

Международный научно-практический журнал

ГЕМАТОЛОГИЯ ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ

2025, том 11, № 2

Восточная
Европа

Hematology Transfusiology Eastern Europe
International scientific journal

2025, volume 11, number 2



Водопад Хуккоу – второй по величине водопад Китая. С обеих сторон он окружен горами. Поток воды может расширяться до 300 м и сужаться до 50 м, благодаря чему вода прорывается со свистящим, будто у огромного закипевшего чайника, звуком. Поэтому китайцы называют его «горлышком чайника» – по-китайски «Хуккоу».

ISSN 2411-8966 (Print)
ISSN 2414-3693 (Online)



 ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

Международный научно-практический журнал

ГЕМАТОЛОГИЯ ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ

International scientific journal

HEMATOLOGY TRANSFUSIOLOGY

Hematologija Transfusiologija Vostochnaja Evropa

gemtrans.recipe.by

Восточная
Европа

2025, том 11, № 2

2025, volume 11, № 2

Основан в 2015 г.

Founded in 2015

БЕЛАРУСЬ

Журнал зарегистрирован

в Министерстве информации Республики Беларусь
Регистрационное свидетельство № 1763

Учредители:

УП «Профессиональные издания», ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», ГУ «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий», ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»

Редакция:

Директор Евтushенко Л.А.

Заместитель главного редактора Глушук В.А.

Руководитель службы рекламы и маркетинга Коваль М.А.

Технический редактор Нужин Д.В.

Адрес:

220035, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. Тимирязева, 67, офис 1103, п/я 5.
Тел.: +375 (17) 322 16 59
e-mail: gemtrans@recipe.by

Подписка

в каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь)
индивидуальный индекс 00315,
ведомственный индекс 003152

В электронных каталогах на сайтах агентств:
ООО «Прессинформ», ООО «Кризитив Сервис Бэнд»,
ООО «Екатеринбург-ОПТ», ООО «Глобалпресс»

Электронная версия журнала доступна на сайтах gemtrans.recipe.by,
by, в Научной электронной библиотеке elibrary.ru, в базе данных
East View, в электронной библиотечной системе IPRbooks

По вопросам приобретения журнала обращайтесь в редакцию
Журнал выходит 1 раз в 3 месяца
Цена свободная

Подписано в печать: 10.06.2025

Тираж 500 экз.

Заказ №

Формат 70х100 1/16 (165х240 мм)

Печать офсетная

16+

Отпечатано в типографии

«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».

Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий
№2/18 от 26.11.2013.

пл. Свободы, 23-94, г. Минск. ЛП №38200000006490
от 12.08.2013.

© «Гематология Трансфузиология Восточная Европа»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов
издания возможно только с обязательной ссылкой на источник.

© УП «Профессиональные издания», 2025

© Оформление и дизайн. УП «Профессиональные издания», 2025

BELARUS

The journal is registered

in the Ministry of information of the Republic of Belarus
Registration certificate № 1763

Founders:

UE "Professional Editions", SI
"Republican Scientific and Practical Center of Pediatric Oncology,
Hematology and Immunology"; SI "Republican Scientific-Practical
Center of Transfusion and medical biotechnologies";
SI "Minsk Scientific-Practical Center of Surgery, Hematology
and Transplantology"

Editorial office

Director Evtushenko L.

Deputy editor-in-chief Glushuk V.

Head of advertising and marketing Koval M.

Technical editor Nuzhyn D.

Address

67 Timiryazev str., office 1103,
Minsk, 220035, Republic of Belarus, P.O. box 5
Phone: +375 (17) 322 16 59
e-mail: gemtrans@recipe.by

Subscription

In the catalogue of the Republican Unitary Enterprise "Belposhta"
(Belarus): individual index – 00315,
departmental index – 003152

In electronic catalogs on web-sites of agencies:
LLC "Pressinform", LLC "Kriativ Servis Bend",
LLC "Ekaterinburg-OPT", LLC "Globalpress"

The electronic version of the journal is available on gemtrans.recipe.by,
on the Scientific electronic library elibrary.ru, in the East View database,
in the electronic library system IPRbooks

Concerning acquisition of the journal address to the editorial office
The frequency of journal is 1 time in 3 months
The price is not fixed

Sent for the press 10.06.2025

Circulation is 500 copies

Order №

Format 70х100 1/16 (165х240 mm)

Litho

16+

Printed in printing house

© "Hematology Transfusiology Eastern Europe"

Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition
is possible only with an obligatory reference to the source.

© "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2025

© Design and decor of "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2025

Беларусь

Главный редактор

Усс Анатолий Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (Минск)

Редакционная коллегия

Белевцев Михаил Владимирович, к.б.н., Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (Минск)

Дзядзько Александр Михайлович, д.м.н., профессор, Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (Минск)

Гапанович Владимир Николаевич, Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр ЛОТИОС» (Минск)

Зуховицкая Елена Владимировна, к.м.н., доцент, Гродненский государственный медицинский университет (Гродно)

Искров Игорь Александрович, к.м.н., доцент, Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (Минск)

Карпенко Федор Николаевич, к.м.н., Республиканский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и медицинских биотехнологий (Минск)

Климович Ольга Владимировна, к.м.н., доцент, 6-я городская клиническая больница (Минск)

Кривенко Светлана Ивановна, д.м.н., профессор, Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (Минск)

Лебедева Татьяна Викторовна, к.б.н., доцент, Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (Минск)

Миланович Наталья Феодосьевна, к.м.н., доцент, Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (Минск)

Потапнев Михаил Петрович, д.м.н., профессор, Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий (Минск)

Пролесковская Инна Витальевна, к.м.н., доцент, главный внештатный детский онкогематолог Министерства здравоохранения Республики Беларусь, Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (Минск)

Рожко Александр Валентинович, д.м.н., профессор, Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека (Гомель)

Углова Татьяна Алексеевна, к.м.н., доцент, Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (Минск)

Ходулева Светлана Александровна, к.м.н., доцент, Гомельский государственный медицинский университет (Гомель)

Рецензируемое издание

Входит в Перечни научных изданий Республики Беларусь и Российской Федерации для опубликования результатов диссертационных исследований.

Журнал включен в базы данных EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory, CNKI, РИНЦ.

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой информации несут авторы.

Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точку зрения автора.

Ответственность за содержание рекламных материалов и публикаций с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели.

Россия

Главный редактор

Рукавицын Олег Анатольевич, дотор медицинских наук, профессор, начальник гематологического центра Главного военного клинического госпиталя им. академика Н.Н. Бурденко Минобороны России (Москва)

Редакционная коллегия

Волошин Сергей Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент, главный внештатный гематолог Ленинградской области (Санкт-Петербург)

Губкин Андрей Владимирович, кандидат медицинских наук, заведующий гематологическим отделением Московского клинического научного центра имени А.С. Логинова департамента здравоохранения г. Москвы (Москва)

Капланов Камиль Даниялович, кандидат медицинских наук, заведующий гематологическим отделением, Городская клиническая больница им. С.П. Боткина (Москва)

Логинова Мария Александровна, доктор биологических наук, помощник директора по деятельности Федерального регистра доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, заведующий научно-исследовательской лабораторией прикладной иммуногенетики Федерального государственного бюджетного учреждения науки "Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства" (Киров)

Парамонов Игорь Владимирович - доктор медицинских наук, директор Федерального государственного бюджетного учреждения науки "Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства" (Киров).

Рагимов Алигейдар Агаалекпер оглы, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической трансфузиологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Москва)

Румянцев Александр Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, Президент центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева Минздрава России (Москва)

Стуклов Николай Игоревич, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики, Российский университет дружбы народов; главный научный сотрудник отделения высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиала Национального медицинского исследовательского центра Радиологии Минздрава России (Москва)

Трахтман Павел Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением трансфузиологии, заготовки и процессинга гемопоэтических стволовых клеток, Центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева Минздрава России (Москва)

Шатохин Юрий Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гематологии, Ростовский государственный медицинский университет (Ростов-на-Дону)

Международный научно-практический журнал

ГЕМАТОЛОГИЯ ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ

International scientific journal

HEMATOLOGY TRANSFUSIOLOGY

Hematologija Transfusiologija Vostochnaja Evropa

gemtrans.recipe-russia.ru

2025, том 11, № 2

2025, volume 11, № 2

Основан в 2015 г.

Founded in 2015

РОССИЯ

Журнал зарегистрирован

Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзор)
Свидетельство ПИ № ФС77-63513

Учредитель и издатель

ООО «Вилин – Профессиональные издания»

Адрес редакции и издателя:

214522, Смоленская обл., Смоленский р-н,
с.п. Катинское, п. Авторемзавод, д. 1А, пом. 413
E-mail: gemtrans@recipe.by

Директор

Сакмаров А.В.

Главный редактор

Рукавицын О.А.

Подписка

В электронных каталогах на сайтах агентств:
ООО «Прессинформ», ООО «Криэтив Сервис Бэнд»,
ООО «Екатеринбург-ОПТ», ООО «Глобалпресс»

Электронная версия журнала доступна на сайтах gemtrans.recipe-russia.ru,
в Научной электронной библиотеке elibrary.ru, в базе
данных East View, в электронной библиотечной системе IPRbooks
По вопросам приобретения журнала обращайтесь в редакцию

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца

Цена свободная

Подписано в печать: 10.06.2025

Дата выхода в свет: 23.06.2025

Тираж 3000 экз.

Заказ №

Формат 70×100 1/16 (165×240 мм)

Печать офсетная

16+

Отпечатано в типографии

«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».

Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий
№2/18 от 26.11.2013.

пл. Свободы, 23-94, г. Минск. ЛП №38200000006490 от 12.08.2013.

© «Гематология Трансфузиология Восточная Европа»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов
издания возможно только с обязательной ссылкой на источник.

© ООО «Вилин – Профессиональные издания», 2025

RUSSIA

The journal is registered

by the Federal Service for Supervision
of Communications, Information Technology,
and Mass Media (Roskomnadzor)
Certificate ПИ No. ФС77-63513

Founder and Publisher

LLC "Vilin – Professional Editions"

Editorial and Publisher Address:

214522, Smolensk region, Smolensk district, rural settlement
Katynskoye, Avtoremzavod village, 1A, office 413
E-mail: gemtrans@recipe.by

Editorial office

Director Sakmarov A.

Editor-in-chief

Rukavitsyn O.A.

Subscription

In electronic catalogs on web-sites of agencies:
LLC "Pressinform", LLC "Kriativ Servis Bend",
LLC "Ekaterinburg-OPT", LLC "Globalpress"

The electronic version of the journal is available on gemtrans.recipe.by,
on the Scientific electronic library elibrary.ru, in the East View database,
in the electronic library system IPRbooks
Concerning acquisition of the journal address to the editorial office

The frequency of journal is 1 time in 3 months

The price is not fixed

Sent for the press 10.06.2025

Release date 23.06.2025

Circulation is 3000 copies

Order №

Format 70×100 1/16 (165×240 мм)

Litho

16+

Printed in printing house

© "Hematology Transfusiology Eastern Europe"

Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition
is possible only with an obligatory reference to the source.

© LLC "Vilin – Professional Editions", 2025

Belarus

Editor-in-chief

Anatoly L. Uss, Doctor of Medical Sciences, Professor, Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (Minsk)

Editorial Board

Mikhail V. Belevtsev, Candidate of Biological Sciences, Deputy Director for Research, Republican Scientific and Practical Center of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (Minsk)

Elena V. Zukhovitskaya, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the 1st Department of Internal Diseases, Grodno State Medical University (Grodno)

Igor A. Iskrov, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Oncohematology, Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantology and Hematology (Minsk)

Fedor N. Karpenko, Doctor of Medical Sciences, Republican Scientific and Practical Center of Transfusiology and Medical Biotechnologies (Minsk)

Olga V. Klimovich, Candidate of Medical Sciences, Deputy Chief Physician for Transfusiology, 6th City Clinical Hospital (Minsk)

Svetlana I. Krivenko, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Deputy Chief Physician for Science, Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (Minsk)

Tatyana V. Lebedeva, Candidate of Medical Sciences, Scientific Secretary, Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantology and Hematology (Minsk)

Natalia F. Milanovich, Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Bone Marrow Transplantation, Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantology and Hematology (Minsk)

Mikhail P. Potapnev, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Cell Biotechnologies, Republican Scientific and Practical Center of Transfusiology and Medical Biotechnologies (Minsk)

Inna V. Proleskovskaya, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Chief Freelance Pediatric Oncohematologist of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, Deputy Clinical Director of the Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (Minsk)

Alexander V. Rozhko, Doctor of Medical Sciences, Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology (Gomel)

Tatyana A. Uglova, Candidate of Medical Sciences, Head of the Clinical Research Laboratory of the Scientific Department, Republican Scientific and Practical Center of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (Minsk)

Svetlana A. Khoduleva, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Diseases No. 1 with courses in endocrinology and hematology Gomel State Medical University (Gomel)

Peer-Reviewed Edition

The journal is included in the Lists of scientific publications of the Republic of Belarus and the Russian Federation for publishing the results of dissertation research.

The journal is included in the databases EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory, CNKI, RSCI.

Responsibility for the accuracy of the given facts, quotes, own names and other data, and also for disclosure of the classified information authors bear.

Editorial staff can publish articles as discussion, without sharing the point of view of the author.

Responsibility for the content of advertising materials and publications with the mark "On the Rights of Advertising" are advertisers.

Russia

Editor-in-chief

Oleg A. Rukavitsyn, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Haematological Centre of Burdenko Main Military Clinical Hospital (Moscow)

Editorial Board

Sergey V. Voloshin, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, chief supernumerary hematologist of Leningrad region (Saint-Petersburg)

Andrey V. Gubkin, Candidate of Medical Sciences, Head of Hematology Department, Moscow Clinical Research Center named after A.S. Loginov Moscow Department of Health Care (Moscow)

Kamil D. Kaplanov, Doctor of Medical Sciences, Head of the Hematology Department, Botkin City Clinical Hospital (Moscow)

Igor V. Paramonov, Doctor of Medical Sciences, Head of the Federal State Budgetary Institution of Science "Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical and Biological Agency of Russia" (Kirov)

Maria A. Loginova, Doctor of Biological Sciences, Assistant Director for Activities of the Federal Bone Marrow Donor Registry, head of the of Research Laboratory of Applied Immunogenetics of the Federal State Budgetary Institution of Science "Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical and Biological Agency of Russia"; professor of the Department of Microbiology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Vyatka State University" (Kirov)

Aligeidar Agaalekper oglu Rahimov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Clinical Transfusiology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow)

Alexander G. Rumyantsev, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, President of the Rogachev Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow)

Nikolay I. Stuklov, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Hospital Therapy with the courses of Endocrinology, Hematology and Clinical Laboratory Diagnostics, Peoples' Friendship University of Russia; Chief Researcher of the Department of High-dose Chemotherapy with the Unit of Bone Marrow Transplantation, P. A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology – the branch of the National Medical Research Center for Radiology of the Ministry of Health of Russia (Moscow)

Pavel E. Trakhtman, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Transfusiology, Harvesting and Processing of Hematopoietic Stem Cells, D. Rogachev Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow)

Yuri V. Shatokhin, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hematology, Rostov State Medical University (Rostov-on-Don)

Оригинальные исследования.

Научные публикации

Искров И.А., Лендина И.Ю.,
Смольникова В.В., Батяновская К.А.,
Соколов-Воропаев А.А., Усс А.Л.
Динамика минимальной остаточной
болезни у пациентов с острым
миелоидным лейкозом и прогноз
заболевания 135

Глазанова Т.В., Ефремова Ю.С.,
Кузьмич Е.В., Павлова И.Е.,
Романенко Н.А., Бубнова Л.Н.
Образование антител к вирусу
SARS-CoV-2 в постковидном
периоде и после вакцинации 148

Мовчан Л.В., Шман Т.В.,
Ивуть У.С., Капуза Д.Р.
Иммунофенотипические
особенности опухолевых клеток
у пациентов с острым
Т-лимфобластным лейкозом 157

Силина Н.Н., Головина О.Г.,
Корсакова Н.Е., Матвиенко О.Ю.,
Тарковская Л.Р., Морозова Т.В.
Влияние терапии на показатели,
характеризующие состояние
системы свертывания крови
у пациентов с эссенциальной
тромбоцитемией 165

Икбал Мохаммад Хачим Аль-Маадид,
Аредж Эмад Кадхом,
Майсаа Авадх Бахаалдин
Гематологические параметры
при сахарном диабете 2-го типа 175

Обзоры. Лекции

Куневич Е.О., Один В.И.,
Криволапов Ю.А.,
Волошин С.В., Алексеев С.М.
Столетие фолликулярной лимфомы:
от первого описания до современных
подходов к диагностике и лечению 179

Кабаева Е.Н., Искров И.А., Цвирко Д.Г.,
Соколов-Воропаев А.А.
Агрегатометрия:
клиническая трактовка
и место в клинической практике 202

Организация и контроль

Гольдинберг Б.М.
Современная модель организации
оказания экстренной медицинской
помощи в стационарных
условиях при острой массивной
кровопотере 217

Усс А.Л., Лис А.П.,
Морозова О.М.
Фармакоэкономический анализ
терапии нежелательных реакций
на применение таргетных
лекарственных препаратов
для терапии хронического
лимфоцитарного лейкоза
у взрослых пациентов в условиях
системы здравоохранения
Республики Беларусь 233

Пост-релиз

Абу-Хадир М.Р.
XIV Всероссийская конференция
«Актуальные вопросы гематологии» 246

Original research.**Scientific publications**

*Iskrov I., Lendina I., Smolnikova V.,
Batyantovskaya K.,
Sokolov-Voropayev A., Uss A.*
Dynamics of Minimal Residual
Disease in Patients with Acute
Myeloid Leukemia and Prognosis
of the Disease 137

*Glazanova T., Efremova Yu., Kuzmich E.,
Pavlova I., Romanenko N., Bubnova L.*
Formation of Antibodies
to the SARS-CoV-2 Virus
in the Post-COVID Period
and after Vaccination 149

*Movchan L., Shman T.,
Ivuts U., Kapuza D.*
Immunophenotypic Features
of Tumor Cells in Patients with Acute
T-Lymphoblastic Leukemia 158

*Silina N., Golovina O., Korsakova N.,
Matvienko O., Tarkovskaya L., Morozova T.*
Influence of Therapy
on Hemostatic System in Patients
with Essential Thrombocytemia 166

*Ikbāl Mohamad Hachim AL-Maadheed,
Areej Emad Kadhōm,
Maysaa Awadh Bahaaldeen*
Hematological Parameters
in Type 2 Diabetes Mellitus 174

Reviews. Lectures

*Kunevich E., Odin V., Krivolapov Yu.,
Voloshin S., Alekseev S.*
A Century of Follicular Lymphoma:
From its First Description
to Modern Approaches 180

*Kabaeva E., Iskrov I., Tsvirko D.,
Sokolov-Voropayev A.*
Aggregatometry:
Clinical Interpretation
and Place in Clinical Practice 203

Organization and control

Gol'dinberg B.
Modern Model of Organisation
of Emergency Medical Care
in Inpatient Settings for Acute
Massive Blood Loss 218

Uss A., Lis A., Morozova O.
Pharmacoeconomic Analysis
of the Treatment of Adverse
Reactions to the Use of Targeted
Drugs for the Treatment of Chronic
Lymphocytic Leukemia in Adult
Patients in the Healthcare System
of the Republic of Belarus 234



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.11.2.005>
УДК 616.155.392.8-036.11-036.88-036



Искров И.А.¹, Лендина И.Ю.², Смольникова В.В.², Батяновская К.А.²,
Соколов-Воропаев А.А.², Усс А.Л.²

¹ Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь
² Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии,
Минск, Беларусь

Динамика минимальной остаточной болезни у пациентов с острым миелоидным лейкозом и прогноз заболевания

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Искров И.А., Лендина И.Ю. – концепция, дизайн и написание статьи, анализ и интерпретация результатов, подготовка статьи к опубликованию; Смольникова В.В. – предоставление материалов исследования, обработка данных, анализ и интерпретация результатов; Батяновская К.А. – концепция, дизайн и написание статьи, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация результатов; Соколов-Воропаев А.А. – подготовка статьи к опубликованию; Усс А.Л. – участие в написании статьи, критический пересмотр статьи в части значимого интеллектуального содержания, окончательное одобрение статьи.

Этическое заявление: исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации.

Информированное согласие: до включения в исследование от всех участников было получено письменное информированное согласие.

Подана: 14.04.2025
Принята: 20.05.2025
Контакты: gemotol@mail.ru

Резюме

Введение. Определение минимальной остаточной болезни (МОБ) методом многоцветной проточной цитофлуориметрии (МПЦ) или молекулярными методами регулярно проводится при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) и позволяет прогнозировать общую и безрецидивную выживаемость. Выводы, основанные на оценке МОБ, могут быть неоднозначными из-за отсутствия стандартизации и неопределенности относительно оптимальных временных точек, в которых достижение негативности МОБ является наиболее прогностически значимым.

Цель. Определить прогностическое значение времени клиренса МОБ у пациентов с острым миелоидным лейкозом, прошедших высокодозную химиотерапию.

Материалы и методы. В когортное проспективное исследование (2018–2024) были включены 292 взрослых пациента с ОМЛ, которые проходили лечение на базе гематологического отделения № 3 ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии». МОБ-статус оценивался у 88 пациентов. МОБ при ОМЛ определяли методом многоцветной проточной цитофлуориметрии на аппарате FACSlyric (Becton Dickinson, США), оснащенном 3 лазерами 488 нм, 633 нм и 405 нм с детекцией 10 каналов флуоресценции. Сбор и анализ данных проводили в рабочей программе FACSsuite (v. 5.1). Для математической обработки и статистического анализа данных мы использовали программы Microsoft Excel, среду программирования R

(версия 4.4.3) с применением библиотек survival (версия 3.8.3) и survminer (версия 0.5.0) и среду разработки RStudio (версия 2024.12.1+563) для визуализации данных. Категориальные данные сравнивались с помощью теста χ^2 . Кривые выживаемости строились с использованием метода Каплана – Мейера, статистическую значимость различий оценивали с помощью long-rank test. Парные тесты лог-ранга проводились с применением метода Бонферрони. Результаты считали статистически значимыми, если $p \leq 0,05$.

Результаты. Пациенты, не достигшие МОБ-негативного статуса после индукции и консолидации, имели худшие показатели общей выживаемости по сравнению с пациентами, у которых МОБ-негативность достигнута после индукции (медиана не достигнута для МОБ-/МОБ- против не достигнута для МОБ+/МОБ- против 8 месяцев для МОБ+/МОБ+). Достижение МОБ-негативного статуса после индукции или консолидации для пациентов, прошедших алло-ТГСК в первой полной ремиссии, было связано с улучшением безрецидивной выживаемости (медиана не достигнута для МОБ-/МОБ- против не достигнута для МОБ+/МОБ- против 5 месяцев для МОБ+/МОБ+).

Заключение. Пациенты, достигшие негативности МОБ после индукции или после консолидации, имели значительно более длительную безрецидивную выживаемость, чем пациенты с МОБ-положительным статусом. Это указывает на то, что раннее достижение неопределяемой МОБ является важным прогностическим фактором при ОМЛ.

Ключевые слова: минимальная остаточная болезнь, острый миелоидный лейкоз, безрецидивная выживаемость, общая выживаемость, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток



Iskrov I.¹, Lendina I.², Smolnikova V.², Batyanovskaya K.², Sokolov-Voropayev A.², Uss A.²

¹ Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Minsk Scientific Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology, Minsk, Belarus

Dynamics of Minimal Residual Disease in Patients with Acute Myeloid Leukemia and Prognosis of the Disease

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Iskrov I., Lendina I. – concept, design and writing of the article, analysis and interpretation of the results, preparation of the article for publication; Smolnikova V. – provision of research materials, data processing, analysis and interpretation of results; Batyanovskaya K. – concept, design and writing of the article, data collection and processing, analysis and interpretation of the results; Sokolov-Voropayev A. – preparation of the article for publication; Uss A. – participation in the writing of the article, critical revision of the article in terms of significant intellectual content, final approval of the article.

Ethical statement: the study was carried out in accordance with the Good Clinical Practice standards and the principles of the Declaration of Helsinki.

Informed consent: written informed consent was obtained from all participants prior to enrollment in the study.

Submitted: 14.04.2025

Accepted: 20.05.2025

Contacts: gemotol@mail.ru

Abstract

Introduction. The determination of minimal residual disease (MRD) by multicolor flow cytometry (MPC) or molecular methods is regularly performed in AML and allows predicting overall and disease-free survival. Conclusions based on the assessment of MRD may be ambiguous due to the lack of standardization and uncertainty about the optimal time points at which achieving MRD negativity is most predictably significant.

Purpose. To determine the prognostic value of the MRD clearance time in patients with acute myeloid leukemia who underwent high-dose chemotherapy.

Materials and methods. The prospective cohort study (2018–2024) included 292 adult patients with AML who were treated at the Hematology Department No. 3 of the Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantation and Hematology. The MRD status was assessed in 88 patients. MRD in AML was determined by multicolored flow cytometry on a FACSLyric apparatus (Becton Dickinson, USA) equipped with three 488 nm, 633 nm and 405 nm lasers. with detection of 10 fluorescence channels. Data collection and analysis were carried out in the FACSuite work program (v. 5.1). For mathematical processing and statistical analysis of data, we used Microsoft Excel programs, the R programming environment (version 4.4.3) using the survival (version 3.8.3) and survminer libraries (version 0.5.0) and the RStudio development environment (version 2024.12.1+563) for data visualization. Categorical data was compared using the test χ^2 . The survival curves were constructed using the Kaplan – Meyer method, statistically significant.

Results. Patients who did not achieve MRD-negative status after induction and consolidation had worse overall survival rates compared to patients who achieved MRD-negativity after induction (median not reached for MRD–/MRD– versus not reached for MRD+/MRD– versus 8 months for MRD+/MRD+). Achieving MRD-negative status after induction or consolidation for patients who underwent allo-HSCT in the first complete

remission was associated with improved disease-free survival (median not achieved for MRD–/MRD– versus not achieved for MRD+/MRD– versus 5 months for MRD+/MRD+).

Conclusion. Patients who achieved MRD negativity after induction or after consolidation had significantly longer disease-free survival than patients with MOB-positive status. This indicates that early achievement of undetectable MRD is an important prognostic factor in AML.

Keywords: minimal residual disease, acute myeloid leukemia, disease-free survival, overall survival, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

■ ВВЕДЕНИЕ

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) – это онкогематологическое заболевание, характеризующееся пролиферацией злокачественных миелоидных бластов и подавлением нормального гемопоэза [1]. Стандартом лечения для пациентов с ОМЛ является интенсивная химиотерапия, при этом полная ремиссия достигается у 60–70% пациентов. Несмотря на это, рецидивы происходят часто, и результаты пятилетней выживаемости остаются неудовлетворительными при использовании стандартных методов лечения. Определение минимальной остаточной болезни (МОБ) методом многоцветной проточной цитофлуориметрии (МПЦ) или молекулярными методами регулярно проводится при ОМЛ и позволяет прогнозировать общую и безрецидивную выживаемость. Все чаще определение МОБ используется для выявления пациентов с низким риском рецидива, которые не требуют модификации лечения, и пациентов, подлежащих интенсификации терапии [2, 3].

Исследователи из Национального исследовательского института рака Великобритании провели проспективную оценку прогностической значимости МОБ, определяемой методом МПЦ, после первого и второго курсов индукционной химиотерапии [4]. Пациенты, которые достигли морфологической ремиссии после индукционной химиотерапии, были разделены на группы с МОБ-позитивным и МОБ-негативным статусами, при этом МОБ-позитивный статус после второго курса химиотерапии оказался крайне неблагоприятным прогностическим фактором, влиявшим на общую выживаемость (ОВ). Пятилетняя ОВ пациентов из благоприятной и промежуточных групп цитогенетического риска с МОБ-позитивным статусом составила 43% против 63% для МОБ-негативной группы пациентов ($p < 0,001$).

В проспективное исследование [5] прогностической ценности МОБ, определяемой методом МПЦ, после первого и второго курсов индукционной химиотерапии в анализ были включены 85 пациентов. Показано, что пациенты, которые достигли МОБ-негативного статуса после первого индукционного курса, имели лучшие показатели двухлетней безрецидивной выживаемости (БРВ) (96% против 38%; $p < 0,0001$), а также более низкую вероятность развития рецидива (ВРР) заболевания (9% против 60%; $p < 0,0001$). Увеличение интенсивности второго индукционного курса (использование FLARIDA вместо «7+3») не привело к увеличению вероятности достижения МОБ-негативности. В случае персистенции МОБ после первого и второго индукционных курсов было рекомендовано выполнять аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Показано, что одним из факторов



успешной алло-ТГСК являются минимальные значения МОБ до трансплантации и отсутствие МОБ после нее [6].

Для пациентов без молекулярных маркеров (около 60% пациентов с ОМЛ [7]) МОБ оценивается методом МПЦ. Выводы, основанные на оценке МОБ, могут быть неоднозначными из-за отсутствия стандартизации и неопределенности относительно оптимальных временных точек, в которых достижение негативности МОБ является наиболее прогностически значимым [8]. Выявление неопределяемой МОБ однозначно продемонстрировало свою прогностическую ценность относительно снижения риска рецидива и увеличения выживаемости [9]. Анализ UK AML17 подтвердил, что обнаружение положительной МОБ в конце первого и второго циклов интенсивной химиотерапии было связано с меньшей общей выживаемостью [10]. Однако остается неясным, является ли время, в которое достигается неопределяемая МОБ, независимым прогностическим фактором для клинических исходов. В этом исследовании мы изучили прогностическое значение времени клиренса МОБ у пациентов с ОМЛ, прошедших высокодозную химиотерапию.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами был выполнен ретроспективный анализ результатов лечения пациентов с впервые выявленным ОМЛ. В исследование были включены пациенты с вновь диагностированным ОМЛ, прошедшие химиотерапию согласно клиническому протоколу «Диагностика и лечение пациентов старше 18 лет с вновь диагностированным острым миелоидным лейкозом» (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 10 марта 2016 г. № 41) на базе гематологического отделения № 3 ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» с 2018 по 2024 год. МОБ-статус оценивался методом многоцветной проточной цитофлуориметрии.

При достижении полной ремиссии или полной ремиссии с неполной отстройкой кроветворения после первого индукционного курса химиотерапии определялся МОБ-статус (контрольная точка 1), в дальнейшем определение МОБ выполнялось после проведения этапа консолидации (контрольная точка 2).

Пациенты с острым промиелоцитарным лейкозом были исключены из исследования, поскольку оценка МОБ-статуса методом МПЦ для этой группы пациентов не проводится.

Пациенты со вторичным острым миелоидным лейкозом (ОМЛ как трансформация из миелодиспластического синдрома; ОМЛ как трансформация из хронического миеломоноцитарного лейкоза; ОМЛ как трансформация из миелофиброза) были также исключены из исследования, поскольку у этих пациентов наблюдаются очень плохие исходы с клиническим течением, аналогичным рецидивирующему или рефрактерному ОМЛ.

По результатам оценки МОБ-статуса МПЦ в 2 контрольных точках было сформировано 3 группы пациентов: МОБ–/МОБ–, МОБ+/МОБ– и МОБ+/МОБ+.

Безрецидивная выживаемость определялась как время от достижения ремиссии до рецидива или смерти от любой причины. Общая выживаемость определялась как время от постановки диагноза до смерти от любой причины. Для математической обработки и статистического анализа данных мы использовали программы Microsoft Excel, среду программирования R (версия 4.4.3) с применением библиотек

survival (версия 3.8.3) и survminer (версия 0.5.0) и среду разработки RStudio (версия 2024.12.1+563) для визуализации данных. Категориальные данные сравнивались с помощью теста χ^2 . Кривые выживаемости строились с использованием метода Каплана – Мейера, достоверность различий оценивали с помощью long-rank test. Парные тесты лог-ранга проводились с использованием метода Бонферрони. Результаты считали статистически значимыми, если $p \leq 0,05$.

МОБ при ОМЛ определяли методом многоцветной проточной цитофлуориметрии на аппарате FACSLytic (Becton Dickinson, США), оснащенном 3 лазерами 488 нм, 633 нм и 405 нм с детекцией 10 каналов флуоресценции. Сбор и анализ данных проводили в рабочей программе FACSuite (v. 5.1).

Настройку проточного цитометра выполняли с использованием калибровочной системы FC Beads 5-color kit и FC Beads 7-color kit (Becton Dickinson).

Мониторинг стабильности работы прибора осуществляли с помощью калибровочных систем Cytometer Setup and Tracking Beads.

Ранжировку антител по каналам флуоресценции проводили в соответствии с принципами формирования панелей для многоцветных цитофлуориметрических исследований, изложенных в литературе [11].

Панель МКА для определения МОБ при ОМЛ состоит из комбинации МКА, которые были оптимизированы для минимизации взаимодействия антител и обеспечения оптимальной интенсивности антигена с низкой интенсивностью флуоресценции (табл. 1).

Каналы PE и Pacific Blue использовали для определения aberrантной экспрессии антигенов, полученных при первичном иммунофенотипировании ОМЛ.

Комбинация МКА может быть применена на любом проточном цитометре, способном обнаруживать указанные флуорохромы.

Комбинация реагентов (см. табл. 1) предназначена для наблюдения за созревaniem ранних гемопоэтических стволовых клеток в каждой из основных клеточных линий, за созреванием ранних миелоидных и миеломоноцитарных предшественников в зрелые формы, а также определения иммунофенотипических аномалий, отличающихся от нормального созревания.

В исследовании использовали клетки костного мозга с лизисом эритроцитов после инкубации с МКА. Моноклональные антитела добавляли в соответствии с инструкциями фирм-производителей.

Инкубацию проводили в темноте при +4 °C в течение 25 минут. После инкубации с МКА к взвеси клеток добавляли 3 мл лизирующего раствора с NH_4Cl , инкубировали 10 минут при 4 °C до полного лизиса эритроцитов, затем отмывали центрифугированием в течение 5 минут 1500 об/мин. Перед загрузкой образцы фиксировали в 400 мл 1% параформальдегида.

Таблица 1
Панель моноклональных антител для определения МОБ при ОМЛ
Table 1
Panel of monoclonal antibodies for the determination of MRD in AML

FITC	PE	PerCP	PE Cy7	APC	Alexa 700	APC Cy7	Pacific Blue	Krome Orange	Brilliant Violet 605
CD34		CD14	CD117	CD13	CD38	CD33		CD45	HLA-DR



Для анализа загружали не менее 1 000 000 событий.

Чувствительность рассчитывали по формуле определения предела чувствительности (LOD = 20 событий / количество анализируемых событий $\times$ 100, LOQ = 50 событий / количество анализируемых событий $\times$ 100) [12].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С 2018 по 2024 год на базе гематологического отделения № 3 диагноз «острый миелоидный лейкоз» был выставлен 292 пациентам. После исключения пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом и вторичным острым миелоидным лейкозом в исследование была включена группа пациентов, из них 190 пациентам был проведен первый индукционный курс высокодозной химиотерапии, из которых 122 достигли полной ремиссии после первого индукционного курса. У 88 пациентов был оценен МОБ-статус методом МПЦ в контрольной точке 1 и в контрольной точке 2. Всего 82 пациента соответствовали критериям отбора и были включены в исследование, эти случаи были классифицированы как МОБ–/МОБ– (n=60), МОБ+/МОБ– (n=12) и МОБ+/МОБ+ (n=10); у остальных пациентов был диагностирован рецидив в контрольной точке 2 после достижения ремиссии (4 случая рецидива после достижения МОБ+–ремиссии и 2 случая рецидива после достижения МОБ––ремиссии).

Медиана возраста когорты составила 43 года (диапазон 18–67 лет), из которых 6 пациентов (7,3%) были в возрасте $\geq$ 60 лет (табл. 2). Медиана возраста для каждой из групп МОБ–/МОБ–, МОБ+/МОБ– и МОБ+/МОБ+ составила 42,5, 46,5 и 50,5 года соответственно. Среди пациентов 48,8% (n=40) составили мужчины и 51,2% (n=42) женщины.

Из 82 пациентов 78 (95,1%) прошли первый индукционный курс по схеме «7+3», 4 (4,9%) пациентам был проведен курс с включением пуриновых аналогов в рамках схемы FLAG-Ida [13].

Из 82 пациентов у 4 был установлен диагноз ОМЛ М0 по FAB-классификации [3], у 1 пациента – ОМЛ М1 по FAB-классификации, у 27 пациентов – ОМЛ М2

Таблица 2
Общая характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 2
General characteristics of the patients included in the study

	Всего (n=82)	МОБ–/МОБ– (n=60)	МОБ+/МОБ– (n=12)	МОБ+/МОБ+ (n=10)
Возраст, лет				
Медиана (мин., макс.)	43 (18–67)	42,5 (19–67)	46,5 (18–65)	50,5 (34–61)
$\geq$ 60	6 (7,3%)	3 (5%)	2 (16,67%)	1 (10%)
Женский пол	42 (51,2%)	28 (46,7%)	7 (58,3%)	7 (70%)
Вид ОМЛ				
М0	4 (4,9%)	4 (6,7%)	–	–
М1	1 (1,2%)	1 (1,7%)	–	–
М2	27 (32,9%)	20 (33,3%)	6 (50%)	1 (10%)
М4	33 (40,2%)	25 (41,2%)	3 (25%)	5 (50%)
М5	8 (9,8%)	4 (6,7%)	2 (16,7%)	2 (20%)
ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией	8 (9,8%)	5 (8,3%)	1 (8,3%)	2 (20%)
c t (8; 21)	1 (1,2%)	1 (1,7%)	–	–

по FAB-классификации, у 33 пациентов – ОМЛ М4 по FAB-классификации, у 8 пациентов – ОМЛ М5 по FAB-классификации, у 8 пациентов – МДС-ассоциированный фенотип, у 1 пациента – ОМЛ с t(8;21) (по классификации ВОЗ-2017 [14]). Общая характеристика пациентов отражена в табл. 2.

Безрецидивная выживаемость

Медиана времени наблюдения за выжившими пациентами составила 22 месяца (95% CI 32–51). Медиана БРВ не достигнута для группы МОБ–/МОБ– (95% CI от 40 мес. до не достигнута), для группы МОБ+/МОБ– медиана составила 10 месяцев (95% CI от 8 мес. до не достигнута) и для группы МОБ+/МОБ+ медиана составила 8 месяцев (95% CI от 5 мес. до не достигнута) ($p=0,016$) (рис. 1).

Парные тесты лог-ранга показали статистически значимую разницу в БРВ между группами МОБ–/МОБ– и МОБ+/МОБ+ ($p=0,011$), а также отсутствие статистически значимой разницы между группами МОБ+/МОБ– и МОБ+/МОБ+ ($p>0,05$) и между группами МОБ–/МОБ– и МОБ+/МОБ– ($p>0,05$).

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) была проведена 38 пациентам (46,3%), из них в первую полную ремиссию – 26 пациентам (68,4%), во вторую полную ремиссию – 12 пациентам (31,6%). Доля пациентов, прошедших алло-ТГСК, была схожа в каждой группе и составила 45%, 41,7% и 40% для групп МОБ–/МОБ–, МОБ+/МОБ– и МОБ+/МОБ+ соответственно ($p=0,84$); количество трансплантированных пациентов $n=28$ в группе МОБ–/МОБ–, $n=5$ в группе МОБ+/МОБ–, $n=5$ в группе МОБ+/МОБ+. При этом доля пациентов, прошедших алло-ТГСК в первой полной ремиссии, составила 31,7%, 25% и 50% для групп

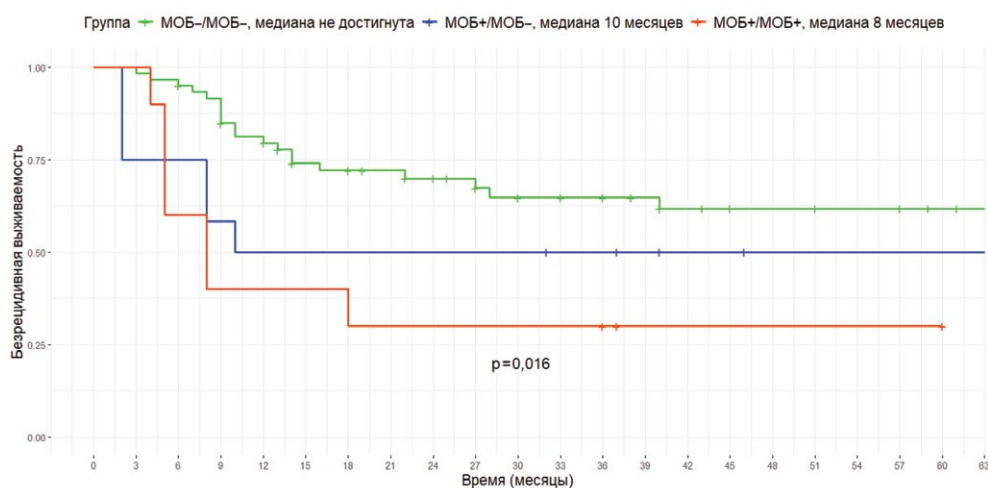


Рис. 1. Влияние клиренса минимальной остаточной болезни на безрецидивную выживаемость у пациентов, прошедших высокодозную химиотерапию

Fig. 1. The effect of minimal residual disease clearance on disease-free survival in patients undergoing high-dose chemotherapy

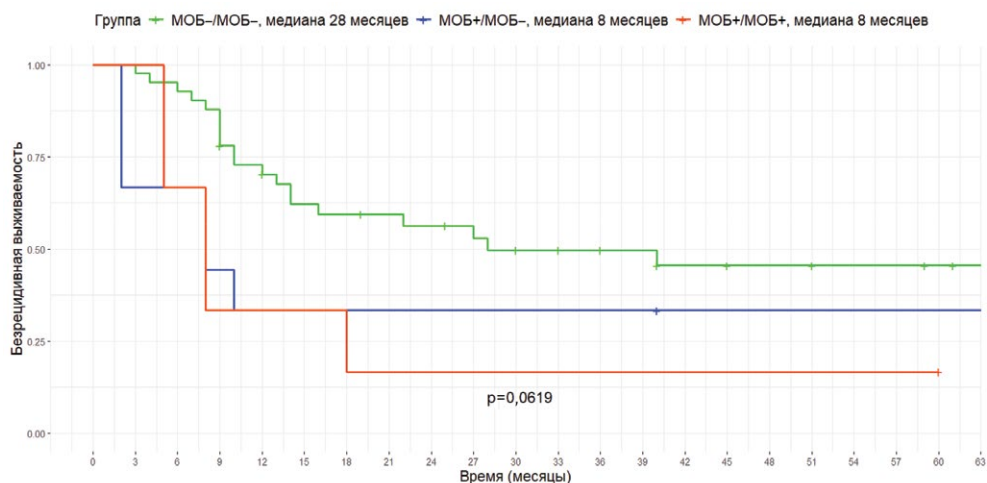


Рис. 2. Влияние клиренса минимальной остаточной болезни на безрецидивную выживаемость у пациентов, не прошедших алло-ТГСК в первой полной ремиссии

Fig. 2. The effect of minimal residual disease clearance on disease-free survival in patients who did not undergo allo-HSCT in the first complete remission

МОБ-/МОБ-, МОБ+/МОБ- и МОБ+/МОБ+ соответственно ($p=0,47$); количество пациентов, трансплантированных в первой полной ремиссии, $n=19$ в группе МОБ-/МОБ-, $n=3$ в группе МОБ+/МОБ-, $n=4$ в группе МОБ+/МОБ+.

У пациентов, которым не проводилась алло-ТГСК в первой полной ремиссии ($n=56$), медиана БРВ составила 28 месяцев в группе МОБ-/МОБ- (95% CI, 14 до не достигнута), 8 месяцев в группе МОБ+/МОБ- (95% CI, 2 до не достигнута) и 8 месяцев в группе МОБ+/МОБ+ (95% CI, 5 до не достигнута) ($p>0,05$; рис. 2).

Парные тесты лог-ранга показали отсутствие статистически значимой разницы в БРВ между всеми группами пациентов: между группами МОБ-/МОБ- и МОБ+/МОБ+ ($p=0,082$), между группами МОБ+/МОБ- и МОБ+/МОБ+ ($p=1$) и между группами МОБ-/МОБ- и МОБ+/МОБ- ($p=0,378$).

У пациентов, прошедших алло-ТГСК в первой полной ремиссии ($n=26$), медиана БРВ не достигнута в группе МОБ-/МОБ- (95% CI, не достигнута), не достигнута в группе МОБ+/МОБ- (95% CI, не достигнута) и составила 5 месяцев в группе МОБ+/МОБ+ (95% CI, 4 до не достигнута) ($p=0,018$; рис. 3).

Парные тесты лог-ранга показали статистически значимую разницу между группами МОБ-/МОБ- и МОБ+/МОБ+ ($p=0,029$), однако разница между группами МОБ+/МОБ- и МОБ+/МОБ+ ($p>0,05$) и между группами МОБ-/МОБ- и МОБ+/МОБ- ($p>0,05$) не была статистически значимой.

При сравнении пациентов по критерию выполнения или невыполнения алло-ТГСК в первой полной ремиссии динамика клиренса МОБ оказалась значимым фактором для БРВ у пациентов, прошедших алло-ТГСК в первой полной ремиссии, однако для пациентов, которым алло-ТГСК в первой полной ремиссии не выполнялась, не отмечалось влияния МОБ-статуса на БРВ.

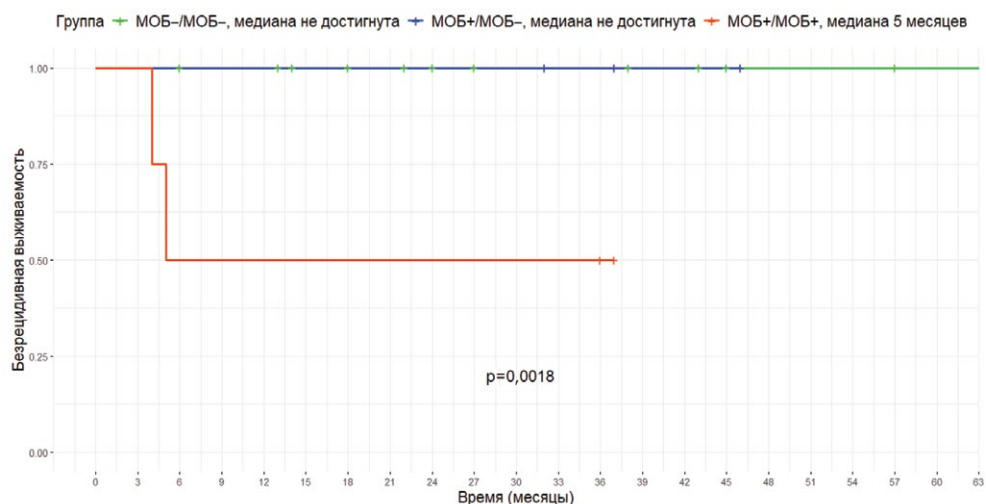


Рис. 3. Влияние клиренса минимальной остаточной болезни на безрецидивную выживаемость у пациентов, прошедших алло-ТГСК в первой полной ремиссии
Fig. 3. The effect of minimal residual disease clearance on disease-free survival in patients who underwent allo-HSCT in the first complete remission

Общая выживаемость

Медиана ОВ не достигнута для группы МОБ–/МОБ– (95% CI, не достигнута), не достигнута для группы МОБ+/МОБ– (95% CI, от 23 мес. до не достигнута) и составила 15 месяцев для группы МОБ+/МОБ+ (95% CI, от 9 мес. до не достигнута) (p=0,0047; рис. 4).

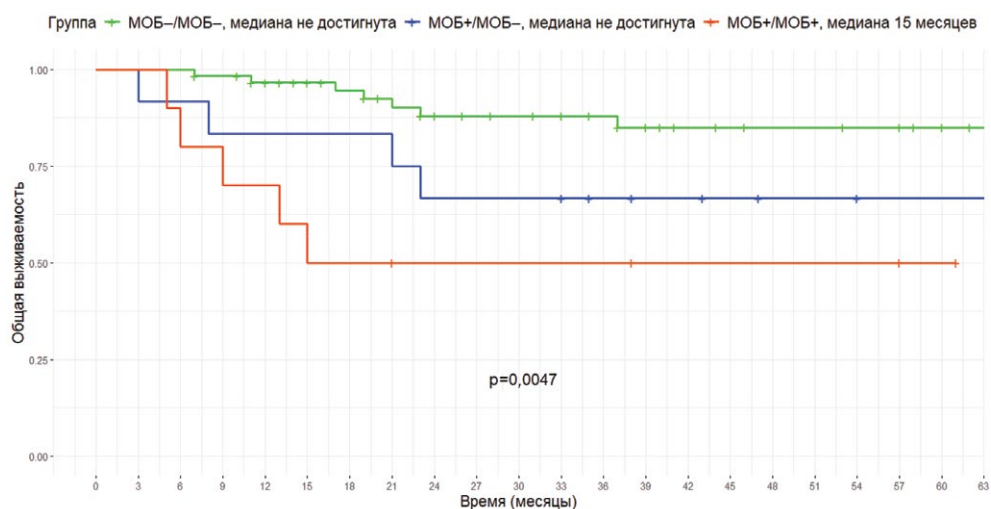


Рис. 4. Влияние клиренса минимальной остаточной болезни на общую выживаемость у пациентов, прошедших высокодозную химиотерапию
Fig. 4. The effect of minimal residual disease clearance on overall survival in patients undergoing high-dose chemotherapy



Парные тесты лог-ранга показали статистически значимую разницу в ОВ между группами МОБ-/МОБ- и МОБ+/МОБ+ ($p=0,029$) и отсутствие статистически значимой разницы между группами МОБ+/МОБ- и МОБ+/МОБ+ ($p>0,05$) и между группами МОБ-/МОБ- и МОБ+/МОБ- ($p>0,05$).

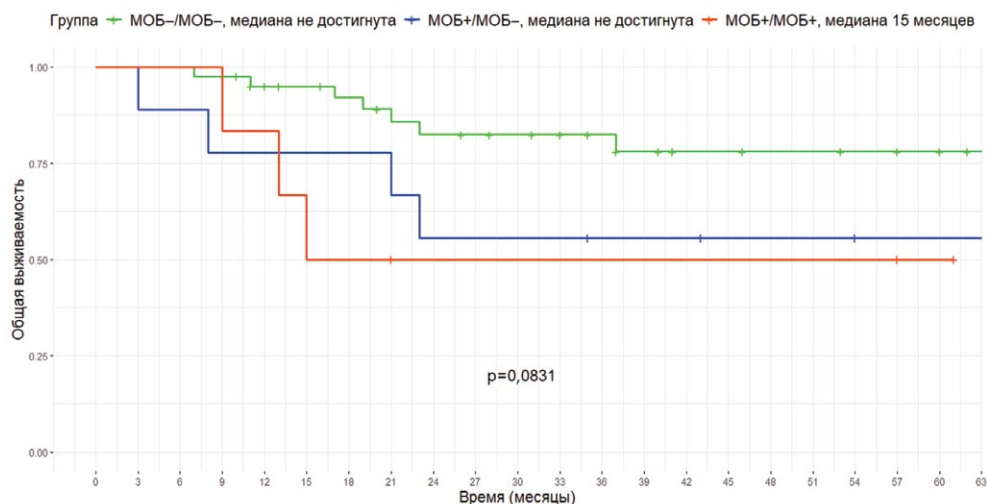


Рис. 5. Влияние клиренса минимальной остаточной болезни на общую выживаемость у пациентов, не прошедших алло-ТГСК в первой полной ремиссии
Fig. 5. The effect of minimal residual disease clearance on overall survival in patients who did not undergo allo-HSCT in the first complete remission

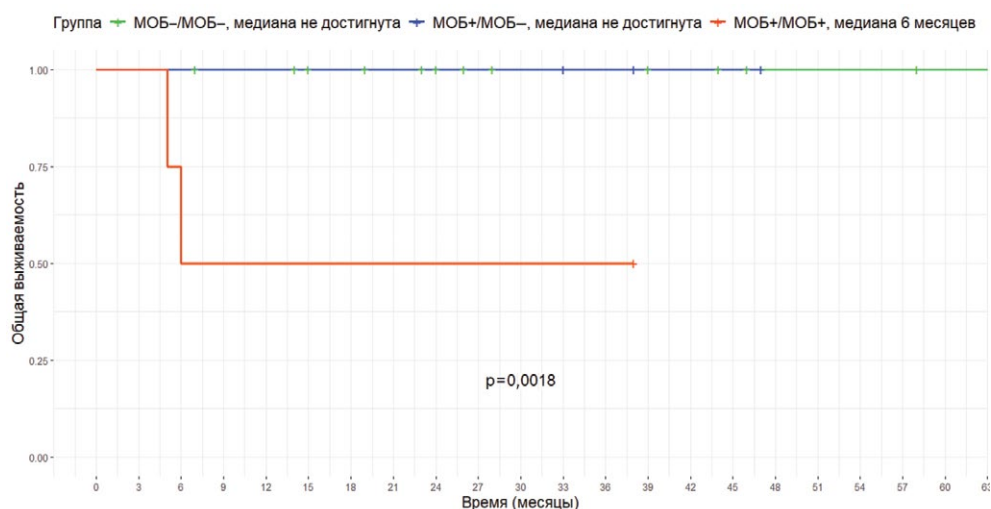


Рис. 6. Влияние клиренса минимальной остаточной болезни на общую выживаемость у пациентов, прошедших ТГСК в первой полной ремиссии
Fig. 6. The effect of minimal residual disease clearance on overall survival in patients who underwent HSCT in the first complete remission

У пациентов, которым алло-ТГСК в первой полной ремиссии не проводилась ($n=56$), медиана ОВ не достигнута в группе МОБ-/МОБ- (95% CI, не достигнута), не достигнута в группе МОБ+/МОБ- (95% CI, 21 до не достигнута) и составила 15 месяцев в группе МОБ+/МОБ+ (95% CI, 12 до не достигнута) ($p>0,05$; рис. 5).

Парные тесты лог-ранга показали отсутствие статистически значимой разницы в ОВ между всеми группами пациентов: между группами МОБ-/МОБ- и МОБ+/МОБ+ ($p=0,13$), между группами МОБ+/МОБ- и МОБ+/МОБ+ ($p=1$) и между группами МОБ-/МОБ- и МОБ+/МОБ- ($p=0,35$).

У пациентов, прошедших алло-ТГСК в первой полной ремиссии ($n=26$), медиана ОВ не достигнута в группе МОБ-/МОБ- (95% CI, не достигнута), не достигнута в группе МОБ+/МОБ- (95% CI, не достигнута) и составила 6 месяцев в группе МОБ+/МОБ+ (95% CI, 4 до не достигнута) ($p=0,018$; рис. 6).

Парные тесты лог-ранга показали статистически значимую разницу между группами МОБ-/МОБ- и МОБ+/МОБ+ ($p=0,029$), однако разница между группами МОБ+/МОБ- и МОБ+/МОБ+ ($p>0,05$) и между группами МОБ-/МОБ- и МОБ+/МОБ- ($p>0,05$) не была статистически значимой.

Достижение МОБ-негативного статуса перед проведением алло-ТГСК является статистически значимым предиктором увеличения общей выживаемости пациентов с ОМЛ.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное исследование показало, что у пациентов с ОМЛ, прошедших высокодозную химиотерапию, достижение МОБ-негативного статуса после первого индукционного курса химиотерапии независимо связано с улучшением безрецидивной и общей выживаемости. Пациенты, не достигшие МОБ-негативного статуса после индукции и консолидации, имели худшие показатели БРВ по сравнению с пациентами, у которых МОБ-негативность достигнута после индукции (медиана не достигнута для МОБ-/МОБ- против медиана не достигнута для МОБ+/МОБ- против медиана 8 месяцев для МОБ+/МОБ+). Пациенты, не достигшие МОБ-негативного статуса после индукции и консолидации, имели худшие показатели ОВ по сравнению с пациентами, у которых МОБ-негативность достигнута после индукции (медиана не достигнута для МОБ-/МОБ- против не достигнута для МОБ+/МОБ- против 8 месяцев для МОБ+/МОБ+).

У пациентов, которым в первой ремиссии не выполнялась алло-ТГСК, медиана БРВ была различна для всех групп (28 месяцев для МОБ-/МОБ- против 8 месяцев для МОБ+/МОБ- против 8 месяцев для МОБ+/МОБ+), однако разница оказалась статистически не значимой, влияние МОБ-статуса не было продемонстрировано.

Достижение МОБ-негативного статуса после индукции или консолидации для пациентов, прошедших алло-ТГСК в первой полной ремиссии, было связано с улучшением БРВ (медиана не достигнута для МОБ-/МОБ- против не достигнута для МОБ+/МОБ- против 5 месяцев для МОБ+/МОБ+).

У пациентов, которым в первой ремиссии не выполнялась алло-ТГСК, медиана ОВ была различна для всех групп (не достигнута для МОБ-/МОБ- против не достигнута для МОБ+/МОБ- против 15 месяцев для МОБ+/МОБ+), однако разница оказалась статистически не значимой, влияние МОБ-статуса на ОВ для данной группы пациентов не было продемонстрировано.



Достижение МОБ-негативного статуса после индукции или консолидации для пациентов, прошедших алло-ТГСК в первой полной ремиссии, было связано с улучшением ОВ (медиана не достигнута для МОБ-/МОБ- против не достигнута для МОБ+/МОБ- против 6 месяцев для МОБ+/МОБ+).

Неблагоприятные исходы и более низкая БРВ в группах МОБ+/МОБ- и МОБ+/МОБ+ предполагают, что у пациентов из данных групп интенсификация терапии должна быть приоритетной на ранних этапах лечения. Для пациентов из группы МОБ+/МОБ-, являющихся кандидатами на трансплантацию, было показано, что трансплантация в первой полной ремиссии может преодолеть неблагоприятный прогностический эффект влияния клиренса МОБ. Данным пациентам следует как можно быстрее проводить трансплантацию. У пациентов, не являющихся кандидатами на трансплантацию, задержка клиренса МОБ демонстрирует меньшую БРВ.

В нашем исследовании пациенты, достигшие негативности МОБ после индукции или после консолидации, имели значительно более длительную БРВ, чем пациенты с МОБ-положительным статусом. Это указывает на то, что раннее достижение неопределяемой МОБ является важным прогностическим фактором при ОМЛ.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wei-Ying Jen, Sasaki K., Ravandi F., et al. Impact of measurable residual disease clearance kinetics in patients with AML undergoing intensive chemotherapy. *Blood Adv.* 2025;9(4):783–792. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024013826>
2. Lobanova T.I., Galtseva I.V., Parovichnikova E.N. Investigation of minimal residual disease in patients with acute myeloid leukemia by multicolored flow cytometry (literature review). *Oncohematology.* 2018;13(1):83–102. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2018-13-1-83-102>
3. Terwijn M., Kelder A., Huijgens P.C., et al. High prognostic impact of flow cytometric minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia: Data from the HOVON/SAKK AML 42A study. *J Clin Oncol.* 2013;31(31):3889–97. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.9628>
4. Freeman S.D., Hills R.K., Virgo P., et al. Measurable residual disease at induction redefines partial response in acute myeloid leukemia and stratifies outcomes in patients at standard risk without NPM1 mutations. *J Clin Oncol.* 2018;36(15):1486–97. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.3425>
5. Galtseva I.V., Davydova Yu.O., Parovichnikova E.N. Determination of the minimum measurable residual disease in adult patients with acute leukemia. *Hematology and transfusiology.* 2020;65(4):460–472. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-4-460-472>
6. Buckley S.A., Wood B.L., Othus M., et al. Minimal residual disease prior to allogeneic hematopoietic cell transplantation in acute myeloid leukemia: A meta-analysis. *Haematologica.* 2017;102(5):865–73. <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.159343>
7. Hourigan C.S., Karp J.E. Minimal residual disease in acute myeloid leukaemia. *Nat Rev Clin Oncol.* 2013;10(8):460–71. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2013.100>
8. Finak G., Langweiler M., Jaimes M., et al. Standardizing flow cytometry immunophenotyping analysis from the Human ImmunoPhenotyping Consortium. *Sci Rep.* 2016;6(1):20686. <https://doi.org/10.1038/srep20686>
9. Short N.J., Zhou S., Fu C., et al. Association of measurable residual disease with survival outcomes in patients with acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2020;6(12):1890–1899. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.4600>
10. Hourigan C.S., Gale R.P., Gormley N.J., et al. Measurable residual disease testing in acute myeloid leukaemia. *Leukemia.* 2017 Jul;31(7):1482–1490. <https://doi.org/10.1038/leu.2017.113>
11. Mahnke Y.D., Roederer M. Optimizing a multicolor immunophenotyping assay. *Clinics in Laboratory Medicine.* 2007;27:469–485. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2007.05.002>
12. Palmieri R., et al. Clinical Relevance of Limit of Detection (LOD) – Limit of Quantification (LOQ) – Based Flow Cytometry Approach for Measurable Residual Disease (MRD) Assessment in Acute Myeloid Leukemia (AML). *Blood.* 2020;136(Suppl. 1):37–38.
13. Clinical Protocol "Diagnosis and treatment of patients over 18 years of age with newly diagnosed acute myeloid leukemia": Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, March 10, 2016, No. 41
14. Arber D.A., et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood. American Society of Hematology.* 2016;127(20):2391–2405. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>



Глазанова Т.В.✉, Ефремова Ю.С., Кузьмич Е.В., Павлова И.Е., Романенко Н.А., Бубнова Л.Н.

Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии
Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

Образование антител к вирусу SARS-CoV-2 в постковидном периоде и после вакцинации

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Глазанова Т.В. – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста, редактирование; Ефремова Ю.С. – сбор материала, получение экспериментальных данных; Кузьмич Е.В. – создание базы данных, статистическая обработка данных, интерпретация данных; Павлова И.Е. – анализ литературы, анализ и интерпретация данных, написание текста, редактирование; Романенко Н.А. – анализ и интерпретация данных; Бубнова Л.Н. – концепция и дизайн исследования, редактирование.

Подана: 26.02.2025

Принята: 13.03.2025

Контакты: tatyana-glazanova@yandex.ru

Резюме

Цель. Анализ особенностей образования антител к вирусу SARS-CoV-2 у перенесших инфекцию COVID-19 и после вакцинации.

Материалы и методы. Объектом исследования служили 123 условно здоровых пациентов, перенесших COVID-19 в 2021–2022 гг., которые подлежали вакцинации каждые 6 месяцев. Определяли содержание IgG-антител (АТ) к SARS-CoV-2 методом ИФА при помощи тест-системы «SARS-CoV-2-IgG количественный ИФА-БЕСТ» (Вектор-БЕСТ, Россия), относительное содержание субпопуляций лимфоцитов, экспрессирующих молекулы CD3, CD4, CD8, CD16, CD25, HLA-DR, CD4+CD25+ (Treg) и содержание в сыворотке циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) низкой (ЦИКн) и средней (ЦИКс) молекулярной массы.

Результаты. Среди вакцинированных против вируса SARS-CoV-2 доля лиц с гиперпродукцией АТ была достоверно больше по сравнению с невакцинированными, перенесшими COVID-19 (68% против 42%, $p=0,01$). У лиц, перенесших COVID-19, не получивших вакцинацию, уровень антител был наиболее низким, а после первой вакцинации, независимо от наличия заболевания в анамнезе, он значимо повышался. При последующих неоднократных вакцинациях каждые 6 месяцев уровень АТ также несколько возрастал, однако примерно через 3 месяца после повторной ревакцинации наблюдалось его статистически значимое снижение. У пациентов старшей возрастной группы (>60 лет) антителообразование оказалось на достаточно высоком уровне. В совокупности с повышенным уровнем ЦИКн это может свидетельствовать о потенциальной возможности развития аутоиммунных процессов на фоне избыточной активации гуморального иммунитета у лиц старшей возрастной группы. У повторно перенесших COVID-19 выявлен более низкий уровень АТ к SARS-CoV-2 по сравнению с таковым у однократно болевших, что, по-видимому, отражает меньшую эффективность реагирования на инфекцию COVID-19 у лиц с повторно развившейся инфекцией. Остальные исследованные показатели, включая параметры клеточного иммунитета и уровень ЦИК, значимо не различались в выделенных подгруппах.



Заключение. Результаты исследования позволяют предположить, что при необходимости последующего проведения вакцинации при COVID-19 целесообразна индивидуализация графика прививок с учетом риска «истощения» либо чрезмерной активации иммунного ответа.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, антитела, циркулирующие иммунные комплексы

Glazanova T.✉, Efremova Yu., Kuzmich E., Pavlova I., Romanenko N., Bubnova L.
Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of Federal Medical and Biological Agency, Saint Petersburg, Russia

Formation of Antibodies to the SARS-CoV-2 Virus in the Post-COVID Period and after Vaccination

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Glazanova T. – the concept and design of research, analysis and interpretation of results, writing and editing of the text; Efremova Yu. – collection and processing of material; Kuzmich E. – database creation, statistical processing, data interpretation; Pavlova I. – literature analysis, analysis and interpretation of results, writing and editing of the text; Romanenko N. – analysis and interpretation of results; Bubnova L. – the concept and design of research editing of the text.

Submitted: 26.02.2025

Accepted: 13.03.2025

Contacts: tatyana-glazanova@yandex.ru

Abstract

Purpose. Analysis of the formation of antibodies to SARS-CoV-2 in survivors of COVID-19 infection and after vaccination.

Materials and methods. The subjects of the study were 123 apparently healthy individuals who underwent COVID-19 in 2021–2022, and who were subject to vaccination every 6 months. The level of IgG antibodies (Abs) to SARS-CoV-2 was determined by ELISA using the "SARS-CoV-2-IgG quantitative ELISA" test system (Vector-BEST, Russia), the percent amount of lymphocyte subpopulations expressing molecules CD3, CD4, CD8, CD16, CD25, HLA-DR, CD4+CD25+ (Treg) and the serum level of circulating immune complexes (CIC) of low (CIClow) and medium (CICmed) molecular weight.

Results. Among those vaccinated against SARS-CoV-2 virus, the proportion of subjects with overproduction of antibodies was significantly higher compared to unvaccinated subjects who had COVID-19 (68% versus 42%, $p=0.01$). In subjects who had COVID-19 and did not receive vaccination, the level of antibodies was the lowest, and after the first vaccination, regardless of the presence of a history of the disease, it increased significantly. With subsequent repeated vaccinations every 6 months, the Ab level also increased slightly, but approximately 3 months after repeated revaccination a statistically significant decrease was observed. In patients of the older age group (>60 years), antibody formation was at a fairly high level. Taken together with an increased level of CIClow, this may indicate the potential for the development of autoimmune processes based on the excessive activation of humoral immunity in people of the older age group. In patients with repeated COVID-19 episodes we have observed a lower level of antibodies to SARS-CoV-2 compared to those who had been ill once. This appears to reflect a less effective

response to COVID-19 infection in individuals with recurrent infection. Differences in other studied parameters, including parameters of cellular immunity and the level of CIC, did not differ significantly in the selected subgroups.

Conclusion. The results of the study suggest that in case of necessity of subsequent vaccinations against COVID-19, it is advisable to individualize the vaccination schedule taking into account the risk of "exhaustion" or excessive activation of the immune response.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, antibodies, circulating immune complexes

■ ВВЕДЕНИЕ

По данным литературы, продолжительность сохранения в циркуляции антител (АТ) к SARS-CoV-2 как после инфекционного процесса, так и после вакцинации в достаточно высоком титре составляет 6–9 месяцев и более, что указывает на наличие напряженного поствакцинального иммунитета на протяжении данного периода [1–3]. Существуют свидетельства того, что у вакцинированных нейтрализующие АТ образуются быстрее и в большем титре, чем у инфицированных [4]. При этом у большинства вакцинированных уровень АТ, как правило, снижается в пределах 6 месяцев после вакцинации. Однако у некоторых пациентов после перенесенной инфекции COVID-19 содержание анти-SARS-CoV-2-антител может увеличиваться еще в течение 100–150 дней [1]. Со временем у некоторых переболевших возможны снижение или почти полная утрата АТ к вирусу-возбудителю инфекции COVID-19 [5]. При этом наличие маркеров эффективной противoinфекционной защиты в течение достаточно длительного срока после вакцинации или ранее перенесенного заболевания не всегда предотвращает повторные заражения, тем более что даже такой значимый показатель, как количество специфических АТ, не является единственным фактором, определяющим нейтрализующую активность [6].

Признанным фактором риска при многих вирусных инфекциях, включая COVID-19, MERS-CoV и SARS [7, 8], является пожилой возраст. Как известно, эффективность иммунной системы снижается по мере старения организма, что не может не влиять на динамику течения и исходы вирусной инфекции. Так, у пожилых пациентов часто наблюдаются лимфопения, снижение содержания регуляторных популяций Т-клеток и В-клеток, а следствием снижения их клонального разнообразия является нарушенный иммунный ответ, в том числе на вирусные инфекции [9, 10]. Не вызывает сомнения возможность развития аутоиммунных процессов после перенесенной инфекции COVID-19 в силу антигенной мимикрии SARS-CoV-2 с тканями человека [11]. Было показано, что у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, отмечаются значительные изменения состава циркулирующих иммунных клеток, сохраняющиеся длительное время (3–9 месяцев после острой фазы заболевания) и схожие с таковыми при аутоиммунных заболеваниях [12]. Все это диктует необходимость дальнейшего изучения состояния иммунного реагирования, в частности образования специфических антител класса G после контакта с вирусом SARS-CoV-2.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ особенностей образования антител к вирусу SARS-CoV-2 у перенесших инфекцию COVID-19 и после вакцинации.



■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оценка содержания антител класса IgG к SARS-CoV-2 проводилась у 123 условно здоровых лиц (возраст от 23 до 83 лет, Ме – 52,0), являвшихся сотрудниками медицинских учреждений г. Санкт-Петербурга, которые подлежали вакцинации каждые 6 месяцев. Определение АТ класса IgG к SARS-CoV-2 проводили иммуноферментным методом с использованием тест-системы «SARS-CoV-2-IgG количественный ИФА-БЕСТ» (Вектор-БЕСТ, Россия). Результаты оценивали в соответствии с прилагаемой инструкцией к тест-системе в предложенных ВОЗ единицах BAU/мл (Binding Antibody Units). Были установлены следующие критерии оценки: 0–10 BAU/мл – результат отрицательный; 11–79 BAU/мл – малое количество АТ; 80–149,9 BAU/мл – промежуточный результат (среднее количество АТ); 150–499 BAU/мл – результат положительный; 500 BAU/мл и более – гиперпродукция. Учет результатов осуществляли на автоматическом фотометре для микропланшет, модель 680 (BIO-RAD, США).

Оценку особенностей состояния иммунной системы проводили у 128 лиц, не получавших вакцинацию и перенесших инфекцию COVID-19 в период 2020–2021 гг., среди них 29 мужчин и 99 женщин (возраст от 25 до 83 лет, Ме возраста – 53 года), в сроки от 1 до 6 месяцев после перенесенного заболевания. Обследованные были разделены на группы в зависимости от тяжести перенесенной инфекции: с легкой формой заболевания (n=62), среднетяжелой формой (n=57) и тяжелой формой (n=9). Контрольной группой, в качестве условно здоровых лиц, послужили 35 доноров крови (возраст от 18 до 45 лет, Ме – 34 года). Осуществляли определение следующих параметров: относительного содержания субпопуляций лимфоцитов, экспрессирующих молекулы CD3, CD4, CD8, CD16, CD25, HLA-DR, T-регуляторных клеток (CD4+CD25+ – Treg). Исследование проводили на лазерном проточном цитофлуориметре Navios (Beckman Coulter, США) в десятицветном анализе с использованием реактивов Beckman Coulter, США, согласно рекомендациям производителя. Кроме того, определяли содержание в сыворотке ЦИК низкой (ЦИКн) и средней (ЦИКс) молекулярной массы методом измерения оптической плотности после осаждения полиэтиленгликолем в 5%-й и 7%-й концентрации. Измерение оптической плотности осуществляли на автоматическом фотометре для микропланшет, модель 680 (BIO-RAD, США), в сравнении с контрольными ячейками, не содержащими исследуемые сыворотки, и выражали в условных единицах оптической плотности (усл. ед.).

Для статистической обработки результатов применяли пакет программ Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Для сравнения групп использовали непараметрические критерии (хи-квадрат, точный тест Фишера, критерий Манна – Уитни). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке характера образования специфических АТ к SARS-CoV-2 продемонстрирован несомненный положительный эффект вакцинации. Об этом свидетельствуют значимые различия в степени тяжести перенесенной COVID-инфекции в анализируемых группах вакцинированных и невакцинированных. В группе невакцинированных доля пациентов с легким течением заболевания составила 43%, со среднетяжелым – 49% и тяжелым – 8%, тогда как в группе вакцинированных тяжелого течения заболевания не наблюдалось, а легкая форма течения COVID отмечена у 68% пациентов.

В табл. 1 представлены данные о частоте выработки антител к SARS-CoV-2 в зависимости от статуса вакцинации.

Из представленных в табл. 1 данных видно, что в целом в группе вакцинированных доля тех, у кого наблюдалось активное образование АТ, т. е. их уровень превышал пороговое значение 150 BAU/мл, была выше на 15% по сравнению с невакцинированными пациентами, перенесшими COVID, составляя 86% и 71% соответственно ($p=0,09$). При сравнении лиц с гиперпродукцией выявленные различия являются статистически значимыми (68% против 42%, $p=0,01$). Доля лиц с недостаточным уровнем АТ в группе вакцинированных составила 15% против 29% в группе невакцинированных ($p=0,098$).

Изучение взаимосвязи титра АТ с иммунологическими параметрами, включающими характеристики клеточного и гуморального иммунитета, показало, что деление на группы вакцинированных и переболевших, но не прошедших вакцинацию, выявило ряд достоверных корреляций. Результаты вычисления коэффициентов корреляции (r) для взаимосвязи титра АТ с иммунологическими параметрами, включающими характеристики клеточного и гуморального иммунитета, представлены в табл. 2.

Как видно из представленных в табл. 2 данных, в группе вакцинированных наблюдается достоверная прямая корреляция выработки АТ с относительным содержанием

Таблица 1
Уровень антител к SARS-CoV-2 у невакцинированных и вакцинированных пациентов
Table 1
Levels of antibodies to SARS-CoV-2 in unvaccinated and vaccinated patients

Уровень антител к SARS-CoV-2	Невакцинированные (n=89)	Вакцинированные (n=34)
<150 BAU/мл	n=26 (29%)	n=5 (15%)
150–500 BAU/мл	n=26 (29%)	n=6 (18%)
>500 BAU/мл	n=37 (42%)	n=2 (68%)

Таблица 2
Коэффициенты корреляции между уровнем антител к SARS-CoV-2 и некоторыми показателями иммунитета
Table 2
Correlation coefficients between the level of antibodies to SARS-CoV-2 and some immune parameters

Показатель	Невакцинированные (n=75). Коэффициент корреляции (r)	Вакцинированные (n=36). Коэффициент корреляции (r)
CD19 ⁺	0,205 ($p<0,05$)	–0,157 ($p>0,05$)
ЦИКс	0,144 ($p>0,05$)	0,35 ($p<0,05$)
ЦИКн	0,425 ($p<0,01$)	0,39 ($p<0,05$)
CD16 ⁺ CD3 [–]	0,085 ($p>0,05$)	0,33 ($p<0,05$)
CD16 ⁺ CD3 ⁺	0,178 ($p>0,05$)	0,332 ($p<0,05$)
CD25 ⁺ /CD4 ⁺	0,155 ($p>0,05$)	–0,357 ($p<0,05$)



натуральных киллеров (CD16⁺CD3⁻), минорной субпопуляции CD16⁺CD3⁺, уровнем среднемолекулярных и ЦИКн и обратная корреляция с содержанием CD25⁺/CD4⁺ (Т-регуляторные лимфоциты). В то время как в группе невакцинированных отмечается достоверная прямая корреляция интенсивности выработки антител с относительным содержанием В-лимфоцитов (CD19⁺) и уровнем ЦИКн. Однако при объединении вакцинированных и невакцинированных пациентов в одну общую группу достоверных корреляций между титром АТ и всеми изученными иммунологическими показателями не выявлено.

Таким образом, наибольшее количество коррелятивных связей обнаружено в группе вакцинированных, меньше – у невакцинированных, перенесших COVID-19, и полное отсутствие – в объединенной группе пациентов. Предположительно, этот факт можно объяснить тем, что вакцинация в некотором роде «упорядочивает» иммунный ответ на поступающий в организм инфекционный агент, вызывая закономерное формирование иммунного ответа в виде антителообразования. Тогда как в процессе заболевания выраженность специфического иммунного ответа в большей степени обусловлена индивидуальными особенностями реагирования организма и, возможно, вирусной нагрузкой.

Для изучения динамики антителообразования обследованные индивидуумы были поделены на 4 группы: 1-я группа – невакцинированные, перенесшие COVID-19 (n=74), 2-я группа – определение антител выполнено после первой вакцинации (n=34), 3-я группа – получившие 2–3 вакцинации с интервалом 1 раз в полгода (n=29), 4-я группа – определение антител выполнено через 3 месяца после повторной ревакцинации (n=23). Полученные результаты представлены в табл. 3.

Из представленных в табл. 3 данных видно, что у перенесших COVID-19, но невакцинированных лиц (группа 1) уровень АТ был наиболее низким, а у лиц, получивших первую вакцинацию, независимо от наличия заболевания в анамнезе (группа 2), уровень АТ был значимо выше по сравнению с группой 1. При последующих неоднократных вакцинациях 1 раз в полгода (группа 3) уровень антител возрастал статистически незначимо, однако примерно через 3 месяца после повторной ревакцинации (группа 4) он снижался. При этом различия между группами 3 и 4 носили достоверный характер. В то же время уровень АТ во всех группах был достаточно высоким, скорее соответствуя их гиперпродукции.

Изучение корреляции между уровнем АТ и сроком, прошедшим от события (заболевания либо вакцинации) до момента исследования, показало лишь слабую отрицательную корреляцию в группах как вакцинированных, так и невакцинированных

Таблица 3
Динамика антителообразования у перенесших COVID-19 и вакцинированных пациентов
Table 3

Dynamics of antibody formation in COVID-19 survivors and vaccinated patients

Группа	n	Уровень антител к SARS-CoV-2	P1
1-я	74	719,1±524,5 BAU/мл	–
2-я	34	1446,7±973,0 BAU/мл	1 vs 2 = 0,0011
3-я	29	1879,9±642,7 BAU/мл	2 vs 3 = 0,148
4-я	23	1095,4±768,3 BAU/мл	3 vs 4 = 0,0078

Примечание: ¹p – сравнение отдельных групп пациентов.

лиц, однако достоверности в обоих случаях не наблюдалось: $r = -0,23$ в группе невакцинированных и $r = -0,13$ в группе вакцинированных ($p > 0,05$).

Повышенный уровень низкомолекулярных ЦИК по сравнению с нормальными значениями наблюдался во всех обследованных группах пациентов, перенесших COVID-19, составляя $331,1 \pm 12,7$ усл. ед. в группе с легким течением, $362,8 \pm 18,0$ усл. ед. в группе со среднетяжелым течением, $325,4 \pm 22,5$ усл. ед. в группе с тяжелым течением против $122,5 \pm 11,9$ усл. ед. в норме. Особенно значительное повышение уровня ЦИКн – свыше 400 усл. ед. – отмечено у 39 человек (30,5% от общей группы, 30,3% от числа обследованных лиц женского пола и 31% в группе обследованных мужчин). Среди них преобладали лица, перенесшие инфекцию COVID-19 в среднетяжелой форме – 23 человека, что составило 40,4% всех обследованных, перенесших COVID-19 средней степени тяжести. Существенных различий по возрастному составу в подгруппе с наиболее высокими значениями ЦИК не наблюдалось: медиана возраста – 56 лет (от 29 до 83 лет) против 53 лет в общей группе.

В старшей возрастной группе отмечалось более выраженное повышение уровня как среднемолекулярных, так и низкомолекулярных ЦИК: ЦИКс – $53,2 \pm 2,4$ усл. ед. и $70,8 \pm 5,3$ усл. ед. в группах < 60 лет и ≥ 60 лет соответственно ($p < 0,01$); ЦИКн – $328,3 \pm 10,9$ усл. ед. и $391,5 \pm 24,5$ усл. ед. в группах < 60 лет и ≥ 60 лет соответственно ($p < 0,01$).

Анализ способности к выработке АТ в зависимости от возраста показал, что у пациентов старшей возрастной группы уровень АТ был несколько выше, чем у пациентов в возрасте до 60 лет, как в группе невакцинированных, так и в группе получивших прививку, хотя различия не были статистически значимыми (табл. 4). При этом во всех случаях он значительно превышал пороговое значение, т. е. антителообразование у пациентов старшей возрастной группы оказалось на достаточно высоком уровне, однако это не позволяет в полной мере судить об эффективности противоинфекционного иммунитета. При этом уровень ЦИКн у пациентов ≥ 60 лет также был выше, причем у лиц без вакцинации различия носили статистически значимый характер. Все это позволяет предположить потенциальную возможность развития аутоиммунных процессов в результате избыточной активации гуморального иммунитета.

Среди обследованных пациентов была выделена группа повторно перенесших инфекцию COVID-19 – всего 29 человек, из них 6 – невакцинированных и 23 – получивших вакцинацию. Было проведено сравнение показателей антителообразования

Таблица 4
Уровень антител к SARS-CoV-2 и ЦИК у пациентов различных возрастных групп
Table 4
Levels of antibodies to SARS-CoV-2 and CIC in patients of different age groups

Показатель \ Группа	Без вакцинации		С вакцинацией	
	1	2	3	4
	<60 лет (n=45)	≥60 лет (n=31)	<60 лет (n=42)	≥60 лет (n=11)
Средний возраст, лет (медиана)	45,7 (47,0)	68,8 (67,0)	40,9 (41,0)	65,6 (67,0)
Антитела (BAU/мл)	622,6±477,1	846,3±552,4	1442,3±963,04	1827,2±985,8
ЦИКн	304,1±86,3	336,1±111,1	364,7±81,9	424,0±93,6

Примечание: ¹ $p < 0,01$ – сравнение группы 1 и 2.



Таблица 5
Уровень антител к SARS-CoV-2 у неоднократно перенесших инфекцию COVID-19 пациентов
Table 5
Levels of antibodies to SARS-CoV-2 in patients with repeated COVID-19 infection

Показатель \ Группа	Без вакцинации		С вакцинацией	
	Однократно болевшие	Дважды болевшие	Однократно болевшие	Дважды болевшие
	1	2	3	4
	n=72	n=6	n=18	n=23
Антитела (BAU/мл)	709,5±592,8	444,0±435,1	1668,2±1063,3 ¹	1181,8±819,4
ЦИКн	337,3±24,3	321,5±19,6	387,9±22,8	353,7±20,9

Примечание: ¹ p<0,01 – сравнение групп 1 и 3.

у этой категории и у лиц, однократно болевших COVID-19. Данные представлены в табл. 5.

Из данных, представленных в табл. 5, видно, что в группе невакцинированных дважды болевших COVID-19 пациентов уровень АТ к SARS-CoV-2 в 1,6 раза ниже по сравнению с таковым у однократно болевших. Аналогичная тенденция отмечается и для вакцинированных: у дважды болевших уровень АТ к SARS-CoV-2 в 1,4 раза ниже по сравнению с таковым у однократно болевших. Вероятно, это отражает неэффективность реагирования на инфекцию COVID-19 у повторно болевших, что может быть обусловлено генетическими особенностями этих индивидов. Остальные исследованные показатели, включая показатели клеточного иммунитета и уровень ЦИКс и ЦИКн, значимо не различались в выделенных подгруппах.

Проведенное нами исследование показало, что доля лиц с гиперпродукцией АТ среди вакцинированных против инфекции COVID-19 достоверно выше по сравнению с невакцинированными, перенесшими COVID-19. У лиц, перенесших COVID-19, не получивших вакцинацию, уровень антител был наиболее низким, а после первой вакцинации, независимо от наличия заболевания в анамнезе, он значимо повышался. При последующих неоднократных вакцинациях каждые 6 месяцев уровень АТ также несколько возрастал, однако примерно через 3 месяца после повторной ревакцинации наблюдалось его статистически значимое снижение.

У пациентов старшей возрастной группы уровень АТ был несколько выше, чем у пациентов в возрасте до 60 лет, как в группе невакцинированных, так и в группе получивших вакцинацию. При этом во всех случаях он значительно превышал пороговое значение, т. е. антителообразование у пациентов старшей возрастной группы оказалось на достаточно высоком уровне. В совокупности с повышенным уровнем ЦИКн это может свидетельствовать о потенциальной возможности развития аутоиммунных процессов на фоне избыточной активации гуморального иммунитета у лиц старшей возрастной группы.

Выявление более низкого уровня АТ к SARS-CoV-2 у повторно перенесших COVID-19 по сравнению с таковым у однократно болевших, по-видимому, отражает меньшую эффективность реагирования на инфекцию COVID-19 у лиц с повторно развившейся инфекцией, что может быть, в частности, обусловлено генетическими особенностями этих индивидов. Различия остальных исследованных показателей, включая параметры клеточного иммунитета и уровень ЦИК, значимо не различались в выделенных подгруппах.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ особенностей образования антител к вирусу SARS-CoV-2 у перенесших инфекцию COVID-19 и после вакцинации показал, что вакцинация приводит к более эффективному антителообразованию. Причем высокий уровень АТ наблюдается и у лиц старше 60 лет. При режиме вакцинации каждые шесть месяцев значимого нарастания антител к SARS-CoV-2 не происходит, при этом сохраняется достаточно высокий их уровень. Результаты позволяют предположить, что при необходимости последующего проведения вакцинации при COVID-19 целесообразна индивидуализация графика прививок с учетом риска «истощения» либо чрезмерной активации иммунного ответа.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ortega N, Ribes M, Vidal M, et al. Seven-month kinetics of SARS-CoV-2 antibodies and role of pre-existing antibodies to human coronaviruses. *Nat Commun.* 2021;12(1):4740. doi: 10.1038/s41467-021-24979-9
2. Andreev IV, Nechay KO, Andreev AI, et al. Post-vaccination and post-infection humoral immune response to the SARS-CoV-2 infection. *Immunologiya.* 2022;43(1):18–32. doi: 10.33029/0206-4952-2022-43-1-18-32 (In Russian)
3. Grigoruk SD, Lipsskaya OV, Vinokurova TY, et al. Assessment of post-vaccination immunity to the new coronavirus infection SARS-CoV-2 in oil and gas industry workers. *Healthcare of Ugra.* 2022;30(1):33–37. (In Russian)
4. Oh SJ, Kim JM, Choi YJ, et al. Neutralizing antibody responses in vaccinated and unvaccinated individuals infected with Omicron BA.1. *J Clin Virol.* 2022;155:105253. doi: 10.1016/j.jcv.2022.105253
5. Pollán M, Perez-Gomez B, Pastor-Barriuso R, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *Lancet.* 2020;396(10250):535–544. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31483-5
6. Generalova LV, Grigoriev IV, Vasina DV, et al. Properties of RBD specific IgG from COVID-19 patients and Sputnik V vaccinated individuals. *Vestnik RGMU.* 2022(1):15–22. doi: 10.24075/vrgmu.2022.005 (In Russian)
7. Hong KH, Choi JP, Hong SH, et al. Predictors of mortality in Middle East respiratory syndrome (MERS). *Thorax.* 2018;73(3):286–289. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-209313
8. Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis.* 2021;21:855. doi: 10.1186/s12879-021-06536-3
9. Wang K, Zuo P, Liu Y, et al. Clinical and laboratory predictors of in-hospital mortality in 305 patients with COVID-19: a cohort study in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(16):2079–2088. doi: 10.1093/cid/ciaa538
10. Yoneyama M, Kikuchi M, Natsukawa T, et al. The RNA helicase RIG-I has an essential function in double-stranded RNA-induced innate antiviral responses. *Nat Immunol.* 2004;5(7):730–737. doi: 10.1038/ni1087
11. Rodríguez Y, Novelli L, Rojas M, et al. Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19. *J Autoimmun.* 2020;114:102506. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102506
12. Kurata I, Matsumoto I, Sumida T. T follicular helper cell subsets: A potential key player in autoimmunity. *Immunol. Med.* 2021;44:1–9. doi: 10.1080/25785826.2020.1776079



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.11.2.006>
УДК 616.155.392.1-036.11:576.385.5



Мовчан Л.В.✉, Шман Т.В., Ивуть У.С., Капуза Д.Р.

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии
и иммунологии, Минск, Беларусь

Иммунофенотипические особенности опухолевых клеток у пациентов с острым Т-лимфобластным лейкозом

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Мовчан Л.В. – концепция и дизайн исследования, обработка данных, написание текста; Шман Т.В. – концепция и дизайн исследования, обработка данных, редактирование; Ивуть У.С. – формирование базы данных, обзор литературы; Капуза Д.Р. – сбор данных, обзор литературы.

Подана: 13.02.2025

Принята: 21.04.2025

Контакты: movchan-l@mail.ru

Резюме

Цель. Определить количество потенциальных лейкозных стволовых клеток и оценить их содержание в зависимости от иммунофенотипических особенностей опухолевых клеток у детей и молодых взрослых при остром Т-лимфобластном лейкозе.

Материалы и методы. В исследование были включены 170 пациентов с первично установленным диагнозом «острый Т-лимфобластный лейкоз» (Т-ОЛЛ). Анализ количественного содержания лейкозных стволовых клеток по фенотипу CD34⁺CD38⁻ проводили в образцах костного мозга с помощью 7-цветной проточной цитофлуориметрии на момент диагностики заболевания.

Результаты. Выявлено, что на опухолевых клетках при Т-ОЛЛ у детей присутствует aberrантная экспрессия таких дифференцировочных маркеров, как CD3, CD34, TdT, маркеров В-линии и миелоидной линии гемопоэза: cyCD79a, CD10, CD117, CD13, CD33. Выявлено, что CD34⁺CD38⁻ больше при Т-ОЛЛ с ЕТР-иммунофенотипическим субвариантом по сравнению с TII- и TIII-вариантами ОЛЛ. Содержание лейкозных стволовых клеток значимо выше у пациентов с наличием экспрессии на опухолевых клетках маркера ранней стадии дифференцировки CD34.

Заключение. Метод многоцветной проточной цитометрии позволяет идентифицировать лейкозные стволовые клетки у пациентов с Т-ОЛЛ. Выявлено различие в содержании лейкозных стволовых клеток в связи с иммунологическими вариантами лейкоза, с экспрессией на опухолевых клетках дифференцировочного маркера CD34.

Ключевые слова: острый Т-лимфобластный лейкоз, лейкозные стволовые клетки, проточная цитометрия, иммунофенотипирование

Movchan L., Shman T., Ivuts U., Kapuza D.

Republican Scientific and Practical Center for Children's Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

Immunophenotypic Features of Tumor Cells in Patients with Acute T-Lymphoblastic Leukemia

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Movchan L. – concept and design of the study, data processing, text writing; Shman T. – concept and design of the study, data processing, editing; Ivuts U. – database formation, literature review; Kapuza D. – data collection, literature review.

Submitted: 13.02.2025

Accepted: 21.04.2025

Contacts: movchan-l@mail.ru

Abstract

Purpose. To determine the number of potential leukemic stem cells and evaluate their content depending on the immunophenotypic features of tumor cells in T-lymphoblastic leukemia in pediatric patients.

Materials and methods. The study included 170 patients with a primary diagnosis of acute T- lymphoblastic leukemia (T-ALL). Analysis of the quantitative content of leukemic stem cells by the CD34⁺CD38⁻ phenotype was performed in bone marrow samples using 7 color flow cytometry at the time of diagnosis of the disease.

Results. It was revealed that tumor cells in T-ALL in children have aberrant expression of such differentiation markers as CD3, CD34, TdT, markers of B-lineage and myeloid lineage of hematopoiesis: cyCD79a, CD10, CD117, CD13, CD33. It was revealed that the amount of CD34⁺CD38⁻ is significantly higher in T-ALL with ETP immunophenotypic subvariant compared to TII and TIII ALL. The content of leukemic stem cells is significantly higher in patients with expression of the early differentiation marker CD34 on tumor cells.

Conclusion. The multicolor flow cytometry method allows to identify leukemic stem cells in patients with T-ALL. A difference in the content of leukemic stem cells was revealed in connection with immunological variants of leukemia, with the expression of the differentiation marker CD34 on tumor cells.

Keywords: acute T-lymphoblastic leukemia, leukemic stem cells, flow cytometry, immunophenotyping

■ ВВЕДЕНИЕ

Детский острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – наиболее распространенный детский рак, который является гетерогенным заболеванием, состоящим из различных подтипов. Т-линейный острый лейкоз составляет примерно 12–15% случаев ОЛЛ среди пациентов детского возраста [1–3]. Несмотря на современные протоколы полихимиотерапии, в том числе с использованием аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, исход заболевания остается плохим [4]. Основными проблемами выживаемости пациентов являются резистентность к проводимой терапии и рецидивы заболевания, исход которых крайне неблагоприятный [3, 4].



Считается, что причина рецидивов и резистентности к применяемым химиотерапевтическим препаратам состоит в наличии среди общего пула опухолевых клеток популяции лейкозных стволовых клеток (ЛСК), которая способна инициировать и поддерживать рост опухоли [5–7].

Установлено, что основной фенотип нормальных и лейкозных стволовых клеток – CD34⁺CD38⁻ [7], однако в зависимости от линейной направленности лейкоза на поверхности ЛСК присутствует экспрессия линейно-специфических маркеров. В экспериментальных работах на мышах по изучению характеристики лейкоз-инициирующих клеток при острых лейкозах из предшественников Т-лимфоцитов Sox C. с соавт. показано, что клетки с фенотипом CD34⁺CD4⁻/CD7⁻ наиболее способны к долгосрочной пролиферации *in vitro* и *in vivo*, демонстрируя свои возможности к самообновлению и самоподдержанию [8]. При оценке же функциональных возможностей лейкозных клеток в зависимости от экспрессии маркеров CD34 и CD99 установлено, что все 4 варианта субпопуляций (CD34⁺CD99⁺, CD34⁺CD99⁻, CD34⁻CD99⁺, CD34⁻CD99⁻) обладают пролиферативной способностью и могут инициировать лейкоз у иммунодефицитных мышей [9].

Несмотря на большое количество экспериментальных исследований ЛСК при острых лейкозах, на сегодняшний день имеется мало работ, посвященных оценке прогностического значения инициального содержания этой популяции клеток при остром лимфобластном лейкозе и остром миелоидном лейкозе у детей. В то же время существует ряд инициальных клинических и биологических факторов, различных критериев оценки ответа на терапию, связь которых с количеством ЛСК остается неизученной в детской онкогематологии.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить количество потенциальных лейкозных стволовых клеток и оценить их содержание в зависимости от иммунофенотипических особенностей опухолевых клеток у детей и молодых взрослых при остром Т-лимфобластном лейкозе.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 170 пациентов с первично установленным диагнозом «Т-ОЛЛ». Медиана возраста пациентов составила 9,1 года (от 0 до 29 лет). В группе исследованных пациентов мальчики составляли 75% (127/170), девочки – 25% (43/170). Диагноз был установлен в соответствии с классификацией ВОЗ и на основании оценки иммунофенотипической характеристики опухолевых клеток и морфологической FAB-классификации. Согласно современной иммунофенотипической классификации ОЛЛ, в исследованной группе в 1,2% (2/170) случаев был диагностирован T1 (про-Т) ОЛЛ, в 31,1% (53/170) – TII (пре-Т) ОЛЛ, в 55,3% (94/170) – TIII (кортикальный Т) ОЛЛ, в 7,1% (12/170) – TIV (зрелый Т) ОЛЛ, и в 5,3% (9/170) случаев установлен отдельный подтип Т-ОЛЛ – ОЛЛ из ранних Т-клеточных предшественников (ETP-ОЛЛ, от англ. early T-precursor) [3, 4].

Определение количества ЛСК в образцах КМ по фенотипу CD34⁺CD38⁻ и оценку экспрессии на них таких маркеров, как CD7, CD99, CD5, проводили с помощью 7-цветной проточной цитофлуориметрии на момент диагностики заболевания. Для этого использовали моноклональные антитела, конъюгированные с флуорохромными

метками в соответствии с используемой панелью CD99 FITC/CD34 PE/CD5 PE-Cy7/CD7 APC-AF700/CD38 APC-AF750/CD3 PB/CD45 KrO.

Пробоподготовку и анализ количества ЛСК по характерному иммунофенотипу CD34⁺CD38⁻ проводили согласно ранее описанной методике [11].

Учет и анализ результатов осуществляли на проточном цитофлуориметре Navios (Beckman Coulter) в программе CXP. Учитывали не менее 500 000 клеток.

Анализ содержания клеток с фенотипом CD34⁺CD38⁻ среди CD45^{low} клеток также проводили в 15 образцах костного мозга здоровых доноров (доноры для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток).

Для математической обработки и статистического анализа данных применяли программу Statistica 6.0. Результаты представляли в процентных показателях, в виде значений медианы и диапазона данных (25–75-й перцентили). Оценку достоверности различий между независимыми группами проводили с использованием теста Манна – Уитни. Результаты считали статистически достоверными при $p \leq 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности экспрессии антигенов на опухолевых клетках у пациентов с Т-ОЛЛ

В ходе работы были оценены особенности экспрессии иммунофенотипических маркеров на опухолевых клетках исследуемой группы пациентов.

На рис. 1 представлены особенности экспрессии дифференцировочных и Т-линейных маркеров. Выявлено, что на опухолевых клетках в большинстве случаев наблюдалась положительная экспрессия таких маркеров, как CD2 – 80,0% (136/169), CD7 – 98,2% (167/170), CD5 – 94,7% (161/170) случаев. Для иммунофенотипа опухолевых клеток исследуемых пациентов с Т-ОЛЛ была характерна aberrантная экспрессия Т-линейных дифференцировочных маркеров. Так, на опухолевых клетках положительная экспрессия маркера CD3, характерного для зрелых Т-лимфоцитов, была выявлена в 35,3% (60/169) случаев. За исключением пациентов с TIV-субвариантом острого лейкоза, aberrантная экспрессия данного маркера была характерна в 28% случаев Т-ОЛЛ. В 33,5% (57/170) случаев была выявлена экспрессия маркера ранних стадий дифференцировки CD34. Экспрессия цитоплазматического TdT наблюдалась у 64,1% (109/169) исследованных пациентов. Также среди пациентов в 6,5% (11/168) случаев установлена атипичная экспрессия HLA-DR (рис. 1).

Экспрессия CD4 наблюдалась в 14,7% (25/168) случаев, маркера CD8 – в 49,4% (84/170). Одномоментная экспрессия CD4⁺CD8⁺ была выявлена у 44,1% (75/169) пациентов. Положительная экспрессия маркера CD1a, характерного для кортикальных тимоцитов, отмечена в 55,3% (94/170) случаев Т-ОЛЛ (рис. 1).

Среди пациентов с TIV-субвариантом ОЛ на опухолевых клетках чаще всего наблюдалась экспрессия Т-клеточного рецептора с гамма-/дельта-цепями – 83% (10/12) (не представлено на рисунке).

В ходе работы мы оценили наличие на опухолевых клетках пациентов с Т-ОЛЛ aberrантной экспрессии маркеров В-клеточной и миелоидной линии гемопоэза (рис. 2). Выявлено, что в цитоплазме опухолевых клеток исследуемых пациентов в 14,7% (25/168) случаев присутствует aberrантная экспрессия В-линейного маркера суCD79a. Экспрессия CD10-антигена наблюдалась в 29,4% (50/170) случаев.

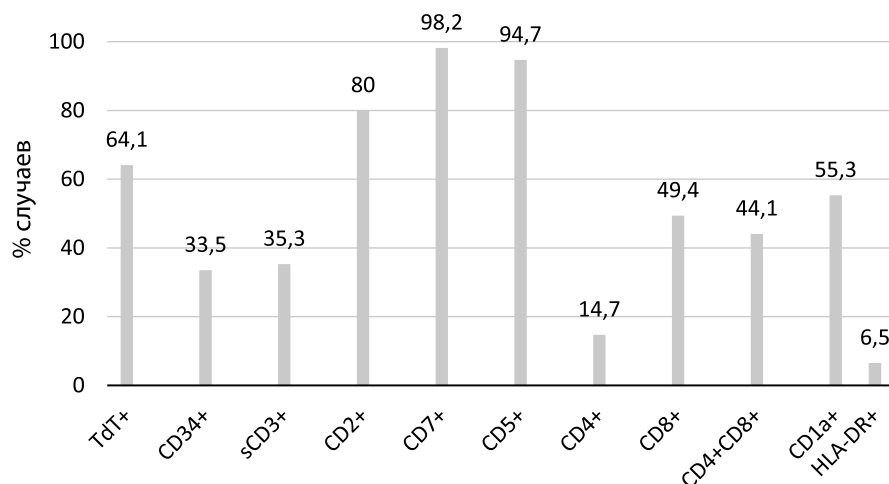


Рис. 1. Характеристика особенностей экспрессии дифференцировочных и Т-линейных маркеров на опухолевых клетках у пациентов с Т-ОЛЛ
Fig. 1. Characteristics of the expression features of differentiation and T-lineage markers on tumor cells in patients with T-ALL

На опухолевых клетках Т-ОЛЛ также была выявлена экспрессия маркеров миелоидной линии гемопоэза, таких как CD117, CD13 и CD33, отмечена в 14,7% (25/169), 8,2% (14/170), 8,8% (15/169) случаев соответственно (см. рис. 2).

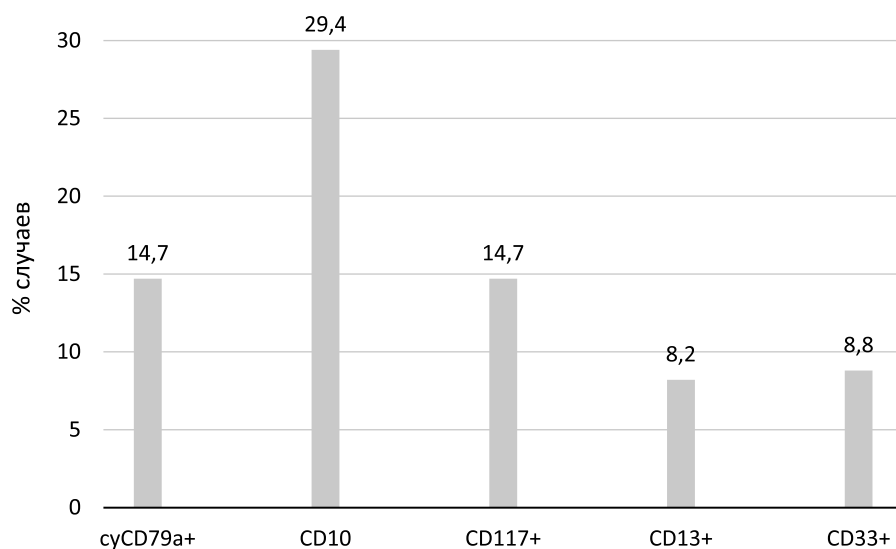


Рис. 2. Характеристика экспрессии маркеров других линий дифференцировки на опухолевых клетках у пациентов с Т-ОЛЛ
Fig. 2. Characterization of expression of markers of other differentiation lines on tumor cells in patients with T-ALL

Анализ количественного содержания клеток с фенотипом CD34⁺CD38⁻ у пациентов с Т-ОЛЛ

В рамках работы мы провели оценку количества клеток с фенотипом CD34⁺CD38⁻ как потенциальных ЛСК среди опухолевых клеток 34 пациентов с Т-ОЛЛ на этапе диагностики.

Для пациентов с Т-ОЛЛ установлено, что медиана количества CD34⁺CD38⁻-клеток составила 0,1% (0,07–0,5). Однако на сегодняшний день известно, что иммунофенотип CD34⁺CD38⁻ характерен как для ЛСК, так и для нормальных стволовых кроветворных клеток [10–12]. Поэтому для подтверждения принадлежности клеток с фенотипом CD34⁺CD38⁻ при острых лейкозах к опухолевому клону рекомендуется использовать дополнительные маркеры, отличающие их от нормальных аналогов [12]. В случае с Т-ОЛЛ такими маркерами могут служить Т-ассоциированные антигены, такие как CD7, CD5, CD4, а также CD99 [8, 9, 13].

В нашей работе показано, что среди популяции CD34⁺CD38⁻ позитивная экспрессия Т-ассоциированных маркеров CD7 была выявлена в 91% (30/33) и CD5 – в 63% (10/16) случаев. Экспрессия антигена CD99 на CD34⁺CD38⁻-популяции установлена в 82% (28/34) случаев. Таким образом, полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что в случае с Т-ОЛЛ популяцию клеток с фенотипом CD34⁺CD38⁻ можно рассматривать как ЛСК.

Анализ количественного содержания клеток с фенотипом CD34⁺CD38⁻ у пациентов с Т-ОЛЛ в зависимости от особенностей иммунофенотипа опухолевых клеток

Группу пациентов с Т-ОЛЛ, которым был проведен анализ содержания CD34⁺CD38⁻-клеток, составили пациенты с TII, TIII и ЕТР-иммунологическими субвариантами.

Между иммунофенотипическими вариантами Т-ОЛЛ TII, TIII не выявлено достоверных отличий в количестве CD34⁺CD38⁻-клеток (см. таблицу). Однако очевидно высокое содержание ЛСК у пациентов с ЕТР по сравнению с группой вариантов лейкоза

Содержание CD34⁺CD38⁻-клеток в зависимости от иммунофенотипа опухолевых клеток и экспрессии aberrantных маркеров у пациентов с Т-ОЛЛ
Content of CD34⁺CD38⁻ cells depending on the immunophenotype of tumor cells and expression of aberrant markers in patients with T-ALL

Признак	CD34 ⁺ CD38 ⁻ Медиана (25–75), %	P
TII (пре-Т), n=15	0,1 (0,08–0,5)	>0,05
TIII (кортикальный Т), n=17	0,1 (0,07–0,3)	
ЕТР, n=2	7,9 (2,0–13,8)	*
cyCD79a ⁻	0,14 (0,08–0,2)	>0,05
cyCD79a ⁺	0,1 (0,07–0,5)	
My ^{**}	0,1 (0,01–0,2)	>0,05
My ⁺	0,1 (0,07–0,5)	
CD34 ⁻	0,1 (0,06–0,3)	0,05
CD34 ⁺	0,4 (0,1–2,6)	

Примечания: * не показано статистических данных, так как мало пациентов в группе с ЕТР; ** экспрессия любого миелоидного антигена (CD117, CD13, CD33).



TII и TIII (однако статистическую значимость считать некорректно в связи с малым количеством пациентов группы ЕТР – $n=2$).

Не выявлена достоверная разница в количестве клеток с фенотипом ЛСК в зависимости от экспрессии на опухолевых клетках исследованных В-клеточных и миелоидных антигенов.

Однако различия в количестве популяции $CD34^+CD38^-$ наблюдались в группах пациентов в зависимости от наличия или отсутствия экспрессии на поверхности опухолевых клеток дифференцировочного маркера CD34 (см. таблицу).

Т-ОЛЛ – это вариант острого лейкоза, который ассоциируется с высоким риском развития рецидива заболевания, однако его биологическая основа на сегодняшний день плохо изучена. Существует мало публикаций об изучении ЛСК при Т-ОЛЛ и их фенотипа, и в основном они связаны с экспериментами на мышах. Так, Сох С. и соавт. из Великобритании провели исследование субфракций опухолевых клеток, полученных от пациентов с Т-ОЛЛ и сортированных по вариациям экспрессии маркеров CD34, CD4, CD7. Ученые пришли к выводу, что опухолевые клетки Т-ОЛЛ с долгосрочным пролиферативным потенциалом в культуральном эксперименте *in vitro* и лучшей способностью к приживлению после трансплантации иммунодефицитным мышам (NOD/SCID) имели более ранний иммунофенотип $CD34^+/CD4^-$ и $CD7^-$ по сравнению с клетками $CD34^+/CD4^+$ и $CD7^+$. В эксперименте показано, что незрелые $CD34^+/CD4^-$ и $CD7^-$ -опухолевые клетки способны к самообновлению и расширению пула таких же клеток. Также было выявлено, что данные популяции клеток после трансплантации проходили некоторую степень дифференцировки в организме мышей и впоследствии воссоздавали иммунофенотип, соответствующий диагностированному острому лейкозу, что было подтверждено методом проточной цитометрии и цитогенетическим методом [8, 9].

Исследователи из Торонто Priscilla P.L. Chiu и соавт. в своей работе показали, что субфракции опухолевых клеток с фенотипом $CD34^+/CD7^-/CD1a^-$ и $CD34^+/CD7^-/CD1a^+$ способны к приживлению при трансплантации иммунодефицитным мышам. Однако было установлено, что клетки $CD34^+/CD1a^-$ Т-ОЛЛ функционально отличаются от клеток $CD34^+/CD1a^+$. Именно более дифференциально ранняя субпопуляция $CD34^+/CD7^-/CD1a^-$ обладает свойствами ЛСК, которые являются причиной развития рецидива заболевания после проведенной терапии [13].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метод многоцветной проточной цитометрии позволяет идентифицировать ЛСК у пациентов с Т-ОЛЛ. Выявлено, что клеток с фенотипом ЛСК больше у пациентов с ЕТР-иммунологическим субвариантом Т-ОЛЛ по сравнению с группой с вариантами TII и TIII.

Установлено, что у пациентов с Т-ОЛЛ в зависимости от aberrантной экспрессии иммунофенотипических маркеров различия в содержании популяции ЛСК наблюдались только относительно экспрессии антигена CD34.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Pui C.H., Relling M.V., Downing J.R. Mechanisms of disease: Acute lymphoblastic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2004;350:1535–1548. doi: 10.1056/NEJMra023001
2. Plasschaert S.L.A., Kamps W.A., Vellenga E., et al. Prognosis in childhood and adult acute lymphoblastic leukaemia: a question of maturation? *Cancer Treatment Reviews.* 2004;30:37–51.
3. Vrooman L.M., Silverman L.B. Childhood acute lymphoblastic leukemia: update on prognostic factors. *Curr Opin Pediatr.* 2009;21:1–8.
4. Raetz E.A., Teachey D.T. T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016;1:580–588. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.580
5. Antoniou E., Waack K. Pediatric Acute Myeloid Leukemia – Past, Present, and Future. *J Clin Med.* 2022;11:1–16. doi: 10.3390/jcm11030504
6. Lapidot T., Sirard C., Vormoor J., et al. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. *Nature.* 1994;367:645–648. doi: 10.1038/367645a0
7. Bonnet D., Dick J.E. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med.* 1997;3:730–737. doi: 10.1038/nm0797-730
8. Cox Ch.V., Martin H.M., Kearns P.R., et al. Characterization of a progenitor cell population in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2007;109(2):674–82. doi: 10.1182/blood-2006-06-030445
9. Cox Ch.V., Diamanti P., Moppett J.P., et al. Investigating CD99 Expression in Leukemia Propagating Cells in Childhood T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *PLoS One.* 2016;11(10):e0165210.
10. Movchan L.V., Shman T.V., Aleynikova O.V. Content of immature CD34⁺CD38⁺ and CD34⁺CD38⁺CD19⁺ subpopulations in acute lymphoblastic leukemia in children. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical series.* 2012;4:69–74. (in Russian)
11. Van Rhenen A., Moshaver B., Kelder A., et al. Aberrant marker expression patterns on the CD34⁺CD38⁺ stem cell compartment in acute myeloid leukemia allows to distinguish the malignant from the normal stem cell compartment both at diagnosis and in remission. *Leukemia.* 2007;21:1700–1707. doi: 10.1038/sj.leu.2404754
12. Movchan L.V., Shman T.V., Ivuts U.S. The content of leukemic stem cells in the bone marrow of patients with various types of acute myeloid leukemia. *Laboratory diagnostics. Eastern Europe.* 2024;13(2):244–252.
13. Chiu P.P.L., Jiang H., Dick J.E. Leukemia-initiating cells in human T-lymphoblastic leukemia exhibit glucocorticoid resistance. *Blood.* 2010;116(24):5268–5279.



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.11.2.008>
УДК 616.155.2-006-08:616.151.5



Силина Н.Н.✉, Головина О.Г., Корсакова Н.Е., Матвиенко О.Ю., Тарковская Л.Р.,
Морозова Т.В.

Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии
Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

Влияние терапии на показатели, характеризующие состояние системы свертывания крови у пациентов с эссенциальной тромбоцитемией

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Силина Н.Н., Головина О.Г., Корсакова Н.Е. – идея исследования, формулировка цели и задач, участие в сборе материала, лабораторная/клиническая диагностика, статистическая обработка, написание текста; Матвиенко О.Ю. – лабораторная/клиническая диагностика; Тарковская Л.Р., Морозова Т.В. – лабораторная диагностика.

Подана: 16.10.2024

Принята: 03.03.2025

Контакты: nnper37@gmail.com

Резюме

Введение. Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) относится к группе Ph-негативных миелопролиферативных новообразований (МПН). Особенности патогенеза заболевания обуславливают повышенный риск тромботических осложнений, в связи с чем профилактика и лечение тромбозов являются одними из важнейших задач при ведении пациентов с МПН, в частности с ЭТ. Проводимая терапия оказывает существенное влияние на состояние системы гемостаза, что необходимо учитывать при назначении профилактических или лечебных мероприятий.

Цель. Сравнительная оценка показателей, характеризующих состояние системы гемостаза у пациентов с ЭТ на фоне проводимой терапии.

Материалы и методы. Обследован 51 человек с диагнозом «эссенциальная тромбоцитемия». Группу контроля составили 30 здоровых лиц. 29 пациентов получали антиагрегантную терапию препаратами АСК (Me возраста 45,0 года, 8 мужчин и 21 женщина). 22 пациента находились на комбинированной терапии циторедуктивными и антиагрегантными препаратами (Me возраста 60,0 года, 9 мужчин и 13 женщин). Функциональную активность тромбоцитов оценивали методом оптической индуцированной агрегатометрии по Борну. Определение коагулологических параметров осуществляли на автоматических коагулометрах серии ACL. Уровень фВ оценивали при помощи иммунотурбидиметрического метода. Тест генерации тромбина (ТГТ) выполняли без добавления и с добавлением рекомбинантного тромбомодулина. Статистическую обработку проводили при помощи STATISTICA 12.0.

Результаты. Пациенты, получающие монотерапию антиагрегантами, демонстрировали значимое снижение функциональной активности тромбоцитов при индукции АДФ и коллагеном. Показатели плазменного звена гемостаза оставались в пределах нормы. Обнаружено значимое снижение уровня свободного протеина S. Нарушение гемостатического баланса приводило к некоторому росту индекса коагуляции (ИК), который, однако, не имел значимых отличий от нормы. Добавление в схему лечения

циторедуктивных препаратов ассоциировалось со значимым ростом активности и/или содержания белков острой фазы (фVIII, фВ и аг фВ). Однако естественные антикоагулянты оставались в пределах нормы. ИК, рассчитанный по показателям ТГТ, свидетельствовал о дисбалансе про- и антикоагулянтов.

Заключение. Независимо от проводимой терапии, у пациентов с ЭТ прослеживается наличие гемостатического дисбаланса, величина которого, однако, не достигает значимых отличий от нормальных параметров. Лечение циторедуктивными препаратами сопровождается ростом активности и/или содержания белков острой фазы, способствуя усилению прокоагулянтной направленности гемостаза.

Ключевые слова: миелопролиферативные новообразования, эссенциальная тромбоцитемия, антиагрегантная терапия, циторедуктивные препараты, тест генерации тромбина

Silina N.✉, Golovina O., Korsakova N., Matvienko O., Tarkovskaya L., Morozova T.
Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg, Russia

Influence of Therapy on Hemostatic System in Patients with Essential Thrombocytemia

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Silina N., Golovina O., Korsakova N. – the idea of the study, the purpose and objectives, participation in the collection of material, laboratory/clinical diagnostics, statistical processing, writing an article; Matvienko O. – laboratory/clinical diagnostics; Tarkovskaya L., Morozova T. – laboratory diagnostics.

Submitted: 16.10.2024

Accepted: 03.03.2025

Contacts: nnper37@gmail.com

Abstract

Introduction. Essential thrombocytemia (ET) belongs to myeloproliferative neoplasms (MPN). Prevention and therapy of thrombosis are important problem because of special pathogenesis of disease causes high risk of thrombotic complications. Hemostasis system state depends on therapy and that peculiarity must be take into consideration at selection of therapeutic activities.

Purpose. To estimate the influence of the therapy on hemostasis system state in patients with ET.

Materials and methods. 51 patients with ET and 30 healthy controls were examined. 29 received antiplatelet and 22 – combined (cytoreductive and antiplatelet) therapy. Functional activity of platelets was researched with optical aggregatometry. The coagulation parameters were measured by coagulometers ACL and thrombin generation test was done with calibrated automated thrombinography (CAT) with adding of thrombomodulin. STATISTICA 12.0 were used.

Results. Therapy with antiaggregants was accompanied by low functional activity of platelets with ADF and collagen induction, normal parameters of plasma hemostasis, low levels of protein S. Coagulation index was heightened but not statistically significant. The adding of cytoreductive medicines caused rise of acute phase proteins



level/activity (VWF:Ag, VWF:RCo, F.VIII), but natural anticoagulants were in normal parameters. Coagulation index indicated the pro- anticoagulant imbalance.

Conclusion. Patients with ET demonstrates insignificant hemostatic imbalance regardless of therapy. Therapy with cytoreductive medicines cause rise of acute phase proteins level/activity and promote procoagulant state of hemostasis system.

Keywords: myeloproliferative neoplasms, essential thrombocytemia, antiplatelet therapy, cytoreductive therapy, thrombin generation test

■ ВВЕДЕНИЕ

Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) – одна из нозологий Rh-негативных миело-пролиферативных новообразований (МПН), ведущей причиной патогенеза которых предполагают наличие драйверных мутаций в генах JAK2, CALR, MPL, сопровождающееся аномальной клональной пролиферацией миелоидного ростка кроветворения и нарушением JAK-STAT-сигнального пути [1, 2]. Более чем у 50% пациентов с ЭТ выявляются мутации JAK2 V617F, мутации в 12-м экзоне гена JAK2, в генах CALR, MPL [3]. Увеличение клеточности, в первую очередь тромбоцитоз, приводит к изменению вязкости крови, а также к появлению ряда других особенностей, обусловленных активацией клеток с ростом их адгезивной способности и образованием тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов, активацией эндотелия [4, 5]. Благодаря перечисленным особенностям у пациентов повышается риск тромботических осложнений, который усугубляется при наличии таких факторов, как сердечно-сосудистые заболевания, генетическая предрасположенность, преклонный возраст, предшествующие тромбозы. В результате тромбозы составляют основную часть осложнений при Rh-негативных МПН, внося ощутимый вклад в тяжесть течения и смертность при данных патологиях. Общая частота тромбозов у пациентов с ЭТ существенно выше, чем в общей популяции, и составляет, по данным различных исследований, 11–30% [4, 6–9]. В связи с этим одними из важнейших задач при ведении пациентов являются профилактика и лечение тромботических осложнений, для чего необходим мониторинг состояния системы свертывания крови.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительная оценка показателей, характеризующих состояние системы гемостаза у пациентов с ЭТ на фоне проводимой терапии.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследован 51 человек с диагнозом «эссенциальная тромбоцитемия» и 30 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Среди пациентов антиагрегантную терапию препаратами АСК получали 29 пациентов (Мед. возраста 45,0 года, 8 мужчин и 21 женщина). Мутация JAK2 V617F обнаружена у 19 (65,5%) человек, CALR – у 6 (20,7%), трипл-негативными были 4 (13,8%) человека, тромбозы в анамнезе отмечены у 7 (24,1%) пациентов этой группы ЭТ. Комбинированную терапию циторедуктивными и антиагрегантными препаратами получали 22 пациента с ЭТ (Мед. возраста 60,0 года, 9 мужчин и 13 женщин). Мутация JAK2 V617F обнаружена у 14 (61,6%),

CALR – у 4 (18,2%), трипл-негативными были 4 (18,2%) человека, тромбозы в анамнезе отмечены у 8 (36,4%) пациентов этой группы. Функциональную активность тромбоцитов оценивали методом оптической индуцированной агрегатометрии по Борну. В качестве индукторов агрегации использовали АДФ в концентрации 1 мкМ и 5 мкМ, коллаген в концентрации 2 мкг/мл и ристомидин в концентрации 1,2 мг/мл. Оценивали максимальную амплитуду агрегации (%). Для оценки состояния плазменного звена гемостаза выполняли рутинную коагулограмму, а также определяли активность отдельных факторов свертывания крови. Выявление параметров скрининговой коагулограммы, таких как индекс активированного парциального тромбопластинового времени, протромбиновый тест по Квику и концентрация фибриногена, а также измерение активности фактора VIII, фактора Виллебранда, анти-тромбина, протеина С и уровня свободного протеина S осуществляли на автоматических коагулометрах серии ACL: ACL Top 300 CTS и ACL Elite Pro (Automated Coagulation Laboratory, Instrumentation Laboratory, США) – с использованием реактивов HemosIL (Instrumentation Laboratory, США). Уровень фВ (аг фВ) оценивали при помощи иммунотурбидиметрического метода. Тест генерации тромбина (ТГТ) выполняли без добавления и с добавлением рекомбинантного тромбомодулина (ТМ) на планшетном флуориметре (Fluoroskan Ascent, ThermoFisher Scientific, Финляндия) [10]. Конечная концентрация тканевого фактора и фосфолипидов составила 5 пМ и 4 мкМ соответственно. Определяли эндогенный потенциал тромбина (ЭПТ, нМхмин). Рассчитывали чувствительность к ТМ (ЧТМ), которую выражали как процент падения ЭПТ ($ЧТМ_{ЭПТ}$) после добавления ТМ. Индекс коагуляции (ИК) вычисляли по формуле

$$ИК = ЭПТ_{(ТМ-)} / ЧТМ_{ЭПТ}$$

где ЭПТ_(ТМ-) – эндогенный потенциал тромбина пациента, полученный в постановке ТГТ без добавления ТМ, выраженный в процентах по отношению к значению медианы ЭПТ в группе здоровых лиц [11].

Статистическую обработку проводили при помощи STATISTICA 12.0. Использовали медиану (Me) и межквартильный интервал (Q1–Q3). Для сравнения 3 групп использовали критерий Краскела – Уоллиса, апостериорные сравнения проводили, используя U-тест Манна – Уитни. Корреляционные связи оценивали, определяя коэффициент Спирмена (R). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Показатели, оценивающие уровень гемоглобина, гематокрит и содержание клеток крови у обследованных пациентов с ЭТ, представлены в табл. 1.

Данные, представленные в табл. 1, свидетельствуют о том, что у пациентов с ЭТ на фоне циторедуктивной терапии по сравнению с одноименными параметрами пациентов, получающих антиагрегантные препараты, значительно снижаются уровень гемоглобина, гематокрит, содержание клеток крови.

В табл. 2 представлены результаты исследования функциональной активности тромбоцитов под действием индукторов агрегации.

Результаты, приведенные в табл. 2, указывают на изменения функциональной активности тромбоцитов у обследованных пациентов при сравнении их с данными



Таблица 1

Отдельные показатели клинического анализа крови у пациентов с ЭТ, получающих антиагрегантную или циторедуктивную терапию (Me; Q1–Q3)

Table 1

Parameters of clinical blood analysis in patients with PV on antiplatelet or cytoreductive therapy (Me; Q1–Q3)

Показатели	Антиагрегантная терапия (n=29)	Антиагрегантная + циторедуктивная терапия (n=22)	p (сравнение 2 групп пациентов)
Гемоглобин, г/л	145,50 138,50–147,25	131,00 114,00–136,50	0,011
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,87 4,58–5,15	3,96 3,44–4,50	0,009
Лейкоциты, $10^9/л$	7,60 6,93–8,54	5,60 5,20–5,93	0,003
Тромбоциты, $10^9/л$	754,00 657,00–883,00	495,00 317,00–602,00	0,003
Гематокрит, %	44,00 42,15–46,90	38,35 35,33–44,08	0,026

Таблица 2

Максимальная амплитуда (МА) агрегации тромбоцитов под действием индуцирующих агентов у пациентов с ЭТ, получающих разную терапию, и в контрольной группе (Me; Q1–Q3)

Table 2

Parameters of platelet aggregation in patients with ET on antiplatelet or cytoreductive therapy and in the control group (Me; Q1–Q3)

Показатели МА, %	Контрольная группа (n=30)	Антиагрегантная терапия (n=29)	Антиагрегантная + циторедуктивная терапия (n=22)	p (сравнение 3 групп)
АДФ 1 мкМ	19,60 16,50–23,60	4,25* 2,68–9,03	11,20*, ** 4,43–18,83	0,0004
АДФ 5 мкМ	54,10 47,62–62,30	40,50 30,90–45,83	47,40 31,55–53,00	0,594
Коллаген 2 мкг/мл	53,30 44,88–70,12	3,20* 1,58–3,93	4,70*, ** 3,53–7,88	0,000
Ристомин 1,2 мг/мл	73,70 66,28–80,03	83,30 68,00–90,25	84,95 78,43–92,05	0,281

Примечания: * $p < 0,05$ различия между пациентами и контрольной группой; ** $p < 0,05$ отличие между 2 группами пациентов.

контрольной группы. Значимое снижение максимальной амплитуды агрегации относительно нормы отмечено в обеих группах пациентов при действии АДФ в концентрации 1 мкМ и коллагена. Наиболее выраженное снижение выявлено у пациентов, получающих антиагрегантную терапию, при сравнении их данных с одноименными показателями пациентов, принимающих циторедуктивные препараты.

В табл. 3 представлены результаты выполнения отдельных тестов коагулограммы у обследованных пациентов с ЭТ, получающих различную терапию.

Данные, представленные в табл. 3, выявили, что у пациентов, получающих циторедуктивные препараты, относительно параметров контрольной группы значимо повышены показатели, характеризующие содержание или активность белков острой фазы: содержания и активности фактора Виллебранда, активности фактора VIII.

Таблица 3
Показатели, характеризующие плазменное звено гемостаза у пациентов с ЭТ на фоне антиагрегантной или циторедуктивной терапии и в контрольной группе (Ме; Q1–Q3)
Table 3
Parameters of coagulogram in patients with ET on antiplatelet or cytoreductive therapy and in the control group (Me; Q1–Q3)

Показатели	Контрольная группа (n=30)	Антиагрегантная терапия (n=29)	Антиагрегантная + циторедуктивная терапия (n=22)	p (сравнение 3 групп)
АПТВ	1,01 1,0–1,07	1,10 0,98–1,15	0,99 0,90–1,07	0,865
ПТ, %	93,4 91,2–105,4	90,40 86,3–102,00	94,20 87,00–107,00	0,878
Фг, г/л	2,7 2,5–2,9	3,25 2,63–3,72	3,70 2,78–4,13	0,754
Аг фВ, %	107,0 77,9–144,0	112,85 89,83–139,73	128,85*, ** 117,20–205,20	0,003
фВ, %	97,0 84,8–110,0	97,00 74,75–130,00	110,00* 98,00–145,00	0,033
фVIII, %	104,0 85,0–130,0	115,0 99,00–137,00	156,50*, ** 123,00–192,25	0,0002

Примечания: * p<0,05 различия между пациентами и контрольной группой; ** p<0,05 отличие между 2 группами пациентов. АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время; ПТ – протромбиновый тест по Квику; Фг – концентрация фибриногена; фVIII – фактор VIII; фВ – фактор Виллебранда.

Высокие значения концентрации фибриногена, отмеченные в обеих группах пациентов, не достигают принятого уровня статистической значимости при сравнении с группой здоровых лиц. Прием циторедуктивных препаратов ассоциируется с ростом активности фактора VIII и антигена фактора Виллебранда при сравнении с одноименными показателями в группе пациентов, которые получают только антиагрегантную терапию (p=0,003 и p=0,032 соответственно). Остальные показатели не имеют значимых отличий как от контрольной группы, так и между 2 группами пациентов.

Как видно из данных, представленных в табл. 4, активность антитромбина не отличается от нормальных параметров в обеих группах пациентов. Активность

Таблица 4
Показатели, оценивающие активность или уровень естественных антикоагулянтов у пациентов с ЭТ на фоне антиагрегантной или циторедуктивной терапии и в контрольной группе (Ме; Q1–Q3)
Table 4
Parameters of natural anticoagulants in patients with ET on antiplatelet or cytoreductive therapy and in the control group (Me; Q1–Q3)

Показатели	Контрольная группа (n=30)	Антиагрегантная терапия (n=29)	Антиагрегантная + циторедуктивная терапия (n=22)	p (сравнение 3 групп)
АТ, %	94,0 81,5–105,5	102,00 97,40–110,00	108,00 98,1–117,25	0,662
РС, %	102,0 89,5–114,3	102,00 81,00–114,00	103,00 95,25–109,75	0,158
PS, %	102,0 86,0–109,0	85,00* 78,00–96,50	96,00** 85,0–110,00	0,049

Примечания: * p<0,05 различия между пациентами и контрольной группой; ** p<0,05 отличие между 2 группами пациентов. АТ – антитромбин; РС – протеин С; PS – свободный протеин S.



протеина С, независимо от терапии, остается в пределах нормы. В то же время уровень свободного протеина S снижен только у пациентов, получающих антиагреганты.

Показатели интегрального теста генерации тромбина выявляют уровень образующегося тромбина, а также эффективность антикоагулянтной системы протеина С (табл. 5).

Представленные параметры ТГТ свидетельствуют о снижении относительно контроля ЭПТ в группе пациентов, получающих только антиагреганты. Между 2 группами пациентов отличий по данному показателю не обнаружено. Сравнение чувствительности к ТМ по уровню ЭПТ выявило уровень значимости, приближающийся к принятому. Однако апостериорные сравнения показали, что данные параметры пациентов не различаются в зависимости от терапии ($p=0,453$), однако показатели обеих групп достигают значимых отличий от таковых в группе контроля ($p=0,015$ и $p=0,001$ для антиагрегантной и циторедуктивной терапии соответственно). На основании результатов, полученных при выполнении ТГТ, рассчитывали ИК. Между пациентами обеих групп и здоровыми лицами не обнаружено различий по данному параметру.

У пациентов, которые получали монотерапию антиагрегантными препаратами, обнаружена прямая умеренная корреляция показателей активности фVIII, фВ и уровня фВ с ИК ($R=0,496$, $p=0,008$; $R=0,445$, $p=0,023$; $R=0,493$, $p=0,011$ соответственно). Отрицательная умеренная корреляция выявлена между ИК и параметрами, характеризующими активность РС и уровень свободного PS ($R=-0,610$, $p=0,001$ и $R=-0,519$, $p=0,008$ соответственно). Пациенты, терапия которых включала циторедуктивные препараты, также демонстрировали зависимость между ИК и уровнем фВ ($R=0,691$, $p=0,002$) или содержанием свободного PS ($R=-0,504$, $p=0,039$). Полученные данные свидетельствуют о выраженной взаимосвязи показателей, характеризующих плазменное звено гемостаза, со значением ИК, который оценивает сохранность гемостатического баланса у обследованных пациентов.

Таблица 5

Показатели теста генерации тромбина в контрольной группе и у пациентов с ЭТ на фоне антиагрегантной или циторедуктивной терапии (Ме; Q1–Q3)

Table 5

Parameters of thrombinogram in patients with ET on antiplatelet or cytoreductive therapy and in the control group (Me; Q1–Q3)

Показатели	Контрольная группа (n=30)	Антиагрегантная терапия (n=29)	Антиагрегантная + циторедуктивная терапия (n=22)	p (сравнение 3 групп)
ЭПТ, нМхмин	1642,25 1489,88–1777,00	1468,83* 1335,77–1646,91	1616,35 1295–1708,25	0,002
ЧТМ _{ЭПТ} , %	52,90 47,83–57,67	42,20* 23,50–57,07	29,59* 22,26–51,41	0,098
ИК	1,91 1,61–2,17	2,08 1,51–4,35	2,6 1,74–4,52	0,247

Примечание: * $p<0,05$ различия между пациентами и контрольной группой. ЭПТ – эндогенный потенциал тромбина; ЧТМ_{ЭПТ} – чувствительность к ТМ (ЧТМ), выраженная как процент падения ЭПТ после добавления ТМ; ИК – индекс коагуляции.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Профилактика и лечение тромбоэмболических осложнений являются одними из важнейших задач ведения пациентов с МПН. Аномальный гемопоэз, нарушение JAK-STAT-сигнального пути сопровождаются увеличением количества активированных клеток крови, изменением реологических свойств, активацией иммунных реакций и воспаления, что создает предпосылки для развития гиперкоагуляционных состояний и риска развития тромбоэмболических осложнений [10]. Антиагрегантные и/или циторедуктивные препараты, которые получали обследованные пациенты, оказывают выраженное влияние на состояние системы свертывания крови. Антиагреганты, в основном препараты АСК, в некоторых случаях – клопидогрел, за счет необратимого ингибирования циклооксигеназы (препараты АСК) или связывания рецепторов тромбоцитов для АДФ (клопидогрел) приводят к нарушению агрегационной способности тромбоцитов и, следовательно, первичного гемостаза [12, 13]. Необходимо учитывать, что кроме первичного гемостаза, в котором тромбоциты играют центральную роль, они вовлечены в широкий круг патофизиологических процессов, включая иммунный ответ, воспаление, ангиогенез, регенерацию тканей и опухолевое метастазирование [14]. В качестве циторедуктивных препаратов у обследованных пациентов использовали, как правило, гидроксикарбамид – фазоспецифичный цитотоксический препарат [15]. Отдельные пациенты получали интерферон-α [16]. Токсичность и способность к уменьшению количества клеток крови предполагают выраженное влияние данных препаратов на состояние гемостаза. Результаты, полученные при обследовании пациентов, выявили, что пациенты по-разному реагируют на ту или иную терапию. Так, сравнение данных обследования пациентов, получающих антиагреганты или циторедуктивные препараты, обнаружило значимое снижение уровня гемоглобина, гематокрита и уменьшение количества всех клеточных элементов на фоне циторедукции. Параметры, характеризующие состояние первичного гемостаза, свидетельствуют об уменьшении функциональной активности тромбоцитов, выраженной в большей степени у пациентов, получающих только антиагреганты. Циторедуктивная терапия ассоциируется с незначительным ростом агрегационной способности тромбоцитов по сравнению с пациентами, получавшими антиагреганты. Показатели коагулограммы пациентов, которые проходили лечение только антиагрегантами, не обнаружили отличий от референтных значений. При этом на фоне циторедуктивной терапии все параметры, оценивающие содержание или активность белков острой фазы, значимо превышали показатели контрольной группы, свидетельствуя о гиперкоагуляционной направленности изменений в обследованной группе. Результаты, выявляющие состояние естественных антикоагулянтов, показали, что у пациентов с ЭТ активность антитромбина и протеина С не отличалась от нормы, независимо от терапии. Изменения отмечены для показателей, характеризующих уровень свободного протеина S, причем нарушение затрагивало только пациентов, получающих антиагреганты, прием циторедуктивных препаратов ассоциировался с нормальными значениями данного антикоагулянта. Уменьшение чувствительности к ТМ, обнаруженное в обеих группах пациентов, указывает на недостаточную эффективность антикоагулянтной системы протеина С и является фактором риска развития тромботических осложнений. Взаимодействие отдельных звеньев гемостаза отражается на значении ИК, который, несмотря на более высокие, чем в норме, показатели, не достигал значимых отличий от контрольной группы,



независимо от проводимой терапии, и свидетельствовал о сохранности гемостатического баланса.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Снижение функциональной активности тромбоцитов относительно нормальных значений характерно для пациентов с ЭТ, независимо от терапии. На фоне приема циторедуктивных препаратов у пациентов с ЭТ отмечается увеличение активности и/или содержания острофазных белков, ассоциированное с прокоагулянтной направленностью изменений системы свертывания крови, по сравнению с пациентами, получающими только антиагреганты. У пациентов на фоне циторедуктивной терапии поддерживается нормальная активность и/или уровень естественных антикоагулянтов, в отличие от пациентов, получающих антиагреганты. Данные особенности свидетельствуют о различном влиянии используемой терапии на состояние системы гемостаза у пациентов с ЭТ, способствующем поддержанию гемостатического баланса, что необходимо учитывать при проведении профилактических мероприятий и назначении терапии пациентам.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mahmud M., Vasireddy S., Govin K., et al. Myeloproliferative neoplasms: Contemporary review and molecular landscape. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(24):17383. DOI: 10.3390/ijms 242417383
2. Saeidi K. Myeloproliferative neoplasms: Current molecular biology and genetics. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2015;98:375–389. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.11.004
3. Vainchenker W., Delhommeau F., Constantinescu S.N., et al. New mutations and pathogenesis of myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2011;118:1723–1735. DOI.org/10.1182/blood-2011-02-292102
4. Hultcrantz M., Björkholm M., Dickman P.W., et al. Risk for arterial and venous thrombosis in patients with myeloproliferative neoplasms: a population-based cohort study. *Ann. Intern. Med.* 2018;168:317–325. <https://doi.org/10.7326/M17-0028>
5. Rainger G.E., Chimen M., Harrison M.J., et al. The role of platelets in the recruitment of leukocytes during vascular disease. *Platelets*. 2015;26(6):507–520. DOI.org/10.3109/09537104.2015.1064881
6. Tefferi A., Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 2017;92(1):94–108. <https://doi.org/10.1002/ajh.24607>
7. Rungjirajitttranon T., Awattanananich W., Ungprasert T., et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of thrombosis and bleeding at diagnosis of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *Cancer*. 2019;19(1):184. DOI: 10.1186/s12885-019-5387-9
8. Byong-Kyu Kim, Kyung Yoon Eah, Jin-Mo Park. Essential thrombocythemia and ischemic stroke: a case series of five JAK2-positive patients. *Medicina*. 2023;59(7):1300. DOI: 10.3390/medicina59071300
9. Kelliher S., Falanga A. Thrombosis in myeloproliferative neoplasms: A clinical and pathophysiological perspective. *Thrombosis Update*. 2021;5:100081. DOI: 10.1016/j.tru.2021.100081
10. Mignon I., Grand F., Boyer F., et al. Thrombin generation and procoagulant phospholipids in patients with essential thrombocytopenia and reactive thrombocytosis. *Am J Hematology*. 2013;88(12):1007–1011. DOI.org/10.1002/ajh.23553
11. Matvienko O.Yu., Golovina O.G., Kobilyanskaya V.A. The state of the hemostasis system in patients who have suffered a new coronavirus infection. The effectiveness of anticoagulant prophylaxis. *Byulleten meditsinskoy nauki [=Bulletin of Medical Science]*. 2022;27(3):30–36. DOI: 10.31684/25418475_2022_3_30
12. Cheretaev I.V., Khusainov D.R., Chuyan E.N., et al. Analgesic and anti-inflammatory effects of acetylsalicylic acid: physiological mechanisms. *Uchenye zapiski Krymskogo federalnogo universiteta imeni V.I. Vernadskogo. Biologiya. Khimiya [=Scientific notes of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University. Biology. Chemistry]*. 2020;6:72. DOI:10.37279/2413-1725-2020-6-1-197-219
13. Zyryanov S.K., Ushkalova E.A., Korovyakova E.A., et al. Clopidogrel is the historical and modern basis for antiplatelet therapy of ACS. *Meditsinskiy sovet [=Medical advice]*. 2016;13:44–46. DOI.org/10.21518/ms2016
14. Varon D., Shai E. Platelets and their microparticles as key players in pathophysiological responses. *J. Thromb. Haemost.* 2015;13(Suppl. 1):S40–S46. DOI: 10.1111/jth.12976
15. Castillo S.C., Montibus B., Rocha A., et al. Hydroxycarbamide effects on DNA methylation and gene expression in myeloproliferative neoplasms. *Genom Res*. 2021;3 (8):1381–1394. DOI:10.1101/gr.270066.120
16. Polyakov A.S., Noskov Ya.A., Tyrenko V.V., et al. New approaches to the treatment of classical Ph-negative myeloproliferative neoplasms: the experience of early use of cepeginterferon alpha-2b. *Oncohematology*. 2018;13(1):29–44. DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-1-29-44



Ikbal Mohamad Hachim AL-Maadheed✉, Areej Emad Kadhom, Maysaa Awadh Bahaaldeen
Hematology and Bone Marrow Transplantation Center, Baghdad Medical City Complex,
Ministry of Health, Baghdad, Iraq

Hematological Parameters in Type 2 Diabetes Mellitus

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Ikbal Mohamad Hachim AL-Maadheed – conceptualization, data curation, investigation, methodology, project administration, resources, software, supervision, validation, visualization, writing – original draft and writing – review & editing; Areej Emad Kadhom – conceptualization, investigation, methodology, project administration, resources, validation, writing – original draft and writing – review & editing; Maysaa Awadh Bahaaldeen – conceptualization, validation, visualization, writing – original draft and writing – review & editing.

Submitted: 03.03.2025

Accepted: 12.05.2025

Contacts: Ikballhachem@yahoo.com

Abstract

Introduction. Disturbances of hemostatic mechanism have been frequently described in patients with diabetes mellitus and have been associated with the development of diabetic complications and increased incidence of cardiovascular events in diabetic subjects.

Purpose. Aim of the study is to assess the hematological parameters in CVD patients with type 2 diabetes mellitus.

Materials and methods. During the period of three months October, November and December 2010, forty-nine patients from Baghdad Teaching Hospital / Medical City were included in this study. All of them were adults with type 2 diabetes mellitus having different duration of illness. Twenty four normal healthy volunteers who were included as a control group. For each subject in the study and control group, the following tests were investigated: Total white blood cell count, packed cell volume and platelet count.

Results. The study revealed a high WBC count in diabetics versus control group with a mean value of $8.6 \pm 2.4 \times 10^9/L$ versus $7.3 \pm 1.7 \times 10^9/L$. The difference between hematological parameters of control and study groups was statistically insignificant, though there were a slightly raised WBC counts and platelet counts in some diabetic patients. The difference between all diabetic patients and control in mean WBC count was statistically significant ($p=0.02$). While the difference in mean PCV and platelet count were statistically insignificant ($p=0.6$ and 0.7) respectively.

Conclusion. The present study revealed a significantly high WBC count in diabetic type 2 patents versus control subjects. Further studies with larger number of patients are needed to confirm these findings.

Keywords: hemostasis, diabetes mellitus, white blood cell count, packed cell volume, platelet count



Икбал Мохамад Хачим Аль-Маадид✉, Аредж Эмад Кадхом, Майсаа Авадх Бахаалдин
Центр гематологии и трансплантации костного мозга, Багдадский медицинский
городской комплекс, Министерство здравоохранения, Багдад, Ирак

Гематологические параметры при сахарном диабете 2-го типа

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Икбал Мохамад Хачим Аль-Маадид – концептуализация, обработка данных, исследование, методология, управление проектом, ресурсы, программное обеспечение, наблюдение, проверка, визуализация, написание первоначального проекта, рецензирование и редактирование; Аредж Эмад Кадхом – концептуализация, исследование, методология, управление проектом, ресурсы, проверка, написание первоначального проекта, рецензирование и редактирование; Майсаа Авадх Бахаалдин – концептуализация, проверка, визуализация, написание первоначального проекта, рецензирование и редактирование.

Подана: 03.03.2025

Принята: 12.05.2025

Контакты: Ikballhachem@yahoo.com

Резюме

Введение. Нарушения механизма гемостаза часто описываются у пациентов с сахарным диабетом и ассоциируются с развитием диабетических осложнений и увеличением частоты сердечно-сосудистых событий у пациентов с сахарным диабетом.

Цель. Оценить гематологические показатели у пациентов с ХСН и сахарным диабетом 2-го типа.

Материалы и методы. В течение трех месяцев (октября, ноября и декабря) 2010 г. в исследование были включены 49 взрослых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с различной продолжительностью заболевания из Багдадской учебной больницы / Медицинского города. Здоровые добровольцы (n=24) были включены в контрольную группу. Для каждого испытуемого в исследуемой и контрольной группе были проведены следующие исследования: общее количество лейкоцитов, гематокрит и количество тромбоцитов.

Результаты. Исследование выявило высокий уровень лейкоцитов у диабетиков по сравнению с контрольной группой: среднее значение $8,6 \pm 2,4 \times 10^9/\text{л}$ против $7,3 \pm 1,7 \times 10^9/\text{л}$. Разница между гематологическими параметрами контрольной и исследуемой групп была статистически незначительной, хотя у некоторых пациентов с диабетом наблюдалось незначительное повышение уровня лейкоцитов и тромбоцитов. Разница между всеми пациентами с диабетом и контролем в среднем количестве лейкоцитов была статистически значимой ($p=0,02$). В то время как разница в средних значениях PCV и количества тромбоцитов была статистически незначимой ($p=0,6$ и $0,7$ соответственно).

Заключение. В настоящем исследовании выявлено достоверно высокое количество лейкоцитов у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа по сравнению с контрольной группой. Для подтверждения полученных результатов необходимы дальнейшие исследования с большим числом пациентов.

Ключевые слова: гемостаз, сахарный диабет, количество лейкоцитов, гематокрит, количество тромбоцитов

■ INTRODUCTION

Increasing attention has been paid to disordered hemostatic mechanisms in the pathogenesis of vascular disease in diabetics and such disorders may be of importance in determining the increased risk of large vessel and small vessel disease in diabetes. Blood vessels play an important role in control of hemostasis, thrombosis and inflammation. Endothelial cells (ECs) which form the lining of all blood vessels are particularly important in this process because of their intimate association with flowing blood; and it serves as interface between circulating blood and smooth muscle cells [1, 2].

Platelets are small anucleated cells formed from megakaryocytes and play a critical role in hemostasis and thrombosis. They are extremely small with discoid shape [3]. Following vascular injury, platelets activated and followed by formation of hemostatic plug. The functional response of activated platelets involves four different processes [4]. Activation of platelet by powerful agonist and entry of Ca^{+2} will lead to formation of microparticles that increase platelet surface area for binding of tenase and prothrombinase [5].

About 80% of diabetic patients die from the major thrombotic complications of atherosclerosis, stroke and myocardial infarction. Plasma and cellular components of the hemostatic system are often abnormal in diabetic patients, and some of these abnormalities may play a role in the high risk of thrombosis in these patients [6].

The endothelium is a complex organ with a multitude of properties essential for control of vascular functions. Dysfunction of the vascular endothelium is regarded as an important factor in the pathogenesis of diabetic micro- and macroangiopathy [7].

Platelet dysfunction in patients with diabetes mellitus is caused by several mechanisms [8]: Hyperglycemia; Insulin deficiency and resistance; Associated metabolic conditions; Other cellular abnormalities.

The role of other platelet anomalies common in DM patients that may account for global hyperreactivity state, including dysregulation of calcium metabolism, oxidative stress, upregulation of P_2Y_{12} signaling pathway and accelerated platelet turnover [8].

An accelerated platelet turnover represented by presence of higher number of reticulated platelets has been observed in patients with DM. Reticulated platelets are larger and more sensitive, resulting in platelet hyperactivity and lower response to antiplatelet therapies including aspirin and clopidogrel [9].

In addition, platelets of DM patients are larger, and thus hyperactive, as platelet size correlates with greater platelet reactivity measured by aggregation and total release of granular content [10].

Aim of the study is to assess the hematological parameters in CVD patients with type 2 diabetes mellitus.

■ MATERIALS AND METHODS

During the period of three months from 1st October to 30th December 2022, forty-nine patients from Baghdad Teaching Hospital were included in this study. All patients were adults with type 2 diabetes mellitus having different duration of illness.

The following data were documented for each patient: patient's name, age, sex, duration of diabetes mellitus, and past medical history of cardiovascular and cerebrovascular diseases including: the diabetic patients were divided into two study groups according to the presence (23 patients) or absence (26 patients) of CVD. PCV, WBC, and platelet count were done for each patient at Teaching Laboratories in Medical City. This study included



a control group of twenty four normal healthy volunteers, who were PCV, WBC, platelet count were also done for the control group.

A total of 5.5 ml of venous blood was collected by clear venipuncture into three collecting plastic tubes: first tubes: 1.8 ml of blood was added to 0.2 ml of 0.11 M aqueous trisodium citrate dihydrate, platelet poor plasma (PPP) was obtained by centrifugation of blood at room temperature (18–25 °C) at 2000 g (approximately 4000 rpm) for 15 minutes [11]. 2.5 ml of blood was dispensed into dipotassium ethylene diamine tetra acetic acid (K2-EDTA) containing tube and was used for the measurement of PCV, WBC, and platelet count. Positive control and negative control were used with each series. Their results were compared with those of patients and control group sera to distinguish possible granularity from agglutination.

Statistical analysis was done using SPSS (Statistical Social Sciences). Hematology Package for Chi-square test was used for testing association between categorical variables. P-value of less than 0.05 level of significance was considered statistically significant.

■ RESULTS

Results were based on the analysis of 49 patients; all were presented with type 2 diabetes mellitus. The difference between hematological parameters of control and study groups was statistically insignificant, though there were a slightly raised WBC counts and platelet counts in some diabetic patients (table 1).

The difference between all diabetic patients and control in mean WBC count was statistically significant ($p=0.02$). While the difference in mean PCV and platelet count were statistically insignificant ($p=0.6$ and 0.7) respectively, as shown in (table 2).

Table 1
Hematological parameters of control and study groups

Hematological parameters	Groups	No.	Mean $\pm$ SD	Range	p-value
PCV (L/L)	DM with CVD	23	40 $\pm$ 6.7	17.3–49	0.3
	DM without CVD	26	41.9 $\pm$ 4.8	30.7–52	
	Control	24	41.5 $\pm$ 2.5	36.2–47	
Total (WBC $\times 10^9$ /L)	DM with CVD	23	8.6 $\pm$ 2.1	5.1–14	0.6
	DM without CVD	26	8.6 $\pm$ 2.7	3.6–13.1	
	Control	24	7.3 $\pm$ 1.7	4.3–10.5	
Platelet count ($\times 10^9$ /L)	DM with CVD	23	249.5 $\pm$ 98	167–590	0.8
	DM without CVD	26	258.6 $\pm$ 91.3	133–483	
	Control	24	248.6 $\pm$ 42.6	171–349	

Table 2
Hematological parameters of diabetic patients and control

Parameter	N	Mean $\pm$ SD	p-value
PCV	49	41 $\pm$ 5.8	0.6
	24	41.5 $\pm$ 2.5	
WBC	49	8.6 $\pm$ 2.4	0.02
	24	7.3 $\pm$ 1.7	
Platelet count	49	254.3 $\pm$ 93.6	0.7
	24	248 $\pm$ 42.6	

■ DISCUSSION

Analysis of hematological results in this study revealed that WBC count was significantly higher in diabetic group than in control group. These results were close to that of Bonakdaran study on 190 patients with type 2 diabetes who reported significantly higher count with p-value of <0.001 [12]. This finding is consistent with the hypothesis that a chronic activation of the leucocytes may play a role in pathogenesis of type 2 diabetes [12].

Upon vascular injury, platelets become exposed to subendothelial matrix protein, particularly collagens, to which they initially adhere via the GPIb-V-IX complex and vWF bound to immobilized collagen. This mediates stable adhesion and further activation of GPVI [3, 13].

Platelet undergo a characteristic set of morphological changes on contact with a surface, known collectively as spreading, the pattern of which is agonist dependant. The intimal shape changes are rounding, followed by generation of finger-like projections (filopodia) and lamellopodia. Actin-myosin stress fibers strengthen the spread platelet and granules and organelles are squeezed into the center of the cells. These changes help to secure the platelet and thrombus against the flow shear forces of vascular system [3].

No significant difference in PCV was found between diabetic patients and control group because anemia usually occurs in diabetic patients with nephropathy. No significant difference in platelet count was found between diabetic and control group, which agree with Tucker et al. study who reported a p-value (0.8) [13] and agree with Sobczak and Stewart [14] and with Arkew et al. [15].

■ CONCLUSIONS

The present study revealed a significantly high WBC count in diabetic type 2 patents versus control subjects. Further studies with larger number of patients are needed to confirm these findings.

■ REFERENCES

1. Sumpio BE, Riley JT, Dardik A. Cells in focus: endothelial cell. *Int J Biochem Cell Biol*. 2002 Dec;34(12):1508–12. doi: 10.1016/s1357-2725(02)00075-4
2. Wang Y, Zhang J, Yang Y, et al. Circular RNAs in human diseases. *MedComm* (2020). 2024 Sep 4;5(9):e699. doi: 10.1002/mco2.699
3. Weber C. Platelets and chemokines in atherosclerosis: partners in crime. *Circ Res*. 2005 Apr 1;96(6):612–6. doi: 10.1161/01.RES.0000160077.17427.57
4. Judd BA, Koretzky GA. The role of the adapter molecule SLP-76 in platelet function. *Oncogene*. 2001 Oct 1;20(44):6291–9. doi: 10.1038/sj.onc.1204772
5. Kanji R, Gue YX, Memtsas V, Gorog DA. Fibrinolysis in Platelet Thrombi. *Int J Mol Sci*. 2021 May 12;22(10):5135. doi: 10.3390/ijms22105135
6. Berton G, Cordiano R, Palmieri R, et al. Albumin excretion in diabetic patients in the setting of acute myocardial infarction: association with 3-year mortality. *Diabetologia*. 2004 Sep;47(9):1511–8. doi: 10.1007/s00125-004-1486-4
7. Schalkwijk CG, Stehouwer CD. Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction. *Clin Sci (Lond)*. 2005 Aug;109(2):143–59. doi: 10.1042/CS20050025
8. Ferreira JL, Gómez-Hospital JA, Angiolillo DJ. Platelet abnormalities in diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res*. 2010 Oct;7(4):251–9. doi: 10.1177/1479164110383994
9. Guthikonda S, Alviar CL, Vaduganathan M, et al. Role of reticulated platelets and platelet size heterogeneity on platelet activity after dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Aug 26;52(9):743–9. doi: 10.1016/j.jacc.2008.05.031
10. Guzelburc O, Zengin A, Karatas MB, et al. Relationship between platelet mass index and postoperative atrial fibrillation after elective coronary artery bypass surgery: a retrospective study. *Herz*. 2023 Aug;48(4):309–315. English. doi: 10.1007/s00059-022-05136-4
11. Tynngård N, Lindahl TL, Ramström S. Assays of different aspects of haemostasis – what do they measure? *Thromb J*. 2015 Feb 5;13:8. doi: 10.1186/s12959-015-0036-2
12. Bonakdaran S, Ebrahimzadeh S, Noghabi SH. Cardiovascular disease and risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus in Mashhad, Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J*. 2011 Sep;17(9):640–6.
13. Tucker KL, Sage T, Stevens JM, et al. A dual role for integrin-linked kinase in platelets: regulating integrin function and alpha-granule secretion. *Blood*. 2008 Dec 1;112(12):4523–31. doi: 10.1182/blood-2008-03-148502
14. Sobczak AIS, Stewart AJ. Coagulatory Defects in Type-1 and Type-2 Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2019 Dec 16;20(24):6345. doi: 10.3390/ijms20246345
15. Arkew M, Yemane T, Mengistu Y, et al. Hematological parameters of type 2 diabetic adult patients at Debre Berhan Referral Hospital, Northeast Ethiopia: A comparative cross-sectional study. *PLoS One*. 2021 Jun 14;16(6):e0253286. doi: 10.1371/journal.pone.0253286



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.11.2.002>



Куневич Е.О.¹✉, Один В.И.², Криволапов Ю.А.^{1,3}, Волошин С.В.^{1,2}, Алексеев С.М.^{1,4}

¹ Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург, Россия

² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

³ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

Столетие фолликулярной лимфомы: от первого описания до современных подходов к диагностике и лечению

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн, сбор материала, интерпретация данных, написание текста, редактирование, окончательное одобрение рукописи – Куневич Е.О.; редактирование, обработка, написание текста, окончательное одобрение рукописи, административная поддержка – все авторы.

Благодарности: авторы глубоко признательны профессору, д.м.н. Мельниченко Владимиру Ярославовичу за предоставление ценных материалов, которые легли в основу его диссертационного исследования. Неоценимая поддержка и доступ к уникальным данным значительно обогатили нашу работу, посвященную истории изучения фолликулярной лимфомы. Благодаря предоставленным материалам нам удалось детально проанализировать эволюцию подходов к диагностике и лечению этого заболевания.

Подана: 02.05.2025

Принята: 10.06.2025

Контакты: kunevich17@gmail.com

Резюме

Исследования лимфом и острых лейкозов сыграли важнейшую роль в зарождении клинической онкологии и внесли существенный вклад в современное понимание механизмов онкогенеза и злокачественной трансформации при гемобластозах. История изучения лимфом начинается с описания нескольких клинических случаев Томасом Ходжкиным в 1832 г. Бурный рост иммунологии и развитие молекулярных методов исследования во второй половине XX в. предопределили современное становление клинической онкогематологии и позволили систематизировать большое количество описанных лимфопролиферативных новообразований в виде современной классификации, принятой Всемирной организацией здравоохранения.

Фолликулярная лимфома (ФЛ) представляет собой одну из наиболее распространенных и морфологически уникальных форм неходжкинских лимфом. На сегодняшний день получены уникальные данные о механизмах патогенеза, развития и прогрессирования заболевания, однако, несмотря на индолентный характер течения, в 20% случаев ФЛ характеризуется неблагоприятным прогнозом. Данный обзор посвящен 100-летней истории изучения ФЛ с момента создания современной концепции клеточной биологии на рубеже XIX–XX вв. до внедрения в клиническую практику методов высокопроизводительного секвенирования и иммуно- и таргетной терапии.

Ключевые слова: фолликулярная лимфома, история медицины, лимфаденопатия, стадирование, таргетная терапия, иммунотерапия, Т-клетки с химерными антигенными рецепторами (CAR-T), биспецифические моноклональные антитела (BsAbs)

Kunevich E.¹✉, Odin V.², Krivolapov Yu.^{1,3}, Voloshin S.^{1,2}, Alekseev S.^{1,4}

¹ Leningrad Regional Clinical Hospital, St. Petersburg, Russia

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, Russia

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,
St. Petersburg, Russia

⁴ National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov,
St. Petersburg, Russia

A Century of Follicular Lymphoma: From its First Description to Modern Approaches

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design, collecting material, data interpretation, writing, editing, final approval of the manuscript – Kunevich E.; editing, processing, writing, final approval of the manuscript, administrative support – all authors.

Gratitude: the authors are deeply grateful to Professor, PhD, MD Vladimir Melnichenko for providing valuable materials that formed the basis of his dissertation research. Invaluable support and access to unique data significantly enriched our work devoted to the history of follicular lymphoma research. Thanks to the materials provided, we were able to analyze in detail the evolution of approaches to diagnostics and treatment of this disease.

Submitted: 02.05.2025

Accepted: 10.06.2025

Contacts: kunevich17@gmail.com

Abstract

Studies of lymphomas and acute leukemias played a key role in the emergence of clinical oncology and made a significant contribution to the modern understanding of the mechanisms of oncogenesis and transformation of the hematological malignances. The history of lymphoma research began with the description of several clinical cases by Thomas Hodgkin in 1832. The rapid growth of immunology and the development of molecular research methods in the second half of the 20th century predetermined the modern development of clinical oncohematology and made it possible to systematize a large number of described lymphoid neoplasms in the form of a modern classification adopted by the World Health Organization. Follicular lymphoma (FL) is one of the most common and morphologically unique forms of non-Hodgkin's lymphomas. To date, unique data have been obtained on the mechanisms of pathogenesis, development and progression of the disease, however, despite the indolent nature, in 20% of cases FL is characterized by an unfavorable prognosis. This review is devoted to the 100-year history of FL studies from the creation of the modern concept of cell biology at the turn of the 19th and 20th centuries to the introduction of high-throughput sequencing methods and immuno- and targeted therapy into clinical practice.

Keywords: follicular lymphoma (FL), history of medicine, lymphadenopathy, staging, targeted therapy, immunotherapy, chimeric antigen receptor T cells (CAR-T), bispecific monoclonal antibodies (BsAbs)

■ С ЧЕГО ВСЕ НАЧИНАЛОСЬ

Изучение лимфом было бы невозможно без открытий в области анатомии и гистологии. Первое описание лимфатических узлов принадлежит итальянскому



профессору анатомии и хирургии Гаспару Азелли (Gaspare Aselli). В 1622 г. он обнаружил у собак скопление лимфатических узлов в корне брыжейки тонкой кишки, которое подробно описал в труде *De lactibus sive lacteis venis*, опубликованном посмертно в 1627 г. в Милане [2]. Однако более детальное описание лимфатической системы человека дал Уильям Хьюсон (William Hewson) (рис. 1) [2]. Он стал первооткрывателем лимфоцитов и автором первого труда о вилочковой железе, вышедшего в свет уже после его смерти, в котором он описал ее возрастную инволюцию [3, 4].

В 1832 г. Томас Ходжкин (Thomas Hodgkin, рис. 2) опубликовал статью под названием *On Some Morbid Appearances of the Absorbant Glands and the Spleen* («О некоторых болезненных проявлениях впитывающих желез и селезенки») [5], в которой описал заболевание, впоследствии названное его именем. Проведение аутопсий в медицинской школе при больнице Гая (Guy's Hospital) позволило молодому Т. Ходжкину распознать 6 случаев, по крайней мере 3 из которых (включая случай 2, описанный ниже) столетие спустя были морфологически верифицированы как болезнь Ходжкина [6].



Gaspard Aselli (1581 – 1625)



William Hewson (1739 – 1774)

Рис. 1. Гаспар Азелли (1581–1625) и Уильям Хьюсон (1739–1774)
Fig. 1. Gaspard Aselli (1581–1625) and William Hewson (1739–1774)

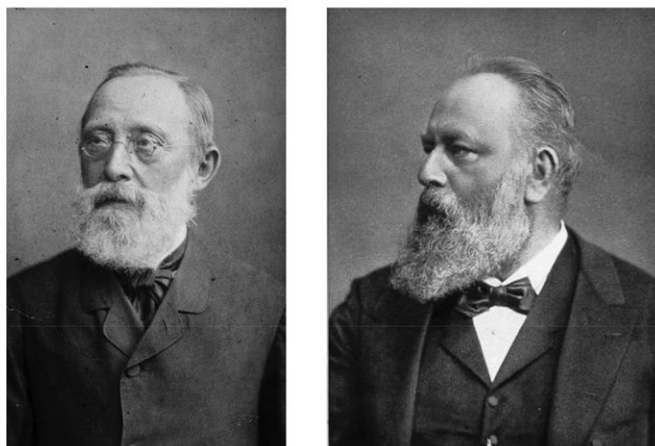


Рис. 2. Томас Ходжкин (1798–1866)
Fig. 2. Thomas Hodgkin (1798–1866)

Случай 2. «24 сентября 1828 г., Элленборо Кинг (Ellenborough King), 10 лет, 6 августа 1828 г. находится на курации доктора Брайта (Dr. Bright). Ребенок был младшим из шести детей, пятеро из которых были здоровы. Последние 13 месяцев начал отмечать ухудшение общего самочувствия, снижение силы. В левом подреберье в области селезенки отмечалась обширная опухоль, шейные железы справа были значительно увеличены. При госпитализации опухоль выходила за пределы левого подреберья, но, как сообщалось, уменьшилась в размерах. Железы на левой стороне шеи были увеличены, как и на правой, живот несколько вздут, мошонка сильно отечна.

Железы на шее имели форму больших яйцевидных скоплений, связанных друг с другом рыхлой клетчаткой и мелкими сосудами. При разрезе они были светлого цвета и имели хрящевую структуру и слабую васкуляризацию без видимого нагноения и размягчения. Аналогичные пораженные железы были в средостении и перибронхиально. В легком отмечались спайки застарелых плевритов, ткань легкого была здоровой. В перикарде визуализировалось много прозрачной жидкости. Сам перикард и ткань сердца были нормальными. В брюшной полости отмечалось большое количество прозрачной сыворотки соломенного цвета с примесью тонких прозрачных пленок. Слизистая оболочка желудка и кишечника нормальная. Брыжечные железы были немного увеличены и незначительно уплотнены. Узлы, сопровождающие аорту, селезеночную и подвздошную артерию, имели такую же структуру, что и шейные. Печень ровная, структура печени нормальная. Поджелудочная железа была довольно плотной. Селезенка увеличена как минимум в четыре раза, ее поверхность усеяна бугорками, имеющими ту же структуру, что и описанные увеличенные железы» [7].

После публикации Т. Ходжкина немецкий патологоанатом Рудольф Вирхов (Rudolf Virchow) [8] и независимо от него английский врач Джон Беннет (John Bennett) [9] в 1845 г. описали первые случаи лейкоза, характеризующиеся увеличением количества «бесцветных кровяных телец» и часто связанные со спленомегалией и лимфаденопатией. В своем сборнике лекций, посвященном опухолям и опубликованном спустя 2 десятилетия (1864–1865), Р. Вирхов разделил лейкозы на «лейкемический» и «алейкемический» варианты, именуя последний термином «лимфосаркома» [10]. В то же время (1865 г.) немецкий патологоанатом Юлиус Конгейм (Julius Cohnheim) впервые представил случай лимфомы, используя термин «псевдолейкемия» [11]. Ю. Конгейм, описывая 24-летнего мужчину с лимфаденопатией и массивной спленомегалией, который после непродолжительной болезни умер, отмечал, что лимфоциты проникают в большинство органов, но, в отличие от лейкоза, поражение крови отсутствовало. В 1871 г. Теодор Бильрот (Theodor Billroth) впервые вводит понятие «злокачественная лимфома» при описании первичной опухоли желудочно-кишечного тракта (рис. 3) [12]. Далее последовало большое число публикаций, которые констатировали, что существуют разные типы лимфом, но оставалось неясным, из каких клеток-предшественников возникают эти заболевания. Фундаментальная неопределенность привела к возникновению сложных, противоречивых и постоянно меняющихся систем классификации, которые были резюмированы Яном Магратом (Magrath I.T.) в 1997 г. [13]. Только в последние 4 десятилетия благодаря пониманию механизмов функционирования Т- и В-лимфоцитов, изучению цитогенетики и молекулярного патогенеза классификация лимфом стала более точной и логичной. Однако даже до появления современных методов диагностики и стадирования



Rudolf Ludwig Carl Virchow (1821 – 1902) Christian Albert Theodor Billroth (1829 – 1894)

Рис. 3. Рудольф Вирхов (1821–1902) и Теодор Бильрот (1829–1894)
Fig. 3. Rudolf Virchow (1821–1902) and Theodor Billroth (1829–1894)



Рис. 4. Натан Эдвин Брилл (1860–1925)
Fig. 4. Nathan Edwin Brill (1860–1925)

специалистами выделялись 2 варианта лимфом – болезнь Ходжкина и фолликулярная лимфома (ФЛ), так как имели четкие морфологические особенности.

Фолликулярная лимфома впервые была описана Н. Бриллом (Brill N.E.) (рис. 4), Г. Баером (Baehr G.) и Н. Розенталем (Rosenthal N.) – сотрудниками больницы Mount Sinai в Нью-Йорке в 1925 г. [14]. Они сообщили о 2 молодых пациентах в возрасте 28 и 32 лет с лимфаденопатией и массивной спленомегалией. У одного из пациентов отмечалась желтуха и мог быть сопутствующий гемолиз. Обоим пациентам была выполнена биопсия лимфатического узла. При исследовании биоптата авторы

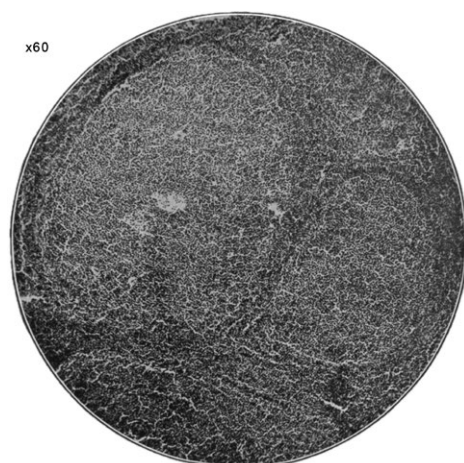


Рис. 5. Микрофотография первого зарегистрированного случая фолликулярной лимфомы.

Цитировано из Brill N.E. et al., 1925 [14]

Fig. 5. Micrograph of the first reported case of follicular lymphoma. Cited by Brill N.E. et al., 1925 [14]

отметили, что капсула оставалась неповрежденной, фолликулы сильно увеличены, большинство из них видны макроскопически, а некоторые – размером с булавочную головку. В связи с выраженной гипертрофией лимфатических фолликулов они тесно примыкали друг к другу и приводили к сжатию периферических областей. Таким образом, лимфатические узлы состояли из плотно упакованной массы сильно увеличенных лимфатических фолликулов. Микроскопически картина выглядела столь же уникально и отличалась от обычной фолликулярной гиперплазии. Авторы подробно описывают гистологические и цитологические особенности болезни и иллюстрируют представленный клинический случай микрофотографией (рис. 5).

У обоих пациентов отмечался быстрый, но непродолжительный ответ на лучевую терапию [15] – метод лечения, который на тот момент применялся при лимфомах уже около 20 лет. Вскоре после этого Д. Симмерс (Symmers D.) из больницы Bellevue сообщил о 3 подобных случаях, один из которых был описан у ребенка [16]. И Брилл, и Симмерс изначально расценивали изменения лимфатических узлов как фолликулярную гиперплазию и как доброкачественное заболевание, которое стало широко известно под эпонимическим названием болезнь Брилла – Симмерса. Лишь только через 2 десятилетия было признано, что болезнь Брилла – Симмерса представляет собой злокачественное новообразование и может трансформироваться в более агрессивную форму лимфомы [17].

Термин «ретикулоэндотелиоз» был введен О. Эвальдом (Ewald O.) в 1923 г. для обозначения гиперплазии ретикулоэндотелиальной ткани [18], а термин «ретикулез» – Э. Леттерером (Letterer E.) в 1924 г. [19]. В 1930 г. Ф. Роулет (Roulet F.) для наименования новообразований лимфатических узлов ввел термин «ретикулярно-клеточная саркома», что внесло еще большую путаницу в классификацию многообразных форм лимфопролиферативных заболеваний [20]. А. Робб-Смит (Robb-Smith A.H.T.) в 1938 г. был первым, кто предложил гистологическую классификацию лимфом,



основываясь на вышеуказанной терминологии. Классификация была хорошо обоснована и включала болезнь Ходжкина и другие состояния, однако характеризовалась чрезмерной детализацией, сложностью и использовала множество довольно запутанных терминов, поэтому не нашла большого признания среди патологоанатомов [21].

В 1941 г. Э. Галл (Gall E.A.) с коллегами опубликовали первую большую серию из 63 пациентов с ФЛ, лечившихся в Массачусетской больнице в период с 1917 по 1939 г. Авторы описали вялотекущее течение и длительную выживаемость у большинства пациентов. В течение первых 2 лет после постановки диагноза 20% пациентов умерли, в то время как при других типах лимфом за такой же промежуток времени смерть от заболевания наступала в 56% случаев. Авторы подчеркнули, что ФЛ обладает хорошей чувствительностью к лучевой терапии по сравнению с другими типами лимфом, что отражено на рис. 6 [22].

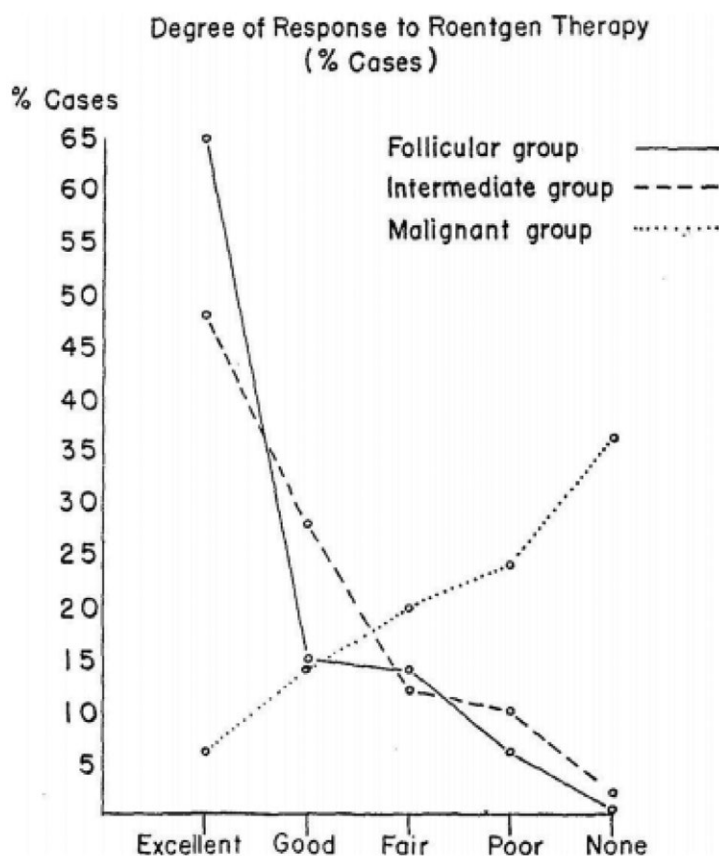


Рис. 6. Частота ответа на лучевую терапию при различных типах лимфом. Цитировано из Gall E.A. et al., 1941 [22]

Fig. 6. Rate of response to radiotherapy in different types of lymphomas. Cited by Gall E.A. et al., 1941 [22]

Одна из первых попыток систематизировать лимфомы по принципу их клеточно-го происхождения была сделана Robb-Smith в 1937 г., однако из-за сложности применения в практике она не нашла широкого распространения [23]. Э. Галл и Т. Мэлори (Mallory T.B.) в 1942 г. представили классификацию, основанную на клинко-морфологических параметрах 618 случаев злокачественных лимфом, которая, несмотря на ее недостатки, была первой попыткой систематизировать хаотические знания в области неходжкинских лимфом (НХЛ) [24]. Р. Уиллис (Willis R.A.) в 1948 г. в своем руководстве «Патология опухолей» с сожалением отмечал, что «нет другой области патологии, в которой хаос имен и туманность концепций были бы сопоставимы с наблюдающимися в разделе лимфоидных опухолей» [25].

В 1956 г. Г. Раппапорт (Rappaport H.) с коллегами сообщили о серии 253 случаев НХЛ, изученных в Институте патологии Вооруженных сил США [26]. В то время как большинство исследователей того времени подчеркивали различия между гистоархитектурой фолликулярной и диффузной лимфом, Г. Раппапорт отмечал определенное сходство. Он предположил, что «ФЛ не является отдельным заболеванием, а представляет собой вариант диффузной лимфомы с соответствующим цитологическим составом». Его классификация, основанная на 2 цитологических критериях (наличие или отсутствие узловатости и размер клеток), получила широкое распространение, особенно в США. Впоследствии классификация Раппапорта была значительно изменена по мере накопления новых знаний о патоморфологических и клинических особенностях лимфом. В 1973 г. К. Леннерт (Lennert K.) с коллегами установили, что клетка центра фолликула является предшественником большинства типов лимфом [27], а в 1974 г. предложили собственную классификацию НХЛ [28]. В период с 1970 по 1980 г. было разработано множество классификаций лимфом, в том числе первая классификация ВОЗ (1976) [29]. Однако наибольшее распространение в то время получили классификации Раппапорта и Леннерта.

Одновременное существование нескольких сильно отличающихся друг от друга классификаций приводило к замешательству клиницистов и патологоанатомов. Были трудности с переводом одной классификации в другую, похожие термины имели разную смысловую нагрузку, а схожие нозологические формы получили отличающиеся обозначения. Более того, поскольку НХЛ представляют собой разнообразную группу заболеваний, неудивительно, что каждая из этих схем классификации не могла охватить весь спектр нозологий, а различные сущности, описанные в одной из классификаций, могли отсутствовать в другой.

В попытке решить эти вопросы было проведено международное исследование, спонсируемое Национальным институтом рака США (National Cancer Institute – NCI). Сторонники 6 основных классификационных схем с использованием соответствующих алгоритмов исследовали и классифицировали в общей сложности 1175 биоптатов ранее не леченных пациентов из 4 клинических центров. За ними 6 независимых опытных патологов, не являющихся сторонниками какой-либо из существующих классификационных систем, с использованием установленного алгоритма повторно исследовали все биоптаты. Анализ показал, что ни одна классификация не имела преимуществ и каждая схема позволяла стратифицировать пациентов на подгруппы со спектром прогноза от благоприятного к плохому. Таким образом, в 1982 г. была разработана «Рабочая схема (формулировка)» для клинического применения и возможности сопоставления морфологических вариантов из различных



классифицирующих систем [30]. Эта схема была основана на морфологических критериях (наличие фолликулярного или диффузного роста, состав из больших и малых клеток в лимфатическом узле), которые коррелировали с низкой, промежуточной и высокой степенью злокачественности и характером течения заболевания.

До недавнего времени использовалась пересмотренная европейско-американская классификация лимфом (Revised European-American Lymphoma, REAL), основанная на предыдущих классификациях, но впервые разделяющая лимфомы на подтипы не только по морфологическим, но и прежде всего клиническим критериям, а также на основании данных иммунофенотипирования и генотипа [31]. В настоящее время общепризнанными классификациями опухолей гемопоэтической и лимфоидной ткани является 5-е издание классификации ВОЗ (2022) [32, 33] и пересмотренная международная консенсусная классификация (International Consensus Classification – ICC, 2022) [34, 35].

Во всех классификационных системах ФЛ была выделена как отдельное заболевание, определены ее морфология, клиническая картина и естественное течение. Довольно рано была отмечена высокая чувствительность ФЛ к облучению, и более полувекa лучевая терапия оставалась единственным предпочтительным методом лечения.

■ СОВРЕМЕННЫЙ ЭТАП

Развитие в 1970-х гг. иммуногистохимии, первоначально с использованием поликлональных, а после и моноклональных антител (МКАТ) в сочетании с методами проточной цитометрии, произвело революцию в понимании развития и функционирования иммунной системы и биологии лимфом [36]. Были распознаны Т- и В-клеточные лимфомы, показано, что ФЛ возникает из В-клеток герминативного центра лимфатического фолликула [37, 38]. Установлено, что опухолевые клетки экспрессируют карпа(k)- и lambda(λ)-легкие цепи, а также ряд ассоциированных с В-клетками антигенов, таких как CD19 и CD20, CD22 и CD79a [39]. Так как В-клетки играют важную роль в презентации антигена, было обнаружено, что клетки ФЛ также экспрессируют HLA-DR. Клональность В-клеточных лимфом подтверждалась наличием перестроек в генах тяжелой и легкой цепей иммуноглобулинов [40].

В 1972 г. были совершены первые открытия в области цитогенетики лимфом. Г. Манолов (Manolov G.) у пациента с лимфомой Беркитта идентифицировал на 14-й хромосоме (14q1) дополнительный хромосомный материал [41]. Несколько лет спустя Л. Цех (Zech L.) с коллегами показали [42], что данное открытие является результатом несбалансированной транслокации между 8-й и 14-й хромосомами – t(8;14)(q24;q32). По мере совершенствования цитогенетических методов исследования все чаще выявлялись дополнительные хромосомные аномалии, специфичные для определенных типов лимфом [43]. Так, Ш. Фукухара (Fukuhara S.) и соавт. в 1979 г. [44] идентифицировали специфичную для ФЛ транслокацию между 14-й и 18-й хромосомами t(14;18)(q32;q21), а в 1984 г. была клонирована точка разрыва t(14;18) [45]. В результате транслокации t(14;18) к сегменту транскрипционно-активного гена тяжелой цепи иммуноглобулина (IGH), расположенного на длинном плече хромосомы 14 в полосе q32, присоединяется локус протоонкогена BCL2, расположенного на длинном плече 18-й хромосомы в полосе q21. Белковый продукт химерного гена приводит к увеличению числа клеток не за счет ускорения пролиферации, а путем ингибирования

апоптоза [46]. Впоследствии были обнаружены другие варианты транслокаций, регистрируемых у пациентов с ФЛ: t(2;18)(p12;q21) и t(18;22)(q21;q11) [47, 48].

В соответствии с современной концепцией, ФЛ – это клональное заболевание из клеток герминативного центра лимфатических фолликулов, основополагающим событием которого считается сверхэкспрессия гена BCL2, приводящая к ослаблению проапоптотических механизмов [49]. Однако было показано, что только одной транслокации t(14;18) недостаточно и для лимфомагенеза необходимы дополнительные события. Они становятся возможны благодаря тому, что В-клетки с транслокацией t(14;18) способны возвращаться в герминативные центры и заново проходить этапы гипермутации иммуноглобулиновых локусов В-клеточных рецепторов (BCR), что приводит к накоплению новых aberrаций, способствующих селекции данных клеток и развитию ФЛ [50, 51]. На мышиных моделях было продемонстрировано, что гиперэкспрессия BCL2 не приводит к развитию лимфомы [52] и у части здоровых людей в лимфоидных клетках обнаруживается перестройка гена BCL2. Наконец, встречаются лимфомы с отсутствием t(14;18) или реаранжировки гена BCL2, что предполагает наличие альтернативных генетических событий [53]. Как уже было отмечено, транслокация t(14;18) редко является единственной цитогенетической аномалией [54]. Показано, что в среднем присутствует 6 дополнительных хромосомных изменений на 1 кариотип. Подавляющее большинство этих aberrаций представляет собой несбалансированное увеличение или уменьшение хромосомного материала, а сбалансированные транслокации встречаются довольно редко.

Изучение молекулярного профиля НХЛ, включая ФЛ, стало возможным благодаря разработке концепции секвенирования ДНК, предложенной Фредериком Сэнгером (Sanger F.) в 1977 г. [55]. История технологии высокопроизводительного секвенирования, или секвенирования нового поколения (next generation sequencing – NGS), началась с создания метода пиросеквенирования [56], а ее первая коммерчески доступная платформа – 454/Roche была представлена в 2005 г. [57]. NGS использует подход массового параллельного секвенирования с возможностью обработки больших образцов ДНК при значительно меньших финансовых и временных затратах. Внедрение технологий NGS в клиническую практику позволило исследователям идентифицировать множество повторяющихся соматических мутаций, которые раскрыли новые механизмы молекулярного патогенеза фолликулярной лимфомы. С высокой частотой регистрируются мутации генов, участвующих в эпигенетической регуляции транскрипции: KMT2D, CREBBP, EP300, EZH2, ARID1A и HIST1H1 [58, 59]. Исследования с применением NGS показали, что нарушение эпигенетической регуляции транскрипции, вероятно, является основополагающим событием на ранних этапах лимфомагенеза и в более чем 95% случаев клетки ФЛ несут по крайней мере 1 мутацию в указанных генах [60, 61]. Согласно последним опубликованным данным с суммарным включением более тысячи пациентов, наибольшая частота мутаций отмечается в генах KMT2D (63%), CREBBP (58%), TNFRSF14 (34–40%), BCL2 (33–53%), EZH2 (20–27%) и STAT6 (13–18%) [62, 63]. При ФЛ часто идентифицируют aberrации негистоновых генов, таких как MYC, TP53, FOXO1, BCL6, TNFAIP3, MYD88, BCL10, CD79b и CARD11, способствующих ускоренной пролиферации и трансформации в более агрессивную диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому [59, 63, 64].



Изменение передачи сигналов BCR является третьим ключевым моментом в патогенезе ФЛ. Так, до 80% клеток ФЛ содержат BCR с N-гликозилированными вариабельными областями иммуноглобулинового домена (79 против 9% в нормальных В-лимфоцитах) [65]. Это обстоятельство приводит к усиленной сигнальной активности BCR, более того, поверхностные иммуноглобулины после связывания с лигандом не интернализуются и остаются на поверхности мембраны, что способствует постоянной передаче сигнала и выживанию клеток.

Концепция, согласно которой микроокружение опухоли непосредственно изменяет биологию и течение заболевания [66], получившая бурное развитие в 1960-е гг., нашла отражение и при ФЛ. Микроокружение лимфомы преимущественно состоит из Т-клеток, фолликулярных дендритных клеток, моноцитов, макрофагов и ретикулярных клеток. Т-лимфоциты-хелперы активируют опухолевые клетки путем

Хронология наиболее значимых событий в истории изучения фолликулярной лимфомы Chronology of the most significant events in the history of the study of follicular lymphoma

Год	Авторство	Событие
1774	Hewson W. [2]	Описание лимфатической системы человека
1832	Hodgkin T. [5]	Первое описание злокачественной опухоли лимфатических узлов
1845	Virchow R. [8]	Определение природы лейкемии
1895	Röntgen W. [87]	Открытие рентгеновских лучей
1902	Pusey W.A. [88]	Рентгеновские лучи применены для лечения болезни Ходжкина
1925	Brill N.E. et al. [14]	Первое описание ФЛ
1942	Gall E.A., Mallory T.B. [24]	Первая классификация НХЛ
1956	Rappaport H. et al. [26]	Первая современная классификация НХЛ
1961	Nisonoff A., Rivers M.M. [129]	Получение биспецифического антитела
1973	Hounsfield G.N. [69]	Создание КТ
1974	Lennert K. et al. [27, 28]	Разработка концепции клетки фолликулярного центра
1975	Köhler G., Milstein C. [116]	Методика получения МКАТ
1975	Phelps M. et al. [71]	Использование ПЭТ
1976	McKelvey E.M. et al. [94]	Применение схемы полихимиотерапии СНОР для лечения агрессивных НХЛ
1977	Sanger F. [55]	Секвенирование ДНК
1979	Fukuhara S. et al. [44]	Обнаружение t(14;18)(q32;q21)
1981	Korsmeyer S.J. et al. [40]	Определение происхождения и клональности В-клеточных лимфом с помощью реаранжировки гена IGН
1989	Gross G. et al. [140]	Создание CAR Т-клеток 1-го поколения
1991, 1994	Maloney D.G. et al. [119]	Создание и успешное применение первого зарегистрированного терапевтического МКАТ – ритуксимаба
1994	Harris N.L. et al. [31]	Классификация REAL
1996	Ronaghi M. et al. [56]	Разработка технологии NGS
1998	Beyer T. et al. [73]	Создание первого совмещенного аппарата ПЭТ-КТ
1993, 2004	Fukushima N. et al. [76] Solal-Celigny P. et al. [78]	Создание первого международного прогностического индекса (IPI) и индекса для ФЛ (FLIPI)
2014	Cheson B.D. et al. [74]	Критерии Lugano

Примечание: КТ – компьютерная томография, МКАТ – моноклональное антитело, НХЛ – неходжкинская лимфома, ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография, ФЛ – фолликулярная лимфома, СНОР – циклофосфамид, винкристин, доксорубин, преднизолон, NGS – секвенирование нового поколения.

передачи сигнала CD40-CD40L, что приводит к ингибированию апоптоза и повышению экспрессии хемокинов CCL17 и CCL22 [67]. Фолликулярные дендритные клетки с высокой экспрессией VCAM-1 усиливают к себе адгезию опухолевых В-клеток с поверхностным интегрином VLA-4, защищая злокачественные клетки от апоптоза и способствуя развитию лекарственной устойчивости [68].

Таким образом, ФЛ за последние 40 лет превратилась из заболевания, определяемого только гистологическими критериями, в злокачественное новообразование с частично выясненными биологией и патогенезом (см. таблицу). Установлено, что развитие болезни происходит на стадии пролиферации и гипермутагенеза иммуноглобулиновых доменов В-клеточных рецепторов в герминативных центрах лимфатических фолликулов. Лимфомагенез обусловлен по крайней мере 3 основополагающими событиями: t(14;18) с активацией гена BCL2, мутации в генах эпигенетической регуляции транскрипции и изменение передачи сигнала В-клеточного рецептора (N-гликозилирование BCR). На основе накопленных молекулярно-генетических данных были предложены новые таргетные (целенаправленные) методы лечения. В частности, первое терапевтическое анти-CD20 МКАТ оказалось чрезвычайно эффективным, а признание центральной роли в патогенезе ФЛ реаранжировки гена BCL2 и мутаций генов, регулирующих транскрипцию, привело к появлению новых диагностических и терапевтических стратегий. Накопление знаний об опухолевой микросреде ФЛ позволило разработать иммуномодулирующие методы терапии с использованием таких препаратов, как леналидомид, который стимулирует цитотоксичность, опосредованную Т- и NK-клетками, и позволяет восстанавливать иммунный синапс между Т-лимфоцитами и клетками ФЛ. Тем не менее остаются большие пробелы в текущих знаниях об этиологии и факторах риска ФЛ, частота встречаемости которой постепенно растет.

■ СТАДИРОВАНИЕ И ПРОГНОЗ

Впервые компьютерная томография (КТ) была представлена в 1973 г. Годфри Хаунсфилдом (Gogfri Hounsfield), который впоследствии в 1979 г. совместно с Алланом Кормаком (Allan Cormack) получил Нобелевскую премию по физиологии и медицине «за разработку компьютерной томографии» [69]. К концу 1970-х гг. КТ зарекомендовала себя как основной метод визуализации в современной радиологии. Разработка четырехуровневой системы стадирования лимфомы Ходжкина стала возможной благодаря активному использованию лучевых и изотопных методов диагностики. Первый вариант вышеупомянутой классификации был одобрен на конференции, проведенной в американском городе Энн-Арбор (Ann Arbor) в 1971 г. В модифицированной форме эта система используется для стадирования большинства нодальных злокачественных лимфом, в которой в качестве основного метода диагностики с 1989 г. рекомендуется КТ [70].

На сегодняшний день решающее значение для стадирования ФЛ и оценки ответа на терапию имеет проведение позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ-КТ). Первый ПЭТ-томограф сконструировали в 1975 г. [71], и немногим позже, через 3 года, был получен фторированный аналог глюкозы – ^{18}F -дезоксиглюкоза (18-ФДГ) [72]. Концепция совмещенного ПЭТ-КТ появилась в начале 1990-х гг., а первый прототип ПЭТ-КТ томографа был введен в эксплуатацию в 1998 г. [73]. Достижения в области медицинской физики и радиологии позволили разработать современную



систему стадирования НХЛ, которая была принята на международной конференции по злокачественным лимфомам в швейцарском городе Лугано (Lugano) в 2014 г. [74]. Классификация Лугано учитывает использование ПЭТ-КТ как максимально информативного метода диагностики.

В 90-х гг. прошлого столетия рядом ученых и клиницистов были разработаны и внедрены в практику алгоритмы диагностики НХЛ. Так, в 1993 г. А.А. Новиком был предложен трехэтапный алгоритм общей диагностики НХЛ, который был модифицирован им в 2002 г., а на сегодняшний день включает 11 этапов [76]. Для оценки прогноза у пациентов со злокачественными неходжкинскими лимфомами в 1993 г. был разработан Международный прогностический индекс (IPI), который также использовался у пациентов с ФЛ. Он включает 5 факторов риска: возраст, стадию заболевания, уровень сывороточной лактатдегидрогеназы, статус по шкале ECOG и количество экстранодальных поражений [76]. Однако IPI не учитывал другие более значимые факторы риска ФЛ, в результате чего в 2004 г. на основании ретроспективных данных 4167 пациентов с ФЛ, собранных в период с 1985 по 1992 г., был разработан международный прогностический индекс ФЛ (Follicular Lymphoma International Prognostic Index – FLIPI) [78]. Индекс FLIPI изначально базировался исключительно на клинических данных без учета изменений, связанных с внедрением ритуксимаба в клиническую практику. В связи с этим в 2003 г. Международный проект по изучению прогностических факторов ФЛ инициировал крупное проспективное исследование (F2), в котором приняли участие 942 пациента. На основании данного исследования был разработан новый прогностический индекс FLIPI-2 [79]. Прогностические модели, которые включают биологическую информацию, например основанные на профилях экспрессии генов, потенциально должны быть более эффективны. Так, в 2015 г. на основании анализа мутаций 74 генов по данным секвенирования, оцененных у 154 пациентов с ФЛ, был разработан биологический прогностический индекс m7-FLIPI, стратифицирующий пациентов на группы высокого и низкого риска при постановке диагноза и включающий мутационный статус 7 генов (EZH2, ARID1A, MEF2B, EP300, FOXO1, CREBBP, CARD11), а также клинические характеристики (статус ECOG и критерии FLIPI) [80]. Помимо указанных прогностических систем различными исследовательскими группами были представлены другие модели для стратификации: FCG [81], PRIMA-PI [82], Bio-FLIPI [83], FLIPI-L [84], FLEX [85] и ICPI [86], однако они не нашли широкого клинического применения. Тем не менее, несмотря на ограниченность разработанных прогностических шкал, за последние десятилетия был достигнут прогресс в лечении ФЛ, что является результатом многолетних эмпирических и клинических исследований с применением различных методов терапии, изложенных ниже.

■ ЛЕЧЕНИЕ

С самых ранних описаний ФЛ считалась чувствительной к лучевой терапии и часто характеризовалась вялотекущим течением. Указанные обстоятельства и сложность прогнозирования исходов заболевания для отдельных пациентов значительно усложнили разработку эффективных лекарственных препаратов. При этом у существенной части пациентов лечение может быть отсрочено на годы или не потребоваться никогда.

Лучевая терапия. Рентгеновские лучи были открыты Вильгельмом Рентгеном (Wilhelm Röntgen) в декабре 1895 г. [87] и к 1901 г. начали применяться для лечения

злокачественных новообразований. В 1902 г. Уильям Пьюзи (William Pusey) сообщил о терапевтическом ответе на рентгеновское воздействие у пациента с лимфомой Ходжкина [88]. Лучевая терапия на долгие годы стала единственным методом лечения в силу чувствительности большинства типов лимфом к этому методу лечения. В литературе того времени констатировалось, что «радиочувствительность использовалась в качестве диагностического критерия для опухолей, недоступных для гистологического исследования» [24]. В целом реакция различных типов лимфом на лучевую терапию чаще всего была неполной и непродолжительной, однако при ФЛ отмечалась высокая частота полных ответов [22]. В одном из недавних проспективных исследований, на основании данных National Lympho Care, оценивалась эффективность лучевой терапии в сравнении с подходами «наблюдай и жди», монотерапией ритуксимабом или комбинацией ритуксимаба с химиотерапией у 206 пациентов с I стадией. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) после лучевой терапии составила 72 месяца и не была достигнута при других подходах [89]. В 2020 г. были представлены результаты длительного популяционного исследования 237 пациентов с ФЛ I–II стадии без массивного опухолевого поражения и В-симптомов, которые получили лучевую терапию. При медиане наблюдения 16,1 года у 50% пациентов отсутствовали рецидивы заболевания в течение 15 лет, а 10-летняя общая выживаемость (ОВ) у пациентов до 60 лет составила 88,1% [90]. Таким образом, на сегодняшний день лучевая терапия остается важной клинической опцией в лечении пациентов с ФЛ I и II стадии без больших опухолевых образований как в монорежиме, так и в комбинации с другими методами терапии.

Химиотерапия. Впервые комбинированная химиотерапия была применена у детей с острым лимфобластным лейкозом, и многие ее современные принципы основаны на данных первоначальных исследований [91]. Первые испытания комбинированной химиотерапии при лимфомах начались в 1970-х гг. [92]. Указанный метод лечения применялся у пациентов с агрессивными НХЛ и лимфомой Ходжкина. В случае с ФЛ были получены неудовлетворительные результаты без значимого влияния на ОВ, за исключением некоторых подгрупп пациентов, которые имели хороший ответ на терапию [93]. В 1976 г. опубликованы первые сведения об эффективности новой комбинации препаратов на основе доксорубицина у пациентов с лимфомами промежуточной и высокой степени злокачественности – схема СНОР (циклофосфамид, винкристин, доксорубицин и преднизолон) [94]. В более поздних исследованиях было показано, что химиотерапия СНОР в сравнении с циклофосфамидом в монорежиме [95] и в сравнении с комбинацией хлорамбуцил + преднизолон [96] не продемонстрировала увеличения эффективности лечения. Аналоги нуклеозидов, такие как флударабин, показали высокую активность в отношении ФЛ, однако при сравнении с режимом CVR не было значимого изменения ВБП и ОВ [97]. Синтезированный в 1960-е гг. в ГДР бендамустин в настоящее время активно применяется у пациентов с ФЛ в комбинации как с ритуксимабом [98], так и с обинутузумабом [99].

Учитывая индолентный характер течения ФЛ, в 1997 г. на основании данных клинических рандомизированных исследований французскими исследователями были предложены критерии активности заболевания (GELF-критерии), являющиеся основанием для начала специфической терапии [100].

Интерферон. Интерес к интерферону как к противоопухолевому препарату с момента его открытия в 1957 г. [101, 102] возник после его очистки и выделения.



С 1980-х гг. проводились рандомизированные исследования по оценке эффективности рекомбинантного интерферона у пациентов с ФЛ в сочетании с химиотерапией или в качестве поддерживающей терапии после курса индукции. Несколько исследований продемонстрировали увеличение частоты объективных ответов и улучшение показателей выживаемости у пациентов с интерферон-содержащими схемами химиотерапии. В связи с этим интерферон был одобрен для применения при ФЛ как в США, так и в Европе [103, 104]. Однако дальнейшие исследования, сравнивающие режимы химиотерапии с интерфероном или без него, показали отсутствие влияния последнего на общую частоту ответов, продолжительность ремиссии и выживаемость [105, 106]. Метаанализ с суммарным включением 1583 пациентов с ФЛ продемонстрировал, что поддерживающая терапия интерфероном улучшает ВБП, но не влияет на ОВ и характеризуется выраженной токсичностью, значимо ухудшая качество жизни [107]. Повышенная частота побочных эффектов интерферон-содержащих схем химиотерапии, неудобства введения препарата вызвали снижение интереса к его применению, и в настоящее время интерферон как метод лечения ФЛ не используется.

Аутологичная и аллогенная трансплантация. Высокодозная химиотерапия с последующей аутологичной (ауто-) или аллогенной (алло-) трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является единственным потенциально излечивающим методом лечения для соматически сохраненных молодых пациентов с ФЛ [108]. В эпоху до внедрения ритуксимаба исследования по оценке эффективности ауто-ТГСК при рецидивирующем течении ФЛ продемонстрировали улучшение ВБП по сравнению с контрольной группой, получавшей стандартную полихимиотерапию [109]. Кривые выживаемости, полученные на более поздних данных, демонстрируют фазу «плато» на уровне 48% через 12 лет [110], что свидетельствует о том, что часть пациентов, вероятно, излечивается с помощью этого подхода. Ауто-ТГСК при трансформированной ФЛ показала стойкую ремиссию у большинства пациентов [111]. Аналогичные результаты отмечаются и у пациентов с I стадией, получивших иммунохимиотерапию с ритуксимабом и/или лучевую терапию [112]. Прогрессирование или рецидив ФЛ в течение 24 месяцев после начала терапии 1-й линии (POD24) в настоящее время признаны одними из самых значимых негативных факторов прогнозирования ОВ [113]. Использование ауто-ТГСК у соматически сохраненных пациентов с POD24 в качестве консолидации во 2-й линии терапии приводит к значительному увеличению 5-летних ОВ (77 против 59%) и ВБП (51 против 19%) [114]. Алло-ТГСК может быть показана отдельным пациентам с ранней неэффективностью стандартных режимов терапии и характеризуется более низкой частотой рецидивов по сравнению с ауто-ТГСК [115], но аналогичной ОВ и сопряжена с высокой частотой летальных исходов, что ограничивает применение данного метода терапии.

Таргетная терапия. Идея о разработке таргетных методов лечения опухолей восходит к концу XIX в., когда немецкий иммунолог Пауль Эрлих (Paul Ehrlich) выдвинул концепцию «волшебной пули» – лекарства, способного действовать на патологический очаг, не затрагивая здоровые клетки. Она получила дальнейшее развитие благодаря созданию в 1975 г. технологии получения МКАТ Георгом Кёлером (Georges Köhler) и Сезаром Мильштейном (César Milstein) [116]. В 1986 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA)

одобрило МКАТ муромонаб-CD3 (ОКТ3) для лечения острого отторжения почечного трансплантата путем воздействия на CD3+ Т-лимфоциты [117].

Первые препараты на основе мышиных МКАТ были использованы у пациентов с лимфомой в 1980 г. [118]. В 1991 г. в лаборатории IDEC Pharmaceuticals получили химерное моноклональное IgG1 анти-CD20-антитело, впоследствии названное ритуксимабом, которое произвело революцию в терапии В-клеточных НХЛ и ФЛ, в частности. В 1994 г. Maloney D.G. и соавт. сообщили о первой фазе клинических испытаний ритуксимаба, первоначально названного IDEC-C2B8, после того как он продемонстрировал свою эффективность в отношении CD20-клеток *in vitro*, а также в крови и лимфе макака. Пятнадцати пациентам с рецидивом НХЛ был назначен 1 из 5 диапазонов доз от 10 до 500 мг/м², и у 6 из этих пациентов наблюдалась регрессия размеров опухоли [119]. В 1997 г. были опубликованы результаты исследования 1-й и 2-й фазы 20 пациентов, получавших ритуксимаб в дозе 125, 250 или 375 мг/м² еженедельно в течение 4 недель [120]. Таким образом, на основании вышеупомянутого исследования 26 ноября 1997 г. ритуксимаб был одобрен FDA в качестве терапии рефрактерной или рецидивирующей CD20-позитивной В-клеточной лимфомы [121]. Частота объективных ответов у пациентов с индолентными лимфомами при монотерапии ритуксимабом составляет 50% [122]. В настоящее время у пациентов с ФЛ в возрасте до 60 лет с продвинутой стадией и высокой опухолевой нагрузкой ритуксимаб применяется в комбинации в виде следующих схем терапии: R-CHOP, RB (ритуксимаб, бендамустин) [123] и R-CVP (ритуксимаб, циклофосфамид, винкристин, преднизолон) [124], которые продемонстрировали хорошие показатели 5-летней ВБП в пределах 60% и ОВ, достигающей 80%. Были инициированы исследования, оценивающие роль ритуксимаба в качестве поддерживающей терапии [125]. Окончательную точку в данном вопросе поставило исследование PRIMA с включением 1217 пациентов с ранее не леченной ФЛ, которое показало, что поддерживающая терапия ритуксимабом в течение 2 лет после 1-й линии иммунохимиотерапии приводит к ВБП, равной 74,9%, что достоверно больше, чем при наблюдении, – 57,6% [126].

Поскольку добавление ритуксимаба к химиотерапии значительно улучшило ответ, ВБП и ОВ, было разработано новое поколение анти-CD20 МКАТ. Обинутумаб представляет собой гуманизированное МКАТ 2-го типа с модифицированной схемой гликозилирования, принадлежащее к классу IgG1. Исследование GALLIUM, сравнивающее обинутумаб и ритуксимаб в комбинации с химиотерапией и последующей поддерживающей терапией МКАТ в течение 2 лет, показало, что режимы с обинутумабом приводят к более высокой 3-летней ВБП (80,0 против 73,3%) в сравнении с ритуксимабом, но без изменений ОВ [127]. Основываясь на результатах исследования GALLIUM, обинутумаб в комбинации с химиотерапией был одобрен при ранее не леченной ФЛ.

В настоящее время разрабатываются и проходят клинические испытания для терапии рефрактерной или рецидивирующей ФЛ различные инновационные методы лечения. В клинических испытаниях участвуют новые МКАТ: анти-CD20 (ублитуксимаб), конъюгированные (анти-CD22 – инотумаб озогамидин, анти-CD20 – ибритумаб тиуксетан, анти-CD22 – инотумаб озогамидин, анти-CD79b – полатумаб ведотин) и ингибиторы иммунных контрольных точек (ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, пидилизумаб). Изучается возможность терапии с помощью ингибиторов внутриклеточных сигнальных путей: Btk-ингибиторы (ибрутиниб,



акалабрутиниб, занубрутиниб), ингибиторы Bcl-2 (венетоклакс). Внедряются в клиническую практику препараты с альтернативными механизмами действия: иммуномодуляторы (леналидомид), EZH2-ингибитор (таземетостат) и ингибитор гистондеацетилаз (вориностат) [128].

Биспецифические моноклональные антитела. Биспецифические антитела (bispecific antibodies – BsAbs) впервые были получены в результате слияния 2 различных антигенсвязывающих участков (Fab-фрагментов) антител в мягкой окислительно-восстановительной реакции Альфредом Нисоноффом (Alfred Nisonoff) в 1961 г. [129]. Сконструированное антитело состояло из 2 моновалентных фрагментов антибычьего гамма-глобулина и анти-овальбумина, специфичность которого была подтверждена также с помощью электронной микроскопии [130]. В 1983 г. разработали гибридно-гибридную технологию (quadroma) [131], которая позволила получать BsAbs, хотя ее эффективность оставалась низкой [132].

В 1988 г. Джеймс Хьюстон (James Huston) разработал метод получения однопочечных вариабельных фрагментов (single-chain variable fragment – scFv), который позволил решить проблемы агрегации и неправильного спаривания цепей иммуноглобулинов [133]. Позже компанией Genentech в 1996 г. была представлена технология «выступы в отверстия» (knobs-into-holes), которая до 90% повысила правильность связывания тяжелых цепей [134]. Эти достижения стали отправной точкой для дальнейшего развития инженерии антител, что позволило создавать разнообразные конструкции BsAbs с улучшенными характеристиками. В функциональном плане BsAbs можно разделить на 4 группы: связывающие 2 эпитопа 1 антигена, клеточно-клеточные активаторы (например, биспецифические активаторы Т-клеток – BiTE, Bispecific T-cell engager), модуляторы с двойной функцией и BsAb, применяемые в клеточной терапии [135]. Эпкоритамаб [136] и мосунетузмаб [137] в настоящее время используются для терапии рецидивирующей и/или рефрактерной ФЛ, а 14 ноября 2023 г. мосунетузмаб был одобрен для применения в Российской Федерации [138].

Терапия Т-клетками с химерными антигенными рецепторами (CAR-T). Концепция химерного рецептора Т-клеток, который объединяет вариабельные фрагменты антител (VH/VL) с константными областями Т-клеточного рецептора (T-cell receptor – TCR), была впервые описана в 1987 г. японским иммунологом Йошиказу Куросавой (Kuwana Y.) [139]. Два года спустя израильские иммунологи Гидеон Гросс (Gideon Gross) и Зелиг Эшхар (Zelig Eshhar) с коллегами из Института Вейцмана создали химерный Т-клеточный рецептор, способный к МНС-независимой активации Т-клеток, что продемонстрировано способностью связывания антигена и продукции IL-2 измененными Т-клетками [140]. Вторым значимым достижением в создании терапевтически активных CAR-T-клеток (Т-клетки с химерными антигенными рецепторами) послужило включение в состав молекулы костимулирующего домена CD137 [141] или 4-1BB [142], что позже было названо как CAR-T второго поколения.

В 2009 г. первый в мире пациент с рефрактерной ФЛ получил терапию анти-CD19 CAR-T-лимфоцитами с достижением частичного ответа продолжительностью 32 недели [143]. В настоящее время во многих странах мира для лечения рефрактерной или рецидивирующей ФЛ помимо академических применяются 3 коммерчески одобренных анти-CD19 CAR-T-продукта: axicabtagene ciloleucel [144], lisocabtagene maraleucel [145] и tisagenlecleucel [146]. Современная терапия ФЛ, а также возможные терапевтические возможности представлены на рис. 7.

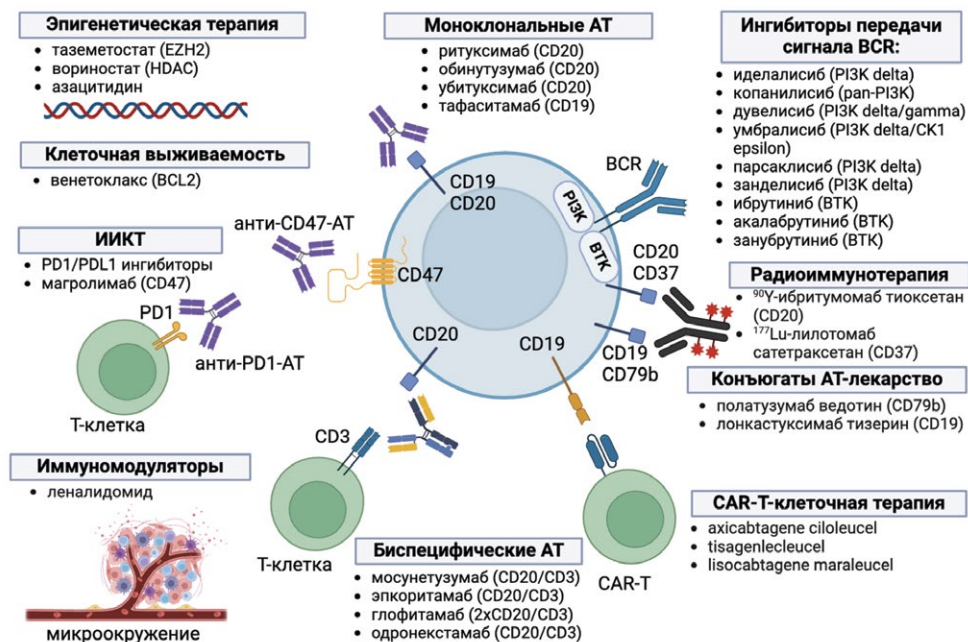


Рис. 7. Таргетная терапия фолликулярной лимфомы: АТ – антитело; ИИКТ – ингибиторы иммунных контрольных точек; BCR – В-клеточный рецептор; BTK – тирозинкиназа Брутона; CAR-T – Т-клетки с химерным антигенным рецептором; PI3K – фосфоинозитол-3-киназа
Fig. 7. Targeted therapy for follicular lymphoma АТ – antibody; ИИКТ – immune checkpoint inhibitors; BCR – B-cell receptors; BTK – Bruton's tyrosine kinase; CAR-T – chimeric antigen receptor T-cells; PI3K – phosphoinositide-3-kinase

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

История медицины характеризуется периодами бурного роста, связанными с инновационными достижениями в науке, которые постепенно внедряются в клиническую практику, а также периодами застоя, после которых происходит смена научной парадигмы. К таким периодам бурного роста в контексте изучения лимфом относится развитие теоретической медицины посредством принятия новой парадигмы, а именно клеточной теории Вирхова в середине XIX в., создание концепции комбинированной химиотерапии, развитие молекулярной биологии, разработка методов получения МКАТ и внедрение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Исследования в области лучевой терапии и лучевых методов диагностики, разработка концепции клинических исследований, а также создание математического аппарата для анализа больших данных являются не менее важными достижениями. За последнее полвека онкогематология значительно продвинулась в понимании биологии и механизмов трансформации ФЛ, а благодаря новым технологиям, в частности транскриптомным методам и секвенированию нового поколения, эти знания экспоненциально накапливаются. Важной задачей для клинициста является определение прогноза заболевания у конкретного пациента и в соответствии с этим решение вопроса



о персонализированной стратегии лечения. Благодаря секвенированию генома стало возможным разработать систему прогнозирования с учетом не только клинических особенностей, но и молекулярных параметров заболевания. В совокупности все эти данные позволяют создавать новые препараты, нацеленные на конкретную молекулярную мишень, потенциально имеющие высокую эффективность и менее выраженные системные побочные эффекты. Большое количество разрабатываемых в настоящее время препаратов, открывая новые возможности, порождает и новые проблемы. Возникают вопросы, как адекватно оценивать эффективность разрабатываемых лекарственных средств, проводить полные, а не только парные сравнения, как интегрировать новые методы терапии в уже существующие программы лечения. Несмотря на значительное улучшение показателей выживаемости пациентов с ФЛ с начала XXI в., частота ее гистологической трансформации остается неизменной. Вопрос ранней идентификации данной группы пациентов, которым необходимо уделять приоритетное внимание и по возможности включать в клинические исследования, остается нерешенным.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Asellius G. De lactibus, sive lacteis venis, quarto vasorum mesaraicorum genere novo invento. Mediolani: Apud Jo Baptistam Bidellium. Milan, 1627.
2. Hewson W. Experimental Enquiries. Part 11. A Description of the Lymphatic System in the Human Subject and other animals. J Johnson, London. 1774: 239.
3. Doyle D. William Hewson (1739-74): the father of haematology. *British Journal of Haematology*. 2006;133(4):375-381. doi: 10.1111/j.1365-2141.2006.06037.x
4. Hewson W. Experimental Enquiries, Part the Third, containing a Description of the Red Particles of the Blood in the Human Subject and in other Animals, with an Account of the Structure and Offices of the Lymphatic Glands, of the Thymus Gland, and of the Spleen; being the remaining part of the Observations and Experiments of the late Mr. William Hewson, FRS and Teacher of Anatomy; by Magnus Falconer, Surgeon and Teacher of Anatomy. Printed for T. Longman. 1777;39.
5. Hodgkin T. On some morbid appearances of absorbant glands and spleen. *Medico-Chirurgical Transactions*. 1832;17:68-114.
6. Fox H. Remarks on microscopical preparations made from some of the original tissue described by Thomas Hodgkin, 1832. *Annals of Medical History*. 1926;8:370-374.
7. Aisenberg A.C. Historical review of lymphomas. *British Journal of Haematology*. 2000;109(3):466-476.
8. Virchow R. Weisses Blut. Neue Notizen aus dem Gebiet der Natur-fund Heilkunde. Floriep's Neue Notizen. 1845;36:151.
9. Bennett J.H. Two cases of disease and enlargement of the spleen in which death took place from the presence of purulent matter in the blood. *Edinburgh Medical Surgical Journal*. 1845;64:413-423.
10. Virchow R. Die Krankhaften Geschwulste. In: Dreissig Vorlesungen gehalten während des Wintersemestes (1862-1863) an der Universität zu Berlin. A Hirschwald, Berlin. 1864-1865;2:728-738.
11. Cohnheim J. Ein Fall von Pseudoleukämie. *Archives of Anatomical Pathology*. 1865;33:451.
12. Billroth T. Multipl lymphoma. Erfolgreiche behandlung mit arsenic. *Wien Med Wochenschr*. 1871;21:1066.
13. Magrath I.T. Historical perspective: the evolution of modern concepts of biology and management. The Non-Hodgkin's Lymphomas, 2nd ed. London: Arnold. 1997:47-76.
14. Brill N.E., Baehr G., Rosenthal N. Generalized giant lymph follicle hyperplasia of lymph nodes and spleen. *Journal of the American Medical Association*. 1925;84:668-670.
15. Besien K., Schouten H. Follicular lymphoma: a historical overview. *Leukemia & Lymphoma*. 2007;48(2):232-243. doi: 10.1080/10428190601059746
16. Symmers D. Follicular lymphadenopathy with splenomegaly. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 1927;3:820.
17. Jackson H. The classification and prognosis of Hodgkin's disease and allied disorders. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1937;64:465.
18. Ewald O. Die leukamische Reticuloendotheliose. *Dtsch Arch Klin Med*. 1923;142:222-228.
19. Letterer E. Aleukamisch Reticulose. *Frankfurt A Pathol*. 1924;30:377-394.
20. Roulet F. Das primäre Rethelsarkom der Lymphknoten. *Virchows Archives of Pathology and Anatomy*. 1930;277:15-47.
21. Robb-Smith A.H.T. Reticulosis and reticulosarcoma. A histological classification. *J. Pathol. Bacteriol*. 1938;47:457-480.
22. Gall E.A., Morrison H.R., Scott A.T. The follicular type of malignant lymphoma: a survey of 63 cases. *Annals of Internal Medicine*. 1941;14:2073-2083.
23. Robb-Smith A.H.T. Reticulosis and reticulosarcoma: a histological classification. *J. Path. Bact*. 1938;47:457-480.
24. Gall E.A., Mallory T.B. Malignant lymphoma: a clinicopathological survey of 618 cases. *American Journal of Pathology*. 1942;18:381-429.
25. Willis R.A. The tumors of lymphoid tissue. In Pathology of Tumors. St. Louis: Mosby. 1948;760.
26. Rappaport H., Winter W.J., Hicks E.B. Follicular lymphoma: a reevaluation of its position in the scheme of malignant lymphoma, based on a survey of 253 cases. *Cancer*. 1956;9:792-821.
27. Lennert K., Akazaki K., Rappaport H., et al. Follicular lymphoma. A tumor of the germinal centers. In: Malignant Diseases of the Hematopoietic System. *GANN Monograph on Cancer Research*. 1973;15:217-231.
28. Gerard-Merchant R., Hamlin I., Lennert K., et al. Classification of non-Hodgkin's lymphomas. *Lancet*. 1974;2:406-408.

29. Malhe G., Rappaport H., O'Connor G.T., Torloni H. Histological and cytological typing of neoplastic diseases of haematopoietic and lymphoid tissues. *International Histological Classification of Tumours*. Geneva: World Health Organization. 1976;14:45.
30. Rosenberg S.A., Berard C.W., Brown B.W., et al. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas. Summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer*. 1982;49:2112–2135.
31. Harris N.L., Jaffe E.S., Banks P.M., et al. A revised European-American classification of malignant lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*. 1994;84:1361–1392.
32. 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):1703–1719. doi: 10.1038/s41375-022-01613-1
33. Alagori R., Amador C., Anagnostopoulos I., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720–1748. doi: 10.1038/s41375-022-01620-2
34. 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):1200–1228. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2022015850>
35. Campo E., Jaffe E.S., Cook J.R., et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022;140(11):1229–1253. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2022015851>
36. Selgmann M., Grouet J.C., Preud'homme C., et al. The immunological diagnosis of human leukemias and lymphomas. An overview. *Immunological Diagnosis of Leukemias and Lymphomas*. Berlin: Springer Verlag. 1977:1–16.
37. Jaffe E.S., Shevach E.M., Frank M.M. et al. Nodular lymphoma – evidence for origin from follicular B lymphocytes. *New England Journal of Medicine*. 1974;290:813–819.
38. Glick A.D., Leech J.H., Waldron J.A., et al. Malignant lymphomas of follicular center cell origin in man. II. Ultrastructural and cytochemical studies. *Journal of the National Cancer Institute*. 1975;54:23–36.
39. Harris N.L., Nadler L.M., Bhan A.K. Immunohistologic characterization of two malignant lymphomas of germinal center type (centroblastic/centrocytic and centrocytic) with monoclonal antibodies. Follicular and diffuse lymphomas of small-cleaved-cell type are related but distinct entities. *The American Journal of Pathology*. 1984;117:262–272.
40. Korsmeyer S.J., Hieter P.A., Ravetch J.V., et al. Developmental hierarchy of immunoglobulin gene rearrangements in human leukemia pre-B cells. Proceedings of the *National Academy of Science of the United States of America*. 1981;78:7096–7100.
41. Manolov G., Manolova Y. Marker band in one chromosome 14 from Burkitt lymphoma. *Nature*. 1972;237:33–34.
42. Zech L., Hoglund V., Nilsson K., Klein G. Characteristic chromosome abnormalities in biopsies and lymphoid-cell lines from patients with Burkitt and non-Burkitt lymphomas. *International Journal of Cancer*. 1976;17:47–56.
43. Rowley J.D. Identification of the constant chromosome regions involved in human hematologic malignant disease. *Science*. 1982;216:749–747.
44. Fukuhara S., Rowley J.D., Variakojis D., Golomb H.M. Chromosome abnormalities in poorly differentiated lymphocytic lymphoma. *Cancer Research*. 1979;39:3119–3128.
45. Tsujimoto Y., Finger L.R., Yunis J., et al. Cloning the breakpoint of neoplastic B cells with the t(14; 18) chromosome translocation. *Science*. 1984;226:1098–1099.
46. Hockenberry D., Nunez G., Millman C., et al. Bcl-2 is an inner mitochondrial membrane protein that blocks programmed cell death. *Nature*. 1990;348:334–336.
47. 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. *The American Journal of Pathology*. 1995;103:472–478.
48. Knutsen T. Cytogenetic mechanisms in the pathogenesis and progression of follicular lymphoma. *Journal of Cancer Survivorship*. 1997;30:163–192.
49. Rukavitsyn O.A. *Gematologiya: nacional'noe rukovodstvo*. Moskva: GEOTAR-Media, 2024; 916 p.
50. Sungalee S., Mamesier E., Morgado E., et al. Germinal center reentries of BCL2-overexpressing B cells drive follicular lymphoma progression. *Journal of Clinical Investigation*. 2014;124(12):5337–5351.
51. Roulland S., Faroudi M., Mamesier E., et al. Early steps of follicular lymphoma pathogenesis. *Advances in Immunology*. 2011;111:1–46.
52. McDonnell T.J., Korsmeyer S.J. Progression from lymphoid hyperplasia to high-grade malignant lymphoma in mice transgenic for the t(14;18). *Nature*. 1991;349:254–256.
53. Biagi J.J., Seymour J.F. Insights into the molecular pathogenesis of follicular lymphoma arising from analysis of geographic variation. *Blood*. 2002;99:4265–4275.
54. Hoglund M., Sehn L., Connors J.M. et al. Identification of cytogenetic subgroups and karyotypic pathways of clonal evolution in follicular lymphomas. *Genes Chromosomes Cancer*. 2004;39:195–204.
55. Sanger F., Nicklen S., Coulson A.R. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 1977;74:5463–5467.
56. Ronaghi M., Karamohamed S., Pettersson B., et al. Real-time DNA sequencing using detection of pyrophosphate release. *Anal Biochem*. 1996;242(1):84–89. doi: 10.1006/abio.1996.0432
57. Margulies M., Egholm M., Altman W.E., et al. Genome sequencing in microfabricated high-density picolitre reactors. *Nature*. 2005;437(7057):376–380. doi: 10.1038/nature03959
58. Kuppers R., Stevenson F.K. Critical influences on the pathogenesis of follicular lymphoma. *Blood*. 2018;131(21):2297–2306.
59. Devan J., Janikova A., Mraz M. New concepts in follicular lymphoma biology: From BCL2 to epigenetic regulators and non-coding RNAs. *Seminars in Oncology*. 2018;45(5–6):291–302.
60. Okosun J., Bodor C., Wang J., et al. Integrated genomic analysis identifies recurrent mutations and evolution patterns driving the initiation and progression of follicular lymphoma. *Nature Genetics*. 2014;46(2):176–181.
61. Bouska A., Zhang W., Gong Q., et al. Combined copy number and mutation analysis identifies oncogenic pathways associated with transformation of follicular lymphoma. *Leukemia*. 2017;31(1):83–91.
62. Crouch S., Painter D., Barrans S.L., et al. Molecular subclusters of follicular lymphoma: a report from the United Kingdom's Haematological Malignancy Research Network. *Blood Adv*. 2022;6(21):5716–5731. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005284
63. Shelton V., Detroja R., Liu T., et al. Identification of genetic subtypes in follicular lymphoma. *Blood Cancer J*. 2024;14(1):128. doi: 10.1038/s41408-024-01111-w
64. Pasqualucci L., Dominguez-Sola D., Chiarenza A. et al. Inactivating mutations of acetyltransferase genes in B-cell lymphoma. *Nature*. 2011;471(7337):189–195.
65. Linley A., Krysov S., Ponzoni M., et al. Lectin binding to surface Ig variable regions provides a universal persistent activating signal for follicular lymphoma cells. *Blood*. 2015;126(16):1902–1910.



66. Vasiliev J.M. The role of the changes on the microenvironment of epithelial and connective-tissue cells in the carcinogenesis. *Acta Unio Int Contra Cancrum*. 1964;20:1431–1432.
67. Rawal S., Chu F., Zhang M., et al. Cross talk between follicular helper T cells and tumor cells in human follicular lymphoma promotes immune evasion in the tumor microenvironment. *The Journal of Immunology*. 2013;190(12):6681–6693.
68. Li L., Choi Y.S. Follicular dendritic cell-signaling molecules required for proliferation and differentiation of GC-B cells. *Seminars in Immunology*. 2002;14(4):259–266.
69. Hounsfield G.N. Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system. *The British Journal of Radiology*. 1973;46(552):1016–1022.
70. Lister T.A., Crowther D., Sutcliffe S.B., et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswold Meeting. *Journal of Clinical Oncology*. 1989;7:1630–1636.
71. Phelps M., Hoffman E., Mullani N., Ter-Pogossian M. Application of annihilation coincidence detection to transaxial reconstruction tomography. *The Journal of Nuclear Medicine*. 1975;16:210–224.
72. Gallagher B., Fowler J., Gutterson N., et al. Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceutical design: some factors responsible for the biodistribution of [18F] 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *The Journal of Nuclear Medicine*. 1978;19:1154–1161.
73. Beyer T., Townsend D., Brun T., et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *The Journal of Nuclear Medicine*. 2000;41(8):1369–1379.
74. Cheson B.D., Fisher R.L., Barrington S.F., et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(27):3059–3067.
75. Mel'nichenko V.Ya. *Nekhodzhkinskie limfomy (kliniko-laboratornye osobennosti, prognosticheskie faktory, lechenie)*. PhD Thesis. SPb., 2003; 318 p. (in Russian)
76. Voloshin S.V. *Limfoproliferativnye novobrazovaniya. V Fakultetskaya terapiya*. SPb.: VMedA; 2022. (in Russian)
77. Fukushima N., Itamura F., Urata C., et al. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *The New England Journal of Medicine*. 1993;329:987–994.
78. Solal-Celigny P., Roy P., Colombat P., et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 2004;104:1258–1265.
79. Federico M., Bellei M., Marcheselli L., et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(27):4555–4562.
80. Pastore A., Jurinovic V., Kridel R., et al. Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry. *Lancet Oncology*. 2015;16(9):1111–1122.
81. Mihaljevic B., Jelicic J., Andjelic B., et al. FCG (FLIPI, Charlson comorbidity index, and histological grade) score is superior to FLIPI in advanced follicular lymphoma. *Int J Hematol*. 2016;104(6):692–699. doi: 10.1007/s12185-016-2099-7
82. Bachy E., Maurer M.J., Habermann T.M., et al. A simplified scoring system in de novo follicular lymphoma treated initially with immunochemotherapy. *Blood*. 2018;132(1):49–58. doi: 10.1182/blood-2017-11-816405
83. Mondello P., Fama A., Larson M.C., et al. Intracellular CD4+ T-Cells As an Independent Predictor of Early Clinical Failure in Newly Diagnosed Follicular Lymphoma. *Blood*. 2019;134(Suppl. 1):121. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-126233>
84. Yang G., Mills M., Kim Y., et al. Enhancement of the Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) with lymphopenia (FLIPI-L): a predictor for overall survival and histologic transformation. *Blood Cancer J*. 2020;9(12):104. doi: 10.1038/s41408-019-0269-6
85. Mir F., Mattiello F., Grigg A., et al. Follicular Lymphoma Evaluation Index (FLEX): A new clinical prognostic model that is superior to existing risk scores for predicting progression-free survival and early treatment failure after frontline immunochemotherapy. *Am J Hematol*. 2020;95(12):1503–1510. doi: 10.1002/ajh.25973
86. Lu Y., Yu J., Gong W., et al. An Immune-Clinical Prognostic Index (ICPI) for Patients with De Novo Follicular Lymphoma Treated with R-CHOP/CHOP Chemotherapy. *Front Oncol*. 2021;11:708784. doi: 10.3389/fonc.2021.708784
87. Röntgen W. Ueber eine neue Art von Strahlen. Vorläufige Mitteilung. in: Aus den Sitzungsberichten der Würzburger Physik.-medic. Gesellschaft Würzburg. 1895:137–147.
88. Pusey W.A. Cases of sarcoma and of Hodgkin's disease treated by exposures to x-rays: a preliminary report. *Journal of the American Medical Association*. 1902;38:166–169.
89. Friedberg J.W., Byrtek M., Link B.K., et al. Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the National LymphoCare Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(27):3368–3375.
90. Lo A.C., Campbell B.A., Pickles T., et al. Long-term outcomes for patients with limited-stage follicular lymphoma: update of a population-based study. *Blood*. 2020;136(8):1006–1010. doi: 10.1182/blood.201904588
91. Frei E. Acute leukemia in children. Model for the development of scientific methodology for clinical therapeutic research in cancer. *Cancer*. 1984;53:2013–2025.
92. Frei E. Curative cancer chemotherapy. *Cancer Research*. 1985;45:6523–6537.
93. Horning S.J. Treatment approaches to the low-grade lymphomas. *Blood*. 1994;83:881–884.
94. McKelvey E.M., Gottlieb J.A., Wilson H.E., et al. Hydroxydaunomycin (Adriamycin) combination chemotherapy in malignant lymphoma. *Cancer*. 1976;38:1484–1493.
95. Peterson B.A., Petroni G.R., Frizzera G., et al. Prolonged single-agent versus combination chemotherapy in indolent follicular lymphomas: a study of the Cancer and Leukemia Group B. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21:5–15.
96. Kimby E., Björkholm M., Gahrton G., et al. Chlorambucil/prednisone vs. CHOP in symptomatic low-grade non-Hodgkin's lymphomas: a randomized trial from the Lymphoma Group of Central Sweden. *Annals of Oncology*. 1994;5(2):67–71.
97. Hagenbeek A., Eghbali H., Monfardini S., et al. Phase III intergroup study of fludarabine phosphate compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone chemotherapy in newly diagnosed patients with stage III and IV low-grade malignant Non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006;24:1590–1596.
98. Rummel M.J., Niederle N., Maschmeyer G., et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013;381(9873):1203–1210. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61763-2
99. Marcus R., Davies A., Ando K., et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1331–1344. doi: 10.1056/NEJMoa1614598
100. Brice P., Bastion Y., Lepage E., et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *Journal of Clinical Oncology*. 1997;15(3):1110–1117.

101. Isaacs A., Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon. *Proceedings of the Royal Society*. 1957;147(927):258–267.
102. Isaacs A., Lindenmann J., Valentine R.C. Virus interference. II. Some properties of interferon. *Proceedings of the Royal Society*. 1957;147:268–273.
103. Solal-Celigny P., Lepage E., Brousse N., et al. Recombinant interferon alfa-2b combined with a regimen containing doxorubicin in patients with advanced follicular lymphoma. *The New England Journal of Medicine*. 1993;329:1608–1614.
104. Smalley R.V., Andersen J.W., Hawkins M.J., et al. Interferon alfa combined with cytotoxic chemotherapy for patients with non-Hodgkin's lymphoma. *The New England Journal of Medicine*. 1992;327:1336–1341.
105. Rohatiner A., Radford J., Deakin D., et al. A randomized controlled trial to evaluate the role of interferon as initial and maintenance therapy in patients with follicular lymphoma. *British Journal of Cancer*. 2001;85(1):29–35.
106. Smith S.M., Johnson J., Cheson B.D., et al. Recombinant interferon- α 2b added to oral cyclophosphamide either as induction or maintenance in treatment-naïve follicular lymphoma: Final Analysis of CALGB 8691. *Leukemia & Lymphoma*. 2009;50(10):1606–1617.
107. Baldo P., Rupolo M., Compagnoni A., et al. Interferon-alpha for maintenance of follicular lymphoma. *Cochrane Database Systematic Reviews*. 2010;1:CD004629.
108. Tse W.W., Lazarus H.M., van Besien K. Stem cell transplantation in follicular lymphoma: progress at last? *Bone Marrow Transplant*. 2004;34:929–938.
109. Apostolidis J., Gupta R.K., Grenzelias D., et al. High-dose therapy with autologous bone marrow support as consolidation of remission in 8 APOSTOLIDIS ET AL. follicular lymphoma: long-term clinical and molecular follow-up. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(3):527–536.
110. Rohatiner A.Z., Nadler L., Davies A.J., et al. Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma at the time of second or subsequent remission: long-term follow-up. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(18):2554–2559.
111. Wirk B., Fenske T.S., Hamadani M., et al. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for diffuse large B cell lymphoma transformed from follicular lymphoma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2014;20(7):951–959.
112. Batlevi C.L., Sha F., Alperovich A., et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood Cancer J*. 2020;10(7):74. doi: 10.1038/s41408-020-00340-z
113. Casulo C., Byrtek M., Dawson K.L., et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol*. 2015;33(23):2516–2522. doi: 10.1200/JCO.2014.59.7534
114. Jurinovic V., Metzner B., Pfeuringschuh M., et al. Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with Early Progression of Follicular Lymphoma: A Follow-Up Study of 2 Randomized Trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(6):1172–1179. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.03.022
115. Lunning M.A., Migliacci J.C., Hilden J.C., et al. The potential benefit of allogeneic over autologous transplantation in patients with very early relapse and refractory follicular lymphoma with prior remission duration of ≤ 12 months. *British Journal of Haematology*. 2016;173(2):260–264.
116. Köhler G., Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*. 1975;5517(256):495–497.
117. Leavy O. Therapeutic antibodies: past, present and future. *Nat Rev Immunol*. 2010;10:297. doi: 10.1038/nri2763
118. Nadler L.M., Stashenko P., Hardy R., et al. Serotherapy of a patient with a monoclonal antibody directed against a human lymphoma-associated antigen. *Cancer Research*. 1980;40:3147–3154.
119. Maloney D.G., Liles T.M., Czerwinski D.K., et al. Phase I clinical trial using escalating single-dose infusion of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8) in patients with recurrent B-cell lymphoma. *Blood*. 1994;84:2457–2466.
120. Maloney D.G., Grillo-López A.J., Bodkin D.J., et al. IDEC-C2B8: results of a phase I multiple-dose trial in patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 1997;15:3266–3274. doi: 10.1200/JCO.1997.15.10.3266
121. Grillo-Lopez A.J. Rituximab: an insider's historical perspective. *Seminars of Oncology*. 2000;27:9–16.
122. McLaughlin P., Hagemeister F.B., Grillo-Lopez A.J. Rituximab in indolent lymphoma: the single-agent pivotal trial. *Seminars of Oncology*. 1999;26:79–87.
123. Rummel M.J., Maschmeyer G., Ganser A., et al. Bendamustine plus rituximab (B-R) versus CHOP plus rituximab (CHOP-R) as first-line treatment in patients with indolent lymphomas: nine-year updated results from the StIL NHL1 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(15):7501.
124. Flinn I., Jagt R., Chang J.E., et al. First-line treatment of INHL or MCL patients with BR or R-CHOP/R-CVP: results of the BRIGHT 5-year follow-up study. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(15):7500.
125. Buske C., Hiddemann W. Rituximab maintenance therapy in indolent NHL: a clinical review. *Leukemia Research*. 2006;30(1):11–15.
126. Salles G., Seymour J.F., Offner F., et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377:42–51.
127. Marcus R., Davies A., Ando K., et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. *The New England Journal of Medicine*. 2017;377:1331–1344.
128. Zinzani P.L., Muñoz J., Trotman J. Current and future therapies for follicular lymphoma. *Exp Hematol Oncol*. 2024;13(1):87. doi: 10.1186/s40164-024-00551-1
129. Nisonoff A., Rivers M.M. Recombination of a mixture of univalent antibody fragments of different specificity. *Arch Biochem Biophys*. 1961;93:460–462. doi: 10.1016/0003-9861(61)90296-x
130. Fudenberg H.H., Drews G., Nisonoff A. Serologic demonstration of dual specificity of rabbit bivalent hybrid antibody. *J Exp Med*. 1964;119:151–166. doi: 10.1084/jem.119.1.151
131. Milstein C., Cuelllo A.C. Hybrid hybridomas and their use in immunohistochemistry. *Nature*. 1983;305:537–540. doi: 10.1038/305537a0
132. Suresh M.R., Cuelllo A.C., Milstein C. Advantages of bispecific hybridomas in one-step immunocytochemistry and immunoassays. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986;83:7989–7993. doi: 10.1073/pnas.83.20.7989
133. Huston J.S., Levinson D., Muggett-Hunter M., et al. Protein engineering of antibody binding sites: recovery of specific activity in an anti-digoxin single-chain Fv analogue produced in *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988;85:5879–5883. doi: 10.1073/pnas.85.16.5879
134. Ridgway J.B., Presta L.G., Carter P. 'Knobs-into-holes' engineering of antibody CH3 domains for heavy chain heterodimerization. *Protein Eng*. 1996;9:617–621. doi: 10.1093/protein/9.7.617
135. Moon D., Tae N., Park Y., et al. Development of Bispecific Antibody for Cancer Immunotherapy: Focus on T Cell Engaging Antibody. *Immune Netw*. 2022;22(1):e4. doi: 10.4110/in.2022.22.e4
136. Linton K., Jurczak W., Lugtenburg P., et al. Epcoritamab SC Monotherapy Leads to Deep and Durable Responses in Patients with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma: First Data Disclosure from the Epcor NHL-1 Follicular Lymphoma Dose-Expansion Cohort. *Blood*. 2023;142(Suppl. 1):1655. doi: 10.1182/blood-2023-179887
137. Budde L.E., Sehn L.H., Matasar M., et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2022;23(8):1055–1065. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00335-7



138. The drug mosunetuzumab has been registered in Russia for the treatment of patients with recurrent or refractory follicular lymphoma. RRLS; 2023. Available at: https://www.pharmjournal.ru/jour/announcement/view/1421?locale=ru_RU (access: 09.02.2025) (in Russian)
139. Kuwana Y., Asakura Y., Utsunomiya N., et al. Expression of chimeric receptor composed of immunoglobulin-derived V regions and T-cell receptor-derived C regions. *Biochem Biophys Res Commun.* 1987;149(3):960–968. doi: 10.1016/0006-291x(87)90502-x
140. Gross G., Waks T., Eshhar Z. Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989;86(24):10024–10028. doi: 10.1073/pnas.86.24.10024
141. Finney H.M., Akbar A.N., Lawson A.D. Activation of resting human primary T cells with chimeric receptors: costimulation from CD28, inducible costimulator, CD134, and CD137 in series with signals from the TCR zeta chain. *J Immunol.* 2004;172(1):104–113. doi: 10.4049/jimmunol.172.1.104
142. Imai C., Mihara K., Andreansky M., et al. Chimeric receptors with 4-1BB signaling capacity provoke potent cytotoxicity against acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2004;18(4):676–684. doi: 10.1038/sj.leu.2403302
143. Kochenderfer J.N., Wilson W.H., Janik J.E., et al. Eradication of B-lineage cells and regression of lymphoma in a patient treated with autologous T cells genetically engineered to recognize CD19. *Blood.* 2010;116(20):4099–4102. doi: 10.1182/blood-2010-04-281931
144. Neelapu S.S., Chavez J.C., Sehgal A.R., et al. Three-year follow-up analysis of axicabtagene ciloleucel in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5). *Blood.* 2024;143(6):496–506. doi: 10.1182/blood.2023021243
145. Morschhauser F., Dahiya S., Palomba M.L., et al. TRANSCEND FL: Phase 2 study results of lisocabtagene maraleucel (liso-cel) in patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) follicular lymphoma (FL). *Hematol Oncol.* 2023;41:877–880.
146. Dreyling M., Fowler N.H., Dickinson M., et al. Durable response after tisagenlecleucel in adults with relapsed/refractory follicular lymphoma: ELARA trial update. *Blood.* 2024;143(17):1713–1725. doi: 10.1182/blood.2023021567



Кабаева Е.Н.✉, Искров И.А., Цвирко Д.Г., Соколов-Воропаев А.А.
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Агрегатометрия: клиническая трактовка и место в клинической практике

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Кабаева Е.Н. – концепция и дизайн публикации, написание текста; Искров И.А. – концепция публикации, редактирование, систематический поиск литературы; Цвирко Д.Г. – концепция и дизайн публикации, редактирование статьи, написание резюме; Соколов-Воропаев А.А. – подготовка статьи к опубликованию.

Этическое заявление: исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации.

Информированное согласие: до включения в исследование от всех участников было получено письменное информированное согласие.

Подана: 16.04.2025

Принята: 19.05.2025

Контакты: kate_kabaeva@mail.ru

Резюме

В данной статье рассмотрены методы оптической и импедансной агрегатометрии тромбоцитов, их принцип работы, различия, преимущества и недостатки каждого из методов, их клиническая трактовка и место в клинической практике. Даны примеры оптических и импедансных агрегатограмм. Метод позволяет получить объективную информацию о функциональных свойствах тромбоцитов. Информация о скорости, степени и времени агрегации тромбоцитов позволяет назначать конкретному пациенту медикаментозную терапию с использованием лекарственных средств, снижающих агрегацию тромбоцитов. Врачи разных специальностей встречаются с необходимостью изучить и оценить состояние первичного гемостаза, и прежде всего это врачи-кардиологи, которые должны мониторировать прием аспириносодержащих препаратов или других антиагрегантных препаратов (клопидогрел, прасугрел, тикагрелор), врачи-неврологи, которые проводят лечение и профилактику инфарктов мозга с применением различных групп антикоагулянтов, в том числе препаратов из группы антиагрегантов.

Ключевые слова: агрегация, тромбоциты, гемостаз, агрегатометрия



Kabaeva E. ✉, Iskrov I., Tsvirko D., Sokolov-Voropayev A.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Aggregatometry: Clinical Interpretation and Place in Clinical Practice

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Kabaeva K. – concept and design of the publication, systematic literature search, text writing; Iskrov I. – concept of publication, editing, systematic literature search; Tsvirko D. – concept and design of the publication, editing the article, writing a summary; Sokolov-Voropayev A. – preparing an article for publication.

Ethical statement: the study was carried out in accordance with the Good Clinical Practice standards and the principles of the Declaration of Helsinki.

Informed consent: written informed consent was obtained from all participants prior to enrollment in the study.

Submitted: 16.04.2025

Accepted: 19.05.2025

Contacts: kate_kabaeva@mail.ru

Abstract

The article discusses the methods of optical and impedance platelet aggregation, the principle of the methods, differences, advantages and disadvantages of each method, their clinical interpretation, and place in clinical practice. Examples of optical and impedance aggregograms are given. The method allows you to get objective information about the functional properties of platelets. Information about the rate, degree and time of platelet aggregation allows you to prescribe drug therapy for a specific patient using drugs that reduce platelet aggregation. Doctors of different specialties are faced with the need to study and evaluate the state of primary hemostasis, and first of all, these are cardiologists who must monitor the intake of aspirin-containing drugs or other antiplatelet drugs (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor), neurologists who treat and prevent cerebral infarctions using various groups of anticoagulants. treatment includes drugs from the antiplatelet group.

Keywords: aggregation, platelets, hemostasis, aggregatometry

До недавнего времени методами оценки первичного гемостаза являлись тесты (пробы) Айви, Дьюка, количество тромбоцитов в общем анализе крови, ретракция кровяного сгустка и оптическая агрегатограмма, которая выполнялась в отдельных центрах, но не являлась общедоступным и принятым тестом. В настоящее время бурного развития лабораторной диагностики появился новый тест – импедансная агрегатометрия, которая должна помогать врачам различных специальностей оценивать функциональную активность (агрегационную способность) тромбоцитов на фоне приема антиагрегантных препаратов и исходное состояние тромбоцитарного звена гемостаза с целью предупреждения развития кровотечений как во время операции, так и на фоне проводимой антиагрегантной терапии. Особую роль приобретает контроль проводимой антикоагулянтной терапии, своевременная диагностика тромбоэмболических осложнений и их адекватная коррекция.

Система гемостаза, или свертывания крови, состоит из 3 основных компонентов [1]:

- сосудистая стенка;
- тромбоциты и клетки крови;
- система свертывания крови (ССК) – собственно факторы свертывания крови и противосвертывающая система.

Первичный гемостаз, или сосудисто-тромбоцитарный, или микроциркуляторный, реализуется путем прекращения или уменьшения кровопотери за счет:

- спазма травмированного сосуда;
- образования тромбоцитарного агрегата в зоне повреждения сосуда.

Первичный, или тромбоцитарный, гемостаз осуществляется посредством спазма мелких сосудов, адгезии, набухания и образования отростков тромбоцитов, их агрегации и секреции гранул, ретракции сгустка, образования белого тромбоцитарного тромба в сосудах микроциркуляции. Осуществляется первичный гемостаз в капиллярах, венозных и артериальных сосудах до 100–200 мкм в диаметре. В крупных сосудах тромбоцитарный тромб не выдерживает высокого давления и большой скорости кровотока и «вымывается». В крупных сосудах гемостаз осуществляется путем формирования более прочного окончательного красного кровяного тромба (фибринового). Тромбоциты представляют собой безъядерные дискообразные клетки диаметром 2–3 мкм, которые продуцируются мегакариоцитами костного мозга, откуда выделяются в кровоток и циркулируют около 10 дней. 1/3 всех тромбоцитов находится в селезенке, 2/3 циркулируют в крови. Нормальное содержание тромбоцитов в крови составляет 150–450 000/мкл.

Оптическая агрегатометрия [2]. Принцип метода: регистрация на фотооптическом агрегометре изменения светопропускания (оптической плотности) обогащенной тромбоцитами плазмы при длине волны 500–700 нм после добавления индуктора агрегации и формирования тромбоцитарных агрегатов (рис. 1).

Исследование выполняется на плазме, обогащенной тромбоцитами – 200–250×10⁹/л. Центрифугирование плазмы при скорости 1000–1500 rpm в течение 5–7 минут позволяет получить плазму, богатую тромбоцитами. Добавление индукторов агрегации вызывает активацию тромбоцитов, изменение их формы с дискоидной на сферическую. Для инициации агрегации используют следующие индукторы.

Физиологические:

- АДФ в концентрации 0,5 мкмоль/л, дополнительное использование раствора АДФ в концентрации 1,5 мкмоль/л рекомендуется при тромбоцитопатиях различной этиологии (дефицит пула хранения, синдром Бернара – Сулье, тромбастения Гланцмана), когда тромбоциты слабо реагируют на низкие дозы АДФ;
- адреналин (не изменяет форму тромбоцитов);
- коллаген;
- тромбин.

Нефизиологические: ристоцетин.

Изменение светопропускания во времени отображается в виде агрегационной кривой. В зависимости от причины нарушения агрегации при добавлении определенного индуктора агрегация будет отсутствовать или значительно изменяется форма кривой.

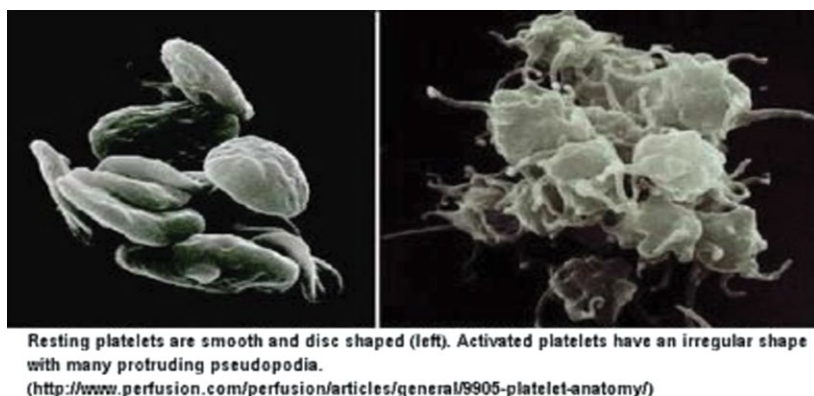


Рис. 1. Тромбоциты в покое и при активации (микроэлектронная фотография)
Fig. 1. Platelets at rest and when activated (microelectronic photography)

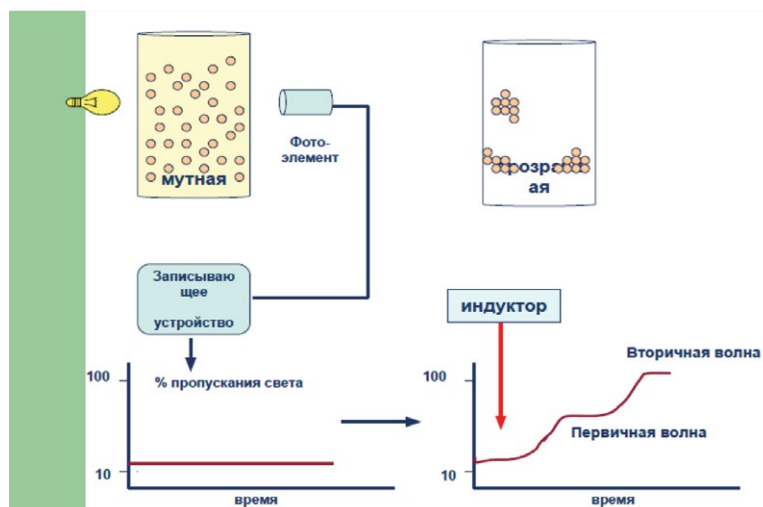


Рис. 2. Принцип метода оптической агрегатометрии
Fig. 2. The principle of optical aggregatometry method

Классическая двухфазная кривая агрегации тромбоцитов. Процесс индуцированной агрегации тромбоцитов регистрируется графически и визуализируется в виде агрегатограмм, которые имеют определенные возможности в зависимости от применяемого индуктора диагностировать нарушения в системе сосудисто-тромбоцитарного гемостаза на уровне:

- первой фазы агрегации (фаза обратимой агрегации и частичной секреции);
- второй фазы агрегации (фаза необратимой агрегации и полной дегрануляции);
- состояния секреторной функции тромбоцитов.

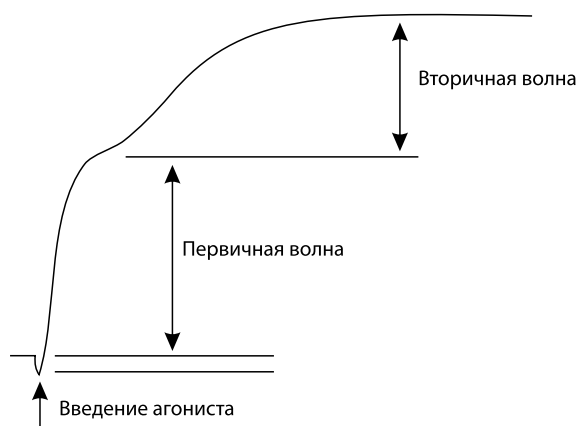


Рис. 3. Параметры оптической агрегатограммы
Fig. 3. Optical aggregatogram parameters

При введении адреналина и малых доз АДФ обычно образуется двухфазная кривая агрегации.

Вторая волна связана с реакцией высвобождения гранул тромбоцитов.

При введении других агонистов либо при высоких концентрациях индукторов возможно слияние первой и второй волн.

Основные параметры агрегатограммы можно интерпретировать только после предварительной оценки активности тромбоцитов по типам кривых агрегатограммы [3]:

- двухфазная/монофазная;
- обратимая/необратимая;
- отсутствие агрегации.

Степень агрегации – максимальный зарегистрированный % агрегации (светопропускание) $\approx 95\%$.

Скорость агрегации – агрегация (процент светопропускания) за 1 минуту.

Время агрегации – время достижения максимальной агрегации.

Длительность Lag-фазы – время от внесения индукера (агониста) до начала агрегации.

Агрегационная активность в норме при использовании индукторов:

- АДФ (5,0 мкмоль/мл) – 60–90%;
- адреналин – 40–70%;
- коллаген – 50–80%.

Гипоагрегация – $\searrow$ степени агрегации, $\searrow$ скорости агрегации, $\nearrow$ длительности Lag-фазы, нет второй волны.

Гиперагрегация – $\nearrow$ степени агрегации, $\nearrow$ скорости агрегации, $\searrow$ длительности Lag-фазы, монофазная кривая.

Преимуществами оптической агрегатометрии, которая до настоящего времени является «золотым стандартом» для оценки функциональных свойств тромбоцитов, является то, что данный тест имеет высокую чувствительность для выявления

как повышения, так и подавления агрегации и имеет преимущество в выявлении тромбоцитопатий. Недостатком данного теста является то, что для его проведения требуется пробоподготовка, при этом выраженный хилез сыворотки крови (липемия), иктеричность и гемолиз влияют на результаты теста, поскольку этот метод основан на светопропускании [4].

Примеры оптических агрегатограмм представлены на рис. 4–8.

Таблица 1
Изменения на агрегатограмме при различных тромбоцитарных патологиях
Table 1
Changes in the aggregatogram in various platelet pathologies

Ориентировочный диагноз	Изменения на оптической агрегатограмме
Тромбастения Гланцманна (нет GPIIb/IIIa), или афибриногенемия	Отсутствие или значительное снижение агрегации при стимуляции любыми агонистами, кроме ристоцетина
Синдром Бернара – Сулье (нет GPIb/IX/V), или болезнь Виллебранда	Отсутствие или значительное снижение агрегации с ристоцетином
Нарушение пула хранения	Первичная волна агрегации только с АДФ, адреналином и коллагеном
Действие аспирина, или аспириноподобный эффект	Присутствие только первичной волны с АДФ. Снижение или отсутствие агрегации с коллагеном
Действие клопидогрела	Отсутствие агрегации с АДФ

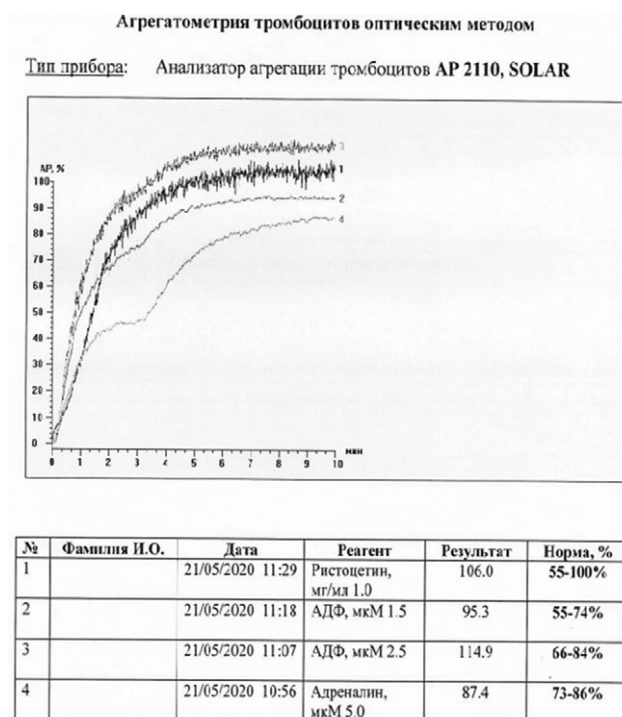


Рис. 4. Нормальная агрегатограмма (оптическая)
Fig. 4. Normal aggregatogram (optical)

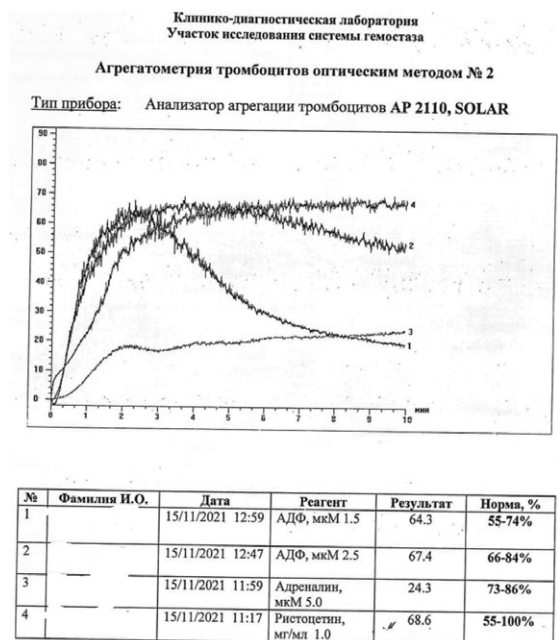


Рис. 5. Снижение агрегации с адреналином 5,0 – кривая № 3 (24% вместо нормы 73–86%) в оптической агрегатограмме
Fig. 5. Reduction of aggregation with epinephrine 5.0 – curve No. 3 (24% instead of the norm of 73–86%) in the optical aggregatogram

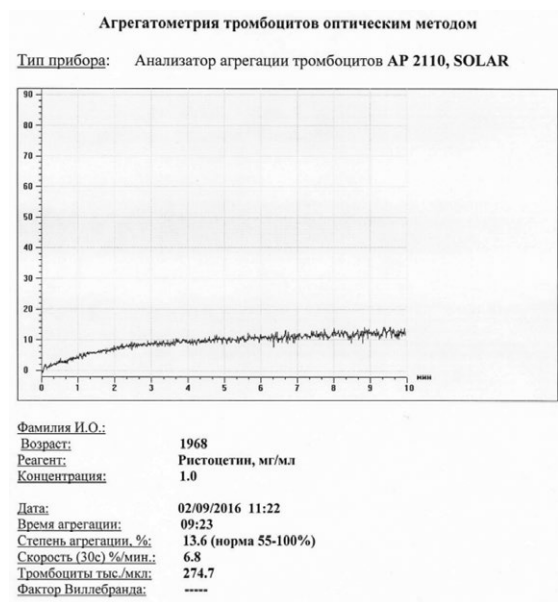
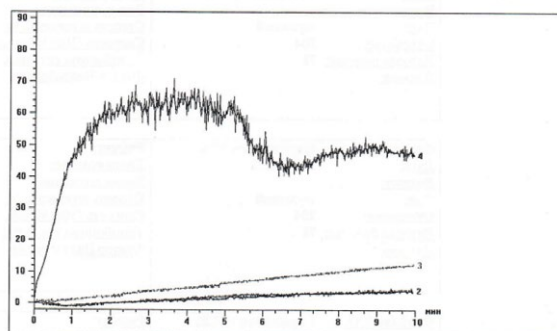


Рис. 6. Снижение агрегации с ристоцетином 1,0 до 13,6% (болезнь Виллебранда)
Fig. 6. Decrease in aggregation with ristocetin 1.0 to 13.6% (Willebrand's disease)



Агрегатометрия тромбоцитов оптическим методом № 1

Тип прибора: Анализатор агрегации тромбоцитов AP 2110, SOLAR

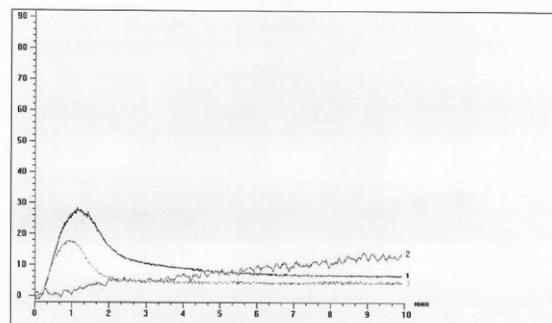


№	Фамилия И.О.	Дата	Реагент	Результат	Норма, %
1		17/11/2022 11:06	АДФ, мкМ 1.5	4.3	55-74%
2		17/11/2022 10:51	АДФ, мкМ 2.5	4.4	66-84%
3		17/11/2022 10:07	Адреналин, мкМ 5.0	12.4	73-86%
4		17/11/2022 09:39	Ристоцетин, мг/мл 1.0	65.8	55-100%

Рис. 7. Резкое снижение агрегации с адреналином 5,0 и АДФ в разных концентрациях (2,5 и 1,5) при нормальной агрегации с ристоцетином при тромбоцитопатии (либо приеме дезагрегантов)
Fig. 7. A rapid decrease in aggregation with adrenalin 5.0 and ADP in different concentrations (2.5 and 1.5) during normal aggregation with ristocetin during thrombocytopathy (or taking antiplatelet agents)

Агрегатометрия тромбоцитов оптическим методом

Тип прибора: Анализатор агрегации тромбоцитов AP 2110, SOLAR



№	Фамилия И.О.	Дата	Реагент	Результат	Норма, %
1		17/01/2017 11:24	АДФ, мкМ 2.5	27.8	66-84%
2		17/01/2017 11:25	Адреналин, мкМ 5.0	14.2	73-86%
3		17/01/2017 13:04	АДФ, мкМ 1.5	17.5	55-74%

Рис. 8. Резкое снижение агрегации с адреналином 5,0 14% и АДФ в разных концентрациях (2,5 и 1,5) при тромбоцитопатии либо приеме дезагрегантов
Fig. 8. A rapid decrease in aggregation with epinephrine 5.0 14% and ADP in different concentrations (2.5 and 1.5) during thrombocytopathy or taking antiplatelet agents

Существует такое понятие, как аспиринорезистентность. Основными ее видами являются [5]:

- клиническая – неспособность лекарственного средства (ЛС) предотвратить тромботический эпизод у конкретного пациента;
- биохимическая – недостаточное подавление функции тромбоцитов на фоне приема ЛС, установленное по результатам лабораторных тестов;
- истинная резистентность обусловлена полиморфизмом генов циклооксигеназы (ЦОГ), полиморфизмом рецепторов GP IIb/IIIa, GP Iba, P2Y1, P2Y12, ускоренным обновлением тромбоцитов;
- ложная резистентность:
 - низкая комплаентность пациента;
 - лекарственные взаимодействия;
 - недостаточная доза ЛС;
 - сниженная биодоступность;
 - нарушение регуляции альтернативных (нетромбоцитарных) путей продукции тромбоксана (TxA2) в эндотелии, моноцитах, макрофагах.

На рис. 9 показана агрегатограмма при оценке аспириночувствительности.

Помимо оптической агрегатограммы в клиническую практику активно внедряется метод импедансной агрегатометрии тромбоцитов, которая представляет собой графическое отображение изменения импеданса (сопротивления) во времени после формирования монослоя тромбоцитов на открытых частях электрода и стимуляции агрегации в цельной крови (в физиологическом окружении других форменных элементов крови) (рис. 10). Принцип метода импедансной агрегатометрии тромбоцитов заключается в графическом отображении изменения импеданса (сопротивления) во времени после формирования монослоя тромбоцитов на открытых частях электрода и стимуляции агрегации на монослое тромбоцитов при добавлении индуктора агрегации к цельной крови [6].

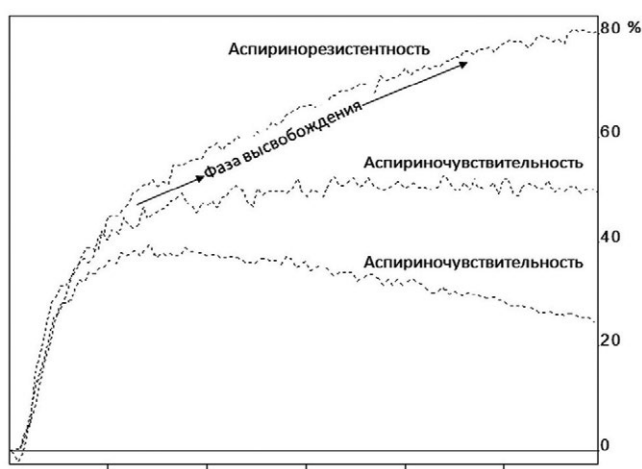


Рис. 9. Кривые агрегатограммы при оценке аспириночувствительности
Fig. 9. Curves of the aggregatogram in the assessment of aspirin sensitivity

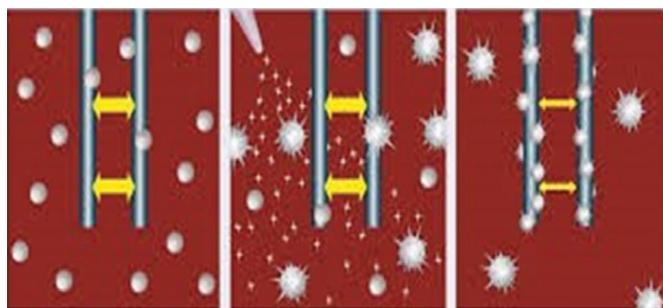


Рис. 10. Принцип метода импедансной агрегатометрии
Fig. 10. The principle of the impedance aggregometry method

Принцип метода:

- две пары плоских медных электродов, покрытых серебром;
- при инкубировании с цельной кровью на поверхности электродов образуется монослой неактивированных тромбоцитов;
- при активации тромбоцитов они начинают налипать на этот монослой и таким образом изменять электрическое сопротивление (импеданс) между электродами.

Метод позволяет диагностировать основные тромбоцитарные патологии и болезнь Виллебранда, осуществлять контроль действия любых антитромбоцитарных препаратов (аспирина, клопидогрела и пр.).

Преимущества импедансной агрегатограммы [7]:

- широкий спектр агонистов и концентраций индукторов агрегации;
- возможность комбинации с люминесцентным методом для детекции реакций высвобождения АТФ;
- измерение спонтанной агрегации;
- работает на цельной крови;
- нет ограничения на работу с липемичными и иктеричными образцами (метод не-оптический);
- нет необходимости центрифугирования крови – нет дополнительного риска активации тромбоцитов;
- позволяет выполнять исследования очень быстро (~10 мин/тест) и выполнять большие объемы тестов в день;
- на один тест требуется малое количество цельной крови – ≈300 мкл;
- использование одноразовых электродов – нет необходимости их мыть.

Недостатки импедансной агрегатограммы:

- меньшая распространенность метода по сравнению с оптической агрегацией;
- большая стоимость оборудования;
- более высокая цена за тест при использовании одноразовых электродов;
- необходимость мыть многоразовые электроды перед каждым тестом;
- регистрация некоторых эффектов (например, дезагрегации) и диагностика некоторых тромбоцитарных патологий (например, типирование болезни Виллебранда) затруднена;
- ограничение при работе с тромбоцитами ниже 100 тыс/мкл (резко падает чувствительность метода).

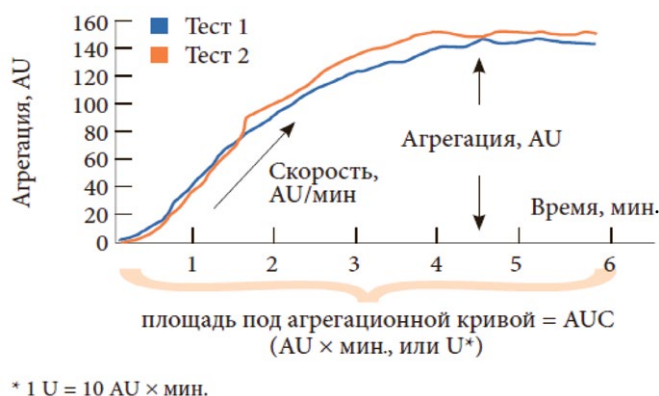


Рис. 11. Графическое изображение импедансной агрегатограммы
Fig. 11. Graphical representation of the impedance aggregatogram

Основные показатели импедансной агрегатометрии (рис. 11):

- Amplitude Curve – амплитуда кривой (степень агрегации, Ом);
- Slope Curve – наклон кривой (скорость агрегации, Ом/мин);
- Lag time – время задержки агрегации (сек.);
- Area Under Curve (AUC) – площадь под кривой (AU×мин.).

Рассмотрим основные тесты импедансной агрегатограммы, названия которых отражают индукторы, которые добавляют при проведении теста для оценки эффективности различных антитромбоцитарных препаратов [8]:

- ASPI-тест – тест с арахидоновой кислотой, позволяет оценить эффективность терапии аспирином;
- ADP-тест – тест с АДФ, позволяет оценить эффективность терапии клопидогрелом, плавиксом и др.;
- TRAP-тест – тест с тромбином, позволяет оценить эффективность терапии антагонистами GP IIb/IIIa (агростат*, интегрилин*, тирофибан* и др.);
- COL-тест – тест с коллагеном, активация тромбоцитов коллагеном;
- RISTO-тест – тест с ристоцетином, позволяет оценить функциональную активность фактора фон Виллебранда;
- ADP-HS – тест клопидогрел + гепарин.

На приведенных далее рис. 12–15 показаны примеры импедансных агрегатограмм.

Агрегатограмму на рис. 12 можно трактовать как нормальную со склонностью к гиперкоагуляции (по TRAP-тесту) при условии, если пациент не принимает антиагреганты [9]. Рассмотрим показатели импедансной агрегатограммы более подробно. В голубых квадратах выделены названия тестов – ADP, ASPI, TRAP test. В красных квадратах указана реальная полученная площадь под кривой – Area under the curve – AUC×мин, в скобках указаны среднепопуляционные нормы. Красной стрелкой указаны среднепопуляционные нормы для лиц без антиагрегантной терапии и не имеющих патологии тромбоцитов. Голубой стрелкой указана цель (Target), которой

* Данные препараты не зарегистрированы в Республике Беларусь.



Таблица 2
Антиагрегантные препараты, тесты и референтные значения на импедансной агрегатограмме
Table 2
Antiplatelet drugs and tests and reference values on the impedance aggregatogram

Лечение (антиагреганты)	Тесты и референтные значения на импедансной агрегатограмме
Отсутствует (здоровые доноры)	Самоиндукция (0–200 AU×min) ADP-тест (530–1220 AU×min) ASPI-тест (740–1360 AU×min) COL-тест (460–1160 AU×min) TRAP-тест (940–1560 AU×min)
Аспирин	ASPI-тест (200–300 AU×min) COL-тест (200–550 AU×min) TRAP-тест (940–1560 AU×min)
Клопидогрел, тиклопидин, дипиридамол	ADP-тест (300–500 AU×min) TRAP-тест (940–1560 AU×min)
Клопидогрел + гепарин	ADP-HS-тест (<250 AU×min)
Скрининг болезни Виллебранда	RISTO – low (15–337 AU×min) RISTO – high (986–2013 AU×min)
Тирофибан	TRAP-тест (300–500 AU×min)

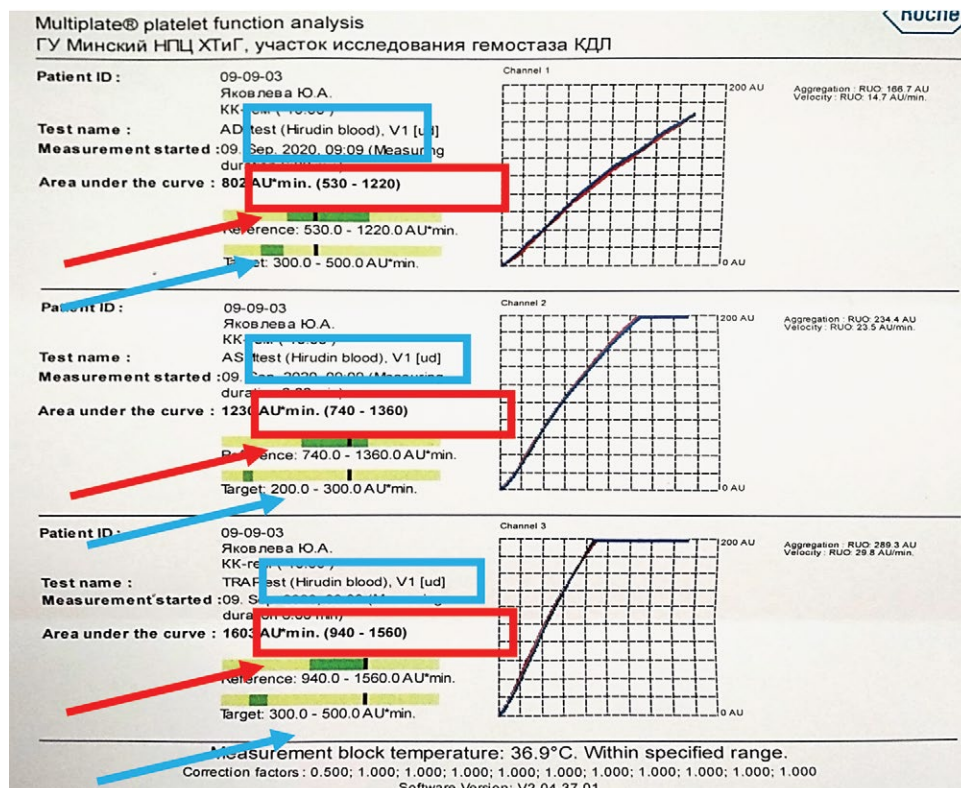


Рис. 12. Нормальная агрегатограмма с гиперкоагуляцией в тесте TRAP (AUC×min – 1603)
Fig. 12. Normal aggregatogram with hypercoagulation in TRAP (AUC×min – 1603 test)

необходимо достичь для каждого теста при приеме препарата. Так, при оценке приема аспириносодержащих препаратов мы должны достичь показателя Target 200–300 AUC×min. В случае, если полученный показатель в красной рамке превышает целевой уровень, пациент либо не принимает аспириносодержащие препараты, либо у него присутствует аспиринорезистентность, о чем было сказано выше (рис. 12).

На агрегатограмме на рис. 13 видно резкое угнетение агрегации в ADP- и ASPI-тестах, выходящее за нижнюю границу целевой нормы Target – 54 и 112 соответственно, говорит о выраженной гипоагрегации, вызванной приемом клопидогрела и аспирина, что может потребовать снижения дозы препаратов, особенно при наличии клинических признаков кровоточивости.

Таким образом, для оценки антиагрегантного эффекта аспирина мы ориентируемся на тест ASPI, при оценке антиагрегантного действия клопидогрела – на тест ADP и обращаем внимание на то, входит ли полученный результат в указанные целевые значения (Target).

На рис. 14 видно выраженное снижение агрегации до 78 AUC×min в тесте ASPI при целевом значении Target 200–300, что может потребовать снижения дозы

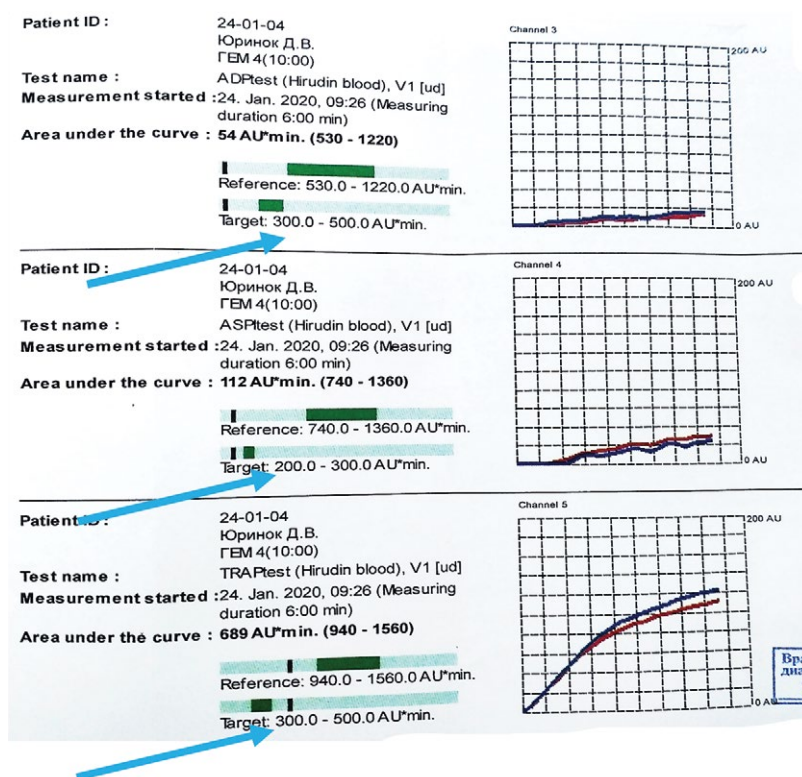


Рис. 13. Агрегатограмма у пациента на двойной антиагрегантной терапии (аспирин – клопидогрел)
Fig. 13. Aggregatogram of a patient on dual antiplatelet therapy (Aspirin – Clopidogrel)

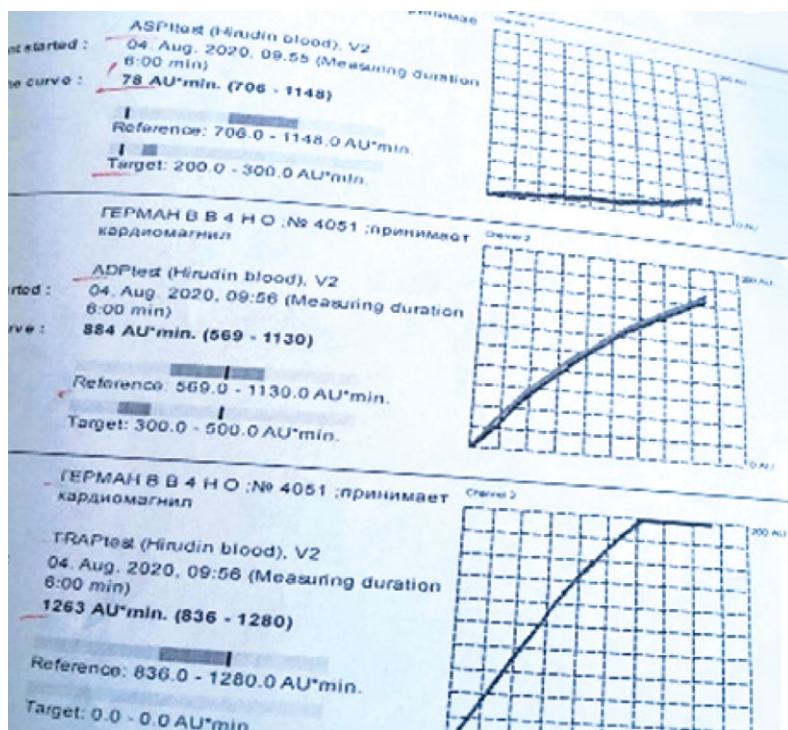


Рис. 14. Гипоагрегация в ASPI-тесте в агрегатограмме на антиагрегантной терапии аспирином
Fig. 14. Hypoaaggregation of the ASPI test in the aggregatogram for antiplatelet therapy with aspirin

аспирина вплоть до его отмены при геморрагическом синдроме. При этом тесты ADP и TRAP в пределах нормы.

На рис. 15 представлена гиперагрегация по тестам ADP и TRAP (выделено черным цветом). Данная ситуация может наблюдаться у пациентов при тромбозах до начала терапии, при беременности, а также при резистентности к клопидогрелу. По некоторым данным, резистентность к данному препарату может наблюдаться у 30% лиц в популяции, что обусловлено сложной кинетикой препарата – до превращения его в активную форму в печени проходит ряд преобразований. Поэтому при назначении клопидогрела пациенту впервые следует проконтролировать тест ADP для подтверждения его в целевом диапазоне.

Тактика врача при получении такой агрегатограммы будет зависеть от клинической ситуации:

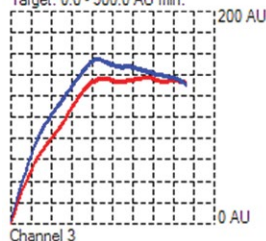
- в случае наличия тромбоза – антикоагулянтная и/или антиагрегантная терапия;
- при приеме клопидогрела – замена препарата на другой антиагрегант (резистентность – неэффективность);
- при беременности – возможно назначение аспиринасодержащих препаратов (75 мг/сут) с 12 недель беременности, особенно это касается пациенток с отягощенным акушерским анамнезом – эклампсией, невынашиванием беременности или гестозом.

Multipate® platelet function analysis

Patient ID : 6

Reference: 383.0 - 848.0 AU*min.

Target: 0.0 - 500.0 AU*min.



Test name : ADPtest (citrated blood), V2
Measurement started : 14. Jun. 2016, 09:04 (Measuring duration 6:00 min)
Area under the curve : 1040 AU*min. (383 - 848)
Aggregation : RUO: 145.5 AU
Velocity : RUO: 33.8 AU/min.
Deviation from mean : 5.718 %
Correlation coefficient : 0.983 %
Software version : V2.04.37

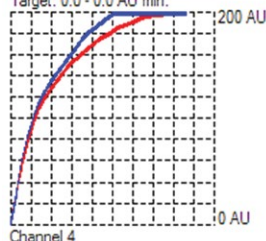
2016-06-14_09.04.41_Ch.3_ADPTtest (citrated blood), V2 6.png

Multipate® platelet function analysis

Patient ID : 6

Reference: 691.0 - 1169.0 AU*min.

Target: 0.0 - 0.0 AU*min.



Test name : TRAPtest (citrated blood), V2
Measurement started : 14. Jun. 2016, 09:04 (Measuring duration 6:00 min)
Area under the curve : 1469 AU*min. (691 - 1169)
Aggregation : RUO: 208.7 AU
Velocity : RUO: 55.5 AU/min.
Deviation from mean : 3.845 %
Correlation coefficient : 0.999 %
Software version : V2.04.37

Рис. 15. Гиперагрегация в тестах ADP и TRAP: AUC×min 1040 и 1463 соответственно
Fig. 15. Hyperaggregation in the ADP and TRAP tests: AUC×min 1040 and 1463, respectively

Таким образом, агрегатометрия тромбоцитов – это лабораторный метод исследования функциональной активности тромбоцитов, который оценивает их способность к агрегации (склеиванию) под действием различных индукторов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rukavitsyn O. (ed.) *Hematology: national guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media, 2020.
2. Kishkun A. *Laboratory and instrumental studies in diagnostics*. Moscow: GEOTAR-Media, 2019.
3. Balan V., Bokarev I. *Practical coagulology*. Moscow: Medical Information Agency, 2016.
4. Modern methods for assessing platelet function. *Clinical laboratory diagnostics*. 2021;6:345–350.
5. Aggregatogram in the diagnosis of thrombocytopathies. *Hematology and transfusiology*. 2019;64(3):280–287.
6. The role of the aggregatogram in the evaluation of antiplatelet therapy. *Cardiology*. 2020;5:78–84. Using the method to monitor the intake of aspirin, clopidogrel and other antiplatelet agents.
7. Hoffman R. et al. *Hematology: Basic Principles and Practice (8th Edition)*. Elsevier, 2023.
8. Michelson A.D. *Platelets (4th Edition)*. Academic Press, 2019.
9. Light transmission aggregometry and ATP release for the diagnostic assessment of platelet function. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2022;48(6):656–667. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-0029-1220324>



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.11.2.001>
УДК 15.38. (091) (470.44)



Гольдинберг Б.М.

6-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

Современная модель организации оказания экстренной медицинской помощи в стационарных условиях при острой массивной кровопотере

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 21.11.2024
Принята: 13.03.2025
Контакты: 6gkb-trfz@mcct.by

Резюме

Введение. Острая массивная кровопотеря остается одной из ключевых проблем современной экстренной медицины.

Алгоритмы оказания экстренной медицинской помощи пациентам с этой патологией должны быть адаптированы для каждой организации здравоохранения в зависимости от особенностей работы стационара, расположения подразделений и возложенных на них функций. При этом необходимо учитывать степень и уровни доказательности.

В статье врачам-клиницистам и врачам диагностических специальностей предлагается для практического применения современная модель организации оказания экстренной медицинской помощи пациентам с острой массивной кровопотерей.

Цель. Представить современную модель комплексной организации оказания экстренной медицинской помощи пациентам с острой массивной кровопотерей для реализации Надлежащей практики субъектов обращения крови, ее компонентов, отвечающей на концептуальные вопросы: кто, чем, где, как и когда.

Материалы и методы. Основным материалом исследования стал собственный 30-летний опыт организации оказания экстренной трансфузиологической помощи пациентам с острой массивной кровопотерей, а также обзор литературных публикаций.

В качестве методов использовали положения расширенной шкалы оценки уровней доказательств SIGN с градациями рекомендаций, а также чек-лист.

Результаты и обсуждение. Описана организация оказания экстренной медицинской помощи в стационарных условиях при острой массивной кровопотере трансфузионными, хирургическими и медикаментозными методами, применяемыми одновременно междисциплинарной командой специалистов. На доказательной основе представлена современная модель алгоритма действий специалистов стационара при оказании экстренной медицинской помощи пациентам с критической кровопотерей для повышения их выживаемости.

Выводы:

1. Острая массивная кровопотеря остается одной из ключевых проблем современной экстренной медицины.

2. Оказание экстренной медицинской помощи при острой массивной кровопотере может быть эффективным только при ее выполнении междисциплинарной командой специалистов, периодически проходящих симулятивный тренинг.
3. Предложенная современная модель оказания экстренной медицинской помощи при острой массивной кровопотере позволяет на доказательной основе адаптировать для каждого стационара алгоритм действий в зависимости от особенностей работы учреждения, расположения подразделений и возложенных на них функций.

Ключевые слова: модель, экстренная медицинская помощь, острая массивная кровопотеря, алгоритм, методы

Gol'dinberg B.
6th City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Modern Model of Organisation of Emergency Medical Care in Inpatient Settings for Acute Massive Blood Loss

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 21.11.2024
Accepted: 13.03.2025
Contacts: 6gkb-trfz@mcct.by

Abstract

Introduction. An acute massive blood loss remains one of the key problems of modern emergency medicine.

The algorithms for providing emergency medical care to patients with this pathology should be adapted for each health care organisation depending on the specifics of hospital operation, the location of units and the functions assigned to them. The degree and levels of evidence must be considered.

In the article, clinicians and doctors of diagnostic specialties are offered for practical application a modern model of organisation of emergency medical care for patients with acute massive blood loss.

Purpose. To present a modern model of complex organisation of emergency medical care for patients with acute massive blood loss for the implementation of good practice of subjects of blood circulation, its components, answering the conceptual questions of who, what, where, how and when.

Materials and methods. The main material of the study has become our own 30-year experience in analysing the organisation of emergency transfusion care for patients with acute massive blood loss, as well as a review of literature publications.

The used methods were the provisions of the SIGN extended scale for assessing levels of evidence with graded recommendations and the application of a checklist.

The results and discussion. It describes the organisation of emergency medical care in hospital conditions for acute massive blood loss by transfusion, surgical and medical methods applied simultaneously by an interdisciplinary team of specialists.



On an evidence-based basis, a modern visualization model is presented for constructing an algorithm for the action of hospital specialists in patients with critical blood loss to increase their survival rate.

Conclusions

1. Acute massive blood loss remains one of the key problems of modern emergency medicine.
2. Emergency medical care for acute massive blood loss can be effective only when performed by an interdisciplinary team of specialists who periodically undergo simulation training.
3. The proposed modern model of emergency medical care for acute massive blood loss allows for evidence-based adaptation of the algorithm of actions for each hospital, depending on the peculiarities of the institution's work, the location of departments and the functions assigned to them.

Keywords: model, emergency medical care, acute massive blood loss, algorithm, methods

■ ВВЕДЕНИЕ

Под понятием «острая массивная кровопотеря» (ОМК) подразумевают следующие объемы потери крови (E. Guasch, 2016; R. Saxena et al., 2016; R.M. Kacmar et al., 2014; A.A. Klein, P. Arnold, R.M. Bingham, 2016):

- 100% объема циркулирующей крови (ОЦК) в течение 24 ч;
- 50% ОЦК в течение 3 ч и менее;
- 150 мл/мин (для взрослого);
- 1,5 мл/(кг/мин) в течение >20 мин (J.F. Hardy, P. De Moerloose, M. Samama, 2004);
- потеря 2% от массы тела в течение 3 ч (M.A. Hayter, K. Pavenski, J. Baker, 2012).

Кроме того, в это понятие входят одномоментная кровопотеря более 1500–2000 мл (или 25–35% ОЦК) [22] и потребность в трансфузии более 10 доз эритроцитных компонентов крови в течение 24 ч (Е.Б. Жибурт, 2013; С.А. Алексеев, Б.М. Гольдинберг, О.В. Климович, 2023).

Общим недостатком всех классификаций острой массивной кровопотери является недоучет фактов существенного отличия кровопотери вне стационара (боевая травма, дорожное происшествие и др.) от кровопотери на операционном столе.

Уже средняя степень тяжести гиповолемии характеризуется резкой прогрессирующей бледностью кожных покровов и видимых слизистых оболочек, акроцианозом, холодным липким потом; снижением АД до 100–90 мм рт. ст., выраженной тахикардией до 120 уд./мин, пульсом малого наполнения; тахипноэ с нарушениями ритма; заострением черт лица; мучительной жаждой, олигурией; затемнением сознания, безучастностью, патологической сонливостью, появлением зевоты (признак кислородного голодания).

Клиническая картина кровопотери не всегда соответствует истинному объему потерянной крови. При медленной кровопотере в течение 4–9 ч клинические проявления могут быть смазанными, а некоторые симптомы вообще отсутствовать. При очень большой кровопотере, и особенно при одномоментном или быстром вытекании крови, компенсаторные механизмы могут быть недостаточными или не успеют

включиться. При этом гемодинамика прогрессивно ухудшается в результате порочного круга. Кровопотеря уменьшает транспорт кислорода, что приводит к снижению потребления кислорода тканями и накоплению кислородного долга. В результате кислородного голодания центральной нервной системы ослабляется сократительная функция миокарда, падает минутный объем кровообращения, а это, в свою очередь, еще более ухудшает транспорт кислорода. Если такой порочный круг не будет разорван, то нарастающие нарушения приведут к смерти.

Повышают чувствительность к кровопотере переутомление, переохлаждение или перегревание, время года (в жаркое время года кровопотеря переносится хуже), травма, шок, ионизирующее излучение, сопутствующие болезни. Имеют значение пол и возраст: женщины более выносливы к кровопотере, чем мужчины; очень чувствительны к кровопотере новорожденные, грудные дети и пожилые люди.

Причинами ОМК, приводящей к шоку, могут стать: обширные травмы, акушерско-гинекологическая патология, заболевания желудочно-кишечного тракта, нарушения периперационного гемостаза, разрыв аневризмы аорты, эрозивные кровотечения сосудистой патологии и тому подобные (И.А. Йовенко и др., 2016; Л.В. Усенко, А.В. Царев, 2017; J.L. Callum, B. Nascimento, A. Alam, 2016; J.W. Cannon, 2018).

Ведущими клиническими детерминантами, определяющими тяжесть кровопотери, являются: объем кровопотери в абсолютном и особенно относительном (% от ОЦК) выражении; скорость кровотечения; исходный уровень волемии и глобулярного объема; наличие или отсутствие текущего замещения по ходу кровопотери.

ОМК остается одной из ключевых проблем современной экстренной медицины. Рекомендации Европейского консенсуса по интенсивной терапии массивного кровотечения и коагулопатии при травме впервые были опубликованы в 2007 г., обновлены в 2010, 2013, 2016 и 2019 гг. [19–21, 31]. На их основе в ряде зарубежных исследований проходит красной нитью своевременно начатый адекватный комплекс противошоковых мероприятий при ОМК, который имеет определяющее влияние на выживаемость пациентов [10, 12, 15, 16, 23, 24, 26]. Тема ОМК нашла отражение в публикациях белорусских авторов [1–5, 13, 18].

Министерством здравоохранения Республики Беларусь в 2023 г. утвержден клинический протокол «Интенсивная терапия критических для жизни состояний (взрослое население)», в котором отдельным пунктом описывается оказание интенсивной терапии гиповолемического шока [14].

Алгоритмы оказания экстренной медицинской помощи пациентам с ОМК должны быть адаптированы для каждой ОЗ в зависимости от особенностей работы стационара, расположения подразделений и возложенных на них функций. При этом необходимо учитывать степень и уровни доказательности [3]. Конкретные детали восполнения кровопотери постоянно дискутируются, пересматриваются объем и характер диагностических и лечебных методов. Для врачей-клиницистов и диагностов мы предлагаем разработанную нами современную модель организации оказания экстренной медицинской помощи пациентам с ОМК (далее – Модель).

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представить современную модель комплексной организации оказания экстренной медицинской помощи пациентам с острой массивной кровопотерей для реализации Надлежащей практики субъектов обращения крови, ее компонентов, отвечающую на концептуальные вопросы: кто, чем, где, как и когда.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен аналитический обзор литературы с помощью поиска в PubMed, EMBASE Ovid и Cochrane Library с использованием следующих элементов поиска: острая массивная кровопотеря / геморрагический шок, его ведение, диагностика, лечение и реанимация.

При построении современной Модели мы придерживались положений расширенной шкалы оценки уровня доказательств, предложенной шотландской межколлегиальной сетью разработчиков клинических руководств SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) [30], которая приведена в табл. 1.

Таблица 1
Шкала степени и уровней доказательности с градациями рекомендаций
Table 1
The scale of degrees and levels of evidence with gradations of recommendations

Степень доказательности	Вид исследования	
Класс 1	Наличие данных и/или общего соглашения о том, что процедура или лечение являются эффективными	
Класс 2	Наличие противоречивых доказательств и/или расхождения во времени относительно эффективности процедуры или лечения	
	Класс 2a	Наличие спорных доказательств и/или расходящихся мнений в пользу процедуры или лечения
	Класс 2b	Наличие противоречивых доказательств в пользу процедуры или лечения
Класс 3	Наличие данных и/или общего соглашения о том, что процедура или лечение не являются эффективными и в некоторых случаях опасны для пациента	
	Рекомендации по лечению	
Уровень доказательности A	Системный обзор рандомизированных клинических исследований (РКИ)	
Уровень доказательности B	Индивидуальное РКИ с узким доверительным интервалом или нерандомизированное	
Уровень доказательности C	Общие уровни экспертов, результаты изучения материалов или стандарты здравоохранения	
	Рекомендации по диагностике	
Уровень доказательности A	Данные получены в результате нескольких проспективных категорий исследований	
Уровень доказательности B	Данные получены в результате 1 исследования или ≥1 изучения контрольных материалов	
Уровень доказательности C	Общее мнение экспертов	

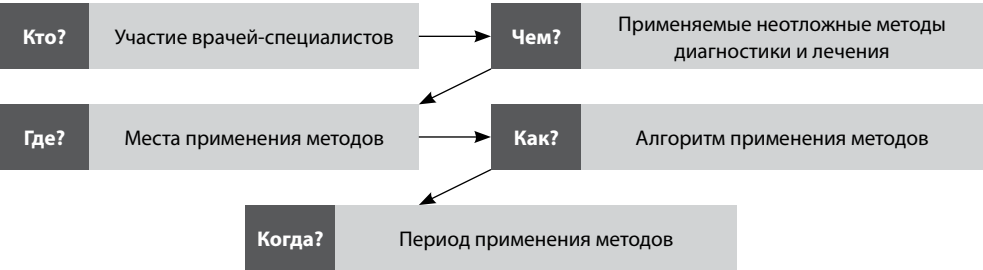


Рис. 1. Иллюстрация чек-листа с постановкой задач для конструирования Модели
Fig. 1. The illustration of the checklist with the statement of tasks for the construction of the Model

Концептуальное конструирование Модели мы осуществили на основе чек-листа с постановкой задач, отвечающих на системные вопросы: кто, чем, где, как и когда (рис. 1).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

1. Участие врачей-специалистов (ответ на вопрос «кто?»).

Шок является распространенным угрожающим жизни состоянием при оказании неотложной и критической помощи, возникающим в результате многих разнородных патологических процессов [27, 32]. Своевременное лечение предотвращает прогрессирование обратимой органной дисфункции до необратимого состояния полиорганной недостаточности. Лечение шока в целом можно разделить на 4 компонента: 1) быстрое распознавание шока; 2) оценка типа шока; 3) реанимационные мероприятия с искусственной вентиляцией легких, внутривенным введением жидкостей и прессорной терапией; 4) диагностика и лечение основной этиологии [28].

В зарубежных рекомендациях на ОМК обращается принципиальное внимание как на мультидисциплинарную клиническую проблему. Поэтому для высокопрофессиональной работы по диагностике и корригирующей терапии ОМК необходимо тесное коллегиальное многопрофильное сотрудничество. В команду входят: анестезиологи-реаниматологи, хирурги, трансфузиологи, гемостазиологи, специалисты клинической лабораторной, лучевой и функциональной диагностики. Для слаженности действий членов команды целесообразно регулярно отрабатывать групповое взаимодействие и коммуникацию методом симулятивного тренинга, который всегда предлагает в качестве проблемных ситуаций крайне нетривиальные и нетиповые задания и симуляции, что позволяет оценивать успешность тех или иных групповых решений, получить немедленную обратную связь от компьютерного динамического сценария.

Термин «менеджмент крови пациента» (МКП, англ. – patient blood management) начал употребляться с 2007 г. как неотъемлемая составляющая Надлежащей практики субъектов обращения крови, ее компонентов. Основными принципами МКП являются меры минимизации кровопотери и доказательность применения гемотрансфузии. Такие подходы позволяют при наличии доступности компонентов крови применить ограничительную (рестриктивную) стратегию оказания трансфузиологической помощи (ТП) и одновременно рационально использовать бюджетное финансирование субъектами обращения крови [10].

Методическую, организационно-методическую и консультативную помощь по вопросам ТП структурному (обособленному) подразделению трансфузиологии ОЗ оказывает учреждение областного (г. Минска) центра трансфузиологии и его филиала. Консультативная помощь может осуществляться в очной или заочной форме (по телефону, системе телемедицинского консультирования). Данная технология нами разрабатывалась и применялась на протяжении более 30 лет [1, 6–9].

2. Применяемые методы диагностики и лечения (ответ на вопрос «чем?»).

А. Алгоритм неотложных диагностических и лечебных методов пациентам с ОМК.

Алгоритм неотложных диагностических и лечебных методов пациентам с ОМК мы разделили на 4 группы, которые выполняются параллельно профильными специалистами. Это связано с тем, что гипоперфузия тканей занимает центральное место в определении шока, который клинически проявляется в 3 «окнах» организма – коже,



Таблица 2
Применение лабораторных и инструментальных диагностических методов при острой массивной кровопотере
Table 2
The application of laboratory and instrumental diagnostic methods in acute massive blood loss

Методы	Цели	Степень и уровень доказательности
Пульсоксиметрия	Избегание гипоксемии	1A
Мониторинг гемодинамики	Поддержание нормоволемии у пациентов с травмой	1B
E-FAST-протокол, спиральная компьютерная томография	Ранняя визуализация возможных повреждений внутренних органов	1B
Протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, количество тромбоцитов и фибриногена	Ранний и повторный мониторинг коагуляции	1A
Тромбоэластография		1C
Мониторинг АД	Поддержание целевого систолического АД >80–90 мм рт. ст. до остановки кровотечения	1C
Оценка по шкале ABC (Airway, Breathing, and Circulation) потребности в массивной трансфузии эритроцитарных компонентов крови	Коррекция кислородтранспортной функции крови	1B

почках и головном мозге, а биохимические сопровождаются гиперлактатемией, указывающей на нарушение окислительного фосфорилирования [27, 32–34].

Быстрое ультразвуковое исследование – это простой и широко используемый трехэтапный протокол ультразвукового исследования при шоке [29].

Применение лабораторных и инструментальных диагностических методов при острой массивной кровопотере с указанием степени и уровня доказательности представлено в табл. 2.

Б. Трансфузионные методы и средства.

Трансфузия – применение крови и ее компонентов, которые не являются лекарствами, а относятся к лечебным трансфузионным средам, поскольку сохраняют биологические свойства донора и не могут быть точно дозированными.

При поступлении пострадавшего с тяжелой сочетанной травмой в протившоковую палату после обеспечения проходимости дыхательных путей (по показаниям ИВЛ) и сосудистого доступа [11] начинали инфузию норадреналина для поддержания систолического артериального давления на уровне 80–90 мм рт. ст., осуществляли забор крови для анализов, определение группы крови и ее индивидуальной совместимости проводится с использованием eFAST-протокола. При оценке 2 балла по шкале ABC и более (проникающая травма – 1 балл, свободная жидкость в брюшной полости – 1 балл, систолическое артериальное давление менее 90 мм рт. ст. – 1 балл, частота сердечных сокращений 120 в минуту и более – 1 балл) [25] начинали гемотрансфузию при соблюдении юридических прав пациента (согласие пациента / его представителя на проведение трансфузии, а при отсутствии такой возможности – решение врачебного консилиума). Поскольку на определение группы крови и ее индивидуальной совместимости уходит около 25–30 мин, в этот период

мы переливали 2 дозы свежемороженой плазмы группы крови AB(IV) и 500 мл эритроцитарной массы, свежемороженой плазмы и аферезных тромбоцитов, соответствующих по группе крови, в соотношении 4:4:1. Отсутствие хирургического контроля кровотечения служило основанием для повторения массивной гемотрансфузии в том же объеме и соотношении компонентов до достижения хирургического гемостаза. После проведенной трансфузии компонентов крови и остановки кровотечения выполняли тромбоэластометрию и гематологическое исследование крови.

Алгоритм подготовки и проведения массивной трансфузионной терапии (МТТ) представлен на рис. 2.

Влияние кровопотери на организм пациента связано с целым рядом факторов. В первую очередь степень нарушений функций органов и систем организма зависит от гиповолемии, которая служит пусковым механизмом сложного комплекса геморрагических расстройств. Главной причиной геморрагического шока является нарушение гемодинамики, а не анемия (табл. 3).

В. Хирургическая тактика при продолжающейся ОМК.

У пациента с тяжелыми травмами, поступающего в стационар с продолжающимся кровотечением и геморрагическим шоком, как правило, высокий прогноз летальности, если не удастся в кратчайшие сроки остановить кровотечение. Это особенно



Рис. 2. Алгоритм подготовки и проведения массивной трансфузионной терапии
Fig. 2. The algorithm of preparation and implementation of massive transfusion therapy



Таблица 3
Применение трансфузионных методов и средств
Table 3
The application of transfusion methods and tools

Методы	Цели	Степень и уровень доказательности
Трансфузия СЗП 15–20 мл/кг взрослому пациенту АВ(IV) или одноклассная в течение ближайших 15–20 мин после госпитализации	Реституция	1A
Трансфузия 2–3 доз крови (эритроцитов) 0(I)Rh– (отрицательных) в течение 30 мин после госпитализации		1B
Трансфузия крови (эритроцитов) одноклассная в течение ближайших 30 мин после получения результатов иммуногематологических исследований		1A
Продолжение трансфузии СЗП	Достижение уровня МНО более 1,5	1B
Трансфузия криопреципитата	Достижение концентрации фибриногена более 1,5 г/л	1C
Продолжение трансфузии эритроцитов, в том числе аппаратная реинфузия	Достижение ГНВ выше 70 г/л, у пациентов кардиологического профиля – выше 80 г/л	1B
Трансфузия тромбоцитов	достижение тромбоцитов более $75 \times 10^9/\text{л}$	1C

важно для пациентов с неконтролируемым кровотечением по причине множественных проникающих ран или пациентов с тяжелой травмой брюшной полости и нестабильным переломом таза с кровотечением из участков перелома и ретроперитонеальных сосудов.

Общей проблемой у этих пациентов является истощение физиологических ресурсов в результате тяжелого ацидоза, гипотермии и коагулопатии, также известных как «смертельная триада».

В подобных случаях рекомендуется придерживаться подхода, называемого «тактика этапного лечения повреждений» (damage control). Такую тактику необходимо рассматривать у пациентов при сочетании тяжелой травмы брюшной полости с необходимостью дополнительной ангиоэмболизации, дальнейшей диагностики травм иной локализации, травматической ампутации конечностей.

Факторами, способствующими применению тактики этапного лечения повреждений в операционной, являются: температура тела $\leq 34^\circ\text{C}$; уровень pH $\leq 7,2$; необходимость в длительных лечебных процедурах и операциях; вероятность развития рефрактерного шока у пациента или неспособность достигнуть гемостаза путем рефрактерной гипокоагуляции (M.B. Shapiro et al., 2000).

Хирургическая тактика этапного лечения повреждений брюшной полости состоит из 3 компонентов.

Первый компонент – сокращенная по времени лапаротомия для остановки кровотечения, восстановления регионарного кровообращения (при необходимости) и уменьшения выраженности контаминации раны на фоне гипоперфузии. Эти компоненты

должны достигаться как можно быстрее без проведения традиционной репаративно-восстановительной операции, которая может быть отсрочена до более поздней фазы. Брюшную полость тампонируют и выполняют ее временное закрытие.

Второй компонент – интенсивная терапия, сосредоточенная на согревании организма, коррекции кислотно-основного состояния и коагулопатии, а также на оптимизации вентиляции и гемодинамического статуса. При необходимости следует выполнить дополнительную ангиографию и/или дальнейшее исследование раны.

Третий компонент – радикальная реконструктивно-восстановительная операция, выполняемая только при достижении целевых параметров гемодинамики и свертывания крови.

Те же принципы этапного лечения повреждений применяются и для пациентов с тяжелыми травмами опорно-двигательного аппарата, для торакальной хирургии и нейрохирургии.

Летальность пациентов с тяжелыми разрывами тазового кольца и гемодинамической нестабильностью остается недопустимо высокой. Крайне важно верифицировать подобные повреждения как можно скорее и предпринимать усилия по стабилизации костей таза, а также остановке кровотечения.

Ангиографию и эмболизацию в настоящее время считают очень эффективными методами остановки артериального кровотечения, которое не устраняется посредством стабилизации перелома (M. Brenner et al., 2014). Ряд авторов подчеркивает, что допустимая гипотензия при стабилизации и/или ангиографии таза помогает достичь лучшей выживаемости.

Имеется широкий диапазон местных кровоостанавливающих средств, применяемых в качестве дополнения к традиционным хирургическим методам с целью остановки кровотечения (H. Brenner et al., 2008; H. Seyednejad et al., 2008).

Применение хирургических методов при ОМК в обобщенном виде представлено в табл. 4.

Таблица 4
Применение хирургических методов при острой массивной кровопотере
Table 4
Application of surgical methods in acute massive blood loss

Методы	Цели	Степень доказательности
Хирургический при известном источнике кровотечения, если первоначальные меры реанимации и консервативные методы остановки кровотечения безуспешны	Немедленная остановка кровотечения	1B
Хирургический для пациентов с массивным внутригрудным, внутрибрюшным или забрюшинным кровотечениями и шоком		1A
Ангиография и эмболизация артерии	Остановка артериального кровотечения, которое не устраняется посредством стабилизации перелома	1B
Местные гемостатические средства	Интраоперационная или эндоскопическая остановка кровотечения из сосудов среднего и малого диаметра, капиллярной сети	1A



Г. Применение лекарственных средств при ОМК.

Современная терминология инфузионной терапии при гиповолемии включает следующие определения:

- болюс жидкости – быстрая внутривенная инфузия 500 мл и более в течение 15 мин для интенсивной терапии гиповолемического шока. Необходима обязательная оценка ответа пациента на болюс жидкости;
- пробная инфузия (fluid challenge) – введение внутривенно 100–200 мл в течение 5–10 мин с последующей переоценкой статуса тканевой перфузии;
- инфузия жидкости – постоянное внутривенное введение жидкости для поддержания гомеостаза, замещения потерь, предотвращения органного повреждения, детоксикации;
- жидкость для поддержания объема – внутривенное введение при невозможности перорального. Титруют в соответствии с потребностями пациента, включая замещение потерь. При отсутствии потерь количество жидкости не должно превышать 1–2 мл/кг/ч;
- кумулятивный жидкостный баланс – сумма ежедневного водного баланса в течение нескольких дней;
- перегрузка жидкостью – кумулятивный жидкостный баланс, превышающий 10% от веса тела, который может быть связан с повышенной вероятностью неблагоприятного исхода.

Тайм-менеджмент современной инфузионной терапии представляют в виде четырехфазного процесса (по первым буквам названия на английском языке – R.O.S.D.):

- острая фаза – resuscitation (спасение): переливание жидкости для лечения угрожающих жизни состояний, связанных с нарушением тканевой перфузии;
- optimization (оптимизация);
- stabilization (последующая стабилизация): титрация и выбор типа жидкости, скорости и объема инфузии с точки зрения улучшения тканевой перфузии;
- de-escalation (деэскалация): минимизация введения жидкости, мобилизация избытка жидкости, оптимизация баланса жидкости.

Каждая фаза инфузионной терапии имеет свои задачи и пути их реализации, а также разные подходы к оптимальному мониторингу (рис. 3).

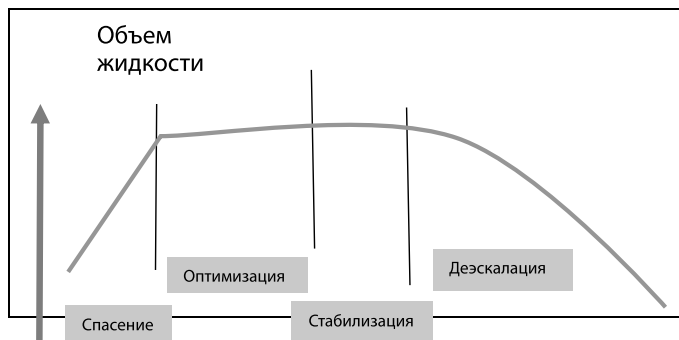


Рис. 3. Четырехфазная модель инфузионной терапии при гиповолемии (Е.А. Hoste et al., 2014)
Fig. 3. A four-phase model of infusion therapy for hypovolemia (E.A. Hoste et al., 2014)

Фаза спасения продолжается от 0 до 24 ч:

- высока вероятность гиповолемии;
- сбалансированные солевые растворы рекомендуют в качестве первой линии жидкостей;
- коллоиды можно рассматривать при гиповолемии как жидкости второй линии реанимации с учетом риска острого почечного повреждения и коагулопатии;
- исключением является необходимость как можно скорейшего переливания крови у пациентов с ОМК;
- раствор альбумина может играть положительную роль при сепсисе, но противопоказан при черепно-мозговой травме;
- первоначальный болюс жидкости рекомендуется в дозе до 20–30 мл/кг. Есть данные, что более низкие дозы могут быть столь же эффективны;
- все чаще рекомендуют раннее использование вазопрессоров, таких как норадреналин или адреналин, в качестве дополнительной стратегии реанимации во время фазы спасения. Это необходимо, чтобы уменьшить объем инфузионной терапии и улучшить перфузию органов путем прироста венозного возврата, среднего артериального давления и сердечного выброса. Рассматривается вопрос об использовании комбинаций вазопрессорных агентов.

Фаза оптимизации: на этапе оптимизации, как правило между 24 и 72 ч, частота гиповолемии существенно снижается; объем инфузионной терапии до 5–15 мл/кг вводят при подозрении на гиповолемию; большая часть любой внутривенно введенной жидкости может накапливаться в тканях в условиях повышенной проницаемости (ятрогенный интерстициальный отек); неблагоприятные последствия увеличения баланса жидкости, в частности увеличение смертности и продление механической вентиляции, продемонстрированы у пациентов с сепсисом и острым респираторным дистресс-синдромом.

Фаза стабилизации: обычно происходит между 72 и 96 ч; частота гиповолемии низкая, нет необходимости в инфузии дополнительной жидкости, кроме компенсации потерь и введения необходимых лекарств; нет четкого консенсуса в отношении объема при соблюдении стратегии рестриктивной инфузии.

Фаза деэскалации: как правило, после 96 ч или при гемодинамической стабильности рекомендуют достичь отрицательного баланса жидкости путем либо ограничения внутривенного введения, либо активного удаления жидкости посредством диуреза, либо ультрафильтрации.

Применение лекарственных средств в обобщенном виде представлено в табл. 5.

В табл. 5 кроме инфузионных средств включены вазопрессоры, инотропы, а также средства, влияющие на плазменный и местный гемостаз.

3. Места применения экстренных методов при ОМК (отвечает на вопрос «где?»).

Местами применения экстренных методов в больничных организациях здравоохранения могут быть приемное отделение, операционный блок либо реанимационный зал.

В качестве примера приводим случай необходимости экстренного оказания хирургической помощи при ОМК. Пациент подается в операционную с определенной (подтвержденной) группой крови, полученным согласием на трансфузию. Назначается врач-трансфузиолог – врач из состава врачей хирургического (хирургического профиля) отделения (табл. 6).



Таблица 5
Применение лекарственных средств
Table 5
Use of medicines

Методы	Цели	Степень доказательности
Введение вазопрессоров	Поддержание АД	1C
Применение инотропов	Повышение сократительной способности миокарда	1C
Инфузия кристаллоидов	Восполнение ОЦК	1A
Применение транексамовой кислоты	Нормализация гемостаза	1A
Раствор альбумина	Восполнение дефицита альбумина	1B
Растворы коллоидов	Восполнение ОЦК	2C
Концентрат фактора свертывания крови VIII	Достижение уровня фактора свертывания крови VIII 60–100%	1A
Концентрат фактора свертывания крови IX	Достижение уровня фактора свертывания крови IX 60–100%	1A
Концентрат фактора свертывания крови VII	Достижение уровня фактора свертывания крови VII 20–25%	1B
Трех- или четырехкомпонентный концентрат факторов протромбинового комплекса	Достижение уровня протромбина по Квику 100% либо МНО=1	1A
Концентрат фактора свертывания крови I	Достижение уровня фибриногена выше 1 г/л	1C
Концентрат фактора свертывания крови XIII	Достижение уровня фактора свертывания крови XIII 100%	1A
Лекарственные средства из плазмы крови местного гемостатического действия	Остановка кровотечения из раны	1A

Таблица 6
Порядок организации трансфузиологической помощи во время операции в операционной хирургического отделения (операционного отделения – ОО)
Table 6
The procedure for organizing transfusion care during surgery in the operating room of the surgical department (operating department – OD)

Процедура	Исполнитель	Время выполнения	Примечание
Во время хирургической операции при развившемся кровотечении назначается общий анализ крови из вены с целью определения уровня HGB и количества тромбоцитов, показателей коагулограммы – ПТИ (МНО) и фибриногена. Поставить в известность врача кабинета крови (врача, ответственного за кабинет крови в нерабочее время) о трансфузионной готовности	Врач-анестезиолог, обеспечивающий анестезию	При наличии клинических показаний	Время забора крови фиксируется в карте анестезии. СОП2-СОП7
Забор крови на анализы	Медсестра-анестезист	2 мин с момента назначения	СОП8

Окончание таблицы 6

Процедура	Исполнитель	Время выполнения	Примечание
Доставка образцов крови в экспресс-лабораторию	Медсестра ОО	2 мин с момента забора крови	
Определение показателей уровня Hb и количества тромбоцитов, показателей коагулограммы – ПТИ (МНО) и фибриногена	Врач или фельдшер-лаборант экспресс-лаборатории	ОАК – 5 мин, показатели коагулограммы – 15 мин с момента доставки крови	Время поступления образца и выполнения анализа фиксируется на бланке анализа
Доставка результатов анализов в операционную	Фельдшер-лаборант	Немедленно с момента получения результатов анализа	Предварительно сообщается по телефону или по внутренней связи
При наличии показаний к трансфузии – оформление предтрансфузионного эпикриза, согласование трансфузии с зав. отделением анестезиологии или ответственным реаниматологом (вызывается в операционную)	Врач-анестезиолог, обеспечивающий анестезию	2 мин с момента получения результата анализов	Время оформления фиксируется при обосновании трансфузии СОП2-СОП7
Выдача компонента для проведения проб на совместимость или на размораживание	Медсестра кабинета крови или медсестра, ответственная за кабинет крови в нерабочее время	Немедленно после проверки документации	Время выдачи фиксируется при обосновании трансфузии
Проведение проб на совместимость по ЭКК, согревание компонента и трансфузия	Врач-трансфузиолог, назначенный на операцию из состава врачей хирургического (хирургического профиля) отделения	20–25 мин с момента выдачи компонента до начала трансфузии	Время начала трансфузии фиксируется в протоколе трансфузии и в наркозной карте. Трансфузия может быть продолжена в отделении реанимации при переводе пациента после операции
Размораживание и согревание СЗП и трансфузия	Врач-трансфузиолог, назначенный на операцию из состава врачей хирургического (хирургического профиля) отделения	20–25 мин с момента выдачи компонента до начала трансфузии	Время начала трансфузии фиксируется в протоколе трансфузии и в наркозной карте. Трансфузия может быть продолжена в отделении реанимации при переводе пациента после операции
Оформление протокола трансфузии, контроль за состоянием пациента в течение 3 ч	Врач, проводивший пробы и трансфузии	В течение 3 ч после трансфузии	Через 3 ч делается запись в медкарте о перенесенной трансфузии. СОП9
Измерение температуры тела и АД в течение 3 ч после трансфузии	Медсестра-анестезист во время операции, постовая медсестра при нахождении пациента в реанимации или общем отделении	В течение 3 ч после трансфузии	Данные вносятся в протокол трансфузии. СОП9
Лабораторный и клинический контроль эффективности проведенной трансфузии	Врач-анестезиолог, обеспечивающий анестезию, или палатный врач после окончания операции	Сразу после трансфузии	Оценивается динамика в состоянии и назначаются контрольные анализы СОП2-СОП7



Рис. 4. Современная модель организации оказания неотложной помощи при острой массивной кровопотере

Fig. 4. Modern model of organisation emergency care for acute massive blood loss

4. Наблюдаемые периоды ОМК (отвечают на вопрос «когда?»).

Периоды ОМК начинаются со стадии VIP-реанимации в первые 24 ч. По мере эффективности оказываемой медицинской помощи последовательно протекает стадия оптимизации состояния пациента (24–72 ч), переходящая в стадии стабилизации и восстановления, продолжительность которых зависит от индивидуальных особенностей организма пациента.

Путем интеграции составляющих чек-листа нами создана конструкция современной Модели организации оказания неотложной помощи при ОМК, соответствующая Надлежащей практике субъектов обращения крови (рис. 4).

■ ВЫВОДЫ

1. Острая массивная кровопотеря остается одной из ключевых проблем современной экстренной медицины.
2. Оказание экстренной медицинской помощи при острой массивной кровопотере может быть эффективным только при ее выполнении многопрофильной командой специалистов, периодически проходящих симулятивный тренинг.
3. Предложенная современная модель оказания экстренной медицинской помощи при острой массивной кровопотере позволяет на доказательной основе адаптировать для каждого стационара алгоритм действий в зависимости от особенностей работы учреждения, расположения подразделений и возложенных на них функций.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zmachinskij V.A., Cvirko D.G., Dmitriev V.V. Algoritm gemostatscheskoj terapii pri ostroj krovopote. *Medicinskie novosti*. 2016;12:23–26. (in Russian)
2. Svirnovskaya E.L., Karpenko F.N., Novik A.V., Pasyukov V.V., Klimovich O.V., Gol'dinberg B.M. Algoritm obespecheniya urgentnoj transfuzionnoj pomoshchi pri akusherskih krovotecheniyah. In: *Aktual'nye voprosy razvitiya bezvozmezhnogo donorstva krovi*. Sbornik tezisov III Evazijskogo kongressa transfuziologov. Astana; 2018. P. 114. (in Russian)
3. Alekseev S.A., Gol'dinberg B.M., Klimovich O.V. *Klinicheskaya transfuziologiya v hirurgii*. Minsk: Vyshejschaya shkola; 2023. 351 p. (in Russian)
4. Bogdan V.G., Gain Yu.M. Problema ostroj krovopoteri v hirurgii. Soobshchenie 2. Sposoby opredeleniya ob'ema i stepeni tyazhesti krovopoteri. *Voen. medicina*. 2007;1:46–50. (in Russian)
5. Gol'dinberg B.M., Klimovich O.V. Integral'nye pokazateli ocenki kachestva okazaniya transfuziologicheskoy pomoshchi v mnogoprofil'nyh stacionarah. Materialy nauchno-prakticheskoy konferencii, posvyashchennoj 30-letiyu UZ 10 "mnogoprofil'naya klinicheskaya bol'nica". V.P. Isachkina, ed. Minsk; 2015. P. 12–17. (in Russian)
6. Gol'dinberg B.M., Klimovich O.V. Metodiki planirovaniya transfuziologicheskoy pomoshchi v bol'nichnyh organizatsiyah zdravoohraneniya. *Aktual'nye problemy gematologii i transfuziologii*. Sbornik nauchnyh trudov. Hulupa G.Ya, ed. Minsk: RNPC transfuziologii i medicinskih biotekhnologii; 2012. 453 p. – P. 14–17. (in Russian)
7. Gol'dinberg B.M., Kozlov V.G. Transfuzionnyj kabinet kak pervichnoe zveno sluzhby krovi. *Zdravoohranenie Belarusi*. 1994;4:29–31. (in Russian)
8. Gol'dinberg B.M., Svirnovskaya E.L. *Organizacionnye principy gemotransfuzionnoj terapii*. Minsk: Pravo i ekonomika; 2007. 259 p. (in Russian)
9. Gol'dinberg B.M. Pravovye normy i rekomendacii po organizacii transfuziologicheskoy pomoshchi. *Voprosy organizacii i informatizacii zdravoohraneniya*. 2004;4:36–40. (in Russian)
10. Zhiburt E.B. Menedzhment krovi pacienta pri kriticheskom krovotechenii i massivnoj gemotransfuzii. *Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo Centra im. N.I. Pirogova*. 2013;8(4):71–77. (in Russian)
11. Zabolotskij D.V., Aleksandrovich Yu.S., Ul'rikh G.E., Pshenishov K.V., Ivanov M.D., Bykov M.V., Zakirov I.I., Pikovskij V.Yu. *Sosudistyj dostup*. SPb.: Rodnaya Ladoga; 2015. (in Russian)
12. Jovenko I.A., et al. Intensivnaya terapiya krovopoteri, koagulopatii i gipovolemicheskogo shoka pri politravme. *Medicina neotlozhnyh sostoyanij*. 2016;4(75). doi: 10.22141/2224-0586.4.75.2016.75819. (in Russian)
13. Klimovich O.V., Gol'dinberg B.M. Organizatsiya transfuziologicheskogo obespecheniya uchrezhdenij zdravoohraneniya g. Minska: sostoyanie i vektor razvitiya. *Gematologiya. Transfuziologiya. Vostochnaya Evropa*. 2017;3(4):34–35. (in Russian)
14. Klinicheskij protokol "Intensivnaya terapiya kriticheskikh dlya zhizni sostoyanij (vzrosloe naselenie)", utverzhdenyj Postanovleniem Ministerstva zdravoohraneniya Respubliki Belarus' ot 13.06.2023 № 100. Available at: [https://yandex.by/search/?text=Klinicheskij+protokol+«Intensivnaya+terapiya+kriticheskikh+dlya+zhizni+sostoyanij+\(vzrosloe+naselenie\)»%2C+utverzhdenyj+Postanovleniem+Ministerstva+zdravoohraneniya+Respubliki+Belarus'+ot+13.06.2023+№+100&lr=157&search_source=yaby_desktop_common](https://yandex.by/search/?text=Klinicheskij+protokol+«Intensivnaya+terapiya+kriticheskikh+dlya+zhizni+sostoyanij+(vzrosloe+naselenie)»%2C+utverzhdenyj+Postanovleniem+Ministerstva+zdravoohraneniya+Respubliki+Belarus'+ot+13.06.2023+№+100&lr=157&search_source=yaby_desktop_common). (in Russian)
15. Kupryashov A.A., Samuilova O.V., Samuilova D.Sh. Bereznoe otnoshenie k krovi bol'nogo kak prioritetsnaya strategiya v kardiokirurgii. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2021;66(3):395–416. (in Russian)
16. Sholin I.Yu., et al. Massivnaya transfuzionnaya terapiya u pacientov s tyazhelej politravmoj. *Med. teor i prakt*. 2018;3(4):227–235. (in Russian)
17. Grigor'ev E.V., et al. Reanimatsiya i intensivnaya terapiya pri ostroj massivnoj krovopote u vzroslyh. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2020;1:5–24. doi: 10.17116/anaesthesiology20200115. (in Russian)
18. Svetlickaya O.I. *Intensivnaya terapiya gemorragicheskogo shoka i ostroj krovopoteri*. Minsk : BelMAPO; 2023. 28 p. (in Russian)
19. Kortbeek J.B., AlTurki S.A., Ali J., et al. Advanced trauma life support, 8th ed, the evidence for change. *J. Trauma*. 2008; 64. P. 1638–1650. (in Russian)
20. Advanced trauma life support (ATLS®), the 9th ed. ATLS Subcommittee.
21. American College of Surgeons' Committee on Trauma; International ATLS working group. *J. Trauma Acute Care Surg*. 2013;74(5):1363–1366.
22. British Committee for Standards in Haematology. *A practical guideline for the haematological management of major haemorrhage*. 2015.
23. Callum J.L., Nascimento B., Alam A. Massive haemorrhage protocol: what's the best protocol? *ISBT Science Series*. 2016;11(Suppl. 1):297–306. doi: 10.1111/vox/12181
24. Klein A.A., Arnold P., Bingham R.M. AAGBI guidelines: the use of blood components and their alternatives 2016. *Anaesthesia*. 2016;71:829–842.
25. Liu S., Fujii Q., Serio F., McCague A. Massive Blood Transfusions and Outcomes in Trauma Patients; An Intention to Treat Analysis. *Bull Emerg Trauma*. 2018;6(3):217–22.
26. Maegele M., Schöchl H., Cohen M.J. Update on the Coagulopathy of Trauma. *Shock*. 2014;41:21–25. doi: 10.1097/shk.0000000000000088
27. Massaro A.F., Loscalzo J., Fauci A.S., Kasper D.L., Hauser S.L., Longo D.L., Jameson J.L. *Approach to the patient with shock Harrison's Principles of Internal Medicine*. 21st ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2022. P. 2235–41.
28. Pannu A.K. Circulatory shock in adults in emergency department. *Turkish Journal of Emergency Medicine*. 2023. doi: 10.4103/2452-2473.367400
29. Perera P, Mailhot T, Riley D, Mandavia D. The RUSH exam: Rapid ultrasound in shock in the evaluation of the critically ill. *Emerg Med Clin North Am* 2010; 28:29–56. VII. Evans L, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47:1181–247.
30. The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*. 2002;2(1):47–49. doi: 10.1177/14746514020020010401
31. Spahn D.R., et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma. 5th ed. *Crit. Care*. 2019;23(1):98.
32. Vincent J.L., De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med*. 2013;369:1726–34.
33. Vincent J.L., Ince C, Bakker J. Clinical review: Circulatory shock – An update: A tribute to Professor Max Harry Weil. *Crit Care*. 2012;16:23.
34. Vincent J.L., Quintairos E Silva A, Couto L Jr, Taccone FS. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: A systematic review. *Crit Care*. 2016;20.

[illegible]



УВЕРЕННОСТЬ НА ВСЕМ ПУТИ

Доказана лучшая переносимость при длительной и эффективной терапии ХЛЛ¹
по сравнению с ибрутинибом у пациентов с РР ХЛЛ высокого риска

6 ЛЕТ

Долгосрочной эффективности с низкой частотой отмены и снижения дозы³
при применении в монорежиме у ранее не леченных пациентов с ХЛЛ
76% 6-летняя ОВ | 62% 6-летняя ВБП

↓ 89%

Снижение риска прогрессирования
ХЛЛ или смерти⁵

при применении в комбинации с обинутузумабом
в сравнении с комбинацией хлорамбуцила
и обинутузума у ранее не леченных пациентов
с ХЛЛ на горизонте 5 лет

↓ 77%

Ниже риск возникновения впервые
выявленной гипертензии⁴
по сравнению с ибрутинибом у пациентов
с РР ХЛЛ высокого риска

↓ 63%

Ниже риск возникновения
впервые выявленной ФП/ТП⁴

по сравнению с ибрутинибом у пациентов
с РР ХЛЛ высокого риска



Удобный
пероральный
прием
без титрации²



Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Калквенс (акалабрутиниб). Торговое наименование: Калквенс. Международное непатентованное наименование: акалабрутиниб. Лекарственная форма: капсулы. Показания к применению: Мантийноклеточная лимфома (МНЛ) у взрослых пациентов, которые получили, по крайней мере, одну линию терапии. Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ)/мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (МЛЛ) у взрослых пациентов. Противопоказания: гиперчувствительность к действующему веществу или какому-либо из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1. Способ применения и дозы. Монотерапия лекарственным препаратом Калквенс. Пациентам с МНЛ, ХЛЛ, МЛЛ, рекомендуется принимать препарат Калквенс в дозе 100 мг перорально каждые 12 часов до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности. Применение лекарственного препарата Калквенс в комбинации с обинутузумабом. Для пациентов, которые ранее не получали лечения в отношении ХЛЛ или МЛЛ, рекомендуемая доза препарата Калквенс составляет 100 мг перорально каждые 12 часов до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности. Начинают лечение препаратом Калквенс во время Цикла 1 (каждый цикл составляет 28 дней). Начинают лечение обинутузумабом во время Цикла 2 (всего предусмотрено 6 Циклов). Обратиться к ОХЛП обинутузумаба для получения информации по режиму дозирования. Принимать сначала Калквенс, затем обинутузумаб, если их необходимо принимать в один день. Побочное действие. Следующие клинически важные нежелательные реакции (НР) подробно обсуждены в других разделах ОХЛП (общая характеристика лекарственного препарата), серьезные и оппортунистические инфекции (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении»); кровотечение (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении»); цитопения (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении»); второе первичное злокачественное новообразование (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении»); мерцательная аритмия и трепетание предсердий (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении»). Лактирующим женщинам рекомендуется не кормить грудью во время приема препарата Калквенс.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Перед назначением препарата необходимо ознакомиться с полным текстом инструкции по медицинскому применению. Электронный источник: https://rctech.by/Refbank/reestr_lekarstvennykh_sredstv/results
Если Вы стали свидетелем нежелательной реакции при использовании лекарственного препарата «АстраЗенека», пожалуйста, сообщите эту информацию в медицинский отдел компании. Вы можете написать нам по электронной почте fonteyev-ru@astrazeneca.com или заполнить веб-форму <https://contactus.medical.astrazeneca.com/content/astrazenecasamplesbyru/amp-form.html>

РР ХЛЛ – рецидивный или рефрактерный хронический лимфолейкоз, ХЛЛ – хронический лимфолейкоз, ФП/ТП – фибрилляция предсердий/трепетание предсердий, ОХЛП – общая характеристика лекарственного препарата.
1. Byrd JC, et al. J Clin Oncol. 2021; Jul 26;39(30):2101-2110. doi: 10.1200/JCO.21.01219. 2. Общая характеристика лекарственного препарата Калквенс (акалабрутиниб), капсулы, 100 мг. Регистрационное удостоверение 10896/21/22 от 01.02.2021. 3. Sharman, Jeff P., et al. "Acalabrutinib+Obinutuzumab Vs Obinutuzumab+Chlorambucil in Treatment-Naive Chronic Lymphocytic Leukemia: 6-Year Follow-up of Elevate-TN." Blood 142 (2023): 636. 4. Seymour, John F., et al. "Detailed safety profile of acalabrutinib vs ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia in the ELEVATE-RR trial." Blood 142.8 (2023): 687-699. 5. Sharman JP et al. Acalabrutinib vs obinutuzumab versus obinutuzumab + chlorambucil in treatment-naive chronic lymphocytic leukemia: Five-year follow-up of ELEVATE-TN. Journal of Clinical Oncology 40, no. 16_suppl (June 01, 2022) 7539-7539.D01: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.7539.

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз» 123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, Башня «ОКО», 30 этаж, комнаты 13, 14.
Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98 www.astrazeneca.ru
Номер одобрения БУ-0069 Дата одобрения 1.08.2024 Дата истечения 1.08.2026

AstraZeneca

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

Реклама. Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Калквенс не следует применять во время беременности.
Лактирующим женщинам рекомендуется не кормить грудью во время приема препарата Калквенс.



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.11.2.007>



Усс А.Л.², Лис А.П.¹✉, Морозова О.М.²

¹ Городская детская инфекционная клиническая больница, Минск, Беларусь

² Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Беларусь

Фармакоэкономический анализ терапии нежелательных реакций на применение таргетных лекарственных препаратов для терапии хронического лимфоцитарного лейкоза у взрослых пациентов в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, подготовка рукописи, окончательное одобрение рукописи – все авторы; дизайн обзора литературы, анализ литературы – Морозова О.М.; фармакоэкономический анализ – Усс А.Л., Лис А.П.

Подана: 09.04.2025

Принята: 12.05.2025

Контакты: nar_wen@mail.ru

Резюме

Введение. Терапия хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) эволюционирует от иммунохимиотерапии к применению таргетных препаратов, мишенью для которых являются ключевые внутриклеточные сигнальные пути. При сопоставимой эффективности терапии таргетными препаратами вероятность развития нежелательных явлений, а также стоимость терапии нежелательных явлений могут существенно отличаться.

Цель. Проведение фармакоэкономического исследования терапии нежелательных реакций при курсовом лечении лекарственными препаратами для терапии хронического лимфоцитарного лейкоза в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь.

Материалы и методы. На базе программного обеспечения Microsoft Excel была построена фармакоэкономическая модель для проведения клинико-экономического анализа. Он основан на законодательных документах Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Подсчеты производились согласно инструкциям по применению «Анализ влияния на бюджет при оценке медицинской технологии», «Определение прямых медицинских затрат при клинико-экономическом обосновании внедрения клинических протоколов и новых методов оказания медицинской помощи», «Определение целевой популяции пациентов при оценке медицинской технологии». Анализ проводился исследователем с точки зрения системы здравоохранения Республики Беларусь.

Результаты. Анализ минимизации затрат показал, что применение препарата акала-брутиниб в первой линии и при лечении рецидивирующего/рефрактерного ХЛЛ относительно сравниваемых схем терапии сопоставимо эффективно и экономически более выгодно. Анализ влияния на бюджет выявил, что в случае увеличения доли

пациентов, получающих лечение акалабрутинибом, уменьшается финансовое бремя на бюджет как при применении акалабрутиниба в первой линии лечения ХЛЛ высокого риска, так и в терапии рецидивирующего/рефрактерного ХЛЛ.

Выводы. Имея сопоставимую эффективность с терапией схемами сравнения, применение лекарственного препарата акалабрутиниб экономически предпочтительнее у пациентов и в первой линии терапии ХЛЛ, и в терапии рецидивирующей/рефрактерной формы ХЛЛ.

Ключевые слова: хронический лимфоцитарный лейкоз, таргетная терапия, фармакоэкономическая эффективность

Uss A.², Lis A.¹✉, Morozova O.²

¹ City Children's Infectious Clinical Hospital, Minsk, Belarus

² Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Belarus

Pharmacoeconomic Analysis of the Treatment of Adverse Reactions to the Use of Targeted Drugs for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia in Adult Patients in the Healthcare System of the Republic of Belarus

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design, manuscript preparation, final approval of the manuscript – all authors; literature review design, literature analysis – Morozova O.; pharmacoeconomic analysis – Uss A., Lis A.

Submitted: 09.04.2025

Accepted: 12.05.2025

Contacts: nar_wen@mail.ru

Abstract

Introduction. Therapy for chronic lymphocytic leukemia is evolving from immunochemotherapy to the use of targeted drugs that target key intracellular signaling pathways. With comparable efficacy of targeted drug therapy, the likelihood of adverse events, as well as the cost of treating adverse events, may vary significantly.

Purpose. Pharmacoeconomic study of the treatment of adverse reactions during the course of treatment with drugs for the treatment of chronic lymphocytic leukemia in the conditions of the healthcare system of the Republic of Belarus.

Materials and methods. A pharmacoeconomic model for conducting clinical and economic analysis was built on the basis of Microsoft Excel software. The analysis is based on the legislative documents of the Ministry of Health of the Republic of Belarus. The calculations were carried out according to the instructions for use "Budget impact analysis in the evaluation of medical technology", "Determination of direct medical costs in the clinical and economic justification of the introduction of Clinical protocols and new methods of medical care", "Determination of the target patient population in the evaluation of medical technology". The analysis was carried out by the researcher from



the point of view of the healthcare system of the Republic of Belarus. The analysis was conducted by researchers from the point of view of the healthcare system of the Republic of Belarus.

Results. The analysis of cost minimization showed that the use of acalabrutinib in the first line and in the treatment of recurrent/refractory CLL is comparably effective and economically more profitable relative to the compared treatment regimens. The analysis of the budget impact showed that if the proportion of patients receiving acalabrutinib treatment increases, it reduces the financial burden on the budget as when using it in the first line of high-risk CLL.

Conclusion. With comparable efficacy with comparison regimens, the use of the drug acalabrutinib is economically preferable in patients with both CLL in the first line of therapy and for the treatment of recurrent/refractory forms of CLL.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, targeted therapy, pharmacoeconomical efficiency

■ ВВЕДЕНИЕ

Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (BTKis) являются стандартами лечения множественных злокачественных новообразований из В-клеток, включая хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), мантийноклеточную лимфому и макроглобулинемию Вальден-стрема. Первое поколение BTKis – ибрутиниб – продемонстрировало превосходство над стандартными схемами химиоиммунотерапии в нескольких рандомизированных исследованиях, но имело сердечно-сосудистые побочные эффекты, такие как мерцательная аритмия и гипертония [1].

Клинические исследования ибрутиниба показали эффективность терапии у пациентов с рефрактерным/рецидивирующим (R/R) ХЛЛ, включая пациентов с del(17p), а также у ранее не леченных пациентов с ХЛЛ. Однако ибрутиниб связан с различными нежелательными явлениями (НЯ), включая диарею, сыпь, артралгию, кровотечение, гипертонию и мерцательную аритмию, а также с прекращением лечения из-за НЯ у 8–19% пациентов [2].

Акалабрутиниб (ACP-196) является селективным, необратимым ингибитором ВТК. Он был разработан для повышения безопасности и эффективности ингибиторов ВТК. Первоначальные испытания с акалабрутинибом показали благоприятный профиль НЯ по сравнению с историческим опытом применения ибрутиниба. Это впечатление было подтверждено в прямом сравнении фазы 3 ELEVATE-RR акалабрутиниба и ибрутиниба у пациентов с высоким риском R/R ХЛЛ. Первичная конечная точка в исследовании определена как не меньшая эффективность относительно влияния на выживаемость без прогрессирования в сравнении с ибрутинибом на основании оценки независимого комитета. Вторичные конечные точки в исследовании включали показатели безопасности и эффективности терапии: частоту случаев фибрилляции предсердий (ФП) / трепетания предсердий (ТП) любой степени, частоту случаев развития инфекций ≥ 3 -й степени тяжести, частоту синдрома Рихтера, общую выживаемость. Медиана наблюдения в исследовании составила 40,9 мес. Результаты исследования ELEVATE-RR подтвердили сопоставимую эффективность акалабрутиниба и ибрутиниба, при этом у пациентов, получавших акалабрутиниб, статистически достоверно реже наблюдались ФП/ТП любой степени (9,4% против 16,0%; $p=0,023$).

Следует отметить, что частота случаев ФП/ТП среди пациентов без ФП/ТП в анамнезе была ниже в группе акалабрутиниба и составила 6,2% в сравнении с 14,9% в группе ибрутиниба. Ни одного эпизода желудочковой аритмии не было выявлено в группе акалабрутиниба. У 1 пациента, получавшего лечение ибрутинибом, отмечалась желудочковая тахикардия 4-й степени. Артериальная гипертензия как любой степени (9,4% против 23,2%), так и ≥ 3 -й степени (4,1% против 9,1%) статистически достоверно реже встречалась в группе акалабрутиниба. Частота кровотечений в группе акалабрутиниба составила 38% в сравнении с 51,3% у пациентов, получавших терапию ибрутинибом. У пациентов в группе акалабрутиниба реже встречались такие НЯ любой степени, как диарея (акалабрутиниб – 34,6%, ибрутиниб – 46%), артралгия (15,8% против 22,8%), кровоподтеки (11,7% против 18,3%) [2, 20]. Головная боль (34,6% против 20,2%) и кашель (28,9% против 21,3%) чаще наблюдались в группе акалабрутиниба. Частота инфекций ≥ 3 -й степени (акалабрутиниб – 30,8%, ибрутиниб – 30,0%) и трансформации Рихтера (акалабрутиниб – 3,8%, ибрутиниб – 4,9%) была одинаковой в обеих группах. НЯ стали причиной прекращения терапии у 14,7% пациентов в группе акалабрутиниба в сравнении с 21,3% в группе ибрутиниба [3].

В рандомизированном многоцентровом открытом контролируемом исследовании ELEVATE-TN сравнивались эффективность и безопасность монотерапии акалабрутинибом, акалабрутинибом + обинутузумабом и обинутузумабом + хлорамбуцилом (1:1:1) у пациентов с ХЛЛ, не получавших лечения. Средний возраст в группах лечения составлял 70 лет (диапазон 66–75); 84% пациентов были в возрасте ≥ 65 лет. После медианного наблюдения в 28,3 мес. наиболее распространенными НЯ любой степени, наблюдаемыми при монотерапии акалабрутинибом, были головная боль (37%), диарея (35%), усталость (18%), кашель (18%), инфекция верхних дыхательных путей (18%), артралгия (16%). НЯ степени тяжести ≥ 3 , которые возникали при монотерапии акалабрутинибом, включали нейтропению (10%), анемию (7%), тромбоцитопению (3%), инфекцию мочевыводящих путей (2%), пневмонию (2%), одышку (2%), головную боль (1%), усталость (1%) и боль в спине (1%). У пациентов, получавших монотерапию акалабрутинибом, события, представляющие клиническую значимость, включали мерцательную аритмию (4%), гипертонию любой степени (5%), гипертонию ≥ 3 -й степени (2%) и кровотечения (любой степени – 39%; степени 1–2 – 37%); наиболее распространенными из них были гематомы (15%) и петехии (9%). Кровотечения степени ≥ 3 наблюдались у 2% пациентов. В общей сложности 9% (16/179) пациентов прекратили лечение акалабрутинибом из-за НЯ (например, острый инфаркт миокарда, повреждение головного мозга, сердечная недостаточность и усталость, $n=1$ каждый). Частота возникновения НЯ степени ≥ 3 у пациентов, получавших акалабрутиниб + обинутузумаб, составила 70% по сравнению с 50% у пациентов, получавших монотерапию акалабрутинибом. Нейтропения степени ≥ 3 встречалась в 3 раза чаще у пациентов, получавших акалабрутиниб + обинутузумаб (30%), по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию акалабрутинибом (10%). Нейтропения степени 4–5 наблюдалась у 20% пациентов, получавших акалабрутиниб + обинутузумаб, по сравнению с 6% пациентов, получавших монотерапию акалабрутинибом. Кроме того, тромбоцитопения степени ≥ 3 возникла у 8% пациентов, получавших акалабрутиниб + обинутузумаб, по сравнению с 3% у тех, кто получал монотерапию акалабрутинибом; пневмония степени ≥ 3 возникла у 6% пациентов, получавших акалабрутиниб + обинутузумаб, по сравнению с 2% у пациентов, получавших



монотерапию акалабрутинибом. Клинически значимые события в группе акалабрутиниба + обинутузумаба включали ФП и гипертонию степени ≥ 3 (по 3% каждая) [4].

Результаты исследования 2-й фазы ACE-CL-001 предоставили данные по безопасности длительного применения акалабрутиниба у ранее не леченных пациентов с ХЛЛ и пациентов с R/R ХЛЛ с медианой наблюдения 53 мес. и 41 мес. соответственно. Медианный возраст пациентов с ХЛЛ, не получавших лечения, в этом исследовании составил 64 года (диапазон 33–85) (14) и 66 лет (диапазон 42–85) для пациентов с R/R ХЛЛ (20% из которых были в возрасте ≥ 75 лет). У пациентов, не получавших лечения, наиболее распространенными НЯ любой степени были диарея (51%), головная боль (45%), инфекция верхних дыхательных путей (44%), артралгия (42%) и кровоподтеки (42%). Клинически значимые НЯ любой степени и степени тяжести ≥ 3 включали инфекцию (84% и 15% соответственно), кровотечение (66% и 3%) и гипертонию (22% и 11%). Мерцательная аритмия (все степени) возникла у 5% ранее не леченных пациентов. Серьезные НЯ были зарегистрированы у 38% пациентов, ранее не получавших лечения, включая пневмонию ($n=4$) и сепсис ($n=3$). В общей сложности 6% пациентов прекратили лечение из-за НЯ. Никаких новых долгосрочных проблем безопасности не было зарегистрировано у пациентов, ранее не получавших лечения [5].

У пациентов с R/R ХЛЛ большинство НЯ были легкими или умеренными и включали: диарею (все степени – 52%; 1-я степень – 31%; 2-я степень – 16%; 3-я степень – 5%), головную боль (все степени – 51%; 1-я степень – 44%; 2-я степень – 7%), инфекцию верхних дыхательных путей (все степени – 37%; 1-я степень – 10%; 2-я степень – 26%; 3-я степень – 1%) и усталость (все степени – 31%; 1-я степень – 17%; 2-я степень – 13%; 3-я степень – 3%). Прекращение лечения произошло у 11% пациентов из-за НЯ, включая инфекции, которые возникли на ранних стадиях лечения. Ни один пациент с R/R ХЛЛ не прекратил лечение акалабрутинибом из-за мерцательной аритмии, гипертонии или кровотечений [6].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Фармакоэкономическое исследование терапии нежелательных реакций при курсовом лечении лекарственными препаратами для терапии хронического лимфоцитарного лейкоза в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе программного обеспечения Microsoft Excel была построена фармакоэкономическая модель для проведения клинко-экономического анализа. Он был основан на законодательных документах Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Подсчеты производились согласно инструкциям по применению «Анализ влияния на бюджет при оценке медицинской технологии», «Определение прямых медицинских затрат при клинко-экономическом обосновании внедрения клинических протоколов и новых методов оказания медицинской помощи», «Определение целевой популяции пациентов при оценке медицинской технологии». Анализ проводился исследователем с точки зрения системы здравоохранения Республики Беларусь [7–12].

Для проведения анализа были взяты следующие методики лечения ХЛЛ:

- акалабрутиниб в сравнении с ибрутинибом в первой линии и терапии рецидивов и рефрактерных форм ХЛЛ высокого риска;

- акабрутиниб в сравнении с комбинацией венетоклак + обинутузумаб в первой линии терапии ХЛЛ высокого риска;
- акабрутиниб в сравнении с венетоклаксом + ритуксимабом в терапии рецидивов и рефрактерных форм ХЛЛ высокого риска.

В ходе анализа был проведен систематический поиск публикаций с результатами рандомизированных клинических исследований, где оценивались эффективность и безопасность выбранных методик лечения ХЛЛ. Поиск был выполнен в базе данных PubMed.

Из клинических исследований для оценки тяжести заболевания и реакции на проводимое лечение были взяты критерии эффективности: выживаемость без прогрессирования (ВБП), общая выживаемость (ОВ). Критерием безопасности сравниваемых схем терапии избрана частота развития НЯ 3–4-й степени – оценивались только НЯ со статистически значимыми различиями.

Для оценки терапии пациентов с ХЛЛ в первой линии были взяты данные согласованного скорректированного непрямого сравнения по эффективности и безопасности для акабрутиниба и сравниваемых схем терапии [13]. Согласно результатам исследования данного непрямого анализа, акабрутиниб обладает сопоставимой эффективностью по ВБП в сравнении:

- с ибрутинибом – ОР 0,92, 95% ДИ 0,44–1,95, $p=0,83$;
- с комбинацией венетоклак + обинутузумаб – ОР 1,24, 95% ДИ 0,57–2,70, $p=0,59$.

Оценка безопасности сравниваемых схем терапии показала, что применение акабрутиниба характеризовалось меньшими рисками развития серьезных НЯ (степень 3–4), чем применение ибрутиниба или комбинации венетоклакса с обинутузумабом в первой линии терапии ХЛЛ (табл. 1, 2).

Таблица 1
Частота нежелательных явлений 3–4-й ст.: акабрутиниб в сравнении с ибрутинибом, 1-я линия терапии ХЛЛ
Table 1
Frequency of adverse events 3–4 st.: acalabrutinib versus ibrutinib, 1st line of CLL therapy

НЯ 3–4-й ст., %	Акабрутиниб	Ибрутиниб	Разница, % (p)
Фибрилляция предсердий	0,0	4,0	–4,0 ($p<0,05$)
Инфекции	12,4	24,0	–11,6 ($p<0,05$)

Таблица 2
Частота нежелательных явлений 3–4-й ст.: акабрутиниб в сравнении с комбинацией венетоклак + обинутузумаб, 1-я линия терапии ХЛЛ
Table 2
Frequency of adverse events 3–4 st.: acalabrutinib compared with the combination of venetoclax + obinutuzumab, 1st line of CLL therapy

НЯ 3–4-й ст., %	Акабрутиниб	Венетоклак + обинутузумаб	Разница, % (p)
Общая частота	55,1	78,8	–23,7 ($p<0,001$)
Лейкопения	11,0	2,4	+8,6 ($p<0,05$)
Нейтропения	11,0	52,8	–41,8 ($p<0,001$)
Тромбоцитопения	2,6	13,7	–11,1 ($p<0,001$)
Инфекции	9,3	17,5	–8,2 ($p<0,05$)
Диарея	0,0	4,2	–4,2 ($p<0,01$)



Источником информации по эффективности и безопасности терапии рецидивирующего и рефрактерного ХЛЛ стали данные скорректированного непрямого сравнения [14]. Данное исследование показало сопоставимую эффективность применения акабрутиниба для терапии рецидивирующих и рефрактерных форм ХЛЛ по ОВ и ВБП:

- ибрутинибом – ОВ ОР 0,92, 95% ДИ 0,32–2,27, $p=0,86$; ВБП ОР 0,72, 95% ДИ 0,33–1,60, $p=0,42$;
- комбинацией венетоклакс + ритуксимаб – ОВ ОР 1,17, 95% ДИ 0,49–2,82, $p=0,75$; ВБП ОР 1,62, 95% ДИ 0,79–3,30, $p=0,19$.

Результаты оценки безопасности сравниваемых альтернатив в терапии рецидивов и рефрактерных форм ХЛЛ представлены в табл. 3, 4.

Учитывая сопоставимую эффективность сравниваемых методов лечения, для проведения фармакоэкономического исследования был выбран анализ минимизации затрат, который был выполнен как для терапии первой линии, так и для терапии рецидивов и рефрактерной формы ХЛЛ.

Исследуемые лекарственные препараты имеют регистрацию в Государственном реестре лекарственных средств Беларуси [15]. Цены на лекарственные препараты взяты из базы данных Белорусской универсальной товарной биржи «Поставщики по результатам процедур закупок лекарственных средств по плану 2024 г.», «Поставщики по результатам процедур закупок лекарственных средств, не вошедших в централизованный план закупок Министерства здравоохранения Республики Беларусь в 2024 г.»; данные по стоимости лекарственного препарата Калквенс (акабрутиниб) были предоставлены компанией-производителем (табл. 5).

Таблица 3

Частота нежелательных явлений 3–4-й ст.: акабрутиниб в сравнении с ибрутинибом в терапии рецидивов и рефрактерных форм ХЛЛ

Table 3

Frequency of adverse events 3–4 st.: acalabrutinib versus ibrutinib in the treatment of relapses and refractory forms of CLL

НЯ 3–4-й ст., %	Акабрутиниб	Ибрутиниб	Разница, % (p)
Диарея	0,3	4,6	–4,3 ($p<0,01$)
Инфекции	11,1	21,0	–9,9 ($p<0,05$)
Гипертензия	0,4	6,0	–5,6 ($p<0,01$)
Анемия	16,5	6,0	10,5 ($p<0,05$)
Нейтропения	18,0	57,7	–39,7 ($p<0,0001$)

Таблица 4

Частота нежелательных явлений 3–4-й ст.: акабрутиниб в сравнении с комбинацией венетоклакс + ритуксимаб в терапии рецидивов и рефрактерных форм ХЛЛ

Table 4

Frequency of adverse events 3–4 st.: acalabrutinib compared with the combination of venetoclax + rituximab in the treatment of relapses and refractory forms of CLL

НЯ 3–4-й ст., %	Акабрутиниб	Венетоклакс + ритуксимаб	Разница, % (p)
Общая частота	40,7	82,0	–41,3 ($p<0,001$)
Нейтропения	18,0	57,7	–39,7 ($p<0,0001$)

Расчет НЯ производился на основании приказа МЗ РБ № 1301 от 29.12.2015 «О ме-
рах по снижению антибактериальной резистентности микроорганизмов», клиниче-
ского протокола диагностики и лечения злокачественных новообразований (поста-
новление МЗ РБ № 60 от 06.07.2018), клинического протокола диагностики и лечения
болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением (постановление
МЗ РБ № 59 от 06.06.2017), рекомендаций ESC-2020 по диагностике и лечению паци-
ентов с ФП (табл. 6).

Таблица 5

Стоимость лекарственных препаратов, включенных в анализ, и схемы терапии

Table 5

The cost of medicines included in the analysis and treatment regimens

МНН	Торговое наименование	Форма выпуска	Кратность применения	Цена упаков-ки / фл., BYN
Акалабрутиниб	Калквенс	Капсулы, 100 мг, № 56	2 раза в сутки	19 589,90
Ибрутиниб	Имбрувика	Капсулы, 140 мг, № 90	3 капсулы в сутки	21 261,22
Обинутузумаб	Газива	Концентрат для при- готовления раствора для инфузий, 1000 мг	4 введения с нарастаю- щей дозой цикл 1 (28 дней), 1 введение цикл 2–6	9 971,43
Венетоклакс	Венклекста	Таблетки, 100 мг, № 112	4 таблетки в сутки	26 029,85
Ритуксимаб	Риксатон	Концентрат для при- готовления раствора для инфузий, 100 мг	375 мг/м ² однократно цикл 1 (28 дней), 500 мг/м ² цикл 2–6	81,38
		Концентрат для при- готовления раствора для инфузий, 500 мг		386,33

Таблица 6

Схемы терапии и средняя стоимость терапии нежелательных явлений 3–4-й степени на одного
пациента

Table 6

Treatment regimens and the average cost of treatment for 3–4 st. adverse events per patient

Нежелательное явление	Схема терапии	Длительность терапии	Количество койко-дней	Средняя стоимость случая, BYN
Анемия	300 мл эритроцитарной массы	2 инфузии	3	597,00
Тромбоцитопения	270 мл тромбоконцентрата	2 инфузии	3	807,00
Нейтропения	Филграстим (лейкоцим) 300 мкг / введение подкожно	5 введений	5	497,51
Артериальная гипертензия	Моксонидин 0,2–0,4 мг/сут	Постоянно (год)	10	688,67
Инфекции	Меропенем / пиперациллина тазобактам / цефеперазона сульбактам + ванкомицин/тей- копланин/линезолид	21 день	21	3 581,39
Диарея	Диосмектит 3 раза в день	10 дней	0	14,18
Фибрилляция предсердий	Ривароксабан 20 мг 1 раз в сутки + метопролол 25–100 мг 2 раза в сутки	Постоянно (год)	10	699,50



Для оценки влияния на бюджет был проведен популяционный анализ с целью определения численности целевой популяции для терапии сравниваемыми методами в первой линии лечения ХЛЛ высокого риска и рецидивирующей/рефрактерной ХЛЛ (табл. 7) [17–20].

Учитывая, что эффективность сравниваемых схем терапии сопоставима как в случае лечения первой линии, так и в случае лечения рецидивирующего/рефрактерного ХЛЛ, а длительность применения всех схем – до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности, то в качестве гипотезы для проведения анализа влияния на бюджет было принято следующее: доля пациентов, принимающих препараты сравнения каждый год, одинаковая по отношению к стандартной терапии (20%), стоимость стандартной терапии не меняется, следовательно, ею можно пренебречь, в первый год частота применения схемы с акалабрутинибом равна 0% с нарастанием к 5-му году моделирования до 10%; рассчитывались затраты только на первичных пациентов в каждом году моделирования (табл. 8).

Таблица 7
Популяционный анализ для ХЛЛ высокого риска и рецидивирующего/рефрактерного ХЛЛ
Table 7
Population analysis for high-risk CLL and recurrent/refractory CLL

Показатель	Год 1	Год 2	Год 3	Год 4	Год 5
Численность населения (чел.) на 01.01.2024	9 155 978	9 137 666	9 119 391	9 101 152	9 082 950
Ежегодная заболеваемость (на 100 000)	5,50	5,57	5,64	5,72	5,79
Ежегодная заболеваемость, чел.	504	509	515	520	526
Доля пациентов, нуждающихся в терапии	60%				
Количество пациентов, которым требуется лечение, чел.	302	305	309	312	316
Доля пациентов, имеющих высокий риск	59%				
Количество пациентов для терапии первой линии, чел.	178	180	182	184	186
Частота рецидивирующего/ рефрактерного ХЛЛ	20%				
Количество пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ, чел.	60	61	62	62	63

Таблица 8
Модель распределения частоты применения терапии сравнения, %
Table 8
Comparison therapy frequency distribution model, %

Схема терапии	Год 1	Год 2	Год 3	Год 4	Год 5
Акалабрутиниб	0,0	2,5	5,0	7,5	10,0
Ибрутиниб	10,0	8,8	7,5	6,3	5,0
Венетоклак + обинутузумаб (первая линия) Венетоклак + ритуксимаб (рецидивирующий/ рефрактерный ХЛЛ)	10,0	8,8	7,5	6,3	5,0
Стандартная терапия	80,0	80,0	80,0	80,0	80,0
Всего	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ затрат на терапию нежелательных явлений

Разница в затратах на терапию нежелательных явлений 3–4-й степени (статистически значимые различия) на одного человека представлена в табл. 9.

Средние затраты на терапию НЯ при применении акалабрутиниба ниже при сравнении со всеми схемами терапии в первой линии и терапии рецидивирующего/рефрактерного ХЛЛ.

Анализ минимизации затрат

Результаты анализа минимизации затрат для первой линии терапии ХЛЛ приведены в табл. 10.

С учетом данных о сопоставимой эффективности применение акалабрутиниба в первой линии терапии ХЛЛ показывает снижение затрат на одного пациента за год на 1,45% в сравнении с терапией ибрутинибом и на 40,60% в сравнении со схемой терапии венетоклакс + обинутузумаб.

Таблица 9
Средняя стоимость терапии нежелательных явлений 3–4-й степени на одного человека за год, BYN
Table 9
The average cost of treatment for 3–4 st. adverse events per person per year, BYN

Первая линия			
Акалабрутиниб	Ибрутиниб	Разница, BYN	
444,09	887,51	–443,42	–49,96%
Акалабрутиниб	Венетоклакс + обинутузумаб		
408,78	1 000,58	–591,81	–59,15%
Рецидив / рефрактерный ХЛЛ			
Акалабрутиниб	Ибрутиниб	Разница, BYN	
588,39	1 116,95	–528,56	–47,32%
Акалабрутиниб	Венетоклакс + ритуксимаб		
89,55	283,58	–194,03	–68,42%

Таблица 10
Анализ минимизации затрат на терапию одного пациента с ХЛЛ в первой линии за год, BYN
Table 10
Analysis of minimizing the cost of treatment of one patient with CLL in the first line per year, BYN

	Акалабрутиниб	Ибрутиниб
Стоимость ЛС, BYN	255 368,34	258 678,21
Стоимость терапии НЯ, BYN	444,09	887,51
Сумма затрат, BYN	255 812,43	259 565,72
Разница, BYN		–3 753,29
Разница, %		–1,45
	Акалабрутиниб	Венетоклакс + обинутузумаб
Стоимость ЛС, BYN	255 368,34	429 591,52
Стоимость терапии НЯ, BYN	408,78	1 000,58
Сумма затрат, BYN	255 777,12	430 592,10
Разница, BYN		–174 814,99
Разница, %		–40,60



Результаты анализа минимизации затрат для терапии рецидивов и рефрактерных форм ХЛЛ приведены в табл. 11.

С учетом данных о сопоставимой эффективности применение акалабрутиниба в терапии рецидивов и рефрактерных форм ХЛЛ показывает снижение затрат на одного пациента за год на 1,48% в сравнении с терапией ибрутинибом и на 25,70% в сравнении со схемой терапии венетоклакс + ритуксимаб.

Анализ влияния на бюджет

Результаты анализа влияния на бюджет терапии ХЛЛ высокого риска первой линии целевой популяции (согласно табл. 7, 8) представлены в табл. 12.

Для принятой в анализе гипотезы увеличение доли первичных пациентов на терапии ХЛЛ высокого риска первой линии акалабрутинибом ежегодно снижает финансовое бремя до 3,47% к 5-му году моделирования.

Результаты анализа влияния на бюджет терапии рецидивирующего/рефрактерного ХЛЛ целевой популяции (согласно табл. 7, 8) представлены в табл. 13.

Для принятой гипотезы увеличение доли пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ, получающих терапию акалабрутинибом, показывает ежегодное снижение финансового бремени на бюджет до 9,01% к 5-му году моделирования.

Таблица 11

Анализ минимизации затрат на терапию одного пациента с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ за год, BYN

Table 11

Analysis of minimizing the cost of therapy for one patient with recurrent/refractory CLL per year, BYN

	Акалабрутиниб	Ибрутиниб
Стоимость ЛС, BYN	255 368,34	258 678,21
Стоимость терапии НЯ, BYN	588,39	1 116,95
Сумма затрат, BYN	255 956,73	259 795,15
Разница, BYN		-3 838,43
Разница, %		-1,48%
	Акалабрутиниб	Венетоклакс + ритуксимаб
Стоимость ЛС, BYN	255 368,34	343 514,74
Стоимость терапии НЯ, BYN	89,55	283,58
Сумма затрат, BYN	255 457,89	343 798,32
Разница, BYN		-88 340,43
Разница, %		-25,70%

Таблица 12

Анализ влияния на бюджет терапии ХЛЛ высокого риска на первой линии, BYN

Table 12

Analysis of the impact on the budget of high-risk CLL therapy in the first line, BYN

	Год 1	Год 2	Год 3	Год 4	Год 5
Акалабрутиниб	–	390 027,94	788 616,22	1 195 905,74	1 612 039,48
Ибрутиниб	1 563 178,30	1 382 791,04	1 198 256,39	1 009 505,05	816 466,69
Венетоклакс + ритуксимаб	2 075 840,85	1 836 293,49	1 591 238,55	1 340 584,00	1 084 236,46
Сумма затрат	3 639 019,16	3 609 112,48	3 578 111,16	3 545 994,79	3 512 742,63
Разница, %		-0,83%	-0,87%	-0,91%	-0,95%

Таблица 13

Анализ влияния на бюджет терапии рецидивирующего/рефрактерного ХЛЛ, BYN

Table 13

Analysis of the impact on the budget of recurrent/refractory CLL therapy, BYN

	Год 1	Год 2	Год 3	Год 4	Год 5
Акалабрутиниб	–	1 150 582,43	2 326 417,85	3 527 921,94	4 755 516,48
Ибрутиниб	4 611 375,99	4 079 233,58	3 534 856,36	2 978 039,90	2 408 576,72
Венетоклакс + ритуксимаб	2 075 840,85	1 836 293,49	1 591 238,55	1 340 584,00	1 084 236,46
Сумма затрат	3 639 019,16	3 609 112,48	3 578 111,16	3 545 994,79	3 512 742,63
Разница, %		–2,21%	–2,32%	–2,45%	–2,58%

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинико-экономический анализ применения лекарственного препарата акалабрутиниб для терапии хронического лимфолейкоза показал сопоставимую эффективность по выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости как в первой линии в сравнении с терапией ибрутинибом и комбинацией венетоклакс + обинутумаб, так и для терапии рецидивов и рефрактерных форм в сравнении с ибрутинибом и комбинацией венетоклакс + ритуксимаб.

Анализ затрат на НЯ показал снижение затрат на терапию НЯ 3–4-й степени при условии, что учитывались только статистически значимые различия показателей частоты НЯ. Так, при терапии одного пациента на первой линии ХЛЛ средние затраты на коррекцию НЯ 3–4-й степени при лечении акалабрутинибом ниже на 443,42 BYN, чем при терапии ибрутинибом, и на 591,81 BYN, чем при терапии комбинацией венетоклакс + обинутумаб, что составляет снижение затрат на 49,96% и 59,15% соответственно. При терапии одного пациента с рецидивным/рефрактерным ХЛЛ средние затраты на коррекцию НЯ 3–4-й степени при лечении акалабрутинибом ниже на 528,56 BYN в сравнении с терапией ибрутинибом и на 194,03 BYN в сравнении с комбинацией венетоклакс + ритуксимаб, что составляет снижение финансового бремени на 47,32% и 68,42% соответственно.

Анализ минимизации затрат показал при сопоставимой эффективности экономическую целесообразность применения акалабрутиниба для лечения пациентов с ХЛЛ в первой линии терапии и при рецидивирующей/рефрактерной форме. Затраты на лечение первой линии одного пациента с ХЛЛ акалабрутинибом за год на 3 753,29 BYN (1,45%) ниже, чем при лечении ибрутинибом, и на 174 814,99 BYN (40,60%) ниже, чем при лечении комбинацией венетоклакс + обинутумаб. При анализе терапии рецидивирующего/рефрактерного ХЛЛ затраты на одного пациента за год меньше на 3 838,43 BYN (1,48%) при применении акалабрутиниба в сравнении с терапией ибрутинибом и на 88 340,43 BYN (25,70%) в сравнении с терапией комбинацией венетоклакс + ритуксимаб.

Моделирование для проведения анализа влияния на бюджет показало, что при переводе первичных пациентов с ХЛЛ высокого риска на терапию первой линии акалабрутинибом снижает бремя на бюджет на 3,47% за 5 лет, а при увеличении доли первичных пациентов с рецидивирующим/рефрактерным ХЛЛ на терапии акалабрутинибом снижает финансовое бремя на 9,01% за 5 лет.



Таким образом, при сопоставимой эффективности применение лекарственного препарата акалбрутиниб экономически предпочтительнее у пациентов с ХЛЛ как в первой линии терапии в сравнении с терапией ибрутинибом и комбинацией венетоклакса с обинутумабом, так и с рецидивирующей/рефрактерной формой ХЛЛ в сравнении с ибрутинибом и комбинацией венетоклакса с ритуксимабом.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tam C., Thompson Ph.A. BTK inhibitors in CLL: second-generation drugs and beyond. *Blood*. 14 May 2024;8(9).
2. Byrd J.C., Woyach J.A., Furman R.R., et al. Acalabrutinib in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 17 June 2021;137(24).
3. Ghia P., Pluta A., Wach M., et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2020;38:2849–2861.
4. Sharman J.P., Egyed M., Jurczak W., et al. Acalabrutinib With or Without Obinutuzumab Versus Chlorambucil and Obinutuzumab for Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia (ELEVATE TN): A Randomised, Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet*. 2020;395:1278–91. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30262-2
5. Byrd J.C., Woyach J.A., Furman R.R., et al. Acalabrutinib in Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 2021;137:3327–38. doi: 10.1182/blood.202009617
6. Byrd J.C., Wierda W.G., Schuh A., et al. Acalabrutinib Monotherapy in Patients With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Updated Phase 2 Results. *Blood*. 2020;135:1204–13. doi: 10.1182/blood.2018884940
7. Instructions for use "Procedure for conducting clinical and economic research" (registration number 075-0708 dated 03.10.2008).
8. Instructions for use "Budget impact analysis in the evaluation of medical technology" (reg. no. 244-1218 dated 28.12.2018).
9. Instructions for use "Determination of direct medical costs in the clinical and economic justification of the introduction of clinical protocols and new methods of medical care" (reg. no. 245-1218 dated 28.12.2018).
10. Instructions for use "Determination of the target patient population in the evaluation of medical technology" (reg. no. 246-1218 dated 28.12.2018).
11. Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated April 17, 2019 No. 34 "On approval of the Instructions on the procedure for the formation of the Republican Medicines Form".
12. Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated September 20, 2022 No. 99 "On the amendment of Resolution No. 34 of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated April 17, 2019".
13. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>
14. Davids M.S., et al. Matching-adjusted indirect comparisons of safety and efficacy of acalabrutinib versus other targeted therapies in patients with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & Lymphoma*. 2021;1–16.
15. Matching-Adjusted Indirect Comparisons of Efficacy and Tolerability Outcomes with Acalabrutinib versus Selected Comparators for patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. Study Report 4 October 2019.
16. The State Register of Medicines of the Republic of Belarus of the UE "Center for Expertise and Testing in Healthcare". <https://rceth.by/Refbank> (accessed: 23.10.2024)
17. Data from the Portal of the National Statistical Committee of the Republic of Belarus. <http://www.belstat.gov.by> (accessed: 23.10.2024)
18. Rudakova A.V., Stadnik E.A. Pharmacoeconomic aspects of the treatment of recurrent/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Oncohematology*. 2020;15(1):73–82.
19. Okeanov A.E., et al. (2020) *Cancer in Belarus: facts and figures. Analysis of data from the Belarusian Cancer Register for 2010–2019*. Minsk: N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus.
20. Instructions for use "Method of treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia depending on the biological characteristics of leukemic cells" (reg. no. 167-1219 dated 04.06.2020).

Абу-Хадир М.Р.

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

XIV Всероссийская конференция «Актуальные вопросы гематологии»

Контакты: abu-khadirmr@my.msu.ru

14 марта 2025 г. в Главном военном клиническом госпитале имени Н.Н. Бурденко состоялась ежегодная XIV Всероссийская конференция «Актуальные вопросы гематологии», проведенная НКО «Ассоциация врачей-гематологов». В конференции приняли участие представители ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, НМИЦ гематологии, КГ «Лапино-2», ММКНЦ им. С.П. Боткина, МНИОИ им. П.А. Герцена, ФГБОУ ДПО РМАНПО; присутствовала Татьяна Алексеевна Митина, главный гематолог Московской области. Была организована онлайн-трансляция, к которой присоединились коллеги из Москвы, Санкт-Петербурга, Иркутска, Ростова-на-Дону, Симферополя и регионов России.

Рассматривались актуальные вопросы в сфере диагностики и лечения гематологических заболеваний. Доклады вызвали живой интерес участников конференции и сопровождались активной дискуссией.

Заседание конференции традиционно открыл начальник гематологического центра ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, главный гематолог Министерства обороны РФ, доктор медицинских наук, профессор Олег Анатольевич Рукавицын. Во вступительном слове он подчеркнул, что конференция является ежегодной и позволяет специалистам из разных регионов обмениваться опытом и обсудить проблемы, играющие важную роль в современной гематологической практике.

Заместитель руководителя онкоцентра КГ «Лапино-2», заведующая отделением онкогематологии онкогематологического центра КГ «Лапино-2» ГК «Мать и дитя», доктор медицинских наук, профессор Первин Айдыновна Зейналова рассказала о лечении впервые диагностированной множественной миеломы с применением квадриплетов на основе моноклональных антител. Было рассмотрено исследование IMROZ, в котором изучалось применение схемы Isa-VRd (изатуксимаб + бортезомиб + леналидомид + дексаметазон) в качестве терапии первой линии у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, не являющихся кандидатами на трансплантацию. Данная схема применима в том числе у пожилых пациентов (старше 75 лет) и в группе высокого риска. Пациенты, получавшие терапию по схеме Isa-VRd, в отличие от получавших терапию VRd, демонстрировали большую пятилетнюю выживаемость без прогрессирования (63,2% против 45,2%) и меньшую частоту осложнений терапии.

Ученый секретарь НМИЦ гематологии, кандидат медицинских наук Унан Левонovich Джулакян осветил процедуру проведения экспертизы качества медицинской помощи при заболеваниях системы крови, основные нормативно-правовые акты,



регламентирующие оказание медицинской помощи по профилю «гематология», а также процесс обоснования назначения медицинских препаратов off-label. Были рассмотрены причины и типы нарушений оказания медицинской помощи.

Врач-гематолог отделения химиотерапии острых лейкозов ММНКЦ им. С.П. Боткина Евгений Сергеевич Михайлов рассказал об опыте применения мидостаурина у пациентов с острым миелобластным лейкозом в ММНКЦ им. С.П. Боткина. По данным собственной статистики, медиана возраста дебюта заболевания у пациентов, госпитализированных с диагнозом «ОМЛ» (200 уникальных пациентов в год), составила 55,1 года, средний уровень лейкоцитов при поступлении – $39,5 \times 10^9/\text{л}$. За 3 года госпитализированы 73 первичных пациента с мутацией FLT3, из них 81,9% – FLT3-ITD, 15,3% – FLT3-TKD, 2,8% – смешанный вариант, связанный с ухудшением прогноза и множественной устойчивостью к терапии. Лучшая ОВ была продемонстрирована в группе, получавшей первую линию терапии по схеме «7 + 3 + мидостаурин». В ней наилучший ответ на первую линию отмечался у 65% пациентов, рефрактерность к терапии – у 21%. Летальность в большинстве случаев (46%) была связана с инфекционными осложнениями. Была подчеркнута эффективность терапии с применением ингибиторов FLT3 (мидостаурин), статистически значимо повышающая 5ОВ во всех группах риска пациентов с ОМЛ с мутацией FLT3.

Заведующий отделением анестезиологии и реанимации онкологического центра КГ «Лапино-2», кандидат медицинских наук Вадим Евгеньевич Груздев рассказал о критических состояниях в онкогематологии с точки зрения врача-реаниматолога. Были подробно рассмотрены синдром медиастинальной компрессии, синдром быстрого распада опухоли (TLS), инфекционные осложнения и хронический болевой синдром, причины их возникновения, диагностические критерии и тактика ведения пациентов.

Врач-трансфузиолог центра крови ГВКГ им. Н.Н. Бурденко Александр Алексеевич Лутовинов осветил тему гемокомпонентного обеспечения гематологической клиники, в частности, динамику расхода гемокомпонентов в гематологических отделениях ГВКГ им. Н.Н. Бурденко за период с 2011 по 2023 г. По данным проведенного исследования, расход компонентов претерпевал значительные колебания. Наиболее ярко было выражено увеличение расхода тромбоцитного концентрата, суммарно составившее 255,7%. Также было уделено внимание планированию и расчету стоимости гемокомпонентов, представляющим собой сложную задачу в связи с постоянным изменением потребности клиники, а также появлением новых препаратов и технологий.

Старший научный сотрудник отделения высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А. Герцена, кандидат медицинских наук Мобил Илгарович Ахмедов рассказал о применении CAR-T в терапии неходжкинских лимфом. Были описаны результаты исследований ZUMA-7, BELINDA, TRANSFORM, продемонстрировавших большую эффективность Axi-cel (ORR 82%) и Liso-cel (ORR 73%) по сравнению с Tiso-cel (ORR 52%), при этом Liso-cel показал меньшую токсичность. Результаты исследования TARMAC указывают на многообещающую эффективность комбинированной терапии CAR-T с ибрутинибом при рецидивирующей или рефрактерной МКЛ. Также было рассмотрено клиническое исследование применения Axi-cel при лимфомах ЦНС.

Доцент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО, кандидат медицинских наук Маргарита Александровна Смирнова выделила патогенетический механизм анемического синдрома у пациентов с сахарным диабетом, его взаимосвязь с хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек. По данным исследований, анемия – независимый фактор риска развития диабетических осложнений: при диабетической нефропатии она является предиктором сокращения периода до развития ОПН, при наличии макрососудистых заболеваний – большей частоты осложнений, требующих госпитализации, и летальных исходов (до 75% пациентов с сахарным диабетом погибают от сердечно-сосудистых осложнений). Был освещен ряд патогенетических механизмов, приводящих к формированию анемического синдрома при сахарном диабете как первого, так и второго типа: диабетическая нефропатия, связь с аутоиммунными процессами (появление антител к трансклутаминазе и париетальным клеткам желудка), возникновение анемии хронических заболеваний, побочное действие лекарственных средств (иАПФ, БРА, бета-АБ, метформин, тиазолидиндионы, препараты сульфонилмочевины), нарушение обмена сорбитола и снижение активности Na/K-АТФазы в эритроцитах, уремическая интоксикация, кетоацидоз. Была сформулирована тактика коррекции анемического синдрома у пациентов с сахарным диабетом: применение препаратов эритропоэтина при анемии как проявлении диабетической нефропатии, восполнение дефицита железа, витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, отмена препаратов, вызывающих анемию как побочное действие, лечение основного заболевания при АХЗ, а также переливание компонентов крови по необходимости.

Врач-гематолог Московского городского гематологического центра ММНКЦ им. С.П. Боткина, кандидат медицинских наук Евгения Григорьевна Аршанская рассказала об актуальных вопросах и перспективах в лечении пароксизмальной ночной гемоглобинурии. Основной целью терапии ПНГ является снижение (устранение) гемолиза, что существенно повышает качество жизни пациентов, поскольку приводит к уменьшению степени или полному исчезновению одышки, риска тромбозов и потребности в трансфузиях. В качестве специфической терапии ПНГ применяется экулизумаб (ингибитор C5 компонента комплемента), снижающий риск тромботических осложнений на 92% и стабилизирующий динамику развития ХБП у 93% пациентов. По данным наблюдений, ОВ пациентов, получающих терапию экулизумабом, соответствует норме населения. Однако при сохранении эпизодов прорывного гемолиза необходима коррекция терапии: увеличение дозы или уменьшение интервала введения экулизумаба при фармакокинетическом механизме возникновения эпизодов гемолиза (11–27%) либо назначение равулизумаба (ингибитора комплемента C5 длительного действия), обеспечивающего эффективный долгосрочный контроль за ПНГ.

Начальник гематологического центра ФГБУ ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, главный гематолог Министерства обороны РФ, доктор медицинских наук, профессор Олег Анатольевич Рукавицын рассказал о возможности применения ингибиторов ТКБ нового поколения. По данным исследований, в группе ХЛЛ с повышенным сердечно-сосудистым риском рекомендовано применение более селективных ингибиторов ВТК (акалабрутиниб). По данным исследования ELEVATE-RR, акалабрутиниб демонстрирует ВБП, сравнимую с ибрутинибом, и при этом вызывает меньшее количество осложнений терапии, в частности, пациенты, получавшие акалабрутиниб,



имели статистически значимо более низкую частоту фибрилляции предсердий по сравнению с пациентами, получавшими ибрутиниб (на 41%).

Также был рассмотрен анемический синдром как общемедицинская проблема, дано обоснование новой этиопатогенетической классификации анемий. Выделено 3 основные группы анемий: дефицитные анемии, анемии хронических заболеваний (анемии воспаления) и гематологические анемии, а также 4-я группа – анемии критических состояний. Особое внимание было уделено анемиям хронических заболеваний, особенностям типов АХЗ при разных патологических состояниях и стратегиям их терапии в зависимости от ведущего механизма. Было уделено внимание новым лекарственным препаратам для лечения анемий, таким как эральфон, роксадустат (ингибитор HIF-пролилгидроксилазы) и луспатерцепт (ингибитор пути SMAD 2/3).

По окончании конференции председатели выступили с заключительными комментариями. Участники конференции выразили искреннюю радость от возможности встретиться и обменяться опытом, отметили ценность мероприятия для дальнейшего развития науки, установления и укрепления связей между гематологами и врачами смежных специальностей из разных регионов России.

Конференция была совмещена с днем открытых дверей для желающих поступить в клиническую ординатуру по гематологии в ФГБУ ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. По окончании конференции была проведена обзорная экскурсия по гематологическому центру госпиталя.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ, ПЛАНИРУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЮ В ЖУРНАЛАХ ИЗДАТЕЛЬСТВА «ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ИЗДАНИЯ»

С подробной версией и примерами оформления статьи можно ознакомиться на сайте **recipe.by**.

В журнале публикуются оригинальные статьи, описания клинических наблюдений, лекции и обзоры литературы.

Журнал рассматривает материалы от аспирантов, соискателей, докторантов, специалистов и экспертов.

Представление статьи в журнал подразумевает, что:

- статья не была опубликована ранее в другом журнале;
- статья не находится на рассмотрении в другом журнале;
- все соавторы согласны с публикацией текущей версии статьи.

Перед отправкой статьи на рассмотрение убедитесь, что в файле (файлах) содержится вся необходимая информация на русском и английском языках, указаны источники информации, размещенной в рисунках и таблицах, все цитаты оформлены корректно.

Параметры форматирования: Times New Roman, кегль – 12, междустрочный интервал – 1,5. Объем оригинального исследования, описания клинического случая – 30 000 знаков с пробелами (15–17 страниц), обзора, лекции – 50 000 знаков с пробелами (20–25 страниц). Количество рисунков и таблиц – не более 5 для каждой позиции. Количество литературных источников: для оригинального исследования, описания клинического случая – не более 30, обзора, лекции – не более 50. Допускается 10–15%-е отклонение от заданных объемов.

На титульном листе статьи размещаются (на русском и английском языках):

I. Имя автора (авторов)

На русском языке при указании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества (Иванов П.С.).

На английском языке при указании авторов статьи используется формат «Имя, инициал отчества, фамилия» (Ivan I. Ivanov). Фамилию на английском языке необходимо указывать в соответствии тем, как она была указана в ранее опубликованных статьях, или использовать стандарт BSI.

II. Информация об авторе (авторах)

В этом разделе перечисляются звание, должность, иные регалии. Здесь также указываются e-mail и телефон ответственного автора.

III. Аффiliation автора (авторов)

Аффiliation включает в себя официальное название организации, включая город и страну. Авторам необходимо указывать все места работы, имеющие отношение к проведению исследования.

Если в подготовке статьи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо указать принадлежность каждого автора к конкретному учреждению с помощью надстрочного индекса.

Необходимо официальное англоязычное название учреждения для блока информации на английском языке.

IV. Название статьи

Название статьи на русском языке должно соответствовать содержанию статьи. Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

V. Аннотация

Рекомендуемый объем структурированной аннотации для оригинальных исследований: 1000–2000 знаков с пробелами. Аннотация содержит следующие

разделы: Цель, Методы, Результаты, Заключение. Для обзорных статей и описаний клинических случаев требований к структуре резюме нет, его объем должен составлять не менее 1000 знаков с пробелами.

В аннотацию не следует включать впервые введенные термины, аббревиатуры (за исключением общеизвестных), ссылки на литературу.

VI. Ключевые слова

5–7 слов по теме статьи. Желательно, чтобы ключевые слова дополняли аннотацию и название статьи.

VII. Благодарности

В этом разделе указываются все источники финансирования исследования, а также благодарности людям, которые участвовали в работе над статьей, но не являются ее авторами.

VIII. Конфликт интересов

Автор обязан уведомить редактора о реальном или потенциальном конфликте интересов, включив информацию о конфликте интересов в соответствующий раздел статьи. Если конфликта интересов нет, автор должен также сообщить об этом. Пример формулировки: «Конфликт интересов: не заявлен».

Текст статьи

В журнале принят формат IMRAD (Introduction, Methods, Results, Discussion; Введение, Методы, Результаты, Обсуждение).

Рисунки

Рисунки должны быть хорошего качества, пригодные для печати. Все рисунки должны иметь подписанные подписи. Подписи должны быть переведены на английский язык.

Таблицы

Таблицы должны быть хорошего качества, пригодные для печати. Обязательны таблицы, пригодные для редактирования, а не отсканированные или в виде рисунков. Все таблицы должны иметь заголовки. Название таблицы должно быть переведено на английский язык.

Список литературы

В журнале используется Ванкуверский формат цитирования, который подразумевает отсылку на источник в квадратных скобках и последующее указание источников в списке литературы в порядке упоминания: [6].

При описании источника следует указывать его DOI, если его можно найти (для зарубежных источников удается это сделать в 95% случаев).

В ссылках на статьи из журналов должны быть обязательно указаны год выхода публикации, том и номер журнала, номера страниц.

В описании каждого источника должны быть представлены не более 3 авторов.

Ссылки должны быть верифицированы, выходные данные проверены на официальном сайте.

Списки литературы приводятся только на английском языке, без транслитерации. После описания русскоязычного источника в конце ссылки ставится указание на язык работы: (in Russian).

Для транслитерации имен и фамилий авторов в русскоязычных источниках, названий журналов следует использовать стандарт BSI.

Редакция журнала ведет переписку с ответственным (контактным) автором.

Редакция вправе отклонить статью без указания причины.

Монитор медицинский ММ-16СИ

Регистрационное удостоверение от 15.01.2025 №ИМ-7.116930



ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

КАНАЛ ИЗМЕРЕНИЯ ТЕМПЕРАТУРЫ	
Канал	Двойной канал
Диапазон индикации температуры, °C	от 0 до плюс 50
ЧСС	
Предел измерения, уд./мин: - для взрослых; - для детей и новорожденных	от 15 до 300 от 15 до 350
Время отклика пульсометра на изменение ЧСС, уд./мин	от 80 до 120: <8 с от 80 до 40: <8 с
НИАД	
Режим работы	Ручной, Серийный, Автоматический, Постоянный
Интервал измерения в автоматическом режиме, мин	1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 240, 480
Интервал измерения в постоянном режиме, мин	5
Защита от избыточного давления, мм рт. ст	Для взрослых: 297 ± 3 Для детей: 260 ± 3 Для новорожденных: 147 ± 3
ЭКГ	
Режим	3-проводной: I, II, III 5-проводной: I, II, III, aVR, aVL, aVF, V 12-проводной: I, II, III, aVR, aVL, aVF, V
Чувствительность, мм/мВ	2.5, 5, 10, 20
SpO ₂	
Диапазон мониторинга, %	от 30 до 100
Разрешение, %	1
Диапазон мониторинга ЧП, уд./мин	от 25 до 240
CO ₂	
Параметры измерения	CO ₂ от 0 до 15 InsCO ₂ (-) ЧДД от 2 до 15
ЧД	
Диапазон мониторинга ЧД, вд./мин	от 6 до 100

Измерение и анализ параметров физиологического состояния пациентов (взрослых, детей и новорожденных) в реальном масштабе времени, обработка, накопление и передача результатов измерений в компьютерные сети больниц и поликлиник. Информацию параметров пациента можно отображать, просматривать, сохранять, распечатать.

Возможность контролировать физиологические параметры ЭКГ (включая измерение сегмента ST и анализ аритмии), дыхание, уровень кислорода в крови, частоту пульса, неинвазивное и инвазивное артериальное давление, температуру и уровень углекислого газа.

МЕДИЦИНСКАЯ ТЕХНИКА. РЕКЛАМА

ПЕРЕД ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С РУКОВОДСТВОМ ПО ЭКСПЛУАТАЦИИ.

Телефон для заявок: +375 (17) 357 31 70, e-mail: office@integral.by. ОАО «ИНТЕГРАЛ»-УПРАВЛЯЮЩАЯ КОМПАНИЯ ХОЛДИНГА «ИНТЕГРАЛ»