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

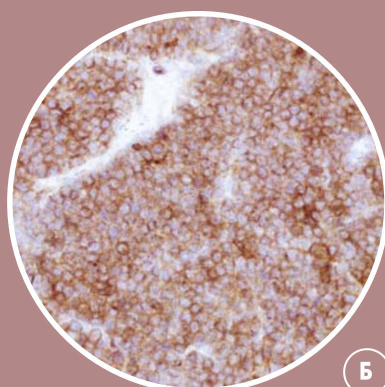
ФГБУ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ГЕМАТОЛОГИИ МИНЗДРАВА РОССИИ
НАЦИОНАЛЬНОЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

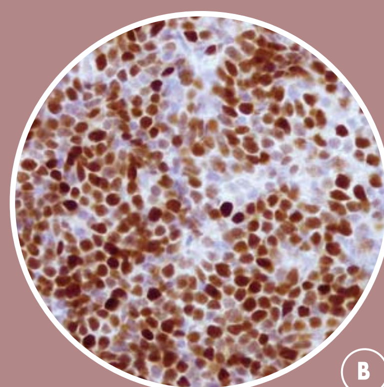
ГЕМАТОЛОГИЯ И ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ

70.4. 2025

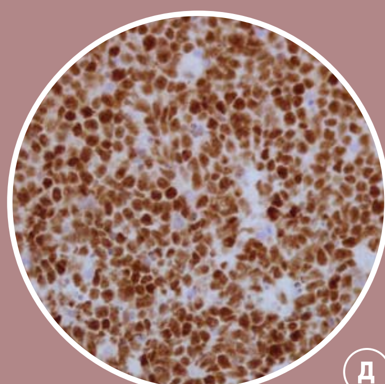
RUSSIAN JOURNAL OF HEMATOLOGY AND TRANSFUSIOLOGY
(GEMATOLOGIYA I TRANSFUSIOLOGIYA)

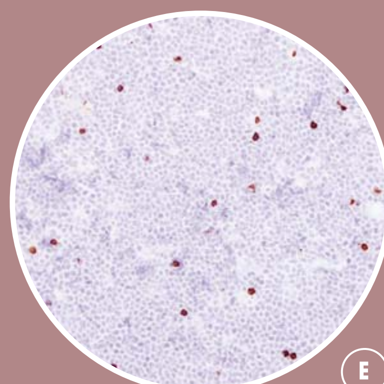

А

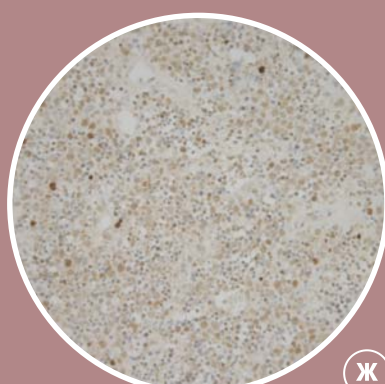

Б

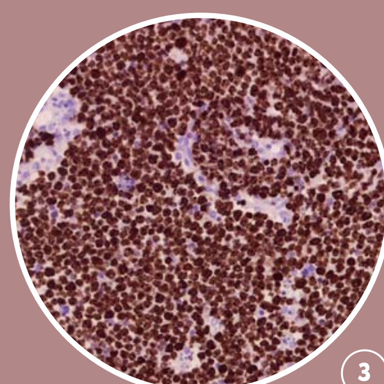

В


Г


Д


Е


Ж


З

А – экспрессия опухолевыми клетками CD20, иммуноферментный метод, х200;
Б – мономорфная экспрессия опухолевыми клетками маркера фолликулярной дифференцировки CD10, иммуноферментный метод, х400;
В – мономорфная экспрессия опухолевыми клетками маркера фолликулярной дифференцировки BCL-6, иммуноферментный метод, х400;
Г – опухолевые клетки EBER-негативны, CISH EBER, х200;
Д – мономорфная интенсивная экспрессия белка c-Myc в более чем 80 % опухолевых клеток, что свидетельствует в пользу реаранжировки MYC, иммуноферментный метод, х400;
Е – крайне немногочисленные мелкие Т-клетки (CD3+), рассеянные среди опухолевого инфильтрата, иммуноферментный метод, х200;
Ж – реакция с антителами к p53 (DO-7): гетерогенная преимущественно слабая ядерная реакция в части опухолевых клеток, присутствуют единичные клетки с гиперэкспрессией – характеристика «дикого» типа белка p53, иммуноферментный метод, х200;
З – индекс пролиферативной активности Ki-67 превышает 95%, иммуноферментный метод, х200.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОПУХОЛЕВОГО ИНФИЛЬТРАТА. Балаянц В.А., Королева Д.А., Ковригина А.М., Звонков Е.Е., Киселев Е.О., Обухова Т.Н., Яцык Г.А. Первичная лимфома Беркитта центральной нервной системы: клиническое наблюдение и обзор литературы. Гематология и трансфузиология. 2025; 70(4):530–541

V КОНГРЕСС
ТРАНСФУЗИОЛОГОВ
РОССИИ

VIII КОНГРЕСС
ГЕМАТОЛОГОВ
РОССИИ

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

- ***Министерство здравоохранения Российской Федерации***
- ***ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации***
- ***ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации***
- ***Национальное гематологическое общество***
- ***Совет НГО по трансфузиологии***
- ***Российское общество детских гематологов и онкологов***
- ***Российское общество онкогематологов***
- ***Национальное общество трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, генной и клеточной терапии***

ПРОВОДЯТ 16–18 АПРЕЛЯ 2026 ГОДА В МОСКВЕ
ОБЪЕДИНЁННЫЙ VIII КОНГРЕСС ГЕМАТОЛОГОВ РОССИИ
И V КОНГРЕСС ТРАНСФУЗИОЛОГОВ РОССИИ

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.

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ КОНГРЕССА:
город Москва, Конгресс-центр Центра международной торговли
(Краснопресненская набережная, д. 12)

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

В Конгрессе примут участие ведущие российские и зарубежные ученые в области гематологии, трансфузиологии, трансплантации костного мозга, клеточной терапии, реаниматологии, клинической микробиологии, клинических и фундаментальных исследований, а также информационных инновационных проектов в области межрегионального сотрудничества и взаимодействия и других приоритетных направлений.

Все зарегистрировавшиеся участники будут обеспечены материалами Конгресса.
Участие не предусматривает регистрационных взносов. Программа секционных заседаний и постерная сессия будут формироваться на основе отбора лучших тезисов экспертным советом Конгресса.

Приглашаем вас и ваших коллег принять участие в работе Конгресса!

ОРГКОМИТЕТ КОНГРЕССА

4.2025 RUSSIAN JOURNAL OF HEMATOLOGY AND TRANSFUSIOLOGY
(GEMATOLOGIYA I TRANSFUSIOLOGIYA)
ГЕМАТОЛОГИЯ И ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ

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@htjournal.ru

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

Дизайн Канивченко Л. Е.

Формат 230х297 мм
Тираж 1000 экз.
Выход в свет: 25.12.2025

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.pressa-rf.ru
Подписка на электронную версию журнала: elibrary.ru
Журнал открыт для ознакомления на сайте https://www.htjournal.ru/

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

Гематология и трансфузиология. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i Transfuziologiya) 2025. Т. 70. №4, 411–542

ЖУРНАЛ ОСНОВАН В 1956 ГОДУ

Цели и задачи журнала

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

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

4.2025 ГЕМАТОЛОГИЯ И ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ
(GEMATOLOGIYA I TRANSFUSIOLOGIYA)
RUSSIAN JOURNAL OF
HEMATOLOGY AND TRANSFUSIOLOGY

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 Zykovskiy proezd, 4

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

Frequency: quarterly
DOI Prefix: 10.35754

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

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

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

Design by Kanivchenko L. E.

Format 230x297 mm
Printed copies 1000
Publication: 25.12.2025

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, bldng 5, of. 2.4, Moscow, 115114, Russia
https://neicon.ru/

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

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

Гематология и трансфузиология.
Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i Transfuziologiya)
2025. Vol. 70. No. 4, 411–542

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.

Оригинальные статьи

Original articles

https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-4-418-428

ПРИМЕНЕНИЕ АКАДЕМИЧЕСКИХ Т-ЛИМФОЦИТОВ С ХИМЕРНЫМ АНТИГЕННЫМ РЕЦЕПТОРОМ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВОМ / РЕФРАКТЕРНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ОСТРОГО В-ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА/ЛИМФОМЫ

Алешина О.А.[1*], Котова Е.С.[1], Галстян Г.М.[1], Налбандян С.А.[1], Масчан М.А.[2], Боголюбова А.В.[1], Иванова Н.О.[1], Сердюк Я.В.[1], Баракова Д.А.[1], Теляшов М.А.[1], Першин Д.Е.[2], Малахова Е.А.[2], Казаченок А.С.[2], Музалевский Я.О.[2], Кузьмина Л.А.[1], Троицкая В.В.[1], Паровичникова Е.Н.[1]

[1] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация
[2] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Долгосрочные показатели выживаемости у больных с рефрактерным течением / рецидивом острых В-лимфобластных лейкозов/лимфом (Р/Р В-ОЛЛ/ЛБЛ) остаются неудовлетворительными. Терапия Т-лимфоцитами с химерным антигенным рецептором (Chimeric Antigen Receptor T-Cells, CAR T) является новой опцией лечения этих больных.
Цель: оценить эффективность анти-CD19 и анти-CD19/22 CAR Т-клеточной терапии у 8 взрослых больных с Р/Р В-ОЛЛ/ЛБЛ.
Материалы и методы. В период с 1.01.2020 по 1.07.2024 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в пилотном исследовании «NRCH-CAR T-2020» в рамках «госпитального исключения» была проведена анти-CD19/анти-CD19/22 CAR Т-клеточная терапия у 8 взрослых больных с Р/Р В-ОЛЛ/ЛБЛ. Медиана возраста — 28 (19–37) лет. Соотношение мужчин и женщин 5:3. Медиана линий предшествующей терапии — 3 (2–7). У всех больных проводили лейкоцитаферез и лимфодеплецию флударабином (120 мг/м^2) и циклофосфамидом (750 мг/м^2) с –5 по –2 дни терапии. Профилактику синдрома высвобождения цитокинов (СВЦ) выполняли тоцилизумабом в день 0 перед введением CAR Т-лимфоцитов.
Результаты. У 8 больных было выполнено 11 введений академических анти-CD19 и анти-CD19/22 CAR Т-лимфоцитов. Шести больным были введены анти-CD19 CAR Т-клетки, двум больным — анти-CD19/CD22 CAR Т-клетки. У 6 больных была выполнена инфузия аутологичных CAR Т-клеток, у 2 больных — аллогенных CAR Т-клеток. Медиана введенных CAR Т-лимфоцитов — 0,625 (0,1–2,5) × 10^6 CAR$^+$ клеток/кг. Иммунные осложнения отмечены у 3 (37,5%) из 8 больных: СВЦ — у 2, с иммунными клетками ассоциированный нейротоксический синдром (ИКАНС) 3 степени и СВЦ 1-й степени — у 1 больного. У всех больных после введения CAR Т-клеток на 28-й день была достигнута полная ремиссия. Медиана периода наблюдения за больными составила 12 (2–42) мес. От рецидива и прогрессии В-ОЛЛ/ЛБЛ умерли 3 (37,5 %) больных. Под наблюдением находятся 5 (62,5 %) больных. Из них у 3 больных в полной ремиссии после CAR Т-терапии была выполнена трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).
Заключение. CAR Т-клеточная терапия является перспективным методом лечения больных с Р/Р В-ОЛЛ. Выполнение алло-ТГСК после CAR Т-клеточной терапии позволило достичь хороших результатов долгосрочной выживаемости.

Ключевые слова: острый В-лимфобластный лейкоз/лимфома, CAR-T, взрослые, СВЦ, ИКАНС

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа не имела спонсорской поддержки.

Для цитирования: Алешина О.А., Котова Е.С., Галстян Г.М., Налбандян С.А., Масчан М.А., Боголюбова А.В., Иванова Н.О., Сердюк Я.В., Баракова Д.А., Теляшов М.А., Першин Д.Е., Малахова Е.А., Казаченок А.С., Музалевский Я.О., Кузьмина Л.А., Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н. Применение академических Т-лимфоцитов с химерным антигенным рецептором у взрослых больных с рецидивом / рефрактерным течением острого В-лимфобластного лейкоза/лимфомы. Гематология и трансфузиология. 2025; 70(4):418–428. https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-4-418-428

USING ACADEMIC CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR T-CELLS IN ADULT PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY ACUTE B-LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA/LYMPHOMA

Aleshina O.A.[1*], Kotova E.S.[1], Galstyan G.M.[1], Nalbandyan S.A.[1], Maschan M.A.[2], Bogolyubova A.V.[1], Ivanova N.O.[1], Serdyuk Ya.V.[1], Barakova D.A.[1], Telyashov M.A.[1], Pershin D.E.[2], Malakhova E.A.[2], Kazachenok A.S.[2], Muzalevsky Ya.O.[2], Kuzmina L.A.[1], Troitskaya V.V.[1], Parovichnikova E.N.[1]

[1] National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation
[2] Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, 117997, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Long-term survival rates in patients with refractory/relapsed acute B-lymphoblastic leukemia/lymphoma (r/r B-ALL/LBL) remain extremely poor. The introduction of Chimeric Antigen Receptor T-cell (CAR T) therapy into clinical practice offers a new promising treatment option for this group of patients.
Aim: to evaluate the efficacy of anti-CD19 and anti-CD19/22 CAR T-cell therapy in 8 adult patients with r/r B-ALL/LBL.
Materials and methods. Between January 1, 2020 and July 1, 2024, as part of the NRCH-CAR T-2020 pilot study the National Medical Research Center for Hematology conducted anti-CD19/anti-CD19/22 CAR T cell therapy for 8 adult patients with refractory B-ALL/LBL under the hospital exemption rule. The median age was 28 (19–37) years. The male to female ratio was 5:3. The median number of previous treatment lines was 3 (2–7). All patients underwent leukocytapheresis and lymphodepletion with fludarabine (120 mg/m^2) and cyclophosphamide (750 mg/m^2) on days –5 to –2 of therapy. Cytokine release syndrome (CRS) prophylaxis was administered with tocilizumab on day 0 before CAR-T lymphocyte administration.
Results. 8 patients with r/r B-ALL underwent 11 infusions of academic anti-CD19 and anti-CD19/22 CART-lymphocytes. Six patients were infused with anti-CD19 CAR T-cells, 2 patients with anti-CD19/CD22 CAR T-cells. Six patients underwent infusion of autologous CAR T-cells, and 2 patients with allogeneic CAR T-cells. The median of infused CAR T-lymphocytes was 0.625 (0.1–2.5) × 10^6 CAR$^+$ cells/kg. Immune complications were noted in 3 of 8 patients (37.5 %): CRS in 2 patients, ICANS (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome) grade 3, and CRS grade 1 in 1 patient. All patients achieved complete remission by day 28 after CAR T-therapy. The median follow-up period was 12 months (2–42 months). Three patients (37.5 %) died from B-ALL/LBL relapse or progression. Five patients (62.5 %) are under observation. Three of these patients, who achieved complete remission after CAR T therapy, underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT).
Conclusion. CAR T-cell therapy is a promising treatment option for patients with r/r B-ALL. Allo-HSCT after CAR T likely resulted in optimistic long-term survival outcomes.

Keywords: acute B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, CAR-T, adults, CRS, ICANS
Conflict of Interest: The authors declare that there is no conflict of interest.
Financial disclosure: the study had no sponsorship.
For citation: Aleshina O.A., Kotova E.S., Galstyan G.M., Nalbandyan S.A., Maschan M.A., Bogolyubova A.V., Ivanova N.O., Serdyuk Ya.V., Barakova D.A., Telyashov M.A., Pershin D.E., Malakhova E.A., Kazachenok A.S., Muzalevsky Ya.O., Kuzmina L.A., Troitskaya V.V., Parovichnikova E.N. Using academic chimeric antigen receptor T-cells in adult patients with relapsed/refractory acute B-lymphoblastic leukemia/lymphoma. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2025; 70(4):418–428 (in Russian). https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-4-418-428

Введение

За последние десятилетия показатель общей выживаемости у взрослых больных острым В-лимфобластным лейкозом/лимфомой (В-ОЛЛ/ЛБЛ) увеличился с 24 до 66 % [1]. Достичь подобных результатов у этой группы больных стало возможным благодаря расширившимся представлениям о молекулярно-цитогенетических особенностях лейкемии, применению современных лабораторно-инструментальных методов диагностики заболевания как в дебюте, так и при оценке минимальной остаточной болезни (МОБ), внедрению в клиническую практику таргетных препаратов и иммунотерапии. Несмотря на это, рецидив В-ОЛЛ/ЛБЛ у взрослых больных развивается в 30–60 % случаев [2]. Одной из эффективных терапевтических опций лечения больных с рецидивирующим/рефрактерным течением (Р/Р) В-ОЛЛ является применение Т-лимфоцитов с химерным антигенным рецептором (Chimeric Antigen Receptor T-Cells, CAR T) [3]. В клинической практике применяют как индустриальные CAR Т-клеточные продукты (анти-CD19), так и «академические» (специфичные к различным антигенам В-клеток, включая CD19, CD22, CD20 или их комбинации). Получены обнадеживающие результаты лечения Р/Р В-ОЛЛ/ЛБЛ (табл. 1).

Текущие исследования применения CAR Т-клеточной терапии при Р/Р В-ОЛЛ/ЛБЛ направлены на преодоление таких ограничений терапии, как потеря мишени (антиген-негативный рецидив) и непродолжительная персистенция CAR Т-клеток в организме [6–8]. Эти ограничения можно попытаться решить комбинацией мишеней; соответственно, для предотвращения «ускользания» опухолевых клеток разрабатываются бивалентные конструкции, нацеленные одновременно на два антигена В-клеток, например CD19 и CD22. Такой подход является безопасным и эффективным [9, 10].

Представлены данные метаанализа [11] применения CAR Т-клеточной терапии при Р/Р В-ОЛЛ/ЛБЛ как у взрослых, так и у детей, которые включили 29 исследований с общим размером выборки 1367 участников. Возраст больных на момент включения составил 14,2 (0–30,4) года. Медиана продолжительности исследования составила 23,5 (от 1 до 60) месяца. В большинстве исследований использовали анти-CD19 CAR Т-клетки (25/29, 86,2 %), в двух исследованиях сообщалось о применении анти-CD22 (6,9 %), а в двух — анти-CD19/22 (6,9 %). Доза CAR Т-клеток в этих исследованиях составила $1{\times}10^6$ CAR$^+$ клеток/кг, хотя в трех исследованиях сообщалось о дозах всего лишь $0{,}2{\times}10^6$ CAR$^+$ клеток/кг, а в одном — до $10{\times}10^6$ CAR$^+$ клеток/кг. По данным этого метаанализа частота достижения МОБ-негативной ремиссии составила 70 % (95 % доверительный интервал (ДИ) [0,61–0,78 %]).

Данные другого метаанализа, в который были включены больные различными В-клеточными CD19-позитивными В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями (n = 3421) из 46 исследований (включались исследования, в которых приняли

Таблица 1. Эффективность и безопасность анти-CD19 CAR Т-клеточной терапии Р/Р В-ОЛЛ/ЛБЛ в рамках регистрационных клинических исследований
Table 1. *Efficacy and safety of anti-CD19 CAR T therapy in R/R B-ALL in registration clinical trials*

Исследование *Clinical trial*	Зарегистрированный FDA препарат *FDA-registered drug*	Когорта *Cohort*	Эффективность *Efficacy*	Осложнения *Complications*
NCT02435849 [4]	**Тисагенлеклейсел** *Tisagenlecleucel*	**Дети и молодые взрослые с Р/Р В-ОЛЛ** *Children and young adults with R/R B-ALL*	**ПО 81 %, МОБ нег 95 %, ОВ 76 % (12 мес.), БСВ 50 % (12 мес.)** *CR 81 %, MRD neg 95 %, OS 76 % (12 mo), EFS 50 % (12 mo)*	**СВЦ 77 %, СВЦ ≥ 3-й степени 47 %, ИКАНС 40 % ИКАНС ≥ 3-й степени 13 %** *CRS 77 %, CRS ≥ 3 grade 47 %, ICANS 40 %, ICANS ≥ 3 grade 13 %*
NCT026140661 [3]	**Брексукабтаген аутолейсел** *Brexucabtagene autoleucel*	**Взрослые с Р/Р В-ОЛЛ** *Adults with R/R B-ALL*	**ПО 70,9 %, МОБ нег 97 %, медиана ОВ 18,2 мес., медиана БРВ 14,6 мес.** *CR 70.9 %, MRD neg 97 %, median OS 18.2 mo, median RFS 14.6 mo*	**СВЦ 89 %, СВЦ ≥ 3-й степени 24 %, ИКАНС 60 %, ИКАНС ≥ 3-й степени 25 %** *CRS 89 %, CRS ≥ 3 grade 24 %, ICANS 60 %, ICANS ≥ 3 grade 25 %*
NCT02614066 [5]	**Обекабтаген аутолейсел** *Obecabtagene autoleucel*	**Взрослые с Р/Р В-ОЛЛ** *Adults with R/R B-ALL*	**ПО 77 %, медиана ОВ 15,6 мес., медиана БСВ 11,9 мес.** *CR 77 %, median OS 15.6 mo, median EFS 11.9 mo*	**СВЦ ≥ 3-й степени 2,4 %, ИКАНС ≥ 3-й степени 7,1 %** *CRS ≥ 3 grade 2.4 %, ICANS 3 grade 7.1 %*

Примечания: FDA — Food and Drug Administration, Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств; Р/Р — рефрактерность/рецидив; В-ОЛЛ — острый В-лимфобластный лейкоз; ПО — полный ответ; МОБ нег — минимальная остаточная болезнь не выявляется; ОВ — общая выживаемость; БСВ — бессобытийная выживаемость; БРВ — безрецидивная выживаемость; СВЦ — синдром высвобождения цитокинов; ИКАНС — иммунными клетками ассоциированный нейротоксический синдром.

Notes: FDA — Food and Drug Administration; R/R — refractory/relapse; B-ALL — acute B-lymphoblastic leukemia; CR — complete response; MRD neg — minimal residual disease is not detected; OS — overall survival; EFS — event-free survival; RFS — relapse-free survival; CRS — cytokine release syndrome; ICANS — Immune effector cell-associated neurotoxicity; mo — month.

участие 10 больных или более), также показали высокую частоту достижения МОБ-негативной ремиссии при Р/Р В-ОЛЛ/ЛБЛ [12]. Частота достижения полной ремиссии составила 80% (95% ДИ [66–89%], I^2: 64%), МОБ-негативной ремиссии — 73% (95% ДИ [60–83%], I^2: 77%), общая выживаемость в течение 1 года составила 57% (95% ДИ [45–68%], I^2: 67%). В этом же исследовании было показано, что частота полного ответа при неходжкинских лимфомах меньше и составила 51% (95% ДИ [45–57%], I^2: 75%), а выживаемость в течение 12 месяцев — 59% (95% ДИ [46–72%], I^2: 92%).

Таким образом, применение CAR Т-клеточной терапии для лечения Р/Р В-ОЛЛ/ЛБЛ является перспективным методом, учитывая, что двухлетняя выживаемость при лечении по существующим стандартным методам в таких ситуациях не превышает 20% [13]. В настоящее время в клинической практике применяют как индустриальные, так и «академические» анти-CD19 CAR Т-клеточные продукты [14]. Профиль эффективности и токсичности у разных препаратов в целом сопоставим [6, 7, 14].

В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России анти-CD19/анти-CD19/22 CAR Т-клеточную терапию начали применять с 2020 г. Сначала клеточный продукт производился в ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» Минздрава России. В 2023 г. стало возможным применение разработанного в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России анти-CD19 CAR Т-клеточного продукта для лечения взрослых больных с Р/Р В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями [15].

Цель настоящей работы — оценить эффективность анти-CD19 и анти-CD19/22 CAR Т-клеточной терапии у 8 взрослых больных с Р/Р В-ОЛЛ/ЛБЛ.

Материалы и методы

В рамках пилотного исследования «NRCH-CAR T-2020», одобренного локальным этическим комитетом (протокол № 146 от 25.11.2019), с 2020 по 2024 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в рамках «госпитального исключения» была проведена анти-CD19 и анти-CD19/22 CAR Т-клеточная терапия у 8 взрослых больных с Р/Р В-ОЛЛ/ЛБЛ, которые не имели альтернативных вариантов эффективного и безопасного лечения. Медиана возраста была 28 (19–37) лет. Соотношение мужчин и женщин составило 5:3. В исследование были включены 2 больных с *BCR::ABL1*-позитивным В-ОЛЛ: у одного больного был изолированный нейрорецидив, у второго — комбинированный рецидив (персистенция молекулярного транскрипта и экстрамедуллярное вовлечение кожи, желудка). Кроме того, CAR Т-клеточная терапия была выполнена 6 больным с *BCR::ABL1*-негативным В-ОЛЛ/ЛБЛ: 2 больных с первично-рефрактерным течением заболевания (у одно больного в костном мозге бластные клетки составили 24%, у другого — персистенция МОБ после 1 курса иммунотерапии), у 2 больных было только экстрамедуллярное поражение (у 1 больного — мягкотканное образование верхней трети правого бедра, у второй — поражение матки с придатками, мочевого пузыря, прямой кишки, параректальной клетчатки, мочеточника, молочных желез), у одного больного был диагностирован комбинированный рецидив (персистенция МОБ и поражение костей свода черепа) и у одного больного — костномозговой рецидив (в миелограмме 92% бластных клеток). Медиана линий предшествующей терапии у больных, включенных в анализ, составила 3 (2–7). Все больные при верификации диагноза в качестве первой линии терапии получали стандартные химиотерапевтические программы лечения. При развитии рецидива заболевания больным проводили разные противорецидивные курсы: 5 больных получили терапию блинатумомабом, 1 — ритуксимабом, 1 — инотузумабом озогамицином, двое — ингибиторами тирозинкиназ 1–2-го поколений. Кроме этого, у 4 больных была выполнена трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), и одному больному ранее уже проводили анти-CD19 CAR Т-клеточную терапию.

Всем больным после подписания информированного согласия проводили лейкоцитаферез, далее лимфодеплецию по программе флударабин (120 мг/м^2) и циклофосфамид (750 мг/м^2) с –5 по –2 дни терапии. Профилактику синдрома высвобождения цитокинов (СВЦ) проводили тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг. Введение препарата осуществлялось в течение 1 часа в день 0 перед введением CAR Т-лимфоцитов. Инфузию анти-CD19 или анти-CD19/22 CAR Т-клеточных продуктов в первую неделю наблюдения проводили в отделении реанимации и интенсивной терапии. В июне 2025 г. выполнили оценку эффективности и безопасности применения CAR Т-клеточной терапии.

Результаты

В период с 1.01.2020 г. по 1.07.2024 г. 8 больным с Р/Р В-ОЛЛ было выполнено введение академических анти-CD19 и анти-CD19/22 CAR Т-лимфоцитов. Шестерым больным были введены анти-CD19 CAR Т-лимфоциты, двум — анти-CD19/CD22 CAR Т-лимфоциты. Шестерым (75%) больным была выполнена инфузия аутологичных CAR Т-клеток, двоим (25%) больным, перенесшим алло-ТГКС, — аллогенных CAR Т-клеток, которые были произведены из Т-клеток доноров гемопоэтических стволовых клеток, при этом у всех больных была 100% донорская химера. Медиана введенных CAR Т-лимфоцитов составила $0{,}625 \times 10^6$ ($(0{,}1–2{,}5) \times 10^6$) CAR$^+$ клеток/кг. У всех больных после введения CAR Т-клеток на 28-й день была достигнута полная ремиссия, в том числе МОБ-негативная ремиссия. Иммунные осложнения были отмечены у 3 (37,5%) из 8 больных:

СВЦ — в 25 % случаев (СВЦ 2-й степени — у 1 больного, СВЦ 3-й степени — у 1), с иммунными клетками ассоциированный нейротоксический синдром (ИКАНС) 3-й степени в сочетании с СВЦ 1-й степени — у 1 (12,5 %) больного. Для лечения СВЦ 1-й степени у больного с комбинированным рецидивом (персистенция МОБ и поражение костей свода черепа) после алло-ТГСК применили тоцилизумаб; у больного с костномозговым рецидивом, у которого перед введением CAR T-клеток было 92 % бластных клеток в костном мозге, для лечения СВЦ 3-й степени выполнили введения тоцилизумаба и применили экстракорпоральную сорбцию цитокинов. Для лечения ИКАНС 3-й степени и СВЦ 1-й степени у больного с изолированным нейрорецидивом *BCR::ABL1*-позитивного В-ОЛЛ была использована терапия дексаметазоном. У всех больных иммунные реакции после введения CAR T-клеток были купированы. Не было ни одного летального исхода от осложнений CAR T-клеточной терапии. Ни у одного больного, которому было выполнено введение аллогенных CAR T-клеточных продуктов, не было отмечено проявлений реакции «трансплантат против хозяина».

Медиана периода наблюдения за больными составила 12 (2–42) мес. От рецидива и/или прогрессии основного заболевания умерли 3 (37,5 %) из 8 больных — у всех развился рецидив с медианой 2 мес. после терапии. Под наблюдением находятся 5 (62,5 %) больных. Трем из 5 больных в полной ремиссии с медианой наблюдения 2 месяца после CAR T-клеточной терапии была выполнена алло-ТГСК. Двум больным с *BCR::ABL1*-позитивным В-ОЛЛ повторную алло-ТГСК не выполняли: одному с учетом изолированной нейролейкемии, у второго больного из-за противопоказания (цирроз печени). Оба этих больных после введения анти-CD19 CAR T-клеточного продукта не получают терапию ингибиторами тирозинкиназ. Характеристика больных, которые получили CAR T-лимфоциты с различными костимулирующими доменами, приведена в таблицах 2 и 3.

Обсуждение

CAR T-клеточная терапия является перспективным методом лечения Р/Р В-ОЛЛ/ЛБЛ. Согласно данным опубликованных исследований показатели долгосрочной выживаемости сопоставимы с данными, которые были получены в представленном анализе [4, 5]. Несмотря на оптимистичные данные применения CAR T-клеточной терапии у больных с Р/Р В-ОЛЛ/ЛБЛ, у части из них не удается достичь ремиссию заболевания, а у некоторых развиваются рецидивы заболевания после этой терапии. В исследовании X. Zhang и соавт. [6], в которое были включены 254 больных с Р/Р В-ОЛЛ/ЛБЛ, получивших CD19 CAR T-клетки, выявлены факторы, ассоциированные с худшими показателями долгосрочной выживаемости: женский пол, наличие более 20 % бластных клеток в костном мозге, наличие мутации *TP53* и комплексных нарушений кариотипа, предшествующая терапия блинатумомабом [6]. Исследовательскими группами было установлено, что последующая анти-CD19 CAR T-клеточная терапия менее эффективна только у тех больных, которые не достигли полной ремиссии заболевания при лечении блинатумомабом [16]. V. Ceolin и соавт. [17] показали, что предшествующая терапия как инотузумабом озогамицином, так и инотузумабом озогамицином и блинатумомабом не ассоциирована с худшим ответом на анти-CD19 CAR T-клеточную терапию. В настоящем исследовании, несмотря на небольшую группу больных, также не установлено значимых различий между предшествующей иммунотерапией и частотой достижения ремиссии при проведении анти-CD19, анти-CD19/CD22 CAR T-клеточной терапии у больных с Р/Р В-ОЛЛ/ЛБЛ, несмотря на то что выборка больных очень небольшая [18].

Установлено, что вероятность развития тяжелых иммунных осложнений (СВЦ 3–4-й степеней и ИКАНС 3–4-й степеней) выше у больных, у которых в миелограмме было более 5 % бластных клеток [6]. В настоящем исследовании у одного больного, у которого в костном мозге было 92 % бластных клеток, развился СВЦ 3-й степени; у другого же больного СВЦ не было, несмотря на то что у него в миелограмме было 24 % бластных клеток [19]. У больных с МОБ, вовлечением костей свода черепа и нейролейкемией было отмечено развитие СВЦ 2-й степени и сочетание СВЦ 1 степени и ИКАНС 3-й степени соответственно.

Известно, что выполнение алло-ТГСК как у взрослых, так и у педиатрических больных с Р/Р В-ОЛЛ/ЛБЛ после анти-CD19 CAR T-клеточной терапии значимо улучшило показатели общей и безрецидивной выживаемости [6, 20]. Нерешенным остается вопрос о необходимости выполнения алло-ТГСК у больных с изолированной нейролейкемией и экстрамедуллярным поражением без вовлечения костного мозга. Кроме того, не определен оптимальный временной интервал выполнения алло-ТГСК у больных, получивших CAR T-клеточную терапию. В рамках настоящего исследования выполнение алло-ТГСК было запланировано в течение 2 месяцев от момента достижения ремиссии после проведения анти-CD19 CAR T-клеточной терапии. Такие сроки были определены с учетом полученных данных о развитии рецидива заболевания у больных, которым в течение первых двух месяцев после введения CAR T-лимфоцитов не была выполнена алло-ТГСК. В первой когорте взрослых больных В-ОЛЛ, которым была выполнена CAR T-клеточная терапия, была показана возможность достижения ремиссии тогда, когда другие методы терапии уже не оказывали эффекта. Однако развивающаяся токсичность и рецидивы заболеваний после CAR T-клеточной терапии являются новым вызовом для гематологов, биологов и всей мультидисциплинарной команды врачей, которые занимаются внедрением данной терапии в реальную клиническую практику.

Таблица 2. Данные больных, которым проводили CAR T-клеточную терапию (4-1BB домен)
Table 2. *Data of the CAR T-cell treated patients (4-1BB domain)*

Характеристики больных *Patient characteristics*	Больной № 1 *Patient № 1*	Больной № 2 *Patient № 2*	Больной № 3 *Patient № 3*	Больной № 4 *Patient № 4*
Пол / *Sex*	**Мужской** / *Male*	**Женский** / *Female*	**Женский** / *Female*	**Мужской** / *Male*
Возраст, годы *Age, years*	19	21	33	32
Число линий терапии *Number of therapy lines*	4	7	2	6
Предшествующая иммунотерапия *Previous immunotherapy*	**Блинатумомаб** *Blinatumomab*	**Блинатумомаб и анти-CD19 CAR-T** *Blinatumomab and anti-CD19 CAR-T*	-	**Блинатумомаб** *Blinatumomab*
Предшествующая алло-ТГСК и CAR T терапия *Previous allo-HSCT and CAR T-therapy*	-	**Родственная HLA-идентичная** *HLA-identical related*	-	**Родственная HLA-гаплоидентичная** *HLA-haploidentical related*
Показание к CAR T-клеточной терапии *Indication for CAR T-cell therapy*	**Костномозговой рецидив Ph-нег B-ОЛЛ** *Bone marrow relapse Ph- B-ALL*	**Экстрамедуллярный рецидив Ph-нег B-ЛБЛ** *Extramedullary relapse of Ph-BCL*	**Экстрамедуллярный рецидив Ph-нег B-ЛБЛ** *Extramedullary relapse of Ph- BCL*	**Нейролейкемия, Ph-поз B-ОЛЛ** *Neuroleukemia Ph+ B-ALL*
CAR T	**Аутоанти-CD19/CD22** *Autoanti-CD19/CD22*	**Аутоанти-CD19/CD22** *Autoanti-CD19/CD22*	**Аутоанти-CD19** *Autoanti-CD19*	**Аллоанти-CD19** *Alloanti-CD19*
Количество CAR T-клеток, 10^6/кг *Number of CAR T cells, 10^6/kg*	0,2	0,75	0,2 / 0,8	0,5
Степень СВЦ, лечение *CRS grade, treatment*	**3, ТЦЗ, сорбция цитокинов** *3, TCZ, cytokine sorption*	**Нет** / *No*	**Нет** / *No*	1
Степень ИКАНС, лечение *ICANS grade, treatment*	**Нет** / *No*	**Нет** / *No*	**Нет** / *No*	**3 Дексаметазон** *3, Dexamethasone*
Алло-ТГСК после CAR T *Allo-HSCT after CAR T*	**Родственная HLA-гаплоидентичная** *HLA-haploidentical related*	**Родственная HLA-гаплоидентичная** *HLA-haploidentical related*	**Нет** / *No*	**Нет** / *No*
Продолжительность ПР, мес. *Duration of CR, mo*	2,5	2	1,5	42
Настоящий статус *Current status*	**Рецидив — умер** *Relapse — death*	**Рецидив — умер** *Relapse — death*	**Рецидив — умер** *Relapse — death*	**Жив** *Alive*

Примечания: CAR T — Т-лимфоциты с химерным антигенным рецептором; СВЦ — синдром высвобождения цитокинов; ИКАНС — с иммунными клетками ассоциированный нейротоксический синдром; алло-ТГКС — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; ПР — полная ремиссия; HLA — главный комплекс гистосовместимости; Ph — филадельфийская хромосома; Ph-пол — Ph-позитивный B-ОЛЛ; Ph-нег — Ph-негативный B-ОЛЛ; B-ОЛЛ — острый B-лимфобластный лейкоз; B-ЛБЛ — B-лимфобластная лимфома; ИТК — ингибитор тирозинкиназ; МОБ-поз — позитивная минимальная остаточная болезнь; ТЦЗ — тоцилизумаб.

Notes: CAR T — Chimeric Antigen Receptor T-cell; CRS — cytokine release syndrome; ICANS — Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; Allo-HSCT — allogeneic stem cell transplantation; CR — complete remission; HLA — human leukocyte antigen; Ph — Philadelphia chromosome; Ph-pos — Ph-positive B-ALL; Ph-neg — Ph-negative B-ALL; B-ALL — B-cell acute lymphoblastic leukemia; BCL — B-cell lymphoblastic lymphoma; ITK — tyrosine kinase inhibitor; MRD pos — minimal residual disease is detected; TCZ — tocilizumab.

Таблица 3. Данные больных, которым проводили CAR T-клеточную терапию (CD28 домен)
Table 3. *Data of the CAR T-cell treated patients (CD28 domain)*

Характеристики больных *Patient characteristics*	Больной № 5 *Patient № 5*	Больной № 6 *Patient № 6*	Больной № 7 *Patient № 7*	Больной № 8 *Patient № 8*
Пол / *Sex*	**Мужской** / *Male*	**Мужской** / *Male*	**Мужской** / *Male*	**Женский** / *Female*
Возраст, годы *Age, years*	19	37	33	32
Число линий терапии *Number of therapy lines*	2	6	2	6
Предшествующая иммунотерапия *Previous immunotherapy*	**Блинатумомаб** *Blinatumomab*	**Блинатумомаб, ИТК** *Blinatumomab, ITK*	**Ритуксимаб** *Rituximab*	**Инотузумаб озогамицин** *Inotuzumab ozogamicin*
Предшествующая алло-ТГСК и CAR T-терапия *Previous allo-HSCT and CAR T therapy*	**Родственная HLA-гаплоидентичная** *Related HLA-haploidentical*	**Неродственная HLA-идентичная** *Unrelated HLA-identical*	-	-
Показание к CAR T-клеточной терапии *Indication for CAR T-cell therapy*	**МОБ-поз, поражение костей свода черепа при Ph-нег В-ОЛЛ** *MRD pos, cranial vault bone lesions with Ph-neg B-ALL*	**МОБ-поз, поражение кожи, желудка Ph-поз В-ОЛЛ** *MRD pos, skin and stomach lesions Ph-pos B-ALL*	**Рефрактерный Ph-нег В-ОЛЛ** *Refractory Ph-neg B-ALL*	**Рефрактерный Ph-нег В-ОЛЛ** *Refractory Ph-neg B-ALL*
CAR T	**Аллоанти-CD19** *Alloanti-CD19*	**Аутоанти-CD19** *Autoanti-CD19*	**Аутоанти-CD19** *Autoanti-CD19*	**Аутоанти-CD19** *Autoanti-CD19*
Количество CAR T-клеток, 10^6/кг *Number of CAR T cells, 10^6/kg*	0,15	0,5	0,5; 2	0,5; 2
Степень СВЦ, лечение *CRS grade, treatment*	**2, ТЦЗ** *2, TCZ*	**Нет** / *No*	**Нет** / *No*	**Нет** / *No*
Степень ИКАНС, лечение *ICANS grade, treatment*	**Нет** / *No*	**Нет** / *No*	**Нет** / *No*	**Нет** / *No*
Алло-ТГСК после CAR T *Allo-HSCT after CAR T*	**Родственная HLA-гаплоидентичная** *Related HLA-haploidentical*	**Нет** / *No*	**Родственная HLA-гаплоидентичная** *Related HLA-haploidentical*	**Родственная HLA-идентичная** *Related HLA-identical*
Продолжительность ПР, мес. *Duration of CR, mo*	24	23	15	12
Настоящий статус *Current status*	**Жив** / *Alive*	**Жив** / *Alive*	**Жив** / *Alive*	**Жив** / *Alive*

Примечания: CAR-T — Т-лимфоциты с химерным антигенным рецептором; СВЦ — синдром высвобождения цитокинов; ИКАНС — с иммунными клетками ассоциированный нейротоксический синдром; алло-ТГКС — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; ПР — полная ремиссия; HLA — главный комплекс гистосовместимости; Ph — филадельфийская хромосома; Ph-пол — Ph-позитивный В-ОЛЛ; Ph-нег — Ph-негативный В-ОЛЛ; В-ОЛЛ — острый В-лимфобластный лейкоз; В-ЛБЛ — В-лимфобластная лимфома; ИТК — ингибитор тирозинкиназ; МОБ поз — позитивная минимальная остаточная болезнь; ТЦЗ — тоцилизумаб.

Notes: CAR-T — Chimeric Antigen Receptor T-cell; CRS — cytokine release syndrome; ICANS — Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; Allo-HSCT — allogeneic stem cell transplantation; CR — complete remission; HLA — human leukocyte antigen; Ph — Philadelphia chromosome; Ph-pos — Ph-positive B-ALL; Ph-neg — Ph-negative B-ALL; B-ALL — B-cell acute lymphoblastic leukemia; BCL — B-cell lymphoblastic lymphoma; ITK — tyrosine kinase inhibitor; MRD pos — minimal residual disease is detected; TCZ — tocilizumab.

Литература

1. Jabbour E., Short N.J., Jain N., et al. The evolution of acute lymphoblastic leukemia research and therapy at MD Anderson over four decades. J Hematol Oncol. 2023;16(1):22. DOI: 10.1186/s13045-023-01409-5.

2. Gökbuget N., Boissel N. Chiaretti, S., et al. Management of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. Blood. 2024;143(19):1903–30. DOI: 10.1182/blood.2023023568.

3. Frey N.V. Approval of brexucabtagene autoleucel for adults with relapsed and refractory acute lymphocytic leukemia. Blood. 2022;140(1):11–5. DOI: 10.1182/blood.2021014892.

4. 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.

5. Roddie C., Sandhu K., Tholouli E. Obecabtagene Autoleucel in Adults with B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. 2024;391:2219–223. DOI: 10.1056/NEJMoa2406526.

6. Zhang X., Yang J., Li J., et al. Factors associated with treatment response to CD19 CAR-T therapy among a large cohort of B cell acute lymphoblastic leukemia. Cancer Immunol Immunother. 2022;71(3):689–703. DOI: 10.1007/s00262-021-03009-z.

7. Pasquini M.C, Hu Z.H., Curran K., et al. Real-world evidence of tisagenlecleucel for pediatric acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. Blood Adv. 2020;4(21):5414–24. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003092.

8. Rafiq S., Brentjens R.J., Rivière I. CAR T-cell therapy for B-cell acute lymphoblastic leukemia: an update on clinical trials and new advances. Exp Rev Hematol. 2020;13(10):1081–93. DOI: 10.1080/17474086.2020.1819785.

9. Shah N.N., Johnson B.D., Schneider D., et al. Bispecific anti-CD20, anti-CD19 CAR T cells for relapsed B cell malignancies: a phase 1 dose escalation and expansion trial. Nat Med. 2020:1569–75. DOI: 10.1038/s41591-020-1081-3.

10. Dai H., Wu Z., Jia H., et al. Bispecific CAR-T cells targeting both CD19 and CD22 for therapy of adults with relapsed or refractory B cell acute lymphoblastic leukemia. J Hematol Oncol. 2020;13(1):30. DOI: 10.1186/s13045-020-00856-8.

11. Willyanto S.E., Alimsjah Y.A., Tanjaya K., et al. Comprehensive analysis of the efficacy and safety of CAR T-cell therapy in patients with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia: a systematic review and meta-analysis. Ann Med. 2024;56(1):2349796. DOI: 10.1080/07853890.2024.2349796.

12. Montagna, E., de Campos N.S.P., Porto V.A., et al. CD19 CAR T cells for B cell malignancies: a systematic review and meta-analysis focused on clinical impacts of CAR structural domains, manufacturing conditions, cellular product, doses, patient's age, and tumor types. BMC Cancer. 2024;24:1037. DOI: 10.1186/s12885-024-12651-6.

13. Fielding A.K., Richards S.M., Chopra R., et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. Blood. 2007;109(3):944–50. DOI: 10.1182/blood-2006-05-018192.

14. Cao L.Y., Zhao Y., Chen Y., et al. CAR-T cell therapy clinical trials: global progress, challenges, and future directions from ClinicalTrials.gov insights. Front Immunol. 2025;16:1583116. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1583116.

15. https://clinline.ru/reestr-klinicheskih-issledovanij/536-11.11.2024.html

16. Myers R.M., Taraseviciute A., Steinberg S.M., et al. Blinatumomab Nonresponse and High-Disease Burden Are Associated With Inferior Outcomes After CD19-CAR for B-ALL. J Clin Oncol. 2022;40(9):932–44. DOI: 10.1200/JCO.21.01405.

17. Ceolin V., Brivio E., van Tinteren H., et al. Outcome of chimeric antigen receptor T-cell therapy following treatment with inotuzumab ozogamicin in children with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 2023;37(1):53–60. DOI: 10.1038/s41375-022-01740-9.

References

1. Jabbour E., Short N.J., Jain N., et al. The evolution of acute lymphoblastic leukemia research and therapy at MD Anderson over four decades. J Hematol Oncol. 2023;16(1):22. DOI: 10.1186/s13045-023-01409-5.

2. Gökbuget N., Boissel N. Chiaretti, S., et al. Management of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. Blood. 2024;143(19):1903–30. DOI: 10.1182/blood.2023023568.

3. Frey N.V. Approval of brexucabtagene autoleucel for adults with relapsed and refractory acute lymphocytic leukemia. Blood. 2022;140(1):11–5. DOI: 10.1182/blood.2021014892.

4. 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.

5. Roddie C., Sandhu K., Tholouli E. Obecabtagene Autoleucel in Adults with B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. 2024;391:2219–23. DOI: 10.1056/NEJMoa2406526.

6. Zhang X., Yang J., Li J., et al. Factors associated with treatment response to CD19 CAR-T therapy among a large cohort of B cell acute lymphoblastic leukemia. Cancer Immunol Immunother. 2022;71(3):689–703. DOI: 10.1007/s00262-021-03009-z.

7. Pasquini M.C, Hu Z.H., Curran K., et al. Real-world evidence of tisagenlecleucel for pediatric acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. Blood Adv. 2020;4(21):5414–24. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003092.

8. Rafiq S., Brentjens R.J., Rivière I. CAR T-cell therapy for B-cell acute lymphoblastic leukemia: an update on clinical trials and new advances. Exp Rev Hematol. 2020;13(10):1081–93. DOI: 10.1080/17474086.2020.1819785.

9. Shah N.N., Johnson B.D., Schneider D., et al. Bispecific anti-CD20, anti-CD19 CAR T cells for relapsed B cell malignancies: a phase 1 dose escalation and expansion trial. Nat Med. 2020:1569–75. DOI: 10.1038/s41591-020-1081-3.

10. Dai H., Wu Z., Jia H., et al. Bispecific CAR-T cells targeting both CD19 and CD22 for therapy of adults with relapsed or refractory B cell acute lymphoblastic leukemia. J Hematol Oncol. 2020;13(1):30. DOI: 10.1186/s13045-020-00856-8.

11. Willyanto S.E., Alimsjah Y.A., Tanjaya K., et al. Comprehensive analysis of the efficacy and safety of CAR T-cell therapy in patients with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia: a systematic review and meta-analysis. Ann Med. 2024;56(1):2349796. DOI: 10.1080/07853890.2024.2349796.

12. Montagna, E., de Campos N.S.P., Porto V.A., et al. CD19 CAR T cells for B cell malignancies: a systematic review and meta-analysis focused on clinical impacts of CAR structural domains, manufacturing conditions, cellular product, doses, patient's age, and tumor types. BMC Cancer. 2024;24:1037. DOI: 10.1186/s12885-024-12651-6.

13. Fielding A.K., Richards S.M., Chopra R., et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. Blood. 2007;109(3):944–50. DOI: 10.1182/blood-2006-05-018192.

14. Cao L.Y., Zhao Y., Chen Y., et al. CAR-T cell therapy clinical trials: global progress, challenges, and future directions from ClinicalTrials.gov insights. Front Immunol. 2025;16:1583116. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1583116.

15. https://clinline.ru/reestr-klinicheskih-issledovanij/536-11.11.2024.html

16. Myers R.M., Taraseviciute A., Steinberg S.M., et al. Blinatumomab Nonresponse and High-Disease Burden Are Associated With Inferior Outcomes After CD19-CAR for B-ALL. J Clin Oncol. 2022;40(9):932–44. DOI: 10.1200/JCO.21.01405.

17. Ceolin V., Brivio E., van Tinteren H., et al. Outcome of chimeric antigen receptor T-cell therapy following treatment with inotuzumab ozogamicin in children with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 2023;37(1):53–60. DOI: 10.1038/s41375-022-01740-9.

18. Гаврилина О.А., Галстян Г.М., Щекина А.Е. Терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором взрослых больных В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями. Гематология и трансфузиология. 2022;67(1):8–28. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-1-8-28.
19. Щекина А.Е., Галстян Г.М., Гаврилина О.А. и др. Экстракорпоральная сорбция цитокинов при синдроме высвобождения цитокинов у больного острым лимфобластным лейкозом после терапии Т-клетками с химерным антигенным рецептором. Клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2021;93(7):811–17. DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200931.
20. Малахова Е.А., Першин Д.Е., Ведмедская В.А. и др. Сравнительная характеристика клеточного состава и функциональных свойств анти-CD19-биомедицинских клеточных продуктов, произведенных с помощью платформ CliniMACS Prodigy и G-Rex. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2024;23(2):128–39. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-128-139.

18. Gavrilina O.A., Galstyan G.M., Shchekina A.E. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for adult patients with B-cell lymphoproliferative diseases. Gematologiya I Transfusiologiya. 2022;67(1):8–28 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-1-8-28.
19. Shchekina A.E., Galstyan G.M., Gavrilina O.A., et al. Extracorporeal sorption of cytokines in cytokine release syndrome in a patient with acute lymphoblastic leukemia after therapy with chimeric antigen receptor T cells. Terapevticheskiy Arkhive. 2021;93(7):811–7 (In Russian). DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200931.
20. Malakhova E.A., Pershin D.E., Vedmedskaia V.A., et al. Comparative characterization of the cell composition and functional properties of anti-CD19 biomedical cell products manufactured using the CliniMACS Prodigy and G-Rex platforms. Voprosy Gematologii/Onkologii I Immunopatologii v Pediatrii. 2024;23(2):128–39 (In Russian). DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-128-139.

Информация об авторах

Алешина Ольга Александровна*, кандидат медицинских наук, заведующая отделом клеточной и иммунной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dr.gavrilina@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9969-8482

Котова Екатерина Сергеевна, кандидат медицинских наук, гематолог дневного стационара онкологии и химиотерапии гемобластозов и депрессии кроветворения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: 2017e.s.kotova@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7968-1923

Галстян Геннадий Мартинович, доктор медицинских наук, заведующий отделом 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

Боголюбова Аполлинария Васильевна, кандидат биологических наук, заведующая лабораторией трансляционной иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: apollinariya.bogolyubova@gmail.com
ORCID: https:/orcid.org/0000-0002-8664-6341

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

Information about the authors

Olga A. Aleshina*, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Cellular and Immune Therapy, hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy of Acute Leukemia and Lymphomas, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: dr.gavrilina@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9969-8482

Ekaterina S. Kotova, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, day patient department for oncology and chemotherapy of hemoblastosis and hematopoietic depression, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: 2017e.s.kotova@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7968-1923

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

Apollinariya V. Bogolyubova, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Translational Immunology, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: apollinariya.bogolyubova@gmail.com
ORCID: https:/orcid.org/0000-0002-8664-6341

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

Масчан Михаил Александрович, доктор медицинских наук, заместитель генерального директора, директор Института молекулярной и экспериментальной медицины ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: mmaschan@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1735-0093.

Иванова Наталия Олеговна, молекулярный биолог лаборатории трансляционной иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: ivanova.n@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4725-6391

Сердюк Яна Викторовна, научный сотрудник лаборатории трансляционной иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: serdyuk.ya.v@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1573-7614

Баракова Динара Алибековна, начальник отдела технологического контроля ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: barakova.d@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0009-0009-5985-3992

Теляшов Максим Александрович, трансфузиолог отделения забора гемопоэтических стволовых клеток, обработки и хранения костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: ticktackkk@icloud.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7053-703

Першин Дмитрий Евгеньевич, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией трансплантационной иммунологии и иммунотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dimprsh@icloud.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6148-7209

Малахова Екатерина Андреевна, младший научный сотрудник лаборатории генно-инженерных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: mallahovka@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7334-0706

Казаченок Алексей Сергеевич, врач лабораторной диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: alexeykazachenok@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0497-9175

Michail M. Maschan, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director, Director of the Institute of Molecular and Experimental Medicine, National Scientific and Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev,
e-mail: mmaschan@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1735-0093

Natalia O. Ivanova, Molecular biologist, Laboratory of Translational Immunology, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: ivanova.n@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4725-6391

Yana V. Serdyuk, Researcher, Laboratory of Translational Immunology, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: serdyuk.ya.v@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1573-7614

Dinara A. Barakova, Head of the Technological control Department, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: barakova.d@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0009-0009-5985-3992

Maksim A. Telyashov, Transfusiologist, Department for the Collection of Hematopoietic Stem Cells, Processing and Storage of Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cells, National Medical Research Centre for Hematology,
e-mail: ticktackkk@icloud.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7053-7039

Dmitry E. Pershin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Immunotherapy, Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
e-mail: dimprsh@icloud.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6148-7209

Ekaterina A. Malakhova, Junior Researcher, Laboratory of Genetic Engineering Technologies, Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
e-mail: mallahovka@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7334-0706

Alex S. Kazachenok, Laboratory diagnostics physician, Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
e-mail: alexeykazachenok@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0497-9175

Музалевский Яков Олегович, врач лабораторной диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: Yakov.Muzalevsky@dgoi.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3513-8299

Кузьмина Лариса Анатольевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии гемобластозов и трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: kuzlara@rambler.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6201-6276

Троицкая Вера Витальевна, доктор медицинских наук, первый заместитель директора по лечебной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: troitskaya.v@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000- 0002-4827-8947

Паровичникова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, член-корр. 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: 01.10.2025
Принята к печати: 13.11.2025

Yakov O. Muzalevskii, Laboratory diagnostics physician, Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
e-mail: Yakov.Muzalevsky@dgoi.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3513-8299

Larisa A. Kuzmina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of chemotherapy for hemoblastosis and bone marrow and hemopoietic stem cell transplantation, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: kuzlara@rambler.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6201-6276

Vera V. Troitskaya, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director General for Medicine, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: troitskaya.v@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4827-8947

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

*** Corresponding author**
Received 01 Oct 2025
Accepted 13 Nov 2025

https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-4-429-440

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ НИВОЛУМАБОМ ПРИ РЕЦИДИВАХ И РЕФРАКТЕРНОМ ТЕЧЕНИИ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

Фастова Е.А.*, Мангасарова Я.К., Гостюнина Е.А., Магомедова А.У., Марголин О.В., Багова М.О., Гительзон Е.С., Абдурашидова Р.Р., Кравцова А.А., Белкина Д.С., Пластинина Л.В., Айдемирова М.И., Чабаева Ю.А., Куликов С.М., Моисеева Т.Н., Звонков Е.Е.

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Системная химиотерапия (ХТ) значительно улучшила результаты лечения классической лимфомы Ходжкина (кЛХ), однако у 20–30 % больных происходит рецидив заболевания, а в 10 % случаев развивается рефрактерность к лечению. Выбор второй линии терапии у больных при рецидивах и рефрактерном течении (Р/Р) кЛХ зачастую зависит от опыта лечебного учреждения и врача.

Цель: оценить эффективность трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) и роль поддерживающей терапии ниволумабом после иммунохимиотерапии по протоколу «Nivo-BeGEV» при Р/Р кЛХ.

Материал и методы. С 2019 г. по 2025 г. в проспективное клиническое исследование включено 134 больных с Р/Р кЛХ, получавших иммунохимиотерапию по протоколу «Nivo-BeGEV». Медиана возраста составила 32,5 (18–64) года: женщин — 63 (47 %) и мужчин — 71 (53 %). Ауто-ТГСК не была выполнена 19 (14,1 %) больным, однако они получили поддерживающую терапию ниволумабом. Ауто-ТГСК была выполнена у 115 больных, из них 57 (49,6 %) получили поддерживающую терапию ниволумабом, а у 58 (50,4 %) больных она не была проведена.

Результаты. В группе больных Р/Р кЛХ, у которых отсутствовал риск рецидива и прогрессии не было неблагоприятных событий. При выполнении протокола «Nivo-BEGEV» + ауто-ТГСК + поддерживающая терапия ниволумабом бессобытийная выживаемость (БСВ) на сроке 12 мес. составила 94 %, на сроке 24 мес. — 89 %, на сроке 36 мес. — 89 %, а при проведении только ауто-ТГСК или только терапии ниволумабом —78 % и 71 %, соответственно (p =0,1617).

Заключение. Показана значимость поддерживающей терапии ингибиторами контрольных точек в группе больных Р/Р кЛХ с высоким риском прогрессии и рецидивов.

Ключевые слова: классическая лимфома Ходжкина, иммунохимиотерапия «Nivo-BeGEV», ингибиторы иммунных контрольных точек, рецидив, рефрактерное течение, поддерживающая терапия, ниволумаб, ауто-ТГСК

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Фастова Е.А., Мангасарова Я.К., Гостюнина Е.А., Магомедова А.У., Марголин О.В., Багова М.О., Гительзон Е.С., Абдурашидова Р.Р., Кравцова А.А., Белкина Д.С., Пластинина Л.В., Айдемирова М.И., Чабаева Ю.А., Куликов С.М., Моисеева Т.Н., Звонков Е.Е. Поддерживающая терапия ниволумабом при рецидивах и рефрактерном течении классической лимфомы Ходжкина. Гематология и трансфузиология. 2025; 70(4):429–440. https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-4-429-440

NIVOLUMAB AS MAINTENANCE THERAPY FOR RELAPSED AND REFRACTORY CLASSICAL HODGKIN LYMPHOMA

Fastova E.A.*, Mangasarova J.K., Gostiunina E.A., Magomedova A.U., Margolin O.V., Bagova M.O., Gitelzon E.S., Abdurashidova R.A., Kravtsova A.A., Belkina D.S., Plastinina L.V., Aydemirova M.I., Chabaeva U.A., Smirnov S.M., Moiseeva T.N., Zvonkov E.E.

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

ABSTRACT

Introduction. Systemic chemotherapy (CT) has significantly improved the treatment outcomes of classical Hodgkin lymphoma (cHL). However 20–30% of patients experience disease relapse and 10% develop refractory disease. The choice of second-line therapy for patients with relapsed or refractory (r/r) cHL often depends on the experience of the hospital and physician.
Aim: To evaluate the effectiveness of autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) and the role maintenance therapy of nivolumab according to the Nivo-BeGEV protocol in r/r cHL.
Materials and methods. From 2019 to 2025, 134 patients with r/r cHL who received immunochemotherapy according to the Nivo-BeGEV protocol were included in a prospective clinical study. The median age was 32.5 years (range 18–64), 63 (47%) were female and 71 (53%) male. Auto-HSCT was not performed in 19 (14.1%) patients, however they received maintenance therapy of nivolumab. Auto-HSCT was performed in 115 patients, of whom 57 (49.6%) received nivolumab maintenance therapy, while 58 (50.4%) did not.
Results. In the group of r/r cHL patients without risk of relapse and progression, no adverse events were recorded. For patients treated with the Nivo-BEGEV protocol followed by auto-HSCT and nivolumab maintenance progression-free survival (PFS) rates were 94% at 12 months, 89% at 24 months and 89% at 36 months. Patients who underwent only auto-HSCT or only nivolumab maintenance had PFS rates of 88%, 78% and 71% respectively (p = 0.1617).
Conclusion. The study demonstrates the high significance of performing auto-HSCT combined with nivolumab maintenance therapy in patients with r/r cHL.

Keywords: classical Hodgkin lymphoma, Nivo-BeGEV immunochemotherapy, immune checkpoint inhibitors, relapse, refractory disease, maintenance therapy, nivolumab, auto-HSCT

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Fastova E.A., Mangasarova J.K., Gostiunina E.A., Magomedova A.U., Margolin O.V., Bagova M.O., Gitelzon E.S., Abdurashidova R.A., Kravtsova A.A., Belkina D.S., Plastinina L.V., Aydemirova M.I., Chabaeva U.A., Smirnov S.M., Moiseeva T.N., Zvonkov E.E. Nivolumab as maintenance therapy for relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2025; 70(4):429–440 (in Russian). https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-4-429-440

Введение

Системная химиотерапия (ХТ) значительно улучшила результаты лечения классической лимфомы Ходжкина (кЛХ), однако у 20–30 % больных происходят рецидивы заболевания, а у 10 % больных развивается рефрактерность к лечению [1]. Основная цель терапии рецидивов и рефрактерного течения (Р/Р) кЛХ — достижение полного ответа в краткосрочные сроки, его консолидация с помощью ауто-ТГСК. Проведение ауто-ТГСК в настоящее время играет главную роль в лечении больных при рецидивах и рефрактерном течении (Р/Р) кЛХ. Доказано преимущество выполнения ХТ с последующей ауто-ТГСК (кондиционирование «BEAM») по сравнению с ХТ 2-мя курсами по программе «Dexa-BEAM» у больных с Р/Р кЛХ: 3-летняя выживаемость, свободная от неудач лечения, составила 55 % против 34 % (p = 0,019) [2]. В рандомизированном исследовании D.C. Linch и соавт. [3], включавшем 40 больных с Р/Р кЛХ, показано преимущество проведения ауто-ТГСК (кондиционирование «BEAM») по сравнению с «mini-BEAM»: 3-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) составила 53 % против 10 % ($p < 0{,}05$). Отсутствие ремиссии перед ауто-ТГСК было ассоциировано с худшим результатом: 5-летняя БСВ в однофакторном анализе при ПЭТ-негативном и ПЭТ-позитивном ответе составила 75 и 31 % соответственно ($p < 0{,}0001$) [4]. В связи с этим фактом успех «терапии спасения» является важной составляющей дальнейшей длительной ремиссии после ауто-ТГСК. Отсутствует единое мнение о наиболее эффективной схеме «терапии спасения» больных с Р/Р кЛХ, и выбор второй линии зачастую зависит от опыта лечебного учреждения и врача. В клинической практике применяют схемы с включением соединений платины («ICE», «ESHAP», «DHAP»), гемцитабина («IGEV», «GDP») или бендамустина («BeGEV») с частотой полного ответа 21–67 % [4, 5, 6], 17–54 % [7] и 75 % [8,9] соответственно.

В настоящий момент продолжаются разработки инновационных подходов к терапии для улучшения показателей достижения полных ремиссий. В исследованиях, в которые были включены новые классы препаратов, была достигнута ремиссия у 90 % у больных с Р/Р кЛХ [10]. Применение ингибиторов контрольных точек (ИКТ) (анти-PD1 и анти-PDL1), моноклональных антител приводит к реактивации специфического противоопухолевого иммунного ответа и является одним из перспективных направлений лечения больных с Р/Р кЛХ [5, 11]. При использовании 2 циклов иммунохимиотерапии «Nivo-BeGEV» ремиссия была достигнута у 50 (98 %) из 51 больного [12]. Одновременно с этим ХТ «Nivo-BeGEV» показала удовлетворительный профиль токсичности: нейтропения, анемия и тромбоцитопения III–IV степеней отмечались у 13, 4 и 6 % больных соответственно [12].

Для снижения частоты ранних рецидивов некоторыми исследователями рассматривалось проведение поддерживающей терапии. В исследовании «AETHERA» III фазы показано преимущество поддерживающей терапии брентуксимабом ведотином после ауто-ТГСК у больных с Р/Р кЛХ с высоким риском рецидива или прогрессии заболевания (рецидивом, возникшим менее чем через 12 мес. после окончания ХТ первой линии; прогрессирование во время ХТ, или невозможность достижения ремиссии после ХТ первой линии, или экстранодальное поражение при рецидиве кЛХ). Установлено улучшение 5-летней беспрогрессивной выживаемости (БПВ) при поддерживающей терапии брентуксимабом ведотином по сравнению

Таблица 1. Характеристика больных Р/Р кЛХ (*n* = 134)
Table 1. *Characteristics of patients with r/r cHL (n = 134)*

Параметр / *Parameter*	Значение / *Value*
Мужчины / *Men, n (%)*	71 (53)
Женщины / *Women, n (%)*	63 (47)
Возраст, медиана (диапазон), годы / *Age, Median (range) years*	32,5 (18-64)
В-симптомы до «Nivo-BEGEV», *n* (%) *B-symptoms before «Nivo-BEGEV», n (%)*	33 (24,6)
Вовлечение костного мозга до «Nivo-BEGEV», *n* (%) *Bone marrow involvement before Nivo-BeGEV, n (%)*	14 (10,4)
Вовлечение костей до «Nivo-BEGEV», *n* (%) *Bone involvement before Nivo-BeGEV, n (%)*	42 (31,3)
Размер опухоли более 10 см до «Nivo-BEGEV», *n* (%) *Tumor size greater than 10 cm before Nivo-BeGEV, n (%)*	51 (38)
Лучевая терапия до «Nivo-BEGEV», *n* (%) *Radiotherapy before Nivo-BEGEV, n (%)*	46 (34,3)
Медиана (диапазон) линий терапий до включения в «Nivo-BEGEV» *Median (range) of treatment lines before inclusion in Nivo-BEGEV*	1 (1 – 5)
Экстранодальное вовлечение в рецидиве заболевания, *n* (%) *Extranodal involvement in disease recurrence, n (%)*	60 (44,8)
Рецидив менее чем через 12 мес. от первой линии терапии, *n* (%) *Relapse occurring less than 12 months after first-line therapy, n (%)*	59 (44)
Прогрессия или отсутствие ремиссии после первой линии терапии, *n* (%) *Progressive course or lack of remission after first-line therapy, n (%)*	55 (41)
Высокий риск прогрессии и рецидива / *High risk of progression and relapse:*	
Количество факторов риска 1 / *Number of risk factors 1, n (%)*	76 (56,7)
Количество факторов риска 2 / *Number of risk factors 2, n (%)*	41 (30,6)
Количество факторов риска 3 / *Number of risk factors 3, n (%)*	3 (2,3)
Высокий риск прогрессии заболевания, *n* (%) *High risk of disease progression, n (%)*	119 (88,8)

с плацебо: 59 % (95 % доверительный интервал (ДИ) [51–66]) и 41 % (95 % ДИ [33–49]) соответственно [13]. Рандомизированных исследований, оценивающих роль поддерживающей терапии ИКТ, нет. В многокогортном исследовании 2-й фазы, включавшем 28 больных с Р/Р кЛХ, получавших поддерживающую терапию пембролизумабом после ауто-ТГСК, БПВ через 18 мес. составила 82 % [14].

Цель настоящего исследования — оценить эффективность ауто-ТГСК и роль поддерживающей терапии ниволумабом после иммунохимиотерапии по протоколу «Nivo-BeGEV» при Р/Р кЛХ.

Материалы и методы

Проспективное клиническое исследование проведено на базе ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2019 по 2025 г. В исследование включены 134 больных: мужчин 71 (63 %), женщин 63 (47 %), медиана возраста составила 32,5 (18–64) года. Всем больным диагноз кЛХ был установлен на основании гистологического и иммуногистохимического исследований. Больным до начала терапии проводили физикальный осмотр, лабораторные исследования, трепанобиопсию костного мозга и ПЭТ-КТ.

После подтверждения Р/Р кЛХ и определения объема опухолевого поражения больному проводили 2 курса иммунохимиотерапии по протоколу «Nivo-BeGEV»: ниволумаб 3 мг/кг или 40 мг в/в капельно в 1 день, винорельбин — 20 мг/м^2 в/в капельно в 1 день, дексаметазон — 20 мг/м^2 в/в капельно в 1–5 дни, гемцитабин — 800 мг/м^2 в/в капельно в 1, 4 дни, бендамустин — 90 мг/м^2 в/в капельно во 2, 3 дни. Противоопухолевый ответ оценивали по ПЭТ-КТ после 2-х курсов ХТ. При достижении частичного ответа проводили еще 2 курса «Nivo-BeGEV», полной ремиссии — выполнялась ауто-ТГСК (кондиционирование по схеме «BeEAM»: бендамустин 170 мг/м^2 в/в капельно в –7, –6 дни, этопозид 200 мг/м^2 в/в капельно 1 раз в сутки в –5, –4, –3, –2 дни, цитарабин 200 мг/м^2 в/в капельно 2 раза в сутки в –5, –4, –3, –2 дни, мелфалан 140 мг/м^2 в/в капельно в –1 день).

Мобилизацию гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) выполняли при подтвержденном отсутствии специфического поражения костного мозга до начала ХТ, в межкурсовом периоде, а также после курсов «Nivo-BeGEV», если больному проводили лечение вне ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Стимуляцию ГСК осуществляли с помощью гранулоцитарного колониестимулирующего фактора короткого или пролонгированного действия. Сбор ГСК проводили путем лейкоцитафереза за 1–2 сеанса. Мобилизацию считали успешной при количестве CD34$^+$ клеток 2 × 10^6/кг массы тела больного.

До 2022 г. тактика терапии у больных с Р/Р кЛХ после ауто-ТГСК в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России не предполагала проведения поддерживающей терапии. Начиная с 2022 г., алгоритм лечения больных был изменен: после ауто-ТГСК больным проводили поддерживающую терапию ниволумабом 3 мг/кг или 40 мг в/в капельно 1 раз в две недели в течение года. Если не было возможности выполнить ауто-ТГСК, рекомендовали поддерживающую терапию ниволумабом в течение 12 мес.

Статистический анализ. Для анализа полученных данных использовали стандартные методы описательной статистики, событийного анализа. Для проверки гипотез о различиях распределений категориальных признаков в группах сравнения использовали анализ таблиц сопряженности, для оценки значимости различий применяли двусторонний критерий Фишера. Для проверки гипотез о наличии различий в распределениях числовых показателей в группах сравнения использовали непараметрический ранговый критерий Манна—Уитни. В событийном анализе для оценки распределений использовали оценки Каплана—Мейера, для оценки статистической значимости различий в группах использовали лог-ранговый тест.

Результаты

В исследование включены 134 больных с Р/Р кЛХ (рис. 1). В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России протокол «Nivo-BeGEV» был реализован у 35/134 (26,2 %) больных, в других медицинских организациях РФ —у 99/134 (73,8 %) больных. Мобилизация ГКС и ауто-ТГСК всем больным проведены в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Поддерживающую терапию ниволумабом проводили по месту жительства в 100 % случаев.

У 11 (8,7 %) из 126 больных мобилизация ГСК оказалась неэффективной, отказались от мобилизации ГСК и ауто-ТГСК 8 (6,3 %) больных. У всех больных, у которых не выполнили ауто-ТГСК, проведена поддерживающая терапия ниволумабом в течение года. Неэффективная мобилизация ГСК была обусловлена большим количеством курсов ХТ. Медиана курсов ХТ до мобилизации ГСК составила 9 циклов (от 2 до 42). Этим больным попытка сбора ГСК осуществлялась после курсов «Nivo-BeGEV» после подтверждения ремиссии заболевания. Медиана срока наблюдения для всех больных составила 31 (4–84) мес., ОВ составила 100 %.

На первом этапе анализа изучали влияние основных факторов риска — количество рецидивов до ХТ «Nivo-BeGEV» и группы риска прогрессии на БСВ (рис. 2). Отсутствовали существенные различия БСВ в зависимости от количества рецидивов до начала «Nivo-BeGEV», однако наличие у больных высокого риска рецидива и прогрессии являлось значимым неблагоприятным прогностическим фактором.

Исследуемые группы больных по протоколам лечения не были сбалансированы по основному риск-фактору. Ауто-ТГСК не была выполнена у 19 больных,

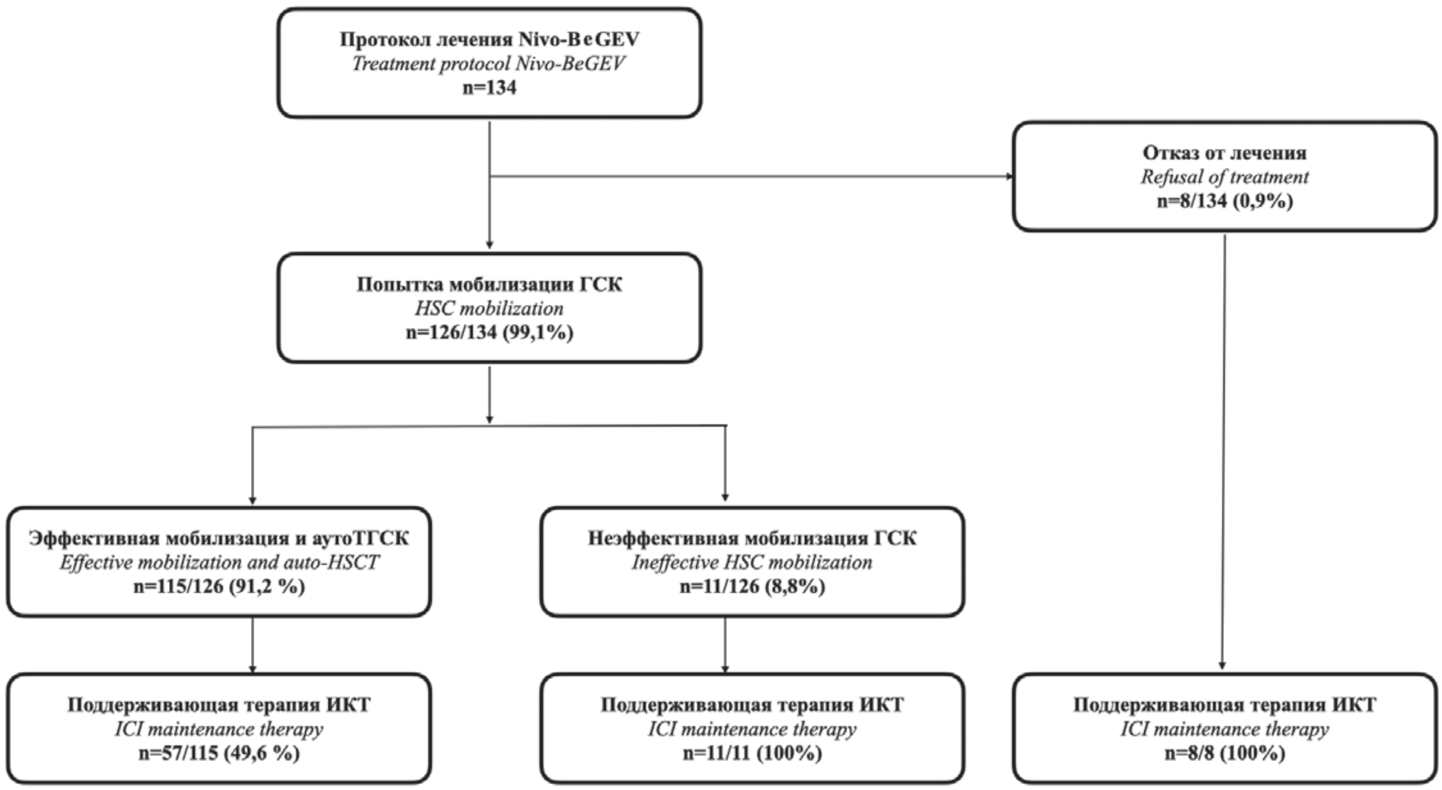


Рисунок 1. Алгоритмы лечения больных с Р/Р кЛХ, получавших лечение по схеме «Nivo-BeGEV» с последующей ауто-ТГСК и поддерживающей терапией ниволумабом. ГСК —гемопоэтических стволовых клеток; ауто-ТГСК —аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ИКТ — ингибиторы контрольных точек

Figure 1. *Treatment algorithms for patients with r/r cHL who received Nivo-BeGEV therapy followed by auto-HSCT and nivolumab maintenance therapy. HSC — hematopoietic stem cells; auto-HSCT — autologous hematopoietic stem cell transplantation; ICI — immune checkpoint inhibitors*

при этом все 19 относились к группе высокого риска. ауто-ТГСК была выполнена у 115 больных, из них 18 (15,6 %) относились к группе стандартного риска, 97 (84,4 %) больных — к группе высокого риска (p = 0,0019). Поддерживающая терапия не проводилась 58 больным, из них 14 (24,1 %) относились к группе стандартного риска, 44 (75,9 %) — к группе высокого риска. Поддерживающая терапия проводилась 76 больным, из них 4 (5,3 %) относились к группе стандартного риска, 72 (94,7 %) —к группе высокого риска (p = 0,0019). Распределение больных по протоколам в зависимости от группы риска представлено в таблице 2 (p = 0,0050).

В группе больных Р/Р кЛХ, у которых отсутствовал риск рецидива и прогрессии, не было зафиксировано неблагоприятных событий, поэтому отсутствовала возможность при анализе эффективности терапевтических протоколов сделать соответствующую коррекцию на группу риска и изучать эффективность лечения в объединенной группе больных. В связи с этим дальнейший анализ был сосредоточен на оценке эффективности протоколов у больных из группы высокого риска.

Не было существенных различий в БСВ между группами больных, которым была выполнена только ауто-ТГСК и которым была выполнена только поддерживающая терапия ниволумабом (p = 0,5), поэтому посчитали возможным объединить эти группы (рис. 3 А). При выполнении протокола ауто-ТГСК + поддерживающая терапия ниволумабом БСВ на сроке 12 мес. составила 94 %, 24 мес. — 89 %, 36 мес. — 89 %, а при других протоколах — 88, 78 и 71 % соответственно (рис. 3 Б). Таким образом, при выполнении полного протокола (ауто-ТГСК + поддерживающая терапия ниволумабом) результаты оказались лучше по сравнению с другими комбинациями терапевтических опций.

Дополнительно проанализировали БСВ в зависимости от выполнения поддержки для больных из группы высокого риска, которым выполнена ауто-ТГСК (рис. 4). Отсутствовали статистически значимые различия (p = 0,12) в зависимости от проведения поддержки после выполнения ауто-ТГСК, но отмечено, что БСВ в группе больных, которым была выполнена ауто-ТГСК и в дальнейшем терапия ниволумабом составила 94 %, на сроке 24 мес. — 89 %, на сроке 36 мес. — 89 %, а в случае выполнения только ауто-ТГСК — 86, 78 и 75 % соответственно.

Обсуждение

Р/Р кЛХ возникает у 20–30 % больных и представляют собой сложную проблему. Исторически тактика терапии у больных с Р/Р кЛХ состояла из различных схем ХТ спасения («ICE», «DHAP», «BeGEV» и т. д.) с последующей ауто-ТГСК. Несмотря на столь интенсивный подход, у 40–60 % больных со временем

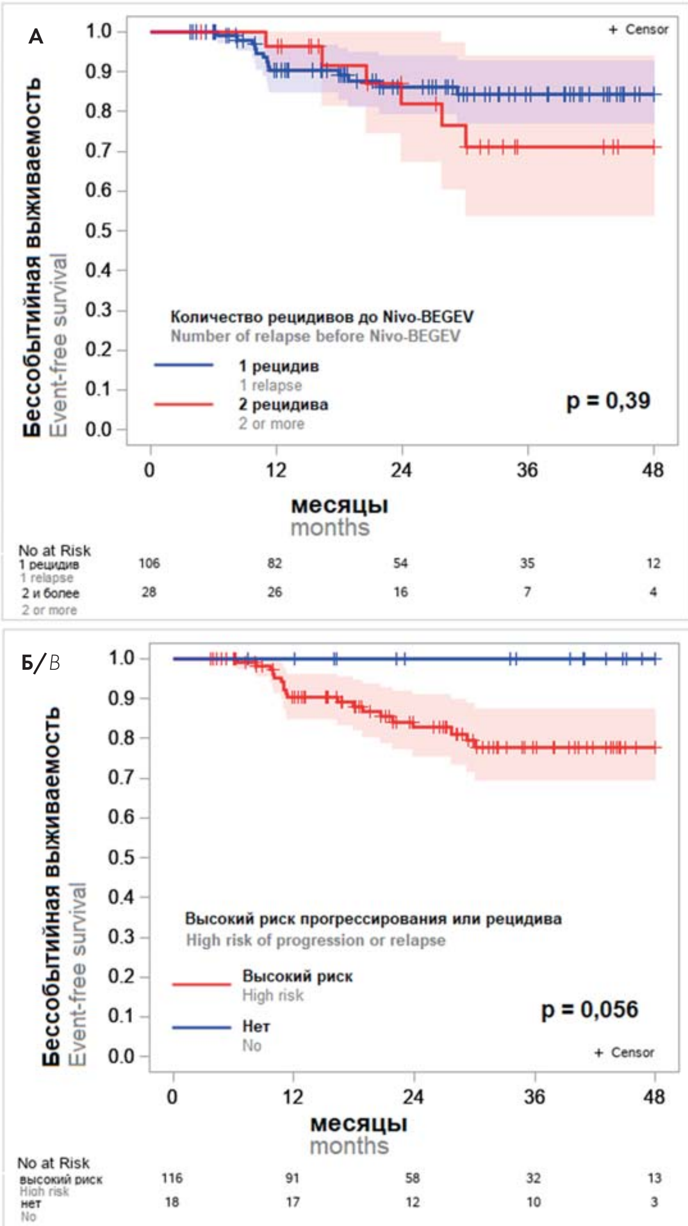


Рисунок 2. А. БСВ у больных кЛХ в зависимости от количества рецидивов перед «Nivo-BEGEV». Синяя линия — один и более рецидив до «Nivo-BEGEV»; красная линия — два и более рецидива до «Nivo-BEGEV». Б. БСВ у больных кЛХ в зависимости от риска рецидива и прогрессирования. Красная линия — высокий риск прогрессии и рецидива; синяя линия — отсутствие риска; БСВ — бессобытийная выживаемость

Figure 2. *A. EFS in cHL patients depending on the number of relapses before Nivo-BEGEV. Blue line — one or more relapses before Nivo-BeGEV; red line — two or more relapses before Nivo-BeGEV B. EFS in cHL patients depending on the risk of relapse and progression. Red line — high risk of progression and relapse; blue line — no risk; EFS — event-free survival*

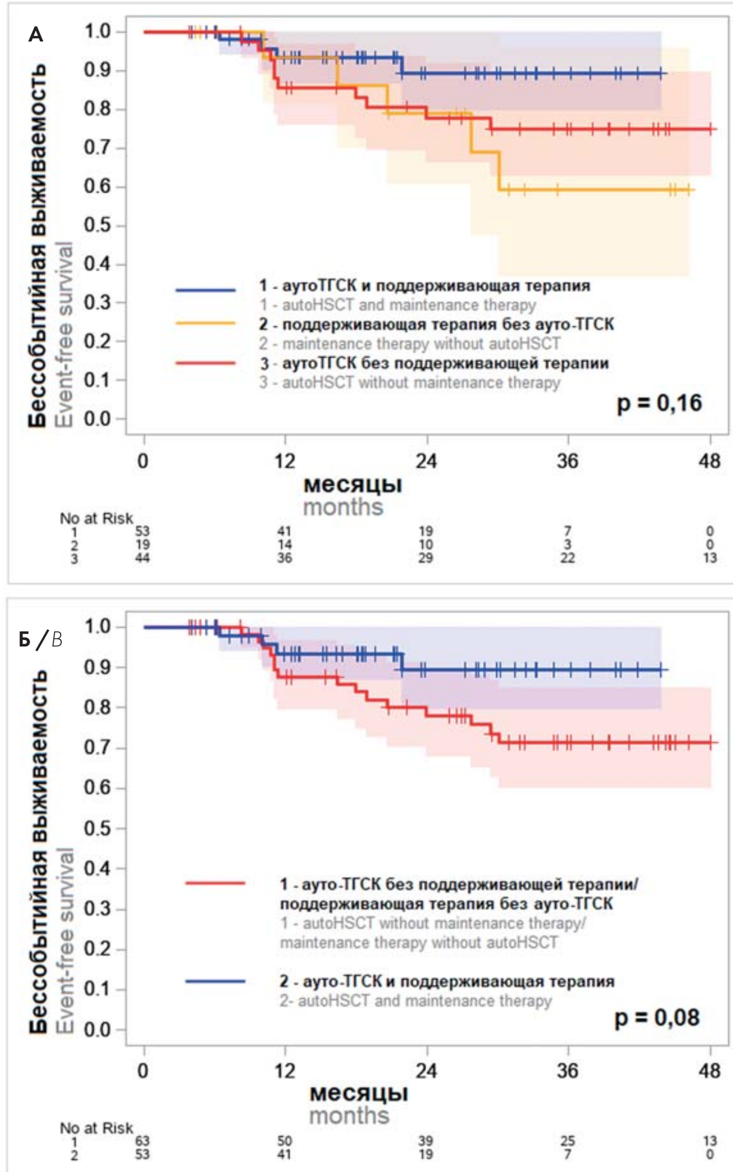


Рисунок 3. А. БСВ в зависимости от терапевтического протокола. Красная линия — ауто-ТГСК и поддерживающая терапия; синяя линия — ауто-ТГСК без поддерживающей терапии; желтая линия — поддерживающая терапия без ауто-ТГСК; ауто-ТГСК — аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Б. Красная линия — ауто-ТГСК и поддерживающая терапия; синяя линия — поддерживающая терапия без ауто-ТГСК/ ауто-ТГСК без поддерживающей терапии

Figure 3. *A. PFS depending on the therapeutic protocol A. Red line — auto-HSCT and maintenance therapy; Blue line — auto-HSCT without maintenance therapy; Yellow line — maintenance therapy without auto-HSCT; Auto-HSCT — autologous hematopoietic stem cell transplantation B. Red line — auto-HSCT and maintenance therapy; Blue line — maintenance therapy without auto-HSCT/auto-HSCT without maintenance therapy*

Таблица 2. Распределение больных Р/Р кЛХ по протоколам в зависимости от группы риска
Table 2. *Distribution of r/r cHL patients by treatment protocols according to risk group*

Протокол / *Protocol*	Наличие рисков рецидива и прогрессии / *Risks of recurrence and progression*		Всего / *Total*
	нет / *No*	есть / *Yes*	
Ауто-ТГСК без поддержки Nivo, *n* (%) *AutoHSCT without Nivo support, n (%)*	14 (24,1)	44 (75,9)	58 (43,3)
Без ауто-ТГСК с поддержкой Nivo, *n* (%) *Without AutoHSCT with Nivo support, n (%)*	0 (0)	19 (100)	19 (14,1)
Ауто-ТГСК с поддержкой Nivo, *n* (%) *AutoHSCT with Nivo support, n (%)*	4 (7,0)	53 (93)	57 (42,6)
Всего / *Total*	18	116	134

развивался рецидив заболевания. При этом общая выживаемость (ОВ) при любой стандартной схеме лечения существенно не отличалась [2, 3, 15]. По данным исследования «B-HOLISTIC», включавшем больных с Р/Р кЛХ (n = 426), медиана БПВ составила 13,2 мес. (95 % ДИ [9,9–20,2]) и была больше у больных, которым выполнили ауто-ТГСК, по сравнению с больными без нее (20,6 мес. по сравнению с 7,5 мес.; p = 0,0071) [16].

Для улучшения показателей выживаемости в терапию спасения к стандартным курсам ХТ стали включать новые классы препаратов: брентуксимаб ведотин и/или ингибиторы контрольных точек. В ретроспективном исследовании, выполненном у больных с Р/Р кЛХ, которые получали ХТ, включавшую анти-PD1 до ауто-ТГСК, 18-месячная БПВ составила 81 % [17, 18]. Это позволило сделать вывод, что добавление ИКТ в «ХТ спасения» улучшило не только результаты второй линии терапии, но и ауто-ТГСК.

В многоцентровом исследовании, включавшем 981 больного, которому провели ауто-ТГСК с 2010 по 2020 г., показано значительное улучшение 2-летней БПВ у тех, кто получал «терапию спасения» на основе анти-PD1 (93,1 %), по сравнению с больными, получавшими ХТ с брентуксимабом ведотином (73,9 %) или только ХТ (71,6 %) (p < 0,0001) [19].

Выбор ниволумаба в качестве дополняющего элемента к курсу второй линии терапии обусловлен биологией опухоли. Доказано, что при кЛХ генетические изменения локуса 9p24.1 в клетках Березовского — Рида — Штернберга увеличивают экспрессию PD-L1 [20]. Благодаря этому применение анти-PD1 и анти-PDL1 моноклональных антител приводит к реактивации специфического противоопухолевого иммунного ответа [5, 11]. Ингибиторы контрольных точек обеспечивают лучшие результаты в достижении полной ремиссии, а также с меньшим профилем токсичности в сравнении с брентуксимабом ведатином [21].

В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2019 г. сформировался алгоритм лечения Р/Р кЛХ, который включает в себя проведение 2 индукционных курсов «Nivo-BeGEV» и при достижении полной ремиссии переход к ауто-ТГСК. Полученные результаты подтвердили эффективность данной стратегии и показали, что проведение 2 курсов «Nivo-BeGEV» в 98 % случаях позволяет достигнуть ремиссии заболевания, а также сократить общее количество проводимых больным курсов ХТ, уменьшить общий срок лечения и токсичность, что позволило отдать преимущество данной программе [12].

Учитывая обнадеживающие данные об эффективности ИКТ, была предпринята попытка использовать терапию пембролизумабом вместо ауто-ТГСК у больных с Р/Р кЛХ при полном ответе на «ХТ спасения». Однако у 10 из 24 больных, которые получили данную опцию, наблюдалась прогрессия заболевания либо во время терапии пемпролизумабом (n =3), либо через 3–6 мес. после завершения поддержки пембролизумабом (n = 4), либо спустя 10 мес. после завершения поддерживающей терапии пембролизумабом (n = 3). При медиане наблюдения в 23,4 мес. 2-летняя ВБП составила 51 % [22].

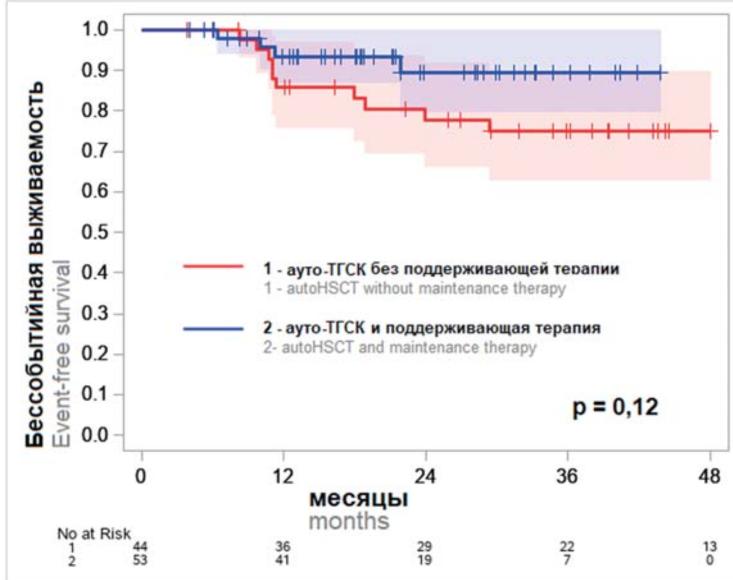


Рисунок 4. БСВ больных Р/Р кЛХ, которым была выполнена ауто-ТГСК, в зависимости от выполнения поддержки. Красная линия — ауто-ТГСК и поддерживающая терапия; синяя линия — ауто-ТГСК без поддерживающей терапии; БСВ — бессобытийная выживаемость; ауто-ТГСК — аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Figure 4. *PFS for r/r cHL patients who underwent auto-HSCT depending on whether maintenance therapy was performed. Red line — auto-HSCT and maintenance therapy; blue line — autoHSCT without maintenance therapy; EFS — event-free survival; auto-HSCT — autologous hematopoietic stem cell transplantation*

Полученные результаты настоящего исследования согласовываются с литературными данными [8, 23]. Проведение у больных ауто-ТГСК с и без поддерживающей терапии ниволумабом демонстрирует наилучшие результаты БСВ, по сравнению с больными, которым не удалось провести ауто-ТГСК, несмотря на последующую поддерживающую терапию ИТК. Проведение ауто-ТГСК остается актуальным «золотым стандартом» при Р/Р кЛХ.

Если проведение ауто-ТГСК не представляется возможным, то проведение поддерживающей терапии ниволумабом позволяет улучшить отдаленные результаты «терапии спасения» и является терапией выбора у больных с Р/Р кЛХ. Основными причинами невыполнения ауто-ТГСК в данном исследовании являлись неэффективная мобилизация ГСК и отказ от ауто-ТГСК. Учитывая, что 12,2 % больных не удалось выполнить сбор ГСК, необходимо рассмотреть целесообразность мобилизации до начала второй линии терапии при отсутствии поражения костного мозга или же непосредственно после первого противорецидивного курса, т. к. увеличение числа циклов снижает шансы на успешную мобилизацию ГСК.

Необходима тесная кооперация больных, их лечащих врачей и трансплантационных центров, где будет проводиться ауто-ТГСК, с целью оптимизации целевых сроков выполнения ауто-ТГСК. Позднее обращение больных в трансплантационные центры приводит к пролонгации лечения, снижению шансов на выполнение ауто-ТГСК и накоплению токсичности. Оптимальным представляется вариант, проведение индукции ремиссии выполняется по месту жительству, а ауто-ТГСК — в трансплантационных центрах. Мобилизацию ГСК желательно осуществлять на стабильном кроветворении при условии отсутствия поражения костного мозга сразу после установления рецидива или после 1 курса ХТ, что позволяет улучшить результат мобилизации ГСК и четко планировать сроки ауто-ТГСК.

Единая тактика лечения больных Р/Р кЛХ после ауто-ТГСК в настоящий момент отсутствует. Сохраняются вопросы необходимости и длительности поддерживающей терапии, выбора препарата для нее, а также выделение группы больных, которым необходимо данное лечение. В настоящее время для поддерживающей терапии при Р/Р кЛХ после ауто-ТГСК применяют брентуксимаб ведотин и ИКТ, однако литературные данные об их эффективности ограничены. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании AETHERA продемонстрировали эффективность брентуксимаба ведотина, используемого после ауто-ТГСК, у больных с высоким риском прогрессии или рецидива. К группе высокого риска были отнесены больные, у которых отмечались экстранодальное вовлечение при рецидиве заболевания, прогрессирующее течение или отсутствие ремиссии после первой линии терапии, а также рецидив, возникший менее чем через 12 мес. от первой линии терапии. Пятилетняя БСВ составила 59% (95% ДИ [51–66]) с брентуксимабом ведотином против 41% (95% ДИ [33–49]) с плацебо (ОР, 0,521; 95% ДИ [0,379–0,717]) [13]. В многокогортном исследовании 2-й фазы, включавшем 28 больных, получивших поддерживающую терапию ниволумабом после ауто-ТГСК, БПВ через 18 месяцев составила 82% [14].

В настоящем исследовании показано, что проведение поддерживающей терапии после выполнения ауто-ТГСК позволило улучшить результаты, но уверенный ответ на вопрос об эффективности проведения поддерживающей терапии после ауто-ТГСК требует дальнейшего изучения на расширенной выборке больных при увеличении сроков наблюдения.

На основании проведенного исследования алгоритм для ведения больных с Р/Р кЛХ представляется следующим образом: интенсивная «ХТ спасения» с проведением ауто-ТГСК. Далее необходима оценка риска рецидива и прогрессии. В исследовании показано, что при отсутствии факторов риска больному нет необходимости проводить поддерживающую терапию, т. к. при проведении ауто-ТГСК не наблюдали неблагоприятных событий. Результаты данного исследования демонстрируют лучшие результаты БСВ при применении поддерживающей терапии у больных с Р/Р кЛХ после ауто-ТГСК. Отсутствие достоверности вероятнее всего связаны с небольшим количеством событий во всех исследуемых группах. Поэтому применение поддерживающей терапии ИТК оправдана у больных с высоким риском прогрессии и рецидива.

Таким образом, показана значимость поддерживающей терапии ингибиторами контрольных точек в группе больных Р/Р кЛХ с высоким риском прогрессии и рецидивов.

Литература

1. Broccoli A., Zinzani P. The role of transplantation in Hodgkin lymphoma. Br J Haematol. 2019;184:93–104. DOI: 10.1111/bjh.15639.

2. Schmitz N., Pfistner, B., Sextro M., et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. Lancet. 2002;356.9323:2065–71. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08938-9.

3. Linch D.C., Winfield D., Goldstone A. H., et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. Lancet. 1993;341(8852):1051–4. DOI: 10.1016/0140-6736(93)92411-l.

4. Moskowitz C.H., Yahalom J., Zelenetz A., et al. High-dose chemo-radiotherapy for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma and the significance of pre-transplant functional imaging. Br J Haematol. 2010;148(6):890–7. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.08037.x.

5. Che Y., Ding X., Xu L., et al. Advances in the treatment of Hodgkin's lymphoma (Review). Int J Oncol. 2023;62(5):61. DOI: 10.3892/ijo.2023.5509

6. Josting A., Müller H., Borchmann P., et al. Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2010;28(34):50745080. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.5771.

References

1. Broccoli A., Zinzani P. The role of transplantation in Hodgkin lymphoma. Br J Haematol. 2019;184:93–104. DOI: 10.1111/bjh.15639.

2. Schmitz N., Pfistner, B., Sextro M., et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. Lancet. 2002;356.9323: 2065–71. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08938-9.

3. Linch D.C., Winfield D., Goldstone A. H., et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. Lancet. 1993;341(8852):1051–4. DOI: 10.1016/0140-6736(93)92411-l.

4. Moskowitz C.H., Yahalom J., Zelenetz A., et al. High-dose chemo-radiotherapy for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma and the significance of pre-transplant functional imaging. Br J Haematol. 2010;148(6):890–7. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.08037.x.

5. Che Y., Ding X., Xu L., et al. Advances in the treatment of Hodgkin's lymphoma (Review). Int J Oncol. 2023;62(5):61. DOI: 10.3892/ijo.2023.5509

6. Josting A., Müller H., Borchmann P., et al. Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2010;28(34):50745080. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.5771.

7. Santoro A., Magagnoli M., Spina M., et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. Haematologica. 2007;92(1):35–41. DOI: 10.3324/haematol.10661,

8. Santoro A., Pulsoni R., Re A., et al. Five-year results of the BEGEV salvage regimen in relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. Blood Adv. 2020;4(1):136–40. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000984.

9. Choi Y., Diefenbach C.S. Advances in Therapy for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. Curr Oncol Rep. 2020;22:6. DOI: 10.1007/s11912-0200866-3.

10. Moskowitz C.H., Nademanee A., Masszi T., et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2015;385:1853–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60165-9.

11. Ключагина Ю.И., Соколова З.А., Барышникова М.А. Роль рецептора PD1 и его лигандов PDL1 и PDL2 в иммунотерапии опухолей. Онкопедиатрия. 2017;4(1):49–55. DOI: 10.15690/onco.v4i1.1684.

12. Мангасарова Я.К., Моисеева Т.Н., Марголин О.В. и др. Nivo-BeGEV как подготовка к трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при рецидивах и рефрактерном течении классической лимфомы Ходжкина: результаты многоцентрового проспективного клинического исследования. Клиническая онкогематология. 2023;16(3):280–6. DOI: 10.21320/2500-2139-202316-3-280-286.

13. Moskowitz C.H., Walewski J., Nademanee A., et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. Blood. 2018;132: 2639–42. DOI: 10.1182/blood-2018-07-861641.

14. Armand P., Chen Y.B., Redd R.A., et al. PD-1 blockade with pembrolizumab for classical Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplantation. Blood. 2019;134:22–9. DOI: 10.1182/blood.2019000215.

15. Sureda A., André M., Borchmann P., et al. Improving outcomes after autologous transplantation in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: a European expert perspective. BMC Cancer. 2020;20(1): 1088. DOI: 10.1186/s12885-020-07561-2.

16. Ferhanoglu B., Kim T. M., Karduss A., et al. Treatment pathways and clinical outcomes in Hodgkin lymphoma outside Europe and North America: results from the international, multicenter, retrospective, B-HOLISTIC study. Leuk lymphoma. 2022;63(14):3317-3330. DOI: 10.1080/10428194.2022.2126281.

17. Merryman R.W., Redd R.A., Nishihori T., et al. Autologous stem cell transplantation after anti-PD-1 therapy for multiply relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Blood Adv. 2021;5:1648–1659. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003556

18. Armand P., Engert A., Younes A., et al. Nivolumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma after failure of autologous hematopoietic cell transplantation: extended follow-up of the multicohort single-arm phase II CheckMate 205 trial. J Clin Oncol. 2018;36:1428–39. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.0793.

19. Sanjal H.D., Merryman R.W., Shah H., et al. PD-1 Blockade before Autologous Stem Cell Transplantation Improves Outcomes in Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma: Results from a Multicenter Cohort. Blood. 2023;142:182. DOI: 10.1182/blood-2023-179573.

20. Green M.R., Monti S., Rodig S.J., et al. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. Blood. 2010;116:3268–77. DOI: 10.1182/blood-2010-05-282780.

21. Herrera A. F., LeBlanc M., Castellino S.M. et al. Nivolumab+AVD in Advanced-Stage Classic Hodgkin's Lymphoma. The New England journal of medicine. 2024;391(15):1379–89. DOI: 10.1056/NEJMoa2405888

7. Santoro A., Magagnoli M., Spina M., et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. Haematologica. 2007;92(1):35–41. DOI: 10.3324/haematol.10661,

8. Santoro A., Pulsoni R., Re A., et al. Five-year results of the BEGEV salvage regimen in relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. Blood Adv. 2020;4(1):136–40. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000984.

9. Choi Y., Diefenbach C. S. Advances in Therapy for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. Curr Oncol Rep. 2020;22:6. DOI: 10.1007/s11912-0200866-3.

10. Moskowitz C.H., Nademanee A., Masszi T., et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2015;385:1853–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60165-9.

11. Klyuchagina Yu.I., Sokolova Z.A., Baryshnikova M.A. Role of PD-1 Receptor and Its Ligands PD-L1 and PD-L2 in Cancer Immunotherapy. Onkopediatriya. 2017;4(1):49–55. (In Russian). DOI: 10.15690/onco.v4i1.1684.

12. Mangasarova Ya.K., Moiseeva T.N., Margolin O.V. Nivo-BeGEV as Preparation for Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Relapsed/ Refractory Classical Hodgkin Lymphoma: Results of a Multi-Center Prospective Clinical Study. Klinicheskaya onkogematologiya. 2023;16(3):280–6. (In Russian). DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-3-280-286.

13. Moskowitz C.H., Walewski J., Nademanee A., et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. Blood. 2018;132:2639–42. DOI: 10.1182/blood-2018-07-861641.

14. Armand P., Chen Y.B., Redd R.A., et al. PD-1 blockade with pembrolizumab for classical Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplantation. Blood. 2019;134:22–9. DOI: 10.1182/blood.2019000215.

15. Sureda A., André M., Borchmann P., et al. Improving outcomes after autologous transplantation in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: a European expert perspective. BMC Cancer. 2020;20(1):1088. DOI: 10.1186/s12885-020-07561-2.

16. Ferhanoglu B., Kim T. M., Karduss A., et al. Treatment pathways and clinical outcomes in Hodgkin lymphoma outside Europe and North America: results from the international, multicenter, retrospective, B-HOLISTIC study. Leuk lymphoma. 2022;63(14):3317–30. DOI: 10.1080/10428194.2022.2126281.

17. Merryman R.W., Redd R.A., Nishihori T., et al. Autologous stem cell transplantation after anti-PD-1 therapy for multiply relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Blood Adv. 2021;5:1648–59. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003556

18. Armand P., Engert A., Younes A., et al. Nivolumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma after failure of autologous hematopoietic cell transplantation: extended follow-up of the multicohort single-arm phase II CheckMate 205 trial. J Clin Oncol. 2018;36:1428–39. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.0793.

19. Sanjal H.D., Merryman R.W., Shah H., et al. PD-1 Blockade before Autologous Stem Cell Transplantation Improves Outcomes in Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma: Results from a Multicenter Cohort. Blood. 2023;142:182. DOI: 10.1182/blood-2023-179573.

20. Green M.R., Monti S., Rodig S.J., et al. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. Blood. 2010;116:3268–77. DOI: 10.1182/blood-2010-05-282780.

21. Herrera A. F., LeBlanc M., Castellino S.M. et al. Nivolumab+AVD in Advanced-Stage Classic Hodgkin's Lymphoma. The New England journal of medicine. 2024;391(15):1379–89. DOI: 10.1056/NEJMoa2405888

22. Moskowitz A., Shah G.L., Ganesan N., et al. Pembrolizumab Maintenance Instead of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma in Complete Response after Pembrolizumab, Gemcitabine, Vinorelbine, and Liposomal Doxorubicin. Blood. 2024;144:569–9. DOI: 10.1182/blood-2024-202537.
23. Stefoni V., Argnani L., Carella M., et al. BEGEV salvage regimen in relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: a real-life experience. J Cancer Res Clin Oncol. 2023;149:1043–47. DOI:10.1007/s00432-022-03955-w.

22. Moskowitz A., Shah G.L., Ganesan N., et al. Pembrolizumab Maintenance Instead of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma in Complete Response after Pembrolizumab, Gemcitabine, Vinorelbine, and Liposomal Doxorubicin. Blood. 2024;144:569–9. DOI: 10.1182/blood-2024-202537.
23. Stefoni V., Argnani L., Carella M., et al. BEGEV salvage regimen in relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: a real-life experience. J Cancer Res Clin Oncol. 2023;149:1043–47. DOI:10.1007/s00432-022-03955-w.

Информация об авторах

Фастова Екатерина Александровна*, кандидат медицинских наук, гематолог отделения химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: fastova.e@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2822-0844

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

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

Марголин Олег Викторович, 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: margolin.o@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6211-5677

Багова Мадина Олеговна, кандидат медицинских наук, гематолог отделения химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: bagova.m@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8932-8197

Information about the authors

Ekaterina A. Fastova*, 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: fastova.e@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2822-0844

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

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

Oleg V. Margolin, 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: margolin.o@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6211-5777

Madina O. Bagova, 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: bagova.m@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8932-8197

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

Ekaterina S. Gitelson, 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

Пластинина Любовь Васильевна, кандидат медицинских наук, гематолог консультативного гематологического отделения с дневным стационаром по проведению интенсивной высокодозной химиотерапии, ФГБУ «НМИЦ гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dr.plastinina@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5396-2113

Liubov V. Plastinina, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Consultative Hematology Department with a Day Hospital for Intensive High-Dose Chemotherapy, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: dr.plastinina@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5396-2113

Чабаева Юлия Александровна, заместитель начальника информационно-аналитического отдела ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: chabaeva.y@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/ 0000-0001-8044-598X

Yulia A. Chabaeva, Deputy Head of the Information and Analytical Department, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: chabaeva.y@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/ 0000-0001-8044-598X

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

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

Моисеева Татьяна Николаевна, кандидат медицинских наук, заведующая клинико-диагностическим отделением гематологии и химиотерапии с дневным стационаром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: moiseeva.t@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9591-8508

Tatyana N. Moiseeva, Cand. Sci. (Med.), Head of the clinical diagnostic Department for Hematology and Chemotherapy with a day hospital, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: moiseeva.t@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9591-8508

Звонков Евгений Евгеньевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением интенсивной высокодозной химиотерапии лимфом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dr.zvonkov@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2639-7419

Evgeny E. Zvonkov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Intensive High-dose Chemotherapy of Lymphomas, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: dr.zvonkov@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2639-7419

Гостюнина Елизавета Алексеевна, врач-ординатор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: anokhina.0109.liza@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0009-0003-8492-3338

Elizaveta A. Gostiunina, Resident of National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: anokhina.0109.liza@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0009-0003-8492-3338

Айдемирова Мадина Исрапиловна, ординатор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
e-mail: aidemirova.m23@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0009-0002-0801-3589

Madina I. Aydemirova, Resident ofNational Medical Research Center for Hematology,
e-mail: aidemirova.m23@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0009-0002-0801-3589

Абдурашидова Руниза Равильевна, гематолог отделения химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: runiza.abdurashidova@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5148-8355

Кравцова Анна Александровна, гематолог отделения химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: kravtsova.a@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0009-0003-8861-9106

Белкина Дарья Сергеевна, гематолог отделения химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: sapfira2007@yandex.ru
ORCID:https://orcid.org/0009-0008-7787-6250

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 16.09.2025
Принята к печати: 13.11.2025

Runiza R. Abdurashidova, Hematologist of the Department of chemotherapy of Lymphatic Tumors with Hematopoietic stem cell transplantation unit,
National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: runiza.abdurashidova@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5148-8355

Anna A. Kravtsova, Hematologist of the Department of chemotherapy of Lymphatic Tumors with Hematopoietic stem cell transplantation unit,
National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: kravtsova.a@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0009-0003-8861-9106

Daria C. Belkina, Hematologist of the Department of chemotherapy of Lymphatic Tumors with Hematopoietic stem cell transplantation unit,
National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: sapfira2007@yandex.r
ORCID:https://orcid.org/0009-0008-7787-6250

*** Corresponding author**

Received 16 Sep 2025
Accepted 13 Nov 2025

https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-4-441-454

АНАЛИЗ РЕФЕРЕНСНЫХ ИНТЕРВАЛОВ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИЕЛОГРАММ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Двирнык В.Н.*, Феоктистова Е.П., Лазарева О.В., Малолеткина Е.П., Кохно А.В., Чабаева Ю.А., Куликов С.М., Паровичникова Е.Н.

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Цитологическое исследование аспирата костного мозга является базовым исследованием в диагностике большинства гематологических заболеваний. Референсные интервалы (РИ) показателей миелограммы служат основным ориентиром в интерпретации и оценке изменений количества клеточных элементов костного мозга. Однако в бланках заключений миелограмм различных медицинских организаций (МО) РИ варьируют.

Цель. Проанализировать данные РИ миелограмм, используемых в «якорных» МО субъектов Российской Федерации (РФ).

Материалы и методы. Проведен анализ РИ показателей миелограмм, используемых в «якорных» МО 83 субъектов РФ, с применением стандартных методов описательной статистики, экспертного ранжирования и оценки.

Результаты. Выявлены значительные различия показателей миелограмм, принимаемых за норму в различных МО. Референсные значения для показателей миелограммы отсутствовали в 1 (1,2 %) МО. Только в 4 (4,8 %) МО указаны источники РИ. Остальные 78 МО применяют РИ неизвестных источников. Анализ показал значительные различия показателей миелограмм, принимаемых за норму. Верхний предел количества нейтрофильных миелоцитов варьирует от 10,0 до 16,9 %, лимфоцитов — от 10,0 до 23,7 %, эритрокариоцитов — от 25,0 до 32,5 %. Варьируют и допустимые значения количества бластных клеток в миелограмме. За верхний порог нормального количества бластных клеток в 7 МО принимают ≥5 %, а в 5 МО <1 %.

Заключение. Отсутствие единых общепринятых нормальных показателей миелограммы затрудняет диагностику и понимание результатов лабораторного исследования. Дана историческая справка и рекомендации по стандартизации РИ показателей миелограммы.

Ключевые слова: миелограмма, референсные интервалы, аспирация костного мозга, номенклатура клеток, бланк миелограммы

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа не имела спонсорской поддержки.

Для цитирования: Двирнык В.Н., Феоктистова Е.П., Лазарева О.В., Малолеткина Е.П., Кохно А.В., Чабаева Ю.А., Куликов С.М., Паровичникова Е.Н. Анализ референсных интервалов показателей миелограмм, применяемых в медицинских организациях Российской Федерации. Гематология и трансфузиология. 2025; 70(4):441–454. https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-4-441-454

ANALYSIS OF REFERENCE INTERVALS OF MYELOGRAM PARAMETERS USED IN THE HEALTHCARE ORGANIZATIONS OF THE RUSSIAN FEDERATION

Dvirnyk V.N.*, Feoktistova E.P., Lazareva O.V., Maloletkina E.S., Kohno A.V., Chabaeva Yu.A., Kulikov S.M., Parovichnikova E.N.

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

ABSTRACT

Introduction. Cytological examination of bone marrow aspirate is a fundamental tool in the diagnosis of hematological diseases. The reference intervals for myelogram parameters serve as the primary guide for interpreting and assessing changes in the cellular elements of bone marrow. However, the reference intervals vary in the myelogram report forms of different healthcare organizations (HCOs).

Aim. To analyze the reference values of myelograms used in "anchor" HCOs of the constituent entities of the Russian Federation.

Materials and methods. An analysis of the reference intervals for myelogram parameters used in the "anchor" HCOs of 83 constituent entities of the Russian Federation was conducted using standard methods of descriptive statistics, expert ranking, and assessment.

Results. Significant differences were identified in myelogram parameters considered as normal across different constituent entities of the Russian Federation. Reference values for myelogram parameters were absent in 1 (1.2 %) HCOs. Only 4 (4.8 %) HCOs specified the sources of their reference intervals. The remaining 78 HCOs used reference intervals from unknown sources. The analysis revealed significant disparities in the myelogram parameters accepted as normal. The upper limit for neutrophilic myelocytes varied from 10.0 % to 16.9 %, for lymphocytes from 10 % to 23.7 %, and for erythrokaryocytes from 25.0 % to 32.5 %. The permissible values for the count of blast cells in the myelogram also varied. The upper threshold for a normal blast cell count was considered ≥5 % in 7 HCOs and <1 % in 5 HCOs.

Conclusion. The lack of uniform, generally accepted normal myelogram parameters complicates the diagnosis and interpretation of laboratory test results by clinicians. This article provides a brief historical overview and recommendations for standardizing reference intervals for myelogram parameters.

Keywords: myelogram, reference intervals, bone marrow aspiration, cell nomenclature, myelogram form

Conflict of interest: The authors declare no conflicts of interest.

Financial disclosure: This study had no sponsorship.

For citation: Dvirnyk V.N., Feoktistova E.P., Lazareva O.V., Maloletkina E.S., Kohno A.V., Chabaeva Yu.A., Kulikov S.M., Parovichnikova E.N. Analysis of reference intervals for myelogram parameters used in healthcare organizations of the Russian Federation. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2025; 70(4):441–454 (in Russian). https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-4-441-454

Введение

Цитологическое исследование аспирата костного мозга (КМ), или миелограмма, является базовым исследованием в диагностике заболеваний кроветворной системы. Его используют для верификации различных заболеваний системы крови как опухолевой, так и неопухолевой природы, а также для мониторинга изменений клеточного состава КМ в процессе лечения больных. Несмотря на применение таких высокотехнологичных методов исследования КМ, как иммунофенотипическое, цитогенетическое и молекулярно-генетическое исследования, классическое цитоморфологическое исследование аспирата КМ остается обязательным и доступным методом диагностики. Референсные интервалы (РИ) показателей миелограммы являются ориентиром и необходимы для понимания и правильной оценки патологических изменений КМ. В качестве РИ показателей миелограммы в большинстве медицинских организаций (МО) субъектов Российской Федерации (РФ) используют значения, близкие к предложенным В.В. Соколовым и И.А. Грибовой в 1972 г. [1]. Тогда же авторами было высказано мнение о том, что проблема нормальных значений миелограммы не решена и требует доработки [1, 2]. При статистической обработке данных с целью получения РИ в норме отечественные [2–10] и зарубежные [11–19] ученые использовали сравнительно небольшое количество исследований без разделения доноров по полу и возрастным категориям. Полученные РИ у этих авторов значительно отличаются, что свидетельствует об отсутствии согласия исследователей по значениям границ нормы в показателях миелограммы. Вышеперечисленные исследователи применяли разные подходы к получению и подсчету клеток КМ. Кроме того, был выявлен ряд причин, влиявших на количество и качество клеток костномозгового аспирата, а именно — отсутствие единых унифицированных методик получения (аспирации) КМ и подсчета клеток [2, 3, 5, 9, 14, 16, 19, 20].

Методика получения аспирата КМ оказывает значительное влияние на качество полученного материала и, как следствие, на результат цитологического исследования. Впервые прижизненное исследование КМ, заключавшееся в биопсии троакаром эпифиза бедренной кости, провел итальянский ученый G. Pianese в 1903 г. [3]. В результате особенностей этой методики (аспирация аппаратом Потена) КМ оказывался сильно разбавлен периферической кровью. Поэтому позднее данный метод модифицировали различные исследователи, применявшие либо трепанацию кости и получение КМ кюреткой [18, 21, 22], либо пункцию кости с последующей аспирацией содержимого шприцем [23]. В 1927 г. М.И. Аринкин предложил наиболее безопасный и щадящий метод пункции рукоятки грудины посредством иглы Бира [4]. Эта методика претерпела изменения, в основном касающиеся ее технического исполнения: пункция тела грудины и применение иглы Кассирского, игл конструкции Сали и Клима, Джамшиди, а также одноразовых игл для аспирации и трепанобиопсии [24–26]. Но в целом принцип методики Аринкина остался прежним — пункция тела или рукоятки грудины на уровне III–IV ребер с последующей аспирацией КМ. В настоящее время аспирацию КМ чаще выполняют при пункции задней ости подвздошной кости. Обе методики безопасны для больного и позволяют получить наиболее качественный цитологический материал, пригодный для дальнейшего цитоморфологического исследования [26].

Ежедневно при проведении консультативной работы и оказании специализированной медицинской помощи гематологи и врачи клинической лабораторной диагностики знакомятся с данными миелограмм, выполненных в МО субъектов РФ. Помимо различных вариантов оформления заключений миелограмм обращает на себя внимание, что РИ количества клеточных элементов аспирата КМ также значительно варьируют.

С 2019 г. ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России курирует гематологическую службу РФ [27]. В соответствии с функциями ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России взаимодействует с «головными» («якорными») МО всех 89 субъектов РФ, в том числе посредством выездных мероприятий, для повышения эффективности и качества оказания медицинской помощи взрослому населению с заболеваниями системы крови. «Якорная» МО по гематологии — это МО 3-го уровня, в которой сосредоточено оказание специализированной медицинской помощи по профилю «гематология». В ходе комплексного анализа деятельности «якорных» МО, где оценивали работу не только гематологических структурных подразделений, но и лабораторно-диагностических служб, была выявлена значительная вариабельность используемых РИ миелограммы. В связи с этим представляется необходимым обобщить имеющиеся данные по применяемым РИ миелограммы.

Цель: проанализировать РИ миелограмм, используемых в «якорных» МО субъектов РФ.

Материалы и методы

Для исследования были запрошены бланки миелограмм из «якорных» МО 89 субъектов РФ. Образцы бланков миелограммы были получены из МО 83 субъектов РФ, в которых выполняют исследование аспирата КМ. В 6 субъектах РФ в настоящий момент исследование миелограммы не проводят, данные этих субъектов в анализ не вошли.

В соответствии с запросом ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России необходимо было представить незаполненные образцы бланков миелограмм, а также деперсонализированные заполненные бланки больных с такими нозологиями, как острый миелоидный лейкоз и миелодиспластический синдром (МДС).

Статистический анализ. Для анализа данных была проведена комплексная экспертная оценка используемых в различных МО диапазонов РИ клеточных элементов миелограммы с применением стандартных методов описательной статистики, экспертного ранжирования и оценки.

Результаты

Из проанализированных бланков 83 МО референсные значения для показателей миелограммы отсутствовали в 1 (1,2 %) МО. Только в 4 (4,8 %) МО указаны источники РИ: 3 МО используют значения И.А. Кассирского и Г.А. Алексеева [3, 28], 1 МО использует двойные референсные значения

М. И Аринкина, И. А. Кассирского и Г. А. Алексеева [3, 20, 28] в виде двух отдельных столбцов в бланке.

Остальные 78 МО применяют РИ неизвестных источников. Существует негласное мнение, что большинство МО используют данные В. В. Соколова и И. А. Грибовой [1, 2]. Оценка представленных бланков показала, что в 55 МО референсные значения тестов отличаются от данных В. В. Соколова и И. А. Грибовой [1, 2] менее чем в половине показателей. В 15 МО РИ более половины показателей отличаются от данных вышеуказанных авторов. Остальные 8 МО применяют значения, полностью не совпадающие с данными В. В. Соколова и И. А. Грибовой [1, 2].

Анализ показал значительные различия показателей миелограмм, принимаемых за норму. Верхний предел количества нейтрофильных миелоцитов варьирует от 10,0 до 16,9 %, лимфоцитов — от 10,0 до 23,7 %, эритрокариоцитов — от 25,0 до 32,5 %. На рисунке 1 представлены варианты РИ количества бластных клеток в миелограммах, применяемых в МО РФ.

Как видно на рисунке 1, допустимые значения количества бластных клеток в миелограмме значительно варьируют. За верхний порог нормального количества бластных клеток в 7 МО принимают ≥5 %, а в 5 МО <1 %. Таким образом, в настоящее время лаборатории в МО РФ не используют единые РИ показателей миелограммы, и РИ значительно варьируют.

Обсуждение

Первые попытки установить нормальные количественные значения клеточных элементов аспирата КМ принадлежат немецким ученым V. Schilling и J. Benzler [29]. Однако они изучали КМ, полученный посмертно, что приводило к недостоверным результатам из-за реорганизации КМ в агональном периоде и выраженных морфологических изменений клеток в процессе лейколиза после смерти [3].

После начала широкого применения прижизненного исследования КМ появилось множество исследований на тему нормального процентного содержания костномозговых элементов [3, 4, 8–10, 14–16, 21, 22]. Среди них было отмечено значительное расхождение в результатах, что было обусловлено различием используемых методик получения КМ (трепанация или пункция грудины). Значительное влияние на ре-

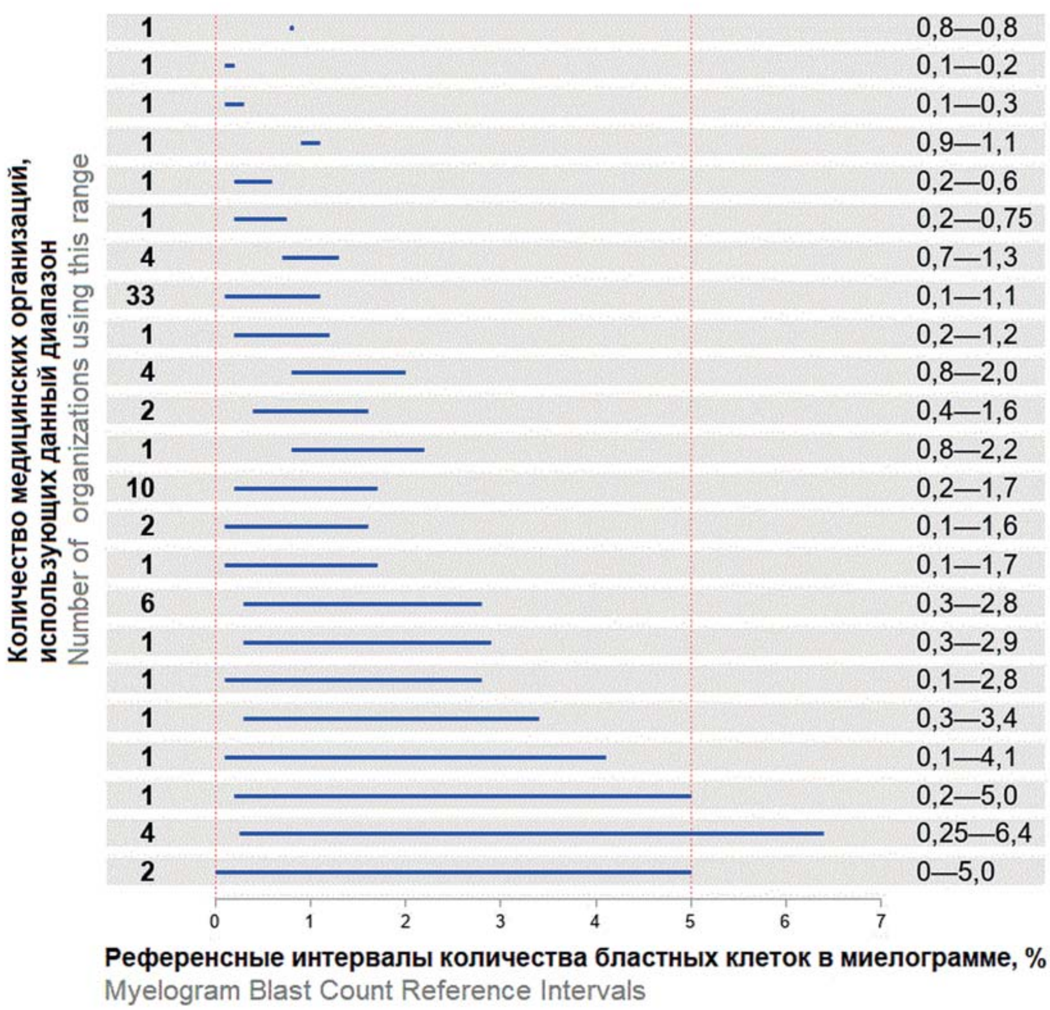


Рисунок 1. Показатели РИ процентного содержания бластных клеток в миелограммах МО
Figure 1. *Indicators of reference intervals of the percentage of blast cells in the myelograms of medical organizations*

зультаты подсчета миелограммы оказывает количество полученного при аспирации материала. Взятие большого объема аспирата может привести к разведению его периферической кровью [3, 6]. Был предложен способ концентрации костномозгового аспирата — центрифугирование аспирата с 1,4 % раствором оксалата, для чего необходимо было набирать около 10 см^3 пунктата [17]. Этот способ пробоподготовки плохо подходил для проведения цитологического исследования из-за повышенного количества поврежденных и разрушенных клеток. В этом случае невозможно достоверно определить процентное содержание клеток КМ, а также затруднена их морфологическая идентификация.

E. Osgood и A. J. Seamann на основании анализа литературных данных пришли к выводу, что при взятии 0,5–1 мл пунктата в миелограмме уменьшается количество ядросодержащих клеток, в том числе незрелых клеток миелоидного и эритроидного ростков [19]. В настоящее время методика аспирации КМ унифицирована и при правильном исполнении позволяет получить качественный материал для цитоморфологического исследования. Количество аспирата 0,5–1,0 мл является общепринятым и оптимально для приготовления информативных и качественных препаратов [26, 30, 31]. При аспирации большего объема происходит значительное разведение КМ периферической кровью [31, 32].

В зависимости от метода подсчета и количества включенных в него клеток будет изменяться и конечный результат исследования миелограммы. М. И. Аринкин, И. А. Кассирский, Г. А. Алексеев, E. Segerdahl определяли процентное содержание различных клеток по отношению ко всем ядросодержащим клеткам КМ [3, 14, 28]. W. Weiner, P. Kaznelson подсчитывали отдельно клетки гранулоцитарного и эритроидного ростков [15]. Е. А. Кост, N. G. Nordensen предлагали подсчитывать отдельно клетки лейкопоэза и эритропоэза, вычисляя количество эритрокариоцитов на 100 клеток лейкопоэза [5, 16]. Часто в подсчет включали ретикуло-эндотелиальные или ретикулярные клетки, клетки Феррата (гистиоциты), макрофаги [4, 5, 28] а также мегакариоциты [4]. Были обнаружены значительные расхождения результатов подсчета миелограммы на разных участках мазка и в разных мазках, сделанных из одного и того же аспирационного материала [1]. Процентное содержание клеток в значительной степени варьировало от количества включенных в подсчет клеток. Общее количество подсчитанных клеток не всегда было указано в результатах исследований. Для того чтобы минимизировать ошибки распределения клеток по мазку, было предложено подсчитывать не менее 500 ядросодержащих клеток на разных участках мазка и анализировать не менее 2 препаратов [1].

Для получения границ нормальных значений исследователи проводили статистическую оценку параметров распределения изучаемого параметра по имеющейся выборке здоровых обследуемых. Границы нормы рассчитывали как среднее по выборке (M) ± среднеквадратичное отклонение (σ), умноженное на некий коэффициент (от 1 до 3 в зависимости от автора). В. Б. Фарбер, Х. Х. Владос, Ф. Э. Файнштейн, Л. Э. Ярустовская и Р. М. Тарлова [6–9] принимали за норму значения, находящиеся в интервале $M \pm \sigma$. А. Г. Пинус [10] установил интервал нормы как $M \pm 2\sigma$. Значения в интервале $M \pm 3\sigma$ были приняты у E. Segerdahl и N. G. Nordensen [14, 16], а в интервале $M \pm 1{,}5\sigma$ — у В. В. Соколова, И. А. Грибовой [1]. В зависимости от величины множителя при σ границы нормы могли быть более узкими или широкими, т. е. зависели в значительной степени от субъективных взглядов на допустимые отклонения изучаемого измерения от среднего популяционного. Таким образом, авторы применяли различные методы математического анализа и вариационной статистики для обработки полученных результатов, которые значительно влияли на значения РИ.

Терминология, которую использовали авторы исследований, также отличалась в зависимости от того, какой теории кроветворения придерживался тот или иной автор — унитарной, дуалистической, триалистической и других. В определенной степени на идентификацию и подсчет клеток оказывало влияние субъективное восприятие исследователя. Номенклатура большинства клеток, применяемая в настоящее время в различных странах, одинакова, однако имеются некоторые различия в наименовании эритроидных клеток, что отражается в бланках миелограмм. Различные МО РФ используют названия эритроидных клеток по И. А. Кассирскому и Г. А. Алексееву (нормобласты) [3, 28], по А. И. Воробьеву (нормоциты) [31] и по ВОЗ (эритробласты) [32, 33].

При установлении нормальных показателей на основе оценок параметров распределения на их точность оказывает влияние количество проанализированных образцов биологического материала, т. е. объем выборки исследуемых образцов и ее репрезентативность. Отдельно нужно отметить, что авторы таких исследований не всегда располагали значительным количеством материала для получения надежного результата. Объемы выборок исследований здоровых доноров до 1938 г. были следующими: E. Segerdahl — 110 пунктатов здоровых лиц, N. G. Nordensen — 38, В. Б. Фарбер — 25 пунктатов [7, 14, 16]. В 1938 г. М. И. Аринкин приводит данные на основании 113 проведенных пункций, однако он указывает на то, что 10 миелограмм были получены от здоровых людей и являлись дополнением к своим предыдущим результатам [20]. Упоминание о количестве проведенных М. И. Аринкиным 103 пункциях есть в его книге 1928 г., где он не разделяет больных и здоровых [4]. Г. А. Алексеев не приводит в своих работах количество проанализированных им пунктатов. Результаты статистической обработки данных, полученных Л. Э. Ярустовской и А. А. Липац в 1965 г. на базе Центрального института гематологии и переливания крови (в настоящее время — ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России), были основаны на анализе миелограмм 197 первичных доноров [6, 34]. В 1972 г. В. В. Соколов и И. А. Грибова предложили РИ показателей миелограммы на основании исследования 30 костномозговых пунктатов у практически здоровых лиц [1]. Позже, в 1973 г., эти же авторы использовали данные пунктатов 112 здоровых людей [2].

Помимо вышеперечисленных «технических» факторов, влияющих на клеточный состав аспирата, сам КМ является функционирующим органом кроветворения и кровераспределения, что обусловливает его высокую физиологическую изменчивость. Клеточный состав аспирата зависит в определенной степени от состояния больного, кровенаполнения КМ в момент пункции, наличия фиброза стромы КМ и других факторов. Высокая вариабельность процентного содержания клеток в аспирате отмечена у одних и тех же больных при повторных пункциях [3].

Учитывая различный подход авторов к определению и выражению нормы миелограммы, можно сделать вывод о невозможности достоверно сопоставить их результаты.

В работе В. В. Соколова и И. А. Грибовой авторы предложили при определении норм миелограммы опираться на те же принципы, которые применяли для создания нормальных значений периферической крови, а именно изучать данные миелограмм только здоровых людей (доноров), статистически обрабатывать полученные данные с определением средних величин, стандартного квадратического отклонения и ограничить норму пределами $M \pm 1{,}5\sigma$ [1]. В этом случае границы нормы расширены не так резко, и одновременно они охватывают показатели большинства здоровых людей (75–90 % центиль) [1, 2]. Для получения более полной картины и достоверной оценки состояния ростков кроветворения вышеуказанные авторы предложили производить парциальный подсчет клеток в каждом ростке, а также рассчитывать соотношение ростков кроветворения и отношение незрелых и зрелых клеток в каждом ростке. В настоящее время этот принцип применяют при расчете костномозговых индексов, таких как лейко-эритробластическое соотношение, индекс созревания нейтрофилов, индекс созревания эритрокариоцитов [1, 28]. Парциальную эритронормобластограмму и мегакариоцитограмму сейчас практически не используют.

В зарубежной литературе дифференциальный подсчет клеток аспирата КМ был описан в 1944 г. E. Osgood и A. J. Seamann на основании исследований миелограмм у 12 здоровых мужчин [19]. В 1996 г. B. J. Bain, подсчитав миелограммы 50 здоровых людей, представила свои РИ [11]. Обращает на себя внимание, что значения таких показателей, как нейтрофилы и все эритрокариоциты, различались у мужчин и женщин. H. Theml и соавт. [13] на основании результатов 140 миелограмм здоровых людей опубликовали данные в 2012 г. Среди публикаций обращает на себя внимание статья S. Parmentier и соавт. [12] с результатами миелограмм 236 здоровых доноров. РИ миелограммы отечественных и зарубежных авторов представлены в таблице 1. Терминология и номенклатура клеток в работах этих авторов различаются.

Результаты исследования миелограмм здоровых людей у представленных авторов значительно варьируют (табл. 1), так как различия могут быть обусловлены применением различной ширины интервала референсных значений. При этом все исследователи, кроме B. J. Bain [11], не отмечали различий показателей миелограммы в зависимости от пола больного [2, 28, 32, 34] и количества донаций крови у доноров [6, 34]. Однако были выявлены особенности клеточного состава костномозгового аспирата в зависимости от возраста [2, 12, 24, 35]. Также авторы использовали различную номенклатуру клеток и включали в подсчет миелограммы те клетки, которые, согласно отечественным и международным рекомендациям, в настоящее время терминологически устарели или их нецелесообразно подсчитывать [2, 12, 13, 20, 24, 28]. Например, гемоцитобласты, ретикулярные клетки и макрофаги.

Проведенный ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России анализ бланков миелограмм «якорных» МО РФ показал значительные различия применяемых РИ клеточных элементов. Допустимым количеством бластных клеток в норме в 4 организациях считают 6,4 %, а в 3 МО — 5,0 %. Известно, что диагностика таких вариантов МДС, как МДС с избытком бластных клеток, а также различных вариантов миелопролиферативных новообразований основана на обнаружении в аспирате КМ ≥ 5% бластных клеток. Диагноз некоторых вариантов острого миелоидного лейкоза, определяемых генетическими нарушениями, может быть установлен уже при количестве бластных клеток в КМ ≥ 5%. В то же время одним из условий констатации костномозговой ремиссии этих заболеваний является количество бластных клеток в КМ < 5%. Таким образом, верхняя граница нормы количества бластных клеток в аспирате КМ при цитологическом исследовании никак не может быть ≥ 5 % [25, 36–38].

В связи с вышеизложенным с целью унифицирования применения нормальных показателей клеточного состава миелограммы рекомендуется всем

Таблица 1. РИ количества клеточных элементов КМ по данным различных авторов
Table 1. *Reference intervals for the number of bone marrow cellular elements according to various authors*

Показатели *Indicators*	Отечественные авторы *Russian authors*			Зарубежные авторы *Foreign authors*		
	М.И. Аринкин, *M.I. Arinkin,* [20]	И.А. Кассирский, Г.А. Алексеев *I.A. Kassirsky, G.A. Alekseev* [3]	В.В. Соколов, И.А. Грибова, *V.V. Sokolov, I.A. Gribova,* [2]	B.J. Bain [11]	H. Theml и др. *H. Theml et al.* [13]	S. Parmentier и др. *S. Parmentier et al.* [12]
Ширина интервала референсных значений *Width of reference interval*	**Не указано** *Not specified*	**Не указано** *Not specified*	**M ± 1,5σ**	**95% центиль** *95% centile*	**M ± 2σ**	**95% центиль** *95% centile*
Мегакариоциты, 10⁹/л *Megakaryocytes, 10⁹/L*	0,8–1,6	0–0,2	-	-	-	-
Ретикулярные клетки, % *Reticular cells, %*	3,5–12,2	0,1–1,0	0,1–1,6	-	-	-
Макрофаги, % *Macrophages, %*	-	-	-	0–1,3	-	-
Гемоцистобласты, % *Hemocytoblasts, %*	-	-	0,1–1,1	-	-	-
Бласты / *Blasts, %*	-	-	-	0–3	0–4	-
Миелобласты / *Myeloblasts %*	1,0–1,4	0,25–6,4	0,2–1,7	-	-	0–5,0
Промиелоциты, % *Promyelocytes, %*	0,8–1,4	0,5–8,0	1,0–4,1	3,2–12,4	0–6	0–5,5
Нейтрофильные миелоциты, % *Neutrophil myelocytes, %*	4,2–10,0	4,5–16,8	6,9–12,2	3,7–10,0	0–7	5,8–24,0
Нейтрофильные метамиелоциты, % *Neutrophil metamyelocytes, %*	1,6–5,0	9,0–21,6	8,0–14,9	2,3–5,9	3–15	1,0–12,0
Палочкоядерные нейтрофилы, % *Band neutrophils, %*	40,0–51,0	14,0–33,0	12,8–23,7	21,9–42,3 (М) 28,8–45,9 (Ж/F)	4–16	6,5–26,2
Сегментоядерные нейтрофилы, % *Segmented neutrophils, %*		13,0–27,0	13,1–24,1		13–41	2,5–19,7
Все нейтрофильные элементы, % *All neutrophilic elements, %*	-	-	52,7–68,9	-	-	-
Эозинофилы всех генераций, % *Eosinophils of all generations, %*	0,5–0,8	1,0–3,8	0,5–5,8	0,7–6,3	0–12	0,5–7,0
Базофилы всех генераций, % *Basophils of all generations, %*	0–0,6	0–0,3	0–0,5	0–0,4	0–1	0–1,5
Все гранулоциты, % *All granulocytes, %*	-	-	-	-	-	34,8–66,3
Лимфоциты / *Lymphocytes %*	10,0–13,0	1,2–11,5	4,3–13,7	6,0–20,0	5–21	5,5–23,2
Моноциты / *Monocytes %*	1,8–4,0	0,3–2,0	0,7–3,1	0–2,6	0–3	0–6,0
Плазматические клетки, % *Plasma cells, %*	0,4–1,0	0,1–1,0	0,1–1,8	0–1,2	0–3	0–7,0
Тучные клетки / *Mast cells, %*	-	-	-	-	-	-

Таблица 1. Продолжение
Table 1. *Continued*

Показатели *Indicators*	Отечественные авторы *Russian authors*			Зарубежные авторы *Foreign authors*		
	М.И. Аринкин, *M.I. Arinkin,* [20]	И.А. Кассирский, Г.А. Алексеев *I.A. Kassirsky, G.A. Alekseev* [3]	В.В. Соколов, И.А. Грибова, *V.V. Sokolov, I.A. Gribova,* [2]	B.J. Bain [11]	H. Theml и др. *H. Theml et al.* [13]	S. Parmentier и др. *S. Parmentier et al.* [12]
Эритробласты/Проэритробласты, % *Erythroblasts/Proerythroblasts, %*	0–1,6	0,5–6,0	0,2–1,1	-	0–3	0–3,0
Пронормобласты, % *Pronormoblasts, %*	-	-	0,1–1,2	-	-	-
Нормобласты/ эритробласты базофильные, % *Normoblasts/erythroblasts basophilic, %*	-	-	1,4–4,6	-	0–3	0,5–13,5
Нормобласты/ эритробласты полихроматофильные, % *Normoblasts/erythroblasts polychromatophilic, %*	-	-	8,9–16,9	-	1–4	7,8–34,5
Нормобласты/эритробласты оксифильные/ортохроматофильные, % *Normoblasts/erythroblasts oxyphilic/ orthochromatophilic, %*	-	-	0,8–5,6	-	7–31	0,5–16,5
Мегалобласты /*Megaloblasts, %*	-	0	-	-	-	-
Все эритрокариоциты, % *All erythrokaryocytes, %*	11,2–14,2	16,0–32,5	14,5–26,5	16,2–40,1 (M) 13,0–32,0 (Ж/F)	-	15,8–46,2
Лейко-эритробластическое соотношение (Л/Э) *Leukoerythroblastic ratio*	-	-	2,1–4,5	1,1–4,1	-	0,8–4,1
Индекс созревания эритроцитов (ИСЭ) *Erythrokaryocyte maturation index (EMI)*	-	-	0,7–0,9	-	-	-
Индекс созревания нейтрофилов (ИСН) *Neutrophil maturation index (NMI)*	-	-	0,5–0,9	-	-	-

специалистам МО РФ, выполняющих цитологическое исследование КМ, использовать предлагаемые адаптированные (в соответствии с данными В. В. Соколова и И. А. Грибовой, с международными рекомендациями, а также с учетом современной номенклатуры тестов) РИ для взрослых людей [1, 2, 32, 33, 39] (табл. 2).

Названия клеточных элементов и тестов согласованы с современной номенклатурой тестов, представленной в федеральном справочнике лабораторных исследований [39]. Термины «гемоцитобласты» и «миелобласты» рекомендуется заменить на «недифференцированные бласты», поскольку линейную принадлежность их к миелоидной линии дифференцировки возможно определить только после проведения цитохимического и/или иммунофенотипического исследования. Предполагать миелоидную дифференцировку бластных клеток на основании только цитологического анализа возможно, когда бластные клетки содержат палочки Ауэра. В случаях с нормальным количеством бластных клеток утверждать линейную направленность бластных клеток морфологическим методом нельзя.

В соответствии с международными рекомендациями целесообразным является включение в подсчет тучных клеток, поскольку диагностика одного из вариантов системного мастоцитоза — тучноклеточного лейкоза, а также констатация увеличения количества мастоцитов основана на определении их процентного содержания в аспирате КМ [32, 40, 41].

При анализе клеток мегакариоцитарного ростка нецелесообразно определять их абсолютное количество в объеме образца КМ, поскольку данная методика не отражает их количество лучше, чем анализ окрашенного мазка КМ, но требует обязательного взятия КМ в пробирку с этилендиаминтетрауксусной кислотой, что, в свою очередь, приводит к морфологическим изменениям клеток и затрудняет их идентификацию при микроскопии. Предлагаем использовать качественную оценку количества мегакариоцитов, которая описана рядом авторов [42–47], при просмотре мазка на малом увеличении (×100): отсутствие (не обнаружены в препарате), сниженное количество (≤1 в поле зрения), достаточное количество (2–10 в поле зрения) и увеличенное количество (мегакариоциты определяются >10 в поле зрения). Просматривать мазок для оценки количества мегакариоцитов следует в нескольких полях зрения в области, близкой к краю мазка, а также учитывать тот факт, что не всегда мегакариоциты попадают в образец КМ при его аспирации. Это может быть связано с техническими причинами или анатомическими особенностями кости, и отсутствие клеток в аспирате костного мозга возможно при нормальном количестве тромбоцитов в крови.

Разработка клинических рекомендаций по выполнению медицинской услуги «Цитологическое исследование мазка костного мозга» и использованию унифицированной номенклатуры клеток далее будет продолжена в сообществе специалистов клинической лабораторной диагностики и гематологов при непосредственном участии членов комитета по гематологии Федерации лабораторной медицины и членов межрегионального совета по лабораторной диагностике опухолевых и неопухолевых заболеваний системы крови Ассоциации содействия развитию гематологии, трансфузиологии и трансплантации костного мозга Национального гематологического общества.

Представленный анализ РИ миелограмм, применяемых в 82 «якорных» МО субъектов РФ, показал, что все они отличаются. Большинство МО используют в качестве нормальных показателей данные, приближенные к рекомендациям В. В. Соколова и И. А. Грибовой [1, 2], единичные — данные И. А. Кассирского, Г. А. Алексеева [3, 28] и М. И. Аринкина [4, 20]. Применяемые для анализа миелограмм РИ значительно отличаются друг от друга, что приводит к существенному различию подходов к морфологической диагностике болезней кроветворной системы, несоответствию и невозможности сопоставлять результаты миелограмм разных МО. С целью унифицирования количественной оценки показателей клеточного состава аспирата КМ рекомендуем использовать в качестве РИ адаптированные РИ показателей миелограммы, составленные на основе данных В. В. Соколова и И. А. Грибовой [1, 2], международных рекомендаций [32, 33] и современной номенклатуры тестов [39]. Более того, унификация и типизация самих бланков миелограмм, утверждение норм на федеральном уровне позволит повысить качество оказания медицинской помощи как больным с подозрением на заболевание системы крови, так и в процессе терапии гематологическим больным.

Таблица 2. Адаптированные РИ показателей миелограммы взрослых людей
Table 2. *Adapted reference intervals of myelogram indices for adults*

Номенклатура тестов *Nomenclature of tests*	Референсные значения *Reference values*	Единицы *Units*
Недифференцированные бласты *Undifferentiated blasts*	0,1–2,8	%
Промиелоциты / *Promyelocytes*	1,0–4,1	%
Нейтрофильные миелоциты *Neutrophil myelocytes*	6,9–12,2	%
Нейтрофильные метамиелоциты *Neutrophil metamyelocytes*	8,0–14,9	%
Палочкоядерные нейтрофилы *Band neutrophils*	12,8–23,7	%
Сегментоядерные нейтрофилы *Segmented neutrophils*	13,1–24,1	%
Все нейтрофильные элементы *All neutrophilic elements*	52,7–68,9	%
Эозинофилы всех генераций *Eosinophils of all generations*	0,5–5,8	%
Базофилы всех генераций *Basophils of all generations*	0–0,5	%
Тучные клетки / *Mast cells*	0–0,5	%
Промоноциты / *Promonocytes*	0	%
Моноциты / *Monocytes*	0,7–3,1	%
Пролимфоциты / *Prolymphocytes*	0	%
Лимфоциты / *Lymphocytes*	4,3–13,7	%
Проплазмоциты / *Proplasmocytes*	0	%
Плазматические клетки / *Plasma cells*	0,1–1,8	%
Эритробласты / *Erythroblasts*	0,2–1,1	%
Пронормобласты / *Pronormoblasts*	0,1–1,2	%
Нормобласты базофильные *Basophilic normoblasts*	1,4–4,6	%
Нормобласты полихроматофильные *Polychromatophilic normoblasts*	8,9–16,9	%
Нормобласты оксифильные *Oxyphilic normoblasts*	0,8–5,6	%
Промегалобласты / *Promegaloblasts*	0	%
Мегалобласты базофильные *Basophilic megaloblasts*	0	%
Мегалобласты полихроматофильные *Polychromatophilic megaloblasts*	0	%
Мегалобласты оксифильные *Oxyphilic megaloblasts*	0	%
Все эритрокариоциты *All erythrokaryocytes*	14,5–26,5	%
Лейкоэритробластическое отношение *Leukoerythroblastic ratio*	2,1–4,5	**безразмерная единица** *dimensionless unit*
Индекс созревания нейтрофилов *Neutrophil maturation index*	0,5–0,9	**безразмерная единица** *dimensionless unit*
Индекс созревания эритрокариоцитов *Erythrokaryocyte maturation index*	0,7–0,9	**безразмерная единица** *dimensionless unit*

Литература

1. Соколов В.В., Грибова И.А. Гематологические показатели здорового человека. М.: Медицина, 1972. 78–92 с.

2. Соколов В.В., Грибова И.А. Морфологическая картина стернальных пунктатов здоровых людей, Лабораторное дело. 1973;3:137–8.

3. Кассирский И.А., Алексеев Г.А. Болезни крови и кроветворной системы. М.: Медгиз, 1948. С. 69–84, 484–85, 490–502.

4. Аринкин М.И. Клиника болезней крови и кроветворных органов. Л.: Практическая медицина, 1928. С. 34–8.

5. Смирнова Л.Г., Кост Е.А. Руководство по лабораторным клиническим исследованиям. 5-е изд. М.: Медгиз, 1960. С. 73–6.

6. Ярустовская Л.Э. Морфологические исследования костного мозга, получаемого у доноров для клинического применения: дисс. … канд. мед. наук. М., 1965.

7. Фарбер В.В. Ориентировочные нормы процентного содержания форменных элементов пунктата грудины у здоровых лиц. Клиническая медицина. 1941;19(5):109–12.

8. Владос Х.Х., Файнштейн Ф.Э. К вопросу о нормальной миелограмме и гемограмме с позиций унитарной теории кроветворения. Клиническая медицина. 1953;2:33.

9. Тарлова Р.М. Материалы к характеристике гематологических показателей здорового человека: дисс. … канд. мед. наук. Томск, 1968. 214 с.

10. Пинус А.Г. Ориентировочные нормы миэлограмм. Советская медицина. 1951;10:11–3.

11. Bain B.J. The bone marrow aspirate of healthy subjects. Br J Hematol. 1996;94(1):206–9. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1996.d01-1786.x.

12. Parmentier S., Kramer M., Weller S. Reevaluation of reference values for bone marrow differential counts in 236 healthy bone marrow donors. Annals of Hematology. 2020;99:2723–9. DOI: 10.1007/s00277-020-04255-4.

13. Theml H., Diem H., Haferlach T. Taschenatlas der Hämatologie. Mikroskopische und klinische Diagnostik für die Praxis. Georg Thieme Verlag. N-Y: Stuttgart. 2019. 70 p. ISBN: 3132408468, 9783132408463

14. Segedahl E. Uber Sternalpunktionen. Acta medica Scandinavica, Supplementum. 1935;64.

15. Weiner W., Kaznelson P. Uber die zellige Zusammensetzung des Knochenmarkes nach Efrahrungen mittels der Sternalpunktionen nach Seyfarth. Folia haematologica. 1926;32(3):233.

16. Nordenson N.G. Studies on Bone Marrow front Sternal Puncture. (Thesis). Bortzells, Esselte. 1935;120.

17. Reich C. Modified Technic for Sternal Puncture and Its Value in Hematologic Diagnosis. J Clin Lab Med. 1934;20:286.

18. Seyfarth C. Die Sternumtrepanation, eine einfache Methode zur diagnostischen Entnahme von Knochenmark bei Lebenden. Deutsche Medizinische Wochenschrift. 1923;49(6):81.

19. Osgood E.E., Seaman A.J. The cellular composition of normal bone marrow as obtained by sternal puncture. Phys Rev. 1944;24(1):46–69. DOI: 10.1152/physrev.1944.24.1.46.

20. Аринкин М.И. Стернальная пункция и ее функционально-диагностическое значение при некоторых заболеваниях крови и кроветворных органов. Клиническая медицина. 1938;16;941–951.

21. Ghedini G. Beiträge zur Diagnostik der Krankheiten der hämatopoietischen Organe mittels Probepunktion des Knochenmarks. Wien Klin Wochenschr. 1910;1840–7.

22. Zadek I. Knochenmarkbefunde am Lebenden bei krytogenetisher perniciöser Anämie, insbesondere im Stadium der Remission. Schweiz Med Wochenschr. 1921;51:1087.

23. Фаерман И.Л. Болезни селезенки. Л.: Медицина, 1928.

References

1. Sokolov V.V., Gribova I.A. Hematological indicators of a healthy person. Moscow: Meditsina, 1972. P. 78–92 (In Russian).

2. Sokolov V.V., Gribova I.A. Morphological picture of sternal punctures of healthy people. Laboratornoe delo. 1973;3:137–8 (In Russian).

3. Kassirsky I.A., Alekseev G.A. Diseases of the blood and hematopoietic system. Moscow: Medgiz, 1948. P. 69–84, 484–85, 490–502 (In Russian).

4. Arinkin M.I. Clinic of diseases of the blood and hematopoietic organs. Leningrad: Prakticheskaya meditsina, 1928. P. 34–38 (In Russian).

5. Smirnova L.G., Kost E.A. Guide to laboratory clinical studies. 5th ed. Moscow: Medgiz, 1960. P. 73–6 (In Russian).

6. Yarustovskaya L.E. Morphological studies of bone marrow obtained from donors for clinical use: Thesis of Cand. Sci. (Med.). Moscow, 1965 (In Russian).

7. Farber V.V. Approximate norms of the percentage content of formed elements of the sternum puncture in healthy individuals. Klinicheskaya Meditsina, 1941;19(5):109–12 (In Russian).

8. Vlados H.H., Feinstein F.E. On the Question of a Normal Myelogram and Hemogram from the Perspective of the Unitary Theory of Hematopoiesis. Klinicheskaya meditsina. 1953;2:33 (In Russian).

9. Tarlova R.M. Materials for the characterization of hematological indicators of a healthy person: Diss. … Cand. Sci. (Med.). Tomsk, 1968. 214 p. (In Russian).

10. Pinus A.G. Approximate norms of mielogramm. Sovetskaya meditsina. 1951;10:11–3 (In Russian).

11. Bain B.J. The bone marrow aspirate of healthy subjects. Br J Hematol. 1996;94(1):206–9. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1996.d01-1786.x.

12. Parmentier S., Kramer M., Weller S. Reevaluation of reference values for bone marrow differential counts in 236 healthy bone marrow donors. Annals of Hematology. 2020;99:2723–9. DOI: 10.1007/s00277-020-04255-4.

13. Theml H., Diem H., Haferlach T. Taschenatlas der Hämatologie. Mikroskopische und klinische Diagnostik für die Praxis. Georg Thieme Verlag. Stuttgart, New York. 2019. 70 p. ISBN: 3132408468, 9783132408463

14. Segedahl E. Uber Sternalpunktionen. Acta medica Scandinavica, Supplementum. 1935;64.

15. Weiner W., Kaznelson P. Uber die zellige Zusammensetzung des Knochenmarkes nach Efrahrungen mittels der Sternalpunktionen nach Seyfarth. Folia haematologica. 1926;32(3):233.

16. Nordenson N.G. Studies on Bone Marrow front Sternal Puncture. (Thesis). Bortzells, Esselte. 1935;120.

17. Reich C. Modified Technic for Sternal Puncture and Its Value in Hematologic Diagnosis. J Clin Lab Med. 1934; 20:286.

18. Seyfarth C. Die Sternumtrepanation, eine einfache Methode zur diagnostischen Entnahme von Knochenmark bei Lebenden. Deutsche Medizinische Wochenschrift. 1923;49(6):81.

19. Osgood E.E., Seaman A.J. The cellular composition of normal bone marrow as obtained by sternal puncture. Phys Rev. 1944;24(1):46–69. DOI: 10.1152/physrev.1944.24.1.46.

20. Arinkin M.I. Sternal puncture and its functional and diagnostic significance in some diseases of the blood and hematopoietic organs. Klinicheskaya meditsina. 1938;16;941–951 (In Russian).

21. Ghedini G. Beiträge zur Diagnostik der Krankheiten der hämatopoietischen Organe mittels Probepunktion des Knochenmarks. Wien Klin Wochenschr. 1910;1840–7.

22. Zadek I. Knochenmarkbefunde am Lebenden bei krytogenetisher perniciöser Anämie, insbesondere im Stadium der Remission. Schweiz Med Wochenschr. 1921;51:1087.

23. Faerman I.L. Diseases of the spleen. Leningrad: Meditsina, 1928 (In Russian).

24. Lewis S.M., Bain B.J., Bates I. Практическая и лабораторная гематология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. С. 104–8. ISBN: 978-5-9704-1192-6.

25. Диагностика заболеваний системы крови. Практическое руководство. Под ред. Е.Н. Паровичниковой, И.В. Гальцевой. М.: Практика, 2024. С. 23–56.

26. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболевания системы крови. Под ред. В.Г. Савченко в 2 т. Т. 1. М.: Практика, 2018. С. 33–40.

27. Приказ № 622 от 11 сентября 2017 г. (ред. от 23.10.2024) «О сети национальных медицинских исследовательских центров» Минздрава Российской Федерации. https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_281254/

28. Кассирский И.А., Алексеев Г.А. Клиническая гематология 4-е изд. М.: Медицина, 1970. С. 138–145.

29. Schilling V., Benzler J. Das Knochenmark als Organ. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1925;51(15):598–600.

30. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. Е.Н. Паровичниковой в 2 т. Т. 1. М.: Практика, 2024.

31. Руководство по гематологии. Под ред. А.И. Воробьева. 3-е изд. М.: Ньюдиамед, 2002. С. 57–8.

32. Lee S.-H, Erber W.N. ICSH guidelines for the standardization of bone marrow specimens and reports. International J Lab Hematol. 2008;30:349–64. DOI: 10.1111/ijlh.12327.

33. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Haematolymphoid tumours. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 11. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2024: https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/63

34. Федоров Н.А. Нормальное кроветворение и его регуляция. М.: Медицина, 1976: С. 148–51.

35. Bain B.J. Bone marrow aspiration. J Clin Pathol. 2001;54:657–63. DOI: 10.1136/jcp.54.9.657.

36. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению миелодиспластических синдромов взрослых. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика, 2020. 19 с.

37. Клинические рекомендации. Острые миелоидные лейкозы. Под руководством Е.Н. Паровичниковой. М.: Практика, 2024. С. 20–1.

38. Клинические рекомендации. Хронический миелоидный лейкоз. Под руководством Е.Н. Паровичниковой. М.: Практика, 2024. С. 15–7.

39. Федеральный справочник лабораторных исследований. Справочник лабораторных тестов. https://nsi.rosminzdrav.ru/dictionaries/1.2.643.5.1.13.13.11.1080/passport/3.61

40. Horny H.P., Sotlar K., Valent P. Eosinophil, basophil, and mast cell infiltrates in the bone marrow: crossing the boundaries of diagnosis. J Hematopathol. 2011;4:101–11. DOI: 10.1007/s12308-011-0094-8.

41. Ofrao A., Escribano L. Flow cytometric analysis of mast cells from normal and pathological human bone marrow samples: identification and enumeration. Am J Pathol. 1996;149(5):1493–9.

42. Bain B.J., Clark D.M., Wilkins B.S. Bone marrow pathology 6th ed. Wiley. Hoboken, 2025. 25 p. ISBN: 9781394244812

43. D'Onofrio C., Zini G. Morphology of blood disorders 2nd ed. Wiley. Roma, 2015. P. 16–25.

44. Zini G., Viscovo M. Cytomorphology of normal, reactive, dysmorphic, and dysplastic megakaryocytes in bone marrow aspirates. Int J Lab Hematol. 2021;43(1):23–8. DOI: 10.1111/ijlh.13536.

45. McPherson R.A., Pincus M.R. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 24th ed. Elsevier. Amsterdam, 2021. 1568 p.

46. Hoffbrand A.V., Moss P.A.H. Essential Haematology. 8th ed. Wiley-Blackwell. Hoboken, 2019. 480 p.

47. Rodak B.F., Fritsma G.A., DOlg K. Hematology: Clinical Principles and Applications. 6th ed. Elsevier. Amsterdam, 2019. 880 p.

24. Lewis S.M., Bain B.J., Bates I. Practical and laboratory hematology. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. P. 104–8 (In Russian).

25. Diagnosis of diseases of the blood system. A practical guide. Ed. by Parovichnikova E.N., Galtseva I.V. Praktika. Moscow, 2024. P. 23–56 (In Russian).

26. Diagnostic algorithms and treatment protocols for diseases of the blood system. Savchenko V.G., ed. Moscow: Praktika; 2018. 33–40 p. (In Russian).

27. Order No. 622 of September 11, 2017 (as amended on October 23, 2024) "On the Network of National Medical Research Centers" of the Ministry of Health of Russian Federation https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_281254/ (In Russian).

28. Kassirsky I.A., Alekseev G.A. Clinical Hematology 4th ed. Moscow: Meditsina, 1970. P. 138–45 (In Russian).

29. Schilling V., Benzler J. Das Knochenmark als Organ. Deutsche Medizinische Wochenschrift. 1925;51(15):598–600.

30. Diagnostic algorithms and treatment protocols for blood diseases in 2 volumes. Vol. 1. Ed. by Parovichnikova E.N. Moscow: Praktika, 2024 (In Russian).

31. Guide to Hematology: in 3 vols. Vol. 1. Ed. by Vorobyov A.I. 3rd ed. Moscow: Newdiamed, 2002. P. 57–58 (In Russian).

32. Lee S.-H., Erber W.N. ICSH guidelines for the standardization of bone marrow specimens and reports. International J Lab Hematol. 2008;30:349–64. DOI: 10.1111/ijlh.12327.

33. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Haematolymphoid tumours. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 11. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2024.: https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/63

34. Fedorov N.A. Normal hematopoiesis and its regulation. Moscow: Meditsina, 1976. P. 148–51.

35. Bain B.J. Bone marrow aspiration. J Clin Pathol. 2001;54:657–63. DOI: 10.1136/jcp.54.9.657.

36. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of myelodysplastic syndromes in adults under the guidance. Ed. by V.G. Savchenko. Moscow: Praktika, 2020. 19 p. (In Russian).

37. Clinical guidelines. Acute myeloid leukemias. Ed. by E.N. Parovichnikova. Moscow: Praktika, 2024. P. 20–1 (In Russian).

38. Clinical guidelines. Chronic myeloid leukemia. Ed. by E.N. Parovichnikova. Moscow: Praktika, 2024. P. 15–7 (In Russian).

39. Federal directory of laboratory research. Directory of laboratory tests. https://nsi.rosminzdrav.ru/dictionaries/1.2.643.5.1.13.13.11.1080/passport/3.61 (In Russian).

40. Horny H.P., Sotlar K., Valent P. Eosinophil, basophil, and mast cell infiltrates in the bone marrow: crossing the boundaries of diagnosis. J Hematopathol. 2011;4:101–11. DOI: 10.1007/s12308-011-0094-8.

41. Ofrao A., Escribano L. Flow cytometric analysis of mast cells from normal and pathological human bone marrow samples: identification and enumeration. Am J Pathol. 1996;149(5):1493–9.

42. Bain B.J., Clark D.M., Wilkins B.S. Bone marrow pathology 6th ed. Wiley. Hoboken, 2025. 25 p. ISBN: 9781394244812.

43. D'Onofrio C., Zini G. Morphology of blood disorders 2nd ed. Wiley. Roma, 2015. P. 16–25.

44. Zini G., Viscovo M. Cytomorphology of normal, reactive, dysmorphic, and dysplastic megakaryocytes in bone marrow aspirates. Int J Lab Hematol. 2021;43(1):23–8. DOI: 10.1111/ijlh.13536.

45. McPherson R.A., Pincus M.R. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 24th ed. Elsevier. Amsterdam, 2021. 1568 p.

46. Hoffbrand A.V., Moss P.A.H. Essential Haematology. 8th ed. Wiley-Blackwell. Hoboken, 2019. 480 p.

47. Rodak B.F., Fritsma G.A., DOlg K. Hematology: Clinical Principles and Applications. 6th ed. Elsevier. Amsterdam, 2019. 880 p.

Информация об авторах

Двирнык Валентина Николаевна*, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по лабораторной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dvirnyk.v@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9877-0796

Феоктистова Елизавета Павловна, врач клинической лабораторной диагностики централизованной клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: feoktistova.e@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5108-3449

Лазарева Ольга Вениаминовна, кандидат медицинских наук, руководитель управления регионального и межведомственного сотрудничества по профилю «гематология» ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: lazareva.o@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0889-0445

Малолеткина Елизавета Сергеевна, начальник организационно-методического отдела по работе с субъектами Российской Федерации, методист ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: maloletkina.e@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7193-4503

Кохно Алина Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая клинико-диагностическим отделением гематологии и миелоидных неоплазий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: kohno.a@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0261-5941

Чабаева Юлия Александровна, кандидат технических наук, заместитель начальника информационно-аналитического отдела ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: chabaeva.y@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8044-598X

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

Information about the authors

Valentina N. Dvirnyk*, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for laboratory Work National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: dvirnyk.v@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9877-0796

Elizaveta P. Feoktistova, Clinical laboratory diagnostics physician of the Centralized Clinical Diagnostic Laboratory of the National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: feoktistova.e@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5108-3449

Olga V. Lazareva, Cand. Sci. (Med.), Head of the department of regional and interdepartmental cooperation in the field of «hematology» National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: lazareva.o@blood.ru; stakhino@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0889-0445

Elizaveta S. Maloletkina, Head of the Organizational and Methodological Department for Work with the Constituent Entities of the Russian Federation, methodologist, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: maloletkina.e@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7193-4503

Alina V. Kohno, Dr. Sci. (Med.), Head of the Clinical and Diagnostic Department of Hematology and Myeloid Neoplasms, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: kohno.a@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0261-5941

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

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

Паровичникова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, член-корр. 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

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

* Автор, ответственный за переписку

* Corresponding author

Поступила: 29.09.2025
Принята к печати: 13.11.2025

Received 29 Sep 2025
Accepted 13 Nov 2025

https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-4-455-464

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭРИТРОЦИТОВ И ГЕМОГЛОБИНА У ЛИЦ, ПОДВЕРГШИХСЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОМУ ХРОНИЧЕСКОМУ ОБЛУЧЕНИЮ

Брагин Е.В., Григорьева Е.С., Азизова Т.В.*

ФГБУН «Южно-Уральский федеральный научно-клинический центр медицинской биофизики» ФМБА России, 456783, г. Озерск, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Система гемопоэза чувствительна к воздействию ионизирующего излучения. В то же время количество исследований, посвященных оценке гемопоэтических эффектов в когортах лиц, подвергшихся хроническому облучению, крайне ограниченно.

Цель: оценить показатели эритроцитов и гемоглобина и их динамики у лиц, подвергшихся хроническому облучению.

Материалы и методы. Изучаемая когорта — работники ПО «Маяк», нанятые на предприятие в период 1948–1952 гг. (7391 человек). Период наблюдения — 15 лет с момента найма работника. В исследование включены 156 490 общих анализов периферической крови. К концу периода наблюдения средняя суммарная поглощенная в костном мозге доза внешнего гамма-излучения составила 0,81 ± 0,79 Гр у мужчин и 0,55 ± 0,62 Гр у женщин; средняя годовая доза — 0,10 ± 0,20 и 0,07 ± 0,015 Гр и средняя максимальная годовая доза — 0,33 ± 0,39 и 0,22 ± 0,27 Гр соответственно.

Результаты. Среднее количество эритроцитов и концентрация гемоглобина у работников изучаемой когорты оставались в пределах границ физиологической нормы с незначительными колебаниями на протяжении всего периода наблюдения. Количество эритроцитов и концентрация гемоглобина в периферической крови резко снижались в первые годы после начала контакта с источниками ионизирующего излучения, когда у работников изучаемой когорты были зарегистрированы наиболее высокие годовые поглощенные в костном мозге дозы гамма-излучения, как у мужчин, так и у женщин, с последующим постепенным восстановлением. Различия были статистически значимыми по сравнению с данными предварительного медицинского осмотра, однако полного восстановления до значений предварительного медицинского осмотра не зарегистрировано. Концентрация гемоглобина также не выходила за пределы границ физиологической нормы в течение всего периода наблюдения, однако после периода восстановления постепенно снижалась к концу периода наблюдения по сравнению с концентрацией, зарегистрированной на предварительном медицинском осмотре. Анализ зависимости изучаемых показателей от дозы внешнего гамма-облучения выявил статистически значимую зависимость количества эритроцитов и концентрации гемоглобина от дозы облучения ($p < 0,05$).

Заключение. У женщин при входном медицинском осмотре количество эритроцитов и концентрация гемоглобина были значимо ниже по сравнению с мужчинами; в первые 15 лет работы средние показатели эритроцитов и гемоглобина были значимо ниже по сравнению с входным медицинским осмотром; количество эритроцитов и концентрация гемоглобина значимо зависели от дозы внешнего гамма-облучения.

Ключевые слова: система кроветворения, эритроциты, гемоглобин, профессиональное хроническое облучение, гамма-излучение

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование проведено в рамках Государственного контракта от 15 июня 2021 г. № 11.313.21.2 с Федеральным медико-биологическим агентством «Оценка медико-биологических эффектов хронического радиационного воздействия и механизмов их развития для оптимизации методологий раннего выявления последствий облучения» (шифр: «Иммуногемопоэз-21»).

Для цитирования: Брагин Е.В., Григорьева Е.С., Азизова Т.В. Динамика показателей эритроцитов и гемоглобина у лиц, подвергшихся профессиональному хроническому облучению. Гематология и трансфузиология. 2025; 70(4):455–464. https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-4-455-464

TRENDS IN RED BLOOD CELLS AND HEMOGLOBIN LEVELS IN INDIVIDUALS CHRONICALLY EXPOSED TO IONIZING RADIATION DURING OCCUPATIONAL ACTIVITIES

Bragin E.V., Grigoryeva E.S., Azizova T.V.*

Southern Urals Federal Research and Clinical Center for Medical Biophysics of the Federal Medical Biological Agency, 456783, Russia, Ozyorsk, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. The hematopoietic system is sensitive to ionizing radiation. At the same time, research on hematopoietic effects in cohorts of individuals who are chronically exposed to ionizing radiation is quite limited.
Objective. To evaluate red blood cell and hemoglobin levels, and to analyze their changes over time in individuals chronically exposed to ionizing radiation.
Material and methods. The study cohort consisted of nuclear workers of the Mayak PA who were hired between 1948 and 1952, totaling 7,391 individuals. These workers were followed for a period of 15 years starting from their date of hire. The analyzed dataset included 156,490 peripheral blood counts. At the end of the follow-up period, the mean accumulated red bone absorbed dose of gamma rays from external exposure was 0.81 ± 0.79 Gy for males and 0.55 ± 0.62 Gy for females. The mean annual gamma dose was 0.10 ± 0.20 Gy for males and 0.07 ± 0.15 Gy for females, and the mean maximum annua gamma dose was 0.33 ± 0.39 for males and 0.22 ± 0.27 Gy for females.
Results. The mean red blood cell and hemoglobin levels in the study cohort of workers remained within the normal physiological range, showing only slight fluctuations throughout the entire follow-up period. Both red blood cell and hemoglobin levels in the peripheral blood decreased significantly in the first few years after the beginning of contact with ionizing radiation sources, when the highest annual absorbed gamma doses in red bone were recorded for both male and female workers. After these initial years, red blood cell and hemoglobin levels eventually returned to normal. The differences were statistically significant when the levels in first years of employment were compared to the levels reported during pre-employment health check-ups. However, no complete recovery to the pre-employment levels was observed. The hemoglobin concentration also remained within the normal physiological range throughout the entire follow-up period. However, after the recovery period, it gradually decreased until the end of the follow-up, compared to the pre-employment level. The analysis of these blood parameters in relation to gamma-ray dose from external exposure revealed a significant association of red blood cell and hemoglobin concentration with the radiation dose (p < 0,05).
Conclusion. Red blood cell levels and hemoglobin concentrations registered at the pre-employment health check-up were significantly lower in females than males. In the first 15 years of employment, the mean red blood cell and hemoglobin levels were significantly decreased compared to the pre-employment levels. The red blood cell level and hemoglobin concentration were significantly associated with the gamma-ray dose from external exposure.

Keywords: hematopoietic system, red blood cells, hemoglobin, occupational chronic radiation exposure, gamma rays

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

Funding: the study was conducted under a state contract with the Federal Medical Biological Agency, dated 15 June, 2021, number 11.313.21.2, "Assessment of medical and biological effects following chronic radiation exposure and their mechanisms aimed to improve the methodology for the early detection of radiation exposure effects" (code: Immunohemopoes-2021).

Fot citation: Bragin E.V., Grigoryeva E.S., Azizova T.V. Trends in red blood cells and hemoglobin levels in individuals chronically exposed to ionizing radiation during occupational activities. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2025; 70(4):455–464 (in Russian). https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-3-455-464

Введение

Кроветворная система, структурно и функционально связанная с иммунной системой, поддерживает устойчивое количество клеток в периферической крови и иммунный гомеостаз. В многочисленных экспериментальных и эпидемиологических исследованиях показано, что система гемопоэза, как и другие высокопролиферативные ткани, чувствительна к воздействию ионизирующего излучения [1]. Поскольку система кроветворения состоит из нескольких компонентов, структурно и функционально связанных с другими системами организма, то и чувствительность этих компонентов к воздействию ионизирующего излучения различается.

Существует значительное количество работ, посвященных гемопоэтическим эффектам при остром и фракционированном облучении в различных группах лиц (лица, пережившие атомную бомбардировку в Японии; лица, подвергшиеся облучению вследствие радиотерапии; лица, подвергшиеся облучению в результате несчастных случаев или аварийного облучения) [1–6], в результате которых определены зависимости «доза-эффект» в системе кроветворения. В то же время количество исследований, посвященных оценке гемопоэтических эффектов при хроническом облучении, крайне ограниченно [7–15]. Причем во всех исследованиях основное внимание уделено показателям тромбоцитов, гранулоцитов и лимфоцитов, в то время как влияние ионизирующего излучения, и особенно хронического облучения, на эритроидный компонент системы кроветворения у человека изучено недостаточно.

Целью настоящего исследования являлась оценка количества эритроцитов и концентрации гемоглобина в периферической крови и их динамики у лиц, подвергшихся профессиональному хроническому облучению.

Материалы и методы

Изучаемая когорта и период наблюдения. Настоящее ретроспективное исследование проведено в когорте работников предприятия атомной промышленности производственного объединения (ПО) «Маяк», начавшего свою деятельность на Южном Урале вблизи г. Озерске в июне 1948 г. ПО «Маяк» включало в себя основные заводы (реакторы, радиохимический и плутониевый заводы) и вспомогательные производства (ремонтно-механический цех, завод водоподготовки, цех электрических сетей и подстанций и др.) [16]. В когорту были включены все работники, впервые нанятые на основные заводы ПО «Маяк» в 1948–1952 гг. (7391 человек), независимо от пола, возраста, национальности, образования, социального статуса и других характеристик. С течением времени работники выбывали из-под наблюдения из-за смерти, выезда из г. Озерске на другое постоянное место жительства, потери медицинской документации. Чтобы избежать систематической ошибки, которую могут вносить отсутствующие данные, обусловленные выбывшими из-под наблюдения, на настоящем этапе исследования период наблюдения был ограничен 15 годами с момента найма работника на предприятие.

Изучаемые показатели. Изучаемым эффектом являлись количество эритроцитов и концентрация гемоглобина. Информация о результатах гематологических обследований и перенесенных заболеваниях за весь период проживания в г. Озерске была собрана на 95% работников изучаемой когорты и внесена в медико-дозиметрическую базу данных «Клиника» [17, 18]. Источниками информации являлись архивные и текущие медицинские карты, истории болезни были подробно описаны ранее [17, 18]. Все болезни и причины смерти были закодированы в соответствии с Международной статистической классификацией болезней 9-го пересмотра (МКБ-9) [19]. Гематологическое обследование работников ПО «Маяк» включало обязательное предварительное медицинское обследование до начала работы на предприятии и регулярные ежегодные плановые периодические медицинские обследования всех работников по единой стандартной программе, а также углубленные обследования в специализированном медицинском учреждении один раз в 3–5 лет.

Исследование клеточного состава периферической крови проводили с использованием стандартных лабораторных методов. Забор крови проводили натощак в утренние часы по стандартной методике. До 1969 г. количество эритроцитов и лейкоцитов подсчитывали в камере Горяева, а тромбоцитов — в мазках, окрашенных по Фонио [20]. Позже количество клеток в периферической крови оценивали с использованием полуавтоматических и автоматических гематологических анализаторов. Подсчет лейкоцитарной формулы крови в течение всего периода наблюдения проводили микроскопически в мазках, окрашенных по методу Романовского — Гимзы [21]. В таблице 1 представлены принятые референтные значения физиологической нормы [22].

Дозиметрия. В первые годы условия работы на ПО «Маяк» были наиболее неблагоприятными, т. к. работники подвергались воздействию ионизирующего излучения в дозах, превышающих предельно допустимые [23]. В настоящем исследовании использованы дозы внешнего гамма-излучения дозиметрической системы работников ПО «Маяк» — 2008 (ДСРМ-2008) [24]. В ДРСМ-2008 доступны годовые поглощенные дозы на 18 органов, поэтому в настоящем исследовании была использована индивидуальная поглощенная в костном мозге доза внешнего гамма-излучения. Средние дозы гамма-облучения у работников изучаемой когорты к концу периода наблюдения (15 лет

Таблица 1. Нормальные значения показателей красной крови
Table 1. *Normal blood count indices*

Показатель/*Index*	Нормальные значения *Normal values*	
	Мужчины *Males*	Женщины *Females*
Количество эритроцитов, $\times 10^{12}$/л *Number of red blood cells, $\times 10^{12}$/L*	4,0–5,0	3,9–4,7
Концентрация гемоглобина, г/л *Hemoglobin concentration, g/L*	130–185	120–165

Таблица 2. Средние дозы облучения у работников изучаемой когорты
Table 2. *Mean radiation doses in workers of the analyzed cohort*

Доза внешнего гамма-излучения, поглощенная в костном мозге, Гр, Среднее ± СО *Gamma-ray dose from external exposure, absorbed in the bone marrow, Gy, Mean ± SD*	Мужчины *Males*	Женщины *Females*
Средняя суммарная/*Mean accumulated dose*	0,81 ± 0,79	0,55 ± 0,62
Средняя годовая/*Mean annual dose*	0,10 ± 0,20	0,07 ± 0,015
Средняя максимальная годовая доза *Mean maximum annual dose*	0,33 ± 0,39	0,22 ± 0,27

Примечание: СО — стандартное отклонение.
Note: SD — Standard Deviation.

с момента начала работы на предприятии) представлены в таблице 2.

Наборы данных для исследования. На первом этапе исследования на основании медико-дозиметрической базы данных «Клиника» [17, 18] были идентифицированы все анализы периферической крови с показателями, выходящими за пределы физиологической нормы. В дальнейшем эти анализы были сопоставлены с индивидуальными историями болезни, в результате чего установлено, что все показатели периферической крови соответствовали истинному состоянию здоровья каждого конкретного работника и все изменения в анализах периферической крови были обусловлены наличием какой-либо острой или хронической соматической патологии. Были определены заболевания, в результате которых могли изменяться показатели красной крови, с целью исключения их влияния на динамику показателей периферической крови в зависимости от дозы внешнего гамма-облучения. В первые 15 лет после начала работы в изучаемой когорте работников такими заболеваниями были:

— туберкулез (коды МКБ-9 [19]: 11–18);

— маточные кровотечения (коды МКБ-9: 626.2, 626.5, 626.6);

— язвенная болезнь с кровотечением (коды МКБ-9: 531.0, 531.2, 531.4, 531.6, 532.0, 532.2, 532.4, 532.6);

— цирроз печени с варикозным расширением вен пищевода (коды МКБ-9: 456.0, 456.2);

— злокачественные новообразования (коды МКБ-9: 140–208);

— болезни крови и кроветворных органов (коды МКБ-9: 280–289);

— желудочно-кишечные кровотечения (коды МКБ-9: 578);

— геморрой (коды МКБ-9: 455.2, 455.5);

— кровотечение неуточненное (коды МКБ-9: 459.0);

— осложнения беременности и родов (коды МКБ-9: 633, 634, 635, 636, 637, 638, 640, 641, 665, 666).

1500 работников с перечисленными выше заболеваниями были исключены из исследования. Также из исследования были исключены 486 работников изучаемой когорты, у которых была полностью или частично утеряна медицинская документация. Таким образом, в настоящее исследование включены 5405 работников, у которых имелись данные гематологических обследований в первые 15 лет после начала работы на ПО «Маяк».

В настоящем исследовании «предварительным медицинским осмотром» считали обследование до начала работы на основном заводе или после начала работы, но до начала внешнего гамма-облучения и/или внутреннего альфа-облучения. Данные гематологического обследования в период «предварительного медицинского осмотра», зарегистрированные в медицинских картах, были у 4206 (77,8 %) из 5405 работников. Не имели данных гематологического обследования, соответствующих критериям «предварительного медицинского осмотра», 1199 (22,2 %) работников. Всего в первые 15 лет наблюдения зарегистрировано 157 045 общих анализов крови, в среднем 29,06 ± 21,69 на человека за весь период наблюдения или 3,30 ± 2,99 на человека в год. Следует отметить, что 555 анализов, в том числе 18 «предварительных», совпадали с периодом беременности у женщин-работниц ПО «Маяк», поэтому эти анализы были исключены из анализа. Таким образом, в настоящее исследование включены 156 490 общих анализов периферической крови, в том числе 4188 анализов, выполненных при проведении предварительного медицинского обследования.

Статистический анализ. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 10. Для сравнения средних значений в случаях нормального распределения был использован *t*-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0{,}05$ [25]. Для анализа динамики изучаемых показателей в зависимости от дозы внешнего гамма-облучения использовали модель множественной линейной регрессии по двум временным рядам с включением в нее как отдельной независимой переменной фактора времени *t*. Модель имела вид:

$$y = \beta_0 + \beta_1 \cdot D_\gamma + \beta_2 \cdot t + \varepsilon,$$

где y — изучаемый показатель, D_γ — годовая поглощенная в костном мозге доза внешнего гамма-излучения.

Результаты

На первом этапе был проведен анализ исходного уровня количества эритроцитов и концентрации гемоглобина на «предварительном медицинском осмотре», результаты которого представлены в таблице 3.

Среднее количество эритроцитов и концентрация гемоглобина при предварительном медицинском осмотре находились в пределах границ физиологической нормы как у мужчин, так и у женщин. Однако у женщин количество эритроцитов и концентрация гемоглобина были статистически значимо ниже по сравнению с мужчинами.

На следующем этапе исследования была оценена динамика количества эритроцитов и концентрации гемоглобина у работников изучаемой когорты в зависимости от годовой поглощенной в костном мозге дозы внешнего гамма-излучения. На рисунках 1–4 представлена динамика количества эритроцитов и концентрации гемоглобина в периферической крови у работников ПО «Маяк», впервые нанятых в 1948–1952 гг., в течение первых 15 лет.

Среднее количество эритроцитов и концентрация гемоглобина у работников изучаемой когорты оставались в пределах границ физиологической нормы с незначительными колебаниями на протяжении всего периода наблюдения (рис. 1–4). В то же время количество

Таблица 3. Показатели красной крови на момент «предварительного медицинского осмотра» в зависимости от пола
Table 3. *Blood count indices at the pre-employment health check-up, by sex*

Показатель/*Index*	Мужчины/*Males*		Женщины/*Females*	
	Кол-во анализов *Number of tests*	Среднее значение ± СО (мин–макс) *Mean ± SD (min–max)*	Кол-во анализов *Number of tests*	Среднее значение ± СО (мин–макс) *Mean ± SD (min–max)*
Количество эритроцитов, ×10^{12}/л *Number of red blood cells, x 10^{12}/L*	3373	4,62 ± 0,39 (3,20–6,20)	758	4,21 ± 0,36* (2,60– 5,50)
Концентрация гемоглобина, г/л *Hemoglobin concentration, g/L*	3367	151,33 ± 10,27 (51,00–189,00)	754	135,09 ± 9,71* (79,00–183,00)

Примечание: знаком * отмечены статически значимые различия между мужчинами и женщинами, СО — стандартное отклонение.
*Note: * denotes statistically significant differences between males and females, SD — Standard Deviation.*

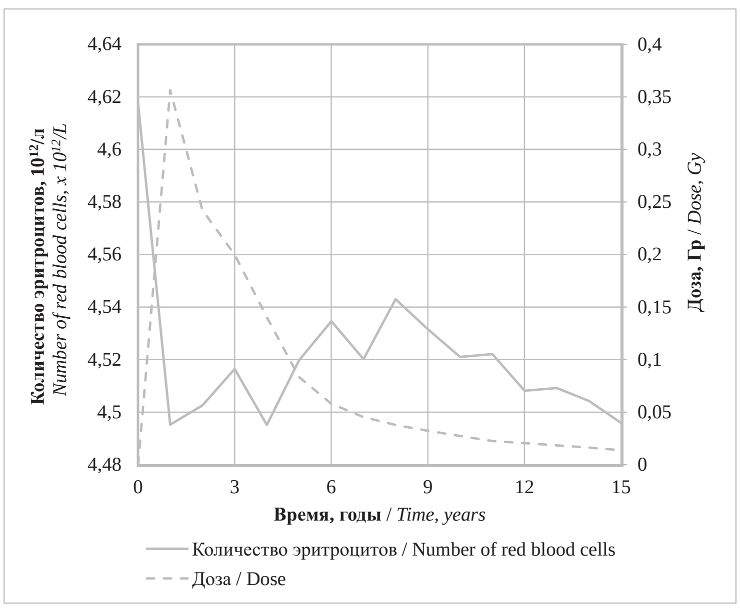


Рисунок 1. Динамика количества эритроцитов у мужчин изучаемой когорты за весь период наблюдения
Figure 1. *Trend in red blood count levels in males of the analyzed cohort throughout the follow-up period*

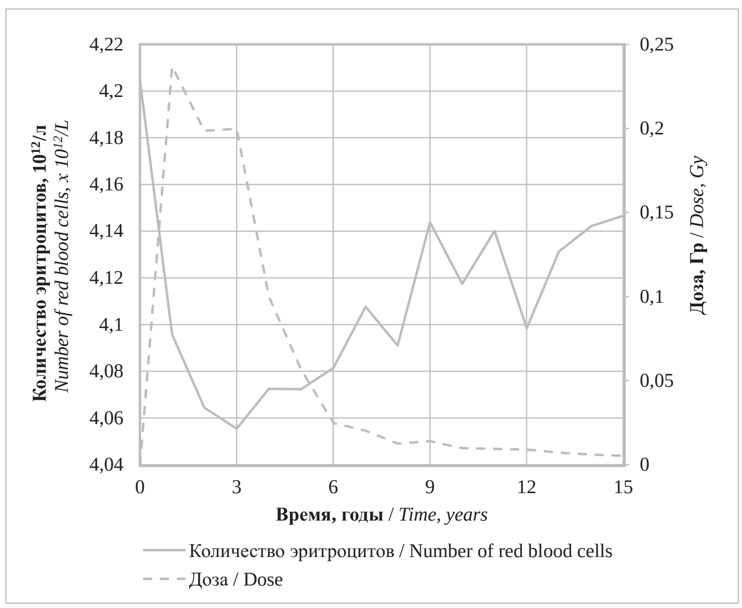


Рисунок 2. Динамика количества эритроцитов у женщин изучаемой когорты за весь период наблюдения
Figure 2. *Trend in red blood cell levels in females of the analyzed cohort throughout the follow-up period*

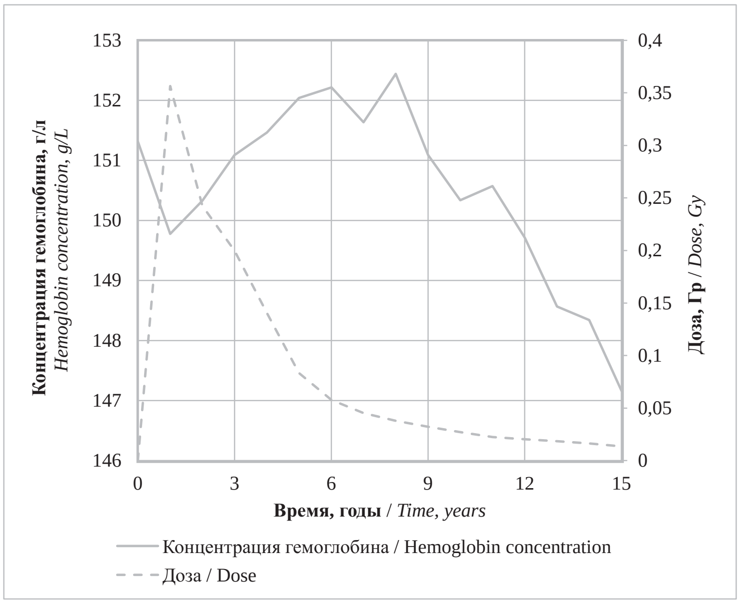


Рисунок 3. Динамика концентрации гемоглобина у мужчин изучаемой когорты за весь период наблюдения

Figure 3. *Trend in hemoglobin concentration in males of the analyzed cohort throughout the follow-up period*

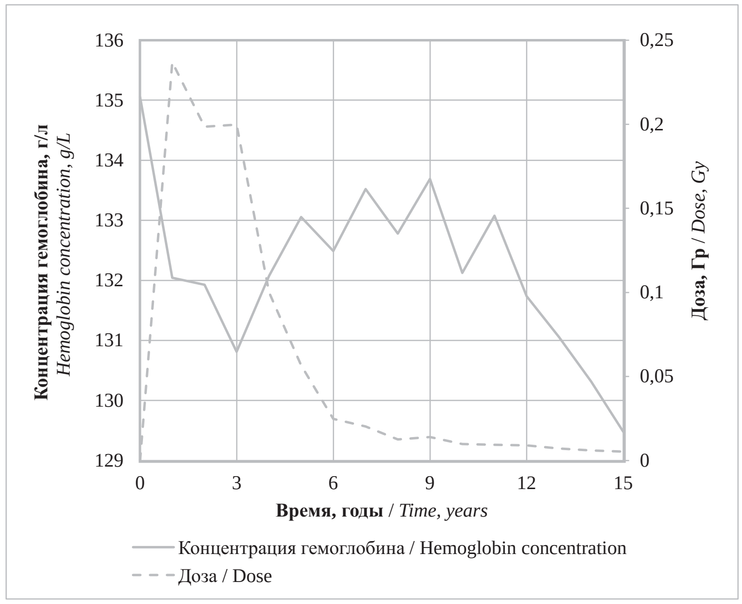


Рисунок 4. Динамика концентрации гемоглобина у женщин изучаемой когорты за весь период наблюдения

Figure 4. *Trend in hemoglobin concentration in females of the analyzed cohort throughout the follow-up period*

эритроцитов и концентрация гемоглобина в периферической крови резко снижались в первые годы после начала контакта с источниками ионизирующего излучения, когда у работников изучаемой когорты были зарегистрированы наиболее высокие годовые поглощенные в костном мозге дозы гамма-излучения, как у мужчин, так и у женщин, с последующим постепенным восстановлением. Различия были статистически значимыми по сравнению с данными предварительного медицинского осмотра. Несмотря на то что количество эритроцитов оставалось в пределах границ физиологической нормы в течение всего периода наблюдения, не было зарегистрировано полного восстановления до уровня предварительного медицинского осмотра. Концентрация гемоглобина также не выходила за пределы границ физиологической нормы в течение всего периода наблюдения, однако после периода восстановления постепенно снижалась к концу периода наблюдения по сравнению с концентрацией, зарегистрированной при предварительном медицинском осмотре.

Анализ зависимости изучаемых показателей от дозы внешнего гамма-облучения (табл. 4) выявил статистически значимую зависимость количества эритроцитов и концентрации гемоглобина от дозы облучения ($p < 0{,}05$).

Обсуждение

Костный мозг является иерархически структурированной самообновляющейся тканью, стимулируемой небольшим количеством стволовых клеток и ранних предшественников, чьей основной функцией является асимметричное самообновление после редких циклов деления или коммитирование к дифференцировке до определенных линий клеток крови. Стволовые клетки и очень ранние предшественники представляют собой первый из трех основных функциональных компартментов костного мозга, тогда как второй и третий компартменты включают пролиферирующие коммитированные предшественники и непролиферирующие созревающие клетки и клеточные резервы. Специфическое окружение стволовой клетки и взаимодействие различных гуморальных и клеточных факторов играют важнейшую роль в ее выживании и дифференцировке [26–29].

Эритроциты — безъядерные клетки, имеющие форму двояковогнутого диска, которая поддерживается благодаря стабилизирующему белку мембраны — спектрину. Основная функция эритроцитов — транспорт дыхательных газов. Безъядерность эритроцитов, и их форма обеспечивают им наиболее оптимальные свойства в процессе газообмена, поддержании деформабельности и осмотической резистентности. Зрелые эритроциты, циркулирующие в кровотоке, благодаря отсутствию ядра устойчивы к воздействию ионизирующего излучения. Основной мишенью для ионизирующего излучения в системе кроветворения служат стволовые клетки и клетки-предшественницы костного мозга [1].

Система кроветворения высокочувствительна к острому облучению с высокой мощностью дозы [2–6]. В то же время данные о влиянии хронического облучения на отдельные показатели системы кроветворения ограниченны. Настоящее исследование посвящено изучению влияния профессионального хронического облучения на систему кроветворения у работников предприятий атомной промышленности. На данном этапе исследования проанализирована связь между внешним гамма-облучением и показателями перифе-

Таблица 4. Зависимость показателей красной крови от годовой поглощенной в костном мозге дозы внешнего гамма-излучения
Table 4. *Blood count indices in relation to the annual bone marrow absorbed gamma-ray dose from external exposure*

Показатель/ *Index*	Параметры модели/*Model parameters*								
	Свободный член *Free term*		$D_{\gamma, Гр}^{а}$ $D_{\gamma, Gy}^{a}$		Время, годы *Time, years*		$R^{б}$	$R^{2в}$	p-value[г]
	$\beta_0 \pm SE^{д}$	p-value[е]	$\beta_1 \pm SE^{д}$	p-value[е]	$\beta_2 \pm SE^{д}$	p-value[е]			
Мужчины/*Males*									
Количество эритроцитов, ×10¹²/л *Number of red blood cells, ×10¹²/L*	4,596 ± 0,011	<0,001	-0,315 ± 0,047	<0,001	-0,007 ± 0,001	<0,001	0,90	0,81	<0,001
Концентрация гемоглобина, г/л *Hemoglobin concentration, g/L*	153,465 ± 0,848	<0,001	-8,175 ± 3,613	0,041	-0,301 ± 0,077	0,002	0,74	0,55	0,006
Женщины/*Females*									
Количество эритроцитов, ×10¹²/л *Number of red blood cells, ×10¹²/L*	4,141 ± 0,025	<0,001	-0,350 ± 0,140	0,027	-0,001 ± 0,002	0,567	0,62	0,39	0,041
Концентрация гемоглобина, г/л *Hemoglobin concentration, g/L*	135,561 ± 0,562	<0,001	-15,803 ± 3,114	<0,001	-0,328 ± 0,053	<0,001	0,87	0,75	<0,001

Примечание: [а] D_{γ} — **годовая поглощенная в костном мозге доза внешнего гамма-излучения,** [б] *R* — **коэффициент множественной корреляции,** [в] R^2 — **коэффициент детерминации,** [г] *p-value* — **статистическая значимость модели, д SE — стандартная ошибка коэффициента модели,** [е] *p-value* — **статистическая значимость коэффициента модели.**

Notes: [а] D_{γ} *— denotes the annual bone marrow absorbed gamma-ray dose from external exposure,* [б] *R — denotes the coefficient of multiple correlation;* [в] R^2 *— denotes the determination coefficient,* [г] *p-value — denotes the statistical significance of the model,* [д] *SE — denotes the standard error of the model coefficient,* [е] *p-value — denotes the statistical significance of a model's coefficient.*

рической крови у работников, подвергшихся профессиональному хроническому облучению.

Установлено, что среднее количество эритроцитов и концентрация гемоглобина в периферической крови при предварительном медицинском осмотре у работников ПО «Маяк», поступивших на работу на один из основных заводов в период 1948–1952 гг., находились в пределах границ физиологической нормы; при этом количество эритроцитов и концентрация гемоглобина были статистически ниже у женщин по сравнению с мужчинами. Не выявлено значимых отклонений количества эритроцитов и концентрации гемоглобина от границ физиологической нормы в первые 5 лет работы на основном производстве у работников, подвергшихся хроническому профессиональному облучению. Тем не менее в первые 5 лет работы на ПО «Маяк» средние показатели эритроцитов и гемоглобина были статистически значимо ниже по сравнению с «входным медицинским осмотром».

Полученные данные совпадают с результатами клинических исследований, посвященных изучению влияния хронического облучения на гемопоэз. В исследовании [30], посвященном изучению динамики количества клеточных элементов периферической крови у жителей прибрежных сел реки Течи, подвергшихся комбинированному (внешнему и внутреннему) облучению, было отмечено значимое снижение среднего количества эритроцитов в период 1951–1956 гг. по сравнению с контрольной группой необлученных жителей. Средние значения количества эритроцитов у лиц когорты реки Течи были ниже соответствующих значений у работников ПО «Маяк». В то же время в более ранних исследованиях персонала ПО «Маяк» не отмечалось снижения количества клеток крови при мощности дозы менее 0,25 Гр/год [31]. В недавних исследованиях [32, 33] было показано влияние профессионального хронического облучения на количество эритроцитов и концентрацию гемоглобина в периферической крови у медицинских работников и работников промышленных предприятий.

В ранних исследованиях А.К. Гуськовой и соавт. [34, 35], основанных на результатах наблюдения за группой лиц, обслуживающих экспериментальные реакторы, при сроках наблюдения до 3–7 лет не было выявлено каких-либо отличий от контроля в количестве эритроцитов, ретикулоцитов, СОЭ и содержании гемоглобина. В то же время дозы внешнего гамма-облучения в этой группе были близки к предельно допустимым для профессионального воздействия.

Настоящее ретроспективное исследование является первым этапом изучения влияния ионизирующего излучения на систему кроветворения при профессиональном хроническом облучении. Исследование носит клинико-эпидемиологический характер, и на этом этапе целью исследования является изучение изменения показателей периферической крови в «период максимального радиационного воздействия». Полученные результаты не позволяют в полной мере судить о предполагаемых патогенетических механизмах. Ранее доказано, что система кроветворения высокочувствительна к влиянию острого облучения, однако данных о влиянии хронического облучения на систему кроветворения пока недостаточно. На следующих этапах исследования планируется изучение зависимости других показателей периферической крови (количество тромбоцитов и лейкоцитов) от суммарной дозы и мощности внешнего гамма-облучения и оценка дозового порога развития тканевых реакций в системе кроветворения.

Таким образом, в результате настоящего исследования показана динамика показателей периферической крови в первые 15 лет работы на ПО «Маяк» и статистически значимое снижение в первые 5 лет количества эритроцитов и концентрации гемоглобина в периферической крови по сравнению с «предварительным медицинским осмотром» как у мужчин, так и у женщин. Также выявлена статистически значимая зависимость количества эритроцитов и концентрации гемоглобина от дозы внешнего гамма-облучения.

Литература

1. Clement C.H., Stewart F.A., Akleyev A.V., et al. ICRP publication 118: ICRP statement on tissue reactions and early and late effects of radiation in normal tissues and organs — threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context. Ann ICRP. 2012;41(1–2):1–322. DOI: 10.1016/j.icrp.2012.02.001.

2. Akleyev A.V., Kossenko M.M., Startsev N.V. Techa River population: long term medical follow-up. Br J Radiol. 2002;(Suppl. 26):32–40.

3. Gidali J. Effects of protracted and chronic irradiation on the haemopoetic system in mouse. Exp Eye Res. 2002;(69):219–35.

4. Guskova A.K., Gusev L.A., Okladnikova N.D. Russian concept of chronic radiation disease in man. Br J Radiol. 2002;(Suppl. 26):19–23.

5. Окладникова Н.Д., Кудрявцева Т.И., Беляева З.Д. Плутониевый пневмосклероз, итоги многолетнего медицинского наблюдения. Вопросы радиационной безопасности. 2000;1:42–9.

6. Seed T.M., Fritz T.E., Tolle D.V, Jackson W.E. 3rd. Hematopoietic responses under protracted exposures to low daily dose gamma irradiation. Adv Sp Res. 2002;30(4):945–55. DOI: 10.1016/s0273-1177(02)00159-x

7. Пестерникова В.С., Окладникова Н.Д. Оценка показателей морфологического состава периферической крови у больных хронической лучевой болезнью за 40 лет наблюдения. Вопросы радиационной безопасности. 2003;3:60–6.

8. Пестерникова В.С., Окладникова Н.Д. Оценка костномозгового кроветворения у больных хронической лучевой болезнью через 40 лет наблюдения. Вопросы радиационной безопасности. 2004;4:41–5.

9. Окладникова Н.Д., Гуськова А.К. Клиническая токсикология соединений плутония и америция. Радиационная медицина. Руководство для врачей-исследователей и организаторов здравоохранения. Том. 2. Радиационные поражения человека. М.: ИздАТ, 2001:328–69.

10. Akleyev A.V., Vermeyeva G.A., Silkina L.A., Vozilova A.V. Long-term haemopoesis and immunity status after chronic radiation exposure of red bone marrow in humans. Centr Eur J Occup Environ Med. 1999;5(2):113–29.

11. Медико-биологические и экологические последствия радиоактивного загрязнения реки Теча. Под ред. Аклеева А.В., Киселева М.Ф. Челябинск: Фрегат, 2002:531.

12. Аклеев А.В., Варфоломеева Т.А. Состояние гемопоэза в условиях многолетнего облучения костного мозга у жителей прибрежных сел р. Теча. Радиационная биология. Радиоэкология. 2007;47(3):307–21.

13. Колмогорова Л.А. Состояние эритрона в условиях длительного фракционного облучения. Вопросы радиобиологии и биологического действия цитостатических препаратов. Под ред. профессора Е.Д. Гольдберга. Томск: б. и., 1976:127–32.

14. Кайзер С.А., Молчанов М.Г. Изменение гемопоэз и у белых крыс при однократном и хроническом воздействии гамма-лучей. Вопросы радиобиологии. Томск: б. и., 1968:78–85.

15. Козинец Г.И., Жиляев Е.Г., Легеза В.И. и др. Клетки периферической крови ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС после пятилетнего наблюдения. Гематология и трансфузиология. 1993;38(9):35–8.

References

1. Clement C.H., Stewart F.A., Akleyev A.V., et al. ICRP publication 118: ICRP statement on tissue reactions and early and late effects of radiation in normal tissues and organs — threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context. Ann ICRP. 2012;41(1–2):1–322. DOI: 10.1016/j.icrp.2012.02.001.

2. Akleyev A.V., Kossenko M.M., Startsev N.V. Techa River population: long term medical follow-up. Br J Radiol. 2002;(Suppl. 26):32–40.

3. Gidali J. Effects of protracted and chronic irradiation on the haemopoetic system in mouse. Exp Eye Res. 2002;(69):219–35.

4. Guskova A.K., Gusev L.A., Okladnikova N.D. Russian concept of chronic radiation disease in man. Br J Radiol. 2002;(Suppl. 26):19–23.

5. Okladnikova N.D., Kudryavtseva T.I., Belyaeva Z.D. Plutonium pneumosclerosis, conclusions of the continuous medical studies. Voprosy radiacionnoj bezopasnosti. 2000;1:42–9 (In Russian).

6. Seed T.M., Fritz T.E., Tolle D.V., Jackson W.E. 3rd. Hematopoietic responses under protracted exposures to low daily dose gamma irradiation. Adv Sp Res. 2002;30(4):945–55. DOI: 10.1016/s0273-1177(02)00159-x.

7. Pesternikova V.S., Okladnikova N.D. Estimate of indexes of peripheral blood morphological composition among patients with chronic radiation sickness during 40-year observation period. Voprosy radiacionnoj bezopasnosti. 2003;3:60–6 (In Russian).

8. Pesternikova V.S., Okladnikova N.D. Assessment of bone marrow hematopoiesis in patients with chronic radiation sickness after 40 years of follow-up. Voprosy radiacionnoj bezopasnosti. 2004;4:41–5 (In Russian).

9. Okladnikova N.D., Gus'kova A.K. Clinical Toxicology of Plutonium and Americium Compounds. Radiation Medicine. A Manual for Medical Researchers and Health Organizers. Volume 2. Human Radiation Injuries. Moscow: IzdAT, 2001:328–69 (In Russian).

10. Akleyev A.V., Vermeyeva G.A., Silkina L.A., Vozilova A.V. Long-term haemopoesis and immunity status after chronic radiation exposure of red bone marrow in humans. Centr Eur J Occup Environ Med. 1999;5(2):113–29.

11. Medical, biological and ecological consequences of radioactive contamination of the Techa River. Ed. Akleyev A.V., Kiselev M.F. Chelyabinsk: Fregat, 2002:531 (In Russian).

12. Akleyev A.V., Varfolomeyeva T.A. The State of Hemopoiesis under Conditions of Long-Term Bone Marrow Exposure in Residents of the Techa Riverside Villages. Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya. 2007;47(3):307–21 (In Russian).

13. Kolmogorova L.A. The state of the erythron under conditions of prolonged fractional irradiation. Issues of radiobiology and biological action of cytostatic drugs. Ed. E.D. Goldberg. Tomsk, 1976:127–32 (In Russian).

14. Kaiser S.A., Molchanov M.G. Changes in hematopoiesis in white rats after single and chronic exposure to gamma rays. Questions of radiobiology. Tomsk, 1968:78–85 (In Russian).

15. Kozinets G.I., Zhilyaev E.G., Legeza V.I., et al. Peripheral blood cells of liquidators of the accident at the Chernobyl nuclear power plant after a five-year follow-up. Hematologiya i transfusiologiya. 1993;38(9):35–8 (In Russian).

16. Kruglov A. The History of the Soviet Atomic Industry. London: Taylor and Francis, 2002:288.
17. Azizova T.V., Day R.D., Wald N., et al. The "clinic" medical-dosimetric database of Mayak production association workers: structure, characteristics and prospects of utilization. Health Phys. 2008;94(5):449–58. DOI: 10.1097/01.HP.0000300757.00912.a2.
18. Азизова Т.В., Тепляков И.И., Григорьева Е.С. и др. Медико-дозиметрическая база данных «Клиника» работников ПО «Маяк» и их семей. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2009;54(5):26–35.
19. МКБ-9. Руководство по кодированию заболеваний, травм и причин смерти. Пересмотр 1975. Женева: ВОЗ, 1980:752.
20. Руководство по клиническим лабораторным исследованиям. Под ред. Л.Г. Смирновой, Е.А. Кост. М.: Медгиз, 1960:963.
21. Лабораторные методы исследования в клинике. Под ред. В.В. Меньшикова. М.: Медицина, 1987:368.
22. Соколов В.В., Грибова И.А. Показатели состояния основных систем и органов здорового человека. М., 1977:69–84.
23. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009): Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2009:100.
24. Vasilenko E.K., Khokhryakov V.F., Miller S.C., et al. Mayak worker dosimetry study: an overview. Health Phys. 2007;93(3):190–206. DOI: 10.1097/01.HP.0000266071.43137.0e.
25. Zar J.H. Biostatistical Analysis. New Jersey: Prentice Hall, 1999:663.
26. Arai F., Hirao A., Ohmura M., et al. Tie2/angiopoietin-1 signaling regulates hematopoietic stem cell quiescence in the bone marrow niche. Cell. 2004;118(2):149–61. DOI: 10.1016/j.cell.2004.07.004.
27. Zhu J., Emerson S.G. A new bone to pick: osteoblasts and the haematopoietic stem-cell niche. Bioessays. 2004;26(6):595–9. DOI: 10.1002/bies.20052.
28. Ladi E., Yin X., Chtanova T., Robey E.A. Thymic microenvironments for T cell differentiation and selection. Nat Immunol. 2006;7(4):338–43. DOI: 10.1038/ni1323.
29. Scadden D.T. The stem-cell niche as an entity of action. Nature. 2006;441(7097):1075–9. DOI: 10.1038/nature04957.
30. Аклеев А.В., Димов Г.П., Варфоломеева Т.А. Состояние кроветворения у жителей прибрежных сел реки Теча в период максимального радиационного воздействия. Сообщение 2. Оценка влияния дозы и мощности дозы облучения красного костного мозга и модифицирующих факторов на частоту цитопений и цитозов. Радиационная биология. Радиоэкология. 2012;52(2):130–42.
31. Okladnikova N.D., Pesternikova V.S., Azizova T.V. Deterministic effects of occupational exposure to chronic radiation. Br J Radiol. 2002;Suppl. 26:26–31.
32. Guo J.J., Liu N., Ma Z., et al. Dose-Response Effects of Low-Dose Ionizing Radiation on Blood Parameters in Industrial Irradiation Workers. Dose Response. 2022;20(2):15593258221105695. DOI: 10.1177/15593258221105695.
33. Tian X.L., Lu X., Lyu Y.M., et al. Analysis of Red Blood Cells and their Components in Medical Workers with Occupational Exposure to Low-Dose Ionizing Radiation. Dose Response. 2022;20(1):15593258221081373. DOI: 10.1177/15593258221081373
34. Гуськова А.К., Денисова Е.А., Моисейцев П.И., Корлякова Е.А. Условия труда и состояние здоровья лиц, работающих на реакторах. Медицинская радиология. 1966;11(8):37–42.
35. Гуськова А.К., Байсоголов Г.Д. Оценка состояния здоровья и принципы трудоустройства лиц, подвергшихся воздействию ионизирующих излучений. Медицинская радиология. 1968;13(5):3–9.

16. Kruglov A. The History of the Soviet Atomic Industry. London: Taylor and Francis, 2002:288.
17. Azizova T.V., Day R.D., Wald N., et al. The "clinic" medical-dosimetric database of Mayak production association workers: structure, characteristics and prospects of utilization. Health Phys. 2008;94(5):449–58. DOI: 10.1097/01.HP.0000300757.00912.a2.
18. Azizova T.V., Teplyakov I.I., Grigoryeva E.S., et al. "Clinic" medical dosimetric database for mayak pa personnel and its families. Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'. 2009;54(5):26–35 (In Russian).
19. Guide to the International Statistical Classification of Diseases, Injuries and Causes of Death. Revision 1975. Geneva: WHO, 1980:752 (In Russian).
20. Manual of clinical laboratory research. Ed. L.G. Smirnova, E.A. Kost. Moscow: Medgiz, 1960:963 (In Russian).
21. Laboratory research methods in the clinic. Ed. V.V. Menshikov. Moscow: Meditsina, 1987:368 (In Russian).
22. Sokolov V.V., Gribova I.A. Indicators of the state of the main systems and organs of a healthy person. Moscow, 1977:69–84 (In Russian).
23. Radiation safety standards (NRB-99/2009): Sanitary and epidemiological rules and regulations. Moscow: Federal'nyj centr gigieny i jepidemiologii Rospotrebnadzora; 2009:100 (In Russian).
24. Vasilenko E.K., Khokhryakov V.F., Miller S.C., et al. Mayak worker dosimetry study: an overview. Health Phys. 2007;93(3):190–206. DOI: 10.1097/01.HP.0000266071.43137.0e.
25. Zar J.H. Biostatistical Analysis. New Jersey: Prentice Hall, 1999:663.
26. Arai F., Hirao A., Ohmura M., et al. Tie2/angiopoietin-1 signaling regulates hematopoietic stem cell quiescence in the bone marrow niche. Cell. 2004;118(2):149–61. DOI: 10.1016/j.cell.2004.07.004.
27. Zhu J., Emerson S.G. A new bone to pick: osteoblasts and the haematopoietic stem-cell niche. Bioessays. 2004;26(6):595–9. DOI: 10.1002/bies.20052.
28. Ladi E., Yin X., Chtanova T., Robey E.A. Thymic microenvironments for T cell differentiation and selection. Nat Immunol. 2006;7(4):338–43. DOI: 10.1038/ni1323.
29. Scadden D.T. The stem-cell niche as an entity of action. Nature. 2006;441(7097):1075–9. DOI: 10.1038/nature04957.
30. Akleyev A.V., Dimov G.P., Varfolomeyeva T.A. Status of hemapoiesis in residents of the Techa riverside villages in the period of maximum radiation exposure. Report 2. Influence of exposure dose and dose rate of red bone marrow as well as modifying factors on the frequency of cytopenia and cytosis. Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya. 2012;52(2):130–42 (In Russian).
31. Okladnikova N.D., Pesternikova V.S., Azizova T.V. Deterministic effects of occupational exposure to chronic radiation. Br J Radiol. 2002;Suppl. 26:26–31.
32. Guo J.J., Liu N., Ma Z., Gong Z.J., et al. Liang Y.L., Cheng Q., Zhong X.G., Yao Z.J. Dose-Response Effects of Low-Dose Ionizing Radiation on Blood Parameters in Industrial Irradiation Workers. Dose Response. 2022;20(2):15593258221105695. DOI: 10.1177/15593258221105695.
33. Tian X.L., Lu X., Lyu Y.M., et al. Analysis of Red Blood Cells and their Components in Medical Workers with Occupational Exposure to Low-Dose Ionizing Radiation. Dose Response. 2022;20(1):15593258221081373. DOI: 10.1177/15593258221081373.
34. Guskova A.K., Denisova E.A., Moiseitsev P.I., Korlyakova E.A. Working conditions and health status of persons working at reactors. Meditsinskaya radiologiya. 1966;11(8):37–42 (In Russian).
35. Guskova A.K., Baysogolov G.D. Assessment of the state of health and principles of employment of persons exposed to ionizing radiation. Meditsinskaya radiologiya. 1968;13(5):3–9 (In Russian).

Информация об авторах

Брагин Евгений Викторович, кандидат медицинских наук, научный сотрудник ФГБУН «Южно-Уральский федеральный научно-клинический центр медицинской биофизики» ФМБА России,
e-mail: clinic@subi.su
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0410-5048

Григорьева Евгения Сергеевна, начальник научно-исследовательского отдела медико-биологической и демографической аналитики — научный сотрудник ФГБУН «Южно-Уральский федеральный научно-клинический центр медицинской биофизики» ФМБА России,
e-mail: clinic@subi.su
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1806-9922

Азизова Тамара Васильевна*, кандидат медицинских наук, начальник научно-исследовательского отдела радиационной эпидемиологии — главный научный сотрудник ФГБУН «Южно-Уральский федеральный научно-клинический центр медицинской биофизики» ФМБА России,
e-mail: clinic@subi.su
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6954-2674

* Автор, ответственный за переписку
Поступила: 18.05.2025
Принята к печати: 13.11.2025

Information about the authors

Evgeniy V. Bragin, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Southern Urals Federal Research and Clinical Center for Medical Biophysics of the Federal Medical Biological Agency,
e-mail: clinic@subi.su
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0410-5048

Evgeniya S. Grigoryeva, Head of the Research Department of Medical, Biological and Demographic Analytics — Researcher, Southern Urals Federal Research and Clinical Center for Medical Biophysics of the Federal Medical Biological Agency,
e-mail: clinic@subi.su
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1806-9922

Tamara V. Azizova*, Cand. Sci. (Med.), Head of the Research Department of Radiation Epidemiology — Chief Researcher, Southern Urals Federal Research and Clinical Center for Medical Biophysics of the Federal Medical Biological Agency,
e-mail: clinic@subi.su
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6954-2674

* Corresponding author
Received 18 May 2025
Accepted 13 Nov 2025

https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-4-465-477

СТРУКТУРНЫЕ АБЕРРАЦИИ ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ЛЕЙКЕМОГЕНЕЗОМ, У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОГНОЗА

Бессмертный Д.К.[1*], Старченко С.Э.[1], Рисинская Н.В.[1], Куликов С.М.[1], Чабаева Ю.А.[1], Суримова В.А.[1], Пономарева А.С.[2], Канивец И.В.[2], Фидарова З.Т.[1], Лукьянова И.А.[1], Кашлакова А.И.[1], Романюк Е.В.[1], Балаева Н.И.[1], Троицкая В.В.[1], Судариков А.Б.[1], Паровичникова Е.Н.[1]

[1] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация
[2] Лаборатория молекулярной патологии «Геномед», 115419, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Развитие рефрактерности к терапии и рецидивов острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), особенно в группе промежуточного прогноза, может быть обусловлено молекулярно-генетической гетерогенностью опухолевых клеток. Хромосомный микроматричный анализ (ХМА) позволяет выявлять микроделеции, дупликации и копийно-нейтральную потерю гетерозиготности (cnLOH), которые могут быть ассоциированы с ответом на терапию.

Цель: оценить частоту аберраций копийности и cnLOH в генах, ассоциированных с лейкемогенезом, у больных ОМЛ промежуточного прогноза и их связь с выживаемостью и ответом на лечение.

Материалы и методы. В исследование включены 35 больных *de novo* ОМЛ из группы промежуточного прогноза по ELN-2017. Анализ копийности по результатам ХМА проведен для панели из 36 генов, ассоциированных с лейкемогенезом. Референсная группа — 102 здоровых лица без онкогематологического анамнеза, которым также был выполнен ХМА.

Результаты. Аберрации обнаружены у 91,18 % больных ОМЛ, чаще всего в генах модификаторов хроматина (64,7 % больных) и онкосупрессоров (64,7 % больных). Преобладал тип cnLOH (*PHF6*, *SMC1A*, *BCORL1*). Дупликации *KMT2A* встречались только у больных ОМЛ — 14,3 % ($p < 0{,}001$) и ассоциированы с худшей выживаемостью ($P_{лог\text{-}ранг} = 0{,}05$). Сочетания аберраций в 4–7 функциональных группах обнаружены у 20,6 % больных.

Заключение. Аберрации драйверных генов, особенно дупликация *KMT2A*, ассоциированы с неблагоприятным клиническим исходом при ОМЛ промежуточного прогноза.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, хромосомный микроматричный анализ, ген *KMT2A*, копийно-нейтральная потеря гетерозиготности

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование выполнено при поддержке Национального гематологического общества.

Для цитирования: Бессмертный Д.К., Старченко С.Э., Рисинская Н.В., Куликов С.М., Чабаева Ю.А., Суримова В.А., Пономарева А.С., Канивец И.В., Фидарова З.Т., Лукьянова И.А., Кашлакова А.И., Романюк Е.В., Балаева Н.И., Троицкая В.В., Судариков А.Б., Паровичникова Е.Н. Структурные аберрации генов, ассоциированных с лейкемогенезом, у больных острыми миелоидными лейкозами промежуточного прогноза. Гематология и трансфузиология. 2025; 70(4):465–477. https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-4-465-477

STRUCTURAL ABERRATIONS OF GENES ASSOCIATED WITH LEUKEMOGENESIS IN PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA OF INTERMEDIATE PROGNOSIS

Bessmertnyy D.K.[1*], Starchenko S.E.[1], Risinskaya N.V.[1], Kulikov S.M.[1], Chabaeva U.A.[1], Surimova V.A.[1], Ponamoreva A.S.[2], Kanivets I.V.[2], Fidarova Z.T.[1], Lukianova I.A.[1], Kashlakova A.I.[1], Romanyuk E.V.[1], Balaeva N.I.[1], Troitskaya V.V.[1], Sudarikov A.B.[1], Parovichnikova E.N.[1]

[1] National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation
[2] Genomed Laboratory of Molecular Pathology, 115419, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. The development of therapy resistance and relapses of acute myeloid leukemia (AML), especially in the intermediate prognosis group, may be due to the molecular genetic heterogeneity of tumor cells. Chromosomal microarray analysis (CMA) can detect microdeletions, duplications, and copy-neutral loss of heterozygosity (cnLOH) which may be associated with a response to therapy.
Aim: to evaluate tthe frequency of copy number aberrations and cnLOH in leukemogenesis-associated genes in patients with intermediate-stage AML and and their relationship to survival and response to treatment.
Materials and methods. The study included 35 patients with *de novo* AML from the intermediate prognosis group for ELN-2017. Copy number analysis by CMA was performed for a panel of 36 genes associated with leukemogenesis. The reference group included 102 healthy individuals without oncohematological disorders who also underwent comparable CMA testing.
Results. Genomic aberrations were detected in 91.18 % of patients, most often in the genes of chromatin modifiers (64.7 % patients) and tumor suppressor genes (64.7% patients). The cnLOH type (PHF6, SMC1A, BKORL1) prevailed. KMT2A duplications occurred only in AML patients — 14.3 % (p < 0.001) and were associated with worse survival (log-rank P = 0.05). Combinations of genomic alterations involving 4–7 functional gene groups were found in 20.6% of patients.
Conclusion. Driver gene aberrations, especially *KMT2A* duplications, are associated with an unfavorable clinical outcome in AML with an intermediate prognosis.

Keywords: acute myeloid leukemia, array comparative genomic hybridization, *KMT2A* gene, copy neutral loss heterozygosity
Conflict of interest: rhe authors declare no conflict of interest.
Funding: this study was supported by the National Hematology Society.
For citation: Bessmertnyy D.K., Starchenko S.E., Risinskaya N.V., Kulikov S.M., Chabaeva U.A., Surimova V.A., Ponamoreva A.S., Kanivets I.V., Fidarova Z.T., Lukianova I.A., Kashlakova A.I., Romanyuk E.V., Balaeva N.I., Troitskaya V.V., Sudarikov A.B., Parovichnikova E.N. Structural aberrations of genes associated with leukemogenesis in patients with acute myeloid leukemia of intermediate prognosis. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2025; 70(4):465–477 (in Russian). https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-4-465-477

Введение

Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) представляют собой гетерогенную группу клональных неоплазий системы крови, патогенетической основой которых является неконтролируемая пролиферация и блок дифференцировки миелоидных бластных клеток [1, 2]. Для ОМЛ характерна значительная молекулярно-генетическая гетерогенность, что обусловливает необходимость постоянного пересмотра классификаций по мере идентификации новых биомаркеров [3–5]. Современные диагностические подходы, включая высокоточные методы геномного анализа, позволяют проводить стратификацию больных в соответствии с прогностическими критериями, такими как классификация European Leukemia Network (ELN) 2017 [6]. Комплексная диагностика и точное определение прогностической группы являются обязательными условиями для выбора персонализированной терапии, включая оптимизацию цитостатического лечения, применение таргетных препаратов и своевременное принятие решения о проведении трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) [6, 7].

Несмотря на применение терапии, основанной на молекулярно-генетических особенностях опухолевых клеток, сохраняется проблема резистентных форм ОМЛ, а также высокая частота рецидивов: 38 % в группе благоприятного прогноза, 61 % — промежуточного и 52 % — неблагоприятного прогноза [8]. Отчасти это может быть обусловлено геномными нарушениями, такими как микроделеции, микродупликации и копийно-нейтральная потеря гетерозиготности (copy-neutral Loss of Heterozygosity, cnLOH), которые не всегда выявляются стандартными методами диагностики. Для углубленного изучения механизмов лейкемогенеза и резистентности к терапии целесообразно применение высокоточных молекулярно-цитогенетических методов, включая хромосомный микроматричный анализ (ХМА), который за последнее десятилетие стал важным инструментом в гематологической диагностике. ХМА, или молекулярное кариотипирование, — метод определения копийных и копийно-нейтральных изменений ДНК. Этот метод позволяет обнаруживать изменение числа копий ДНК, охватывая весь геном, с высокой чувствительностью определяя микроделеции и микродупликации. С помощью ХМА можно найти участки копийно-нейтральной потери гетерозиготности (перенос идентичной копии фрагмента ДНК на другую хромосому), которые не детектируются методами стандартной цитогенетики [9, 10].

Драйверные мутации при ОМЛ классифицируются по механизму действия на следующие типы [11]:

- нарушающие сигнальные пути (внутриклеточную передачу сигнала);
- затрагивающие факторы транскрипции;
- эпигенетические модификаторы (включая метилирование ДНК);
- компоненты когезинового комплекса;
- факторы сплайсинга;
- гены-онкосупрессоры.

Изменение копийности генов, в том числе амплификация локусов, содержащих драйверные мутации, или гетерозиготная делеция немутантных аллелей, может потенцировать онкогенный эффект данных мутаций и влиять на ответ на терапию. Группа промежуточного прогноза ОМЛ характеризуется широким диапазоном рисков развития рецидивов, что свидетельствует о неоднородности этой группы и необходимости поиска дополнительных факторов прогноза. Применение ХМА ДНК костного мозга у больных с впервые диагностированным ОМЛ промежуточного прогноза по классификации ELN-2017 [6] позволит изучить прогностическое значение нарушений копийности генов в локусах, ассоциированных с драйверными мутациями. Данные изменения могут способствовать формированию резистентности лейкемических клеток к цитостатической терапии и ассоциироваться с повышенным риском ранних рецидивов в данной прогностической группе.

Целью настоящей работы было оценить частоту аберраций копийности и cnLOH в генах, ассоциированных с лейкемогенезом, у больных ОМЛ промежуточного прогноза и их связь с выживаемостью и ответом на лечение.

Материалы и методы

В исследование включены 35 больных *de novo* ОМЛ промежуточного прогноза по классификации ELN-2017 [6], наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2017 по 2024 гг. Критериями включения служили: верификация *de novo* ОМЛ без предшествующего лечения, принадлежность к группе промежуточного прогноза по ELN-2017 [6], а также содержание ≥40 % бластных клеток (или бласт-эквивалентов) в костном мозге для обеспечения достаточной концентрации опухолевой ДНК. Критерии невключения: предшествующая химиотерапия по поводу ОМЛ, рецидив заболевания, острый промиелоцитарный лейкоз, трансформация миелодиспластического синдрома/миелопролиферативные новообразования в ОМЛ, а также предшествующий миелодиспластический синдром (без трансформации) и терапия по поводу других онкологических заболеваний в анамнезе.

Исследование состояло из проспективной и ретроспективной частей. Ретроспективная группа (*n* = 5) была сформирована на основании доступности архивного биологического материала. Для проспективной группы (*n* = 30) были установлены дополнительные критерии отбора: цитогенетические характеристики, иммунофенотипический профиль бластных клеток, а также строгое соответствие критериям промежуточного прогностического риска по классификации ELN-2017 [6].

На этапе первичной диагностики всем больным выполнили аспирационную биопсию костного мозга, цитологическое, иммунофенотипическое (проточная цитометрия), цитогенетическое (хромосомный анализ) и молекулярно-генетическое исследования костного мозга. При отсутствии противопоказаний выполняли люмбальную пункцию, спинномозговую жидкость исследовали до начала лечения ОМЛ.

Медиана возраста больных составила 40 лет (диапазон 19–62 года), соотношение мужчин и женщин 11:24. Нормальный кариотип был у 27 (77 %) больных, у 3 (9 %) больных были обнаружены хромосомные аномалии, не соответствующие установленным благоприятным или неблагоприятным прогностическим категориям. У 5 (14 %) больных стандартное кариотипирование оказалось неинформативным из-за отсутствия митозов, однако флуоресцентная *in situ*

Таблица 1. Характеристика больных ОМЛ
Table 1. *Characteristic of AML patients*

Показатели / *Parameters*	**Значения** / *Values*
Пол / *Gender*	
Мужчины / *Male n (%)*	11 (31,4)
Женщины / *Female n (%)*	24 (68,6)
Возраст на момент установления диагноза, годы, медиана (разброс) *Age at the time of diagnosis, years, Median (range)*	40 (19–62)
Лейкоциты в дебюте ОМЛ, ×10⁹, медиана (разброс) *WBC at the onset of AML, ×10⁹, Median (range)*	22 (1–254)
ЛДГ в дебюте ОМЛ, медиана (разброс), Ед / л *LDH at the onset of AML, U / L, Median (range)*	555 (153–2391)
Бласты в КМ в дебюте ОМЛ, %, медиана (разброс) *Bone marrow blasts at at the onset of AML, %, Median (range)*	78 (10–94,4)
Кариотип / *Karyotype*	
Нормальный / *Normal*	27 (83)
Аномальный / *Abnormal*	3 (8,57)
Нет митозов / *No mitosis*	5 (11,42)
Мутации / *Mutations, n (%)*	
FLT3	13 (37,1)
NPM1	10 (28)
CEBPA	0
Нейролейкемия / *Neuroleukemia, n (%)*	7 (20)
Экстрамедуллярное поражение / *Extramedullary involvement*	
Кожа / *Skin*	4 (11,4)
Яичники / *Ovaries*	1 (2,9)
Матка и маточные трубы / *Uterus and uterine tubes*	1 (2,9)
Эпидуральное пространство / *Epidural space*	1 (2,9)

Примечание: ЛДГ — лактатдегидрогеназа.
Note: LDH — lactate dehydrogenase.

гибридизация исключила значимые прогностические перестройки (inv (16), t (8;21), inv (3), —5/del (5q), —7). Молекулярно-генетическое профилирование показало наличие FLT3-ITD мутаций у 13 (37 %) больных, причем у 10 (77 %) из них они сочетались с NPM1-мутацией. Мутации CEBPA в исследуемой группе не обнаружены. Согласно классификации ELN-2017 [6] все больные соответствовали критериям промежуточного прогностического риска. Нейролейкемия была верифицирована у 7 больных. Экстрамедуллярные поражения различной локализации выявлены у 7 больных: у 4 — кожные проявления, у 1 — поражение яичка, у 1 — инфильтрация матки и у 1 — эпидурального пространства (табл. 1).

Геномную ДНК выделяли из аспирата костного мозга, полученного при стернальной пункции, используя для проспективной группы свежеполученный материал, а для ретроспективной — архивные образцы (замороженные клеточные суспензии). Выделение проводили по методу D. E. Barton [13] с последующей количественной оценкой концентрации ДНК на флуориметре «Qubit 4» (Invitrogen, США). Проведена оценка длины фрагментов ДНК. ДНК длиной менее 10 000 п. н. не использовали для исследования. Критерии качества ДНК включали: отсутствие деградации (оцененная методом электрофореза в 1 % агарозном геле), концентрацию ≥ 3 нг/мкл и объем ≥ 40 мкл. Образцы, не соответствовавшие этим параметрам, исключали из анализа. ХМА выполняли в лаборатории «Геномед» на анализаторе «GENOSCAN 3000» (Thermo Fisher Scientific, США) с использованием микроматриц высокого разрешения, предварительно откалибровав оборудование согласно рекомендациям производителя. Все этапы пробоподготовки стандартизировали в зависимости от типа исходного материала.

Для сравнительной оценки частот встречаемости обнаруженных аномалий была сформирована референсная группа из 102 условно здоровых лиц по принципу «случай-контроль», отобранных из ХМА архива лаборатории «Геномед» с учетом пола и возраста (±5 лет) в соотношении 1:3 (1 больной с ОМЛ: 3 здоровых контроля). Критериями отбора контрольной группы являлись: отсутствие онкогематологических заболеваний в анамнезе, ранее полученное информированное согласие на использование генетических данных (исходно собранных для целей репродуктивного планирования), а также техническое соответствие всем параметрам исследования (анализ на том же оборудовании). Для одного случая (женщина 50 лет) подбор соответствующих контрольных образцов оказался невозможен, что привело к его исключению из сравнительного анализа. Формирование референсной базы проводилось методом слепого отбора из обезличенной

Таблица 2. Гены, ассоциированные с лейкемогенезом, распределенные по механизму действия
Table 2. *Genes associated with leukemogenesis, distributed by mechanism of action*

Механизм действия / *Mechanism of action*	Гены / *Genes*
Внутриклеточная передача сигнала *Intracellular Signal Transduction*	*NPM1, CBL, FLT3, JAK2, KIT, KRAS, MPL, NRAS, CALR, CSF3R*
Эпигенетические модификаторы *Epigenetic Modifiers*	*DNMT3A, IDH1 / 2, TET2*
Модификаторы хроматина *Chromatin modifiers*	*ASXL1, BCOR, BCORL1, EZH2, KMT2A, SETBP1*
Гены онкосупрессоры / *Tumor suppressor genes*	*NF1, PHF6, TP53, WT1*
Миелоидные факторы транскрипции *Myeloid Transcription factors*	*CEBPA, ETV6, GATA2, RUNX1*
Факторы сплайсинга / *Splicing factors*	*SF3B1, SRSF2, U2AF1, ZRSR2*
Когезиновый комплекс / *Cohesin Complex*	*RAD21, SMC1A, SMC3, STAG2*

базы данных лаборатории молекулярной патологии «Геномед».

Интерпретацию данных ХМА осуществляли с использованием специализированных генетических баз данных OMIM [14], ISCA [15], DECIPHER [16], DGV [17] и др. Далее проводили качественный анализ аберрантных генов с использованием общедоступных генетических баз: ClinVar [18], oncoKB [19], GeneCards [20], Franklin [21]. В анализ было включено 36 драйверных генов, распределенных на 7 групп по механизму влияния на лейкемогенез [11] (табл. 2).

Статистический анализ. Использовали классические методы описательной статистики и частотный анализ. Оценку общей выживаемости (ОВ) проводили методом Каплана — Мейера с использованием лог-ранг теста для сравнения групп. Первичная обработка данных ХМА проведена с помощью программного обеспечения «Chromosome Analysis Suite 4.5.0.34» (Affymatrix Inc., Santa Clara, CA, США). Для подготовки данных к статистическому анализу использовали «Python 3.12.4» (в среде Jupyter Notebook, https://jupyter.org/), а сам анализ проводили с помощью процедур статистического пакета программ SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, США).

Результаты

С помощью ХМА установлено, что у 31 (91,18 %) больного ОМЛ и 82 (80,39 %) лиц референсной группы были обнаружены сочетанные аберрации драйверных генов. Наиболее частые генетические нарушения выявлены в генах-модификаторах хроматина и генах-онкосупрессорах, которые были зарегистрированы у 22 (64,7 %) больных. На втором месте по распространенности оказались аберрации генов когезинового комплекса, обнаруженные у 19 (55,9 %) больных. Генетические нарушения факторов сплайсинга выявлены у 15 (44,1 %) больных, а изменения в генах, регулирующих клеточные сигнальные пути, — у 10 (29,4 %) больных. Реже встречались аберрации миелоидных транскрипционных факторов (8 случаев, 23,5 %) и эпигенетических регуляторов (7 случаев, 20,6 %). Полученные данные свидетельствуют о характерном профиле молекулярных нарушений при ОМЛ промежуточного риска, где доминирующую роль играют изменения в генах, связанных с модификацией хроматина и опухолевой супрессией.

Наибольшая частота аберраций была представлена копийно-нейтральной потерей гетерозиготности (cnLOH), с максимальной распространенностью в генах *PHF6* (55,9 %), *SMC1A* (53,9 %), *BCORL1* (50,0 %), *BCOR* (35,3 %), *ZRSR2* (35,3 %) и *STAG2* (34,3 %). Реже встречались cnLOH в локусах *CBL* (5,9 %), *TET2* (11,8 %), *ETV6* и *GATA2* (по 8,8 % каждый). Среди структурных вариаций зарегистрированы делеции в генах *DNMT3A* (5,9 %) и *FLT3* (2,9 %), а также клинически значимые дупликации гена *KMT2A* (14,3 %), кодирующего модификатор хроматина. Интерес представляют выявленные у 4 больных дупликации внутренних фрагментов *KMT2A* (длиной 14–25 тыс. п. н.) с одинаковой локализацией (chr11:118,436,456–118,526,832, GRCh38/hg38), а у 1 больного — дупликация протяженного участка (1401 тыс. п. н.), охватывающего весь ген *KMT2A* и прилегающие гены. У 3 из 5 больных с дупликациями *KMT2A* эти изменения были ассоциированы с протяженными участками cnLOH, что свидетельствует о потере гетерозиготности и наличии трех идентичных копий гена или его фрагментов. Для подтверждения соматического характера выявленных аберраций гена *KMT2A* всем 5 больным было проведен ХМА ДНК, выделенной из образцов периферической крови или костного мозга, полученных в состоянии клинико-гематологической ремиссии или при минимальной остаточной болезни. Во всех проанализированных образцах отсутствовали те варианты аберраций *KMT2A*, которые были детектированы в момент дебюта заболевания, что подтверждает их опухолевую природу. Среди больных ОМЛ аберрации генов *KIT*, *KRAS*, *NRAS*, *IDH1*, *EZH2*, *SETBP1*, *WT1*, *CEBPA* и *U2AF1* не обнаружены.

Сравнительный анализ частоты генетических аберраций (36 генов) между группой больных ОМЛ и группой сравнения обнаружил преобладание

А/*A*

Б/*B*

Рисунок 1. Пример локализации и типов аберраций в области гена KMT2A на длинном плече 11-й хромосомы у больных ОМЛ по данным ХМА. А. Цветовые обозначения: зеленый — ген KMT2A; фиолетовый — cnLOH; синий — дупликация. На вертикальной оси — индивидуальные образцы больных; на горизонтальной — позиция на хромосоме (в тысячах пар нуклеотидов). Б. Изменение масштаба кариограммы позволяет увидеть вовлеченность дупликаций в области cnLOH. Коды больных представлены на кариограмме, каждому коду присвоен свой цвет. У больного 105–81 кариотип не определен из-за отсутствия митозов, у остальных — нормальный кариотип.

Figure 1. *A. Example of location and types of aberrations in regions of KMT2A gene on the long arm of chromosome 11 in AML patients according to aCGH results. Color scheme: green — KMT2A gene; purple — cnLOH; blue — duplication. Vertical axis — individual patient samples, horizontal axis — chromosome position (kilobase pairs). B. Adjusting the karyogram scale reveals the involvement of duplications within cnLOH regions. Patient codes are presented on katyogram each with individual color. For patient 105–81, karyotyping was unsuccessful due to absence of mitotic cells, while all other cases showed normal karyotypes*

копийно-нейтральной потери гетерозиготности (cnLOH) в обеих группах. В контрольной группе наиболее распространенными были cnLOH в генах *SMC1A* (53,9 %), *PHF6* (44,1 %), *BCORL1* (36,3 %), *STAG2* (34,3 %), *BCOR* (32,4 %) и *ZRSR2* (32,4 %), причем для *SMC1A*, *BCOR* и *STAG2* частота аберраций не отличалась от таковой у больных с ОМЛ. Уникальными для референсной группы оказались cnLOH в генах *KIT* (0,98 %), *NRAS* (2,9 %), *IDH1* (1,96 %), *EZH2* (1,96 %), *SETBP1* (0,98 %) и *WT1* (3,9 %), которые не были обнаружены у больных ОМЛ. Структурные перестройки (дупликации и делеции) в контрольной выборке встречались редко, при этом полностью отсутствовали аберрации генов *CBL*, *JAK2*, *KRAS*, *KMT2A*, *TP53*, *CEBPA* и *U2AF1*.

Сравнение частот встречаемости в исследуемой и контрольной группах показало, что аберрации гена *KMT2A* достоверно чаще встречались у больных ОМЛ (p < 0,001). Для оценки их прогностической роли был проведен сравнительный анализ ОВ. Различия оценок ОВ в группах с наличием и отсутствием аберраций были статистически значимы ($P_{\text{лог-ранг}}$ = 0,05; рис. 3). Частота ответа после первого курса индукции в группе больных с аберрацией гена *KMT2A* была ниже, чем в группе без нее, хотя статистической незначима (p = 0,06, отношение шансов (ОШ) 0,11 [0,01–1,2]); рис. 2).

При частотном анализе сочетаний групп генов, ассоциированных с лейкемогенезом, было установлено, что у 3 (8,8 %) больных не было обнаружено ни одной аберрации

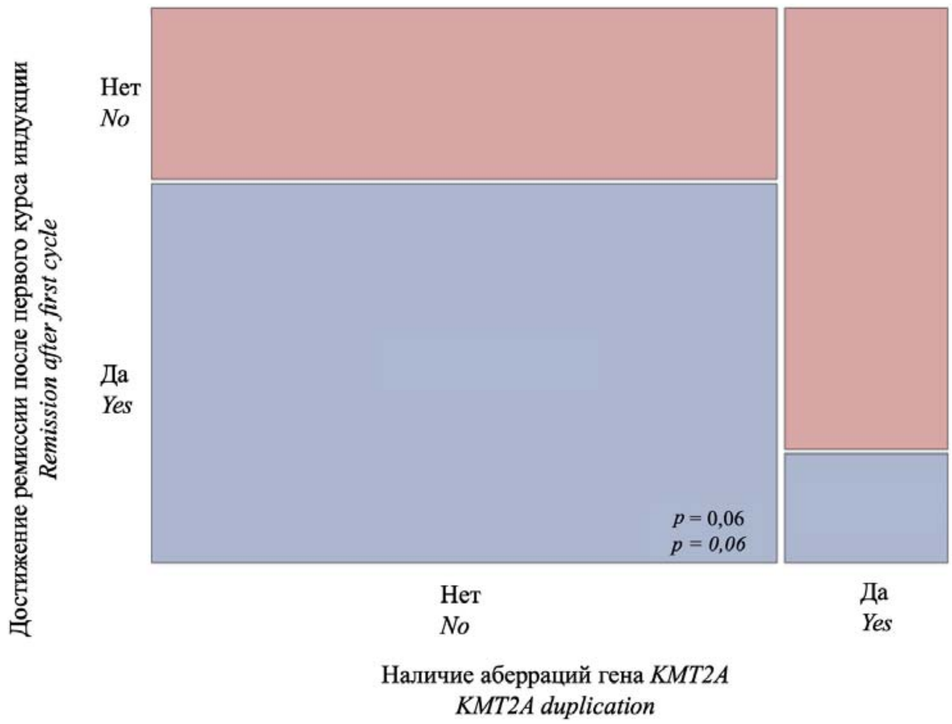


Рисунок 2. Взаимосвязь дупликации гена *KMT2A* с достижением ремиссии после первого курса индукции ремиссии
Figure 2. *The association between KMT2A gene duplication and achievement of remission after the first course of induction therapy*

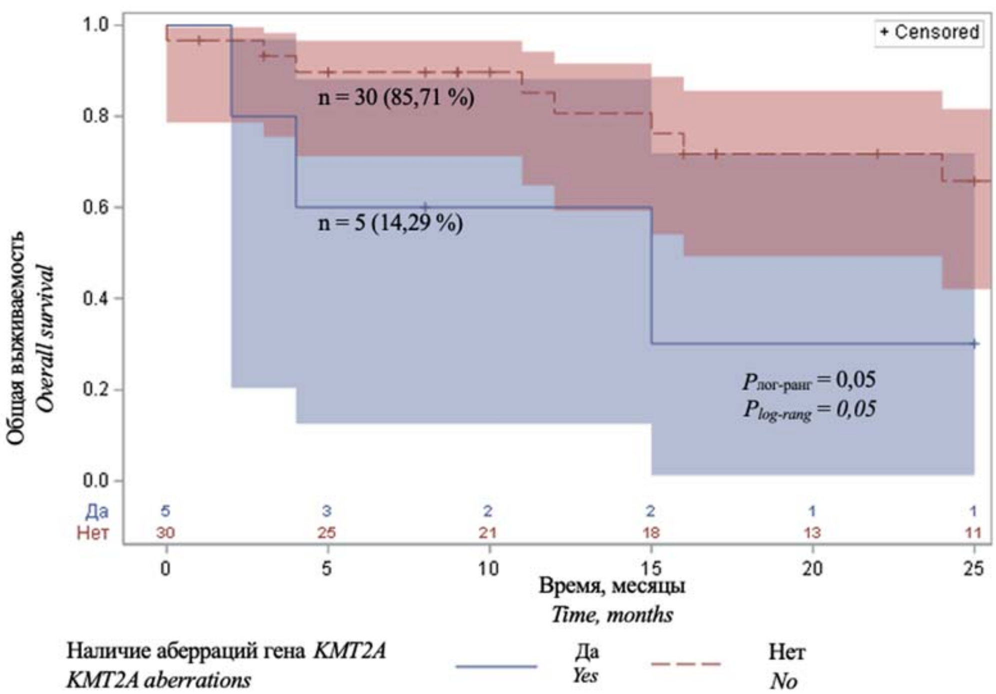


Рисунок 3. Оценки ОВ больных ОМЛ в зависимости от наличия аберраций гена KMT2A (синие (*n* = 5) — есть дупликация, красные (*n* = 30) — нет дупликации)
Figure 3. *Overall survival curves of AML patients stratified by the presence or absence of KMT2A gene aberrations (blue (n = 5) — presence of duplications, red (n = 30) — absence of duplications)*

ни в одной из 7 анализируемых групп генов. Наиболее часто встречались сочетания вовлечения двух различных генетических групп, которые наблюдались у 9 (26,5%) больных, однако выраженной закономерности в распределении этих сочетаний не выявлено. Сочетание аберраций, затрагивавшее 3 группы генов, было обнаружено у 3 (8,8%) больных, причем во всех случаях отмечалось участие генов, связанных с модификацией хроматина. У 2 (5,9%) больных зафиксировано вовлечение 4 различных групп, и у обоих больных среди этих групп присутствовали эпигенетические регуляторы.

Пять групп вовлеченных генов встречались у 3 (8,8%) больных, причем у всех отмечалось сочетание нарушений в генах, отвечающих за модификацию хроматина и функции онкосупрессии; у двух из них определялась cnLOH гена *BCORL1*. Одновременное вовлечение 6 групп генов наблюдалось у 2 (5,9%) больных, причем у обоих больных были вовлечены гены онкосупрессоров, факторов сплайсинга и компонентов когезинового комплекса, а набор вовлеченных генов (*BCOR*, *BCORL1*, *GATA2*, *SMC1A*, *STAG2*) полностью совпадал. Сочетание аберраций в 7 группах генов было обнаружено у 7 (20,6 %) больных. Для всех этих случаев характерно сочетание нарушений в 4 ключевых группах: модификаторы хроматина (*BCOR*, *BCORL1*), онкосупрессоры (*PHF6*), факторы сплайсинга (*ZRSR2*) и когезиновый комплекс (*SMC1A*, *STAG2*). У 3 больных зафиксировано от 8 до 12 различных аберраций, при этом во всех случаях отмечалось вовлечение вышеуказанных четырех групп, а также дополнительные нарушения в других генах этих же или иных функциональных категорий. У большинства больных преобладали аберрации в генах, связанных с модификацией хроматина, чаще всего в виде сочетания 2 пораженных генов.

Обсуждение

В настоящем исследовании установлено, что аберрации гена *KMT2A* достоверно чаще встречались у больных ОМЛ по сравнению с референсной группой, что согласуется с представлениями о клинической значимости перестроек *KMT2A* при острых лейкозах, согласно которым подчеркивается роль этих изменений как первичных генетических событий, так и факторов прогноза [22–25]. В настоящей работе при сравнении ОВ больных в группах с и без аберраций *KMT2A* различие достигло пограничного уровня статистической значимости.

Согласно классификации ELN-2017 [6] транслокация t (9;11) (p21.3; q23.3)/*KMT2A-MLLT3* относилась к группе промежуточного прогноза. В пересмотренной версии ELN-2022 [7] спектр транслокаций с геном *KMT2A* был расширен: при сохранении t (9;11) в промежуточной группе все остальные перестройки *KMT2A* были отнесены к неблагоприятному прогностическому классу. В исследованиях установлена клиническая значимость вторичных генетических событий, связанных с *KMT2A*-PTD (парциальной тандемной дупликацией), включая cnLOH и амплификации, которые ассоциированы с повышенным риском рецидива (отношение рисков 2,1; 95 % доверительный интервал [1,4–3,2]) и трансформации заболевания [26]. В метаанализах подтверждено уменьшение ОВ (5-летняя ОВ 32 % vs 58 %, $p < 0{,}001$) и бессобытийной выживаемости (БСВ) (3-летняя БСВ 25 % vs 45 %, $p = 0{,}003$) у данной категории больных [27]. Полученные данные согласуются с этими наблюдениями, демонстрируя отрицательное влияние аберраций *KMT2A* на вероятность достижения полной ремиссии после первого курса индукционной терапии.

Анализ распределения аберраций показал, что у большинства больных ОМЛ преобладали нарушения в генах, связанных с модификацией хроматина. Наиболее часто встречались сочетания аберраций двух функциональных групп, однако выраженной закономерности в их распределении не прослеживалось. В ряде случаев наблюдалось более сложное сочетание, охватывавшее до 6–7 групп генов, что свидетельствует о высокой степени генетической гетерогенности в исследуемой группе. Подобная гетерогенность молекулярных изменений рассматривается как один из факторов, затрудняющих прогноз течения ОМЛ и подбор терапии [11, 28–30]. Для таких генов, как *SMC1A*, *BCOR* и *STAG2*, частота аберраций оказалась сходной как у больных с ОМЛ, так и в референсной группе. Этот факт отражает наличие фоновых клональных изменений, не всегда связанных с развитием заболевания, и требует дальнейшего изучения [31–35]. Аналогичные наблюдения по поводу фоновых генетических изменений, в частности cnLOH, мало освещены в литературе, что делает поиск этих аберраций актуальной проблемой [36–38].

Основным ограничением настоящей работы является отсутствие сравнительного анализа парных образцов ДНК опухолевой и неопухолевой ткани, что не позволяет дифференцировать соматические мутации от герминальных вариантов. Однако сравнение с референсной выборкой дает возможность предположить врожденный характер части аберраций, таких как cnLOH *SMC1A*, *BCOR* и *STAG2*, у больных ОМЛ.

Основным методологическим ограничением исследования является относительно небольшой объем выборки, что снизило статистическую мощность при анализе ассоциаций между генетическими аберрациями и ответом на индукционную терапию. Однако проведенный комплексный молекулярно-генетический анализ позволил обнаружить характерные закономерности геномных нарушений при ОМЛ промежуточного риска, что создает основу для дальнейших исследований с большей когортой больных. Настоящее исследование носило поисковый характер, и для подтверждения прогностической значимости выявленных аберраций требуются дополнительные проспективные исследования.

Таким образом, геномная нестабильность, проявляющаяся аберрациями ключевых драйверных генов, является характерной особенностью значительной части случаев ОМЛ промежуточного прогностического риска и может способствовать развитию терапевтической резистентности и ранних рецидивов. ХМА представляет собой высокоинформативный метод для детекции копийных вариаций, ассоциированных с лейкемогенезом, и перспективен для поиска и обнаружения новых прогностических маркеров. В проведенном исследовании, несмотря на отсутствие статистически значимой связи между дупликациями гена *KMT2A* и ответом на первый курс индукционной терапии, высокая частота их обнаружения и данные литературы о корреляции с худшими показателями ОВ ($P_{\text{лог-ранг}} = 0{,}05$) обосновывают необходимость дальнейшего изучения этих аномалий. Внедрение рутинного скрининга на дупликации *KMT2A* и его критических фрагментов у больных промежуточного риска с использованием доступных методов (MLPA, qPCR) может способствовать уточнению их клинико-прогностического значения.

Литература

1. De Kouchkovsky I., Abdul-Hay M. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. Blood Cancer J. 2016;6(7):e441. DOI: 10.1038/bcj.2016.50.

2. Lagunas-Rangel F.A., Chávez-Valencia V., Gómez-Guijosa M.Á., et al. Acute Myeloid Leukemia-Genetic Alterations and Their Clinical Prognosis. Int J Hematol stem cell Res. 2017;11(4):328–39.

3. Khoury J.D., Solary E., Abla O., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1703–19. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1.

4. Pollyea D.A., Altman J.K., Assi R., et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2023;21(5):503–13. DOI: 10.6004/jnccn.2023.0025.

5. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R.P., et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood. 2022;140(11):1200–28. DOI: 10.1182/blood.2022015850.

6. Döhner H., Estey E., Grimwade D., et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017;129(4):424–47. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196.

7. Döhner H., Wei A.H., Appelbaum F.R., et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood. 2022;140(12):1345–77. DOI: 10.1182/blood.2022016867.

8. Lo M.Y., Tsai C.-H., Kuo Y.-Y., et al. Prognostic Relevance of Adult Acute Myeloid Leukemia Patients According to the 2022 European Leukemianet Risk Stratification. Blood. 2022;140 (Suppl 1):130–1. DOI: 10.1182/blood-2022-168522.

9. Batzir N.A., Shohat M., Maya I. Chromosomal Microarray Analysis (CMA) a Clinical Diagnostic Tool in the Prenatal and Postnatal Settings. Pediatr Endocrinol Rev. 2015;13(1):448–54.

10. Zhang C., Cerveira E., Romanovitch M., et al. Array-Based Comparative Genomic Hybridization (aCGH). In 2017. P. 167–79. DOI: 10.1007/978-1-4939-6703-2_15.

11. Kishtagari A., Levine R.L., Viny A.D. Driver mutations in acute myeloid leukemia. Curr Opin Hematol. 2020;27(2):49–57. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000567.

12. 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.

13. Barton D.E. DNA Prep for Eukaryotic Cells (Macrophages) [electronic forum post]. BioNet Methods and Reagents. 1995 Jul. http://www.bio.net/bionet/mm/methods-and-reagents/1995-July/031231.html

14. OMIM. Baltimore: McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University; 2025. https://omim.org/

15. International Society for Chromosomal Analysis (ISCA). ISCA Genomic Resources. ClinGen; 2025. https://www.clinicalgenome.org/affiliation/50018/

16. Voisin D., et al. DECIPHER v11.32: Mapping the clinical genome. Wellcome Sanger Institute; 2025. https://www.deciphergenomics.org/

17. MacDonald J.R., Ziman A., Xu J., et al. The Database of Genomic Variants: a curated collection of structural variation in the human genome. Nucleic Acids Res. 2014;42(Database issue):D986–92. http://dgv.tcag.ca/. DOI:10.1093/nar/gkt1180

18. Landrum M.J., Lee J.M., Benson M., et al. ClinVar: improving access to variant interpretations and supporting evidence. Nucleic Acids Res. 2018;46(D1):D1062–7. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar. DOI: 10.1093/nar/gkx1153.

19. Chakravarty D, Gao J, Phillips SM, et al. OncoKB: a precision oncology knowledge base. JCO Precis Oncol. 2017;1:PO.17.00011. https://www.oncokb.org/. DOI: 10.1200/PO.17.00011.

References

1. De Kouchkovsky I., Abdul-Hay M. 'Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update.' Blood Cancer J. 2016;6(7):e441. DOI: 10.1038/bcj.2016.50.

2. Lagunas-Rangel F.A., Chávez-Valencia V., Gómez-Guijosa M.Á., et al. Acute Myeloid Leukemia-Genetic Alterations and Their Clinical Prognosis. Int J Hematol stem cell Res. 2017;11(4):328–39.

3. Khoury J.D., Solary E., Abla O., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1703–19. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1.

4. Pollyea D.A., Altman J.K., Assi R., et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2023;21(5):503–13. DOI: 10.6004/jnccn.2023.0025.

5. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R.P., et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood. 2022;140(11):1200–28. DOI: 10.1182/blood.2022015850.

6. Döhner H., Estey E., Grimwade D., et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017;129(4):424–47. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196.

7. Döhner H., Wei A.H., Appelbaum F.R., et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood. 2022;140(12):1345–77. DOI: 10.1182/blood.2022016867.

8. Lo M.Y., Tsai C.-H., Kuo Y.-Y., et al. Prognostic Relevance of Adult Acute Myeloid Leukemia Patients According to the 2022 European Leukemianet Risk Stratification. Blood. 2022;140 (Suppl 1):130–1. DOI: 10.1182/blood-2022-168522.

9. Batzir N.A., Shohat M., Maya I. Chromosomal Microarray Analysis (CMA) a Clinical Diagnostic Tool in the Prenatal and Postnatal Settings. Pediatr Endocrinol Rev. 2015;13(1):448–54.

10. Zhang C., Cerveira E., Romanovitch M., et al. Array-Based Comparative Genomic Hybridization (aCGH). In 2017. P. 167–79. DOI: 10.1007/978-1-4939-6703-2_15.

11. Kishtagari A., Levine R.L., Viny A.D. Driver mutations in acute myeloid leukemia. Curr Opin Hematol. 2020;27(2):49–57. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000567.

12. 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.

13. Barton DE. DNA Prep for Eukaryotic Cells (Macrophages) [electronic forum post]. BioNet Methods and Reagents. 1995 Jul. http://www.bio.net/bionet/mm/methods-and-reagents/1995-July/031231.html

14. OMIM. Baltimore: McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University; 2025. https://omim.org/

15. International Society for Chromosomal Analysis (ISCA). ISCA Genomic Resources. ClinGen; 2025. https://www.clinicalgenome.org/affiliation/50018/

16. Voisin D, et al. DECIPHER v11.32: Mapping the clinical genome. Wellcome Sanger Institute; 2025. https://www.deciphergenomics.org/

17. MacDonald JR, Ziman A, Xu J, et al. The Database of Genomic Variants: a curated collection of structural variation in the human genome. Nucleic Acids Res. 2014;42(Database issue):D986-92. Available from: http://dgv.tcag.ca/ [updated Jun 18, 2025; accessed Jun 18, 2025]. DOI: 10.1093/nar/gkt1180.

18. Landrum MJ, Lee JM, Benson M, et al. ClinVar: improving access to variant interpretations and supporting evidence. Nucleic Acids Res. 2018;46(D1):D1062–7. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/. DOI: 10.1093/nar/gkx1153.

19. Chakravarty D, Gao J, Phillips SM, et al. OncoKB: a precision oncology knowledge base. JCO Precis Oncol. 2017;1:PO.17.00011. https://www.oncokb.org/. DOI: 10.1200/PO.17.00011.

20. Stelzer G, Rosen N, Plaschkes I, et al. The GeneCards Suite: From Gene Data Mining to Disease Genome Sequence Analyses. Curr Protoc Bioinformatics. 2016;54:1.30.1–33. https://www.genecards.org/. DOI: 10.1002/cpbi.5.

21. Franklin by Genoox. Palo Alto (CA): Genoox; 2025. https://franklin.genoox.com/

22. Hernández-Sánchez A., González T., Sobas M., et al. Rearrangements involving 11q23.3/KMT2A in adult AML: mutational landscape and prognostic implications — a HARMONY study. Leukemia. 2024;38(9):1929–37. DOI: 10.1038/s41375-024-02333-4.

23. Lacoste S.A., Gagnon V., Béliveau F., et al. Unveiling the Complexity of KMT2A Rearrangements in Acute Myeloid Leukemias with Optical Genome Mapping. Cancers. 2024;16(24): 4171. DOI: 10.3390/cancers16244171.

24. Larson J.K., Hunter-Schlichting D.N., Crowgey E.L., et al. KMT2A-D pathogenicity, prevalence, and variation according to a population database. Cancer Med. 2023;12(6):7234–45. DOI: 10.1002/cam4.5443.

25. Guarnera L., D'Addona M., Bravo-Perez C., et al. KMT2A Rearrangements in Leukemias: Molecular Aspects and Therapeutic Perspectives. Int J Mol Sci. 2024;25(16): 9023. DOI: 10.3390/ijms25169023.

26. Tsai H.K., Gibson C.J., Murdock H.M., et al. Allelic complexity of KMT2A partial tandem duplications in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. Blood Adv. 2022;6(14):4236–40. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022007613.

27. Ye W., Ma M., Wu X., et al. Prognostic significance of *KMT2A*- PTD in patients with acute myeloid leukaemia: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2023;13(2):e062376. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-062376.

28. Awada H., Mustafa Ali M.K., Thapa B., et al. A Focus on Intermediate-Risk Acute Myeloid Leukemia: Sub-Classification Updates and Therapeutic Challenges. Cancers. 2022;14(17): 4166. DOI:10.3390/cancers14174166.

29. Kitamura T., Inoue D., Okochi-Watanabe N., et al. The molecular basis of myeloid malignancies. Proc Japan Acad Ser B Phys Biol Sci. 2014;90(10):389–404. DOI: 10.2183/PJAB.90.389.

30. Yohe S. Molecular Genetic Markers in Acute Myeloid Leukemia. J Clin Med. 2015;4(3):460–78. DOI: 10.3390/jcm4030460.

31. Jan M., Ebert B.L., Jaiswal S. Clonal hematopoiesis. Semin Hematol. 2017;54(1):43–50. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2016.10.002.

32. Кашлакова А.И., Бидерман Б.В., Паровичникова Е.Н. Клональное кроветворение и острые миелоидные лейкозы. Онкогематология. 2023;18(3):92–101. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-92-101.

33. Sportoletti P., Sorcini D., Falini B. BCOR gene alterations in hematologic diseases. Blood. 2021;138(24):2455–68. DOI: 10.1182/blood.2021010958.

34. Jaiswal S., Ebert B.L. Clonal hematopoiesis in human aging and disease. Science (80-). 2019;366(6465): eaan4673. DOI: 10.1126/science.aan4673.

35. Grove C.S., Vassiliou G.S. Acute myeloid leukaemia: a paradigm for the clonal evolution of cancer? Dis Model Mech. 2014;7(8):941–51. DOI: 10.1242/dmm.015974.

36. Tsai S.-C., Shih L.-Y., Liang S.-T., et al. Biological Activities of RUNX1 Mutants Predict Secondary Acute Leukemia Transformation from Chronic Myelomonocytic Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. Clin Cancer Res. 2015;21(15):3541–51. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2203.

37. Allen C., Hills R.K., Lamb K., et al. The importance of relative mutant level for evaluating impact on outcome of KIT, FLT3 and CBL mutations in core-binding factor acute myeloid leukemia. Leukemia. 2013;27(9):1891–901. DOI: 10.1038/leu.2013.186.

38. Uckelmann H.J., Haarer E.L., Takeda R., et al. Mutant NPM1 Directly Regulates Oncogenic Transcription in Acute Myeloid Leukemia. Cancer Discov. 2023;13(3):746–65. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-22-0366.

20. Stelzer G, Rosen N, Plaschkes I, et al. The GeneCards Suite: From Gene Data Mining to Disease Genome Sequence Analyses. Curr Protoc Bioinformatics. 2016;54:1.30.1–33. https://www.genecards.org/. DOI: 10.1002/cpbi.5.

21. Franklin by Genoox. Palo Alto (CA): Genoox; 2025. https://franklin.genoox.com/

22. Hernández-Sánchez A., González T., Sobas M., et al. Rearrangements involving 11q23.3/KMT2A in adult AML: mutational landscape and prognostic implications — a HARMONY study. Leukemia. 2024;38(9):1929–37. DOI: 10.1038/s41375-024-02333-4.

23. Lacoste S.A., Gagnon V., Béliveau F., et al. Unveiling the Complexity of KMT2A Rearrangements in Acute Myeloid Leukemias with Optical Genome Mapping. Cancers. 2024;16(24). DOI: 10.3390/cancers16244171.

24. Larson J.K., Hunter-Schlichting D.N., Crowgey E.L., et al. KMT2A-D pathogenicity, prevalence, and variation according to a population database. Cancer Med. 2023;12(6):7234–45. DOI: 10.1002/cam4.5443.

25. Guarnera L., D'Addona M., Bravo-Perez C., et al. KMT2A Rearrangements in Leukemias: Molecular Aspects and Therapeutic Perspectives. Int J Mol Sci. 2024;25(16). DOI: 10.3390/ijms25169023.

26. Tsai H.K., Gibson C.J., Murdock H.M., et al. Allelic complexity of KMT2A partial tandem duplications in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. Blood Adv. 2022;6(14):4236–40. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022007613.

27. Ye W., Ma M., Wu X., et al. Prognostic significance of *KMT2A*- PTD in patients with acute myeloid leukaemia: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2023;13(2):e062376. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-062376.

28. Awada H., Mustafa Ali M.K., Thapa B., et al. A Focus on Intermediate-Risk Acute Myeloid Leukemia: Sub-Classification Updates and Therapeutic Challenges. Cancers. 2022;14(17). DOI: 10.3390/cancers14174166.

29. Kitamura T., Inoue D., Okochi-Watanabe N., et al. The molecular basis of myeloid malignancies. Proc Japan Acad Ser B Phys Biol Sci. 2014;90(10):389–404. DOI: 10.2183/PJAB.90.389.

30. Yohe S. Molecular Genetic Markers in Acute Myeloid Leukemia. J Clin Med. 2015;4(3):460–78. DOI: 10.3390/jcm4030460.

31. Jan M., Ebert B.L., Jaiswal S. Clonal hematopoiesis. Semin Hematol. 2017;54(1):43–50. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2016.10.002.

32. Kashlakova A.I., Biderman B. V., Parovichnikova E.N. Clonal hematopoiesis and acute myeloid leukemia. Oncogematologiya. 2023;18(3):92–101 (In Russian). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-92-101.

33. Sportoletti P., Sorcini D., Falini B. BCOR gene alterations in hematologic diseases. Blood. 2021;138(24):2455–68. DOI: 10.1182/blood.2021010958.

34. Jaiswal S., Ebert B.L. Clonal hematopoiesis in human aging and disease. Science (80-). 2019;366(6465). DOI: 10.1126/science.aan4673.

35. Grove C.S., Vassiliou G.S. Acute myeloid leukaemia: a paradigm for the clonal evolution of cancer? Dis Model Mech. 2014;7(8):941–51. DOI: 10.1242/dmm.015974.

36. Tsai S.-C., Shih L.-Y., Liang S.-T., et al. Biological Activities of RUNX1 Mutants Predict Secondary Acute Leukemia Transformation from Chronic Myelomonocytic Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. Clin Cancer Res. 2015;21(15):3541–51. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2203.

37. Allen C., Hills R.K., Lamb K., et al. The importance of relative mutant level for evaluating impact on outcome of KIT, FLT3 and CBL mutations in core-binding factor acute myeloid leukemia. Leukemia. 2013;27(9):1891–901. DOI: 10.1038/leu.2013.186.

38. Uckelmann H.J., Haarer E.L., Takeda R., et al. Mutant NPM1 Directly Regulates Oncogenic Transcription in Acute Myeloid Leukemia. Cancer Discov. 2023;13(3):746–65. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-22-0366.

Информация об авторах

Бессмертный Дмитрий Константинович*, аспирант, гематолог отделения химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dmitry_bessmertnyy@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5905-7237

Старченко София Эдуардовна, специалист информационно-аналитического отдела ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: starchenko.s@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0009-0009-0930-5699

Рисинская Наталья Владимировна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: risinskaya.n@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2957-1619

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

Чабаева Юлия Александровна, кандидат технических наук, старший научный сотрудник информационно-аналитического отдела ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: uchabaeva@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8044-598X

Суримова Валерия Александровна, специалист информационно-аналитического отдела ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: surimova.v@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0009-0004-0323-1493

Пономарева Алина Салаватовна, генетик лаборатории молекулярной патологии «Геномед»,
e-mail: a.ponomareva@genomed.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1651-8045

Канивец Илья Вячеславович, кандидат медицинских наук, руководитель отдела генетики лаборатории молекулярной патологии «Геномед»,
e-mail: dr.kanivets@genomed.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5821-9783

Information about the authors

Dmitry K. Bessmertnyy*, Hematologist, Department of hemoblastosis and hematopoietic Depression Chemotherapy with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: dmitry_bessmertnyy@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5905-7237

Sofia E. Starchenko, specialist of Information and Analytics Division, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: starchenko.s@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0009-0009-0930-5699

Natalya V. Risinskaya, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Molecular Hematology Lab, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: risinskaya.n@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2957-1619

Sergei M. Kulikov, Cand. Sci. (Tech.), Head of Information and Analytics Division, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: smkulikov@mail.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: uchabaeva@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8044-598X

Valeria A. Surimova, Specialist of Information and Analytics Division, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: surimova.v@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0009-0004-0323-1493

Alina S. Ponamareva, Laboratory Geneticist, LLC Genomed,
e-mail: a.ponomareva@genomed.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1651-8045

Ilya V. Kanivets, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Genetics, LLC "Genomed",
e-mail: dr.kanivets@genomed.ru,
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5821-9783

Фидарова Залина Таймуразовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: zalinafidarova@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000000309346094

Zalina T. Fidarova, Cand. Sci. (Med.), Head of Department of Hemoblastosis and Hematopoietic Depression Chemotherapy with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: zalinafidarova@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000000309346094

Лукьянова Ирина Анатольевна, кандидат медицинских наук, заведующая дневным стационаром онкологии и химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: irina.donskova99@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8337-2242

Irina A. Lukianova, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Head of the Department of Chemotherapy of Hemoblastosis and Hematopoietic Depressions with a Day In-patient Facility, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: lukyanova.i@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8337-2242

Кашлакова Анастасия Игоревна, гематолог отделения химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: kashlakova.a.i@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3548-8929.

Anastasia I. Kashlakova, Hematologist, Department of Chemotherapy of Hemoblastosis and Hematopoietic Depressions with Bone marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: kashlakova.a@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3548-8929

Романюк Екатерина Валерьевна, аспирант, гематолог отделения химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: katya.0608@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0009-0009-7415-6175

Ekaterina V. Romanyuk, Hematologist, Department of Hemoblastosis and Hematopoietic Depression Chemotherapy with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: katya.0608@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0009-0009-7415-6175

Балаева Наталья Ивановна, ординатор отделения химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: nibalaeva@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/ 0009-0008-1677-9916

Natalia I. Balaeva, Resident, Department of Hemoblastosis and Hematopoietic Depression Chemotherapy with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: nibalaeva@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/ 0009-0008-1677-9916

Троицкая Вера Витальевна, доктор медицинских наук, первый заместитель генерального директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: verat@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4827-8947

Vera V. Troitskaya, Dr. Sci. (Med.), First Deputy General Director, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: verat@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4827-8947

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

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

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

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

* Автор, ответственный за переписку

* Corresponding author

Поступила: 23.06.2025
Принята к печати: 13.11.2025

Received 23 Jun 2025
Accepted 13 Nov 2025

https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-4-478-484

СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА ТРАНСФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ В КАРДИОХИРУРГИИ

В.С. Зюзин*, Ю.А. Шнейдер

ФГБУ «Федеральный центр высоких медицинских технологий» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 236035, г. Калининград, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Применение компонентов аллогенной крови в кардиохирургии ассоциировано с развитием осложнений. Одна из стратегий минимизации необоснованных трансфузий — это применение моделей стратификации риска трансфузионной терапии. Их задача — на основании клинических показателей спрогнозировать вероятность применения компонентов крови у конкретного больного.

Цель: изучить возможность использования модели стратификации риска трансфузионной терапии.

Материалы и методы. Критериям включения в исследование соответствовали больные старше 18 лет, перенесшие экстренные и плановые оперативные вмешательства на открытом сердце, проведенные в период с 1 января по 31 декабря 2024 г. Конечной точкой считали трансфузию компонентов аллогенной крови, под которой понимали клиническое применение одной или более единицы эритроцитсодержащих компонентов, любого вида плазмы или концентрата на протяжении всей длительности госпитализации. Оценку дискриминационной способности проводили с использованием метода AUC-ROC. Оценку калибровки проводили с помощью теста Хосмера — Лемешова. Описательный анализ был выполнен с использованием категориальных переменных, выраженных в абсолютных числах и процентах. Количественные переменные выражали как средние значения и стандартное отклонение. Статистический анализ выполнен с использованием Microsoft Excel 2010.

Результаты. В моноцентрическое наблюдательное ретроспективное исследование были включены 218 человек. Точность прогнозирования трансфузий составила 0,67. Тест Хосмера — Лемешова продемонстрировал систематические ошибки калибровки. В зонах низкого риска модель завышала вероятность трансфузии, в зонах высокого риска — занижала.

Заключение. Использование данной модели позволяет оптимизировать назначения донорской крови и снизить количество необоснованных трансфузий. Для клинического применения требуется адаптация под местные условия.

Ключевые слова: переливание крови, риск трансфузии в кардиохирургии, научно обоснованное применение компонентов крови, модель Alonso-Tuñón

Благодарность: авторы выражают благодарность д. м. н., заведующему кардиохирургическим отделением № 2 ФГБУ «ФЦВМТ» Антипову Георгию Николаевичу за помощь в статистической обработке данных.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Зюзин В.С., Шнейдер Ю.А. Стратификация риска трансфузионной терапии в кардиохирургии. Гематология и трансфузиология. 2025; 70(4)478–484. https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-4-478-484

TRANSFUSION THERAPY RISK STRATIFICATION IN CARDIAC SURGERY

V.S. Zyuzin*, Yu.A. Schneider

Federal Center for High Medical Technologies, 236035, Kaliningrad, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. The use of allogeneic blood components in cardiac surgery is associated with the development of complications. One of the strategies for minimizing unjustified transfusions is the use of risk stratification models for transfusion therapy. Their goal is to predict the likelihood of using blood components in a particular patient based on clinical indicators.
Objective. To study the possibility of using a risk stratification model for transfusion therapy.
Materials and methods. The criteria for inclusion in the study were met by patients over 18 years of age who underwent emergency and planned open-heart surgery performed between January 01, 2024 and December 31, 2024. The endpoint was considered to be allogeneic blood transfusion, which was understood to mean the clinical use of one or more units of erythrocyte-containing components, any type of plasma or concentrate throughout the duration of hospitalization. Discrimination assessment was performed using the AUC-ROC method. The calibration was evaluated using the Hosmer-Lemeshov test. Descriptive analysis was performed using categorical variables expressed in absolute numbers and percentages. The quantitative variables were expressed as means and standard deviations. Statistical analysis was performed using Microsoft Excel 2010.
Results. A total of 218 patients were included in a single-center, observational, retrospective study. The accuracy of transfusion prediction was 0.67 95 % CI. The Hosmer-Lemeshov test demonstrated systematic calibration errors. In low–risk areas, the model overestimated the probability of transfusion, while in high-risk areas it underestimated it.
Conclusion. The use of this model makes it possible to optimize the appointment of donated blood and reduce the number of unjustified transfusions. For clinical use, adaptation to local conditions is required.

Keywords: blood transfusion, risk of transfusion in cardiac surgery, evidence–based use of blood components, Alonso-Tuñón model

Acknowledgements: the authors would like to thank Georgy N. Antipov, Dr Sci (Med), Head of the Cardiac Surgery Department No. 2 of the FTSVMT for his help in statistical data processing.

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Zyuzin V.S., Schneider Yu.A. Transfusion therapy risk stratification in cardiac surgery. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2025; 70(4):478–484 (in Russian). https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-4-478-484

Введение

Частота периоперационных гемотрансфузий в кардиохирургии колеблется от 40 до 90% и зависит от множества факторов: продолжительности, сложности и объема оперативного вмешательства, исходной тяжести состояния больного [1, 2]. Несмотря на то что трансфузионная терапия в ряде случаев остается безальтернативным методом лечения, она негативно влияет на увеличение долгосрочной летальности и может выступать самостоятельным фактором риска развития осложнений [3–5]. Учитывая вышеперечисленное, научно обоснованное применение компонентов аллогенной крови является одним из показателей качества медицинской помощи в кардиохирургии [6].

Для прогнозирования вероятности использования компонентов крови в интраоперационном и послеоперационном периодах были созданы инструменты стратификации риска трансфузионной терапии (модели). Необходимо систематически проверять их качество и прогностическую эффективность в различных группах больных. В недавно опубликованном систематическом обзоре и метаанализе проанализированы 9 исследований по разработке таких моделей и 27 исследований по внешней валидации [7]. Единственные модели, прошедшие внешнюю валидацию не менее 5 раз, — это Transfusion Risk and Clinical Knowledge (TRACK) и Transfusion Risk Understanding Scoring Tool (TRUST). Однако они имеют ограничения: TRUST — это оценка, которая включает все хирургические процедуры, требующие искусственного кровообращения [8], а TRACK основана на оценке популяции свидетелей Иеговы [9]. Учитывая эти ограничения, O. Alonso-Tuñón и соавт. [10] разработали свою модель для прогнозирования риска гемотрансфузии в кардиохирургии с дискриминационной способностью 80,9 %. Факторами, связанными с риском переливания, были возраст старше 60 лет, женский пол, индекс массы тела (ИМТ) более 30; периоперационная концентрация гемоглобина менее 140 г/л и комбинированная операция.

Цель данного исследования состояла в изучении возможности использования данной модели.

Материалы и методы

Критериям включения в исследование соответствовали больные старше 18 лет, перенесшие экстренные и плановые оперативные вмешательства на открытом сердце, проведенные в период с 1 января по 31 декабря 2024 г. К ним относили как изолированные кардиохирургические операции, так и операции на аорте, а также различные сочетания аортокоронарных шунтирований, пластики и/или протезирования клапанов сердца. Под критерии исключения попадали больные с массивной кровопотерей, кровотечением по внесердечным причинам, с неполными данными, педиатрические больные. Демографические, клинические и лабораторные данные, а также информацию о трансфузиях извлекали из медицинской информационной системы, действующей в Центре с января 2024 г. Конечной точкой считали трансфузии компонентов аллогенной крови. Под трансфузией компонентов аллогенной крови понимали применение одной или более единицы эритроцитсодержащих компонентов, любого вида плазмы или концентрата на протяжении всей госпитализации. Протокол исследования приведен в таблице 1.

Таблица 1. Протокол исследования «Оценка прогностической эффективности инструмента стратификации риска трансфузионной терапии в кардиохирургии»
Table 1. *Protocol of the study "Evaluation of the prognostic effectiveness of a risk stratification tool for transfusion therapy in cardiac surgery"*

Цель исследования *The purpose of the study*	Изучить возможность использования данной модели для больных Центра *To study the possibility of using this model for the Center's patients*
Актуальность исследования *Relevance of the study*	**Внешняя валидация различных моделей показала противоречивые результаты** *External validation of various models has shown contradictory results*
Дизайн *The design*	**Моноцентрическое наблюдательное ретроспективное исследование** *A monocentric observational retrospective study*
Критерии включения *The inclusion criteria*	**– больные старше 18 лет** *patients over the age of 18* **— экстренные и плановые оперативные вмешательства на открытом сердце за 2024 г.,** *emergency and planned open-heart surgery for 2024,* **— изолированные и различное сочетание аортокоронарных шунтирований, пластик и/или протезирований клапанов сердца, хирургия аорты** *isolated and various combinations of coronary artery bypass grafts, plastic and/or prosthetic heart valves, aortic surgery*
Критерии исключения *Exclusion criteria*	**– больные с массивной кровопотерей** *patients with massive blood loss* **— больные с изначальной патологией гемостаза** *patients with an initial pathology of hemostasis* **— кровотечение по внесердечным причинам** *bleeding for non-cardiac reasons* **— неполные данные** *incomplete data*
Исследуемые группы *The study groups*	**Больные, соответствующие критериям включения, оставшиеся после удаления попавших под критерии исключения** *Patients who meet the inclusion criteria, who remain after the removal of those who fall under the exclusion criteria*
Измерения (переменные) *Dimensions (variables)*	**– возраст /** *age,* **— пол /** *gender,* **— ИМТ /** *body mass index* **— периоперационаая концентрация гемоглобина /** *perioperative Hb level* **— наличие либо отсутствие комбинированного оперативного вмешательства** *the presence or absence of a combined surgical intervention*
Статистические вопросы *Statistical questions*	**Обладает ли данная модель прогностической точностью для пациентов Центра?** *Does this model have predictive accuracy for the Center's patients?*

Статистическая обработка. Показатели с нормальным распределением представлены в виде среднего значения по выборке и его стандартного отклонения. При распределении, отличающемся от нормального, для оценки статистически достоверной разницы между номинативными показателями использовали метод хи-квадрат. Для оценки диагностической значимости показателя использовали AUC. При интервале AUC в диапазоне 0,9–1,0 значимость рассматривали как «отличную», 0,8–0,9 — «очень хорошую», 0,7–0,8 — «хорошую», 0,6–0,7 — «среднюю», 0,5–0,6 — «неудовлетворительную». Оценку калибровки проводили с помощью теста Хосмера — Лемешова. Различия показателей между группами определяли как статистически значимые при $p < 0,05$. Статистический анализ выполнен с использованием Microsoft Excel 2010.

Результаты

В течение периода исследования было выполнено 827 кардиохирургических вмешательств. После исключения больных, соответствовавших критериям исключения, в моноцентрическое наблюдательное ретроспективное исследование были включены 218 больных. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Антропометрические, демографические и клинические данные целевой популяции представлены в таблице 2.

Возраст более 60 лет, женский пол, ИМТ свыше 30, концентрация гемоглобина менее 140 г/л, сочетанное оперативное вмешательство давали по одному баллу по каждому пункту. По сумме баллов рассчитывали итоговый балл по шкале O. Alonso-Tuñón и соавт. [10] для каждого больного. Наличие трансфузии кодировали цифрой «1», отсутствие — «0». Далее вычисляли прогнозируемую вероятность и наблюдаемую частоту трансфузии (%) (табл. 3).

На основе полученных данных была построена ROC-кривая и вычислена площадь под ней, которая составила 0,68 (рис. 2, 3).

Вычисленная суммарная статистика хи-квадрат составила 5,64.

Обсуждение

Данная шкала показала среднюю способность ранжировать больных по риску трансфузии. AUC-ROC составила 0,68 против 0,81 в оригинальной статье (95 % ДИ 0,78; 0,83). Полученное значение хи-квадрата (5,64) формально не отвергает гипотезу о хорошей калибровке ($p > 0,05$). Однако он оценивает общее соответствие прогнозируемых и наблюдаемых трансфузий, но может быть нечувствителен к систематическим смещениям.

Максимальное значение индекса Юдена (0,086) было достигнуто при пороге в 3 балла исследуемой прогностической модели (рис. 3). Учитывая высокие риски интраоперационных и постоперационных осложнений, связанных с незапланированной трансфузией в кардиохирургии, считаем клинически оправданным

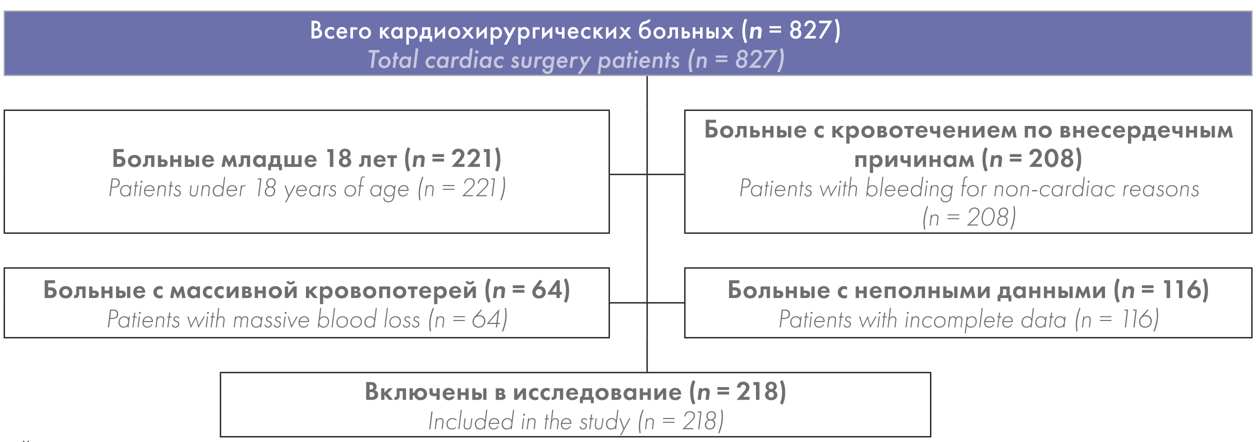


Рисунок 1. Дизайн исследования
Figure 1. *Research design*

Таблица 2. Антропометрические, демографические и клинические данные целевой популяции. Категориальные значения выражены в виде абсолютных чисел или процентов, переменные — в виде среднего ± стандартное отклонение
Table 2. *Anthropometric, demographic, and clinical data of the target population. Categorical values are expressed as absolute numbers or percentages, variables as the average ± standard deviation*

Показатели / *Indicators*	Значения / *Values*
Возраст, годы / *Age, years*	65 ± 9
Рост, см / *Height, cm*	176 ± 12
ИМТ / *Body mass index*	23,6 ± 12,0
Мужской пол *n* (%) / *Male n (%)*	140 (64)
Женский пол, *n* (%) / *Female n (%)*	78 (36)
Сочетанное вмешательство / *Combined intervention*	54

Таблица 3. Наблюдаемая частота, прогнозируемая вероятность трансфузий, а также распределение больных по баллам шкалы O. Alonso-Tuñón и соавт. [10]

Table 3. *The observed frequency, the predicted probability of transfusions, as well as the distribution of patients according to the scores of the O. Alonso-Tuñón et al. [10] scale*

Баллы Alonso-Tuñón *Alonso-Tuñón Points*	Число больных *Number of patients*	Наблюдаемая частота трансфузий, % *The observed frequency of transfusions, %*	Прогнозируемая вероятность трансфузии, % *Predicted probability of transfusion, %*
5	12	66,7	63,6
4	26	46,2	48,2
3	57	28	28,6
2	69	24,6	24,3
1	44	6,8	14,3
0	10	0	0

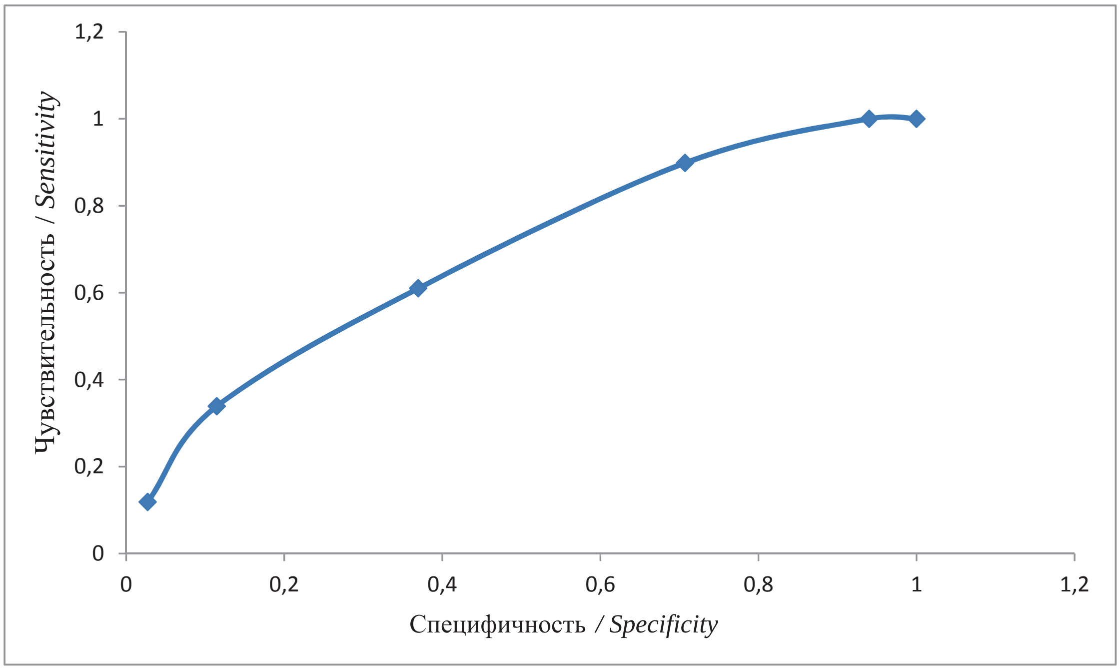


Рисунок 2. ROC-кривая для шкалы O. Alonso-Tuñón и соавт. [10]

Figure 2. *ROC curve for the O. Alonso-Tuñón et al. [10] scale*

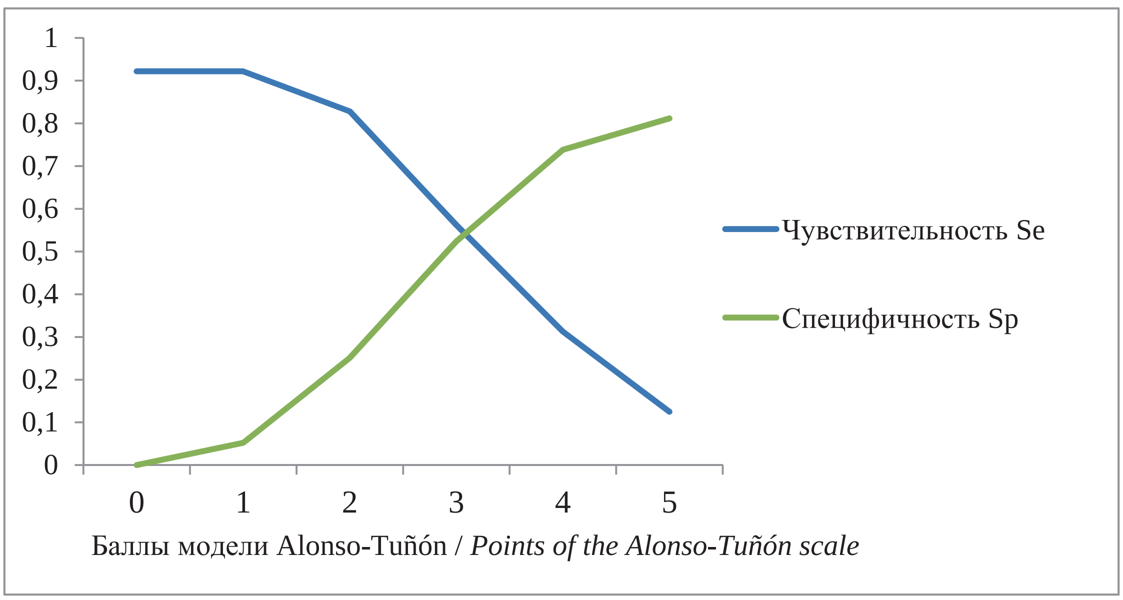


Рисунок 3. Зависимость чувствительности и специфичности от порога шкалы

Figure 3. *Dependence of sensitivity and specificity on the threshold of the scale*

использование порогового значения ≥ 3 модели O. Alonso-Tuñón и соавт. [10], т. к. оно позволяет спрогнозировать большинство больных, нуждающихся в трансфузии.

К сильным сторонам выполненной работы можно отнести, что учитывали трансфузии не только эритроцитсодержащих компонентов, но всех видов плазмы и концентратов тромбоцитов. К ограничениям данного исследования можно отнести ретроспективный характер и одноцентровой дизайн.

Таким образом, данное исследование вносит вклад во внешнюю валидацию прогностической модели O. Alonso-Tuñón и соавт. [10]. Данная модель демонстрирует среднюю способность ранжировать больных по риску трансфузии. Для клинического применения в условиях Центра требуется адаптация под местные условия.

Литература

1. Salenger R., Hirji S., Rea A., et al. ERAS Cardiac Society turnkey order set for patient blood management: Proceedings from the AATS ERAS Conclave 2023. J Thorac Cardiovasc Surg. 2024;168(3):890–7. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2023.10.034.

2. Tanaka K.A., Alejo D., Ghoreishi M., et al. Impact of Preoperative Hematocrit, Body Mass Index, and Red Cell Mass on Allogeneic Blood Product Usage in Adult Cardiac Surgical Patients: Report From a Statewide Quality Initiative. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2023;37(2):214–20. DOI: 10.1053/j.jvca.2022.03.034.

3. Shi J., Meng M., Sa R., et al. Blood transfusion is correlated with elevated adult all-cause mortality and cardiovascular mortality in the United States: NHANES 1999 to 2018 population-based matched propensity score study. Clinics. 2024;79:370–9. DOI: 10.1016/j.clinsp.2024.100379.

4. Lee E., Hart D., Ruggiero A., et al. The Relationship Between Transfusion in Cardiac Surgery Patients and Adverse Outcomes. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2024;38(7):1492–8. DOI: 10.1053/j.jvca.2024.03.003.

5. Tang M., Ravn H.B., Andreasen J.J., et al. Fewer transfusions are still more-red blood cell transfusions affect long-term mortality in cardiac surgery. Eur J Cardiothorac Surg. 2023;63(4):101. DOI: 10.1093/ejcts/ezad101. PMID: 36943381.

6. Купряшов А.А., Самуилова О.В., Самуилова Д.Ш. Бережное отношение к крови больного как приоритетная стратегия в кардиохирургии. Гематология и трансфузиология. 2021;66(3):395–416. DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-3-395-416.

7. Van den Eynde R., Vrancken A., Foubert R., et al. Prognostic models for prediction of perioperative allogeneic red blood cell transfusion in adult cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. Transfusion. 2025;65(2):397–409. DOI: 10.1111/trf.18108.

8. Ranucci M., Castelvecchio S., Frigiola A., et al. Predicting transfusions in cardiac surgery: the easier, the better: the Transfusion Risk and Clinical Knowledge score. Vox sanguinis. 2009;96(4):324–32. DOI: 10.1111/j.1423-0410.2009.01160.x.

9. Alghamdi A.A., Davis, A., Brister S., et al. Development and validation of Transfusion Risk Understanding Scoring Tool (TRUST) to stratify cardiac surgery patients according to their blood transfusion needs. Transfusion. 2006;46(7):1120–9. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2006.00860.x.

10. Alonso-Tuñón O., Bertomeu-Cornejo M., Castillo-Cantero I., et al. Development of a Novel Prediction Model for Red Blood Cell Transfusion Risk in Cardiac Surgery. J Clin Med. 2023;12(16):5345. DOI: 10.3390/jcm12165345.

References

1. Salenger R., Hirji S., Rea A., et al. ERAS Cardiac Society turnkey order set for patient blood management: Proceedings from the AATS ERAS Conclave 2023. J Thorac Cardiovasc Surg. 2024;168(3):890–7. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2023.10.034.

2. Tanaka K.A., Alejo D., Ghoreishi M., et al. Impact of Preoperative Hematocrit, Body Mass Index, and Red Cell Mass on Allogeneic Blood Product Usage in Adult Cardiac Surgical Patients: Report From a Statewide Quality Initiative. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2023;37(2):214–20. DOI: 10.1053/j.jvca.2022.03.034.

3. Shi J., Meng M., Sa R., et al. Blood transfusion is correlated with elevated adult all-cause mortality and cardiovascular mortality in the United States: NHANES 1999 to 2018 population-based matched propensity score study. Clinics. 2024;79:370–9. DOI: 10.1016/j.clinsp.2024.100379.

4. Lee E., Hart D., Ruggiero A., et al. The Relationship Between Transfusion in Cardiac Surgery Patients and Adverse Outcomes. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2024;38(7):1492–8. DOI: 10.1053/j.jvca.2024.03.003.

5. Tang M., Ravn H.B., Andreasen J.J., et al. Fewer transfusions are still more-red blood cell transfusions affect long-term mortality in cardiac surgery. Eur J Cardiothorac Surg. 2023;63(4):101. DOI: 10.1093/ejcts/ezad101. PMID: 36943381.

6. Kupryashov A.A., Samuilova O.V., Samuilova D.Sh. Optimal blood management as priority route in cardiac surgery. Gematologiya I Transfusiologiya. 2021;66(3):395–416 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2021-66-3-395-416.

7. Van den Eynde R., Vrancken A., Foubert R., et al. Prognostic models for prediction of perioperative allogeneic red blood cell transfusion in adult cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. Transfusion. 2025;65(2):397–409. DOI: 10.1111/trf.18108.

8. Ranucci M., Castelvecchio S., Frigiola A., et al. Predicting transfusions in cardiac surgery: the easier, the better: the Transfusion Risk and Clinical Knowledge score. Vox sanguinis.2009;96(4):324–32. DOI: 10.1111/j.1423-0410.2009.01160.x.

9. Alghamdi A.A., Davis, A., Brister S., et al. Development and validation of Transfusion Risk Understanding Scoring Tool (TRUST) to stratify cardiac surgery patients according to their blood transfusion needs. Transfusion. 2006;46(7):1120–29. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2006.00860.x.

10. Alonso-Tuñón O., Bertomeu-Cornejo M., Castillo-Cantero I., et al. Development of a Novel Prediction Model for Red Blood Cell Transfusion Risk in Cardiac Surgery. J Clin Med. 2023;12(16):5345. DOI: 10.3390/jcm12165345.

Информация об авторах

Зюзин Вадим Сергеевич*, трансфузиолог, заведующий трансфузиологическим кабинетом ФГБУ «Федеральный центр высоких медицинских технологий» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: zuruss@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0009-0005-4868-8400

Information about the authors

Vadim S. Zyuzin*, Transfusiologist, Head of the Transfusion Cabinet of the Federal Center for High Medical Technologies,
e-mail: zuruss@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0009-0005-4868-8400

Шнейдер Юрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор, главный врач ФГБУ «Федеральный центр высоких медицинских технологий» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: schneider@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5572-3076

Yuriy A. Shneider, Dr. Sci. (Med.), Professor, CEO Federal Center for High Medical Technologies,
e-mail: schneider@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5572-3076

* **Автор, ответственный за переписку**

* **Corresponding author**

Поступила: 13.05.2025
Принята к печати: 13.11.2025

Received 13 May 2025
Accepted 13 Nov 2025

https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-4-485-497

ВНЕДРЕНИЕ ДНЕВНЫХ СТАЦИОНАРОВ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ В РЕГИОНАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Лазарева О.В.*, Малолеткина Е.С., Цыба Н.Н., Шухов О. А., Чабаева Ю.А., Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н.

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

РЕЗЮМЕ

Введение. С 2019 по 2023 г. отмечается увеличение распространенности как опухолевых, так и неопухолевых заболеваний системы крови (ЗСК), что обуславливает необходимость обеспечения доступности оказания специализированной медицинской помощи (СМП) и ее преемственности на всех этапах, что возможно в дневном стационаре гематологического профиля (ГДС).

Цель: оценить обеспеченность ГДС в государственном секторе здравоохранения РФ в федеральных округах (ФО) и субъектах РФ.

Материалы и методы. Проанализирована информация отчетных отраслевых форм федерального статистического наблюдения № 14-ДС (ФФСН №14-ДС) за 2019–2023 гг. и данные территориальных фондов обязательного медицинского страхования по 85 субъектам РФ: обеспеченность населения койками, показатели госпитализации и средней длительности лечения, а также перечень ЗСК, при которых оказывают СМП в ГДС.

Результаты. Гематологическая служба к 2023 г. организована в 85 из 89 субъектов РФ, в то время как ГДС — только в 63 (74%) субъектах. ГДС функционируют как при круглосуточных стационарах (КС), так и в амбулаторных условиях. Количество гематологических коек для взрослых с 2019 по 2023 г. увеличилось на 21,7%, с 533 до 636 коек. Обеспеченность взрослого населения койками ГДС с 2019 по 2023 г. в РФ увеличилась на 28%, с 0,046 до 0,059 на 10000 взрослого населения соответственно. Положительная динамика изменения анализируемых показателей отмечена во всех ФО, за исключением Дальневосточного ФО, где отмечено резкое уменьшение обеспеченности койками ГДС с 0,06 до 0,03 на 10000 взрослого населения за счет изменения профиля коек на онкологический. Рост показателя госпитализации в ГДС на 10000 взрослого населения за период с 2019 по 2023 г. в среднем составил 332% (от 2,9 до 12,53). Средняя длительность лечения в ГДС в 2019 и 2023 гг. в РФ сократилась на 16% — с 6,9 до 5,8 дня соответственно. В 2023 г. в РФ СМП в условиях ГДС была оказана в 55930 случаях, из них на амбулаторном этапе — 26117 (47%). Для обеспечения работы ГДС привлекали врачей из организованных ранее гематологических подразделений. Для финансового обеспечения работы ГДС изменена формулировка клинико-статистической группы ds19.033 «Госпитализация в диагностических целях с проведением молекулярно-генетического и (или) иммуногистохимического исследования или иммунофенотипирования» в Программе государственных гарантий, что позволило проводить высокотехнологичную диагностику ЗСК.

Выводы. ГДС недостаточно внедрены в систему здравоохранения РФ, отсутствуют в 22 регионах. В субъектах РФ необходимо продолжить организацию ГДС, являющихся экономически целесообразной формой оказания СМП взрослому населению, позволяющей эффективно обследовать и лечить гематологических больных, сохраняя привычное качество их жизни.

Ключевые слова: гематологическая служба, гематология, дневной стационар, заболевания системы крови, организация гематологической помощи

Благодарность: авторы выражают благодарность руководителям гематологической службы регионов Российской Федерации, сотрудникам ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России за помощь в подборе информационных материалов.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Лазарева О.В., Малолеткина Е.С., Цыба Н.Н., Шухов О. А., Чабаева Ю.А., Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н. Внедрение дневных стационаров гематологического профиля в регионах Российской Федерации. Гематология и трансфузиология. 2025; 70(4):485–497. https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-4-485-497

IMPLEMENTATION OF HEMATOLOGICAL DAY HOSPITALS IN THE FEDERAL DISTRICTS AND REGIONS OF THE RUSSIAN FEDERATION

Lazareva O.V.*, Maloletkina E.S., Tsyba N.N., Shuhov O.A., Chabaeva Yu.A., Troitskaya V.V., Parovichnikova E.N.

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

ABSTRACT

Introduction. Over the period from 2019 to 2023, there has been an increase in the prevalence of hematological diseases (malignant and non- malignant) (HemD). This situation once again highlights the need to ensure the availability of accessible specialized medical care (SMC) and its continuity at all stages, which is possible in a hematological day hospital (HDH).
Aim: To assess the availability of HDH in the public healthcare sector of the Russian Federation (RF), its Federal Districts (FD), and constituent entities.
Materials and methods. Information from the reporting industry forms of federal statistical observation No. 14-DS (FFSN No. 14-DS) for 2019–2023 and data from territorial compulsory health insurance funds for 85 constituent entities of the Russian Federation were analyzed.
Results. By 2023, hematological services were organized in 85 of the 89 constituent entities of the RF, while HDH were only available in 63 (74%). HDH operate both in 24-hour hospitals (CH) and in outpatient settings. The number of hematological beds for adults increased by 21.7% from 2019 to 2023, from 533 to 636 beds. From 2019 to 2023, the provision of adult population with HDH in the Russian Federation increased by 28% from 0.046 to 0.059 per 10,000 adults respectively. A positive trend in the analyzed indicators was observed in all federal districts, with the exception of the Far Eastern federal district, where there was a sharp decrease in the provision of HDH from 0.06 to 0.03 due to a change in a change in bed profile to oncology. The average increase in the number of hospitalizations in the HDH per 10,000 adult populations between 2019 and 2023 was 332% (from 2.9 to 12.53). The average duration of treatment in the HDH in 2019 and 2023 in the Russian Federation decreased by 16%, from 6.9 to 5.8 days, respectively. In 2023 SMC in HDH was provided in 55,930 cases in the Russian Federation, of which 26,117 (47%) were at the outpatient stage. To support HDH operations, physicians from previously established hematology departments were involved. For the financial support of HDH, the formulation of the clinical-statistical group ds19.033 "Hospitalization for diagnostic purposes with molecular genetic and/or immunohistochemical testing or immunophenotyping" in the State Guarantees Program was amended, enabling high-tech diagnostics of hematological diseases.
Conclusion. HDH are insufficiently integrated into the healthcare system of the RF and are absent in 22 regions. In the constituent entities of the RF, it is necessary to continue organizing HDH, which are an economically viable form of providing emergency medical care to the adult population, allowing for the effective examination and treatment of hematological patients while maintaining their usual quality of life.
Acknowledgment. The authors express their gratitude to the heads of the hematology service in the regions of the RF, as well as to the staff of the FSBI Russian Research Institute of Health of the Ministry of Health of the RF for the materials provided and for their assistance in selecting information materials.

Keywords: hematological service, hematology, day hospital, hematological diseases, organization of hematological care
Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Lazareva O.V., Maloletkina E.S., Tsyba N.N., Shuhov O.A., Chabaeva Yu.A., Troitskaya V.V., Parovichnikova E.N. Implementation of hematological day hospitals in the federal districts and regions of the Russian Federation. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2025; 70(4):485–497 (in Russian). https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-4-485-497

Введение

Развитие технологий оказания медицинской помощи, внедрение новых лекарственных препаратов изменили и организационные подходы к диагностическим и лечебным процессам, что отразилось на работе гематологической службы страны. Увеличение распространенности как опухолевых, так и неопухолевых заболеваний системы крови (ЗСК) делает необходимым обеспечение доступности оказания специализированной медицинской помощи (СМП) и преемственности на всех ее этапах, включая технологии, замещающие стационарное лечение (стационарзамещающие технологии, СЗТ). Значимым аспектом является финансовая составляющая работы системы здравоохранения, которая заключается в поиске экономически выгодных форм оказания медицинской помощи [1]. СЗТ обеспечивают эффективное использование коечного фонда, уменьшение частоты необоснованных госпитализаций, являются резервом экономии ресурсов. Применение СЗТ в первичном звене здравоохранения позволяет медицинским организациям (МО) повысить эффективность работы и качество оказываемой медицинской помощи [2], что было подтверждено как в нашей стране, так и за рубежом [3–5].

Геополитические события после распада СССР повлияли на экономику здравоохранения, привели к сокращению коечного фонда государственных МО в РФ на 705,6 тыс., или на 40 % (в 1994 г. коечный фонд составлял 1737,0 тыс. коек, в 2015 г. — 1097,1 тыс. коек, а в 2020 г. — 1031,5 тыс. коек) [6]. Одновременно в ряде территорий РФ проводилась работа по организации дневных стационаров (ДС) на базе больничных учреждений для высвобождения дорогостоящего коечного фонда стационаров, однако темпы организации ДС были низкими [7]. Фактором, способствующим развитию сети ДС в РФ, стало издание в 1999 г. Минздравом России приказа № 438 «Об организации деятельности дневных стационаров в лечебно-профилактических учреждениях» [8], позднее дополненного методическими рекомендациями по организации стационарзамещающих форм медицинской помощи населению [9] и порядком ведения учета и отчетности [10, 11], включая отчетную форму федерального статистического наблюдения (ФФСН) 14-ДС [12]. Юридическое обоснование и профессиональное признание обоснованности развития СЗТ стали неотъемлемой составляющей всего комплекса системы здравоохранения в РФ [3, 13–15].

В гематологии возможность обследования и лечения ряда ЗСК во внегоспитальных условиях обсуждалась с конца 1970-х годов [16]. За прошедшие 50 лет в арсенале гематологов появились не только новые лекарственные препараты, но и новые методы диагностики и лечения, возросла интенсивность терапии ЗСК, позволяющая получать ремиссии, граничащие с выздоровлением. Гематологический ДС (ГДС) впервые организован в нашей стране в 1990 г. на базе Гематологического научного центра РАМН (ныне ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России), были разработаны показания и условия для госпитализации больных ЗСК, документация и расчетные характеристики работы койко-места ДС [17, 18]. В 2012 г. приказом Минздрава России от 15.11.2012 № 930н [19] были установлены порядок организации деятельности и штатные нормативы ДС в рамках основного нормативного документа, регламентирующего оказание СМП больным по профилю «гематология», что создало условия для внедрения полной технологической цепочки и обеспечения преемственности в оказании медицинской помощи. В настоящее время ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России использует ГДС во всех клинических подразделениях. За последние 3 года количество госпитализаций в ГДС увеличилось на 15 %, с 2942 (916 больных) до 3387 (1317 больных), 1 больной в среднем госпитализируется 2,6 раза в год, доля первичных больных составила 47,2 %. Перечень нозологий, с которыми больные поступают в ГДС, разнообразен: 31 % (412 больных) — лимфопролиферативные заболевания, 24 % (323 больных) — острые лейкозы, 18 % (231 больной) — плазмоклеточные неоплазии, 13 % (166) — неопухолевые ЗСК, включая нарушения свертываемости крови (3 %), 6 % (85) — апластическая анемия и миелодиспластический синдром, 4 % (49) — хронические миелопролиферативные заболевания и другие (4 %).

С 2019 г. при реализации национального проекта «Здравоохранение» и входящего в него федерального проекта «Развитие сети национальных медицинских исследовательских центров и внедрение инновационных медицинских технологий» было выстроено взаимодействие с профильными МО, обеспечена курация отраслей здравоохранения по профилям медицинской помощи, что определило задачи каждой службы для профильных НМИЦ.

Цель — оценить внедрение и обеспеченность ГДС в государственном секторе здравоохранения РФ в федеральных округах (ФО) и субъектах РФ.

Материалы и методы

Проведен описательный анализ экстенсивных и интенсивных показателей, рассчитанных на основании данных федерального статистического наблюдения (ФФСН № 14-ДС) в 85 субъектах РФ за период с 2019 по 2023 г. Для анализа были использованы материалы информационно-статистического сборника «Специализированная медицинская помощь взрослому населению Российской Федерации по профилю «гематология» [20]. Анализ данных по новым субъектам РФ (Донецкой и Луганской Народным Республикам, а также Запорожской и Херсонской областям) полноценно выполнить по данным ФФСН не представлялся возможным, в том числе оценить расчетные показатели, ввиду отсутствия полноценной системы сбора данных о численности населения указанных субъектов РФ. Проанализированы следующие показатели работы ГДС за период с 2019 по 2023 г.: обеспеченность населения койками, частота госпитализации и средняя продолжительность госпитализации. Проанализировали следующие данные территориальных фондов ОМС субъектов РФ: ЗСК, при которых оказывают СМП в ГДС, частоту применения клинико-статистических групп (КСГ), используемых в ГДС.

Статистический анализ. Для статистического анализа данных использовали стандартные методы описательной статистики и частотного анализа с применением пакета MS Excel.

Результаты

Абсолютное количество коек в ДС по всем профилям в РФ за период с 2019 по 2023 г. уменьшилось на 3,5%, составив 246 077, доля коек ДС по всем профилям для взрослых составила 86,2%. За этот же период абсолютное количество коек ГДС увеличилось на 21,7%, с 533 до 681 койко-места. Доля ГДС для взрослых в структуре коечного фонда ДС по всем профилям для взрослых увеличилась с 0,2% в 2019 г. до 0,3% в 2023 г. Темп прироста коечного фонда ГДС составил от 2,3 до 9,7%. Доля мест в ГДС при стационарах с 2019 г. увеличилась на 7% и к 2023 г. составила 65%. Прирост количества коек ГДС отмечался как в амбулаторных, так и в стационарных условиях.

В 2019 г. койки ГДС не были развернуты в 33 субъектах РФ. Результатом организационно-методических мероприятий ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России к 2023 г. стало внедрение СЗТ в 11 регионах России: Республиках Коми, Кабардино-Балкарской, Чеченской, Татарстане, Адыгее, Ставропольском крае, Калининградской, Новгородской, Ленинградской областях, городе федерального значения Севастополь. К концу 2023 г. ГДС не были развернуты в 22 субъектах РФ.

Обеспеченность взрослого населения РФ койками ГДС за период с 2019 по 2023 г. увеличилась на 28%, ежегодный прирост составил +7,3%, что соответствует показателю обеспеченности 0,059 на 10 000 взрослого населения. В трех ФО к 2023 г. отмечено увеличение обеспеченности взрослого населения койками ГДС более чем на 50%: в Уральском ФО +55,3%, Северо-Кавказском ФО +60%, Южном ФО +73,5%. Самое низкое значение обеспеченности по сравнению со среднероссийским показателем отмечено в Северо-Западном ФО (0,037 на 10 000 взрослого населения). В Дальневосточном ФО отмечено резкое уменьшение показателя с 0,06 до 0,03 (табл. 1) за счет изменения профиля коек на онкологический, что подтверждено на выездных мероприятиях ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Значения показателей обеспеченности взрослого населения койками ГДС за анализируемый период значительно различались: от 0,005 на 10 000 взрослого населения в Пермском крае в 2019 г. и 0,006 в Московской области в 2023 г. до 0,2 в Хабаровском крае в 2019 г. и 0,25 в Республике Адыгея в 2023 г. В Магаданской области в период 2019 по 2023 г., этот показатель был самым высоким, составив 0,36 и 0,37 на 10 000 взрослого населения. В 30 и 29 субъектах РФ в 2019 и 2023 гг. соответственно обеспеченность койками ГДС превышала среднероссийский показатель. Представленная информация свидетельствует о неравномерности организации и доступности этого вида медицинской помощи в разных регионах страны.

Средний показатель госпитализации в ГДС в РФ в 2019 г. составил 2,93 на 10 000 взрослого населения, к 2023 г. этот показатель увеличился на 332%, достигнув 12,53. Существенное увеличение количества госпитализаций в ГДС отмечено во всех ФО, наиболее значимо в Северо-Западном, Приволжском, Дальневосточном и Северо-Кавказском ФО. Наименьший прирост отмечен в Южном и Центральном ФО (табл. 2). Среди субъектов РФ, имеющих койки ГДС, в 2019 г. самый высокий показатель госпитализации зафиксирован в Тамбовской области, составив 27,00 на 10 000 взрослого населения, наименьший — в Челябинской области — 0,28. В 2023 г. минимальный показатель госпитализации в ГДС на 10 000 взрослого населения отмечен в Санкт-Петербурге — 1,9, что в 8 раз превышало этот показатель 2019 г.; максимальный отмечен в Новгородской области — 30,65 на 10 000 взрослого населения, что также превысило значение этого показателя в 2019 г. Таким образом, доступность СЗТ в субъектах РФ значимо увеличилась, обеспечив преемственность между амбулаторным и стационарным этапами оказания медицинской помощи по профилю «гематология».

Средняя длительность лечения в ГДС в 2019 и 2023 гг. в России сократилась на 16% и составила 6,9 и 5,8 дня соответственно; уменьшение длительности лечения в ГДС за период 2022–2023 гг. составило –5% (табл. 3). Максимальное уменьшение продолжительности лечения взрослого населения на койках ГДС отмечено в Северо-Западном, Центральном и Приволжском ФО,

Таблица 1. Обеспеченность взрослого населения гематологическими койками ДС МО в ФО с 2019 по 2023 г. (на 10 000 взрослого населения)
Table 1. *Provision of the adult population with hematology beds in day hospitals of medical organizations in the Russian Federation and federal districts from 2019 to 2023 (per 10,000 adult population)*

Территориальная единица, ФО *Territorial unit, federal district (FD)*	Годы / Years					Прирост *Growth* 2022/2023 (%)	Прирост *Growth* 2019/2023 (%)
	2019	2020	2021	2022	2023		
Российская Федерация *Russian Federation*	0,046	0,047	0,050	0,055	0,059	7,3	28,2
Центральный ФО *Central FD*	0,052	0,054	0,057	0,057	0,057	0	9,6
Северо-Западный ФО *Northwestern FD*	0,031	0,027	0,031	0,037	0,037	0	19,4
Приволжский ФО *Volga region*	0,046	0,044	0,051	0,053	0,061	15	32,6
Сибирский ФО *Siberian FD*	0,062	0,065	0,052	0,066	0,070	6	12,9
Уральский ФО *Ural FD*	0,038	0,038	0,060	0,059	0,059	0	55,3
Южный ФО *Southern FD*	0,034	0,038	0,060	0,059	0,059	0	73,5
Северо-Кавказский ФО *North Caucasian FD*	0,030	0,047	0,046	0,046	0,048	4,4	60
Дальневосточный ФО *Far Eastern FD*	0,057	0,051	0,053	0,057	0,029	-49	-49

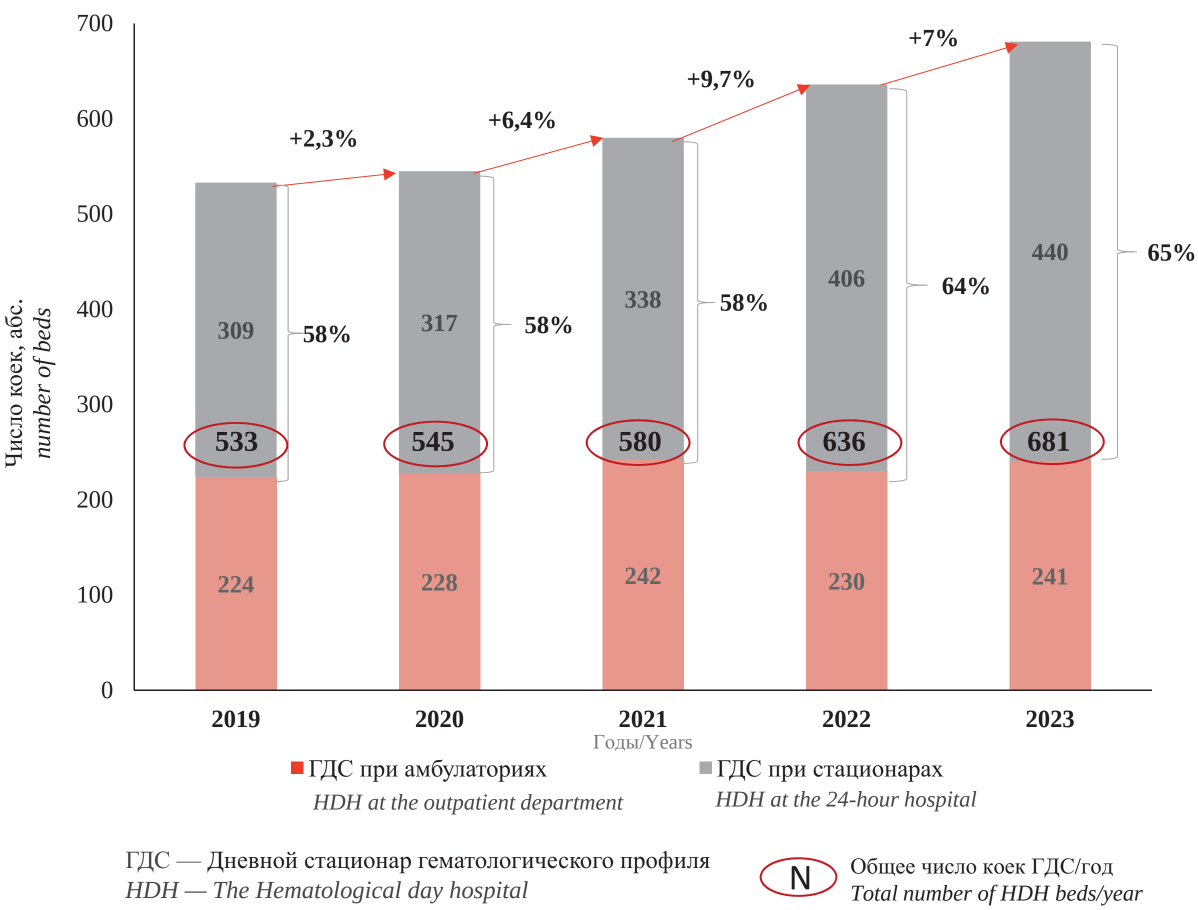


Рисунок 1. Динамика прироста количества гематологических коек ДС за период 2019–2023 гг.
Figure 1. *The increase of hematology beds in day hospitals from 2019 to 2023*

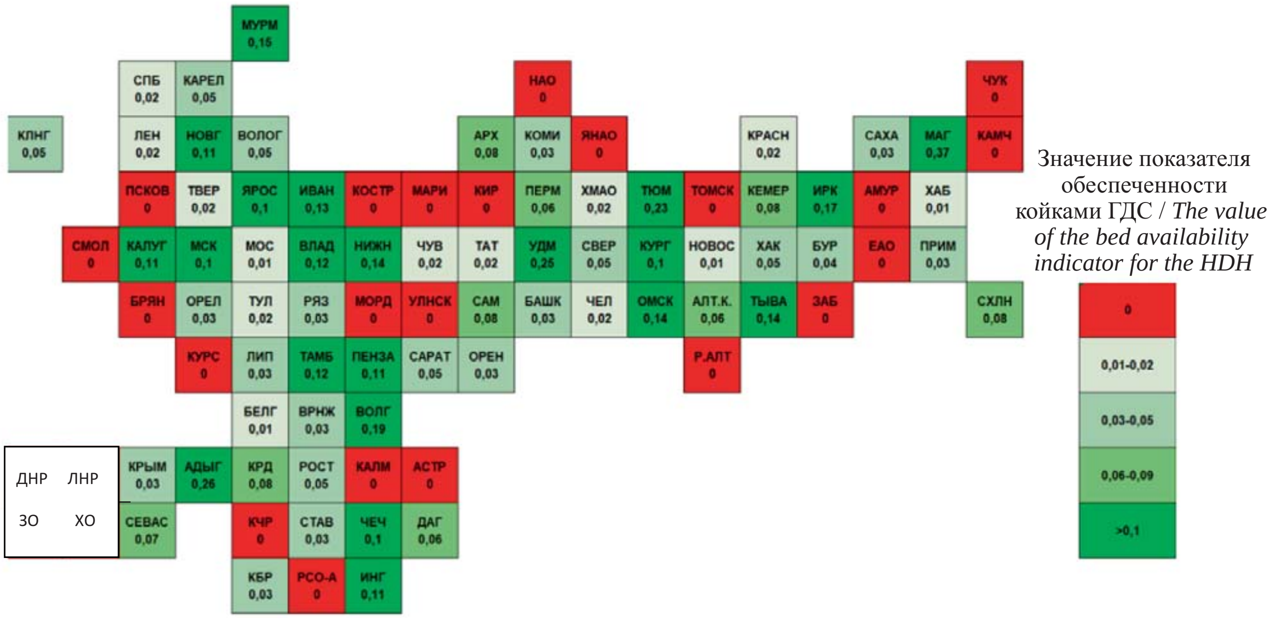


Рисунок 2. Картограмма обеспеченности гематологическими койками ДС в субъектах РФ в 2023 г. на 10 000 взрослого населения. * Внутри квадратов, обозначающих регион, указана обеспеченность койками ДС

Figure 2. *Cartogram of the availability of hematology beds for day hospitals in the constituent entities of the Russian Federation in 2023 per 10,000 adult populations. * The squares on the map represent the regions of the Russian Federation; each square contains the value of the indicator of the number of hematology beds in a day hospital per 10,000 adults*

Таблица 2. Частота госпитализации взрослого населения на койки ГДС МО в ФО с 2019 по 2023 г. (на 10 000 взрослого населения)

Table 2. *Hospitalization rate of the adult population to Hematological Day Hospital (HDH) beds in medical institutions across Federal Districts from 2019–2023 (per 10,000 adult population)*

Территориальная единица, ФО / *Territorial unit, federal district (FD)*	Годы / *Years*					Прирост / *Growth* 2022/2023 (%)	Прирост / *Growth* 2019/2023 (%)
	2019	2020	2021	2022	2023		
Российская Федерация *Russian Federation*	2,93	3,03	3,27	4,02	12,53	213	327,6
Центральный ФО *Central FD*	5,83	6,02	6,22	7,77	14,21	83	144
Северо-Западный ФО *Northwestern FD*	1,76	1,31	1,35	2,47	11,22	354	538
Приволжский ФО *Volga region*	1,71	1,26	1,48	1,64	10,94	567	540
Сибирский ФО *Siberian FD*	2,71	2,43	2,42	2,95	12,61	327	366
Уральский ФО *Ural FD*	2,60	3,61	3,82	3,52	11,79	237	353
Южный ФО *Southern FD*	1,26	2,40	2,30	2,85	3,37	18	168
Северо-Кавказский ФО *North Caucasian FD*	0,48	0,77	0,81	1,30	10,85	98	2160
Дальневосточный ФО *Far Eastern FD*	1,90	1,71	4,05	5,01	12,08	140	532

тогда как в остальных ФО длительность лечения увеличилась от 6,8 до 12,3 дня. Среди субъектов РФ минимальный показатель средней длительности лечения, равный 1 дню, в течение 5 лет сохраняется в Тамбовской области. Максимальная длительность отмечена в Республике Удмуртия — 35 дней в 2019 г. и 33,3 дня в 2023 г.

Количество пролеченных случаев в ГДС за период с 2019 по 2023 г. увеличилось на 64 %, с 34 111 до 55 930. Доля пролеченных случаев в ГДС при КС составила 53 % (29 813 случаев/больных), из них 46,6 % (13 908) — лица, старшего возраста, что, учитывая старение населения РФ, имеет существенное значение. Лидерами по объемам оказания СМП в ГДС стали: Центральный ФО (за счет Москвы), Приволжский, Сибирский, Уральский и Южный ФО (табл. 4). На 65,6 % снижение объема оказания СМП в ГДС отмечено в Дальневосточном ФО, в основном за счет ГДС Хабаровского края и Республики Саха (Якутия), обусловленное сменой профиля коечного фонда на онкологический.

Таблица 3. Средняя длительность лечения взрослого населения на койках ГДС МО в ФО с 2019 по 2023 г. (дни)
Table 3. *Average duration of treatment for the adult population in hematological day hospital (HDH) beds in medical organizations in the Russian Federation and federal districts from 2019 to 2023 (days)*

Территориальная единица, ФО *Territorial unit, federal district (FD)*	Годы / *Years*					Прирост *Growth* 2022/2023 (%)	Прирост *Growth* 2019/2023 (%)
	2019	2020	2021	2022	2023		
Российская Федерация *Russian Federation*	6,9	5,9	6,4	6,1	5,8	-5	-16
Центральный ФО *Central FD*	5,3	4,4	4,3	3,9	3,8	-2,6	-28,3
Северо-Западный ФО *Northwestern FD*	12,5	12,7	16,2	8,3	7,1	-14,5	-43
Приволжский ФО *Volga region*	11,3	10,8	11,4	10,6	9,3	-12,3	-17,7
Сибирский ФО *Siberian FD*	6,0	5,8	6,0	6,7	6,8	1,5	13,3
Уральский ФО *Ural FD*	6,9	5,7	6,8	8,5	8,3	-2,4	20
Южный ФО *Southern FD*	7,6	5,5	7,1	8,5	9,2	8	21
Северо-Кавказский ФО *North Caucasian FD*	9,3	11,9	12,3	11,2	12,3	9,8	32
Дальневосточный ФО *Far Eastern FD*	8,3	8,4	8,1	8,7	10,9	25	31,3

Таблица 4. Количество пролеченных случаев на койках ГДС МО в ФО за период с 2019 по 2023 г. (человек)
Table 4. *Number of cases treated in hematological day hospital (HDH) beds in medical organizations across Federal District from 2019 to 2023 (persons)*

Территориальная единица, ФО *Territorial unit, federal district (FD)*	Годы / *Years*					Прирост *Growth* 2022/2023 (%)	Прирост *Growth* 2019/2023 (%)
	2019	2020	2021	2022	2023		
Российская Федерация *Russian Federation*	34 111	35 296	37 838	46 291	55 930	21	64
Центральный ФО *Central FD*	18 814	19 413	19 923	24 779	31 765	28	69
Северо-Западный ФО *Northwestern FD*	1997	1488	1527	2766	3 615	30,7	81
Приволжский ФО *Volga region*	3993	2920	3416	3746	5168	38	29,4
Сибирский ФО *Siberian FD*	3617	3234	3193	3871	4699	21,4	30
Уральский ФО *Ural FD*	2491	3451	3637	3338	3425	2,6	37,5
Южный ФО *Southern FD*	1658	3152	3021	3737	5181	39	212,5
Северо-Кавказский ФО *North Caucasian FD*	344	564	593	957	1012	5,8	194
Дальневосточный ФО *Far Eastern FD*	1197	1074	2528	3097	1065	-65,6	-11

Перечень ЗСК, при которых СМП оказывали в ГДС, широкий: множественная миелома (12 950 случаев, 29,3 %), лимфома Ходжкина (8458 случаев, 19,2 %), агрессивные нефолликулярные лимфомы (4560 случаев, 10,3 %) (рис. 3).

На сегодняшний день доступны способы оплаты оказания СМП по профилю «гематология» в ГДС в системе ОМС: клинико-статистические группы: ds05.001 «Болезни крови» (уровень 1); ds05.002 (уровень 2); а также по профилю «онкология»: ds19.063 — ds19.066 «ЗНО лимфоидной и кроветворной тканей без специального лечения» (уровень 1 — уровень 4); ds19.067 — ds19.070 «ЗНО лимфоидной и кроветворной тканей, лекарственная терапия, взрослые» (уровень 1 — уровень 4); ds19.071 — ds19.078 «ЗНО лимфоидной и кроветворной тканей, лекарственная терапия с применением отдельных препаратов (по перечню), взрослые» (уровень 1 — уровень 8), где группы отличаются ко-

Рисунок 3. Перечень ЗСК, при которых оказывают СМП в условиях ДС (данные территориальных фондов обязательного медицинского страхования за 2023 г.)
Figure 3. List of hematological diseases for which specialized medical care was provided in a day hospital (data from territorial compulsory medical insurance funds for 2023)

эффициентом относительной затратоемкости КСГ, коэффициентом специфичности, а значит и стоимостью. В 2023 г. чаще всего (более 4000 случаев) использовали следующие КСГ: ds19.063 (уровень 1) — 4926 случаев, ds19.067 (уровень 1) — 5897 случаев, ds19.068 (уровень 2) — 8036 случаев, ds19.069 (уровень 3) — 4363 случая, ds19.075 (уровень 5) — 4328 случаев.

Для развития СЗТ в гематологии, а также повышения доступности высокотехнологичных методов исследований эксперты ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России выступили с инициативой по расширению возможностей использования ГДС с диагностическими целями. В 2023 г. была утверждена формулировка КСГ ds19.033 «Госпитализация в диагностических целях с проведением молекулярно-генетического и (или) иммуногистохимического исследования или иммунофенотипирования» (профиль «онкология»), по этой КСГ было проведено 1430 случаев в 2023 г.

Обсуждение

СЗТ в гематологии показали свою эффективность в организационном, экономическом, социальном и психологическом аспектах оказания СМП гематологическим больным: для диагностики и начала лечения требуется менее продолжительное время, стоимость койко-дня в ГДС меньше, чем в КС; обеспечивается необходимая преемственность между стационарным и амбулаторным этапами оказания помощи, у больных появляется возможность значительную часть времени находиться в домашних условиях, а при некоторых ЗСК даже продолжать учебу или работу, сохраняя более привычное качество жизни.

Увеличение абсолютного количества коек ГДС в РФ (на 21,7 %) свидетельствует о возрастающей потребности в таком виде оказания СМП, что подтверждается увеличением ежегодного темпа прироста коек ГДС от 2,3 до 9,7 % и возрастанием средней частоты госпитализации в ГДС на 10 000 взрослого населения, с 2,93 в 2019 г. до 12,53 в 2023 г. (+332 %). За этот же период увеличилось и число пролеченных и выписанных больных из ГДС — с 34 111 до 55 930 (на 64 %).

Увеличение обеспеченности ГДС и показателей их работы отмечены во всех ФО, за исключением Дальневосточного ФО, что может быть обусловлено геодемографическими характеристиками входящих в него регионов, имеющих большую протяженность, особенности транспортной сети и климатических условий, а также низкую плотность населения, — что, безусловно, требует организационных решений для оптимизации использования и развития ресурсов здравоохранения.

Проведенный анализ показал востребованность оказания СМП в ГДС для всех групп ЗСК (рис. 3), наиболее часто лечение проводится при опухолевых ЗСК. Несмотря на доказанную эффективность, ГДС недостаточно широко внедрены в систему здравоохранения РФ — обеспеченность взрослого населения койками ГДС низкая (0,059 на 10 000 взрослого населения), отмечаются различия в обеспеченности взрослого населения койко-местами ГДС среди субъектов РФ. К началу 2024 г. койки ГДС не были развернуты в 22 регионах, что негативно сказалось на доступности СМП. Ограничения внедрения ГДС часто связаны с организационными сложностями в субъектах РФ, что обусловлено кадровым дефицитом, необходимостью лицензирования, отсутствием объемов СМП, сложностями учета коек ГДС, связанными с отнесением в некоторых регионах коек для оказания медицинской помощи гематологическим больным к профилю «онкология» [21]. А.А. Калининская и соавт. [21] на основе анализа отчетных данных и SWOT-анализа рейтинга факторов, влияющих на внедрение ДС в МО, отметили, что наиболее значимые для внедрения факторы связаны с заинтересованностью или политической волей руководителей различных уровней управления. Административные механизмы в управлении инновационным процессом в отрасли остаются доминирующими, но не используются в должной степени. Следующей значимой составляющей, влияющей на внедрение ДС, является введение финансовых механизмов, стимулирующих развитие СЗТ. Важным фактором является поддержка руководителей МО, материальная заинтересованность врачей, работающих в ДС. К факторам, препятствующим внедрению ДС, отнесены несовершенство принципов финансирования ДС, нормативно-правовых документов, регламентирующих работу ДС, слабая интеграция и координация деятельности стационарных, амбулаторных МО и ДС, отсутствие у руководителей заинтересованности в организации ДС на базе стационарных МО в связи с уменьшением количества коек, низкая заинтересованность врачей стационаров в переводе больных на лечение в ДС [22].

Порядком по гематологии [19] определены штатные нормативы для ДС — 1 врач на 10 пациенто-мест ДС гематологии (гематологии и химиотерапии), однако оценить кадровую обеспеченность ГДС в настоящее время не представляется возможным ввиду отсутствия такой информации в ФФСН 14-ДС, а также в связи с общим дефицитом кадрового обеспечения субъектов РФ врачами-гематологами. По результатам выездных мероприятий определено, что лишь в единичных субъектах выделены ставки гематологов для ГДС, в основном врачи совмещают работу в ГДС с амбулаторным приемом или работой в КС. Вместе с тем за период с 2019 по 2023 г. отмечается улучшение кадрового обеспечения гематологической службы субъектов РФ в части увеличения числа физических лиц — гематологов на 10,4 % на всех этапах оказания СМП [23].

С 1 марта 2023 г. вступил в силу приказ Минздрава России, утвердивший унифицированные формы медицинской документации, используемые в МО, оказывающих медицинскую помощь, в том числе ДС и порядок их ведения [24]; утверждены учетные формы № 001/у, 003/у, 007/у, 008/у, 016/у и 066/у.

Режим работы ДС в 1–3 смены и количество коек определяются руководителем МО с учетом ее мощности. Но в ФФСН № 14-ДС осуществляется учет работы коек ГДС без информации о режиме работы этих коек. Для определения потребности в СЗТ по гематологии были проведены расчеты потребности в койках ГДС, была применена методика расчета, утвержденная приказом Минздрава России от 29.11.2019 № 974 «Об утверждении методики расчета потребности во врачебных кадрах» [25]. Показатель — количество пациенто-мест на 10 000 населения определен экспертным путем с учетом фактической инфраструктуры гематологической службы субъектов РФ, существующих методов лечения и составляет 0,2 пациенто-места (рекомендованный показатель). Для оценки целевого показателя необходимого количества койко-мест на 10 000 населения для ГДС были использованы данные территориальных фондов ОМС регионов. Были выбраны регионы, в которых, по результатам экспертной оценки специалистами ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, медицинская помощь гематологическим больным в условиях ДС оказывается в полном объеме. Расчетное количество пациенто-мест по профилю «гематология», исходя из численности взрослого населения страны, должно составлять 2325 койко-мест гематологического профиля в РФ. На 01.01.2024 г. количество коек ГДС составило 681 — 29 % от должного.

Более 20 лет назад Концепцией развития здравоохранения и медицинской науки в Российской Федерации, одобренной постановлением Правительства Российской Федерации от 05.11.1997 № 1387 [26], одним из основных направлений повышения эффективности использования коечного фонда определено внедрение малозатратных технологий и развитие СЗТ организации и оказания медицинской помощи населению, перераспределение части ее объемов из стационарного сектора в амбулаторный, было предусмотрено уменьшение почти на 20% объема стационарной помощи за счет развития СЗТ, запланирован рост расходов государства на амбулаторный сектор медицинской помощи [8].

В современной России Программой государственных гарантий (ПГГ) предусмотрено установление нормативов объема и финансового обеспечения медицинской помощи, оказываемой в условиях ДС, раздельно для первичной медико-санитарной помощи и СМП [27], при этом субъект РФ вправе корректировать объемы помощи с «учетом реальной потребности граждан» как выше, так и ниже средних нормативов. Однако анализ реализации ПГГ показал, что диспропорции объемов медицинской помощи на разных этапах ее оказания сохраняются, а развитие СЗТ осуществляется медленно. При разработке территориальных ПГГ по оказанию бесплатной медицинской помощи во многих субъектах РФ не планируются оптимальные пропорции между объемами оказываемой медицинской помощи на догоспитальном и госпитальном этапах, нарушается баланс между уровнями потребления населением ресурсов здравоохранения и имеющимися ограниченными экономическими возможностями [7].

Вопросы финансирования СЗТ, включая вопросы лекарственного обеспечения в ГДС, остаются актуальными, как и разработка/внедрение новых тарифов на оплату СМП, включая высокотехнологичную медицинскую помощь (ВМП). На сегодняшний день доступны способы оплаты оказания СМП гематологическим больным в ГДС в системе ОМС по профилю как «гематология», так и «онкология», возможна госпитализация в ГДС для высокотехнологичной диагностики ЗСК.

Вопрос смежности профилей «гематология» и «онкология» учтен в системе ОМС, что позволяет оказывать СМП больным в ГДС без необходимости получения лицензии по оказанию помощи по профилю «онкология» и дополнительного переобучения гематологов на «онкологов», поскольку Порядком по гематологии [19] определен перечень нозологий, относящихся к профилю «гематология». Значительные трудности во внедрении СТЗ в гематологии в части ВМП вызывает нормативное ограничение приказа Минздрава России от 19.08.2021 № 866н [28], согласно которому оказание СМП, включая ВМП по гематологии, не предусмотрено. При этом востребовано оказание ВМП больным после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, с нарушениями гемостаза, апластической анемией.

Таким образом, несмотря на востребованность ГДС как этапа оказания СМП, СЗТ доступны не всем гематологическим больным в субъектах РФ. Показатели ГДС в целом по РФ и отдельным субъектам свидетельствуют о достаточных резервах и необходимости продолжения мероприятий, проводимых ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, в том числе направленных на развитие коечного фонда ГДС, совершенствование преемственности в работе стационаров круглосуточного и дневного пребывания, внегоспитального этапа по профилю «гематология». Требуется совершенствование нормативного регулирования в части внедрения организации оказания ВМП в ГДС гематологическим больным для обеспечения преемственности медицинской помощи не только между этапами внутри субъектов РФ, но и между регионами и федеральными МО. Для оценки ресурсов и мощностей ГДС необходимо продолжить совершенствование ФФСН, в которых предусмотреть учет режима работы ГДС и кадрового обеспечения. Финансовое обеспечение работы ГДС позволяет не только осуществлять этапы программной терапии ЗСК, но и выполнять затратоемкие высокотехнологичные диагностические исследования. Внедрение СЗТ в гематологии остается важной задачей не только гематологической службы, но и системы здравоохранения в целом [29].

Литература

1. Зыятдинов К.Ш., Рыбкин Л.И. Дневные стационары (стационарзамещающие формы оказания медицинской помощи населению). М.: Медпресс, 2000. 96 с.

2. Карайланов М.Г., Русев И.Т., Федоткина С.А. и др. Стационарозамещающие технологии и формы оказания медицинской помощи (обзор литературы). Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения». 2016;50(4): 1–12. DOI: 10.21045/2071-5021-2016-50-4-4.

3. Кутузова Е.А., Антипова Е.В. Критерии эффективности работы дневных стационаров. Главврач Юга России. 2015;43(2):5–7.

4. O'Neill M., Pederson A.P. Building a methods bridge between public policy analysis and healthy public policy Can J Public Health. 1992;83(Suppl 1):25–30.

5. Chilcott J., Tappenden P., Rawdin A., et.al. Avoiding and identifying errors in health technology assessment models: qualitative study and methodological review. Health Technol Assess. 2010;14(25):iii–iv, ix–xii, 1–107. DOI: 10.3310/hta14250.

References

1. Zyiatdinov K.Sh., Rybkin L.I. Day hospitals (hospital-substituting forms of medical care for the population). Moscow: Medpress, 2000. 96 p. (In Russian).

2. Karailanov M.G., Rusev I. T., Fedotkina S. A., et al. Hospital-substituting technologies and forms of medical care (literature review). Social aspects of public health. 2016;50(4): 1–12. (In Russian). DOI: 10.21045/2071-5021-2016-50-4-4.

3. Kutuzova E. A., Antipova E. V. Criteria for the Effectiveness of Day Hospitals. Chief Physician of the South of Russia. 2015;43(2):5–7 (In Russian).

4. O'Neill M., Pederson A.P. Building a methods bridge between public policy analysis and healthy public policy Can J Public Health. 1992;83(Suppl 1):25–30.

5. Chilcott J., Tappenden P., Rawdin A., et.al. 5-Avoiding and identifying errors in health technology assessment models: qualitative study and methodological review. Health Technol Assess. 2010;14(25):iii-iv, ix-xii, 1–107. DOI: 10.3310/hta14250.

6. Корхмазов В.Т. Динамика основных показателей работы больничного сектора системы здравоохранения России. ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ. 2021;7(4):84–94. DOI: 10.33029/2411-8621-2021-7-4-84-94.

7. Мерекина М.Д. Анализ развития стационарзамещающих технологий в России. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2019;3:335–47. DOI: 10.24411/2312-2935-2019-10070.

8. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 09.12.1999 № 438 «Об организации деятельности дневных стационаров в лечебно-профилактических учреждениях». https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=10101

9. Методические рекомендации № 2002/106 «Организация стационарозамещающих форм медицинской помощи населению» (утверждены Министерством здравоохранения Российской Федерации 4.11.2002). https://docs.cntd.ru/document/901876132

10. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30.12.2002 № 413 «Об утверждении учетной и отчетной медицинской документации». https://docs.cntd.ru/document/901838776

11. Леонов С.А., Зайченко Н.М. Особенности учета и отчетности о деятельности дневного стационара медицинской организации. Социальные аспекты здоровья населения. 2010;4:1–9. http://vestnik.mednet.ru/content/view/235/30/

12. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.11.2003 № 548 «Об утверждении инструкции по заполнению отчетной формы по дневным стационарам». https://docs.cntd.ru/document/901882922/titles/65A0IQ

13. Аликова З.Р., Аликова Т.Т., Фидарова К.К. и др. Анализ социальной эффективности дневных стационаров. Фундаментальные исследования. 2013;7:500–3.

14. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 15.05.2012 № 543н «Об утверждении Положения об организации первичной медико-санитарной помощи взрослому населению» (Приложение № 9 «Правила организации деятельности дневного стационара»). https://base.garant.ru/70195856/

15. Федоткина С.А., Карайланов М.Г., Русев И.Т. Рациональное использование стационарозамещающих технологий и форм оказания медицинской помощи. Вестник Санкт-Петербургского университета. 2017;12(2):179–89. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2017.207

16. Воробьев А.И., Бриллинт М.Д. Опыт амбулаторного лечения некоторых больных гемобластозами. Терапевтический архив. 1977;49(8):3–9.

17. Цыба Н.Н. Первый опыт организации дневного стационара гематологического профиля в России. Гематология и трансфузиология. 2002;47(2):42–4.

18. Цыба Н.Н. Экономическая эффективность работы гематологического дневного стационара. Гематология и трансфузиология. 2012;57(S3):144.

19. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 года № 930н «Порядок оказания медицинской помощи населению по профилю «гематология». https://minzdrav.gov.ru/documents/9100-poryadok-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-naseleniyu-po-profilyu-gematologiya-utv-prikazom-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy--federatsii-ot-15-noyabrya-2012-g-930n

20. Лазарева О.В., Малолеткина Е.С., Швец Д.А. Специализированная медицинская помощь взрослому населению Российской Федерации по профилю «гематология». Информационно-аналитический сборник за 2019–2023 гг. Под ред. Е.Н. Паровичниковой. М.: Перо, 2024. 114 с.

21. Калининская А.А., Мерекина М.Д. Анализ деятельности многопрофильного дневного стационара в условиях города. Менеджмент в здравоохранении. 2020;5:8–23.

6. Korkhmazov V.T. Dynamics of the Main Performance Indicators of the Hospital Sector of the Russian Healthcare System. ORGZDRAV: Novosti, Mneniya, Obuchenie. Vestnik VSHOUZ. 2021;7(4):84–94 (In Russian). DOI: 10.33029/2411-8621-2021-7-4-84-94.

7. Merekina M.D. Analysis of the Development of Stationary-Substituting Technologies in Russia. Sovremennie problemy Zdravoochraneniya I meditsinskoy Statistiki. 2019;3:335–47 (In Russian). DOI: 10.24411/2312-2935-2019-10070.

8. Order No. 438 of the Ministry of Health of the Russian Federation dated December 9, 1999. On the Organization of Day Hospitals in Medical and Preventive Institutions (In Russian). https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=10101

9. Methodological Recommendations No. 2002/106 Organization of Hospital-Substituting Forms of Medical Care for the Population (Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on 04.11.2002) (In Russian). https://docs.cntd.ru/document/901876132

10. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 413 dated December 30, 2002. On Approval of Accounting and Reporting Medical Documentation (In Russian). https://docs.cntd.ru/document/901838776

11. Leonov S.A., Zaychenko N.M. Features of Accounting and Reporting on the Activities of a Day Hospital in a Medical Organization. Social Aspects of Public Health. 2010;4:1–9 (In Russian). http://vestnik.mednet.ru/content/view/235/30/

12. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 548 dated November 13, 2003. On Approval of the Instructions for Filling Out the Report Form for Day Hospitals (In Russian). https://docs.cntd.ru/document/901882922/titles/65A0IQ

13. Alikova Z.R., Alikova T.T., Fidarova K.K., et al. Analysis of the Social Efficiency of Day Hospitals. Fundamentalnie Issledovaniya. 2013;7:500–3 (In Russian).

14. Order No. 543n of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation dated May 15, 2012. On Approval of the Regulations on the Organization of Primary Health Care for Adults (Appendix No. 9, Rules for the Organization of Day Hospital Activities) (In Russian). https://base.garant.ru/70195856/

15. Fedotkina S.A., Karailanov M.G., Rusev I.T. Rational use of hospital-substituting technologies and forms of medical care. Vestnik Sankt Petersburgskogo Universiteta. 2017;12(2):179–89 (In Russian). DOI: 10.21638/11701/spbu11.2017.207.

16. Vorobyov A.I., Brillint M.D. Experience of outpatient treatment of some patients with hemoblastoses. Terapevtichesky arkhiv. 1977;49(8):3–9 (In Russian).

17. Tsyba N.N. The first experience of organizing a day hospital of hematological profile in Russia. Gematologiya i Transfuziologiya. 2002;47(2):42–44 (In Russian).

18. Tsyba N.N. Economic efficiency of the hematological day hospital. Gematologiya I Transfusiologiya. 2012;57(S3):144 (In Russian).

19. Order No. 930n of the Ministry of Health of the Russian Federation dated November 15, 2012. Procedure for Providing Medical Care to the Population in the Field of Hematology (In Russian). URL: https://minzdrav.gov.ru/documents/9100-poryadok-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-naseleniyu-po-profilyu-gematologiya-utv-prikazom-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-15-noyabrya-2012-g-930n

20. Lazareva O.V., Maloletkina E.S., Shvets D.A. Specialized medical care for the adult population of the Russian Federation in the field of hematology: An information and analytical collection for 2019–2023. Ed by E.N. Parovichnikova. Moscow: Pero, 2024. 114 p. (In Russian).

21. Kalininskaya A. A., Merekina M. D. Analysis of the activities of a multidisciplinary day hospital in the city. Management v Zdravoochranenii. 2020;5:8–23 (In Russian).

22. Калининская А.А., Коновалов О.Е., Мерекина М.Д. и др. Стационарзаещающие технологии: состояние и стратегические задачи развития. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2020;28(3):438–43. DOI: 10.32687/0869-866X-2020-28-3-438-443
23. Лазарева О.В., Малолеткина Е.С., Джулакян У.Л. и др. Кадровое обеспечение гематологической службы Российской Федерации. Гематология и трансфузиология. 2023;68(4):456–71. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-68-4-456-471
24. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 05.08.2022 № 530н (ред. от 01.03.2024) «Об утверждении унифицированных форм медицинской документации, используемых в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, в условиях дневного стационара и порядков их ведения». https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=468177
25. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.11.2019 № 974 «Об утверждении методики расчета потребности во врачебных кадрах». https://minzdrav.gov.ru/documents/9624-prikaz-minzdrava-rossii-ot-29-noyabrya-2019-g-974-ob-utverzhdenii-metodiki-rascheta-potrebnosti-vo-vrachebnyh-kadrah
26. Постановление Правительства Российской Федерации от 5 ноября 1997 г. № 1387 «О мерах по стабилизации и развитию здравоохранения и медицинской науки в Российской Федерации». https://docs.cntd.ru/document/9041708
27. Постановление Правительства Российской Федерации от 27.12.2024 № 1940 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2025 год и на плановый период 2026 и 2027 годов». http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202412290002
28. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.08.2021 № 866н «Об утверждении классификатора работ (услуг), составляющих медицинскую деятельность». https://docs.cntd.ru/document/351559275
29. https://национальныепроекты.рф/new-projects/prodolzhitelnaya-i-aktivnaya-zhizn

22. Kalininskaya A. A., Konovalov O. E., Merekina M. D., et al. Hospital-based technologies: state and strategic development objectives. Problemy Socialnoy Gigieny,Zdravoochraneniya I Istorii Meditsiny. 2020;28(3):438–43 (In Russian). DOI: http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2020-28-3-438-443
23. Lazareva O.V., Maloletkina E.S., Dzhulakyan U.L., et al. Human Resources for the Hematological Service of the Russian Federation. Gematologiya I Transfusiologiya. 2023;68(4):456–71 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2022-68-4-456-471.
24. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 530n dated 05.08.2022 (as amended on 01.03.2024). On Approval of Unified Forms of Medical Documentation Used in Medical Organizations Providing Inpatient and Day Hospital Care and the Procedures for Their Use (In Russian). https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=468177
25. Order of the Russian Ministry of Health dated 29.11.2019 No. 974. On Approval of the Methodology for Calculating the Need for Medical Personnel (In Russian). https://minzdrav.gov.ru/documents/9624-prikaz-minzdrava-rossii-ot-29-noyabrya-2019-g-974-ob-utverzhdenii-metodiki-rascheta-potrebnosti-vo-vrachebnyh-kadrah (accessed 08/25/2025).
26. Decree of the Government of the Russian Federation of November 5, 1997 No. 1387. On measures to stabilize and develop healthcare and medical science in the Russian Federation (In Russian). https://docs.cntd.ru/document/9041708
27. Decree of the Government of the Russian Federation dated December 27, 2024 No. 1940. On the Program of state guarantees of free medical care to citizens for 2025 and for the planned period of 2026 and 2027 (In Russian). http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202412290002 (date of application 05/30/2025).
28. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 08/19/2021 No. 866n. On approval of the classifier of works (services) constituting medical activity (In Russian). https://docs.cntd.ru/document/351559275
29. https://национальныепроекты.рф/new-projects/prodolzhitelnaya-i-aktivnaya-zhizn/ (accessed on 30.05.2025) (In Russian).

Информация об авторах

Лазарева Ольга Вениаминовна*, кандидат медицинских наук, руководитель управления регионального и межведомственного сотрудничества по профилю «гематология» ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail lazareva.o@blood.ru; stakhino@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0889-0445

Малолеткина Елизавета Сергеевна, начальник организационно-методического отдела по работе с субъектами Российской Федерации, методист ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: maloletkina.e@blood.ru
ORCID: https://orcid.org0000-0001-7193-4503

Information about the authors

Olga V. Lazareva, Cand. Sci. (Med.), Head of the department of regional and interdepartmental cooperation in the field of «hematology», National Medical Research Center for Hematology,
e-mail lazareva.o@blood.ru; stakhino@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0889-0445

Elizaveta S. Maloletkina, Head of the organizational and methodological department for work with the constituent entities of the Russian Federation, methodologist National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: maloletkina.e@blood.ru
ORCID: https://orcid.org0000-0001-7193-4503

Цыба Николай Николаевич, доктор медицинских наук, аналитик I категории управления регионального и межведомственного сотрудничества по профилю «гематология» ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: tsyba2007@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7816-808X

Шухов Олег Александрович, кандидат медицинских наук, начальник отдела анализа обеспечения лекарственными препаратами и обращения медицинских изделий в субъектах Российской Федерации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: shuhov@list.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5393-0816

Чабаева Юлия Александровна, кандидат технических наук, заместитель начальника информационно-аналитического отдела ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: chabaeva.y@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8044-598X

Троицкая Вера Витальевна, доктор медицинских наук, первый заместитель генерального директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: troitskaya.v@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4827-8947

Паровичникова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, член-корр. 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: 11.06.2025
Принята к печати: 13.11.2025

Nikolai N. Tsyba, Dr. Sci. (Med.), category I Analyst, Dept. of the regional and interdepartmental cooperation in the field of «hematology» National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: tsyba2007@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7816-808X

Oleg A. Shukhov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department for Analysis of the Provision of medicines and Circulation of Medical Devices in the subjects of the Russian Federation, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: shuhov@list.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5393-0816

Yulia A. Chabaeva, Cand. Sci. (Tech.), Deputy Head of the Information and Analytical Department, National Medical Research Center,
e-mail: chabaeva.y@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8044-598X

Vera V. Troitskaya, Dr. Sci. (Med.), First Deputy General Director, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: troitskaya.v@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4827-8947

Elena N. Parovichnikova, Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the 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 11 Jun 2025
Accepted 13 Nov 2025

https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-4-498-510

ВРОЖДЕННАЯ ТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА У ВЗРОСЛЫХ: ПРОЯВЛЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЕ

Галстян Г.М.[1]*, Клебанова Е.Е.[1], Познякова Ю.М.[1], Пшеничникова О.С[1], Мамлеева С.Ю.[1], Пурло Н.В.[1], Ипатова Н.Г.[2], Сурин В.Л.[1]

[1] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация
[2] БУЗ Удмуртской Республики «Первая республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Удмуртской Республики, 426039, г. Ижевск, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Врожденная тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (вТТП) — редкая тромботическая микроангиопатия, причиной которой является мутация гена *ADAMTS13*, в результате чего возникает дефицит фермента ADAMTS13. Может манифестировать как в детском, так и во взрослом возрасте.
Цель — анализ проявлений и течения вТТП у взрослых больных.
Материалы и методы. У всех больных с подозрением на тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП) исследовали концентрации гемоглобина и тромбоцитов крови, прямую пробу Кумбса, активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и ADAMTS13, ингибитор ADAMTS13. При активности ADAMTS13 < 10 % и отсутствии ингибитора ADAMTS13 исследовали концентрацию антигена ADAMTS13, мутации гена *ADAMTS13*. Диагноз вТТП устанавливали при отсутствии ингибитора ADAMTS13 и обнаружении мутаций гена *ADAMTS13*.
Результаты. Среди 115 взрослых больных ТТП, у 11 (9,5 %) человек (10 женщин и 1 мужчина) была диагностирована вТТП. У всех больных выявлены мутации гена *ADAMTS13*. Манифестация заболевания — в возрасте от 20 до 33 лет (медиана 22 года). У 9 из 10 женщин дебют заболевания был ассоциирован с беременностью. При манифестации ТТП у всех была тромбоцитопения ($(4–31)×10^9$/л, медиана $14×10^9$/л), анемия (гемоглобин 67 г/л), повышение активности ЛДГ (медиана 1300 Ед/л), низкая активность ADAMTS13 (медиана 2 %), низкая концентрация антигена ADAMTS13 (медиана 0,008 МЕ/мл). Неврологическая симптоматика была у 5 (45 %) из 11 больных, у 2 из 11 больных развилась хроническая почечная недостаточность. При достижении клинической ремиссии самочувствие всех больных было удовлетворительным, гемоглобин, тромбоциты крови, активность ЛДГ были в пределах нормы, однако сохранялась низкая активность ADAMTS13 (0–18 %, медиана 7,5 %). Лечение при обострении — трансфузии плазмы, у 8 больных выполняли плазмообмены. Профилактически большинство больных получали плазму в дозе 15 мл/кг каждые 3–4 недели. У 2 больных начато лечение рекомбинантным ADAMTS13 (rADAMTS13) в дозе 40 МЕ/кг внутривенно раз в 2 недели. Терапию переносят удовлетворительно, отмечается прирост тромбоцитов крови после введения препарата.
Заключение. вТТП может манифестировать во взрослом возрасте. В состоянии ремиссии все больные вТТП нуждаются в наблюдении и профилактическом лечении.

Ключевые слова: врожденная, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, ADAMTS13, гены, мутация, плазма, rADAMTS13, лечение
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: исследование проводилось без внешнего финансирования; препарат rADAMTS13 был получен по программе раннего доступа.
Для цитирования: Галстян Г.М., Клебанова Е.Е., Познякова Ю.М., Пшеничникова О.С., Мамлеева С.Ю., Пурло Н.В., Ипатова Н.Г., Сурин В.Л. Врожденная тромботическая тромбоцитопеническая пурпура у взрослых: проявления и лечение. Гематология и трансфузиология. 2025; 70(4):498–510. https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-4-498-510

CONGENITAL THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA IN ADULTS: MANIFESTATIONS AND TREATMENT

Galstyan G.M.[1]*, Klebanova E.E.[1], Poznyakova Y.M.[1], Pshenichnikova O.S.[1], Mamleeva S.Yu.[1], Purlo N.V.[1], Ipatova N.G.[2], Surin V.L.[1]

[1] National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation
[2] First Republican Clinical Hospital. 426039, Izhevsk, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (cTTP) is a rare thrombotic microangiopathy that occurs due to a congenital deficiency of the ADAMTS13 enzyme. It can manifest both in childhood and in adulthood.
Aim: to analyze the manifestations and course of cTTP in adult patients.
Materials and methods. Hemoglobin and platelet concentrations, a direct Coombs test, lactate dehydrogenase (LDH), ADAMTS13 activity, and ADAMTS13 inhibitor were studied in patients with suspected thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). In patients with ADAMTS13 activity< 10% and the absence of an ADAMTS13 inhibitor, the concentration of the ADAMTS13 antigen and mutations of the *ADAMTS13* gene were studied. cTTP was diagnosed in the absence of ADAMTS13 inhibitor and the detection of mutations in *ADAMTS13* gene.
Results. cTTP was diagnosed in 11 (9.5 %) patients (10 women, 1 man) among 115 adult patients with TTP. Mutations of *ADAMTS13* gene were detected in all patients. Disease onset occurred between the ages of 20 and 33 years 33 (median 22 years). In 9 out of 10 women, the onset of the disease was associated with pregnancy. During TTP manifestation all patients had thrombocytopenia ((4–31)×10^9/L, median 14×10^9/L), anemia (hemoglobin 67 g/L), increased LDH activity (median 1300 U/L), low ADAMTS13 activity (median 2 %), and low ADAMTS13 antigen concentration (median 0.008 IU/ml). Neurological symptoms were present in 5 (45 %) of the 11 patients, and 2 of the 11 patients developed chronic renal failure. In clinical remission, all patients had normal ranges of hemoglobin, platelets and LDH activity, however ADAMTS13 activity remained low (0–18 %, median 7.5 %). Treatment during exacerbation included plasma transfusions; 8 patients underwent plasma exchange. Prophylactically, most patients received plasma at a dose of 15 mL/kg every 3–4 weeks. Three patients were treated with recombinant ADAMTS13 at a dose of 40 IU/kg intravenously once every 2 weeks. The therapy was well tolerated, and there was an increase of platelet level after drug administration.
Conclusion. cTTP can manifest in adulthood. In remission, cTTP patients need laboratory monitoring and preventive treatment.

Keywords: congenital, thrombotic thrombocytopenic purpura, ADAMTS13, genes, mutation, plasma, rADAMTS1, treatment
Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.
Financial disclosure: the study had no financial support; rADAMTS13 was obtained through the Early Access Program.
For citation: Galstyan G.M., Klebanova E.E., Poznyakova Y.M., Pshenichnikova O.S., Mamleeva S.Yu., Purlo N.V., Ipatova N.G., Surin V.L. Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura in adults: Manifestations and treatment. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2025; 70(4):498–510 (in Russian). https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-4-498-510

Введение

Врожденная тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (вТТП), или синдром Апшоу — Шульмана, — это редкая тромботическая микроангиопатия, причиной которой является мутации гена *ADAMTS13,* в результате чего возникает дефицит металлопротеазы ADAMTS13. Фермент ADAMTS13 отвечает за расщепление мультимеров фактора фон Виллебранда, при его дефиците происходит кумуляция мультимеров, они связываются с тромбоцитами, возникает агрегация тромбоцитов и образование микротромбов, что приводит к закупорке мелких сосудов. Эритроциты, проходящие через эти микротромбы в сосудах, подвергаются механическому гемолизу. В результате развиваются тромбоцитопения потребления, неиммунная микроангиопатическая анемия и полиорганная дисфункция [1]. Патогенез вТТП схож с таковым приобретенной тромботической тромбоцитопенической пурпуры (пТТП), хотя причины, вызывающие дефицит ADAMTS13 при этих заболеваниях, различны. При пТТП дефицит ADAMTS13 возникает вследствие выработки аутоантител к ADAMTS13, а при вТТП причиной низкой активности ADAMTS13 является мутация гена, отвечающего за выработку ADAMTS13.

В чем же сходство и различия в клинических проявлениях и лабораторных показателях между вТТП и пТТП? Сложность подобного анализа заключается в том, что тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) относится к орфанным заболеваниям. По данным Французского государственного регистра тромботических микроангиопатий, распространенность ТТП составила 13 больных на 1 млн населения [2], в то время как в Канаде эта цифра — 14 больных на 1 млн населения, причем ежегодно выявляется всего 2–3 новых случая на 1 млн населения [3]. Еще реже выявляют вТТП, которая является не просто редким, а «ультраредким» заболеванием. Между тем факторы, провоцирующие манифестацию заболевания, его течение и клинические проявления, а также подходы к лечению больных вТТП и пТТП сильно разнятся. Более того, как правило, когда упоминается врожденная форма заболевания, у большинства врачей вТТП ассоциируется с детским возрастом, однако вТТП может манифестировать во взрослом возрасте. Нет информации о том, какова частота вТТП в Российской Федерации, какие мутации характерны для российской популяции больных.

Цель настоящей работы: анализ проявлений и течения вТТП у взрослых больных.

Материалы и методы

Проведен анализ обращений больных старше 18 лет, которые были консультированы и/или получили лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2019 по 2025 г. по поводу ТТП. У всех больных при возникновении картины тромботической микроангиопатии [4] исследовали активность ADAMTS13 в плазме крови. При выявлении активности ADAMTS13 менее 10 %, что подтверждало диагноз ТТП [5], больных обследовали на наличие ингибитора ADAMTS13, а также выполняли генетическое исследование для выявления мутаций гена *ADAMTS13*. Диагноз вТТП устанавливали при выявлении мутаций гена *ADAMTS13*, при отсутствии или выявлении ингибитора ADAMTS13 в низком титре. При возникновении подозрения на ТТП кровь набирали в пробирки с 3,2 % раствором цитрата натрия в соотношении 9:1, центрифугировали с ускорением 1200 g в течение 15 мин, отделяли плазму, которую хранили при температуре –20 °С в течение 1–2 дней, если требовалось более длительное хранение — при температуре –75 °С. Активность ADAMTS13 определяли методом иммуноферментного анализа с помощью наборов «Technozym®» (Technoclone GmbH, Австрия) на иммунологическом анализаторе «Multiskan FC» (Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с инструкциями производителей. Для ТТП диагностически значимой считали активность ADAMTS13 < 10 %. При выявлении активности ADAMTS13 < 10 % методом смешивания определяли наличие ингибитора ADAMTS13, титр которого определяли в Бетесда единицах (БЕ). Для выполнения теста смешивания плазму больных предварительно подогревали до 56 °С в течение 60 мин, чтобы инактивировать в ней эндогенную активность ADAMTS13, затем смешивали плазму больного с нормальной донорской плазмой в различных соотношениях (1:1, 2:1 и 3:1, 4:1) и инкубировали в течение 2 ч, после чего определяли резидуальную активность ADAMTS13, рассчитывали титр ингибитора в БЕ [6–8]. У больных вТТП исследовали также концентрацию антигена ADAMTS13. Антиген ADAMTS13 определяли методом иммуноферментного анализа с помощью наборов «Technozym®» (Technoclone GmbH, Австрия) на иммунологическом анализаторе «Multiskan FC» (Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с инструкциями производителей.

Исследовали также количество тромбоцитов крови, сывороточную активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), прямую пробу Кумбса, концентрацию гемоглобина крови, наличие шистоцитов, концентрацию креатинина в сыворотке крови. Выполняли компьютерную томографию и магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, при наличии показаний записывали электроэнцефалографию.

Для исследования мутаций гена *ADAMTS13* ДНК выделяли из ядерных клеток периферической крови после селективного лизиса эритроцитов в 0,8 %-ном растворе хлорида аммония по стандартной методике, включающей обработку додецилсульфатом натрия (0,5 %) и протеиназой К (200 мкг/мл) в течение 16 часов при 37 °С или двух часов при 65 °С с последующей фенольной экстракцией. Для полномасштабного мутационного анализа все функционально важные участки гена *ADAMTS13* амплифицировали в виде 23 фрагментов длиной от 180 до 3780 пн. Амплификацию проводили в системе «PCR GoTaq® Flexi DNA Polymerase» (Promega Corporation, США) с 0,01–0,02 мкг геномной ДНК и 10 пкмоль каждого из праймеров в усредненных условиях (94 °С — 1 мин., 60–62 °С — 1 мин., 72 °С — 1–2 мин., 30 циклов). Продукты реакции анализировали при помощи электрофореза в 6 %-ном полиакриламидном геле (ПААГ) с визуализацией в ультрафиолетовом свете после прокрашивания бромистым этидием. Фрагменты, амплифицированные в результате полимеразной цепной реакции, очищали набором «Cleanup S-Cap» производства фирмы «Евроген» (Россия). Секвенирование проводили на генетическом анализаторе «НАНОФОР 05» (Экспериментальный завод научного приборостроения РАН, Россия). Олигонуклеотидные праймеры синтезировали в ЗАО «Синтол» (Россия). Анализ нуклеотидных последовательностей проводился вручную с помощью программ «Bioedit» и «Vector». Для оценки патогенности найденного варианта гена *ADAMTS13* использовали программы «PolyPhen-2 v2.2.2», «PROVEAN v.1.1.5», «SIFT v.6.2.1», «MutationTaster» и «SpliceAI».

Анализировали возраст, в котором впервые манифестировала вТТП, и возраст, в котором впервые был установлен диагноз вТТП, клинические проявления, проводимую терапию и осложнения, активность ADAMTS13, наличие ингибитора ADAMTS13, количество тромбоцитов крови, концентрацию гемоглобина и активность ЛДГ в период обострения и во время ремиссии заболевания, сопоставляли активность ADAMTS13 и концентрацию антигена ADAMTS13 в плазме крови во время обострения.

При манифестации вТТП больные получали лечение по месту жительства, решение о выборе того или иного метода принималось лечащими врачами. Критерием ответа на терапию в острой ситуации считали прекращение гемолиза, нормализацию количества тромбоцитов, улучшение самочувствия больных. Поскольку стойкой нормализации активности ADAMTS13 при вТТП достичь не удается, этот критерий не рассматривали как цель терапии. После подтверждения диагноза вТТП лечение проводили трансфузиями плазмы. Для профилактического лечения была выбрана либо тактика «наблюдай и жди», либо трансфузии плазмы по 10–15 мл/кг раз в 3 недели, либо у 2 больных — введение rADAMTS13 в дозе 40 МЕ/кг раз в 2 недели.

Статистический анализ. Использовали методы описательной статистики. Данные представлены в виде абсолютных величин либо медианы и межквартильного интервала (МКИ).

Результаты

С 2019 г., когда в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России была открыта программа по диагностике и лечению ТТП, по 2025 год диагноз ТТП был подтвержден у 115 взрослых больных, из них у 11 (9,5%) была диагностирована вТТП, а у 104 (90,5%) — пТТП. Среди 11 больных вТТП было 10 женщин и 1 мужчина. Впервые вТТП проявилась у больных в возрасте от 20 до 33 лет (медиана 22 года, МКИ [20,5–28,5] года), но при этом медиана возраста установления диагноза составила 28 лет (МКИ [21,5–30,0] года), т. е. у части больных диагноз был установлен лишь через несколько лет после первых проявлений вТТП (табл. 1).

У всех больных были выявлены мутации гена *ADAMTS13*, при этом лишь у больных № 6 и 7 замены были в гомозиготной форме, в остальных случаях представляли собой гетерозиготные компаунды. Идентифицированы 11 различных нарушений в гене *ADAMTS13*, обусловливающих развитие врожденной ТТП (табл. 1). Среди патогенных вариантов, ассоциированных с врожденной ТТП, обнаружены 2 мутации сдвига рамки считывания (p.Cys1067SerfsTer30 и p.Glu1326ArgfsTer6), 1 нонсенс мутация (p. Ser487Ter), 1 нуклеотидная замена в зоне сплайсинга (c.987+5G>A) и 8 миссенс мутаций. Среди выявленных мутаций в гене *ADAMTS13* четыре мутации ранее не встречались: p. Asp235Gly, p.Met249Lys, p.Ser487Ter и p.Asp543Tyr. Наиболее часто выявляли мутации pArg1060Trp и p.Glu1326ArgfsTer6 в 54 и 45% случаев соответственно. Развернутое обсуждение генетических находок будет представлено в другой работе.

У 9 из 10 женщин дебют заболевания был ассоциирован с беременностью, причем у 6 из 10 женщин беременность была прервана по разным причинам (замершая беременность, тромбоцитопения, анемия). До установления диагноза ТТП лишь 3 женщины родили (одна — дважды), во всех случаях роды сопровождались осложнениями — массивными кровотечениями, в одном случае — еще и внутричерепным кровоизлиянием. Во всех случаях манифестация заболевания возникла при первой беременности.

Неврологическая симптоматика развилась у 5 (45%) из 11 больных, причем лишь у 3 больных при МРТ были выявлены ишемические очаги, у одной больной выраженная тромбоцитопения во время родов осложнилась внутричерепными кровоизлияниями, у 2 больных, несмотря на приходящую неврологическую симптоматику, на МРТ изменения не выявлены (табл. 1).

У одной больной (№ 4) в дебюте заболевания развилась острая почечная недостаточность вследствие массивной кровопотери в родах и геморрагического шока, потребовавшая проведения процедур гемодиафильтрации. Еще у 2 больных (№ 2 и 11) развилась хроническая почечная недостаточность (ХПН), причем у больного № 11 — диализ-зависимая, вероятно, вследствие длительного течения вТТП и неадекватного профилактического лечения.

Во время манифестации вТТП у всех больных отмечались выраженная тромбоцитопения, от 4×10^9/л до 31×10^9/л (медиана 14 МКИ [10–18]$\times 10^9$/л), анемия (медиана концентрации гемоглобина 67 МКИ [64–79] г/л) вследствие гемолиза (медиана активности ЛДГ 1300 МКИ [914–2618] МЕ/л). Это состояние сопровождалось низкой активностью ADAMTS13, от 0 до 10% (медиана 2 МКИ [0–6]%), и столь же низкой концентрацией антигена ADAMTS13 (медиана 0,008 МКИ [0,004–0,025] МЕ/мл) (табл. 2). У 7 из 11 больных ингибитор ADAMTS13 не выявлен,

Таблица 1. Характеристики клинических проявлений вТТП и выявленные мутации
Table 1. *Characteristics of the clinical manifestations of cTTP and identified mutations*

№	Пол *Sex*	Возраст манифестации вТТП (годы) *Age of TTP manifestation (years)*	Возраст установления диагноза вТТП (годы) *Age of TTP diagnosis (years)*	Беременность до диагноза вТТП *Pregnancy before cTTP diagnosis*		Клиническая манифестация *Clinical manifestations*	Мутации гена *ADAMTS13* *Mutations of the ADAMTS13 gene*
				Роды, *n* (нед.) *Delivery,(wks)*	Прерывание, *n* (нед.) *Termination, (wks)*		
1	Ж/F	28	28	0	1 (21)	**Геморрагический синдром, тромбоцитопения, гемолиз, подозрение на HELLP** *Hemorrhagic syndrome, thrombocytopenia, hemolysis, suspected HELLP*	**p.Trp387Ser p.Arg1060Trp**
2	Ж/F	22	30	0	0	**Геморрагический синдром, тромбоцитопения, нарушения речи, правосторонняя гемианопсия, МРТ — лакунарные кисты** *Hemorrhagic syndrome, thrombocytopenia, speech disorders, right–sided hemianopia, MRI lacunar cysts*	**p.Ser487Ter p.Glu1326ArgfsTer6**
3	Ж/F	30	30	0	2 (21, 22)	**Геморрагический синдром, тромбоцитопения, гемолиз, подозрение на HELLP, ишемические инсульты, гемиплегия, МРТ — ишемия теменно-затылочной области** *Hemorrhagic syndrome, thrombocytopenia, hemolysis, suspected HELLP, ischemic strokes, hemiplegia, MRI ischemia of the parieto-occipital region*	**c.987+5G>A pArg1060Trp**
4	Ж/F	20	20	1 (36).	0	**Геморрагический синдром, тромбоцитопения, подозрение на HELLP, нарушение сознания, судороги, внутричерепное кровоизлияние, МРТ — гематомы головного мозга, ОПН, ГДФ** *Hemorrhagic syndrome, thrombocytopenia, suspected HELLP, impaired consciousness, seizures, intracranial hemorrhage, MRI brain hematomas, ARF, HDF*	**p.Arg1060Trp p.Glu1326ArgfsTer6**
5	Ж/F	29	30	0	1 (16, 16)	**Тромбоцитопения, замершая беременность, транзиторная ишемическая атака, МРТ — норма** *Thrombocytopenia, frozen pregnancy, transient ischemic attack, MRI is the norm*	**p.Arg498Cys p.Arg692Cys**
6	Ж/F	22	22	0	1 (23)	**Геморрагический синдром, тромбоцитопения, гемолиз, подозрение на HELLP** *Hemorrhagic syndrome, thrombocytopenia, hemolysis, suspected HELLP*	**p.Arg1060Trp***
7	Ж/F	20	30	2 (38, 29)	1 (7)	**Геморрагический синдром, тромбоцитопения, гемолиз, подозрение на HELLP, МРТ — киста правого полушария** *Hemorrhagic syndrome, thrombocytopenia, hemolysis, suspected HELLP, MRI cyst of the right hemisphere*	**p.Glu1326ArgfsTer6***
8	Ж/F	33	33	0	2 (6, 6)	**Тромбоцитопения, замершая беременность** *Thrombocytopenia, frozen pregnancy*	**p.Cys1067SerfsTer30 p.Glu1326ArgfsTer6**
9	Ж/F	21	21	0	1 (21)	**Тромбоцитопения, гемолиз, выкидыш** *Thrombocytopenia, hemolysis, miscarriage*	**p.Met249Lys p. Arg1060Trp**
10	Ж/F	20	20	1 (38)	0	**Геморрагический синдром, тромбоцитопения, гемолиз, подозрение на HELLP** *Hemorrhagic syndrome, thrombocytopenia, hemolysis, suspected HELLP*	**p.Asp543Tyr p. Arg1060Trp**
11	М	23	23	-	-	**Тромбоцитопения, гемолиз, моторная афазия, ретроградная амнезия, нарушение сознания, МРТ — норма** *Thrombocytopenia, hemolysis, motor aphasia, retrograde amnesia, impaired consciousness, MRI is the norm*	**p. Asp235Gly p.Glu1326ArgfsTer6**

Примечание: * гомозиготная мутация.
*Note: * homozygous mutation.*

однако у 4 больных методом разведения определялся ингибитор в низком титре 0,6–0,7 БЕ. При достижении клинической ремиссии и последующем обследовании через 2–6 месяцев самочувствие всех больных было удовлетворительным, концентрации гемоглобина, тромбоцитов крови, активность ЛДГ были в пределах нормы, однако при этом сохранялась низкая активность ADAMTS13 — от 0% до максимально 18%, медиана 7,5 МКИ [0,5–7,5] % (табл. 2).

Лечение больных в период манифестации вТТП осуществляли, как правило, по месту жительства при появлении геморрагического синдрома и признаков гемолиза. У 7 из 9 беременных женщин первоначально был ошибочно диагностирован HELLP-синдром. Лечение плазмообменом (от 1 до 6 процедур) было проведено у 8 больных, трансфузии плазмы получили все больные. Всем больным до установления диагноза вТТП проводили трансфузии концентратов тромбоцитов. До верификации формы ТТП 3 больных получили от 1 до 4 введения ритуксимаба в дозе 375 мг/м^2. Все больные, кроме двух, до установления формы ТТП получали глюкокортикоидные гормоны.

Проблемой была терапия после достижения клинической ремиссии. Несмотря на нормализацию количества тромбоцитов крови и исчезновение признаков гемолиза, хорошее общее самочувствие, у всех больных сохранялась низкая активность ADAMTS13 (табл. 2). Всем больным были рекомендованы трансфузии плазмы в дозе 15 мл/кг каждые 3–4 недели с профилактической целью, однако не все больные и врачи на местах выполняли эту рекомендацию и соблюдали интервалы между трансфузиями, поскольку самочувствие больных оставалось удовлетворительным, отсутствовали признаки гемолиза, тромбоцитопении, геморрагического синдрома. В ряде регионов были проблемы с организацией профилактических трансфузий со стороны медицинских учреждений. Четверо больных были «утеряны» из-под наблюдения: имея хорошее самочувствие, они не появлялись на осмотре у врачей. У больной № 3 в течение двух лет, когда она не получала заместительные трансфузии плазмы, дважды развился ишемический инсульт. Две больные (№ 1 и 5) уже после установления диагноза вТТП забеременели, они были взяты под наблюдение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, и в течение всей беременности им выполняли регулярные трансфузии плазмы, обе родили без осложнений, хотя до этого у них все беременности закончились прерыванием на 21–22-й неделях по медицинским показаниям в связи с гемолизом и тромбоцитопенией. Двое больных (№ 2 и 11) с ХПН, учитывая, что регулярные трансфузии плазмы приводили к волемической перегрузке, с 2025 г. были переведены на лечение rADAMTS13.

У больной № 2 за время болезни развилась ХПН, при этом водовыделительная функция почек сохранена, максимальное повышение креатинина крови составило 335 мкмоль/л, в заместительной почечной терапии не нуждается. На рисунке 1 представлена динамика показателей тромбоцитов и активности ADAMTS13 у больной № 2 до и после введения rADAMTS13 в дозе 40 МЕ/кг внутривенно раз в 2 недели. Первые два введения были выполнены в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, затем лечение продолжено по месту жительства.

Таблица 2. Активность, антиген и ингибитор ADAMST13, количество тромбоцитов и показатели гемолиза при манифестации вТТП и в период ремиссии

Table 2. *ADAMST13 activity, antigen, and inhibitor, platelet count, and hemolysis during cTTP manifestation and during remission*

№	Манифестация вТТП / cTTP manifestation						Ремиссия / Remission			
	ADAMTS13			ТЦ, ×10⁹/л *Plt, 10⁹/L*	Нв, г/л *g/L*	ЛДГ, Ед/л LDH, U/L (0-247)	ADAMTS13 Ac, % (>40 %)	ТЦ, ×10⁹/л *Plt, 10⁹/L*	Нв, г/л *g/L*	ЛДГ, Ед/л *LDH, U/L* (0–247)
	Ac, % (>40 %)	Ag, МЕ/мл IU/mL (0,41–1,41)	I, БЕ/BU (<0,4)							
1	0	0,025	0,6	19	79	3884	7	257	144	155
2	1	0,08	0	22	66	550	0	170	106	285
3	5	0,01	0,7	13	65	1300	0	263	133	185
4	7	0,001	0	8	67	917	8	238	94	519
5	9	0,025	0	12	67	910	8	323	128	182
6	2	0,026	0	4	80	870	16	238	113	130
7	10	0,0006	0	31	117	1135	10	270	130	157
8	0	0,0024	0,6	17	81	1570	2	213	136	164
9	0	0,02	0	15	54	5670	нд / nd	200	120	250
10	3	0,006	0	14	55	1589	18	324	98	179
11	0	0,006	0,6	4	64	3647	0	115	95	279

Примечания: ADAMTS13:Ac — активность ADAMTS13, ADAMTS13:Ag — антиген ADAMTS13, ADAMTS13:I — ингибитор ADAMTS13, БЕ — Бетесда единицы, ТЦ — тромбоциты, Нв — гемоглобин, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, нд — нет данных. В скобках указаны референсные значения.

Notes: ADAMTS13:Ac — ADAMTS13 activity, ADAMTS13:Ag — ADAMTS13 antigen, ADAMTS13:I — ADAMTS13 inhibitor, BU — Bethesda units, Plt — platelets, Нв — hemoglobin, LDH — Lactate dehydrogenase, nd — no data. The reference values are shown in parentheses.

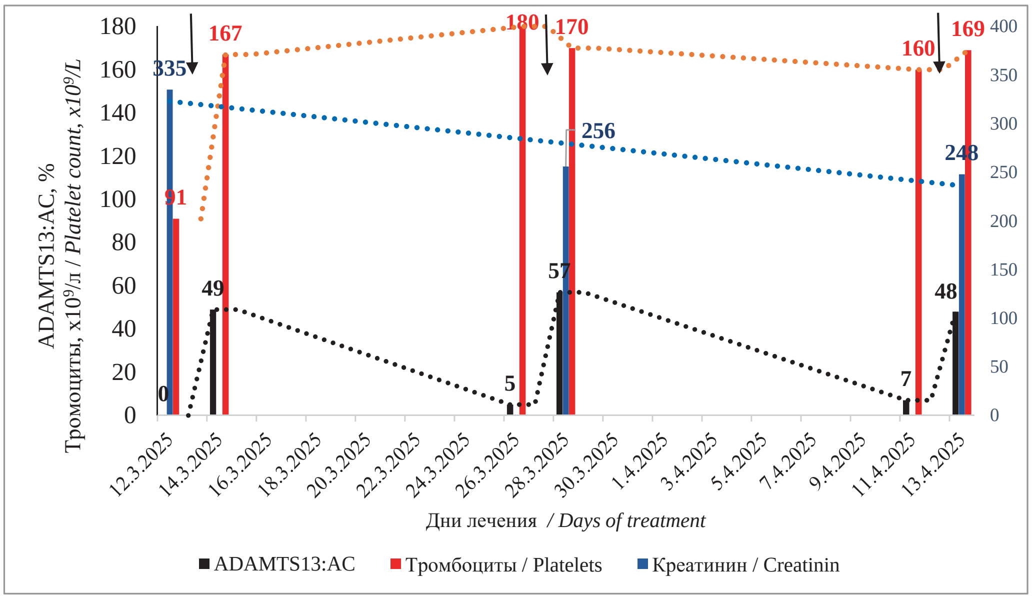


Рисунок 1. Изменение количества тромбоцитов крови и активности ADAMTS13 у больной № 2 при лечении rADAMTS13 (введения препарата обозначены стрелками)
Figure 1. *Changes in platelet count and ADAMTS13 activity in patient No. 2 during treatment with rADAMTS13 (drug administration indicated by arrows)*

Как видно из рисунка, после введения препарата на следующий день активность ADAMTS13 повышалась почти до 50 %, однако к концу второй недели уменьшалась до исходно низких величин. Несмотря на это отмечена нормализация количества тромбоцитов крови. Побочных реакций при введении препарата не было. При лечении в течение 3 месяцев установлено уменьшение концентрации креатинина сыворотки с 335 до 256 мкмоль/л, гемоглобин — 106 г/л, активность ЛДГ — 285 ЕД/л, признаков гемолиза нет.

У больного № 11, 1983 года рождения, впервые вТТП была диагностирована в 2006 г. Больной регулярно получал трансфузии свежезамороженной плазмы раз в 3 недели. Увеличения интервала между трансфузиями сопровождались обострениями вТТП (гемолиз, тромбоцитопения, геморрагический синдром, преходящие нарушения мозгового кровообращения). Это наблюдение было описано ранее [9]. Диагноз был подтвержден обнаружением низкой активности ADAMTS13, отсутствием ингибитора ADAMTS13 в тесте смешивания, выявлением мутации p.Glu1326ArgfsTer6 гена *ADAMTS13*. Спустя 10 лет после диагностики вТТП развилась ХПН, олигурия. С 2017 г. находится на лечении программным гемодиализом. Поскольку переливания плазмы больному сопровождались волемической перегрузкой, ему регулярно раз в неделю проводили процедуры плазмообмена. В 2025 г. начато лечение rADAMTS13. Препарат вводили внутривенно раз в 2 недели в дозе 40 МЕ/кг, лечение плазмообменами прекратили (рис. 2).

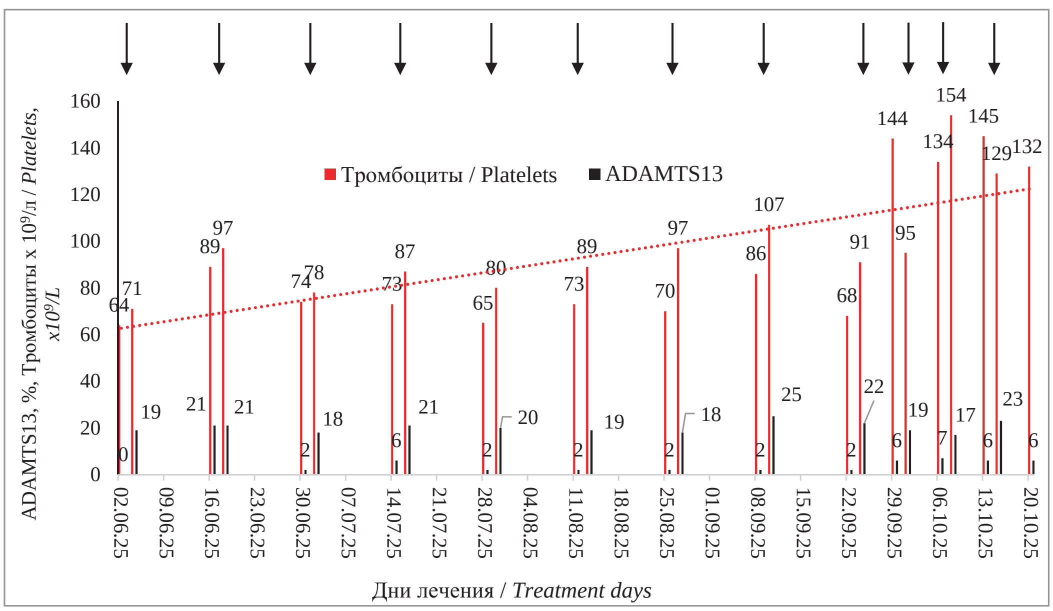


Рисунок 2. Изменения количества тромбоцитов крови и активности ADAMTS13 у больного № 11 при лечении rADAMTS13 (введения препарата обозначены стрелками)
Figure 2. *Changes in platelet count and ADAMTS13 activity in patient No. 11 during treatment with rADAMTS13 (drug administration indicated by arrows)*

На следующий день после введения rADAMTS13 плазменная активность ADAMTS13 повышалась в среднем до 20%, однако к концу второй недели уменьшалась до исходных величин (0–2%). В результате лечения rADAMTS13 самочувствие больного было удовлетворительным, количество тромбоцитов крови сохранялось в пределах $(70–90)\times10^9$/л, через 1 месяц после начала лечения rADAMTS13 дозы рекомбинантного эритропоэтина уменьшены с 18000 до 9000 МЕ в неделю, через 2 месяца от начала терапии переведен на минимальные дозы препарата рекомбинантного эритропоэтина (3000 МЕ/нед.) для поддержания целевых показателей гемоглобина. В связи со снижением активности ADAMTS13 до низких значений (0–3%) перед каждым введением, сохраняющейся тромбоцитопенией с 29 сентября 2025 г. больной был переведен на еженедельные введения rADAMTS13 в дозе 40 МЕ/кг внутривенно (рис. 2). Перед каждым следующим введением активность ADAMTS13 составляет 6–7%, но при этом увеличилось количество тромбоцитов (рис. 2).

Обсуждение

В настоящем исследовании вТТП была выявлена у 11 (9,6%) из 115 больных с доказанной ТТП. Много это или мало? По данным Французского государственного регистра, среди 772 больных ТТП врожденная форма была лишь у 21 (3%) больных [2], в английской популяции частота вТТП составила 7% от всех случаев ТТП (73 из 1041) [10]. Считается, что распространенность вТТП составляет в среднем 1 на 1 млн населения [11, 12], при этом она во многом зависит от региона проживания. [3]. В Норвегии за 10 лет выявили 11 семей с больными вТТП [13]. Наибольшая распространенность вТТП отмечена в Европе и Финляндии (соответственно 30 и 26 больных на 1 млн населения) наименьшая — в Латинской Америке (14 больных на 1 млн населения) и в Африке (6 больных на 1 млн населения) [14]. В Японии, численность населения которой составляла 130 млн, т.е. близка к численности населения России, число больных вТТП составляет 110 человек [11], т.е. в РФ можно ожидать 130 больных вТТП. Если учесть, что в федеральных центрах (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России и ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России) наблюдается суммарно 22 больных (11 детей [15] и 11 взрослых в настоящей работе), то можно представить, сколько случаев вТТП еще не диагностировано в России.

Манифестация врожденной формы заболевания впервые во взрослом возрасте — нередкое явление при ТТП. В обследованной когорте больных медиана возраста установления диагноза ТТП составила 22 года, при этом в исследование не включали больных младше 18 лет. По данным Международного регистра вТТП, в который включали больных 0 до 69,8 года, медиана возраста установления диагноза вТТП составила 16,7 года [16]. Согласно регистру ТТП Великобритании возраст манифестации вТТП имеет бимодальное, распределение и ассоциирован с гендерной принадлежностью: в раннем детском возрасте вТТП выявляют в 86% случаев у мальчиков, а в детородном возрасте в 61% случаев вТТП диагностируют у женщин во время беременности [10]. В настоящем исследовании в России среди взрослых больных вТТП женщины преобладали (10 из 11 больных), причем у 9 из этих 10 женщин манифестация вТТП была ассоциирована с беременностью. Этот факт можно объяснить большей настороженностью акушеров в России в отношении тромботической микроангиопатии. В большинстве случаев при развитии гемолиза, тромбоцитопении в третьем триместре беременности акушерами сначала был заподозрен HELLP-синдром, но для исключения тромботической микроангиопатии было проведено исследование плазмы крови на активность ADAMTS13, что позволило подтвердить диагноз ТТП.

Среди клинических проявлений вТТП у взрослых больных неврологические симптомы встречались лишь в 45% случаев, что значительно реже, чем при пТТП, при которой неврологические проявления были у 77,5% больных [17]. При вТТП у большинства больных превалировала симптоматика, ассоциированная с беременностью (табл. 1).

Одним из осложнений вТТП явилась ХПН. По данным международного регистра вТТП [16], включающего 120 больных, ХПН была зарегистрирована у 30 (25%) больных, причем у 12 (10%) из них потребовалось проведение гемодиализа. Эти цифры примерно соответствуют результатам настоящего исследования: ХПН была у 2 (18%) из 11 больных, лечение гемодиализом проводится 1 (9%) из 11 больных. В литературе имеется множество отдельных клинических наблюдений развития хронической болезни почек у больных вТТП [18–23]. Морфологически в почках обнаруживают фибриновые тромбы в мелких артериях и гломерулах, содержащие большое количество эритроцитов [19], признаки тромботической микроангиопатии, фрагментацию эритроцитов, очаги мезангиолиза [18]. Среди причин развития ХПН у больных вТТП называют сниженную секрецию ADAMTS13 в подоцитах, гемоглобинурию, гемолиз и тромботическую микроангиопатию в почках [18, 20].

Одним из первых шагов подтверждения вТТП после обнаружения низкой активности ADAMTS13 является исследование на наличие ингибитора ADAMTS13. Однако не во всех лабораториях в России после выявления низкой активности ADAMTS13 исследуют ингибитор ADAMTS13. Нижняя референсная граница ингибитора ADAMTS13 в тесте смешивания составляет

0,4 БЕ, однако у трети больных этот показатель был слегка выше, поэтому окончательное заключение о врожденной форме заболевания можно сделать по данным генетического исследования, но его выполнение также занимает некоторое время. Ген *ADAMTS13* расположен длинном плече девятой хромосомы (9q34.2), его патогенные варианты представлены миссенс-мутациями в 55 % случаев или сдвигом рамки считывания в 28 % случаев [1, 10]. В настоящее время зарегистрировано более 250 мутаций гена *ADAMTS13* в базе данных мутаций генов человека (Human Gene Mutation Database). Если выполнять полноэкзомное или полногеномное секвенирование, то оно занимает от 1 до 4–6 месяцев, поскольку ген *ADAMTS13* большой (29 экзонов) и имеет сложную организацию. В то же время наличие наиболее распространенных мутаций позволяет использовать аллель-специфичную полимеразную цепную реакцию тестирования патогенных вариантов p.Arg1060Trp и p.Glu1326ArgfsTer6, что дает возможность проводить экспресс-диагностику вТТП в течение суток.

Ведение больных вТТП можно подразделить на лечение обострений заболевания и профилактику осложнений, обусловленных вТТП. При лечении впервые выявленной вТТП актуален вопрос о своевременной дифференциальной диагностике врожденной и приобретенной форм ТТП. Именно несвоевременная диагностика привела к тому, что почти все больные даже в небольшой выборке в настоящей работе получили глюкокортикоидные гормоны, а 3 больных — ритуксимаб. Иммуносупрессия не оправдана при лечении вТТП, достаточно было трансфузий плазмы. Среди других возможных опций лечения вТТП имеются сведения применения плазматического концентрата фактора свертывания VIII — Коэйт-ДВИ, который содержит достаточное количество ADAMTS13 [24, 25]. В настоящее время появилась возможность применения rADAMTS13. В рандомизированное контролируемое перекрестное исследование [26] были включены 7 взрослых больных, у которых было 8 эпизодов обострений вТТП. Из них 3 больных получили rADAMTS13 (40 МЕ/кг в 1-й день, затем 20 МЕ/кг во 2-й день, затем 15 МЕ/кг в день с 3-го дня до 2-х дней после устранения обострения вТТП), а 4 больных — стандартную терапию плазмой. После 3 дней лечения rADAMTS13 количество тромбоцитов увеличилось в 5 раз, а при стандартной терапии — в 3 раза, спустя час после введения rADAMTS13 активность ADAMTS13 в плазме повысилась до 80–720 %, а при стандартной терапии — лишь до 10–48 %. Авторы делают вывод об эффективности rADAMTS13 в лечении обострений вТТП.

Вылечить вТТП невозможно, поскольку мутация гена *ADAMTS13* сохраняется в течение жизни, и, хотя вне обострения заболевания количество тромбоцитов крови может быть нормальным, отсутствуют признаки гемолиза и клинические проявления болезни, активность ADAMTS13 при этом сохраняется низкой. Есть два подхода в отношении больных вТТП в ремиссии. В рекомендациях Международного общества по тромбозам и гемостазу в 2020 г. [27] были предложены либо регулярная заместительная терапия плазмой или концентратом фактора свертывания VIII (Койт-ДВИ), содержащими ADAMTS13, каждые 1–3 недели, либо подход «наблюдай и жди», когда у больных с бессимптомным течением вТТП лечение начинают лишь при развитии обострения заболевания. По сути, на подобный режим перешли 4 из 11 из российской когорты больных, у которых после разрешения беременности сохранялось хорошее самочувствие и нормальный общий анализ крови, но при этом у одной из них дважды возник ишемический инсульт, после чего она переведена на регулярное профилактическое лечение, а три других перестали наблюдаться у гематологов.

Неудовлетворительные результаты тактики «наблюдай и жди» были отмечены и английскими авторами: ишемический инсульт развился у 17 % больных вТТП, у которых была выбрана эта тактика, по сравнению с 2 % больных вТТП, получавших профилактическое лечение (p = 0,04) [10]. В 2025 г. рекомендации Международного общества по тромбозам и гемостазу были пересмотрены [28], и в них отмечено, что у больных вТТП в ремиссии следует отдавать предпочтение профилактическому лечению по сравнению с тактикой «наблюдай и жди», а при проведении профилактического лечения следует отдавать предпочтение rADAMTS13 по сравнению с плазмой, концентрат фактора свертывания VIII уже даже не упоминается. В России в настоящее время применение rADAMTS13 широко не распространено.

В настоящей работе лишь двое больных получали rADAMTS13. В связи с ХПН у них была ограничена возможность лечения трансфузиями плазмы. Возможно, rADAMTS13 можно рассматривать как препарат выбора для лечения больных вТТП с ХПН, у которых ограничена возможность больших объемов трансфузий. После внутривенного введения 40 МЕ/кг rADAMTS13 активность ADAMTS13 в плазме у них повышалась у одной больной фактически до нормальных значений, у другого больного — до 20 %, что ранее достигалось у него только регулярными плазмообменами. Хватало этого эффекта на две недели, потом активность ADAMTS13 в плазме возвращалась к исходным низким значениям, однако и этого было достаточно для увеличения количества тромбоцитов крови, уменьшения потребности в эритропоэтине у больного на гемодиализе. Увеличение кратности введения rADAMTS13 хотя и не привело к существенному увеличению активности фермента, что и не удивительно, поскольку период полужизни ADAMTS13 составляет 2–3 дня [29], однако способствовало уменьшению выраженности тромбоцитопении. Возможно, со временем нужно будет разработать индивидуальные схемы терапии rADAMTS13 с учетом дозы препарата, кратности введения, чтобы поддержать активность ADAMTS13 на целевых значениях. Более того, в результате лечения rADAMTS13 отмечена тенденция к уменьшению выраженности уремии у больной. Возможно, более длительное лечение rADAMTS13 приведет к восстановлению функции почек, а более раннее начало лечения позволит предупреждать развитие ХПН у больных вТТП вследствие прекращения явлений тромботической микроангиопатии в почках.

Таким образом, представлен анализ клинических проявлений и течения вТТП в российской популяции взрослых больных вТТП. Триггерные факторы, демографические показатели и клинические проявления значимо отличаются от таковых у больных пТТП. При вТТП медиана возраста проявления заболевания 22 года, болеют преимущественно женщины, у подавляющего большинства из них манифестация заболевания ассоциирована с первой беременностью. При острой атаке вТТП лечение может проводиться плазмой, rADAMTS13. В состоянии ремиссии все больные нуждаются в профилактическом лечении и наблюдении. Заместительная терапия rADAMTS13 может предупредить развитие или способствовать регрессу ХПН у больных вТТП.

Литература

1. Scully M. Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. Haematologica. 2019;104(10):1916–8. DOI: 10.3324/haematol.2019.225896.

2. Mariotte E., Azoulay E., Galicier L., et al. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): A cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. Lancet Haematol. 2016;3(5):e237–45. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30018-7.

3. Tse B., Buchholz M., Patriquin C., et al. How rare is rare? The first multi-centre epidemiological study of thrombotic thrombocytopenic purpura in a large Canadian city. Transfus Apher Sci. 2025;64(1):104065. DOI: 10.1016/j.transci.2024.104065.

4. Scully M., Hunt B.J., Benjamin S., et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. Br J Haematol. 2012;158(3):323–35. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09167.x.

5. Scully M., Cataland S., Coppo P., et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. J Thromb Haemost. 2017;15(2):312–22. DOI: 10.1111/jth.13571.

6. Mancini I. ADAMTS13-related assays in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Università degli studi di Milano; 2012.

7. Vendramin C., Thomas M., Westwood J.-P., et al. Bethesda Assay for Detecting Inhibitory Anti-ADAMTS13 Antibodies in Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. TH Open. 2018;2(3):e329–33. DOI: 10.1055/s-0038-1672187.

8. Shelat S.G., Smith P., Ai I., et al. Inhibitory autoantibodies against ADAMTS-13 in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura bind ADAMTS-13 protease and may accelerate its clearance in vivo. J Thromb Haemost. 2006;4(8):1707–17. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.02025.x.

9. Накастоев И.М., Авдонин П.П., Грибанова Е.О. и др. Врожденная форма тромботической тромбоцитопенической пурпуры. Краткий обзор и описание клинического случая. Гематол трансфузил. 2018;63(2):191–9. DOI: 10.25837/HAT.2018.39..2..010.

10. Alwan F., Vendramin C., Liesner R., et al. Characterization and treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 2019;133(15):1644–51. DOI: 10.1182/blood-2018-11-884700.

11. Kokame K., Kokubo Y., Miyata T. Polymorphisms and mutations of ADAMTS13 in the Japanese population and estimation of the number of patients

References

1. Scully M. Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. Haematologica. 2019;104(10):1916–8. DOI: 10.3324/haematol.2019.225896.

2. Mariotte E., Azoulay E., Galicier L., et al. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): A cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. Lancet Haematol. 2016;3(5):e237–45. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30018-7.

3. Tse B., Buchholz M., Patriquin C., et al. How rare is rare? The first multi-centre epidemiological study of thrombotic thrombocytopenic purpura in a large Canadian city. Transfus Apher Sci. 2025;64(1):104065. DOI: 10.1016/j.transci.2024.104065.

4. Scully M., Hunt B.J., Benjamin S., et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. Br J Haematol. 2012;158(3):323–35. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09167.x.

5. Scully M., Cataland S., Coppo P., et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. J Thromb Haemost. 2017;15(2):312–22. DOI: 10.1111/jth.13571.

6. Mancini I. ADAMTS13-related assays in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Università degli studi di Milano; 2012.

7. Vendramin C., Thomas M., Westwood J.-P., et al. Bethesda Assay for Detecting Inhibitory Anti-ADAMTS13 Antibodies in Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. TH Open. 2018;2(3):e329–33. DOI: 10.1055/s-0038-1672187.

8. Shelat S.G., Smith P., Ai I., et al. Inhibitory autoantibodies against ADAMTS-13 in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura bind ADAMTS-13 protease and may accelerate its clearance in vivo. J Thromb Haemost. 2006;4(8):1707–17. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.02025.x.

9. Nakastoev I.M., Avdonin P.P., Gribanova E.O., et al. Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. Case report and review. Gematologiya i Transfusiologiya. 2018;63(2):191-199. 2018;63(2):191–9. (In Russian). DOI: 10.25837/HAT.2018.39..2..010.

10. Alwan F., Vendramin C., Liesner R., et al. Characterization and treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 2019;133(15):1644–51. DOI: 10.1182/blood-2018-11-884700.

11. Kokame K., Kokubo Y., Miyata T. Polymorphisms and mutations of ADAMTS13 in the Japanese population and estimation of the number of patients

with Upshaw-Schulman syndrome. J Thromb Haemost. 2011;9(8):1654–6. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04399.x.

12. Scully M., Yarranton H., Liesner R., et al. Regional UK TTP Registry: Correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. Br J Haematol. 2008;142(5):819–26. DOI: 10.1111/J.1365-2141.2008.07276.X,.

13. von Krogh A.S., Quist-Paulsen P., Waage A., et al. High prevalence of hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura in central Norway: From clinical observation to evidence. J Thromb Haemost. 2016;14(1):73–82. DOI: 10.1111/jth.13186.

14. Seidizadeh O., Cairo A., Mancini I., et al. Estimating the Population-Based Prevalence of Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Using Large-Scale Sequencing Data. Blood. 2023;142(Supplement 1):693–693. DOI: 10.1182/blood-2023-180560.

15. Шутова А.Д., Калинина И.И., Сунцова Е.В. и др. Врожденная тромботическая тромбоцитопеническая пурпура у детей. Гематология и трансфузилогия. 2023;68(4):443–55. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-68-4-443-455.

16. Dorland H.A. Van, Taleghani M.M., Sakai K., et al. The International Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Registry: key findings at enrollment until 2017. Haematologica. 2019;104(10):2107–15. DOI: 10.3324/haematol.2019.216796.

17. Галстян Г.М., Клебанова Е.Е., Мамлеева С.Ю. и др. Неврологические нарушения у пациентов с тромботической тромбоцитопенической пурпурой. Клиническая медицина. 2023;101(1):41–9. DOI: 10.30629/0023-2149-2023-101-1-41-49.

18. Bramham K., Hilton R., Horsfield C., et al. ADAMTS-13 deficiency: Can it cause chronic renal failure? Nephrol Dial Transpl. 2011;26(2):742–4. DOI: 10.1093/ndt/gfq644.

19. Mise K., Ubara Y., Matsumoto M., et al. Long term follow up of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (Upshaw-Schulman syndrome) on hemodialysis for 19 years : a case report. BMC Nephrol. 2013;14:156. DOI: 10.1186/1471-2369-14-156.

20. John B.M., Singh D., Ravichander B., et al. Upshaw-Schulman Syndrome. Med J Armed Forces India. 2010;66(2):188–9. DOI: 10.1016/S0377-1237(10)80149-2.

21. Noris M., Bucchioni S., Galbusera M., et al. Complement factor H mutation in familial thrombotic thrombocytopenic purpura with ADAMTS13 deficiency and renal involvement. J Am Soc Nephrol. 2005;16(5):1177–83. DOI: 10.1681/ASN.2005010086.

22. Rurali E., Banterla F., Donadelli R., et al. ADAMTS13 secretion and residual activity among patients with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura with and without renal impairment. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10(11):2002–12. DOI: 10.2215/CJN.01700215.

23. Sarode R., Gottschall J.L., Aster R.H., et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Early and late responders. Am J Hematol. 1997;54(2):102–7. DOI: 10.1002/(SICI)1096-8652(199702)54:2<102::AID-AJH2>3.0.CO;2-0,.

24. Naik S., Mahoney D.H. Successful treatment of congenital TTP with a novel approach using plasma-derived factor VIII. J Pediat Hematol/Oncol. 2013;35(7):551–3. DOI: 10.1097/MPH.0b013e3182755c38.

25. Peyvandi F., Mannucci P.M., Valsecchi C., et al. ADAMTS13 content in plasma-derived factor VIII/von Willebrand factor concentrates. Am J Hematol. 2013;88(10):895–8. DOI: 10.1002/ajh.23527.

26. Sculy M., Ortel T.L., Yu Z., et al. Recombinant ADAMTS13 for the Treatment of Acute TTP Events in Patients with Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Results from the Phase 3 Randomized, Controlled, Crossover Study and the Phase 3b Continuation Study. Blood. 2023;142(Supp; 1):692. DOI: 10.1182/blood-2023-188996.

with Upshaw-Schulman syndrome. J Thromb Haemost. 2011;9(8):1654–6. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04399.x.

12. Scully M., Yarranton H., Liesner R., et al. Regional UK TTP Registry: Correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. Br J Haematol. 2008;142(5):819–26. DOI: 10.1111/J.1365-2141.2008.07276.X,.

13. von Krogh A.S., Quist-Paulsen P., Waage A., et al. High prevalence of hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura in central Norway: From clinical observation to evidence. J Thromb Haemost. 2016;14(1):73–82. DOI: 10.1111/jth.13186.

14. Seidizadeh O., Cairo A., Mancini I., et al. Estimating the Population-Based Prevalence of Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Using Large-Scale Sequencing Data. Blood. 2023;142(Supplement 1):693–693. DOI: 10.1182/blood-2023-180560.

15. Shutova A.D., Kalinina I.I., Suntsova E.V., et al. Congenital thrombotic thrombocytopenic purpura in children. Gematologiya i Transfusiologiya. 2023;68(4):443-55. (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2022-68-4-443-455.

16. Dorland H.A. Van, Taleghani M.M., Sakai K., et al. The International Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Registry: key findings at enrollment until 2017. Haematologica. 2019;104(10):2107–15. DOI: 10.3324/haematol.2019.216796.

17. Galstyan G.M., Klebanova E.E., Mamleeva S.Yu., et al. Neurological disorders in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. Klinicheskaya meditsina. 2023;101(1):41–49. (In Russian). DOI: 10.30629/0023-2149-2023-101-1-41-49.

18. Bramham K., Hilton R., Horsfield C., et al. ADAMTS-13 deficiency: Can it cause chronic renal failure? Nephrol Dial Transpl. 2011;26(2):742–4. DOI: 10.1093/ndt/gfq644.

19. Mise K., Ubara Y., Matsumoto M., et al. Long term follow up of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (Upshaw-Schulman syndrome) on hemodialysis for 19 years : a case report. BMC Nephrol. 2013;14:156. DOI: 10.1186/1471-2369-14-156.

20. John B.M., Singh D., Ravichander B., et al. Upshaw-Schulman Syndrome. Med J Armed Forces India. 2010;66(2):188–9. DOI: 10.1016/S0377-1237(10)80149-2.

21. Noris M., Bucchioni S., Galbusera M., et al. Complement factor H mutation in familial thrombotic thrombocytopenic purpura with ADAMTS13 deficiency and renal involvement. J Am Soc Nephrol. 2005;16(5):1177–83. DOI: 10.1681/ASN.2005010086.

22. Rurali E., Banterla F., Donadelli R., et al. ADAMTS13 secretion and residual activity among patients with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura with and without renal impairment. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10(11):2002–12. DOI: 10.2215/CJN.01700215.

23. Sarode R., Gottschall J.L., Aster R.H., et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Early and late responders. Am J Hematol. 1997;54(2):102–7. DOI: 10.1002/(SICI)1096-8652(199702)54:2<102::AID-AJH2>3.0.CO;2-0,.

24. Naik S., Mahoney D.H. Successful treatment of congenital TTP with a novel approach using plasma-derived factor VIII. J Pediat Hematol/Oncol. 2013;35(7):551–3. DOI: 10.1097/MPH.0b013e3182755c38.

25. Peyvandi F., Mannucci P.M., Valsecchi C., et al. ADAMTS13 content in plasma-derived factor VIII/von Willebrand factor concentrates. Am J Hematol. 2013;88(10):895–8. DOI: 10.1002/ajh.23527.

26. Scully M., Ortel T.L., Yu Z., et al. Recombinant ADAMTS13 for the Treatment of Acute TTP Events in Patients with Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Results from the Phase 3 Randomized, Controlled, Crossover Study and the Phase 3b Continuation Study. Blood. 2023;142(Supp; 1):692. DOI: 10.1182/blood-2023-188996.

27. Zheng X.L., Vesely S.K., Cataland S.R., et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. J Thromb Haemost. 2020;18(10):2496–502. DOI: 10.1111/jth.15010.
28. Zheng X.L., Al-Housni Z., Cataland S.R., et al. 2025 focused update of the 2020 ISTH guidelines for management of thrombotic thrombocytopenic purpura. J Thromb Haemost. 2025;(April):1–22. DOI: 10.1016/j.jtha.2025.06.002.
29. Zheng X. Structure-function and regulation of ADAMTS13. J Thromb Haemost. 2013;11(Suppl 1):11–23. DOI: 10.1111/jth.12221.

Информация об авторах

Галстян Геннадий Мартинович*, доктор медицинских наук, заведующий отделом 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

Клебанова Елизавета Евгеньевна, анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: klebanova.liza@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8141-9422

Познякова Юлия Михайловна, ведущий специалист лаборатории генной инженерии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: y.poznyakova@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8964-220X

Пшеничникова Олеся Сергеевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории генной инженерии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: pshenichnikovaolesya@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/ 0000-0001-5752-8146

Мамлеева Светлана Юрьевна, заведующая экспресс-лабораторией отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: maml.s-yur@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1492-1735

Пурло Наталья Владимировна, кандидат медицинских наук, нефролог отдела анестезиологии и реанимации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: n_purlo@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2905-5959

27. Zheng X.L., Vesely S.K., Cataland S.R., et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. J Thromb Haemost. 2020;18(10):2496–502. DOI: 10.1111/jth.15010.
28. Zheng X.L., Al-Housni Z., Cataland S.R., et al. 2025 focused update of the 2020 ISTH guidelines for management of thrombotic thrombocytopenic purpura. J Thromb Haemost. 2025;(April):1–22. DOI: 10.1016/j.jtha.2025.06.002.
29. Zheng X. Structure-function and regulation of ADAMTS13. J Thromb Haemost. 2013;11(Suppl 1):11–23. DOI: 10.1111/jth.12221.

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

Elizaveta E. Klebanova, anesthesiologist-resuscitator of the Resuscitation and Intensive Care Department, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: klebanova.liza@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8141-9422

Yuliya M. Poznyakova, Leading Specialist, Laboratory of Genetic Engineering, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: y.poznyakova@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8964-220

Olesya S. Pshenichnikova, Senior Researcher, Laboratory of Genetic Engineering, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: pshenichnikovaolesya@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/ 0000-0001-5752-8146

Svetlana Yu. Mamleeva, Head of the Express-Laboratory, of the Resuscitation and Intensive Care Department, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: maml.s-yur@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1492-1735

Natalia V. Purlo, Cand. Sci. (Med.), Nephrologist of Dialysis group in the Resuscitation and Intensive Care Department, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: n_purlo@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2905-595

Ипатова Наталья Геннадьевна, заведующая гематологическим отделением, гематолог БУЗ Удмуртской Республики «Первая республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Удмуртской Республики,
e-mail: ipatova07@inbox.ru
ORCID: https://orcid.org/0009-0005-7449-3930

Natalia G. Ipatova, Head of the Hematology Department-hematologist, First Republican Clinical Hospital,
e-mail: ipatova07@inbox.ru
ORCID: https://orcid.org/0009-0005-7449-3930

Сурин Вадим Леонидович, старший научный сотрудник, и. о. заведующего лабораторией генной инженерии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: vadsurin@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/ 0000-0002-1890-4492

Vadim L. Surin, Senior Researcher, Acting Head of Laboratory of Genetic Engineering, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: vadsurin@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/ 0000-0002-1890-4492

* Автор, ответственный за переписку

* Corresponding author

Поступила: 05.09.2025
Принята к печати: 13.11.2025

Received 05 Sep 2025
Accepted 13 Nov 2025

https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-4-511-520

КЛИНИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ НАСЛЕДСТВЕННЫМ ДЕФИЦИТОМ ФАКТОРА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ XII В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Яковлева Е.В.*, Щемелева Е.Ю., Саломашкина В.В., Пшеничникова О.С., Селиванова Д.С., Мишина О.С., Сурин В.Л., Зозуля Н.И., Яструбинецкая О.И., Мамлеева С.Ю., Орел Е.Б., Суренков А.А.

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Фактор свертывания крови XII (FXII) является участником противоположных процессов гемостаза: контактной активации внутреннего пути свертывания крови и фибринолиза. Чем может быть представлена клиническая картина дефицита FXII: кровотечениями, тромбозами или протекать бессимптомно? Вопрос остается открытым.

Цель: представить клиническую и лабораторную характеристику российской популяции больных наследственным дефицитом фактора свертывания крови XII.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование были включены 29 из 212 больных с дефицитом FXII, у которых проведен генетический анализ и подтвержден наследственный характер заболевания.

Результаты. Среднее значение активированного частичного тромбопластинового времени в исследуемой группе составило 187 сек. Среднее значение активности FXII — 20 %. Наиболее часто встречающейся мутацией *F12* в российской популяции явилась нуклеотидная замена c.1681 –1 G>A. Причинами обращения и диагностики заболевания послужили: предоперационное обследование у 9 (31 %) больных, изменения в коагулограмме при обследовании перед планированием беременности или при обследовании по поводу хронического заболевания — у 8 (28 %) больных; кровоточивость — у 7 (24 %); изменения в коагулограмме при скрининге во время беременности — у 2 (7 %), семейное обследование — у 2 (7 %). У 21 (72 %) из 29 больных клиническая картина была представлена геморрагическими проявлениями, в том числе у 6 больных были кровотечения в послеоперационном периоде. Тромботические события отмечены у 2 (7 %) из 29 больных. Среди 16 (80 %) женщин, имевших беременности в анамнезе, выкидыши случились у 6 (38 %) из них.

Заключение. Диагноз наследственного дефицита FXII наиболее часто устанавливают при предоперационном обследовании. Тем не менее 24 % больных обратились к врачу с жалобами на геморрагические, преимущественно легкие или умеренные, проявления. Хирургические кровотечения отмечены у 21 % больных. Акушерский анамнез более трети женщин отягощен выкидышами. У больных наследственным дефицитом FXII необходимо иметь настороженность в отношении спонтанной кровоточивости, хирургических кровотечений, невынашивания беременности и, в меньшей степени, тромбозов.

Ключевые слова: фактор свертывания крови XII, наследственный дефицит фактора свертывания крови XII, геморрагический синдром, кровотечение, тромбоз

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Яковлева Е.В., Щемелева Е.Ю., Саломашкина В.В., Пшеничникова О.С., Селиванова Д.С., Мишина О.С., Сурин В.Л., Зозуля Н.И., Яструбинецкая О.И., Мамлеева С.Ю., Орел Е.Б., Суренков А.А. Клиническая и лабораторная характеристика больных наследственным дефицитом фактора свертывания крови XII в российской популяции. Гематология и трансфузиология. 2025; 70(4):511–520. https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-4-511-520

CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH CONGENITAL FACTOR XII DEFICIENCY IN THE RUSSIAN POPULATION

Yakovleva E.V.*, Shchemeleva E.Yu., Salomashkina V.V., Pshenichnikova O.S., Selivanova D.S., Mishina O.S., Surin V.L., Zozulya N.I., Yastrubinetskaya O.I., Mamleeva S.Yu., Orel E.B., Surenkov A. A.

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

ABSTRACT

Introduction. The blood coagulation factor XII (FXII) is involved in opposing processes of hemostasis: contact activation of the intrinsic pathway of blood coagulation and fibrinolysis. What might the clinical picture of FXII deficiency present with: bleeding, thromboses or be asymptomatic? The issue remains debatable.

Aim: To present the clinical and laboratory characteristics of patients with congenital FXII deficiency in the Russian population.

Materials and methods. A retrospective study included 29 of 212 patients with FXII deficiency who underwent genetic analysis, confirming the hereditary nature of the disease.

Results. The mean APTT in the study group was 187 seconds (control 29–38 sec.). The mean FXII activity was 20 %. The most common mutation of *F12* in the Russian population was the nucleotide substitution c.1681 –1 G>A. The reasons for contacting a hematologist and conducting diagnostics of the disease were: preoperative examination in 9 (31 %) patients; abnormalities in the coagulogram during examination prior to pregnancy planning or during examination for a chronic disease in 8 (28 %) patients; bleeding — in 7 (24 %) patients; abnormalities in the coagulogram during screening in pregnancy in 2 (7 %); family examination in 2 (7 %) patients. In 21 (72 %) of 29 patients, the clinical picture was represented by hemorrhagic manifestations. Thrombotic events were noted in 2 (7 %) of 29 patients. Among 16 (80 %) women with a history of pregnancy, miscarriages occurred in 6 (38 %).

Conclusion. The diagnosis of hereditary FXII deficiency is most often established during preoperative examination. However, 24 % of patients consulted a hematologist with complaints of hemorrhagic manifestations, mostly mild or moderate. Surgical bleeding was noted in 21 % of patients. The obstetric history of more than a third of women was complicated by miscarriages. In patients with hereditary FXII deficiency, it is necessary to be wary of mild spontaneous bleeding, surgical bleeding, miscarriage and, to a lesser extent, thromboses.

Keywords: blood coagulation factor XII, congenital factor XII deficiency, hemorrhagic syndrome, bleeding, thrombosis

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

Financial disclosure: the study had no financial support.

For citation: Yakovleva E.V., Shchemeleva E.Yu., Salomashkina V.V., Pshenichnikova O.S., Selivanova D.S., Mishina O.S., Surin V.L., Zozulya N.I., Yastrubinetskaya O.I., Mamleeva S.Yu., Orel E.B., Surenkov A. A. Clinical and laboratory characteristics of patients with congenital factor XII deficiency in the Russian population. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2025; 70(4):511–520 (in Russian). https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-4-511-520

Введение

С расширением и улучшением лабораторной диагностики число больных с установленным диагнозом наследственного дефицита фактора свертывания крови XII (FXII) прогрессивно увеличивается. Ведение этих больных и прогнозирование течения заболевания остается актуальным вопросом. В литературе имеются дискутабельные данные о клинических проявлениях наследственного дефицита FXII, что обусловлено его многообразной физиологической ролью. FXII участвует в процессах как свертывания крови, так и фибринолиза [1, 2]. Что же ожидать у больных с дефицитом этого фактора свертывания крови: отсутствие клинических проявлений, тромбозы или кровотечения?

Цель исследования: представить клиническую и лабораторную характеристику российской популяции больных наследственным дефицитом FXII.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включены 29 из 212 больных (62 мужчин и 150 женщин) с дефицитом FXII, находящихся под наблюдением в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, у которых проведен генетический анализ и подтвержден наследственный характер заболевания. Средний возраст больных составил 44 года (18–91 лет).

Лабораторная диагностика основывалась на проведении скрининговых клоттинговых тестов: определении активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбина по Квику, тромбинового времени, концентрации фибриногена. При выявлении удлинения АЧТВ выполняли исследования активности факторов свертывания крови внутреннего пути (FVIII, FIX, FXI, FXII), фактора фон Виллебранда и времени XIIa-зависимого фибринолиза. Диагностическими критериями считали удлинение АЧТВ, снижение плазматической активности FXII и угнетение XIIa-зависимого фибринолиза.

Параметры коагулограммы, АЧТВ и активность FXII определяли на автоматическом коагулометре «Sysmex CS-2000i» (Япония). С целью определения АЧТВ применяли «Pathromtin SL Reagent» (Siemens). Принцип метода заключался в инкубации плазмы с оптимальным количеством фосфолипидов и поверхностным активатором, что приводило к активации факторов внутренней системы свертывания. Добавление ионов кальция инициировало процесс свертывания; при этом измеряли время, необходимое для образования фибринового сгустка. Референсные значения АЧТВ составляли 29–38 сек. Активность FXII определяли клоттинговым методом с использованием плазмы, дефицитной по FXII (Siemens), «Pathromtin SL» (Siemens) и $CaCl_2$ 0,25 моль/л. Нормальные значения активности FXII 70–150 %. XIIa-зависимый фибринолиз определяли ручным методом с использованием набора реагентов для определения фибринолитической активности плазмы крови человека «XIIa-зависимый фибринолиз» («Ренам», Россия). Тест основан на измерении времени полного лизиса эуглобулиновой фракции, полученной из плазмы крови при осаждении в кислой среде, содержащей факторы свертывания крови и фибринолиза. Из плазмы крови выделяли эуглобулиновую фракцию, содержащую плазминоген, фибриноген, факторы свертывания и не включавшую ингибиторы фибринолиза. При добавлении к этой фракции $CaCl_2$ образовывался сгусток фибрина, который затем лизировался плазмином. Реакцию инициировали активированным FXII (FXIIa). Время от момента образования сгустка до его растворения отражает фибринолитическую активность исследуемой плазмы крови. Нормальные значения XIIa-зависимого фибринолиза составляют 5–12 минут.

С целью оценки тромботических факторов риска у больных с тромбозами в анамнезе оценивали активность антитромбина III. Исследование проводили на автоматическом коагулометре «ACL TOP 700 Instrumention Laboratory» (США) с использованием реагента «Hemosil Liquid Antithrombin» для хромогенного анализа. Референсные значения составили 83–128 %.

Молекулярную диагностику осуществляли по методу Сэнгера путем секвенирования всех функционально значимых участков гена *F12*. ДНК выделяли из ядерных клеток периферической крови после селективного лизиса эритроцитов в 0,8 % растворе хлорида аммония по стандартной методике, включающей обработку додецилсульфатом натрия (0,5 %) и протеиназой К (200 мкг/мл) в течение 15–16 ч при 37 °С или 2 ч при 60 °С с последующей фенольной экстракцией. Амплификацию проводили в системе «PCR Master Mix» (ThermoScientific) с 0,01–0,02 мкг геномной ДНК и 10 пкмоль каждого из праймеров в усредненных условиях (94 °С — 1 мин, 60–62 °С — 1 мин, 72 °С — 1–2 мин, 30 циклов). Продукты реакции анализировали при помощи электрофореза в 6 %-ном полиакриламидном геле с визуализацией в ультрафиолетовом свете после окрашивания бромистым этидием. Фрагменты, амплифицированные в результате полимеразной цепной реакции для секвенирования, очищали на колонках «Wizard» фирмы «Promega» (США). Секвенирование проводили в ЦКП «Геном» ИМБ РАН с помощью набора реактивов «ABI PRISM®BigDyeTM Terminator v. 3.1» с последующим анализом продуктов реакции на автоматическом секвенаторе ДНК «ABI PRISM 3100Avant». Олигонуклеотидные праймеры синтезировали в ЗАО «Синтол» (Россия). Анализ последовательностей проводили вручную с помощью программ «Bioedit» и «Vector».

Оценку патогенности генетических вариантов, встретившихся впервые, проводили в соответствии со стандартами и рекомендациями Американского колледжа медицинской генетики и геномики (ACMG) [3]. Также были использованы прогностические программы «SIFT v.6.2.1», «PROVEAN v.1.1.5», «PolyPhen-2 v2.2.2», «MutationTaster» [4]. Для обозначения вариантов использовали традиционную номенклатуру, ее соответствие названиям, рекомендованным ACMG [3], представлено в таблице 1.

Результаты

Средняя активность FXII у 212 больных составила 30 %. Активность FXII менее 1 % диагностирована у 60 (28 %) больных. Генетическое исследование,

Таблица 1. Спектр выявленных генетических вариантов *F12* среди российской группы больных с дефицитом FXII
Table 1. *The spectrum of identified F12 genetic variants among the Russian group of patients with factor XII deficiency*

Номенклатура *Nomenclature* HGVS (NM_000505.4, NG_007568.1)	Альтернативная номенклатура *Alternative nomenclature*	Частота встречаемости *Mutations frequency*	Ссылки *References*
g.4988C>T (c.-62C>T)	**−13C/T**	**6 гетерозиготных** *6 heterozygous*	[6]
g.4993G>C (c.-57 G>C)	**−8C/G**	**4 гомозиготных** *4 homozygous* **4 гетерозиготных** *4 heterozygous*	[7]
c.615delC (p.Gly206GlufsTer45)	**G206Efs*45**	**1 гетерозиготная** *1 heterozygous*	NEW [5]
c.652T>C (p.Tyr218Cys)	**Y218C**	**1 гетерозиготная** *1 heterozygous*	NEW [5]
c.1180_1181delCA (p.His394GlnfsTer39)	**H394Qfs*39**	**1 гетерозиготная** *1 heterozygous*	NEW [5]
c.1681 -1G>A	**IVS13-1 G>A**	**5 гомозиготных** *5 homozygous* **5 гетерозиготных** *5 heterozygous*	[8]
c.-4 C>T	**C46T**	**22 гомозиготных** *22 homozygous* **4 гетерозиготных** *4 heterozygous*	[9]

подтверждающее наследственный или врожденный характер заболевания, проведено 34 больным, составившим группу исследования. Однако 4 больных были исключены из исследования ввиду сочетанного дефицита факторов свертывания крови (по одному случаю сочетанного дефицита FXII и FVIII, FXII и FI, FXII и FVII, FXII и FXI). Еще одна больная была исключена ввиду отсутствия генетических нарушений в гене *F12*. Таким образом, проведен ретроспективный анализ данных 29 больных наследственным дефицитом FXII.

В исследуемой группе среди 29 больных наследственным дефицитом FXII было 6 мужчин и 23 женщины. Причинами проведения диагностики заболевания послужили: предоперационное обследование у 9 (31 %) больных, изменения в коагулограмме при обследовании перед планированием беременности или при обследовании по поводу хронического заболевания — у 8 (28 %) больных; кровоточивость — у 7 (24 %), изменения в коагулограмме при скрининге во время беременности — у 2 (7 %), семейное обследование — у 2 (7 %). У одного больного нет данных о причине обращения.

Лабораторная диагностика основывалась на оценке трех лабораторных параметров. Среднее значение АЧТВ в исследуемой группе составило 187 сек. (максимальное — 688 сек.), среднее значение активности FXII было 20 %. В эуглобулиновом тесте выявляли угнетение XIIa-зависимого фибринолиза (среднее значение 55 мин., максимальное — 230 мин.). Оценка показателей протромбина по Квику, тромбинового времени, концентрации фибриногена не выявила отклонений от референсных значений. В общем анализе крови средние значения гемоглобина, количества лейкоцитов и тромбоцитов оставались в пределах нормальных значений: 133 г/л, $5{,}76 \times 10^{12}$/л, 248×10^{12}/л соответственно.

Молекулярный анализ подтвердил наследственный или врожденный характер заболевания. Были идентифицированы не описанные ранее в литературе мутации [5]. Две микроделеции, приводящие к сдвигу рамки считывания, c.615delC (p.Gly206GlufsTer45) и c.1180_1181delCA (p.His394GlnfsTer39), были классифицированы как патогенные варианты (критерии ACMG: PM2, PVS1, PP4). Замена аминокислоты c. 652T>C (p.Tyr218Cys) классифицирована как вероятно патогенный вариант (критерии ACMG: PM2, PP3, PP4).

Наиболее часто встречавшейся мутацией в российской популяции явилась мутация c.1681 –1 G>A [5]. Спектр выявленных генетических вариантов представлен в таблице 1.

У 21 (72 %) из 29 больных был геморрагический синдром. Жалобы на легко образующиеся экхимозы предъявляли 10 (35 %) из 29 больных, на носовые кровотечения — 9 (31 %), не десневую кровоточивость — 6 (21 %). Оперативные вмешательства и инвазивные манипуляции были выполнены у 24 из 29 больных. О послеоперационных кровотечениях сообщили 6 (21 %) больных, которым выполняли операцию по поводу варикоцеле, тонзиллэктомию, аденоидэктомию, пе-

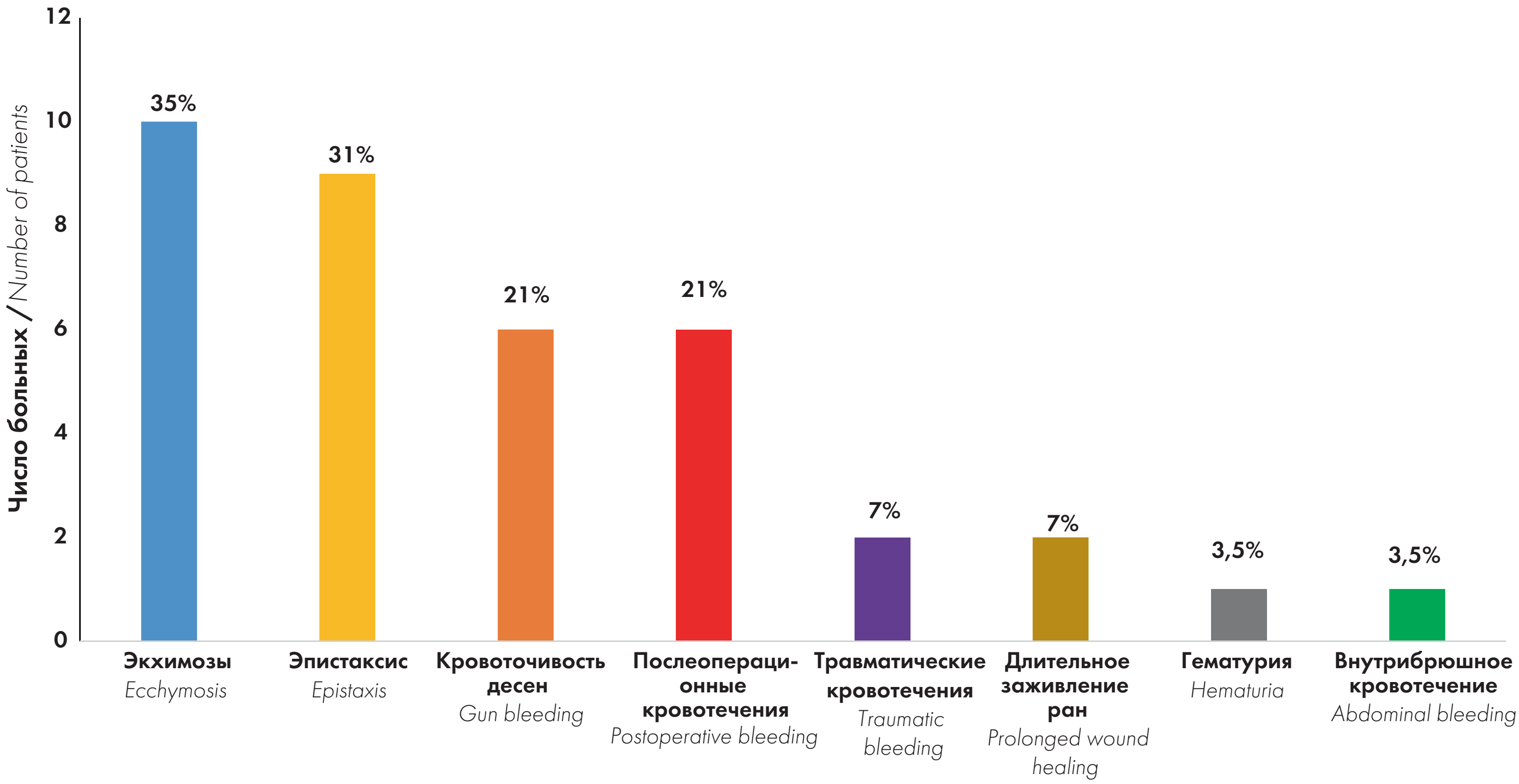


Рисунок 1. Спектр геморрагических проявлений в группе российских больных с наследственным дефицитом FXII. У 21 (72 %) из 29 больных клиническая картина представлена геморрагическими проявлениями, у 10 (48 %) из 21 больного с геморрагическими проявлениями активность FXII < 1%

Figure 1. *The spectrum of hemorrhagic manifestations in the Russian group of patients with congenital factor XII deficiency. In 21 (72 %) of the 29 patients the clinical picture is represented by hemorrhagic manifestations, in 10 (48 %) of 21 patients with hemorrhagic manifestations FXII activity was < 1%*

ринеотомию, стоматологические операции и в 3 случаях — экстракцию зубов. У 2 больных именно послеоперационное кровотечение послужило поводом выполнения диагностики нарушений гемостаза. Кровотечения вследствие травмы возникло у 2 (7 %) больных. Внутрибрюшное кровотечение отмечено у 1 (3,5 %) больного, гематурия — также у 1 (3,5 %) больного, длительное заживление ран — у 2 (7 %). У 10 (48 %) из 21 больного с геморрагическими проявлениями активность FXII составила менее 1 % (рис. 1).

Тромботические события отмечены у 2 (7 %) из 29 больных. У одной больной диагноз наследственного дефицита FXII установлен в возрасте 69 лет. Активность FXII составила 47 %. При генетическом исследовании был выявлен гомозиготный гипоморфный аллель с.-4C>T (C46T). Тромбоз подкожной вены правой голени развился в возрасте 56 лет, что потребовало проведения кросс-эктомии. Больная была обследована на дополнительные тромботические факторы риска: активность антитромбина III составила 83 % (норма 80–130 %), данных за антифосфолипидный синдром не выявлено (волчаночный антикоагулянт отрицательный, IgG и IgM к кардиолипину, бета2-гликопротеину были в пределах референсных значений), гомоцистеин 16 мкмоль/л (норма 5–15 мкмоль/л). У второй больной также диагноз наследственного дефицита FXII (легкая форма, активность FXII составила 50 %) был установлен в возрасте 69 лет и был подтвержден генетическим исследованием (гомозиготный гипоморфный аллель с.-4C>T (C46T)). Катетер-ассоциированный тромбоз вены запястья у этой больной случился в 46 лет. При исследовании активности естественных антикоагулянтов активность антитромбина III составила 102 % (80–130 %). Другие обследования для диагностики тромбофилии не проводили.

Акушерский анамнез известен у 20 женщин. Меноррагии беспокоили 3 (15 %) женщин. Не было беременностей у 4 (20 %) женщин. Среди 16 (80 %) женщин, имевших беременности в анамнезе, выкидыши случились у 6 (38 %). Кровотечение во время естественных родов отмечено у 1 (5 %) больной, при хирургическом родовспоможении также у 1 (5 %) больной. О тромбозах во время родов или послеродовом периоде не сообщалось. Среди женщин с известным акушерским анамнезом обнаружение удлинения АЧТВ во время беременности послужило поводом обращения к гематологу 2 больных, обнаружение удлинения АЧТВ при обследовании перед планированием беременности — 3 (16 %) больных. Меноррагии заставили обратиться к врачу 1 (5 %) больную.

Обсуждение

В 1955 г. O. Ratnoff и J. Colopy [10] описали больного 37 лет по имени Джон Хагеман, у которого при предоперационном обследовании было обнаружено длительное время свертывания крови и плазмы в стеклянных пробирках. У него не было отягощенного геморрагического анамнеза, проведенные ранее операции и инвазивные вмешательства (тонзиллэктомия в возрасте 6 лет, травма руки в 10 лет, экстракция зуба в 36 лет) не сопровождались кровотечениями. Удлиненное время свертывания крови было компенсировано добавлением в пробирку небольшого количества нормальной плазмы.

O. D. Ratnoff предположил, что у больного был дефицит неизвестного до того времени фактора свертывания крови, назвал его фактором Хагемана, а в дальнейшем он был обозначен XII фактором свертывания крови. Джон Хагеман умер от тромбоэмболии легочной артерии, которая произошла на 12-й день после перелома седалищной и подвздошной костей. Данные о распространенности наследственного дефицита FXII остаются неуточненными. O. D. Ratnoff предполагал частоту 1:500 000 в общей популяции. W. M. Halbmayer и соавт. [11] обследовали 300 доноров крови и сообщили о частоте 1,5–3 % этой патологии в общей популяции. Данные, полученные в настоящей работе, не позволяют определить частоту этого заболевания в российской популяции, но число больных с дефицитом FXII (n = 212), состоящих под наблюдением в клинико-диагностическом отделении гематологии и нарушений гемостаза ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, сопоставимо с числом больных с редкими наследственными коагулопатиями (наследственным дефицитом факторов свертывания крови I, II, V, VII, X, XI, XIII и сочетанным дефицитом факторов свертывания крови V и VIII).

Учитывая роль FXII, который участвует в процессах как коагуляции, так и фибринолиза, остается неясным, следует ли ожидать у этих больных кровотечения или тромбоза. Это заболевание рассматривается в литературе особняком: его не включают в одну группу с дефицитами других факторов свертывания крови, вероятно потому, что геморрагические проявления для него не очень характерны. Тем не менее имеются описания различных геморрагических событий при дефиците FXII: субдуральная гематома у 61-летнего мужчины [12], субдуральная гематома у ребенка [13], рецидивирующее субарахноидальное кровоизлияние [14], кровотечение после родов [15], кровотечения после травм и операций [16].

Некоторые авторы рассматривают дефицит FXII, наоборот, как предиктор тромботических событий [17, 18]. W. M. Halbmayer и соавт. [19] включили в исследование 103 больных, имевших в анамнезе рецидивирующие венозные и/или артериальные тромбозы, из них у 15 % был диагностирован дефицит FXII. В подгруппе с венозными тромбозами 3 (8 %) из 38 больных были с дефицитом FXII, в подгруппе с артериальными тромбозами и инфарктом миокарда 8 (20 %) из 40 больных были с дефицитом FXII. Позднее W. M. Halbmayer и соавт. [11] опубликовали исследование, в котором оценили активность FXII у 426 больных ишемической болезнью сердца (ИБС), ожидавших оперативного лечения, и у 300 здоровых доноров. Распространенность дефицита FXII была достоверно выше среди больных ИБС (10,4 %), чем среди 300 здоровых доноров крови (10,4 % против 2,3 %, $p < 0{,}0001$).

Другие исследователи полагают, что дефицит FXII не является фактором риска тромбозов, так как частота этих событий такая же, как и в общей популяции [20]. B. Lämmle и соавт. [21] обследовали 74 человека из 14 швейцарских семей, в которых было известно о наследственном дефиците FXII. У одной женщины с тяжелым дефицитом FXII была выявлена тенденция к кровоточивости, у 2 больных с тяжелым дефицитом были венозные тромбозы в возрасте до 40 лет и у одной женщины с легким дефицитом FXII. Остальные члены семей с дефицитом FXII не имели ни геморрагических, ни тромботических событий.

Представленная клиническая характеристика больных в настоящей работе свидетельствует о наличии у них в большей степени геморрагических проявлений, для лечения которых не требовалось госпитализации или проведения профилактической или гемостатической терапии, они не приводили к анемизации больных, но снижали качество их жизни. В единичных случаях послеоперационные кровотечения потребовали проведения трансфузионной гемостатической терапии. Геморрагические осложнения в виде обширных гематом на лице после экстракций зубов у больной с дефицитом FXII представлены на рисунке 1.

В описанной в настоящей работе группе больных тромбозы выявлены у больных с легким дефицитом FXII и гомозиготным гипоформным аллелем c.-4C>T (C46T). Вероятно, в патогенезе этих тромбозов играли роль совокупные тромботические факторы риска (у одной из них — периферический венозный катетер). При диагностике наследственного дефицита FXII и оценке тромботических рисков должные быть учтены иные протромботические состояния.

Что касается аспектов акушерского анамнеза у женщин с дефицитом FXII, то главные вопросы следующие: как протекает беременность, какова частота тромботических или геморрагических осложнений и есть ли взаимосвязь невынашивания беременности и дефицита FXII? Баланс между коагуляцией и фибринолизом играет важную роль в поддержании нормальной плацентарной функции. Тромбоз спиральных артерий и межворсинчатого пространства на материнской стороне плаценты может нарушить адекватную плацентарную перфузию, что приводит к акушерским осложнениям [22].

A. Girolami и соавт. [23] представили 16-летний опыт наблюдения за 12 женщинами с наследственным дефицитом FXII. Случившиеся 19 беременностей не осложнились ни геморрагическими, ни тромботическими событиями. Также авторы привели литературный обзор с 1968 по 2003 г., в котором описали 64 беременности, в 3 случаях были тромботические, в 5 случаях — геморрагические осложнения. H. U. Pauer и соавт. [24] оценили взаимосвязь дефицита FXII и невынашивания беременности. Группы исследования составили 67 женщин с 1 выкидышем, 33 женщины с 2 выкидышами и 49 женщин без акушерских неудач. Исследование показало корреляцию между дефицитом FXII и выкидышами. Приведенные в настоящей работе данные (выкидыши у 32 % женщин) также предполагают связь дефицита FXII с акушерскими кровотечениями и невынашиванием беременности.

Таким образом, диагноз наследственного дефицита FXII наиболее часто устанавливают при предоперационном обследовании, 24 % больных обратились к врачу с жалобами на геморрагические, преимущественно легкие или умеренные, проявления. Хирургические кровотечения отмечены у 21 % больных. В целом геморрагические проявления отмечены у 72 % больных, тромбозы — у 7 %, 20 % больных не имели ни геморрагических, ни тромботических событий. Акушерский анамнез более трети женщин отягощен выкидышами. У больных наследственным дефицитом FXII необходимо иметь настороженность в отношении незначительной спонтанной кровоточивости, хирургических кровотечений, невынашивания беременности и, в меньшей степени, тромбозов, учитывая совокупные протромботические причины.

Литература

1. Яковлева Е.В., Зозуля Н.И. Физиологическая и патологическая роль фактора свертывания крови XII. Гематология и трансфузиология. 2022;67(4):570–8. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-4-570-578.

2. Schmaier A.H., Stavrou E.X. Factor XII — What's important but not commonly thought about. Res Pract Thromb Haemost. 2019;3(4):599–606. DOI: 10.1002/rth2.12235.

3. Richards S., Aziz N, Bale S., et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015;17(5):405–24. DOI: 10.1038/gim.2015.30.

4. Sim N.L., Kumar P., Hu J., Henikoff S., et al. SIFT web server: predicting effects of amino acid substitutions on proteins. Nucleic Acids Res. 2012;40(Web Server issue):W452–7. DOI: 10.1093/nar/gks539.

5. Demidova E., Salomashkina V., Pshenichnikova O., et al. Factor XII deficiency: a clinical and molecular genetic study. Int J Hematol. 2023;117(5):678–83. DOI: 10.1007/s12185-023-03535-9.

6. Lombardi A.M., Bortoletto E., Scarparo P., et al. Genetic study in patients with factor XII deficiency: a report of three new mutations exon 13 (Q501STOP), exon 14 (P547L) and -13C>T promoter region in three compound heterozygotes. Blood Coagul Fibrinolysis. 2008;19(7):639–43. DOI: 10.1097/MBC.0b013e32830d8629.

7. Hofferbert S., Müller J., Köstering H., et al. A novel 5'-upstream mutation in the factor XII gene is associated with a TaqI restriction site in an Alu repeat in factor XII-deficient patients. Hum Genet. 1996;97(6):838–41. DOI: 10.1007/BF02346200.

8. Schloesser M., Hofferbert S., Bartz U., Lutze G, at al. The novel acceptor splice site mutation 11396(G-->A) in the factor XII gene causes a truncated transcript in cross-reacting material negative patients. Hum Mol Genet. 1995;4(7):1235–7. DOI: 10.1093/hmg/4.7.1235.

9. Sabater-Lleal M., Chillón M., Mordillo C., et al. Combined cis-regulator elements as important mechanism affecting FXII plasma levels. Thromb Res. 2010;125(2):e55–60. DOI: 10.1016/j.thromres.2009.08.019.

10. Ratnoff O.D., Colopy J.E. A familial hemorrhagic trait associated with a deficiency of a clot-promoting fraction of plasma. J Clin Invest. 1955;34(4):602–13. DOI: 10.1172/JCI103109.

11. Halbmayer W.M., Haushofer A., Schön R., et al. The prevalence of moderate and severe FXII (Hageman factor) deficiency among the normal population:

References

1. Yakovleva E.V., Zozulya N.I., Pshenichnikova O.S., et al. Hereditary combined deficiency of factors V and VIII: observations in the Russian population. Gematologiya I Transfusiologiya. 2024;69(3):344–55 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2024-69-3-344-355

2. Schmaier A.H., Stavrou E.X. Factor XII — What's important but not commonly thought about. Res Pract Thromb Haemost. 2019;3(4):599–606. DOI: 10.1002/rth2.12235.

3. Richards S., Aziz N, Bale S., et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015;17(5):405–24. DOI: 10.1038/gim.2015.30.

4. Sim N.L., Kumar P., Hu J., Henikoff S., et al. SIFT web server: predicting effects of amino acid substitutions on proteins. Nucleic Acids Res. 2012;40(Web Server issue):W452–7. DOI: 10.1093/nar/gks539.

5. Demidova E., Salomashkina V., Pshenichnikova O., et al. Factor XII deficiency: a clinical and molecular genetic study. Int J Hematol. 2023;117(5):678–83. DOI: 10.1007/s12185-023-03535-9.

6. Lombardi A.M., Bortoletto E., Scarparo P., et al. Genetic study in patients with factor XII deficiency: a report of three new mutations exon 13 (Q501STOP), exon 14 (P547L) and -13C>T promoter region in three compound heterozygotes. Blood Coagul Fibrinolysis. 2008;19(7):639–43. DOI: 10.1097/MBC.0b013e32830d8629.

7. Hofferbert S., Müller J., Köstering H., et al. A novel 5'-upstream mutation in the factor XII gene is associated with a TaqI restriction site in an Alu repeat in factor XII-deficient patients. Hum Genet. 1996;97(6):838–41. DOI: 10.1007/BF02346200.

8. Schloesser M., Hofferbert S., Bartz U., Lutze G, at al. The novel acceptor splice site mutation 11396(G-->A) in the factor XII gene causes a truncated transcript in cross-reacting material negative patients. Hum Mol Genet. 1995;4(7):1235–7. DOI: 10.1093/hmg/4.7.1235.

9. Sabater-Lleal M., Chillón M., Mordillo C., et al. Combined cis-regulator elements as important mechanism affecting FXII plasma levels. Thromb Res. 2010;125(2):e55–60. DOI: 10.1016/j.thromres.2009.08.019.

10. Ratnoff O.D., Colopy J.E. A familial hemorrhagic trait associated with a deficiency of a clot-promoting fraction of plasma. J Clin Invest. 1955;34(4):602–13. DOI: 10.1172/JCI103109.

11. Halbmayer W.M., Haushofer A., Schön R., et al. The prevalence of moderate and severe FXII (Hageman factor) deficiency among the normal population:

evaluation of the incidence of FXII deficiency among 300 healthy blood donors. Thromb Haemost. 1994;71(1):68–72.
12. Didisheim P. Hageman factor deficiency (Hageman trait). Case report and review of the literature. Arch Intern Med. 1962;110:170–7. DOI: 10.1001/archinte.1962.03620200030007.
13. Nicholls J., Chan L.C., Koo Y.M., et al. Subdural haematoma and factor XII deficiency in a Chinese infant. Injury. 1993;24(3):202–3. DOI: 10.1016/0020-1383(93)90300-u.
14. Kovalainen S, Myllylä VV, Tolonen U, Hokkanen E. Recurrent subarachnoid haemorrhages in patient with Hageman factor deficiency. Lancet. 1979;12;1(8124):1035–6. DOI: 10.1016/s0140-6736(79)92792-2.
15. Moiz B., Sadiq M.W., Javed M.A., et al. Prolonged activated partial thromboplastin time secondary to factor XII deficiency in two surgical patients. Oxf Med Case Reports. 2021(3):omaa146. DOI: 10.1093/omcr/omaa146.
16. Vera C., Milana S., Radmila B., et al. Deficit F XII (Factor XII deficiency). Bilt Hematol Transfuz. 1984;12(2):59–63.
17. Lessiani G., Falco A., Nicolucci E., et al. Deep venous thrombosis and previous myocardial infarction in mild factor XII deficiency: a risk factor for both venous and arterial thrombosis. J Thromb Thrombolysis. 2009;27(3):348–51. DOI: 10.1007/s11239-008-0222-1.
18. Chaudhry L.A., El-Sadek W.Y.M., Chaudhry G.A., Al-Atawi F.E. Factor XII (Hageman Factor) Deficiency: a rare harbinger of life threatening complications. Pan Afr Med J. 2019;21;33:39. DOI: 10.11604/pamj.
19. Halbmayer W.M., Mannhalter C., Feichtinger C., et al. The prevalence of factor XII deficiency in 103 orally anticoagulated outpatients suffering from recurrent venous and/or arterial thromboembolism. Thromb Haemost. 1992;68(3):285–90.
20. Girolami A., Ferrari S., Cosi E., et al. Thrombotic events in severe FXII deficiency in comparison with unaffected family members during a long observation period. J Thromb Thrombolysis. 2019;47(3):481–5. DOI: 10.1007/s11239-019-01819-8.
21. Lämmle B., Wuillemin W.A., Huber I., et al. Thromboembolism and bleeding tendency in congenital factor XII deficiency--a study on 74 subjects from 14 Swiss families. Thromb Haemost. 1991;12;65(2):117–21.
22. Ozgu-Erdinc AS., Togrul C., Aktulay A., et all. Factor XII (Hageman) levels in women with recurrent pregnancy loss. J Pregnancy. 2014;2014:459192. DOI: 10.1155/2014/459192.
23. Girolami A., Zocca N., Girolami B., et al. Pregnancies and oral contraceptive therapy in severe (homozygons) FXII deficiency: a study in 12 patients and review of the literature. J Thromb Thrombolysis. 2004;18(3):209–12. DOI: 10.1007/s11239-005-0348-3.
24. Pauer H.U., Burfeind P., Köstering H., et al. Factor XII deficiency is strongly associated with primary recurrent abortions. Fertil Steril. 2003;80(3):590–4. DOI: 10.1016/s0015-0282(03)00788-x.

evaluation of the incidence of FXII deficiency among 300 healthy blood donors. Thromb Haemost. 1994;71(1):68–72.
12. Didisheim P. Hageman factor deficiency (Hageman trait). Case report and review of the literature. Arch Intern Med. 1962;110:170–7. DOI: 10.1001/archinte.1962.03620200030007.
13. Nicholls J., Chan L.C., Koo Y.M., et al. Subdural haematoma and factor XII deficiency in a Chinese infant. Injury. 1993;24(3):202–3. DOI: 10.1016/0020-1383(93)90300-u.
14. Kovalainen S, Myllylä VV, Tolonen U, Hokkanen E. Recurrent subarachnoid haemorrhages in patient with Hageman factor deficiency. Lancet. 1979;12;1(8124):1035–6. DOI: 10.1016/s0140-6736(79)92792-2.
15. Moiz B., Sadiq M.W., Javed M.A., et al. Prolonged activated partial thromboplastin time secondary to factor XII deficiency in two surgical patients. Oxf Med Case Reports. 2021(3):omaa146. DOI: 10.1093/omcr/omaa146.
16. Vera C., Milana S., Radmila B., et al. Deficit F XII (Factor XII deficiency). Bilt Hematol Transfuz. 1984;12(2):59–63.
17. Lessiani G., Falco A., Nicolucci E., et al. Deep venous thrombosis and previous myocardial infarction in mild factor XII deficiency: a risk factor for both venous and arterial thrombosis. J Thromb Thrombolysis. 2009;27(3):348–51. DOI: 10.1007/s11239-008-0222-1.
18. Chaudhry L.A., El-Sadek W.Y.M., Chaudhry G.A., Al-Atawi F.E. Factor XII (Hageman Factor) Deficiency: a rare harbinger of life threatening complications. Pan Afr Med J. 2019;21;33:39. DOI: 10.11604/pamj.
19. Halbmayer W.M., Mannhalter C., Feichtinger C., et al. The prevalence of factor XII deficiency in 103 orally anticoagulated outpatients suffering from recurrent venous and/or arterial thromboembolism. Thromb Haemost. 1992;68(3):285–90.
20. Girolami A., Ferrari S., Cosi E., et al. Thrombotic events in severe FXII deficiency in comparison with unaffected family members during a long observation period. J Thromb Thrombolysis. 2019;47(3):481–5. DOI: 10.1007/s11239-019-01819-8.
21. Lämmle B., Wuillemin W.A., Huber I., et al. Thromboembolism and bleeding tendency in congenital factor XII deficiency--a study on 74 subjects from 14 Swiss families. Thromb Haemost. 1991;12;65(2):117–21.
22. Ozgu-Erdinc AS., Togrul C., Aktulay A., et all. Factor XII (Hageman) levels in women with recurrent pregnancy loss. J Pregnancy. 2014;2014:459192. DOI: 10.1155/2014/459192.
23. Girolami A., Zocca N., Girolami B., et al. Pregnancies and oral contraceptive therapy in severe (homozygons) FXII deficiency: a study in 12 patients and review of the literature. J Thromb Thrombolysis. 2004;18(3):209–12. DOI: 10.1007/s11239-005-0348-3.
24. Pauer H.U., Burfeind P., Köstering H., et al. Factor XII deficiency is strongly associated with primary recurrent abortions. Fertil Steril. 2003;80(3):590–4. DOI: 10.1016/s0015-0282(03)00788-x.

Информация об авторах

Яковлева Елена Владимировна*, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, гематолог клинико-диагностического отделения гематологии и нарушений гемостаза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: hemophilia2012@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6991-7437

Information about the authors

Elena V. Yakovleva*, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Clinical and Diagnostic Department of Hematology and Hemostasis Disorders, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: hemophilia2012@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6991-7437

Щемелева Екатерина Юрьевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории генной инженерии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: katya-parva@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2204-5368

Саломашкина Валентина Валерьевна, кандидат биологических наук, ведущий специалист лаборатории генной инженерии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: prodoljenie-banketa@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5669-3948

Пшеничникова Олеся Сергеевна, кандидат биологических наук, заведующая лабораторией генной инженерии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: pshenichnikovaolesya@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5752-8146

Селиванова Дарья Сергеевна, научный сотрудник лаборатории генной инженерии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dahin@list.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6043-6568

Мишина Олеся Сергеевна, лабораторный генетик лаборатории молекулярно-генетической диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: mishina.o@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4845-4701

Сурин Вадим Леонидович, старший научный сотрудник лаборатории генной инженерии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: vadsurin@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1890-4492

Зозуля Надежда Ивановна, доктор медицинских наук, заведующая клинико-диагностическим отделением гематологии и нарушений гемостаза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: zozulya.n@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7074-0926

Яструбинецкая Ольга Иосифовна, гематолог клинико-диагностического отделения гематологии и нарушений гемостаза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: yastrybinetskaya.o@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8986-7572

Ekaterina Yu. Shchemeleva, Cand. Sci. (Biol.), Researcher, Laboratory of Genetic Engineering, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: katya-parva@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2204-5368

Valentina V. Salomashkina, Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory of Genetic Engineering, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: prodoljenie-banketa@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5669-3948

Olesya S. Pshenichnikova, Cand. Sci. (Biol.), Head of Laboratory of Genetic Engineering, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: pshenichnikovaolesya@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5752-8146

Daria S. Selivanova, Researcher, Laboratory of Genetic Engineering, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: dahin@list.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6043-6568

Olesya S. Mishina, Laboratory Geneticist, Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: mishina.o@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4845-4701

Vadim L. Surin, Senior Researcher, Laboratory of Genetic Engineering, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: vadsurin@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1890-4492

Nadezhda I. Zozulya, Dr. Sci. (Med.), Head of Clinical and Diagnostic Department of Hematology and Hemostasis Disorders, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: zozulya.n@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7074-0926

Olga I. Yastrybinetskaya, Hematologist, Clinical and Diagnostic Department of Hematology and Hemostasis Disorders, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: yastrybinetskaya.o@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8986-7572

Мамлеева Светлана Юрьевна, заведующая экспресс-лабораторией отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: maml.s-yur@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1492-1735

Орел Елена Борисовна, руководитель группы патологии гемостаза централизованной клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: orel.e@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7932-7617

Суренков Алексей Алексеевич, врач централизованной клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: aleksei_surenkov@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2439-6559

Svetlana Yu. Mamleeva, Head of the Express-Laboratory, the Resuscitation and Intensive Care Department, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: maml.s-yur@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1492-1735

Elena B. Orel, Leader of the Hemostasis Pathology Group, Central Clinical Diagnostic Laboratory, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: orel.e@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7932-7617

Aleksei A. Surenkov, Physician, Central Clinical Diagnostic Laboratory, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: aleksei_surenkov@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2439-6559

*** Автор, ответственный за переписку**

*** Corresponding author**

Поступила: 10.07.2025
Принята к печати: 13.11.2025

Received 10 Jul 2025
Accepted 13 Nov 2025

https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-4-00-00

ИЗМЕНЕНИЯ В СИСТЕМЕ «ФАКТОР ФОН ВИЛЛЕБРАНДА – МЕТАЛЛОПРОТЕАЗА ADAMTS13» У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ, ПЕРЕНЕСШИХ МЕХАНИЧЕСКУЮ ТРОМБЭКСТРАКЦИЮ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ДЕФИЦИТА И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ИСХОДА

Беляева Е.Л.[1]*, Колосков А.В.[1], Токарева И.П.[1], Дюдин А.А.[1], Марченко В.Н.[2]

[1] СПб ГБУЗ «Городская больница № 26», 196247, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация
[2] ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Широкая распространенность острых форм сердечно-сосудистых заболеваний и высокая летальность от них обуславливает сохраняющийся интерес к механизмам тромбообразования и факторам, предшествующим возникновению тромбоза, особенно в артериальном русле.
Цель: оценить изменения количественных и качественных характеристик металлопротеазы ADAMTS13 и антигена фактора фон Виллебранда (von Willebrand Factor, vWF) у больных ишемическим инсультом (ИИ), перенесших механическую тромбэкстракцию, в зависимости от неврологического дефицита и функционального исхода заболевания.
Материалы и методы. В исследование включили 52 больных в возрасте 36–95 лет (медиана возраста — 72 года), получавших стационарное лечение в связи с ИИ, у которых при выполнении церебральной ангиографии был выявлен тромбоз интракраниальных отделов брахиоцефальных артерий с последующей механической тромбэкстракцией. У всех больных определяли антиген vWF, активность ADAMTS13, антиген ADAMTS13, антитела к ADAMTS13. Образцы венозной крови для исследования получали при поступлении в стационар, через 24 и 120 ч от момента госпитализации.
Результаты. Значения показателя vWF:Ag в группе больных ИИ, течение которого завершилось летальным исходом, при поступлении превышали верхнюю границу референсного интервала, однако статистически не отличались от значений показателя vWF:Ag в группе больных ИИ, исход которого был благоприятным (197,7 % [139,8–255,6] против 142,1 % [109,2–195,5], p = 0,071). Показатель vWF:Ag через 24 и 120 ч у больных, чья госпитализация завершилась летальным исходом, был значимо выше при сравнении с таковым у выздоровевших больных (236,1 % [201,6–288,6] и 345,6 % [331,7–382,1] против 185,2 % [135,1–205,8] и 198,4 % [149,9–256,4]; p = 0,005 и p = 0,001 соответственно). В группе больных ИИ тяжелой степени медиана показателя vWF:Ag через 120 ч от поступления оказалась значимо выше при сравнении с таковой в группе больных ИИ легкой и средней тяжести (291,7 % [199,7–363,2] против 187,4 % [130,5–250,9], p = 0,011). Значимых различий медиан количественных и качественных характеристик металлопротеазы ADAMTS13 между группами, сформированными в зависимости как от исхода заболевания, так и от тяжести неврологического дефицита, не выявлено (p > 0,05).
Заключение. Повышение vWF:Ag у больных с неблагоприятным исходом ИИ свидетельствует о дисфункции эндотелия и возможности реализации протромботической готовности. Поскольку наступление летального исхода сопровождало присоединение инфекционных осложнений, повышение vWF:Ag следует рассматривать как реакцию острофазового маркера. Значимые различия количественных и качественных показателей ADAMTS13 между группами больных с различным функциональным исходом и неврологическим дефицитом не выявлены.

Ключевые слова: активность ADAMTS13, антиген ADAMTS13, антитела к ADAMTS13, антиген фактора фон Виллебранда, ишемический инсульт
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа не имела спонсорской поддержки.

Для цитирования: Беляева Е.Л., Колосков А.В., Токарева И.П., Дюдин А.А., Марченко В.Н. Изменения в системе «фактор фон Виллебранда — металлопротеаза ADAMTS13» у больных ишемическим инсультом, перенесших механическую тромбэкстракцию, в зависимости от тяжести неврологического дефицита и функционального исхода. Гематология и трансфузиология. 2025; 70(4):521–529. https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-4-521-529

CHANGES IN THE “VON WILLEBRAND FACTOR–METALLOPROTEASE ADAMTS13 SYSTEM” IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE UNDERGOING MECHANICAL THROMBOEXTRACTION DEPENDING ON THE SEVERITY OF NEUROLOGICAL DEFICIENCY AND THE FUNCTIONAL OUTCOME

Beliaeva E.L.[1]*, Koloskov A.V.[1], Tokareva I.P.[1], Diudin A.D.[1], Marchenko V.N.[2]

[1] City Hospital No. 26, 196247, Saint Petersburg, Russian Federation

[2] Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 197022, Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. The high prevalence of acute cardiovascular diseases and the significant mortality associated with them sustain ongoing interest in the mechanisms of thrombus formation and the factors preceding thrombosis, particularly in the arterial bed.

Aim: to assess changes in the quantitative and qualitative characteristics of the metalloprotease ADAMTS13 and von Willebrand factor (vWF) antigen in patients with ischemic stroke (IS) who underwent mechanical thrombectomy, depending on the neurological deficit and functional outcome of the disease.

Materials and methods. The study included 52 patients aged 36 –95 years (median age 72 years) who received inpatient treatment for IS, in whom cerebral angiography revealed thrombosis of the intracranial segments of the brachiocephalic arteries followed by mechanical thrombectomy. All patients were tested for vWF antigen, ADAMTS13 activity, ADAMTS13 antigen, and antibodies to ADAMTS13. Venous blood samples for the study were obtained upon hospital admission, 24 hours, and 120 hours after hospitalization.

Results. The vWF:Ag values in the group of IS patients with a fatal outcome upon admission exceeded the upper limit of the reference interval but did not statistically differ from the vWF:Ag values in the group of IS patients with a favorable outcome (197.7 % [139.8–255.6] vs. 142.1 % [109.2–195.5], $p = 0.071$). The vWF:Ag levels at 24 hours and 120 hours in patients with a fatal hospitalization outcome were significantly higher compared to those in recovered patients (236.1 % [201.6–288.6] and 345.6 % [331.7–382.1] vs. 185.2 % [135.1–205.8] and 198.4 % [149.9–256.4]; $p = 0.005$ and $p = 0.001$, respectively). In the group of patients with severe IS, the median vWF:Ag level at 120 hours after admission was significantly higher compared to that in the group of patients with mild and moderate IS (291.7 % [199.7–363.2] vs. 187.4 % [130.5–250.9], $p = 0.011$). No significant differences in the medians of quantitative and qualitative characteristics of the ADAMTS13 metalloprotease were found between groups formed based on either disease outcome or severity of neurological deficit ($p > 0.05$).

Conclusion. Elevated vWF:Ag in patients with an unfavorable outcome of IS indicates endothelial dysfunction and the potential realization of a prothrombotic state. Since the fatal outcome was accompanied by infectious complications, the increase in vWF:Ag should be considered as a reaction of an acute-phase marker. No significant differences in the quantitative and qualitative indicators of ADAMTS13 were found between patient groups with different functional outcomes and neurological deficits.

Keywords: ADAMTS13 activity, ADAMTS13 antigen, antibodies to ADAMTS13, von Willebrand factor antigen, ischemic stroke

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

Financial disclosure: this work had no sponsorship.

For citation: Beliaeva E.L., Koloskov A.V., Tokareva I.P., Diudin A.D., Marchenko V.N. Changes in the "von Willebrand factor—metalloprotease ADAMTS13 system" in patients with ischemic stroke undergoing mechanical thromboextraction depending on the severity of neurological deficiency and the functional outcome. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2025; 70(4):521–529 (in Russian). https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-3-521-529

Введение

Артериальный тромбоз является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в мире. В связи с этим изучение факторов, предрасполагающих к его возникновению, и механизмов реализации тромботического события, остается актуальной проблемой. Среди всех причин смерти, по оценке ВОЗ, острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) занимают второе место, обусловливая около 11% всех случаев смерти [1]. В течение последних 5 лет в РФ регистрируется от 430 до 470 тысяч случаев инсульта в год, при этом госпитальная летальность варьирует от 17,6% (2022 г.) до 20,7% (2020 г.) [1]. По данным Федеральной службы государственной статистики, ОНМК является одной из основных причин смертности в стране, превышая смертность от инфаркта миокарда более чем в 2 раза [1]. ОНМК делятся на ишемические инсульты (ИИ) и геморрагические инсульты.

Причины возникновения ИИ разнообразны и могут быть классифицированы на различные подтипы в зависимости от этиологии с использованием классификации TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment): кардиоэмболический, атеротромботический и лакунарный [2]. Эндотелиальная дисфункция, роль которой не вызывает сомнения [3–6] в возникновении острых форм сердечно-сосудистых заболеваний, приводит к нарушению баланса в системе коагуляции: смещению точки гемостатического равновесия и реализации тромботического события [7]. Именно артериальный тромбоз выступает ключевым звеном патогенеза наиболее распространенных подтипов инсультов: кардиоэмболического и атеротромботического ИИ [8]. Вместе с тем такие параметры, как тяжесть ИИ, выраженность неврологического дефицита, функциональный исход заболевания, зависят от обширности зоны поражения, ее локализации, обусловленными бассейном артерии, где произошел тромбоз [9]. Функциональные и неврологические нарушения оценивают с помощью шкалы ИИ Национального института здравоохранения (NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale) [10]. Шкала NIHSS получила широкое распространение и активно применяется как эффективный инструмент для оценки тяжести ИИ, прогнозирования результатов его лечения и исходов [11, 12].

В последние десятилетия гемостаз рассматривается как многофакторный процесс со сложной системой взаимодействия компонентов и их регуляции [13]. Особый интерес представляет изучение функционирования системы гемостаза в свете изменяющихся подходов и трансформации взглядов на традиционную модель каскадного запуска коагуляции в пользу концепции баланса факторов гемостаза с системой многокомпонентного ее регулирования. Наступление события при подобной концепции должно сопровождаться наличием локальных факторов, приводящих к смещению точки гемостатического равновесия [14, 15].

Изучение системы гемостаза в разрезе ее ключевой составляющей «фактор фон Виллебранда (von Willebrand Factor, vWF) — металлопротеаза ADAMTS13» осуществляется авторами на примере различных клинических моделей [14, 15]. Дисбаланс в плазме крови в виде низкой активности металлопротеазы ADAMTS13 и высокой концентрации vWF может предрасполагать к сердечно-сосудистым заболеваниям, в частности к острому инфаркту миокарда и ИИ. Количественная и качественная оценка изменений в системе «vWF — металлопротеаза ADAMTS13» позволяет судить о происходящих событиях в системе гемостаза [16, 17].

Цель исследования — провести сопоставление изменений в системе «vWF — металлопротеаза ADAMTS13 (vWF — ADAMTS13)» у больных ИИ, перенесших механическую тромбэкстракцию, со степенью неврологического дефицита и функциональными исходами заболевания.

Материалы и методы

Исследование выполнено с 7.04.2021 по 24.03.2022 на базе Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городская больница № 26». В исследование включили 52 больных в возрасте 36–95 лет (медиана возраста — 72 года), получавших стационарное лечение в связи с ИИ, у которых при выполнении церебральной ангиографии был выявлен тромбоз интракраниальных отделов брахиоцефальных артерий с последующей механической тромбэкстракцией. Данная клиническая модель была выбрана исходя из положения о максимальной объективизации диагноза и факта состоявшегося тромботического события. При включении в исследование все больные подписали добровольное информированное согласие. Получено положительное заключение локального этического комитета СПб ГБУЗ «Городская больница № 26» (протокол № 2 от 25.02.2021).

Диагноз ИИ был установлен на основании общепринятых клинических и лабораторно-инструментальных критериев, изложенных в клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых» [18]. Для исключения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) выполняли исследования назофарингеальных мазков методом полимеразной цепной реакции. Критериями исключения, помимо выявления у больных COVID-19, были указание в анамнезе на ранее перенесенные тромбозы, кровотечения, которые требовали обращения за медицинской помощью, наличие злокачественных новообразований и системных заболеваний соединительной ткани.

У всех больных, включенных в исследование, производили забор образцов крови в 3 точках. Точка 1 — венозная кровь, полученная при выполнении церебральной ангиографии. Точки 2 и 3 — венозная кровь, полученная через 24 и 120 ч от момента выполнения церебральной ангиографии. Для исследования образец крови в объеме 5 мл забирали из кубитальной вены в вакутейнер с цитратом натрия в концентрации 3,2 %. Полученный образец сразу центрифугировали в течение 10 мин при скорости 3000 оборотов в минуту (центрифуга лабораторная «BeckmanCoulter»). Полученную плазму аликвотировали и замораживали при температуре –20 °C два образца по 1,0 мл.

Для исследования антигена vWF (vWF:Ag) использовали тест-системы «INNOVANCE» («Siemens», Германия) для анализатора «CS-2000» («Sysmex», Япония). Для исследования антигена ADAMTS13 (ADAMTS13:Ag), активности ADAMTS13 (ADAMTS13:AC) и антител к ADAMTS13 (ADAMTS13:AB) использовали тест-системы «TECHNOZYM» и «Technoclon» (TechnocloneGmbH, Австрия) для анализатора. Тесты выполняли на анализаторе «Infinite®F50» (Tecan, Великобритания). Референсные интервалы, установленные производителями тест систем: vWF:Ag — 50–160 %; ADAMTS13:Ag — 0,5–1,41 МЕ/мл; ADAMTS13:AC — 0,4–1,3 МЕ/мл; ADAMTS13:AB — 0,1–11,9 МЕ/мл — отрицательный диапазон; 12–15 МЕ/мл — пограничный диапазон; свыше 15 МЕ/мл — положительный диапазон.

Функциональные и неврологические нарушения документировали в каждой временной точке с использованием модифицированной шкалы Рэнкина (mRS) [19], шкалы NIHSS [10] и шкалы комы Глазго [20]. В зависимости от суммы баллов по шкале NIHSS определяли тяжесть инсульта: 1–4 балла — легкая степень, 5–15 баллов — средняя степень, 16–42 балла — тяжелая степень [10]. В зависимости от исхода заболевания все больные были разделены на 2 группы: 1-я группа — «летальный исход», 2-я группа — «выздоровление». В первую группу вошли 14 больных в возрасте от 40 до 85 лет (медиана возраста — 77 лет): 6 мужчин (42,9 %) и 8 женщин (57,1 %), чья госпитализация завершилась летальным исходом. В данной группе кардиоэмболический и атеротромботический типы ИИ распределились в равных долях: у 7 больных — кардиоэмболический ИИ и у 7 больных — атеротромботический ИИ. У 7 больных зафиксировано наличие нарушений ритма по типу фибрилляции предсердий, у 5 больных был сахарный диабет. Причиной летального исхода, наступившего через в среднем через 27,2 дня от момента госпитализации (длительность стационарного лечения составила 6–123 койко-дня), явились, помимо отека и дислокации головного мозга, присоединение гнойно-септических осложнений у 13 (92,9 %) больных.

Вторую группу составили 38 больных ИИ, чье нахождение в стационаре закончилось выздоровлением: 16 мужчин (42,1 %) и 22 женщины (57,9 %) в возрасте от 36 до 95 лет (медиана 70 лет). Длительность госпитализации составила 25,2 койко-дня (5–85 койко-дней). В данной группе у 15 больных был кардиоэмболический подтип ИИ (39,5 %), у 23 больных — атеротромботический (60,5 %). Сахарный диабет был у 6 больных. Фибрилляция предсердий — у 15 (39,5 %) больных.

В зависимости от тяжести неврологического дефицита все больные также были разделены на 2 группы. Первую группу составили 28 больных, состояние которых было расценено как легкое либо средней тяжести, в возрасте от 36 до 86 лет (медиана возраста — 71 год): 13 мужчин (46,4 %) и 15 женщин (53,6 %). Во вторую группу включили 24 больных с умеренно-тяжелым и тяжелым инсультом: 9 мужчин (37,5 %) и 15 женщин (62,5 %) в возрасте от 55 до 95 лет (медиана возраста — 73,5 года).

Статистический анализ. Проверку нормальности распределения вероятности количественных признаков осуществляли с помощью критерия Шапиро — Уилка. Для оценки значимости различий между группами использовали *U*-критерий Манна — Уитни. Для оценки значимости различий зависимых выборок использовали критерий знаков для парных выборок. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Данные в тексте и таблицах представлены в виде медианы и межквартильного диапазона.

Результаты

Значения показателя vWF:Ag в группе больных ИИ, течение которого завершилось летальным исходом, при поступлении (точка 1) превышали верхнюю границу референсного интервала, однако статистически не отличались от значений показателя vWF:Ag в группе больных ИИ, исход которого был благоприятным (табл. 1). Показатель vWF:Ag в 2 и 3 точках исследования, т.е. через 24 и 120 ч, у больных, чья госпитализация завершилась летальным исходом, был значимо выше при сравнении с таковым у выздоровевших больных (236,1 % [201,6–288,6] и 345,6 % [331,7–382,1] против 185,2 % [135,1–205,8] и 198,4 % [149,9–256,4]; p = 0,005 и p = 0,001 соответственно).

При проведении анализа показателей системы «vWF — ADAMTS13» в зависимости от неврологического дефицита выявлено, что медиана показателя vWF:Ag в исследуемых группах при поступлении находилась в пределах референсных значений, а через 24 и 120 ч превышала таковые. В группе больных ИИ тяжелой степени медиана показателя vWF:Ag в 3 точке исследования оказалась значимо выше при сравнении с таковой в группе больных с ИИ легкой и средней тяжести (291,7 [199,7–363,2] % против 187,4 [130,5–250,9] % соответственно, p = 0,011).

В таблицах 2, 3 и 4 представлены результаты изучаемых качественных и количественных характеристик ADAMTS13 (ADAMTS:Ag, ADAMTS13:AC и ADAMTS13:AB) в исследуемых группах. Статистически значимых различий медиан показателей ADAMTS:Ag, ADAMTS:AC и ADAMTS:AB между группами, сформированными в зависимости как от исхода заболевания, так и от тяжести неврологического дефицита, выявлено не было. Значения показателя ADAMTS:Ag в исследуемых группах больных определяли в рамках референсного диапазона (табл. 2).

Таблица 1. Сравнение показателей vWF:Ag в группах больных ИИ, сформированных в зависимости от функционального исхода и неврологического дефицита
Table 1. *Comparison of vWF:Ag in groups of patients with IS formed depending on the functional outcome and the severity of neurological deficiency*

Группы больных *Groups of patients*	vWF:Ag		
	Точка 1 / *Point 1*	Точка 2 / *Point 2*	Точка 3 / *Point 3*
Больные с летальным исходом *Patients with lethal outcome* ***n* = 14**	197,7 % [139,8–255,6]	236,1 % [201,6–288,6]	345,6 % [331,7–382,1]
Больные с выздоровлением *Patients with recovery* ***n* = 38**	142,1 % [109,2–195,5]	185,2 % [135,1–205,8]	198,4 % [149,9–256,4]
p	0,071	0,005	0,001
Больные ИИ легкой и средней тяжести *Patients with mild and moderate stroke* ***n* = 28**	146,1 % [110,7–200,2]	185,2 % [137,4–203,2]	187,4 % [130,5–250,9]
Больные ИИ тяжелой степени *Patients with severe stroke* ***n* = 24**	147,1 % [125,5–248,5]	208,8 % [149,6–261,4]	291,7 % [199,7–363,2]
p	0,446	0,055	0,011

Таблица 2. Сравнение показателей ADAMTS:Ag в группах больных ИИ, сформированных в зависимости от функционального исхода и неврологического дефицита
Table 2. *Comparison of ADAMTS:Ag in groups of patients with IS formed depending on the functional outcome and the severity of neurological deficiency*

Группы больных *Groups of patients*	ADAMTS:Ag		
	Точка 1 / *Point 1*	Точка 2 / *Point 2*	Точка 3 / *Point 3*
Больные с летальным исходом *Patients with lethal outcome* ***n* = 14**	0,92 МЕ/мл [0,74–1,06]	1,02 МЕ/мл [0,81–1,13]	0,95 МЕ/мл [0,78–1,02]
Больные с выздоровлением *Patients with recovery* ***n* = 38**	1,00 МЕ/мл [0,73–1,12]	0,96 МЕ/мл [0,77–1,12]	0,99 МЕ/мл [0,81–1,14]
P	0,733	0,489	0,261
Больные ИИ легкой и средней тяжести *Patients with mild and moderate stroke* ***n* = 28**	0,95 МЕ/мл [0,71–1,10]	0,98 МЕ/мл [0,76–1,10]	0,99 МЕ/мл [0,82–1,09]
Больные ИИ тяжелой степени *Patients with severe stroke* ***n* = 24**	1,02 МЕ/мл [0,79–1,11]	0,98 МЕ/мл [0,83–1,13]	0,95 МЕ/мл [0,78–1,09]
P	0,620	0,575	0,934

Таблица 3. Сравнение показателей ADAMTS:AC в группах больных ИИ, сформированных в зависимости от функционального исхода и неврологического дефицита
Table 3. *Comparison of ADAMTS:AC in groups of patients with IS formed depending on the functional outcome and the severity of neurological deficiency*

Группы больных *Groups of patients*	ADAMTS:AC		
	Точка 1 / *Point 1*	Точка 2 / *Point 2*	Точка 3 / *Point 3*
Больные с летальным исходом *Patients with lethal outcome* ***n* = 14**	1,44 МЕ/мл [1,27–1,59]	1,34 МЕ/мл [1,22–1,58]	1,35 МЕ/мл [1,07–1,48]
Больные с выздоровлением *Patients with recovery* ***n* = 38**	1,47 МЕ/мл [1,25–1,68]	1,51 МЕ/мл [1,27–1,69]	1,50 МЕ/мл [1,34–1,69]
p	1,000	0,317	0,114
Больные ИИ легкой и средней тяжести *Patients with mild and moderate stroke* ***n* = 28**	1,44 МЕ/мл [1,05–1,60]	1,49 МЕ/мл [1,22–1,65]	1,44 МЕ/мл [1,23–1,55]
Больные ИИ тяжелой степени *Patients with severe stroke* ***n* = 24**	1,52 МЕ/мл [1,39–1,67]	1,42 МЕ/мл [1,27–1,73]	1,52 МЕ/мл [1,33–1,72]
p	0,114	0,601	0,118

Таблица 4. Сравнение показателей ADAMTS:AB в группах больных ИИ, сформированных в зависимости от функционального исхода и неврологического дефицита
Table 4. *Comparison of ADAMTS: AB in groups of patients with IS formed depending on the functional outcome and the severity of neurological deficiency*

Группы больных *Groups of patients*	ADAMTS:AB		
	Точка 1 / *Point 1*	Точка 2 / *Point 2*	Точка 3 / *Point 3*
Больные с летальным исходом *Patients with lethal outcome* ***n* = 14**	3,28 МЕ/мл [1,90–5,12]	2,92 МЕ/мл [1,34–5,93]	4,34 МЕ/мл [3,10–6,42]
Больные с выздоровлением *Patients with recovery* ***n* = 38**	2,64 МЕ/мл [1,56–5,20]	2,55 МЕ/мл [1,54–4,78]	3,58 МЕ/мл [1,87–5,26]
P	0,427	0,942	0,381
Больные ИИ легкой и средней тяжести *Patients with mild and moderate stroke* ***n* = 28**	2,64 МЕ/мл [1,67–4,75]	2,30 МЕ/мл [1,57–4,86]	3,58 МЕ/мл [2,24–5,05]
Больные ИИ тяжелой степени *Patients with severe stroke* ***n* = 24**	3,16 МЕ/мл [1,53–5,97]	2,68 МЕ/мл [1,43–4,89]	4,03 МЕ/мл [1,61–5,84]
P	0,435	0,869	0,934

Активность ADAMTS13 у всех больных ИИ, независимо от функционального исхода и тяжести неврологического дефицита, находилась в пределах верхнего квартиля либо превышала верхнюю границу референсного интервала. (табл. 3).

При сравнении ADAMTS:AC в группах больных, сформированных в зависимости от исхода заболевания, достоверных различий не выявлено (табл. 3). Вместе с тем медиана значения показателя в группе выздоровевших больных превышала референсный интервал во всех точках исследования. В группе больных с неблагоприятным исходом медиана ADAMTS:AC при поступлении была выше референсного интервала, а в последующем возвращалась в его границы.

При сравнении групп больных с различной тяжестью ИИ не было обнаружено различий в медиане показателя активности ADAMTS:13. Вместе с тем во всех точках исследования медиана значения показателя превышала референсный диапазон. Значения показателя антител к ADAMTS13 во всех группах больных определялись в рамках границ отрицательного референсного диапазона. Различий между группами также выявлено не было (табл. 4).

Обсуждение

При проведении исследования у всех больных ИИ, которым была выполнена механическая тромбэкстракция, получены данные, свидетельствующие о повышении медианы показателя vWF:Ag, зарегистрированного при поступлении в стационар. В группе больных ИИ, в которой был зарегистрирован летальный исход, через 24 и 120 ч наблюдался дальнейший рост показателя vWF:Ag, который превысил референсный интервал более чем в 2 раза и был значимо выше при сравнении с таковым у выздоровевших больных. Подобная закономерность наблюдалась и при сравнении групп больных ИИ тяжелой степени с группой больных ИИ легкой и средней тяжести.

Об аналогичных результатах в своей работе сообщили V. Prochazka и соавторы [21]. У больных ИИ, перенесших механическую тромбэкстракцию, с худшим клиническим исходом наблюдалось значительное повышение vWF. Сравнение показателя vWF в плазме и при гистологическом исследовании компонентов извлеченных тромбов показало, что повышение vWF в плазме коррелировало с увеличением содержания vWF в эмболических тромбах. При этом количественные и качественные показатели ADAMTS13 не имели значимых отличий между группами больных с различным функциональным исходом и неврологическим дефицитом. Хотя отдельными исследователями [22] сообщается о том, что сниженная концентрация ADAMTS13 может быть независимым предиктором безуспешной реканализации, в настоящем исследовании показатель ADAMTS:Ag определялся в рамках референсных значений вне независимости от диапазона и функционального исхода.

Выявленное повышение vWF:Ag у больных с неблагоприятным исходом заболевания может свидетельствовать в пользу выраженной дисфункции эндотелия в данной группе и, возможно, реализации протромботической готовности. Вместе с тем, принимая во внимание, что наступление летального исхода сопровождало присоединение инфекционных осложнений, возможно предположить, что повышение vWF:Ag следует рассматривать как реакцию острофазового маркера.

Литература

1. Игнатьева В.И., Вознюк И.А., Шамалов Н.А. и др. Социально-экономическое бремя инсульта в Российской Федерации. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2023;123(8-2):5–15. DOI: 10.17116/jnevro20231230825.

2. Adams Jr H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J., et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke. 1993;24(1):35–41. DOI: 10.1161/01.STR.24.1.35.

3. Tuttolomondo A., Daidone M., Pinto A. Endothelial dysfunction and inflammation in ischemic stroke pathogenesis. Curr Pharma Des. 2020;26(34):4209–19. DOI: 10.2174/1381612826666200417154126.

4. Kleeberg A., Luft T., Golkowski D., Purrucker J.C. Endothelial dysfunction in acute ischemic stroke: a review. J Neurol. 2025;272(2):143. DOI: 10.1007/s00415-025-12888-6.

5. Zuchi C., Tritto I., Carluccio E., et al. Role of endothelial dysfunction in heart failure. Heart Fail Rev. 2020;25(1):21–30. DOI: 10.1007/s10741-019-09881-3.

6. Marti C.N., Gheorghiade M., Kalogeropoulos A.P., et al. Endothelial dysfunction, arterial stiffness, and heart failure. J Am Coll Cardiol. 2012;60(16):145569. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.11.082.

7. Blum A., Vaispapir V., Keinan-Boker L., et al. Endothelial dysfunction and procoagulant activity in acute ischemic stroke. J Vasc Intervent Neurol. 2012;5(1):33–9.

8. Hacke W., Del Zoppo G.J., Harker L.A. Thrombosis and Cerebrovascular Disease. New Trends in Diagnosis and Management of Stroke. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. 1987. P. 59–74. DOI: 10.1007/978-3-642-72996-6_4.

9. Yassi N., Churilov L., Campbell B.C., et al. The association between lesion location and functional outcome after ischemic stroke. Int J Stroke. 2015;10(8):1270–6. DOI: 10.1111/ijs.12537.

10. Brott T., Adams Jr H.P., Olinger C.P., et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. Stroke. 1989;20(7):864–70. DOI: 10.1161/01.STR.20.7.864.

11. Muir K.W., Weir C.J., Murray G.D., et al. Comparison of neurological scales and scoring systems for acute stroke prognosis. Stroke. 1996;27(10):1817–20. DOI: 10.1161/01.STR.27.10.1817.

12. De Haan R., Horn J., Limburg M., et al. A comparison of five stroke scales with measures of disability, handicap, and quality of life. Stroke. 1993;24(8):1178–81. DOI: 10.1161/01.STR.24.8.1178.

References

1. Ignatieva V.I., Voznyuk I.A., Shamalov N.A., et al. Socio-economic burden of stroke in the Russian Federation. Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova. Spetsvypuski. 2023;123(8-2):5–15 (In Russian). DOI: 10.17116/jnevro20231230825.

2. Adams Jr H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J., et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke. 1993;24(1):35–41. DOI: 10.1161/01.STR.24.1.35.

3. Tuttolomondo A., Daidone M., Pinto A. Endothelial dysfunction and inflammation in ischemic stroke pathogenesis. Curr Pharma Des. 2020;26(34):4209–19. DOI: 10.2174/1381612826666200417154126.

4. Kleeberg A., Luft T., Golkowski D., Purrucker J.C. Endothelial dysfunction in acute ischemic stroke: a review. J Neurol. 2025;272(2):143. DOI: 10.1007/s00415-025-12888-6.

5. Zuchi C., Tritto I., Carluccio E., et al. Role of endothelial dysfunction in heart failure. Heart Fail Rev. 2020;25(1):21–30. DOI: 10.1007/s10741-019-09881-3.

6. Marti C.N., Gheorghiade M., Kalogeropoulos A.P., et al. Endothelial dysfunction, arterial stiffness, and heart failure. J Am Coll Cardiol. 2012;60(16):1455–69. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.11.082.

7. Blum A., Vaispapir V., Keinan-Boker L., et al. Endothelial dysfunction and procoagulant activity in acute ischemic stroke. J Vasc Interv Neurol. 2012;5(1):33–9.

8. Hacke W., Del Zoppo G.J., Harker L.A. Thrombosis and Cerebrovascular Disease. New Trends in Diagnosis and Management of Stroke. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. 1987. P. 59–74. DOI: 10.1007/978-3-642-72996-6_4.

9. Yassi N., Churilov L., Campbell B.C., et al. The association between lesion location and functional outcome after ischemic stroke. Int J Stroke. 2015;10(8):1270–6. DOI: 10.1111/ijs.12537.

10. Brott T., Adams Jr H.P., Olinger C.P., et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. Stroke. 1989;20(7):864–70. DOI: 10.1161/01.STR.20.7.864.

11. Muir K.W., Weir C.J., Murray G.D., et al. Comparison of neurological scales and scoring systems for acute stroke prognosis. Stroke. 1996;27(10):1817–20. DOI: 10.1161/01.STR.27.10.1817.

12. De Haan R., Horn J., Limburg M., et al. A comparison of five stroke scales with measures of disability, handicap, and quality of life. Stroke. 1993;24(8):1178–81. DOI: 10.1161/01.STR.24.8.1178.

13. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. Издание 3-е. М.: Ньюдиамед, 2008. 292 с.
14. Колосков А.В., Мангушло А.А., Беляева Е.Л. и др. Изменения активности металлопротеазы ADAMTS13 и антигена фактора фон Виллебранда у больных острым коронарным синдромом. Гематология и трансфузиология. 2022;67(2):160–70. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-2-160-170.
15. Беляева Е.Л., Колосков А.В., Гуткин И.М. и др. Сравнение количественных и качественных характеристик системы «фактор фон Виллебранда — металлопротеаза ADAMTS13» у больных острым инфарктом миокарда и ишемическим инсультом. Гематология и трансфузиология. 2022;67(3):367–76. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-367-376.
16. Crawley J.T.B., Lane D.A., Woodward M., et al. Evidence that high von Willebrand factor and low ADAMTS-13 levels independently increase the risk of a non-fatal heart attack. J Thromb Haemost. 2008;6(4):583–8. DOI: 10.1111/j.15 387836.2008.02902.x.
17. Sonneveld M.A.H., de Maat M.P.M., Portegies M.L.P., et al. Low ADAMTS13 activity is associated with an increased risk of ischemic stroke. Blood. 2015;126(25):2739–46. DOI: 10.1182/blood-2015-05-643338.
18. Акжигитов Р.Г., Алекян Б.Г., Алферова В.В. и др. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых: Клинические рекомендации. 2021. 181 с. URL: https://apicr.minzdrav.gov.ru/api.ashx?op=GetClinrecPdf&id=171_2
19. van Swieten J.C., Koudstaal P.J., Visser M.C., et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. Stroke. 1988;19(5):604–7. DOI: 10.1161/01.STR.19.5.604.
20. Teasdale G., Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. Lancet. 1974;304(7872):81–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(74)91639-0.
21. Prochazka V., Jonszta T., Czerny D., et al. The role of von Willebrand factor, ADAMTS13, and cerebral artery thrombus composition in patient outcome following mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke. Med Sci Monit. 2018;24:3929. DOI: 10.12659/MSM.908441.
22. Bustamante A., Ning M., Garcia-Berrocoso T., et al. Usefulness of ADAMTS13 to predict response to recanalization therapies in acute ischemic stroke. Neurology. 2018;90(12):e995–1004. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005162.

13. Barkagan Z.S., Momot A.P. Diagnosis and controlled therapy of hemostasis disorders. 3rd edition. Moscow: Newdiamed, 2008. 292 p. (In Russian).
14. Koloskov A.V., Mangushlo A.A., Beliaeva E.L., et al. Changes in the activity of metalloprotease ADAMTS13 antigen von Willebrand factor in patients with acute coronary syndrome. Gematologiya I Transfusiologiya. 2022;67(2):160–70 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-2-160-170.
15. Beliaeva E.L., Koloskov A.V., Gutkin I.M., et al. Comparison of quantitative and qualitative characteristics of the system von Willebrand factor — metalloprotease ADAMTS13 in patients with acute myocardial infarction and ischemic stroke. Gematologiya I Transfusiologiya. 2022;67(3):367–76 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-367-376.
16. Crawley J.T.B., Lane D.A., Woodward M., et al. Evidence that high von Willebrand factor and low ADAMTS-13 levels independently increase the risk of a non-fatal heart attack. J Thromb Haemost. 2008;6(4):583–8. DOI: 10.1111/j.15 387836.2008.02902.x.
17. Sonneveld M.A.H., de Maat M.P.M., Portegies M.L.P., et al. Low ADAMTS13 activity is associated with an increased risk of ischemic stroke. Blood. 2015;126(25):2739–46. DOI: 10.1182/blood-2015-05-643338.
18. Akzhigitov R.G., Alekyan B.G., Alferova V.V., et al. Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults: Clinical recommendations. 2021. 181 p. (In Russian). https://apicr.minzdrav.gov.ru/api.ashx?op=GetClinrecPdf&id=171_2
19. van Swieten J.C., Koudstaal P.J., Visser M.C., et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. Stroke. 1988;19(5):604–7. DOI: 10.1161/01.STR.19.5.604.
20. Teasdale G., Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. Lancet. 1974;304(7872):81–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(74)91639-0.
21. Prochazka V., Jonszta T., Czerny D., et al. The role of von Willebrand factor, ADAMTS13, and cerebral artery thrombus composition in patient outcome following mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke. Med Sci Monit. 2018;24:3929. DOI: 10.12659/MSM.908441.
22. Bustamante A., Ning M., Garcia-Berrocoso T., et al. Usefulness of ADAMTS13 to predict response to recanalization therapies in acute ischemic stroke. Neurology. 2018;90(12):e995–1004. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005162.

Информация об авторах

Беляева Елена Леонидовна*, кандидат медицинских наук, доцент, заместитель главного врача по медицинской части СПб ГБУЗ «Городская больница № 26»,
e-mail: t7363783@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5406-8965

Колосков Андрей Викторович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по качеству оказания медицинской помощи СПб ГБУЗ «Городская больница № 26»,
e-mail: avkoloskov@inbox.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5249-4255

Токарева Илана Петровна, заведующая отделом контроля качества медицинской помощи СПб ГБУЗ «Городская больница № 26»,
e-mail: ilanatokareva@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8835-8661

Information about the authors

Elena L. Beliaeva*, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Deputy Chief Physician for Medical Affairs, City Hospital No. 26,
e-mail: t7363783@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5406-8965

Andrei V. Koloskov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Chief Physician for Quality of Medical Care, City Hospital No. 26,
e-mail: avkoloskov@inbox.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5249-4255

Ilana P. Tokareva, Head of the Department of Quality Control of Medical Care, City Hospital No. 26,
e-mail: ilanatokareva@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8835-8661

Дюдин Антон Андреевич, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения СПб ГБУЗ «Городская больница № 26»,
e-mail: vismyt@inbox.ru
ORCID: https://orcid.org/0009-0008-4944-4485

Марченко Валерий Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Республики Северная Осетия (Алания), профессор кафедры госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: marchvn@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2440-7222

* Автор, ответственный за переписку
Поступила: 11.05.2025
Принята к печати: 13.11.2025

Anton A. Diudin, Head of the Department of Reanimation and Intensive Care for patients with acute cerebral circulation disorders, City Hospital No. 26,
e-mail: vismyt@inbox.ru
ORCID: https://orcid.org/0009-0008-4944-4485

Valerii N. Marchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Republic of North Ossetia-Alania, Professor of the Department of Hospital Therapy, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation,
e-mail: marchvn@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2440-7222

* Corresponding author
Received 11 May 2025
Accepted 13 Nov 2025

https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-4-530-541

ПЕРВИЧНАЯ ЛИМФОМА БЕРКИТТА ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Балаянц В.А.[1]*, Королева Д.А.[1], Ковригина А.М.[1,2], Звонков Е.Е.[1], Киселев Е.О.[3], Обухова Т.Н.[1], Яцык Г.А.[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, 119991, г. Москва, Российская Федерация
[3] ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» ДЗМ, 125284, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Лимфома Беркитта — агрессивная В-клеточная лимфома, характеризующаяся патоморфологическими, иммунофенотипическими и цитогенетическими признаками, являющимися основными критериями ее диагностики. Лимфома Беркитта с изолированным поражением центральной нервной системы (ЦНС) — крайне редко встречающаяся нозологическая форма первичной лимфомы ЦНС. Малое количество наблюдений в литературе не позволяет определить основные клинические, рентгенологические и возрастные особенности данной лимфомы, а также стандартизировать тактику терапии больных первичной лимфомой Беркитта ЦНС.

Цель — представить клиническое наблюдение больного первичной лимфомой Беркитта ЦНС с поражением правого полушария мозжечка и ствола мозга со сдавлением полости четвертого желудочка.

Основные сведения. Диагноз был установлен на основании патоморфологического и иммуногистохимического исследования удаленного новообразования четвертого желудочка и был подтвержден исследованием флуоресцентной *in situ* гибридизацией с использованием ДНК-зонда MYC gene break apart detection dual-colore probe, в результате которого была обнаружена классическая транслокация с вовлечением гена *MYC/8q24*. Больному были проведены 4 курса химиотерапии по программе «ЛБ-М-04», по окончании которых был достигнут регресс новообразования.

Ключевые слова: первичная лимфома центральной нервной системы, лимфома Беркитта, первичная лимфома Беркитта центральной нервной системы

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа не имела спонсорской поддержки.

Для цитирования: Балаянц В.А., Королева Д.А., Ковригина А.М., Звонков Е.Е., Киселев Е.О., Обухова Т.Н., Яцык Г.А. Первичная лимфома Беркитта центральной нервной системы: клиническое наблюдение и обзор литературы. Гематология и трансфузиология. 2025; 70(4):530–541. https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-4-530-541

PRIMARY CENTRAL NERVOUS SYSTEM BURKITT LYMPHOMA: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Balayants V.A.[1]*, Koroleva D.A.[1], Kovrigina A.M.[1,2], Zvonkov E.E.[1], Kiselev E.O.[3], Obukhova T.N.[1], Yatsyk G.A.[1]

[1] National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation
[2] IM Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russian Federation
[3] Moscow Botkin Multidisciplinary Scientific-Clinical Center, Department of Health of the City of Moscow, Russian Federation, 125284, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Burkitt lymphoma is an aggressive B-cell lymphoma characterized by pathomorphological, immunophenotypic, and cytogenetic features that are the main criteria for its diagnosis. Burkitt lymphoma with isolated involvement of the central nervous system (CNS) is an extremely rare nosological form of primary lymphoma of the central nervous system. The small number of observations in the literature does not allow us to fully determine the main clinical, radiological and age-related features of this lymphoma, as well as standardize the treatment tactics for patients with primary Burkitt lymphoma of the central nervous system.
Aim: to present a clinical case of a patient with primary Burkitt lymphoma of the CNS with damage to the right hemisphere of the cerebellum and brainstem with compression of the cavity of the fourth ventricle.
Main findings. The diagnosis was established based on the basis of pathomorphological and immunohistochemical examination of the removed neoplasm of the fourth ventricle and was confirmed by in situ fluorescence hybridization using the DNA probe MYC gene break apart detection dual-color probe, which revealed a classical translocation involving the *MYC/8q24* gene. The patient underwent 4 courses of chemotherapy under the LB-M-04 program, at the end of which a regression of the neoplasm was achieved.

Keywords: primary central nervous system lymphoma, Burkitt's lymphoma, primary Burkitt's lymphoma of the central nervous system
Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.
Financial disclosure: the study had no sponsorship.
For citation: Balayants V.A., Koroleva D.A., Kovrigina A.M., Zvonkov E.E., Kiselev E.O., Obukhova T.N., Yatsyk G.A. Primary central nervous system Burkitt lymphoma: Case report and literature review. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2025; 70(4):530–541 (in Russian). https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-4-530-541

Введение

Первичная лимфома центральной нервной системы (ПЛЦНС) — редкая экстранодальная агрессивная неходжкинская лимфома, вовлекающая структуры центральной нервной системы (ЦНС), в частности головной мозг, спинной мозг, желудочки мозга, спинномозговую жидкость, оболочки мозга и пространства между оболочками, в отсутствие системных проявлений [1–4]. Более 90% случаев ПЛЦНС приходятся на диффузные В-крупноклеточные лимфомы (ДВККЛ), которые наиболее часто имеют негерминальный (non-GCB) иммунофенотип [1–3]. К другим, менее распространенным лимфомам с изолированным поражением ЦНС, относят индолентные В-клеточные лимфомы, лимфому из клеток мантии, плазмобластную лимфому и периферические Т-клеточные лимфомы [5]. Поражение ЦНС при лимфоме Беркитта проявляется как часть системного заболевания в виде нейролейкемии, которую диагностируют с частотой от 5 до 40%, и является неблагоприятным прогностическим фактором. Изолированное первичное поражение вещества головного мозга при лимфоме Беркитта является исключительно редким событием и составляет всего лишь 3–5% от всех случаев ПЛЦНС [1–3]. За период с 1976 по 2025 г. в литературе опубликовано всего 42 наблюдения больных первичной лимфомой Беркитта ЦНС (ПЛБЦНС) (табл. 1).

Таблица 1. Описанные случаи первичной лимфомы Беркитта ЦНС
Table 1. *Cases of described primary Burkitt lymphoma of the central nervous system*

Авторы *Authors*	Год *Year*	Возраст *Age*	Пол *Sex*	Локализация *Localization*
M.P. Valsamis и др. [6] *M.P. Valsamis et al. [6]*	**1976**	**6 мес.** *6 months*	**М** *M*	**Левая теменная доля, височные доли, с вовлечением внутрибрюшных и парааортальных лимфатических узлов** *Left parietal lobe, temporal lobes, with involvement of intra-abdominal and para-aortic lymph nodes*
H.H.A. Gawish и др. [7] *H.H.A. Gawish et al. [7]*	**1976**	**8 лет** *8 years*	**М** *M*	**Левая лобная доля** *Left frontal lobe*
D. Giromini и др. [8] *D. Giromini et al. [8]*	**1981**	**11 лет** *11 years*	**М** *M*	**Левая теменно-затылочная область** *Left parieto-occipital region*
K. Hegedüs и др. [9] *K. Hegedüs et al. [9]*	**1984**	**50 лет** *50 years*	**Ж** *F*	**Правая теменная доля** *Right parietal lobe*
H. Kobayashi и др. [10] *H. Kobayashi et al. [10]*	**1984**	**55 лет** *55 years*	**Ж** *F*	**Правая теменно-височная зона** *Right parietal-temporal zone*
C.H. Piu и др. [11] *C.H. Piu et al. [11]*	**1985**	**6 лет** *6 years*	**М** *M*	**Эпидуральное поражение с компрессией спинного мозга Th2–Th5** *Epidural lesion with spinal cord compression Th2–Th5*
C.H. Piu и др. [11] *C.H. Piu et al. [11]*	**1985**	**7 лет** *7 years*	**М** *M*	**Эпидуральное поражение с компрессией спинного мозга C7–Th4** *Epidural lesion with spinal cord compression C7–Th4*
C.H. Piu и др. [11] *C.H. Piu et al. [11]*	**1985**	**12 лет** *12 years*	**М** *M*	**Эпидуральное поражение с компрессией спинного мозга Th7–Th12** *Epidural lesion with compression of the spinal cord Th7–Th12*
C.H. Piu и др. [11] *C.H. Piu et al. [11]*	**1985**	**14 лет** *14 years*	**Ж** *F*	**Эпидуральное поражение с компрессией спинного мозга L5–S1** *Epidural lesion with spinal cord compression L5–S1*
T. Mizugami и др. [12] *T. Mizugami et al. [12]*	**1987**	**6 лет** *6 years*	**М** *M*	**Эпидуральное поражениеTh10** *Epidural lesion Th10*
T. Mizugami и др. [12] *T. Mizugami et al. [12]*	**1987**	**5 лет** *5 years*	**М** *M*	**Эпидуральное поражение L2–L3** *Epidural lesion L2–L3*
T. Mizugami и др. [12] *T. Mizugami et al. [12]*	**1987**	**7 лет** *7 years*	**Ж** *F*	**Эпидуральное поражение с компрессией спинного мозга Th11** *Epidural lesion with spinal cord compression Th11*
M. Shigemori и др. [13] *M. Shigemori et al. [13]*	**1991**	**49 лет** *49 years*	**Ж** *F*	**Левая лобная доля** *Left frontal lobe*
I.H. Tekkök и др. [14] *I.H. Tekkök et al. [14]*	**1991**	**5 лет** *5 years*	**М** *M*	**Турецкое седло, параселлярная зона, клиновидная кость** *Sella turcica, parasellar area, sphenoid bone*
A.Toren и др. [15] *A.Toren et al. [15]*	**1994**	**6 лет** *6 years*	**Ж** *F*	**Спинномозговая жидкость** *Cerebrospinal fluid*
E. Spath-Schwalbe и др. [16] *E. Spath-Schwalbe et al. [16]*	**1999**	**40 лет** *40 years*	**М** *M*	**Мозжечок и мост** *Мозжечок и мост*
J. Mora, N. Wollner [17]	**1999**	**18 лет** *18 years*	**М** *M*	**Эпидуральное поражение с компрессией спинного мозга Th11** *Epidural lesion with spinal cord compression Th11*
J. Mora, N. Wollner [17]	**1999**	**9 лет** *9 years*	**М** *M*	**Эпидуральное поражение Th9–Th11** *Epidural lesion Th9–Th11*
A. Wilkening и др. [18] *A. Wilkening et al. [18]*	**2001**	**43 года** *43 years*	**Ж** *F*	**Эпидуральное поражение L2–L3 с прорастанием твердой мозговой оболочки и вовлечением конского хвоста** *Epidural lesion L2–L3 with dura mater invasion and cauda equina involvement*
A. Monabati и др. [19] *A. Monabati et al. [19]*	**2002**	**49 лет** *49 years*	**Ж** *F*	**Правая теменная доля** *Right parietal lobe*
M.F. Daley и др. [20] *M.F. Daley et al. [20]*	**2003**	**13 лет** *13 years*	**Ж** *F*	**Эпидуральное поражение L1–L2** *Epidural lesion L1–L2*
B.B. Shehu [21]	**2003**	**8 лет** *8 years*	**М** *M*	**Левая височная доля, правая орбита** *Left temporal lobe, right orbit*
T.A. Huisman и др. [22] *T.A. Huisman et al. [22]*	**2003**	**12 лет** *12 years*	**М** *M*	**Правый пещеристый синус, верхушка глазницы, опухолевая масса в средостении** *Right cavernous sinus, orbital apex, bulky in the mediastinum*
T.W. Abel и др. [23] *T.W. Abel et al. [23]*	**2006**	**50 лет** *50 years*	**М** *M*	**Правый зрительный бугор** *Right optic thalamus*

Таблица 1. Продолжение
Table 1. *Continued*

Авторы *Authors*	Год *Year*	Возраст *Age*	Пол *Sex*	Локализация *Localization*
P.L. Gobbato и др. [24] *P.L. Gobbato et al. [24]*	**2006**	**38 лет** *38 years*	**М** *M*	**Мозговые оболочки с прорастанием субдурального пространства правой лобно-теменно-височной области** *Meninges with invasion of the subdural space of the right frontal-parietal-temporal region*
D. Kozakova и др. [25] *D. Kozakova et al. [25]*	**2008**	**60 лет** *60 years*	**Ж** *F*	**Турецкое седло, гипофиз** *Sella turcica, pituitary gland*
Y. Gu и др. [26] *Y. Gu et al. [26]*	**2010**	**75 лет** *75 years*	**Ж** *F*	**Левый боковой желудочек, третий желудочек** *Left lateral ventricle, third ventricle*
M. Takasu и др. [27] *M. Takasu et al. [27]*	**2010**	**71 год** *71 years*	**М** *M*	**Гипоталамус, третий желудочек** *Hypothalamus, third ventricle*
L. Jiang и др. [28] *L. Jiang et al. [28]*	**2011**	**14 лет** *14 years*	**М** *M*	**Правый боковой желудочек** *Right lateral ventricle*
T. Lim и др. [29] *T. Lim et al. [29]*	**2011**	**43 года** *43 years*	**Ж** *F*	**Продолговатый мозг, спинномозговая жидкость** *Medulla oblongata, cerebrospinal fluid*
A. Akhaddar и др. [30] *A. Akhaddar et al. [30]*	**2012**	**13 лет** *13 years*	**Ж** *F*	**Твердая оболочка правой височной доли, правый пещеристый синус, правая верхнечелюстная пазуха, решетчатая пазуха, клиновидная пазуха** *Dura mater of the right temporal lobe, right cavernous sinus, right maxillary sinus, ethmoid sinus, sphenoid sinus*
L. Jiang и др. [31] *L. Jiang et al. [31]*	**2012**	**69 лет** *69 years*	**М** *M*	**Правая теменная доля, правая затылочная доля, шейные сегменты спинного мозга, конский хвост, спинномозговая жидкость** *Right parietal lobe, right occipital lobe, cervical segments of the spinal cord, cauda equina, cerebrospinal fluid*
J.H. Yoon и др. [32] *J.H. Yoon et al. [32]*	**2012**	**10 лет** *10 years*	**М** *M*	**Супраселлярная зона, мозжечок, третий желудочек, спинномозговая жидкость** *Right parietal lobe, right occipital lobe, cervical segments of the spinal cord, cauda equina, cerebrospinal fluid*
J.H. Yoon и др. [32] *J.H. Yoon et al. [32]*	**2012**	**2 года** *2 years*	**М** *M*	**Турецкое седло, клиновидная кость, орбиты, спинномозговая жидкость** *Sella turcica, sphenoid bone, orbits, cerebrospinal fluid*
A. Alabdulsalam и др. [33] *A. Alabdulsalam et al. [33]*	**2014**	**18 лет** *18 years*	**М** *M*	**Четвертый желудочек** *Fourth ventricle*
K. Bower и др. [34] *K. Bower et al. [34]*	**2018**	**55 лет** *55 years*	**М** *M*	**Супраселлярная зона, гипоталамус, правый боковой желудочек** *Suprasellar area, hypothalamus, right lateral ventricle*
P.A. Patel и др. [35] *P.A. Patel et al. [35]*	**2019**	**7 лет** *7 years*	**М** *M*	**Массивная опухолевая масса (bulky) в средней черепной ямке** *Massive tumor mass (bulky) in the middle cranial fossa*
A. Miraclin и др. [36] *A. Miraclin et al. [36]*	**2021**	**25 лет** *25 years*	**Ж** *F*	**Левая ножка мозга, средний мозг, левая внутренняя капсула, мост, ножки мозжечка и левая лобная доля** *Left cerebral peduncle, midbrain, left internal capsule, pons, cerebellar peduncles and left frontal lobe*
S.M. Bahashwan и др. [37] *S.M. Bahashwan et al. [37]*	**2022**	**65 лет** *65 years*	**М** *M*	**Левый боковой желудочек** *Left lateral ventricle*
B.S. Srichawla [38]	**2022**	**69 лет** *69 years*	**М** *M*	**Эпидуральное поражение со стенозом спинномозгового канала L2–L5, опухолевая масса в грудной клетке Th5–Th6, подмышечные лимфатические узлы** *Epidural lesion with spinal canal stenosis L2–L5, tumor mass in the chest Th5–Th6, axillary lymph nodes*
D.J. Soyland и др. [39] *D.J. Soyland et al. [39]*	**2022**	**3 года** *3 years*	**М** *M*	**Эпидуральное поражение Th5–Th10 с компрессией спинного мозга** *Epidural lesion of Th5–Th 10 with spinal cord compression*
A.H. Alghamdi и др. [40] *A.H. Alghamdi et al. [40]*	**2024**	**4 года** *4 years*	**М** *M*	**Височные доли, лобные доли, пещеристые синусы, околоносовые пазухи, орбиты** *Temporal lobes, frontal lobes, cavernous sinuses, paranasal sinuses, orbits*

Во всех представленных клинических наблюдениях ведущим проявлением заболевания являлась неврологическая симптоматика, обусловленная локализацией новообразования. Малое число наблюдений не позволяет достоверно высказаться о наличии специфических анатомических областей поражения, а также преобладающей возрастной группе при ПЛБЦНС. Учитывая редкость заболевания, в настоящее время не существует рекомендаций по тактике терапии больных ПЛБЦНС. В литературе описано применение хирургической тактики с последующей лучевой терапией и в комбинации с различными программами химиотерапии (ХТ). Среди программ ХТ в большинстве случаев использовали подходы с включением метотрексата в разных дозах.

Клиническое наблюдение

У больного К. первые признаки заболевания появились в январе 2025 г. в возрасте 21 года в виде приступов интенсивных головных болей, сопровождавшихся тошной, рвотой, повышением артериального давления до 150/90 мм рт. ст., выпадением полей зрения, нарушением координации движений и походки. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга в правой гемисфере мозжечка было выявлено объемное образование неправильной формы размерами 22×15 мм с бугристыми контурами, с зоной перифокального отека вокруг, с интенсивным гомогенным накоплением контрастного вещества. С целью верификации диагноза в марте 2025 г. больному было выполнено микрохирургическое удаление новообразования четвертого желудочка и по результатам гистологического исследования установлен диагноз В-клеточной лимфомы. В апреле 2025 г. больной был госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. При проведении повторной МРТ головного мозга с внутривенным контрастным усилением на фоне постоперационных изменений определялось новообразование дольчатой структуры с достаточно гомогенным усилением МР-сигнала, распространявшееся на правое полушарие мозжечка, мост, продолговатый мозг с компрессией правой половины четвертого желудочка, размерами 32×21×38 мм (рис. 1).

Для оценки распространенности процесса больному была выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства, МРТ органов малого таза, трепанобиопсия костного мозга, по результатам которых данных за наличие опухолевого процесса в других локализациях не получено. По результатам цитологического исследования спинномозговой жидкости (СМЖ) цитоз составлял 8,4 кл/мкл, белок 1,03 г/л. По данным иммунофенотипирования клеток СМЖ опухолевой популяции не выявлено. При морфологическом исследовании новообразования четвертого желудочка было установлено, что опухоль представлена диффузным инфильтратом из мономорфных лимфоидных клеток среднего размера с бластной структурой хроматина. Обнаруживались многочисленные фигуры митозов, морфологические признаки апоптоза, а также многочисленные разрозненно расположенные макрофаги, фагоцитировавшие апоптотические тельца, формировавшие характерную картину «звездного неба» (рис. 2).

При иммуногистохимическом исследовании клетки опухолевого инфильтрата мономорфно экспрессировали CD20, CD10, BCL-6, в части клеток отмечалась фокальная крайне слабая экспрессия BCL-2. Отмечалась мономорфная интенсивная экспрессия белка c-Myc, что свидетельствовало в пользу реаранжировки гена

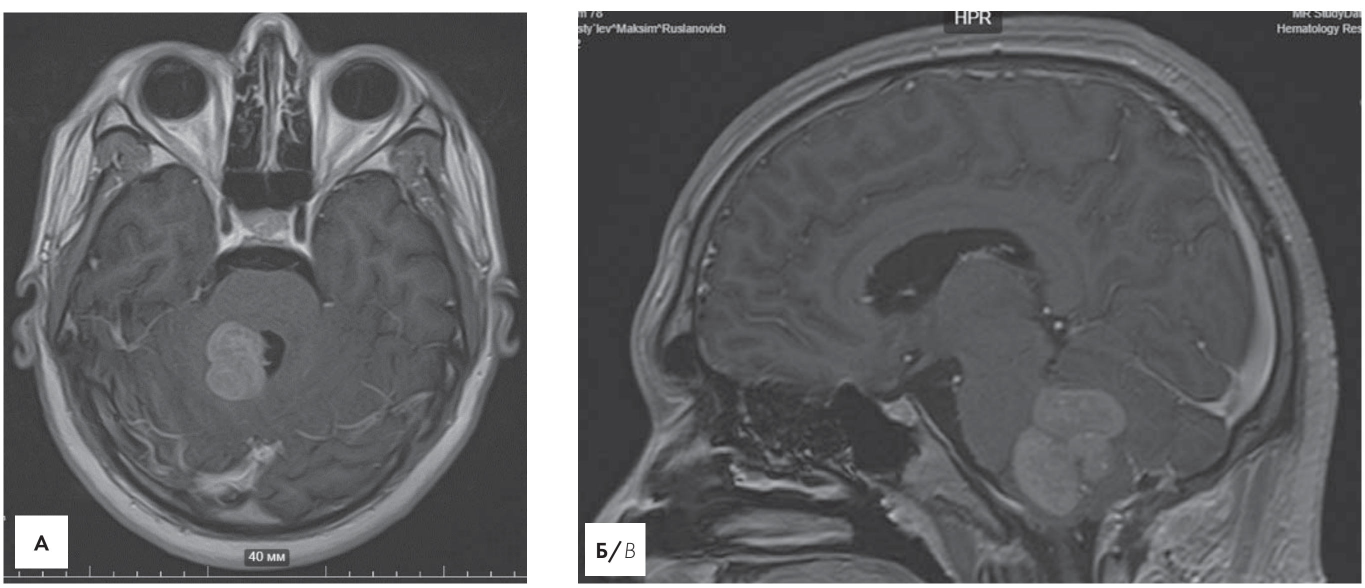


Рисунок 1. МР-томограммы, Т1-ВИ с внутривенным контрастным усилением, аксиальная (А), сагиттальная (Б) проекции. На МР-томограммах визуализируется объемное новообразование, распространяющееся на правое полушарие мозжечка и ствол, сдавливающее полость четвертого желудочка

Figure 1. *MRI scans, T1-weighted image with intravenous contrast enhancement, axial (A), sagittal (B) projections. MRI scans show a volumetric neoplasm extending to the right cerebellar hemisphere and brainstem, compressing the cavity of the fourth ventricle*

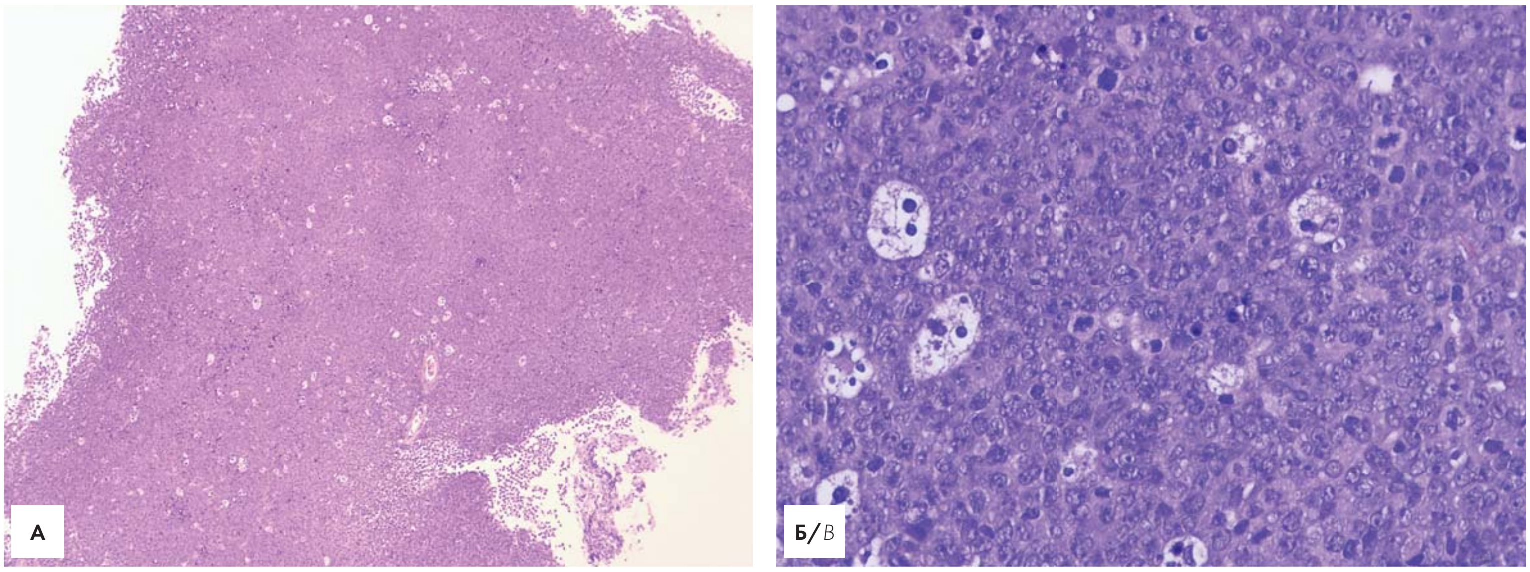


Рисунок 2. Морфологическая картина биоптата новообразования четвертого желудочка. Окраска гематоксилином и эозином. А — новообразование представлено диффузным лимфоидным инфильтратом, ×50. Б — клетки лимфоидного инфильтрата имеют бластную структуру хроматина; отмечаются многочисленные фигуры митозов и морфологические признаки апоптоза с формированием картины «звездного неба», ×400

Figure 2. *Morphology of a biopsy specimen of a neoplasm of the fourth ventricle. H&E stain. A — the neoplasm is represented by a diffuse lymphoid infiltrate, ×50. B — the cells of the lymphoid infiltrate have a blastic chromatin structure; numerous mitotic figures and morphological signs of apoptosis with the formation of a "starry sky" pattern are noted, ×400*

MYC. Мелкие Т-клетки ($CD3^+$) малочисленны. Индекс пролиферативной активности Ki-67 превышал 95%. При реакции с антителами к белку p53 (clone D-07) на фоне гетерогенной по интенсивности экспрессии в большей части опухолевых клеток определялась гиперэкспрессия белка p53 менее чем в 5% опухолевых клеток при полуколичественной оценке, что соответствовало «дикому типу» белка p53. При проведении хромогенной *in situ* гибридизации с зондами к малым РНК ВЭБ (CISHEBER) клетки лимфоидного инфильтрата были EBER-негативны (рис. 3).

На срезах с парафинового блока было проведено исследование флуоресцентной *in situ* гибридизации (Fluorescence *in situ* hybridization, FISH) с использованием ДНК-зонда MYC gene break apart detection dual-colore probe (Wuhan HealthCare Biotechnology), по результатам которого выявлена транслокация с вовлечением локуса гена *MYC*/8q24. Данная транслокация с вовлечением гена *MYC* и локусов тяжелых/легких цепей иммуноглобулинов (*IGH, IGK, IGL*) является характерной для лимфомы Беркитта. Транслокации с вовлечением локусов генов *BCL6*/3q27 и *BCL2*/18q21 не обнаружены.

Таким образом, по результатам гистологического и иммуногистохимического исследований, с учетом инструментальных данных (изолированное поражение ЦНС), а также обнаруженной при FISH-исследовании реаранжировки гена *MYC*, больному был установлен диагноз: ПЛБЦНС.

С апреля 2025 по май 2025 г. больному были проведены 2 курса ХТ по протоколу «ЛБ-М-04» (блоки А и С) с увеличением дозы метотрексата до 3,5 г/м$^{2.}$ В межкурсовом интервале после 2-го курса ХТ состояние больного осложнилось появлением неврологического дефицита в виде развития симптомов неполной триады Хакима — Адамса (мнестические нарушения, апраксия ходьбы), интенсивных головных болей, распирающего характера, эпизодами рвоты. По данным МРТ головного мозга было диагностировано развитие внутренней окклюзионной гидроцефалии, сопровождавшееся отеком головного мозга (рис. 4).

Больной был переведен в нейрохирургический стационар, где в июне 2025 г. ему было выполнено вентрикуло-перитонеальное шунтирование системой среднего давления «Codman Integra». После нейрохирургического вмешательства был отмечен регресс гидроцефалии и неврологических симптомов. В период с июня по июль 2025 г. больному было проведено еще 2 курса ХТ по программе «ЛБ-М-04» (блоки А и В). По результатам контрольной МРТ головного мозга от июля 2025 г. отмечен полный регресс новообразования, резидуальное усиление МР-сигнала размерами 6×12 мм (рис. 5).

В настоящее время у больного сохраняется полная ремиссия заболевания при сроке наблюдения 3 месяца после окончания лечения.

Обсуждение

ПЛЦНС остаются сложной задачей для исследователей ввиду низкой частоты встречаемости, недостатка знаний о патогенезе, ввиду отсутствия адекватных экспериментальных моделей для изучения патобиологических процессов. Еще одним фактором, выделяющим данную нозологическую группу из других экстранодальных лимфом, является особенность иммунопривилегированного органа-мишени. ЦНС является иммунопривилегированным органом, лишенным типичной лимфатической дренажной системы, поэтому существование первичной лимфомы, ограниченной

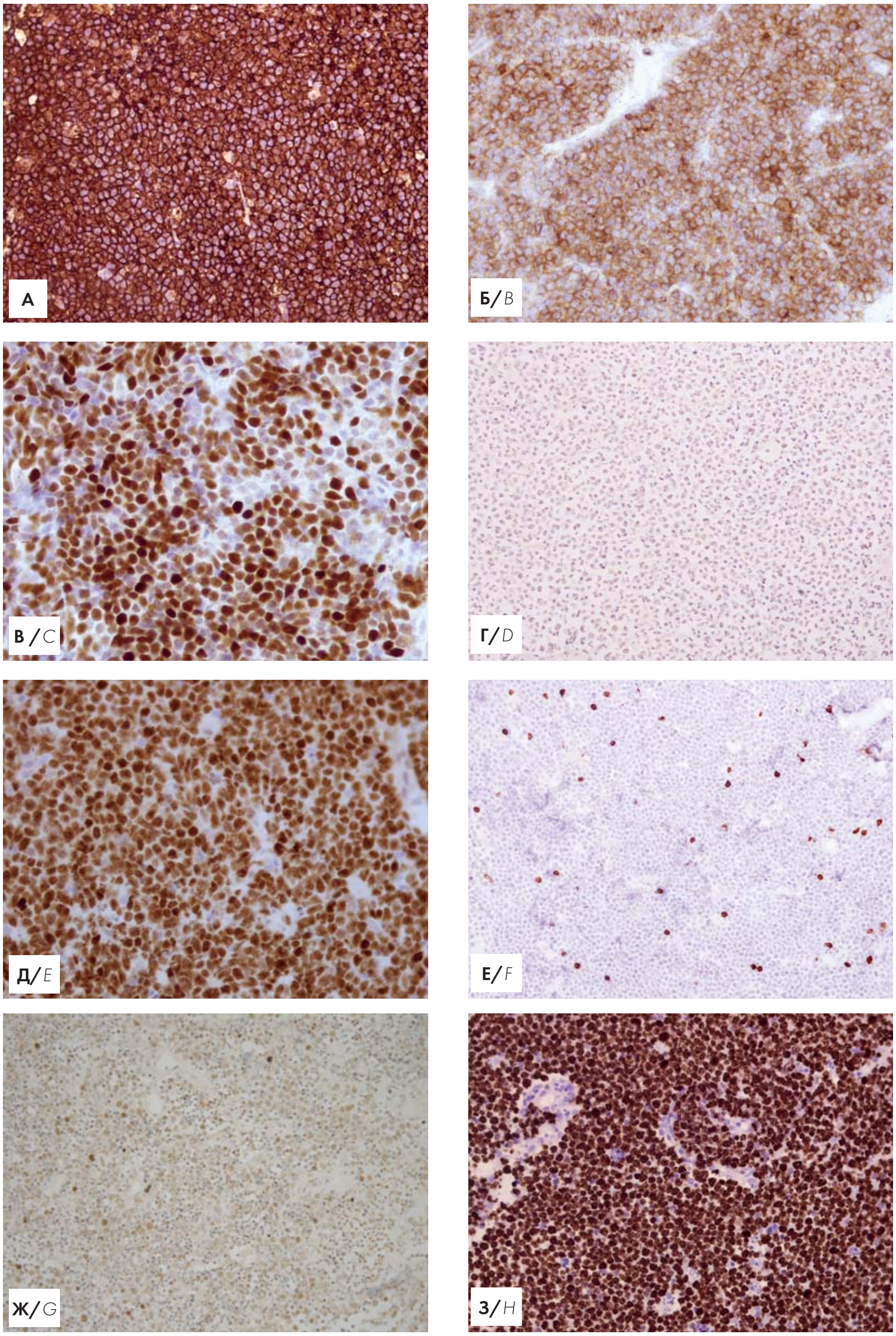


Рисунок 3. Иммуногистохимическая характеристика опухолевого инфильтрата: А — экспрессия опухолевыми клетками CD20, иммуноферментный метод, ×200; Б — мономорфная экспрессия опухолевыми клетками маркера фолликулярной дифференцировки CD10, иммуноферментный метод, ×400; В — мономорфная экспрессия опухолевыми клетками маркера фолликулярной дифференцировки BCL-6, иммуноферментный метод, ×400; Г — опухолевые клетки EBER-негативны, CISH EBER, ×200; Д — мономорфная интенсивная экспрессия белка c-Myc в более чем 80% опухолевых клеток, что свидетельствует в пользу реаранжировки MYC, иммуноферментный метод, ×400; Е — крайне немногочисленные мелкие Т-клетки (CD3⁺), рассеянные среди опухолевого инфильтрата, иммуноферментный метод, ×200; Ж — реакция с антителами к p53 (DO-7): гетерогенная, преимущественно слабая ядерная реакция в части опухолевых клеток, присутствуют единичные клетки с гиперэкспрессией — характеристика «дикого типа белка p53, иммуноферментный метод, ×200; З — индекс пролиферативной активности Ki-67 превышает 95%, иммуноферментный метод, ×200

Figure 3. Immunohistochemical characteristics of tumor infiltrate: A — expression of CD20 by tumor cells, immunoassay, ×200; B — monomorphic expression of the follicular differentiation marker CD10 by tumor cells, immunoassay, ×400; C — monomorphic expression of the follicular differentiation marker BCL-6 by tumor cells, immunoassay, ×400; D — tumor cells are EBER-negative, chromogenic in situ hybridization with probes to EBV non-coding RNAs, ×200; E — intense expression of c-Myc protein in more than 80% of tumor cells, which is an immunohistochemical sign of MYC gene rearrangement, immunoassay, ×400; F — single small T cells (CD3⁺) scattered among the tumor infiltrate, immunoassay, ×200; G — wild-type p53 protein expressed in tumor infiltrate, immunoassay, ×200; H — Ki-67 proliferation index exceeds 95%, immunoassay, ×200

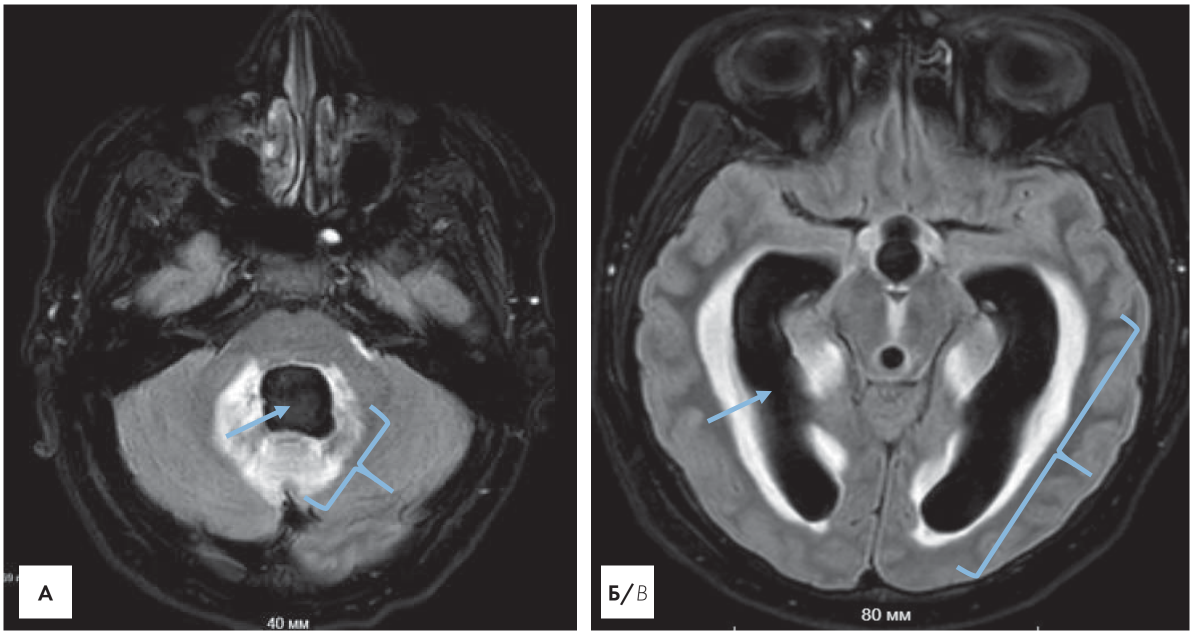


Рисунок 4. Окклюзионная гидроцефалия. МР-томограммы Т2 — FLAIR, аксиальная проекция: А — расширение полости 4 желудочка (стрелка) с отеком прилежащего вещества мозжечка (скобка); Б — расширение задних рогов боковых желудочков (стрелка) с отеком прилежащего вещества больших полушарий (скобка)

Figure 4. *Occlusive hydrocephalus. MRI scans T2-FLAIR, axial projection: A — dilation of the cavity of the 4th ventricle (arrow) with edema of the adjacent cerebellar substance (bracket); B — dilation of the posterior horns of the lateral ventricles (arrow) with edema of the adjacent tissue of the cerebral hemispheres (bracket)*

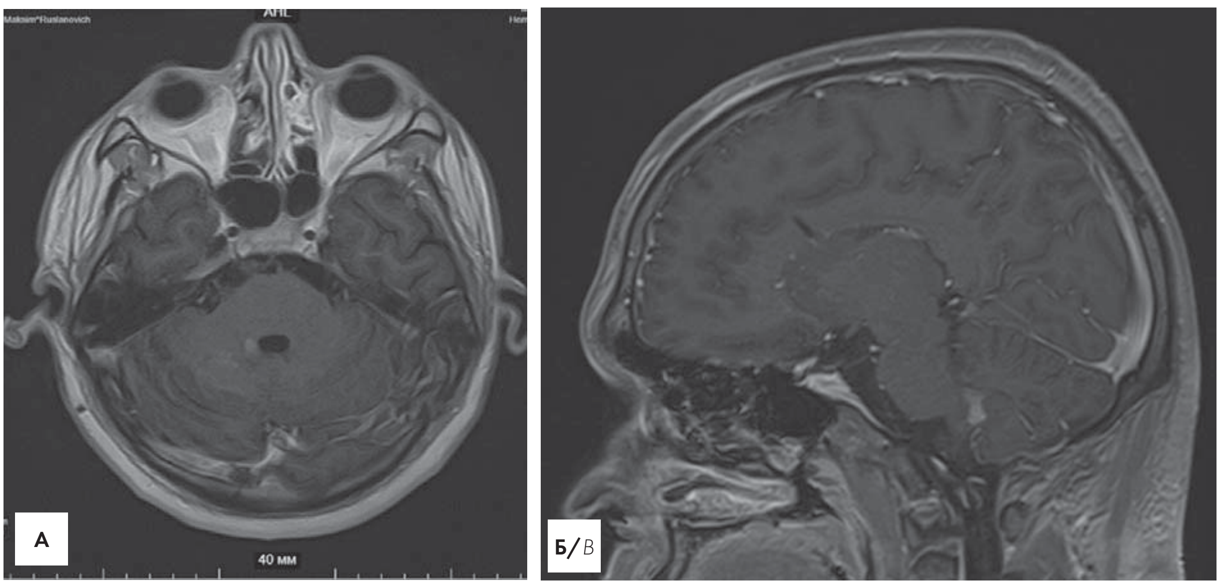


Рисунок 5. Контрольные МР-томограммы, Т1-ВИ с внутривенным контрастным усилением, аксиальная (А), сагиттальная (Б) проекции, после проведения блоковой терапии. На МР-томограммах визуализируется резидуальное усиление МР-сигнала от ранее определяемого инфратенториального новообразования, без тенденции к увеличению в размерах

Figure 5. *Control MRI scans, T1-weighted image with intravenous contrast enhancement, axial (A), sagittal (B) projections, after block therapy. MRI scans show residual enhancement of the MR signal from a previously identified infratentorial neoplasm, without a tendency to increase in size*

ЦНС, вызывает вопросы о происхождении заболевания. В литературе высказываются предположения о происхождении первичных опухолевых В-клеток в структурах ЦНС.

Одна из концепций сформировалась на основе результатов полноэкзомного секвенирования наиболее распространенной нозологической формы среди ПЛЦНС — ДВККЛ и подразумевает трансформацию реактивных В-клеток в опухолевые клетки непосредственно в ЦНС. По мнению исследователей [41], В-клетки могут быть привлечены в ЦНС в ходе иммунной реакции в ответ на инфекционный или аутоиммунный антиген и сохраняться в течение длительного периода. В сформированном очаге хронического воспаления начинают накапливаться мутации в генах, кодирующих белки-медиаторы активации NF-κB сигнального пути, что приводит к его активации с последующей пролиферацией опухолевых клеток. Наиболее частой является мутация L265P в домене Toll/IL1 цитозольного адаптера белка миелоидной дифференцировки первичного ответа *MYD88*, выявляемой более чем в 50 % случаев. Менее частые активирующие мутации, затрагивающие путь NF-κB, включают мутации гена *CARD11* (член семейства доменов рекрутирования каспаз 11), которые были обнаружены у 16 % больных [41–43]. Соматические мутации, затрагивающие ген *TNFAIP3* (белок 3, индуцируемый фактором некроза опухоли α), были выявлены у 3–15 % больных [43]. Данная гипотеза косвенно подтверждается клиническими наблюдениями, в которых сообщается о предшествовавших лимфоме воспалительных и демиелинизирующих заболеваниях ЦНС [44, 45].

Еще одним признаком, обнаруживаемым в биопсийных образцах первичной ДВККЛ ЦНС, является выраженная реактивная Т-клеточная инфильтрация, зачастую с формированием периваскулярных очаговых скоплений. Наиболее вероятно, что формирование такого «богатого иммунными клетками» реактивного микроокружения происходит за счет рекрутирования и перепрограммирования иммунных клеток посредством синтеза ряда цитокинов и хемокинов (интерлейкины-4, -10, CCL2 и др.) и привлечения в зону роста опухоли регуляторных Т-клеток [46]. Вместе с тем в вышеупомянутых случаях ДВККЛ с предшествующими воспалительными процессами в ЦНС в иммунной инфильтрации преобладают именно Т-клетки. Не исключено, что в части случаев первичной ДВККЛ ЦНС выраженное реактивное микроокружение сформировалось именно благодаря ранее протекавшим иммуновоспалительным процессам.

Совершенно иной точки зрения придерживаются исследователи, которые предполагают, что В-клетки могут подвергаться трансформации вне ЦНС и затем проникать в ЦНС, чтобы найти подходящую нишу для развития. В основе данной концепции лежит идея о циркулирующем пуле стволовых опухолевых клеток, которые могут быть источниками развития лимфом. При развитии лимфомы из клеток мантии классическая транслокация t (11;14) (q13; q32) с вовлечением генов тяжелых цепей иммуноглобулинов (*IGH*) и гена *CCND1* возникает на этапе костномозговой дифференцировки вследствие нарушений рекомбинации генов иммуноглобулинов и вовлечением локусов гена *CCND1*. Однако при наличии общей транслокации благодаря разным патогенетическим механизмам могут развиваться совершенно различные по биологии и клиническому течению подтипы лимфомы.

Наиболее распространенным подтипом является классическая (нодальная) лимфома из клеток мантии, развивающаяся на этапе пре-В-клетки/наивной В-клетки, не пройдя этап соматических гипермутаций в герминативном центре фолликула. Данный подтип лимфомы характеризуется более агрессивным клиническим течением и нодальным поражением [47].

Второй подтип, лейкемическая (ненодальная) лимфома из клеток мантии, развивается из В-клеток памяти. После формирования t (11;14) (q13; q32) на этапе костномозговой дифференцировки опухолевые стволовые клетки устремляются в герминативный центр фолликула, приобретая соматические гипермутации генов тяжелых цепей иммуноглобулинов [47]. Данный подтип лимфомы из клеток мантии характеризуется вовлечением экстранодальных анатомических областей, одним из которых, вероятно, является ЦНС.

При фолликулярной лимфоме характерной транслокацией является t (14;18) (q32; q21) с вовлечением протоонкогена BCL2 и регуляторных последовательностей локуса тяжелой цепи иммуноглобулина (IGH), обнаруживаемой примерно у 65–90 % больных данной лимфомой [48] и формирующейся на костномозговом этапе дифференцировки в пре-В-клетках. При этом t (14;18)-позитивные лимфоидные клетки обнаруживаются у 30–60 % здоровых людей [49]. При исследовании популяций t (14;18)-позитивных лимфоидных клеток у здоровых людей с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и проточной цитометрии было установлено, что частота встречаемости t (14;18) в В-клетках памяти была значительно выше, чем в наивных В-клетках. Эти данные свидетельствуют о том, что при приобретении t (14;18) дифференцировка В-клеток-предшественниц не останавливается и продолжается в герминативном центре фолликула, при этом данные клетки-предшественницы способны беспрепятственно покидать герминативный центр и заселять вторичные органы [50, 51].

Напротив, спорадическая лимфома Беркитта происходит из В-клеток темной зоны зародышевого центра фолликула, которые приобретают соматические гипермутации в генах тяжелых цепей иммуноглобулина с приобретением транслокаций с вовлечением генов тяжелых цепей иммуноглобулинов и гена MYC в герминативном центре фолликула [52].

ПЛЦНС, включая лимфому Беркитта, могут возникать в результате попадания циркулирующей стволовой опухолевой клетки, покинувшей лимфоидный фолликул с перестроенными генами цепей иммуноглобулинов и протоонкогенами (*BCL2*, *CCND*1 или *MYC*).

Примечательно, что характер реактивного микроокружения при лимфоме Беркитта кардинально отличается от микроокружения в первичной ДВККЛ ЦНС. Т-клетки крайне малочисленны, рассеяны среди опухолевого инфильтрата. Подобная «иммунная опустошенность» напрямую связана с транскрипционной активностью гена *MYC*, запускающего секрецию иммунносупрессивных цитокинов и метаболитов, а также поляризацией М2 макрофагов, обладающих иммуносупрессивной активностью в отношении цитотоксических Т-клеток, участвующих в ремоделировании опухолевой стромы [53–55].

Такая диаметрально противоположная картина в выраженности и характеристиках реактивного микроокружения двух нозологических форм может свидетельствовать о различном патогенезе ПДВККЛ ЦНС и ПЛБЦНС.

Таким образом, приведено крайне редкое клиническое наблюдение лимфомы Беркитта с изолированным поражением ЦНС. У больного с клинической картиной ПЛЦНС точная патоморфологическая диагностика с использованием дополнительных методов исследования позволила своевременно установить точный диагноз ПЛБЦНС. Выбор программы лечения был обусловлен патоморфологией и иммунофенотипом опухоли. Целесообразным являлось увеличение дозы метотрексата в блоковой программе «ЛБ-М-04» до 3,5 г/м^2, учитывая первичное поражение вещества головного мозга, по аналогии с протоколами лечения первичной ДВККЛ ЦНС. Несмотря на небольшие сроки наблюдения, можно предположить высокую эффективность данного подхода к терапии.

Литература / References

1. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research in Cancer (IARC), 2017. 585 c.
2. Ishaque N., Koll R., Gu Z., et al. The genomic and transcriptional landscape of primary central nervous system lymphoma. Nat Commun. 2022;13(2558):1–20. DOI: 10.1038/s41467-022-30050-y.
3. Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022;36:1720–48. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.
4. Koning M.E. De, Hof J.J., Jansen C., et al. Primary central nervous system lymphoma. J Neurol. 2023; 271(5):2906–13. DOI: 10.1007/s00415-023-12143-w.
5. Ahmed F., Nicolás K., Vishakha C., et al. Rare central nervous system lymphomas. Br J Haematol. 2022;197:662–78. DOI: 10.1111/bjh.18128.
6. Valsamis M.P., Levine P.H., Rapin I., et al. Primary intracranial Burkitt's lymphoma in an infant. Cancer. 1976;37:1500–7. DOI: 10.1002/1097-0142(197603)37:3<1500::aid-cncr2820370337>3.0.co;2-w.
7. Gawish H.H.A. Primary Burkitt's lymphoma of the frontal bone. J Neurosurg. 1976;45:712–5. DOI: 10.3171/jns.1976.45.6.0712.
8. Giromini D., Peiffer J., Tzonos T. Occurrence of a Primary Burkitt-Type Lymphoma of the Central Nervous System in an Astrocytoma Patient. Acta Neuropathol. 1981;54:165–7. DOI: 10.1007/BF00689412.
9. Hegediis K. Burkitt-Type Lymphoma and Reticulum-Cell Sarcoma An Unusual Mixed Form of Two Intracranial Primary Malignant Lymphomas. Surg Neurol. 1984;21:23–9. DOI: 10.1016/0090-3019(84)90395-1.
10. Kobayashi H., Sano T., Ii K., et al. Primary Burkitt-type Lymphoma of the Central Nervous System. Acta Neuropathol. 1984;64:12–4. DOI: 10.1007/BF00695600.
11. Pui C., Dahl G. V. Epidural spinal cord compression as the initial finding in childhood acute leukemia and non-Hodgkin lymphoma. Clin Lab Obs. 1985;106(5):788–92. DOI: 10.1016/S0022-3476(85)80357-7.
12. Mizugami T., Mikata A., Hajikano H., et al. Primary Spinal Epidural Burkitt's Lymphoma. Surg Neurol. 1987;28:158–62. DOI: 10.1016/0090-3019(87)90092-9.
13. Shigemori M., Tokunaga T., Miyagi J., et al. Multiple Brain Tumors of Different Cell Types with an Unruptured Cerebral Aneurysm. Neurol Med Chir. 1989;31:96–9. DOI: 10.2176/nmc.31.96.
14. Tekkok I.H., Tahta K., Erbengi A., et al. Primary intracranial extradural Burkitt-type lymphoma. Child's Nerv Syst. 1991;7:172–4. DOI: 10.1007/BF00776718.
15. Toren A., Mandel M., Shahar E., et al. Primary Central Nervous System Burkitt's lymphoma Presenting as Guillain-Barre Syndrome. Med Pediatr Oncol. 1994;23:372–5. DOI: 10.1002/mpo.2950230410.
16. Späth-Schwalbe E., Genvresse I., Stein H., et al. Primary cerebral highly-malignant B-cell lymphoma of the Burkitt type. Dtsch Med Wochenschr. 1999;124:451–5. DOI: 10.1002/mpo.2950230410.
17. Mora J. Primary Epidural Non-Hodgkin Lymphoma: Spinal Cord Compression Syndrome as the Initial Form of Presentation in Childhood Non-Hodgkin Lymphoma. Med Pediatr Oncol. 1999;32:102–5. DOI: 10.1002/(SICI)1096-911X(199902)32:2<102::AID-MPO6>3.0.CO;2-Y.
18. Wilkening A., Brack M., Brandis A., et al. Unusual presentation of a primary spinal Burkitt's lymphoma. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001;70:794–7. DOI: 10.1136/jnnp.70.6.794.
19. Monabati A.H.M., Akei S.M.O.R. Primary Burkitt lymphoma of the brain in an immunocompetent patient. J Neurosurg. 2002;96:1127–9. DOI: 10.3171/jns.2002.96.6.1127.
20. Daley M.F., Partington M.D., Kadan-lottick N., et al. Primary Epidural Burkitt Lymphoma in a Child: Case Presentation and Literature Review. Pediatr Hematol Oncol. 2016;20(4):333–8. DOI: 10.1080/08880010390203062.
21. Shehu B.B. Primary central nervous system Burkitt ' s lymphoma presenting with proptosis. Ann ofTropical Paediatr. 2003;23:319–20. DOI: 10.1179/027249303322705812.
22. Huisman T.A.G.M., Tschirch F., Schneider J.F.L., et al. Burkitt's lymphoma with bilateral cavernous sinus and mediastinal involvement in a child. Pediatr Radiol. 2003;33:719–21. DOI: 10.1007/s00247-003-1010-x.
23. Abel T.W., Thompson M.A., Kim J., et al. Primary central nervous system Burkitt lymphoma: report of a case confirmed with identification of t(8;14) by FISH. Brain Pathol. 2025;16(Supplement 1):96–7.
24. Gobbato P.L., Azambuja A. De, Filho P., et al. Primary meningeal Burkitt-type lymphoma peresenting as the first clinical manifestation of acquired immunodeficiency syndrome. Arq Neuropsiquiatr. 2006;64(2):511–5. DOI: 10.1590/S0004-282X2006000300030.
25. Kozáková D., Macháleková K., Brtko P., et al. Primary B-cell pituitary lymphoma of the Burkitt type: case report of the rare clinic entity with typical clinical presentation. Cas Lek Ces. 2008;147(11):569–73.
26. Gu Y., Zhang Y.H.X., Hu F. Primary central nervous system Burkitt lymphoma as concomitant lesions in the third and the left ventricles : a case study and literature review. J Neurooncol. 2010;99:277–81. DOI: 10.1007/s11060-010-0122-z.
27. Takasu M., Takeshita S., Tanitame N., et al. Primary hypothalamic third ventriclular Burkitt ' s lymphoma: a case report with emphasis on differential diagnosis. Br J Radiol. 2010;83:43–7. DOI: 10.1259/bjr/84426981.
28. Jiang M., Zhu J., Guan Y., et al. Primary Central Nervous System Burkitt Lymphoma With Non-Immunoglobulin Heavy Chain Translocation in Right Ventricle: Case Report. Pediatr Hematol Oncol. 2011;28:454–8. DOI: 10.3109/08880018.2011.566599.
29. Lim T., Kim S.J., Kim K., et al. Primary CNS lymphoma other than DLBCL: a descriptive analysis of clinical features and treatment outcomes. Ann Hematol. 2011;90:1391–8. DOI: 10.1007/s00277-011-1225-0.
30. Akhaddar A., Zalagh M., Belfquih H. Burkitt's lymphoma: a rare cause of isolated trigeminal neuralgia in a child. Childs Nerv Syst. 2012;28:1125–6. DOI: 10.1007/s00381-012-1735-7.

31. Jiang L., Li Z., Finn L.E., et al. Primary central nervous system B cell lymphoma with fea- tures intermediate between diffuse large B cell lymphoma and Burkitt lymphoma. Int J Clin Exp Pathol. 2012;5(1):72–6.
32. Yoon J.H., Kang H.J., Kim H., et al. Successful Treatment of Primary Central Nervous System Lymphoma without Irradiation in Children: Single Center Experience. J Korean Med Sci. 2012;27:1378–84. DOI: 10.3346/jkms.2012.27.11.1378.
33. Alabdulsalam A., Zaidi S.Z.A., Tailor I., et al. Case Report Primary Burkitt Lymphoma of the Fourth Ventricle in an Immunocompetent Young Patient. Case Rep Pathol. 2014;6:1–6. DOI: 10.1155/2014/630954.
34. Bower K., Shah N. Primary CNS Burkitt Lymphoma: A Case Report of a 55-Year-Old Cerebral Palsy Patient. Case Rep Oncol Med. 2018;2018:1–7. DOI: 10.1155/2018/5869135.
35. Patel P.A., Anand A.S., Parikh S.K., et al. Primary Central Nervous System Burkitt Lymphoma in HIV Positive Pediatric Patient: A Rare Case Report. J Pediatr Neurosci. 2019;14:86–9. DOI: 10.4103/jpn.JPN.
36. Miraclin A., Sivadasan A., Rima S., et al. Pearls & Oy-sters: Primary CNS Burkitt Lymphoma in Pregnancy. Neurology. 2021;96:2141–4. DOI: 10.1212/WNL.0000000000011495.
37. Bahashwan S.M., Barefah A.S., Daous Y.M. Primary Central Nervous System Burkitt Lymphoma , Presenting with Long-Term Fluctuating Level of Consciousness : A Case Report and Literature Review on Challenges in Diagnosis and Management. Am J Case Rep. 2022;23:1–11. DOI: 10.12659/AJCR.936401.
38. Srichawla B.S. Sporadic Burkitt Lymphoma of the Thoracic and Lumbar Spinal Canal in an Adult : Oncogenicity and a Literature Review. Cureus. 2022;14(7):3–9. DOI: 10.7759/cureus.26860.
39. Soyland D.J., Thanel P.F., Sievers M.E., et al. Primary epidural sporadic Burkitt lymphoma in a 3-year-old: Case report and literature review. Surg Neurol Int. 2022;13(106):1–7. DOI: 10.25259/SNI.
40. Alghamdi A.H., Alzahrani M., Kamal Y.F., et al. Primary CNS Burkitt Lymphoma Presenting as Sudden Bilateral Blindness in a Patient With Underlying Kabuki Syndrome: A Case Report. Cureus. 2024;16(7):7–10. DOI:10.7759/cureus.63725.
41. Rubenstein J.L. Biology of CNS lymphoma and the potential of novel agents. Hematology. 2017;(1):556–64. DOI: 10.1182/asheducation-2017.1.556.
42. Kersten M.J., Kraan W., Doorduijn J., et al. Diffuse large B cell lymphomas relapsing in the CNS lack oncogenic MYD88 and CD79B mutations. Blood Cancer J. 2014;4(12):266–7. DOI: 10.1038/bcj.2014.87.
43. Roland M.M., Anna S., Stefan B., et al. Mutations of CARD11 but not TNFAIP3 may activate the NF- k B pathway in primary CNS lymphoma. Acta Neuropathol. 2010;120:529–35. DOI: 10.1007/s00401-010-0709-7.
44. Ma J., Zhang J., Chen T., et al. Could Cerebral Inflammatory Lesions be the Cellular Origin of Primary Central Nervous System Lymphoma? J Craniofac Surg. 2024;35(4):1209–13. DOI: 10.1097/SCS.0000000000010188.Could.
45. Zhang Y., Zheng S., Li Y., et al. A case of neuropsychiatric lupus with primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma. Front Immunol. 2025;(16):1–6. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1636597.
46. Cerchietti L. Genetic mechanisms underlying tumor microenvironment composition and function in diffuse large B-cell lymphoma. Blood. 2024;143(12):1101–11. DOI: 10.1182/blood.2023021002.
47. Jares P., Colomer D., Campo E. Molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma. J Clin Invest. 2012;122(10):3416–23. DOI: 10.1172/JCI61272.3416.
48. Horsman D.E., Gascoyne R.D., Coupland R.W., et al. Comparison of Cytogenetic Analysis, Southern Analysis, and Polymerase Chain Reaction for the Detection of t (14 ; 18) in Follicular Lymphoma. Hematopathology. 1994;472–8. DOI: 10.1093/ajcp/103.4.472.
49. Janz S., Rabkin C.S. Distribution of t (14 ; 18) -positive , putative lymphoma precursor cells among B-cell subsets in healthy individuals. Br J Haematol. 2007;138:349–53. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06671.x.
50. Janz S., Potter M., Rabkin C.S. Lymphoma- and Leukemia-Associated Chromosomal Translocations in Healthy Individuals. Genes, Chromosom cancer. 2003;223:211–23. DOI: 10.1002/gcc.10178.
51. Roulland S., Navarro J., Grenot P., et al. Follicular lymphoma-like B cells in healthy individuals : a novel intermediate step in early lymphomagenesis. J Exp Med. 2006;203(11):2425–31. DOI: 10.1084/jem.20061292.
52. Schmitz R., Ceribelli M., Pittaluga S., et al. Oncogenic Mechanisms in Burkitt Lymphoma. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015;4:1–14.
53. Calvo-Vidal M.N. Zamponi N., Krumsiek J. et al. Oncogenic HSP90 Facilitates Metabolic Alterations in Aggressive B-cell Lymphomas // Cancer Res. 2021. Vol. 81. P. 5202–5216.doi: 10.1158/0008-5472.CAN-21-2734.
54. Smith B.A.H., Deutzmann A., Correa K.M., et al. MYC-driven synthesis of Siglec ligands is a glycoimmune checkpoint // Immunol. Inflamm. 2023. Vol. 120, № 11. P. 1–12.doi: 10.1073/pnas.2215376120.
55. Wang Z., Feng S., Yao X. Molecular pathology of lymphoma and its treatment strategies: from mechanistic elucidation to precision medicine // Front. Immunol. 2025. № 16. P. 1–20.doi: 10.3389/fimmu.2025.1620895.

Информация об авторах

Балаянц Виктор Александрович*, патолого-анатом патологоанатомического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: balajancz@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3910-9567

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

Information about the authors

Viktor A. Balayants*, Pathologist, Pathology Department, National Medical Research Center of Hematology, Ministry of Health of the Russian Federation,
e-mail: balajancz@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3910-9567

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

Ковригина Алла Михайловна, доктор биологических наук, заведующая патолого-анатомическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: kovrigina.alla@gmail.com.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1082-8659

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.

Киселев Егор Олегович, нейрохирург нейрохирургического отделения № 19 ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» ДЗМ,
e-mail: kiselev-ru9898@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0009-0004-0139-1119

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

Яцык Галина Александровна, кандидат медицинских наук, заведующая кабинетом магнитно-резонансной томографии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: Yatsyk.g@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8589-6122

*** Автор, ответственный за переписку**
Поступила: 09.10.2025
Принята к печати: 13.11.2025

Alla M. Kovrigina, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Pathology Department, National Medical Research Center for Hematology; Professor of the Department of the First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov Univercity),
e-mail: kovrigina.alla@gmail.com.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1082-8659

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

Egor O. Kiselev, neurosurgeon, Neurosurgical Department No. 19, Moscow Botkin Multidisciplinary Scientific-Clinical Center, Department of Health of the City of Moscow, Russian Federation.
e-mail: kiselev-ru9898@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0009-0004-0139-1119

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

Galina A. Yatsyk, Cand. Sci. (Med.), Head of the Magnetic Resonance Imaging Department, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: Yatsyk.g@blood.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8589-6122

*** Corresponding author**
Received 09 Oct 2025
Accepted 13 Nov 2025

ПРОГРАММЫ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ И ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПЕРЕПОДГОТОВКИ

НА БАЗЕ ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ РАСПОЛОЖЕН ЦЕНТР ИННОВАЦИОННОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ, КОТОРЫЙ ОСУЩЕСТВЛЯЕТ ПОДГОТОВКУ СЛУШАТЕЛЕЙ ПО ПРОГРАММАМ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ И ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПЕРЕПОДГОТОВКИ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

Гематология
Трансфузиология

И смежным специальностям (анестезиология-реаниматология, клиническая лабораторная диагностика, лабораторная диагностика, патологическая анатомия и др.)

Регулярно проводятся циклы повышения квалификации и профессиональной переподготовки по гематологии и трансфузиологии. Реализация программ дополнительного профессионального образования проходит в очной, очно-заочной и заочной формах обучения, в том числе включает стажировку в клинических подразделениях.

Аккредитация

На базе ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России проходит первичная специализированная аккредитация по специальностям гематология, трансфузиология, нефрология, патологическая анатомия. Проводится обучение ординаторов и врачей практическим навыкам в симулированных условиях (с помощью тренажеров для выполнения люмбальной пункции, трепанобиопсии, внутривенной инъекции, а также роботов-пациентов для отработки экстренной медицинской помощи, сердечно-легочной реанимации).

Контакты

Подробная информация и расписание на сайтах www.blood.ru
(раздел «Образование/дополнительное образование») и edu.rosminzdrav.ru.
Телефон: +7 (495) 6120192, Email: dpo@blood.ru

Коллективом ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в апреле 2024 года выпущена серия книг по диагностике и лечению гематологических заболеваний:

Книги представляют собой логическое продолжение изданных ранее сборников, известных специалистам как «серая книга».

Издания в полной мере отражают собственный многолетний опыт ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России и те подходы, которые лежат в основе выдающихся успехов в области лечения гематологических заболеваний. В изданиях отражены не только рутинные и апробированные протоколы, но и новые наработки, инновационные подходы в гематологии.

Книги будут представлены в рамках объединенного VII Конгресса гематологов России и IV Конгресса трансфузиологов России и бесплатно распространяться среди его участников.

Книги предназначены для гематологов, онкологов и врачей других специальностей, работающих с пациентами с заболеваниями системы крови, а также могут быть полезными для ординаторов, аспирантов и студентов медицинских вузов.

АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ПРОТОКОЛЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ СИСТЕМЫ КРОВИ И ПРИЛОЖЕНИЕ (В СХЕМАХ);

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЗАБОЛЕВАНИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ. ПРАКТИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО;

ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ СИСТЕМЫ КРОВИ. ПРАКТИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО;

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ СИСТЕМЫ КРОВИ. ПРАКТИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО;

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК. ПРАКТИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО;

СПРАВОЧНИК ПО ГЕМАТОЛОГИИ И ТРАНСФУЗИОЛОГИИ (В ТАБЛИЦАХ).

ISSN 0234-5730
9 770234 573007