitive residual disease detection. *Med.* 2021;2(10):1171–93.e11. DOI: 10.1016/j.medj.2021.09.002.
89. Camus V., Viennot M., Lequesne J., et al. Targeted genotyping of circulating tumor DNA for classical Hodgkin lymphoma monitoring: a prospective study. *Haematologica.* 2021;106(1):154–62. DOI: 10.3324/haematol.2019.237719.
90. Schroers-Martin J.G., Alig S., Garofalo A., et al. Molecular Monitoring of Lymphomas. *Annu Rev Pathol.* 2023;18:149–80. DOI: 10.1146/annurev-pathol-050520-044652.
91. Mithraprabhu S., Reynolds J., Turner R., et al. Circulating tumour DNA analysis predicts relapse and improves risk stratification in primary refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2023;13(1):25. DOI: 10.1038/s41408-023-00796-9.
92. Chiu B.C.-H., Zhang Z., Derman B.A., et al. Genome-wide profiling of 5-hydroxymethylcytosines in circulating cell-free DNA reveals population-specific pathways in the development of multiple myeloma. *J Hematol Oncol.* 2022;15(1):106. DOI: 10.1186/s13045-022-01327-y.
93. Garcia-Gisbert N., Fernández-Ibarrondo L., Fernández-Rodríguez C., et al. Circulating cell-free DNA improves the molecular characterisation of Ph-negative myeloproliferative neoplasms. *Br J Haematol.* 2021;192(2):300–9. DOI: 10.1111/bjh.17087.
94. Wu Y.Y., Jia M.N., Cai H., et al. Detection of the MYD88^{L265P} and CXCR4^{S338X} mutations by cell-free DNA in Waldenström macroglobulinemia. *Ann Hematol.* 2020;99(8):1763–9. DOI: 10.1007/s00277-020-04139-7.
95. Zhou X., Lang W., Mei C., et al. Serial monitoring of circulating tumour DNA on clinical outcome in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia. *Clin Transl Med.* 2023;13(7):e1349. DOI: 10.1002/ctm2.1349.
96. Zhu H., Feng G., Zhao N., et al. Characterization of Serous Cell-Free DNA in Myelodysplastic Syndromes. *Cell Transplant.* 2022;31:9636897221143363. DOI: 10.1177/09636897221143363.
97. Rossi D., Kurtz D.M., Roschewski M., et al. The development of liquid biopsy for research and clinical practice in lymphomas: report of the 15-ICML workshop on ctDNA. *Hematol Oncol.* 2020;38(1):34–7. DOI: 10.1002/hon.2704.

98. Huet S., Salles G. Potential of circulating tumor DNA for the management of patients with lymphoma. *JCO Oncol Pract.* 2020;16:561–8. DOI: 10.1200/JOP.19.00691.
99. Schroers-Martin J.G., Kurtz D.M., Soo J., et al. Determinants of circulating tumor DNA levels across lymphoma histologic subtypes. *Blood.* 2017;130(Suppl 1):4018. DOI: 10.1182/blood.V130.Suppl_1.4018.4018.
100. Никулина Е.Е., Рисинская Н.В., Дубова О.Е. и др. Влияние размера ДНК-мишени на эффективность измерения химеризма в циркулирующей свободной ДНК плазмы. *Трансплантология.* 2024;16(4):458–72. DOI: 10.23873/2074-0506-2024-16-4-458-472.
101. Lauer E.M., Mutter J., Scherer F. Circulating tumor DNA in B-cell lymphoma: technical advances, clinical applications, and perspectives for translational research. *Leukemia.* 2022;36(9):2151–64. DOI: 10.1038/s41375-022-01618-w.
102. Che H., Jatsenko T., Lannoo L., et al. Machine learning-based detection of immune-mediated diseases from genome-wide cell-free DNA sequencing datasets. *NPJ Genom Med.* 2022;7(1):55. DOI: 10.1038/s41525-022-00325-w.
103. Peng Y., Wu Y., Chen S., et al. Circulating cell-free DNA correlate to disease activity and treatment response of patients with radiographic axial spondyloarthritis. *Sci Rep.* 2024;14(1):178. DOI: 10.1038/s41598-023-50543-0.
104. MacKinnon H.J., Kolarova T.R., Katz R., et al. The impact of maternal autoimmune disease on cell-free DNA test characteristics. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2021;3(6):100466. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2021.100466.
105. Duvvuri B., Lood C. Cell-Free DNA as a Biomarker in Autoimmune Rheumatic Diseases. *Front Immunol.* 2019;10:502. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00502.

Информация об авторах

Смирнова Светлана Юрьевна*, кандидат медицинских наук, гематолог клинико-диагностического отделения гематологии и химиотерапии с дневным стационаром; научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: smirnova-s-ju@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6220-8868>

Никулина Елена Евгеньевна, научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: lenysh2007@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3914-8611>

Судариков Андрей Борисович, доктор биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: dusha@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 04.06.2025

Принята к печати: 01.09.2025

98. Huet S., Salles G. Potential of circulating tumor DNA for the management of patients with lymphoma. *JCO Oncol Pract.* 2020;16:561–8. DOI: 10.1200/JOP.19.00691.
99. Schroers-Martin J.G., Kurtz D.M., Soo J., et al. Determinants of circulating tumor DNA levels across lymphoma histologic subtypes. *Blood.* 2017;130(Suppl 1):4018. DOI: 10.1182/blood.V130.Suppl_1.4018.4018.
100. Nikulina E.E., Risinskaya N.V., Dubova O.E., et al. Effect of DNA target size on the efficiency of chimerism measurement in circulating free plasma DNA. *Transplantologiya.* 2024;16(4):458–72 (In Russian). DOI: 10.23873/2074-0506-2024-16-4-458-472.
101. Lauer E.M., Mutter J., Scherer F. Circulating tumor DNA in B-cell lymphoma: technical advances, clinical applications, and perspectives for translational research. *Leukemia.* 2022;36(9):2151–64. DOI: 10.1038/s41375-022-01618-w.
102. Che H., Jatsenko T., Lannoo L., et al. Machine learning-based detection of immune-mediated diseases from genome-wide cell-free DNA sequencing datasets. *NPJ Genom Med.* 2022;7(1):55. DOI: 10.1038/s41525-022-00325-w.
103. Peng Y., Wu Y., Chen S., et al. Circulating cell-free DNA correlate to disease activity and treatment response of patients with radiographic axial spondyloarthritis. *Sci Rep.* 2024;14(1):178. DOI: 10.1038/s41598-023-50543-0.
104. MacKinnon H.J., Kolarova T.R., Katz R., et al. The impact of maternal autoimmune disease on cell-free DNA test characteristics. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2021;3(6):100466. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2021.100466.
105. Duvvuri B., Lood C. Cell-Free DNA as a Biomarker in Autoimmune Rheumatic Diseases. *Front Immunol.* 2019;10:502. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00502.

Information about the authors

Svetlana Yu. Smirnova*, Cand. Sci. (Med.), hematologist of the clinical diagnostic department of hematology and chemotherapy with a day hospital; Researcher, Laboratory of Molecular Hematology National Medical Research Center for Hematology, e-mail: smirnova-s-ju@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6220-8868>

Elena E. Nikulina, Researcher, Laboratory of Molecular Hematology, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: lenysh2007@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3914-8611>

Andrey B. Sudarikov, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Molecular Genetics, National Medical Research Centre for Hematology, e-mail: a.sudarikov@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

* Corresponding author

Received 04 Jun 2025

Accepted 01 Sep 2025

НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПРОВЕДЕНИЕМ ТЕРАПИИ Т-ЛИМФОЦИТАМИ С ХИМЕРНЫМ АНТИГЕННЫМ РЕЦЕПТОРОМ

Галстян Г.М.*, Костюк Д.Ю., Налбандян С.А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Терапия Т-лимфоцитами с химерным антигенным рецептором (Chimeric Antigen Receptor T-Cells, CAR T) является эффективным методом лечения рецидивов/резистентных форм (P/P) лимфопролиферативных заболеваний. Нарушения гемостаза могут осложнять CAR T-клеточную терапию.

Цель: рассмотреть нарушения гемостаза, возникающие при проведении CAR T-клеточной терапии.

Основные сведения. При CAR T-клеточной терапии возникают нарушения как тромбоцитарного, так и плазменного звеньев гемостаза. CAR T-ассоциированная тромбоцитопения может быть ранней (от 0 до +30 дня), поздней (от 31-го до 90-го дня), персистирующей (после +90 дня). Для лечения применяют как трансфузии концентратов тромбоцитов, так и в ряде случаев агонисты тромбопоэтиновых рецепторов. Коагуляционные нарушения проявляются как геморрагическим синдромом, так и тромбоэмболическими осложнениями. Тактика гемостатической и антикоагулянтной терапии до сих пор не разработана.

Ключевые слова: Т-лимфоциты с химерным антигенным рецептором, CAR T-клетки, гипофибриногенемия, коагулопатия, тоцилизумаб, тромбоцитопения

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Работа не имела спонсорской поддержки

Для цитирования: Галстян Г.М., Костюк Д.Ю., Налбандян С.А. Нарушения гемостаза, ассоциированные с проведением терапии Т-лимфоцитами с химерным антигенным рецептором. Гематология и трансфузиология. 2025; 70(3):396–407. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-3-396-407>

HEMOSTASIS DISORDERS ASSOCIATED WITH THERAPY WITH T-LYMPHOCYTES WITH A CHIMERIC ANTIGENIC RECEPTOR

Galstyan G.M.*, Kostuk D. Yu., Nalbandyan S.A.

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

ABSTRACT

Introduction. Chimeric Antigen Receptor T-cell (CAR-T) therapy is an effective treatment for relapsed/refractory (R/R) lymphoproliferative diseases. Hemostasis disorders can complicate CAR T-cell therapy.

Aim: to examine hemostatic disorders arising during CAR T-cell therapy.

Main findings. CAR T-cell therapy leads to disorders of both the platelet and plasma components of hemostasis. CAR T-associated thrombocytopenia can be early (from day 0 to +30), late (from day 31 to 90), or persistent (after day +90). Treatment involves both platelet concentrate transfusions and, in some cases, thrombopoietin receptor agonists. Coagulation disorders manifest as both hemorrhagic syndrome and thromboembolic complications. Guidelines for hemostatic and anticoagulant therapy have not yet been established.

Keywords: T-lymphocytes with chimeric antigen receptor, CAR T-cells, hypofibrinogenemia, coagulopathy, tocilizumab, thrombocytopenia

Conflict of Interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

Financial disclosure: The study had no sponsorship.

For citation: Galstyan G.M., Kostuk D. Yu., Nalbandyan S.A. Hemostasis disorders associated with therapy with T-lymphocytes with a chimeric antigenic receptor. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2025; 70(3):396–407 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-3-396-407>

Введение

Проведение терапии Т-лимфоцитами с химерным антигенным рецептором (Chimeric Antigen Receptor T-Cells, CAR T) является эффективным методом лечения рецидивов/резистентных форм (P/P) лимфопролиферативных заболеваний. CAR Т-клеточная терапия совершила переворот в лечении лимфопролиферативных заболеваний, позволяя достичь успеха в ситуациях, при которых раньше это считалось невозможным. При метаанализе 8 рандомизированных исследований применения анти-CD19 CAR Т-клеток у 2372 больных с P/P формами В-крупноклеточных лимфом частота общего ответа, который определялся как частичная или полная ремиссия заболевания, варьировала от 37 % до 80 % [1], а при P/P формах лимфом с вовлечением ЦНС общий ответ на терапию анти-CD19 CAR Т-клетками был достигнут в 71 % случаев [2]. Своеобразной «платой» за высокую эффективность является возникновение у больных таких серьезных осложнений, как синдром высвобождения цитокинов

(СВЦ) или с иммунными клетками ассоциированный нейротоксический синдром (ИКАНС), которые регистрировали, соответственно, у 36–93 % и 40–62 % больных [1] [3]. Меньше внимания уделяется нарушениям гемостаза, ассоциированным с CAR Т-клеточной терапией. Однако возникающие после проведения CAR Т-клеточной терапии расстройства гемостаза во многом могут определить судьбу больного.

Цель настоящего обзора — рассмотреть нарушения гемостаза, возникающие при проведении CAR Т-клеточной терапии.

Геморрагический синдром при CAR Т-клеточной терапии

Суммарная частота кровотечений в течение первого месяца после CAR Т составляет 32,8 %, а медиана времени их начала +7 день (0–28 дней). Среди них частота умеренных и массивных кровотечений составила 12,5 %. [4]. У 12 (9,4 %) из 127 больных В-острым лимфо-

бластным лейкозом (В-ОЛЛ) после CAR T-клеточной терапии между 8-м и 30-м днями (медиана 17,5 дня) развились кровотечения. Больные с кровотечениями были старше, имели более выраженные тромбоцитопению и гипофибриногеномию, удлинение протромбинового времени (ПВ), большую активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке, большие концентрации интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-10, кроме того, ИКАНС ≥ 3 -й стадии ассоциировался с повышенной кровоточивостью (50 % против 15 %, $p = 0,01$) [5], а также с более высокими значениями D-димера, ИЛ-2, ИЛ-10 и более низкими значениями моноцитов в течение месяца после CAR T-клеточной терапии [4]. Установлена корреляция между кумулятивной частотой эпизодов кровотечений и низким количеством тромбоцитов на +7 день, а также повышенным содержанием D-димера на +14-й день [4]. При однофакторном анализе больные с повышенными перед лимфодеплецией концентрациями С-реактивного белка ($> 48,89$ мг/л), ИЛ-6 ($> 7,49$ пг/мл), ИЛ-10 ($> 7,98$ пг/мл) имели более высокий риск развития кровотечений. При многофакторном анализе наиболее значимым оказалось повышение ИЛ-10 $> 7,98$ пг/мл (отношение шансов (ОШ)=13,98, 95 % доверительный интервал (ДИ) [2,03–94,36], $p = 0,007$) [4]. Фактором риска развития геморрагического синдрома при CAR T-клеточной терапии оказалось высокое значение индекса эндотелиальной активации и стресса (endothelial activation and stress index, EASIX). [4]. Этот индекс используют при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток для прогноза развития реакции «трансплантат против хозяина» [6]. Он представляет собой произведение:

$$\text{EASIX} = \text{ЛДГ} \times \text{креатинин} \times \text{ТЦ},$$

где ЛДГ — активность лактатдегидрогеназы сыворотки (Ед/л), креатинин — концентрация креатинина (мг/дл), ТЦ — количество тромбоцитов ($10^9/\text{л}$) [6]. Создан также модифицированный индекс EASIX для прогноза развития СВЦ и ИКАНС, в которой концентрация креатинина заменена на концентрацию С-реактивного белка [7]. Риск кровотечения повышен у больных с EASIX $> 7,65$ (ОШ = 5,06, 95 % ДИ [1,38–18,57]).

Вопрос о том, влияет ли величина опухолевой нагрузки перед проведением CAR T-клеточной терапии на частоту развития геморрагического синдрома, остается открытым. В исследовании, в которое были включены 19 больных В-ОЛЛ и 37 больных неходжкинскими лимфомами, не нашли связи между величиной опухолевой нагрузки в костном мозге перед CAR T-клеточной терапией и частотой развития кровотечения [4]. В то же время в этой работе авторы [4] установили, что количество бластных клеток в костном мозге положительно коррелировало с удлинением ПВ ($r = +0,63$; 95 % ДИ [0,18–0,82]; $p = 0,010$) и отрицательно с низким количеством тромбоцитов. Можно предполагать, что не все нарушения гемостаза реали-

зовались в клинически значимые кровотечения, тем более у больных неходжкинскими лимфомами далеко не всегда было поражение костного мозга, и определить у них такой параметр, как «опухолевая нагрузка», затруднительно. Несколько проще это оказалось сделать у больных множественной миеломой, у которых за опухолевую нагрузку было принято количество плазматических клеток в костном мозге. У больных множественной миеломой при проведении CAR T-клеточной терапии синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) развивался значительно чаще при большем количестве плазматических клеток в костном мозге ($p = 0,008$, отношение рисков (ОР) = 1,039, 95 % ДИ [1,010–1,069]). [8].

Таким образом, геморрагический синдром возникал как вследствие тромбоцитопении, так и коагулопатии, ассоциированных с CAR T-клеточной терапией. Риск кровотечения наиболее высок в течение первых месяцев после CAR T-клеточной терапии [9].

CAR T-ассоциированная тромбоцитопения

CAR T-ассоциированная тромбоцитопения (CAR-AT) вызывает дополнительные осложнения, снижает качество жизни [10]. Тромбоцитопения $< 150 \times 10^9/\text{л}$ регистрируется у 86 % больных [11]. Однако в разных исследованиях частота CAR-AT отличается (табл. 1). Установлена корреляция между выраженностью тромбоцитопении и частотой эпизодов кровотечения [4], что подтверждается мультивариантным анализом [5].

Тромбоцитопения при CAR T-клеточной терапии имеет, как правило, двухфазное течение. Различают раннюю CAR-AT, манифестирующую в ранние сроки после инфузии CAR T-клеток и регистрируемую до +30 дня, и пролонгированную CAR-AT, сохраняющуюся в сроки от +30 до +90 дня. Если поздняя CAR-AT сохраняется после +90 дня, то ее обозначают как персистирующую тромбоцитопению. CAR-AT может иметь разную этиологию, патогенез и различные подходы к лечению [10, 19, 11].

Учитывая, что CAR-AT рассматривается как проявление гематологической токсичности, разработана шкала «Тромбоцитопения с иммунными клетками ассоциированной гематологической токсичности Т-ИКАГТ» (Thrombocytopenia — Immune effector Cell-Associated HematoToxicity, T- ICAHT) [19], которая учитывает выраженность, глубину и длительность тромбоцитопении (табл. 2).

Ранняя CAR-AT чаще всего вызывается лимфодеплевающей терапией перед введением CAR T-клеток, ее выявляют в 46 % случаев сразу после лимфодеплеции [11] (рис. 1). Однако она может быть обусловлена также инфекцией, проводимой антибактериальной терапией, гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом, ассоциированным с иммунными эффекторными клетками, быть проявлением гематологической токсичности CAR T-клеток [10] (рис. 1).

Таблица 1. Частота CAR-AT
Table 1. Frequency of CAR-AT

Исследование Study	Популяция Population	Число больных Patient number n	Тромбоцитопения / Thrombocytopenia	
			любой степени any grade n (%)	3–4 степени 3–4 grade n (%)
ZUMA-1 [12]	Р/Р ДВККЛ R/R DLBCL	101	59 (58)	38 (38)
JULIET [13]	Р/Р ДВККЛ R/R DLBCL	111	14 (13)	13 (12)
TRANSCEND [14]	ХМЛ, МВКЛ CML, SCBCL	117	58 (50)	48 (41)
ZUMA-2 [15]	Р/Р ЛКМ R/R MCL	68	50 (74)	35 (51)
ELIANA [16]	Р/Р В-ОЛЛ R/R B-ALL	75	-	4 (5)
KARMMA [17]	Р/Р ММ R/R MM	128	81 (63)	67 (52)
CARTITUDE [18]	Р/Р ММ R/R MM	97	77 (79)	58 (60)
Fried и соавт. [11]	Р/Р НХЛ, Р/Р В-ОЛЛ R/R NHL, R/R B-ALL	38	28 (80)	8 (23)
T-ICAHT [19]	ФЛ, ЛКМ, ДВККЛ FL, MCL, R/R DLBCL	744	491 (66)	168 (23)

Примечания: ДВККЛ - диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, ЛКМ — лимфома из клеток мантии, МВКЛ- мелкоклеточная В-клеточная лимфома, В-ОЛЛ — В-клеточный острый лимфобластный лейкоз, ФЛ — фолликулярная лимфома, ХЛЛ — хронический лимфолейкоз, ММ — множественная миелома, Р/Р — рецидивирующая/резистентная форма, НХЛ — неходжкинская лимфома.

Notes: DLBCL — Diffuse large B-cell lymphoma, MCL — Mantle cell lymphoma, SCBCL — Small Cell B-Cell Lymphoma, B-ALL — Acute lymphoblastic leukemia, FL — Follicular lymphoma, CLL — chronic lymphocytic leukemia, MM — multiple myeloma, R/R — relapsed or refractory form, NHL — Non-Hodgkin lymphoma.

Таблица 2. Шкала Т-ИКАГТ при проведении CAR T-терапии [19]
Table 2. T-ICAHT grading

Т-ИКАГТ	Степень / Grade			
Ранняя Т-ИКАГТ (с 0 до +30 дня) Early T-ICAHT (days 0–30)	1	2	3	4
Тромбоциты $<50 \times 10^9/\text{л}$ PLT count $<50 \times 10^9/\text{L}$	1–6 дней 1–6 days	≥ 7 дней ≥ 1 days		
Тромбоциты $<20 \times 10^9/\text{л}$ PLT count $<20 \times 10^9/\text{L}$			1–13 дней 1–13 days	≥ 14 дней ≥ 14 days
Поздняя Т-ИКАГТ (с +31 до +90 дня) Late T-ICAHT (days 31–100)				
Тромбоциты $<100 \times 10^9/\text{л}$ PLT count $<100 \times 10^9/\text{L}$	≥ 1 дня ≥ 1 day			
Тромбоциты $<50 \times 10^9/\text{л}$ PLT count $<50 \times 10^9/\text{L}$		≥ 1 дня ≥ 1 day		
Тромбоциты $<20 \times 10^9/\text{л}$ PLT count $<20 \times 10^9/\text{L}$			1–13 дней 1–13 days	≥ 14 дней ≥ 14 days

Если проанализировать частоту тромбоцитопении по дням до и в разные сроки после введения CAR T-клеток, то тромбоцитопения $< 25 \times 10^9/\text{л}$ перед лимфодеплецией наблюдалась у 7,14% больных, в день 0 — у 10,71%, на +7 день — у 12,50%, в день +14 — у 18,18%, на +30 день — у 15,38%, на +90 день — у 3,85%, на +180 день — у 12,50% больных [4]. Медиана времени развития ранней CAR-AT составила 0 дней, т.е. в день переливания CAR T-клеток, а медиана ее продолжи-

тельности — 32 дня [11]. После инфузии коммерческих анти-CD19 CAR T-клеток (аксикабтаген цилолейцел, тисагенлеклейцел, брелукабтаген аутолейцел, лисокабтаген маралейцел) 744 больным неходжкинскими лимфомами у 43% больных развилась ранняя тромбоцитопения различной степени согласно шкале Т-ИКАГТ, при этом у 23% больных была тяжелая (≥ 3 -й степени) тромбоцитопения. Фактором риска развития тяжелой CAR-AT явилось выполнение трансплантации

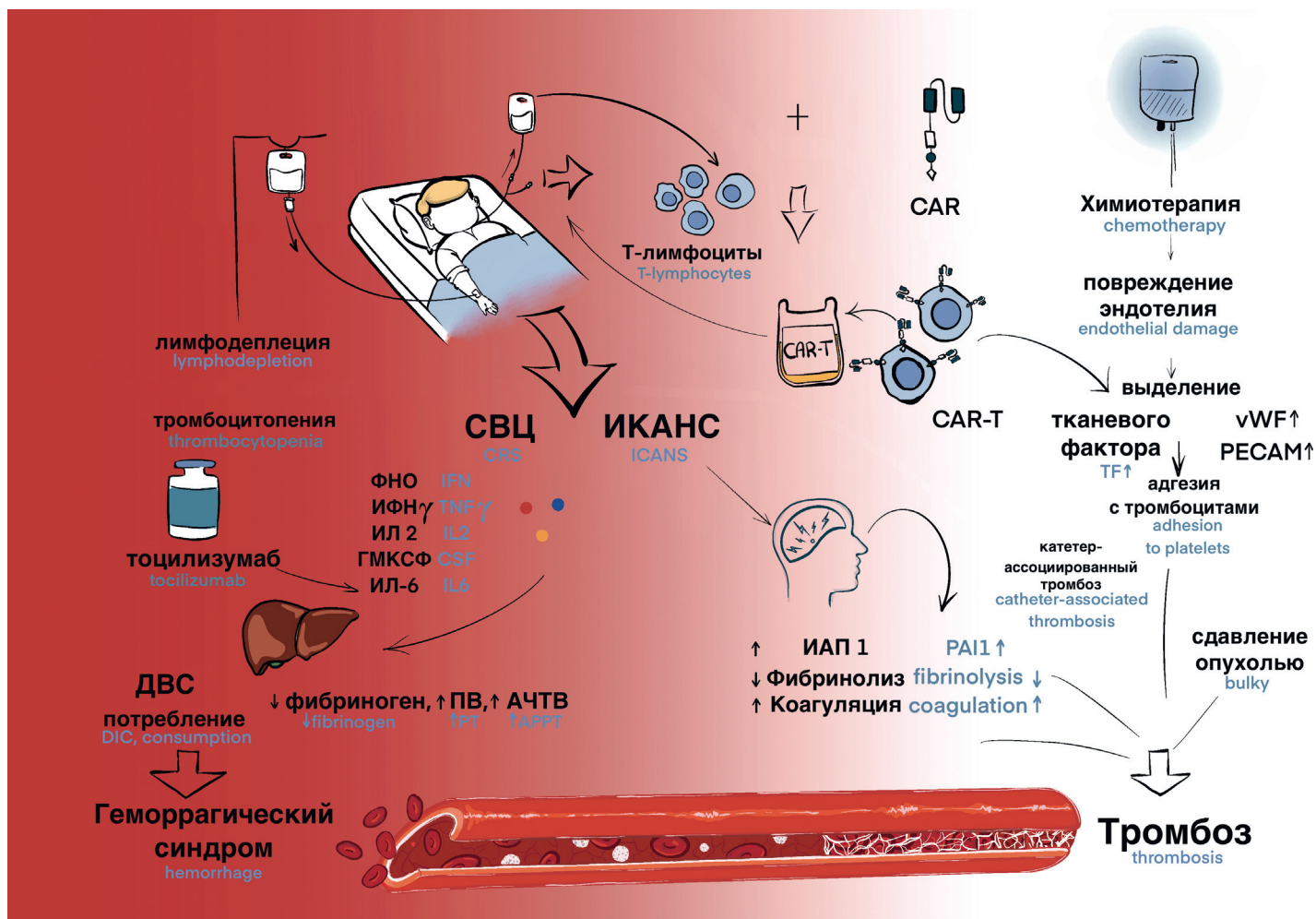


Рисунок 1. Нарушения гемостаза при проведении CAR T-клеточной терапии

Примечания: ИФН — интерферон, ФНО — фактор некроза опухоли, ИЛ — интерлейкин, КСФ — колониестимулирующий фактор, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ПВ — протромбиновое время, ИАП 1 — ингибитор активатора плазминогена 1-го типа, ТФ — тканевой фактор, vWF — фактор фон Виллебранда, PECAM (platelet endothelial cell adhesion molecular-1) — молекулы адгезии тромбоцитов, СВЦ — синдром высвобождения цитокинов, ИКАНС — с иммунными клетками ассоциированный нейротоксический синдром.

Figure 1. Hemostasis disorders during CAR T-cell therapy

Notes: IFN — interferon, TNF — Tumor Necrosis Factor, IL — Interleukin, CSF — Colony-Stimulating Factor, APTT — activated partial thromboplastin time, PT — prothrombin time, PAI 1 — Plasminogen activator inhibitor-1, TF — tissue factor, vWF — von Willebrand factor, PECAM — platelet endothelial cell adhesion molecular-1, CRS — cytokine release syndrome, ICANS — Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome.

гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в течение года до проведения CAR T-клеточной терапии [19]. Примечательно, что СВЦ не явился фактором риска развития выраженной CAR-АТ [11]. Поздняя CAR-АТ выявлена у 42–76% больных [20] [11], причем тромбоцитопения степени ≥ 3 была у 13% больных [20]. У больных с более высокими показателями Т-ИКАГТ наблюдалась повышенная потребность в трансфузиях концентратов тромбоцитов и эритроцитов, было больше случаев кровотечений. Степень тяжести ИКАГТ была обратно пропорциональна общей выживаемости (ОВ), при этом двухлетняя ОВ варьировала от 67% (0-я степень) до 48% (1–2-я степень) и 35% (≥ 3 -я степень). Независимая прогностическая способность Т-ИКАГТ в отношении ОВ подтверждена с помощью многофакторного регрессионного анализа Кокса [20].

Выраженность CAR-АТ имеет прогностическое значение. Тяжелая степень тромбоцитопении по сравне-

нию с легкой степенью ассоциировалась с отсроченным восстановлением $CD4^+$ Т-клеток на 14-й день ($70 \times 10^6/\text{мл}$ против $132 \times 10^6/\text{мл}$, $p=0,02$), Treg ($14 \times 10^6/\text{мл}$ против $26 \times 10^6/\text{мл}$, $p=0,03$) и $CD8^+$ Т-клеток ($154 \times 10^6/\text{мл}$ против $378 \times 10^6/\text{мл}$, $p=0,03$) на 14-й день, общим количеством CAR Т-клеток [21].

Особо выделяют больных с пролонгированной CAR-АТ, под которой понимают тромбоцитопению $< 50 \times 10^9/\text{л}$, сохраняющуюся не менее 14 дней в течение 1 года после введения CAR Т-клеток [22]. Пролонгированная тромбоцитопения после инфузии CAR Т-клеток наблюдалась с частотой от 10 до 68% [23] [11]. В исследовании ZUMA-1 [24] среди получавших аксикабтаген цилолейцел по поводу ДВБКЛ у 24% больных на 30-й день и у 7% больных на 90-й день после инфузии CAR Т-лимфоцитов наблюдалась, соответственно, тромбоцитопения 3-й или 4-й степени. В исследовании J.M. Logue и соавт. [25] из 70 больных диффузной

крупноклеточной В-клеточной лимфомой (ДВККЛ), получавших аксикабтаген цилолейцел в рамках одноцентрового ретроспективного исследования, тромбоцитопения 3-й или 4-й степени была выявлена у 26 % больных на 30-й день и у 5 % на 90-й день.

У больных с персистирующей тромбоцитопенией, длившейся ≥ 90 дней, по сравнению с больными, у которых тромбоцитопения была менее 90 дней, отмечалось более длительное восстановление количества $CD4^+$ Т-клеток на 14-й день, меньшая экспансия CAR Т-клеток, было меньше $CD8^+CAR^+$ клеток. Общая выживаемость также была ниже у больных с персистирующей тромбоцитопенией (отношение шансов 16,6 [2,4–117,1], $p < 0,01$) [21].

Биопсия костного мозга является обязательным исследованием у больных с поздней и персистирующей тромбоцитопенией. Биопсия позволяет оценить статус первичного гематологического заболевания, а также исключить вторичные опухолевые заболевания костного мозга [10].

Основным методом лечения тромбоцитопении является трансфузия концентратов тромбоцитов. Считают, что трансфузии концентратов тромбоцитов следует проводить при уменьшении количеств тромбоцитов $\leq 10 \times 10^9/\text{л}$ у больных без геморрагического синдрома и $\leq 20 \times 10^9/\text{л}$ при наличии геморрагического синдрома [5]. В трансфузиях концентратов тромбоцитов после введения CAR Т-клеток нуждались 41,7 % больных, из них 39,6 % в раннем периоде, а 33 % — также в позднем периоде [26]. Предикторами потребности в трансфузиях концентратов тромбоцитов в раннем (до + 30 дня) периоде были возраст старше 60 лет, потребность в трансфузиях в течение последних 6 мес. до CAR Т-клеточной терапии, физический статус больного (ECOG ≥ 2), терапия аксикабтаген цилолейцелом по сравнению с тисагенлеклейцелом, токсичность по шкале токсичности CAR-HEMATOTOX [20] ≥ 2 баллов. Предикторами потребности в трансфузиях концентратов тромбоцитов в позднем периоде (спустя 1–6 мес.) явились потребность в трансфузиях в течение последних 6 мес. до CAR Т-клеточной терапии, токсичность по шкале токсичности CAR-HEMATOTOX [20] ≥ 2 баллов, ИКАНС ≥ 3 -й степени, применение тоцилизумаба, что отражает развитие СВЦ. Потребность в трансфузиях концентратов тромбоцитов ассоциировалась с меньшей выживаемостью без прогрессии, меньшей ОВ [26].

Помимо регулярных трансфузий тромбоцитов при поздней или пролонгированной тромбоцитопении, требующей трансфузионной поддержки после 30-го дня, без четкой этиологии, может быть рассмотрена возможность применения агонистов тромбопоэтиновых рецепторов (аТПО-Р), которые связываются с тромбопоэтиновыми рецепторами, экспрессируемыми на поверхности мегакариоцитов, и увеличивают продукцию тромбоцитов [10] [27]. Эти препараты (элтромбопаг,

ромиплостим) одобрены для лечения иммунной тромбоцитопении и апластической анемии [28]. Аналогично улучшению гемопоэза, о котором сообщалось при применении аТПО-Р при синдромах недостаточности костного мозга, возможно улучшение показателей после CAR Т-клеточной терапии [29]. аТПО-Р индуцируют активацию внутриклеточных сигнальных каскадов (JAK-STAT и MAPK-пути) и поддерживают гемопоэз при хронических воспалительных состояниях [10]. Однако данные о применении аТПО-Р при проведении CAR Т-клеточной терапии получены на основе только ретроспективных исследований [10]. Имеются отдельные сообщения [10, 28, 30] об успешном применении аТПО-Р при CAR Т-ассоциированной тромбоцитопении. R. Вагг и соавт. [31] из университета им. Фридриха — Александра в Эрлангене (Германия) привели клиническое наблюдение 66-летней больной ДВККЛ, у которой анемия 3-й степени (гемоглобин 65–79 г/л) и тромбоцитопения 4-й степени ($< 25 \times 10^9/\text{л}$) развились спустя 3 месяца после анти-CD19 CAR Т-клеточной терапии. Пункция и биопсия костного мозга позволили исключить у нее остаточную инфильтрацию костного мозга ДВККЛ, дисплазию, миелодиспластический синдром, однако выявили резко редуцированное количество мегакариоцитов. Одновременно методом проточной цитометрии было подтверждено наличие в костном мозге персистенции CAR Т-клеток, которые составили 0,3 % от всех $CD3^+$ Т-клеток. Были исключены также пароксизмальная ночная гемоглобинурия, дефицит кобаламина, фолатов. Не было данных за апластическую анемию, а малое количество мегакариоцитов не укладывалось в картину иммунной тромбоцитопении. Больной был назначен ромиплостим в дозе 1 мкг/кг, доза постепенно увеличена до 8,6 мкг/кг. Терапию проводили в течение 2 месяцев и прекратили при количестве тромбоцитов крови $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$. После начала терапии отпала необходимость в переливании компонентов крови [31]. В исследовании G. Drillet и соавт. [28] 11 больных получали аТПО-Р (10 больных получали элтромбопаг в дозе 75 мг/сут. и 1 больной — ромиплостим 10 мкг/кг еженедельно). Медиана начала терапии аТПО-Р составила +27 суток, медиана длительности терапии составила 97 суток, независимость от трансфузий тромбоцитов была достигнута на 17-е сутки терапии аТПО-Р, а восстановление количества тромбоцитов крови — на 46-е сутки лечения аТПО-Р. Только у одного пациента сохранилась зависимость от трансфузий тромбоцитов. Авторы [28] делают выводы об эффективности аТПО-Р для лечения пролонгированной CAR Т-ассоциированной тромбоцитопении. В другой серии наблюдений 8 больных с тромбоцитопенией после CAR Т-клеточной терапии получали ромиплостим в дозе от 100 до 250 мкг (медиана 150 мкг) в течение от 14 до 270 дней (медиана 22,5 дня), только у 4 из 8 больных произошло восстановление количества тромбоцитов [30].

Рекомендуется назначение элтромбопага в дозе 75 мг в день с возможностью увеличения дозы до 150 мг или ромиплостим в дозе 10 мкг/кг в неделю у больных с высоким риском кровотечений. Прием аТПО-Р должен быть прекращен после восстановления количества тромбоцитов крови или при отсутствии ответа через 4–6 недель после начала лечения. Показатели часто восстанавливаются без вмешательства. Поэтому, если показания к трансфузиям тромбоцитов не являются жесткими, лучше воздерживаться от применения аТПО-Р на поздних стадиях или даже полностью отказаться от их применения [10].

В то же время в других исследованиях [32, 22], которые хотя и были ретроспективными, но в них имелась группа сравнения, не получавшая аТПО-Р, не удалось показать преимущество аТПО-Р, и авторы [32, 22] не рекомендуют применять эти препараты для лечения пролонгированной CAR T-ассоциированной тромбоцитопении.

Кроме того, не следует забывать о таких причинах тромбоцитопении в отдаленном периоде, как вирусная инфекция, действие лекарственных препаратов (антибиотиков, гепарин-индуцированная тромбоцитопения и др.), дефицит фолатов, аутоиммунные заболевания.

Таким образом, вопрос о лечении пролонгированной CAR-AT остается до настоящего времени открытым. Эта группа больных очень неоднородна, у них может возникнуть тромбоцитопения вследствие различных причин, поэтому необходимо их всестороннее обследование для выяснения этиологии тромбоцитопении и дифференцированного подхода к лечению.

CAR T-ассоциированная коагулопатия

CAR T-ассоциированная коагулопатия (CAR-AK) — это клинический синдром, который возникает обычно на 6–10-й день после инфузии CAR T-клеток, но может развиваться в течение 28 дней, характеризуется кровотечениями или тромбозами, сопровождающимися уменьшением количества тромбоцитов и коагулопатией (рис. 1).

Диагноз CAR-AK устанавливают на основании удлинения активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ) и ПВ, уменьшения концентрации фибриногена, повышения содержания продуктов деградации фибрина, D-димера. Риск ДВС повышается, если количество тромбоцитов $<50 \times 10^9/\text{л}$ или уменьшается более чем на 50 % в течение 24 ч, D-димер $> 5 \text{ мг/л}$, удлинение ПВ более чем на 3 сек, удлинение АЧТВ более чем на 10 сек, уменьшение концентрации фибриногена более чем на 1 г/л [33, 34, 35, 36].

Лабораторные признаки CAR-AK регистрировали у 51–80,4 % больных в течение 90 дней после инфузии CAR T-клеток [35, 34, 35, 37, 38, 39, 40]. Пик CAR-AT был обусловлен максимальными изменениями параметров гемостаза. Удлинение ПВ выявляли в 10–23 % случаев (максимальная медиана 18,75 с, межквар-

тильный интервал (МКИ) (16,2–37,3 с), удлинение АЧТВ — в 16–48 % (максимальная медиана 62,70 с, МКИ 53,28–76,28 с), гипофибриногемия — в 23 % (медиана минимальной концентрации фибриногена 118,10 мг/дл, МКИ 78,00–149,95 мг/дл), повышенную концентрацию D-димера — в 50 % случаев, продуктов деградации фибрина — в 45 %, удлинение тромбинового времени — в 7–27 % случаев [37, 38]. Удлинение ПВ происходило на +7,5 дня и продолжалось в среднем 5 дней (МКИ 4 — 6,75 дня), АЧТВ удлинялось на +7,5 дня (МКИ 3,75–9,5 день). Гипофибриногемия начинала развиваться с 6-го по 13-й день (медиана 10-й день) и достигала минимума на 14 (МКИ 10,5–14,5) день. Концентрация фибриногена восстановилась с 17,5 по 24 (медиана 20) дни [37]. При однофакторном анализе обнаружено, что снижение концентрации фибриногена чаще встречалось у больных более молодого возраста ($p = 0,025$) [37].

Геморрагические проявления являлись основным клиническим проявлением CAR-AK, они обычно были спонтанными, во множестве мест [33]. Клинически значимые кровотечения (желудочно-кишечные кровотечения, внутричерепное кровоизлияние, обширная гематома в челюстно-лицевой области и др.) произошли у 19,61 % больных, причем у больных без нарушений коагуляции они не возникали [37]. У 14–50 % больных в дальнейшем развился синдром ДВС, от которого от 6,7 % до 42,9 % больных умерли [33, 39, 36]. Среди других геморрагических осложнений упоминают гематурию, субдуральную гематому, легочное кровотечение [5]. При этом больные с эпизодами кровотечений явный ДВС синдром имели не чаще, чем больные без кровотечений (50 % против 35 %, $p = 0,48$) [5].

Механизмы развития CAR-AK до конца не изучены. Выдвигаются различные гипотезы, объясняющие ее происхождение. Сами по себе онкологические заболевания характеризуются гиперкоагуляционным состоянием [35]. На возникновение CAR-AK оказывает влияние развитие СВЦ. Больные с СВЦ ≥ 3 -й степени имели более выраженные нарушения коагуляции, чем с СВЦ < 3 -й степени. Коагуляционные нарушения были более выражены у тех, у кого был выраженный СВЦ [34]. При стихании СВЦ уменьшается обычно и выраженность CAR-AK. Высокая опухолевая нагрузка до инфузии CAR T-клеток, быстрая экспансия CAR T-клеток в организме и высокая степень СВЦ являются факторами риска CAR-AK [33]. Обнаружена корреляция между повышенными концентрациями ИЛ-6 и интерферона гамма с максимальными изменениями ПВ, АЧТВ, тромбинового времени, концентраций D-димера и выраженностью гипофибриногемии [38]. При развитии CAR-AK у больных множественной миеломой ИЛ-6 положительно коррелировал с ПВ ($r = 0,5800$), МНО ($r = 0,5550$), АЧТВ ($r = 0,5191$) и концентрацией D-димера ($r = 0,4153$) и отрицательно коррелировал с концентрацией фи-

бриногена ($r = -0,4053$), концентрация ИЛ-2R в сыворотке положительно коррелировала с ПВ ($r = 0,3208$), МНО ($r = 0,3063$) и АЧТВ ($r = 0,3769$) и отрицательно — с фибриногеном ($r = -0,4361$), концентрация фактора некроза опухоли (ФНО) положительно коррелировала с ПВ, АЧТВ, МНО и концентрацией D-димера ($r = 0,3633, 0,3919, 0,3988$ и $0,3784$ соответственно), отрицательно с концентрацией фибриногена ($r = -0,4361$). [8]. Провоспалительные цитокины, в частности, ИЛ-6, ФНО, приводят к активации и повреждению эндотелия, высвобождению тканевого фактора (ТФ) [34] (рис. 1). О повреждении эндотелия свидетельствует повышение при развитии СВЦ концентраций в 1,5–2 раза фактора фон Виллебранда и молекулы адгезии тромбоцитов PECAM (platelet endothelial cell adhesion molecular-1), которые являются маркером эндотелиального повреждения [38, 39, 35]. Сам по себе фактор фон Виллебранда усиливает гиперкоагуляцию. ТФ, образуя с фактором свертывания крови VII (FVII) комплекс FVII/ТФ, активирует внешний путь свертывания [35]. Помимо внешнего пути активируется внутренний путь свертывания, так как повреждение эндотелиальных клеток влияет на целостность коллагеновых волокон, находящихся под ними. FXII, взаимодействуя с коллагеновыми волокнами, активируется, образуя FXIIa, и вызывает активацию внутреннего пути свертывания.

Еще одной причиной нарушения гемостаза является повреждение печени вследствие действия CAR T-клеток, так называемый «нецелевой эффект» (off-target) CAR T-клеток [35], что приводит к нарушению выработки факторов свертывания крови печенью (рис. 1). Кроме того, при разрушении бластных клеток при В-ОЛЛ выделяются белок из группы негистоновых ядерных белков High-Mobility Group Box 1 (HMGB1) и гистон H3, которые запускают воспалительные и иммунные реакции и приводят к повреждению печени [35].

В течение месяца после проведения CAR T-клеточной терапии нарушения функции печени в виде повышения концентраций аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) выявлены у 48–49% больных [38, 8]. Частота возникновения нарушений свертывания крови была в 3,937 раза больше у больных с аномальной функцией печени, чем у лиц с нормальной функцией печени ($p = 0,026$, 95% ДИ [1,182–13,117]) [8]. Нарушения функции печени коррелировали с параметрами коагуляции и совпадали по времени с их возникновением ($p < 0,001$) [38]. У больных множественной миеломой при развитии CAR-AK концентрация АСТ положительно коррелировала со значениями ПВ ($r = 0,5180$), МНО ($r = 0,5075$), АЧТВ ($r = 0,4518$) и D-димера ($r = 0,5463$) и отрицательно с концентрацией фибриногена ($r = -0,4202$) [8]. По сравнению с больными с нормальной функцией печени ПВ ($p = 0,0009$), МНО ($p = 0,0008$), АЧТВ

($p = 0,0002$) и концентрация D-димера ($p = 0,0012$) были значительно увеличены у больных с нарушением функции печени, в то время как концентрация фибриногена у больных с нарушением функции печени была значительно ниже ($p = 0,0033$) [8]. Гипофибриногенемия была значительно чаще у больных с гипербилирубинемией ($p = 0,047$, ОР 1,115, 95% ДИ [1,002–1,241] и АЛТ ($p = 0,007$, ОР = 1,032, 95% ДИ [1,009–1,055]). Гипофибриногенемия любой степени тяжести выявлялась у 66% больных после CAR T-клеточной терапии [3], а тяжелая, угрожающая жизни гипофибриногенемия — у 25–41% больных [3, 37] и коррелировала с тяжестью СВЦ, в то время как гипофибриногенемия наблюдалась лишь у 38% больных с СВЦ 1-й степени (38%), при СВЦ ≥ 2 -й степени гипофибриногенемия была выявлена у 88% больных [3]. По тяжести гипофибриногенемии из 121 больного у 60 (49,59%) больных концентрация фибриногена составила менее 2 г/л, но $\geq 1,5$ г/л, у 44 (36,36%) — от 1 г/л до менее 1,5 г/л, у 16 (13,22%) — от 0,5 г/л до менее 1 г/л и у 1 (0,83%) больного — менее 0,5 г/л. Эпизоды кровотечения развились в 21 (20,19%) случае при 1–2-й степенях и в 9 (52,94%) случаях при 3–4-й степенях [41].

Обсуждаются несколько причин, вызывающих гипофибриногенемию при проведении CAR T-клеточной терапии. Коагулопатия потребления / ДВС рассматривается как одна из основных причин CAR T-ассоциированной гипофибриногенемии. В пользу этой гипотезы свидетельствует тот факт, что повышенная концентрация D-димера, возникающая из-за усиления фибринолиза, чаще выявлялась при продвинутых стадиях СВЦ ($p = 0,004$) и обратно коррелировала с концентрацией фибриногена ($r = -0,57$; $p = 0,001$) [3]. Повышенная концентрация D-димера и выраженность гипофибриногенемии включены в шкалу ДВС [42]. При проведении CAR T-клеточной терапии ≥ 5 баллов по шкале ДВС наблюдалось лишь у 15% больных с СВЦ 1-й степени, у 40% больных — с СВЦ 2-й степени и у всех больных с СВЦ ≥ 3 -й степени [3].

Вторая возможная причина — печеночная дисфункция, о которой упоминалось выше. Еще одна возможная причина — гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ-подобный синдром). Согласно критериям ГЛГ, диагностические критерии включают гипофибриногенемию с одновременным (т.е. в течение 72 часов) повышением концентрации ферритина (более чем в 2 раза по сравнению с исходными значениями/верхней границей нормы) и активности печеночных трансаминаз более чем в 5 раз [43]. Согласно этим критериям наблюдались лишь единичные больные, у которых развивался ГЛГ-подобный синдром после CAR T-терапии [3].

Наконец, самая частая возможная причина гипофибриногенемии — это тоцилизумаб-индуцированная гипофибриногенемия. Она логично объясняет, почему при нарастании тяжести СВЦ увеличивается

и частота гипофибриногенемии: чем больше тяжесть СВИ, тем более часто и в больших дозах применяется тоцилизумаб. Впервые о развитии гипофибриногенемии под действием тоцилизумаба даже без применения CAR Т-клеточных технологий было отмечено в ревматологии [44]. Частота развития тоцилизумаб-индуцированной гипофибриногенемии при применении CAR Т-клеточных технологий варьирует, по разным данным, от 29 % до 76,47 % [41, 45–48]. Медиана времени возникновения гипофибриногенемии составила 6 дней после введения CAR Т-клеток [41]. Концентрация фибриногена в плазме не восстанавливалась до +44 дня после CAR Т-клеточной терапии [3]. Факторами, способствующими развитию тоцилизумаб-индуцированной гипофибриногенемии, были инфекция (ОШ = 2,002; 95 % ДИ [1,018–3,935]), COVID-19 (ОШ = 3,752; 95 % ДИ [1,264–11,139]), терапия глюкокортикоидами (ОШ = 5,303; 95 % ДИ [0,227–0,894]), а предупреждали развитие гипофибриногенемии исходно высокая концентрация фибриногена (ОШ = 0,813; 95 % ДИ [0,670–0,988]) и терапия антиревматическими препаратами (ОШ = 0,451; 95 % ДИ [0,227–0,894]) [41]. Доза тоцилизумаба коррелировала с выраженностью тоцилизумаб-индуцированной гипофибриногенемии (соответственно $r = -0,44$; $p = 0,004$), имелась корреляция между количеством введений тоцилизумаба и тяжестью гипофибриногенемии ($r = 0,44$; $p = 0,004$), ее продолжительностью ($r = 0,43$; $p = 0,005$), общая продолжительность терапии тоцилизумабом обратно коррелировала с наименьшей концентрацией фибриногена ($r = -0,45$, $p = 0,015$) [3]. Предполагают, что тоцилизумаб подавляет секрецию фибриногена в печени как белка «острой фазы», в том числе ингибируя ИЛ-6 [3].

Для лечения CAR-AK используют весь арсенал терапевтических средств: криопреципитат, концентраты факторов протромбинового комплекса, рекомбинантный активированный фактор VII, свежемороженную плазму (СЗП) [37]. Показанием к профилактической трансфузии криопреципитата является уменьшение концентрации фибриногена ≤ 1 г/л [5]. Показаниями к введению факторов свертывания крови, СЗП являются значительное увеличение ПВ (превышение верхней границы нормы на 3 секунды и более) или АЧТВ (превышение верхней границы нормы на 10 секунд и более) [37]. Потребность в проведении гемостатической терапии в разных исследованиях разнится.

Из 100 больных с Р/Р течением опухолевых заболеваний крови (В-ОЛЛ, неходжкинская лимфома, множественная миелома), получивших CAR Т-клеточную терапию, нарушения свертывания крови возникли у 51 больного, из них у 37 (72,55 %) больных не потребовалась гемостатическая терапия и функция свертывания восстановилась естественным путем. У 14 (27,45 %) больных были показания к гемостатической терапии: 8 (15,69 %) больных получали криопреципитат и кон-

центраты факторов протромбинового комплекса, а 6 (11,76 %) больных получали только криопреципитат. После лечения показатели свертывания крови восстановились у 11 (78,57 %) из 14 больных. Шесть больных с кровотечениями выздоровели. Ни у одного больного не было вторичного тромбоза после вмешательств по поводу нарушений свертываемости крови [37]. В другом исследовании при меньшей выборке больных (35 человек) потребность в трансфузиях криопреципитата после анти-CD19 CAR-Т-клеточной терапии возникла у 7 (20 %) из 35 больных, потребность в трансфузии свежемороженой плазмы — лишь у 1 из 35 больных [49]. В другом исследовании из 127 больных В-ОЛЛ и ДВККЛ после CAR Т-клеточной терапии в 9 % случаев больные получили криопреципитат в отсутствии признаков кровотечения [5].

Однако единой тактики по профилактическим и лечебным мероприятиям при геморрагическом синдроме при проведении CAR Т-клеточной терапии не разработано. Антикоагулянтная терапия, в том числе профилактическая, проводимая в условиях CAR-AK, может спровоцировать геморрагические осложнения с расчетной летальностью 12 % [9].

Тромботические осложнения при CAR Т-клеточной терапии

Проведение CAR Т-клеточной терапии чревато развитием не только геморрагического синдрома, но и тромботических осложнений. Они встречаются реже, чем кровотечения. Метаанализ 47 исследований по CAR Т-клеточной терапии, в который были включены суммарно 7040 больных, показал, что общая инцидентность венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) составила 2,4 % (95 % ДИ [1,4–3,4 %]) в первые 6 месяцев, что было достоверно больше, чем спустя 6 мес.: 0,1 % (95 % ДИ [0–0,1 %], $p < 0,001$), инцидентность артериальных тромбозов не различалась в зависимости от длительности наблюдения и составила 0,3 % (95 % ДИ [0,3–0,8 %] первые 6 мес. и 0,1 % (95 % ДИ [0–0,2 %]) после 6 мес. наблюдения ($p = 0,54$) [9].

В одноцентровом исследовании, в которое были включены 148 больных с Р/Р течением ДВККЛ, получивших анти-CD19 CAR Т-клеточную терапию, между днями 0 и +100, ВТЭО развились у 16 (11 %) больных [50]. Авторы отмечают предрасполагающие протромботические факторы (сдавление сосудов опухолью, химиотерапия), но одним из главных называют установленный туннелируемый центральный венозный катетер, который они использовали еще для лимфодеплеции и на который пришлось четверть всех тромбозов [50].

В многоцентровом исследовании, в которое были включены 140 больных В-ОЛЛ, ДВККЛ, фолликулярной лимфомой, лимфомой из клеток мантии, множественной миеломой, которым провели CAR Т-клеточную терапию, всего было зарегистрировано 10

(7,14%) тромботических событий (9 венозных и 1 артериальный тромбоз), медиана времени возникновения которых составила 23,5 дня после инфузии. Наличие ИКАНС ≥ 1 значимо ассоциировалось с тромботическими осложнениями ($p = 0,04$). Не было ассоциации между СВЦ и тромбозами. В большей степени тромбозы были при В-клеточных лимфомах (9,7%), чем при множественной миеломе (2,9%), что, возможно, обусловлено большей частотой ИКАНС при лимфомах [51]. Пик концентрации D-димера при ИКАНС был повышен, что может служить предиктором тромботических осложнений. Более ранние тромбозы могут иметь различную этиологию [51]. Авторы предположили, что тромбозы, особенно в раннем периоде, обусловлены активацией эндотелиальных клеток и сосудистыми повреждениями [51]. Показано, что ИКАНС приводит к повышению содержания в крови фактора фон Виллебранда, отношения ангиотензина 2 к ангиотензину 1 и отложению фибрина, что способствует гиперкоагуляции [5]. Еще одной возможной причиной тромбозов является относительная гиперкоагуляция, возникающая вследствие супрессии фибринолиза после инфузии CAR T-клеток. Было показано, что на +3 сутки возникает значимое (в 2,1 раза) повышение содержания в крови ингибитора активатора плазминогена 1-го типа по сравнению со значениями до лимфодеплеции, что способствует гиперкоагуляции [52].

Таким образом, тромботические осложнения развились от 2,4 до 11% больных, получивших CAR T-клеточную терапию. Они возникали вследствие как предсуществующих факторов (сдавление опухоли, наличие центрального венозного катетера, предшествующая химиотерапия), так и из-за введения CAR T-клеток, которое приводило к активации эндотелия, повышению в крови содержания фактора фон Виллебранда, угнетению фибринолиза. В то же время до сих пор нет рекомендаций по проведению тромбопрофилактики при CAR T-клеточной терапии. В большинстве исследований тромбопрофилактика рутинно не проводилась. Более того, сообщается

о прекращении антикоагуляции, даже если она проводилась раньше, из-за опасности, обусловленной тромбоцитопенией или коагулопатией [9], а коагулопатия может сочетаться с тромботическими осложнениями.

Быстро оценить гипокоагуляционное или гиперкоагуляционное состояние, мониторировать проводимую терапию при проведении CAR T-клеточной терапии можно с помощью интегральных методов оценки гемостаза, в частности тромбоэластографии (ТЭГ) или ротационной тромбоэластометрии, однако в литературе имеются лишь единичные исследования в этой области. У 80 больных с Р/Р В-ОЛЛ, неходжкинскими лимфомами и множественной миеломой, которым выполнили CAR T-клеточную терапию, исследовали параметры ТЭГ на +3, +7, +10, +13, +17 и +20 день [53]. Больные с кровотечениями имели меньший показатель максимальной амплитуды (МА) и коагуляционный индекс, а также удлиненное время реакции (R). С помощью мультивариантного анализа было установлено, что предикторами кровотечения являлись: максимальная амплитуда на +3 день (MA_3) (ОШ = 0,90, 95% ДИ [0,84–0,95], $p < 0,001$) и тяжесть СВЦ (ОШ = 2,57; 95% ДИ [1,35–5,32], $p = 0,006$). Авторы разработали формулу, позволяющую прогнозировать геморрагические осложнения:

$$4,12 - 0,11 \times MA_3 + 0,94 \times СВЦ,$$

где MA_3 — максимальная амплитуда на +3 день, СВЦ — степень тяжести СВЦ. Количество баллов по этой шкале > 0 являлось предиктором тяжелого кровотечения.

Однако эти работы носят пока единичный характер. Тактика проведения антикоагулянтной и гемостатической терапии при лечении CAR T-клетками не разработана. Когда отменять антикоагулянты при развитии гипофибриногенемии? При каких значениях концентрации фибриногена начинать гемостатическую терапию? Какие для этого использовать препараты и компоненты крови? Каковы целевые значения гемостаза? Эти проблемы нуждаются в дальнейшем изучении.

Литература / References

1. Gagelmann N., Bishop M., Ayuk F., et al. Axicabtagene Ciloleucel versus Tisagenlecleucel for Relapsed or Refractory Large B Cell Lymphoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transpl Cell Ther.* 2024;30(6):584.e1–584.e13. DOI: 10.1016/j.jct.2024.01.074.
2. He B., Lin R., Xu N., et al. Efficacy and safety of third-generation CD19-CAR T cells incorporating CD28 and TLR2 intracellular domains for B-cell malignancies with central nervous system involvement: results of a pivotal trial. *J Transl Med.* 2025;23(1). DOI: 10.1186/S12967-025-06608-X.
3. Perl M., Herfeld K., Harrer D.C., et al. Tocilizumab administration in cytokine release syndrome is associated with hypofibrinogenemia after chimeric antigen receptor T-cell therapy for hematologic malignancies. *Haematologica.* 2024;109(9):2969–77. DOI: 10.3324/haematol.2023.284564.
4. Wang X., Li C., Luo W., et al. IL-10 plus the EASIX score predict bleeding events after anti-CD19 CAR T-cell therapy. *Ann Hematol.* 2023;102(12):3575–85. DOI: 10.1007/s00277-023-05477-y.
5. Johnsrud A., Craig J., Baird J., et al. Incidence and risk factors associated with bleeding and thrombosis following chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Blood Adv.* 2021;5(21):4465–75. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021004716.
6. Luft T., Benner A., Jodele S., et al. EASIX in patients with acute graft-versus-host disease: a retrospective cohort analysis. *Lancet Haematol.* 2017;4(9):e414–23. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30108-4.
7. Pennisi M., Sanchez-Escamilla M., Flynn J.R., et al. Modified EASIX predicts severe cytokine release syndrome and neurotoxicity after chimeric antigen receptor T cells. *Blood Adv.* 2021;5(17):3397–406. DOI: 10.1182/BLOODADVANCES.2020003885.
8. Liu R., Lv Y., Hong F., et al. A comprehensive analysis of coagulopathy dur-

- ing anti-B cell maturation antigen chimeric antigen receptor-T therapy in multiple myeloma, a retrospective study based on LEGEND-2. *Hematol Oncol*. 2023;41(4):704–11. DOI: 10.1002/hon.3155.
9. Bindal P., Patell R., Chiasakul T., et al. A meta-analysis to assess the risk of bleeding and thrombosis following chimeric antigen receptor T-cell therapy: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Hemostasis and Malignancy. *J Thromb Haemost*. 2024;22(7):2071–80. DOI: 10.1016/j.jtha.2024.03.021.
 10. Jain T., Olson T.S., Locke F.L. How I treat cytopenias after CAR T-cell therapy. *Blood*. 2023;141(20):2460–9. DOI: 10.1182/BLOOD.2022017415.
 11. Fried S., Avigdor A., Bielorai B., et al. Early and late hematologic toxicity following CD19 CAR-T cells. *Bone Marrow Transpl*. 2019;54(10):1643–50. DOI: 10.1038/s41409-019-0487-3.
 12. Neelapu S.S., Locke F.L., Bartlett N.L., et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *New Engl J Med*. 2017;377(26):2531–44. DOI: 10.1056/NEJMOA1707447.
 13. Schuster S.J., Bishop M.R., Tam C.S., et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *New Engl J Med*. 2019;380(1):45–56. DOI: 10.1056/NEJMOA1804980/SUPPL_FILE/NEJMOA1804980_DISCLOSURES.PDF.
 14. Abramson J.S., Gordon L.I., Palomba M.L., et al. Updated safety and long term clinical outcomes in TRANSCEND NHL 001, pivotal trial of lisocabtagene maraleucel (JCAR017) in R/R aggressive NHL. *J Clin Oncol*. 2018;36(15_suppl):7505–7505. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_SUPPL.7505.
 15. Wang M., Munoz J., Goy A., et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2020;382(14):1331–42. DOI: 10.1056/NEJMOA1914347.
 16. Maude S.L., Laetsch T.W., Buechner J., et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(5):439–48. DOI: 10.1056/nejmoa1709866.
 17. Munshi N.C., Anderson L.D., Shah N., et al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *New Engl J Med*. 2021;384(8):705–16. DOI: 10.1056/NEJMOA2024850/SUPPL_FILE/NEJMOA2024850_DATA-SHARING.PDF.
 18. Berdeja J.G., Madduri D., Usmani S.Z., et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet*. 2021;398(10297):314–24. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00933-8.
 19. Rejeski K., Sanz J., Fei T., et al. T-ICAHT: grading and prognostic impact of thrombocytopenia after CAR T-cell therapy. *Blood*. 2025;146(7):834–46. DOI: 10.1182/BLOOD.2025028833.
 20. Rejeski K., Perez A., Sesques P., et al. CAR-HEMATOTOX: a model for CAR T-cell-related hematologic toxicity in relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Blood*. 2021;138(24):2499–513. DOI: 10.1182/blood.2020010543.
 21. Wiemers T.C., Fandrei D., Seiffert S., et al. Persistent Thrombocytopenia and Neutropenia Are Associated with Increased Mortality in Patients Treated with Anti-BCMA CAR T Cells for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Blood*. 2024;144(Supplement 1):7095. DOI: 10.1182/BLOOD-2024-202101.
 22. Waddell D., Collins J., Sadrameli S. Utility of Thrombopoietin Receptor Agonists for Prolonged Thrombocytopenia After Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy. *Transpl Cell Ther*. 2025;31(4):238.e1–238.e12. DOI: 10.1016/j.jtct.2025.01.887.
 23. Sharma N., Reagan P.M., Liesveld J.L. Cytopenia after CAR-T Cell Therapy—A Brief Review of a Complex Problem. *Cancers (Basel)*. 2022;14(6):1501. DOI: 10.3390/CANCERS14061501.
 24. Locke F.L., Ghobadi A., Jacobson C.A., et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):31–42. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30864-7.
 25. Logue J.M., Zucchetti E., Bachmeier C.A., et al. Immune reconstitution and associated infections following axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2021;106(4):978–86. DOI: 10.3324/HAEMATOL.2019.238634.
 26. Vic S., Thibert J.B., Bachy E., et al. Transfusion needs after CAR T-cell therapy for large B-cell lymphoma: predictive factors and outcome (a DESCAR-T study). *Blood Adv*. 2024;8(6):1573–85. DOI: 10.1182/bloodadvances.2023011727.
 27. Dahunsi D., Eleanya C., Akintunde A., et al. Prolonged Cytopenia With Car-T Cell Therapy and Management Recommendations. *Clin Hematol Int*. 2025;7(1):66–73. DOI: 10.46989/001c.126463.
 28. Drillet G., Lhomme F., De Guibert S., et al. Prolonged thrombocytopenia after CAR T-cell therapy: the role of thrombopoietin receptor agonists. *Blood Adv*. 2023;7(4):537–40. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022008066.
 29. Tezuka Y., Onoda N., Morishima T., et al. Expansion effect of romiplostim on hematopoietic stem and progenitor cells versus thrombopoietin and eltrombopag. *Int J Hematol*. 2024;120(5):575–86. DOI: 10.1007/s12185-024-03853-6.
 30. Corona M., Shouval R., Alarcón A., et al. Management of prolonged cytopenia following CAR T-cell therapy. *Bone Marrow Transpl*. 2022;57(12):1839–41. DOI: 10.1038/S41409-022-01771-X.
 31. Baur R., Jitschin R., Kharboulit S., et al. Thrombopoietin receptor agonists for acquired thrombocytopenia following anti-CD19 CAR-T-cell therapy: A case report. *J Immunother Cancer*. 2021;9(7). DOI: 10.1136/JITC-2021-002721.
 32. Wesson W., Nelson M., Mushtaq M., et al. Eltrombopag Stimulation for Neutrophil and Platelet Recovery Following Axicabtagene Ciloleucel (axi-cel) Therapy in Lymphoma. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):12757–9. DOI: 10.1182/BLOOD-2022-162433.
 33. Mei H., Chen F., Han Y., et al. Chinese expert consensus on the management of chimeric antigen receptor T cell therapy-associated coagulopathy. *Chin Med J*. 2022;135(14):1639–41. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002288.
 34. Jiang H., Mei H., Dong J., et al. Abnormal Coagulation Function in CD19-Targeted CAR-T Therapy. *Blood*. 2017;130(Supplement 1):2607. DOI: 10.1182/lood.V130.suppl_1.2607.2607 ?
 35. Miao L., Zhang Z., Ren Z., et al. Reactions Related to CAR-T Cell Therapy. *Front Immunol*. 2021;12(April). DOI: 10.3389/fimmu.2021.663201.
 36. Li Y.Y., Li P.R., Jiang H.W., et al. CD19 CAR-T treatment for B-lymphoblastic lymphoma complicated with disseminated intravascular coagulation: a case report and literature review. *Zhonghua xueyexue zazhi*. 2024;45(S1):5–11. DOI: 10.3760/cma.j.cn121090-20241202-00523.
 37. Wang Y., Qi K., Cheng H., et al. Coagulation Disorders after Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy: Analysis of 100 Patients with Relapsed and Refractory Hematologic Malignancies: Coagulation Disorders after CAR-T Cell Therapy. *Biol Blood Marrow Transpl*. 2020;26(5):865–75. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.11.027.
 38. Dong R., Wang Y., Lin Y., et al. The correlation factors and prognostic significance of coagulation disorders after chimeric antigen receptor T cell therapy in hematological malignancies: a cohort study. *Ann Transl Med*. 2022;10(18):975–975. DOI: 10.21037/atm-22-3814.
 39. Jiang H., Liu L., Guo T., et al. Improving the safety of CAR-T cell therapy by controlling CRS-related coagulopathy. *Ann Hematol*. 2019;98(7):1721–32. DOI: 10.1007/S00277-019-03685-Z.
 40. Quian-Wen X., Lei X., Min W. Coagulation Disorder and Relevant Factors Analysis after Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy in Hematological Malignancies. *J Clin Transfus Lab Med*. 2021;23(3):364–70. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2587.2021.03.016.

41. Cai L., Wen X., Qiu Z., et al. Characteristics, risk factors and a risk prediction model of tocilizumab-induced hypofibrinogenemia: a retrospective real-world study of inpatients. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2025;26(1):5. DOI: 10.1186/s40360-024-00827-6.
42. Yang H., Ma X., Li X. The diagnosis of DIC: a current overview. *Front Med.* 2025;12. DOI: 10.3389/FMED.2025.1502628/PDF.
43. Hines M.R., Knight T.E., McNerney K.O., et al. Immune Effector Cell-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis-Like Syndrome. *Transpl Cell Ther.* 2023;29(7):438.e1-438.e16. DOI: 10.1016/j.jct.2023.03.006.
44. Yildirim R., Cansu D.Ü., Dinler M., et al. Evaluation of tocilizumab-induced hypofibrinogenemia in rheumatology practice: a retrospective, real-life, single-center experience. *Rheumatol Int.* 2024;44(12):2927–34. DOI: 10.1007/S00296-024-05714-1.
45. Okano T., Inui K., Tada M., et al. Levels of interleukin-1 beta can predict response to tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis: the PETITE (predictors of effectiveness of tocilizumab therapy) study. *Rheumatol Int.* 2016;36(3):349–57. DOI: 10.1007/S00296-015-3379-X.
46. McInnes I.B., Thompson L., Giles J.T., et al. Effect of interleukin-6 receptor blockade on surrogates of vascular risk in rheumatoid arthritis: MEASURE, a randomised, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(4):694–702. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204345.
47. An Q., Ma R., Yuan D., et al. Clinical observation of hypofibrinogenemia induced by the treatment of tocilizumab in rheumatic diseases and exploration of risk factor for hypofibrinogenemia. *Clin Rheumatol.* 2024;43(5):1491–501. DOI: 10.1007/S10067-024-06937-0.
48. He T., Ling J., Yang J. Tocilizumab-induced hypofibrinogenemia in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Sci Rep.* 2023;13(1). DOI: 10.1038/S41598-023-36246-6.
49. Hashmi H., Mirza A.-S., Darwin A., et al. Hypofibrinogenemia in Patients Receiving CD19-Directed Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for Large B Cell Lymphoma: A Single Institution Experience. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2020;26(3):S257–8. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.12.451.
50. Hashmi H., Mirza A.S., Darwin A., et al. Venous thromboembolism associated with CD19-directed CAR T-cell therapy in large B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2020;4(17):4086–90. DOI: 10.1182/BLOODADVANCES.2020002060.
51. Schorr C., Forindez J., Espinoza-Gutierrez M., et al. Thrombotic Events Are Unusual Toxicities of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapies. *Int J Mol Sci.* 2023;24(9):8349. DOI: 10.3390/ijms24098349.
52. Yamasaki-Morita M., Arai Y., Ishihara T., et al. Relative hypercoagulation induced by suppressed fibrinolysis after tisagenlecleucel infusion in malignant lymphoma. *Blood Adv.* 2022;6(14):4216–23. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022007454.
53. Chen L., Ding S., Cheng Y., et al. Application of thromboelastography to predict the severity of bleeding after chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy in patients with hematological malignancy. *Eur J Haematol.* 2024;112(2):257–65. DOI: 10.1111/ejh.14099.

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
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

Костюк Дарья Юрьевна, аспирант отделения реанимации и интенсивной терапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: kostyuk.dash@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3984-3702>

Налбандян Сирануш Ашотовна, анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: siranushik1995@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3009-156X>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 03.09.2025

Принята к печати: 10.09.2025

Information about the authors

Gennadiy M. Galstyan*, Dr. Sci. (Med.), Head of the Resuscitation and Intensive Care Department, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: gengalst@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

Daria Yu. Kostyuk, Postgraduate Student, Resuscitation and Intensive Care Department, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: kostyuk.dash@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3984-3702>

Siranush A. Nalbandyan, Physician, Resuscitation and Intensive Care Department, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: siranushik1995@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3009-156X>

* Corresponding author

Received 20 Aug 2025

Accepted 10 Sep 2025



Памяти
Евгения Александровича
ОСМАНОВА
(22.02.1951–27.08.2025)

27 августа 2025 года скоропостижно ушел из жизни выдающийся ученый в области онкогематологии, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела гематологии и трансплантации костного мозга Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина Евгений Александрович Османов.

В 1974 году Евгений Александрович окончил с отличием 2-й Московский медицинский институт им. Н.И. Пирогова. Свой профессиональный путь в стенах Онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина Евгений Александрович начал в 1978 году и прошел все ступени профессиональной лестницы — от врача-онколога до руководителя отдела гематологии и трансплантации костного мозга.

Евгений Александрович внес огромный вклад в развитие отечественной онкогематологии. Накопленный опыт и энциклопедические знания легли в основу его докторской диссертации на тему «Поражение костного мозга при неходжкинских лимфомах», ученое звание профессора было присвоено в 2008 г. С 1998 г. на протяжении 19 лет Е.А. Османов возглавлял отделение химиотерапии гемобластозов Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН.

Основными направлениями научно-практической деятельности Е.А. Османова было изучение проблем фундаментальной и клинической онкогематологии. Евгений Александрович был главным редактором журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика». Он уделял большое внимание преподавательской деятельности, являлся профессором кафедры онкологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова. Евгений Александрович — не только выдающийся ученый и руководитель, он был мудрым наставником, добрым, внимательным и чутким человеком, умел увлечь своими идеями, заразить рвением к работе и заставить поверить в свои силы. В нем гармонично сочетались удивительная интеллигентность, высокая образованность одновременно с принципиальностью и требовательностью, Евгений Александрович воспитал плеяду талантливых ученых, которые, безусловно, продолжают то беззаветное служение людям и науке, которое отличало профессора Е.А. Османова.

Память об этом удивительном человеке, выдающемся враче и ученом навсегда будет в наших сердцах.



**Памяти
Вениамина Михайловича
ЧЕРНОВА
(17.08.1948–07.08.2025)**

С глубокой скорбью сообщаем, что 7 августа 2025 г. на 77-м году жизни скончался доктор медицинских наук, профессор Вениамин Михайлович Чернов — выдающийся врач, педагог, ученый, человек, обладавший всесторонней профессиональной эрудицией и тонкой душевной организацией.

Вениамин Михайлович начал свою профессиональную деятельность педиатра, детского гематолога, педагога в начале 80-х годов XX века на кафедре факультетской педиатрии 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова на базе Морозовской детской клинической больницы. Он стоял у истоков создания Научно-исследовательского института детской гематологии (ныне ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России — ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России), в котором проработал 35 лет, в том числе на высоких руководящих должностях.

Вениамин Михайлович внес значительный вклад в изучение гемостаза и обмена железа. Благодаря его активному участию был создан первый в стране регистр болезней крови. Вениамин Михайлович был одним из инициаторов создания «Железного клуба» России, а с 2003 по 2005 г. был президентом этого клуба. В 2014 г. был избран президентом Научно-клинического общества специалистов по гемофилии.

Вениамин Михайлович многие годы был ученым секретарем диссертационного совета при ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, а в последующем его членом.

Вениамин Михайлович длительное время являлся заместителем главного редактора журнала «Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии», а затем членом редакционного совета, был непревзойденным редактором и рецензентом.

Вениамин Михайлович на протяжении многих десятилетий работал в редакционной коллегии научного журнала «Гематология и трансфузиология», являлся членом диссертационного совета при ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Профессиональная деятельность Вениамина Михайловича Чернова высоко оценена государственными и отраслевыми наградами — медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени и нагрудным знаком Минздрава России «Отличнику здравоохранения».

Светлая память и самые добрые воспоминания о Вениамине Михайловиче Чернове навсегда останутся в сердцах коллег, учеников, друзей и многочисленных последователей.

ISSN 0234-5730



9 770234 573007