

Международный научно-практический журнал

ГЕМАТОЛОГИЯ ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ

2025, том 11, № 3

Восточная
Европа

Hematology Transfusiology Eastern Europe
International scientific journal

2025, volume 11, number 3



Водопад Шалмаш – одна из самых известных достопримечательностей приграничного иранского города Сардашт. Образован из трех водопадов, наполненных водой реки Заб. Высота водопада – около 15 м.

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, № 3

2025, volume 11, № 3

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 Нухин Д.В.

Адрес:

220040, Республика Беларусь, г. Минск,
ул. Богдановича, 112, пом. 1Н, офис 3
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,
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: 10.09.2025

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

112 Bogdanovicha st., room 1N, office 3,
Minsk, 220040, Republic of Belarus
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 10.09.2025

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)

Дзяздько 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

Восточная
Европа

2025, том 11, № 3

2025, volume 11, № 3

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: 10.09.2025

Дата выхода в свет: 24.09.2025

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 10.09.2025

Release date 24.09.2025

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**

Лендина И.Ю., Гаврилова С.В.,
Лебедева Т.В., Мицкевич П.Б., Искров И.А.
Диагностика и лечение острого
миелоидного лейкоза
с изменениями, ассоциированными
с миелодисплазией 257

Яралиева И.Б., Орлов Ф.А.,
Сароянц Л.В., Рукавицын О.А.
Оценка коморбидности у пациентов
с впервые выявленным хроническим
лимфолейкозом 266

Лендина И.Ю., Стаина В.А.,
Герасимович О.В.,
Власенкова С.В., Искров И.А.
Структура возбудителей
инфекций кровотока у пациентов
с острыми лейкозами
в период с 2022 по 2025 г. 276

Дубинина Ю.Н., Саржевский В.О.,
Мельниченко В.Я., Мочкин Н.Е.,
Самойлова А.А., Богатырев В.С.,
Федоренко Д.А., Смирнова Е.Г.,
Банникова А.Е.
Биомаркеры воспаления как предикторы
инфекционных осложнений
у пациентов с лимфомами после
трансплантации аутологичных
гемопоетических стволовых клеток 289

Потапенко В.Г., Забурова Ю.В.,
Завьялова А.Ю., Карягина Е.В.,
Котова Н.А., Козыро В.В., Медведева Н.В.,
Небелицкая О.В., Рябчикова В.В.,
Самородова И.А., Серков А.В.,
Скорюкова К.А., Федоренко Т.В.,
Мазуров В.И.
Течение диффузной В-клеточной
крупноклеточной лимфомы, осложненной
вторичным гемофагоцитарным
лимфогистиоцитозом. Исследование
«случай – контроль» 302

Пинчук В.Ю., Искров И.А., Лендина И.Ю.,
Смольникова В.В.
Гетерогенность плазмоклеточного
клона в дебюте плазмоклеточных
новообразований:
сравнительный анализ 312

Хамаганова Е.Г., Кузьмина Е.П.,
Леонов Е.А., Хижинский С.П.,
Васильева Ю.В., Казикова Д.Е.,
Гапонова Т.В.
HLA-генетические дистанции между
донорами гемопоэтических стволовых
клеток славянских популяций
Восточно-Европейской равнины 322

Данилова И.Н., Ковтунова М.Е.,
Назарова Е.Л., Шерстнев Ф.С.,
Сухорукова Э.Е.
Определение риска возникновения
железодефицитных состояний
у регулярных доноров крови
и ее компонентов 336

Обзоры. Лекции

Зверева Е.Л., Тимофеев Н.С.,
Ястремский Д.О.
Тотальное облучение тела:
история, реальность, перспективы
(обзор литературы) 350

Врачебная практика

Марченко Я.М., Мурзабекова М.А.,
Хурцев К.В.
Орфанные заболевания
в Ставропольском крае:
пароксизмальная ночная
гемоглобинурия.
Опыт диагностики и лечения 362

История и современность

Гольдинберг Б.М.
История становления
трансфузиологии на Полотчине
(к 95-летию применения
переливания крови в регионе) 373

Original Research.**Scientific Publications**

*Lendzina I., Haurylava S.,
Lebedzeva T., Mitzkevich P., Iskrou I.*
Diagnostic and Treatment of Acute
Myeloid Leukemia with Myelodysplasia-
Related Changes258

Yaraliev I., Orlov F., Saroyants L.
Evaluation of Comorbidity in Patients
with Newly Diagnosed Chronic
Lymphocytic Leukemia267

*Lendina I., Staina V.,
Gerasimovich O., Iskrov I.*
Structure of Pathogens
of Bloodstream Infections in Patients
with Acute Leukemia in the Period
from 2022 to 2025277

*Dubinina Yu., Sarzhevskiy V.,
Melnichenko V., Mochkin N.,
Samoylova A., Bogatyrev V.,
Fedorenko D., Smirnova E., Bannikova A.*
Inflammatory Biomarkers as Infectious
Complications Predictors in Lymphoma
Patients after Autologous Hematopoietic
Stem Cell Transplantation291

*Potapenko V., Zabutova Y.,
Zavyalova A., Karyagina E.,
Kotova N., Kozyro V., Medvedeva N.,
Nebelitskaya O., Ryabchikova V.,
Samorodova I., Serkov A.,
Skoryukova K., Fedorenko T., Mazurov V.*
The Course of Diffuse Large B-cell
Lymphoma Complicated by Secondary
Haemophagocytic Lymphohistiocytosis.
A Case-Control Study303

*Pinchuk V., Iskrov I.,
Lendina I., Smolnikova V.*
Heterogeneity of the Plasma Cell Clone
at the Onset of Plasma Cell Neoplasms:
a Comparative Analysis313

*Khamaganova E., Kuzminova E.,
Leonov E., Khizhinskiy S., Vasilyeva Y.,
Kazikova D., Gaponova T.*
HLA-Genetic Distances
between Hematopoietic Stem
Cell Donors of the East European
Plain Slavic Populations323

*Danilova I., Kovtunova M.,
Nazarova E., Sherstnev F., Sukhorukova E.*
Determination of the Risk
of Iron Deficiency in Regular Donors
of Blood and its Components337

Reviews. Lectures

Zvereva E., Timofeenko N., Yastremskiy D.
Total Body Irradiation:
History, Reality, Prospects
(Literature Review)351

Practice

*Marchenko Ya.,
Murzabekova M., Khurtsev K.*
Orphan Diseases in the Stavropol Region:
Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria.
Experience of Diagnostics
and Treatment363

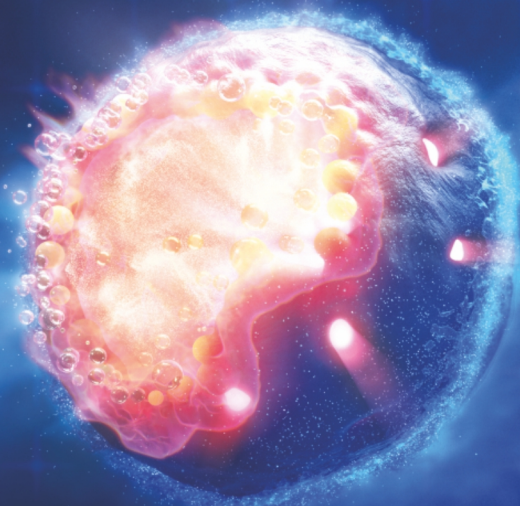
History and Modernity

Gol'dinberg B.
The History of Transfusiology in Polotsk
Region (to the 95th Anniversary of Blood
Transfusion in the Region)374

[illegible]

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЙ ПОДХОД В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ -
ВОССТАНОВЛЕНИЕ АПОПТОЗА ОПУХОЛЕВОЙ КЛЕТКИ¹

BCL-2 ИНГИБИРОВАНИЕ



ВОССТАНОВЛЕНИЕ КЛЕТОЧНОГО АПОПТОЗА

СЕМЕЙСТВО БЕЛКОВ BCL-2 ИГРАЕТ ОСНОВНУЮ РОЛЬ

В РЕГУЛИРОВАНИИ АПОПТОЗА.¹⁻³

ИНГИБИРОВАНИЕ BCL-2 - РАЦИОНАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ИНДУКЦИИ
АПОПТОЗА ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ.^{1,4}

1. Adams JM, Cory S. The Bcl-2 apoptotic switch in cancer development and therapy. *Oncogene*. 2007;26(9):1324-1337.

2. Czabotar PE, et al. Control of apoptosis by the BCL-2 protein family: implications for physiology and therapy. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014; 5(1):49-63.

3. Plati J, et al. Apoptotic cell signaling in cancer progression and therapy. *Integr Biol (Camb)*. 2011;3(4):279-296.

4. Hanahan D, et al. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000;100(1):57-70.

BCL-2 - В-клеточная лимфома 2.

Рекламный материал предназначен для специалистов здравоохранения.

Представительство ООО «AbbVie Biopharmaceuticals GmbH» (Швейцарская Конфедерация) в Республике Беларусь.

1-й Загородный переулок 20, 9 этаж, офис 0919, Минск, Республика Беларусь, 220073. тел.: + 375 17 370 79 37.



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.11.3.001>
УДК [616.155.392.8-036.11-06:616.155.3]-07-08



Лендина И.Ю.¹, Гаврилова С.В.¹✉, Лебедева Т.В.¹, Мицкевич П.Б.¹, Искров И.А.²

¹ Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Беларусь

² Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

Диагностика и лечение острого миелоидного лейкоза с изменениями, ассоциированными с миелодисплазией

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Лендина И.Ю., Гаврилова С.В., Искров И.А.; концепция и дизайн исследования, сбор материала – Лебедева Т.В., Мицкевич П.Б.

Подана: 15.06.2025

Принята: 12.08.2025

Контакты: kraevskaasvetlana57@gmail.com

Резюме

Цель. Оценить генетический профиль и результаты лечения пациентов с острым миелоидным лейкозом с изменениями, ассоциированными с миелодисплазией (ОМЛ-МДС), при использовании стандартных подходов к лечению острого миелоидного лейкоза.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов терапии 167 пациентов с острым миелоидным лейкозом, проходивших лечение в гематологическом отделении ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» с 2021 по 2025 г.

Результаты. Медиана общей выживаемости пациентов с t(8;21)/RUNX1::RUNX1T1 составила 23 месяца, с мутацией NPM1 с FLT3-ITD – 13 месяцев, с острым миелоидным лейкозом, иначе не специфированным (ОМЛ-ИНС), – 13 месяцев, с мутацией TP53 – 8 месяцев, с острым миелоидным лейкозом с изменениями, ассоциированными с миелодисплазией, – 6 месяцев, с мутацией FLT3-ITD – 3 месяца, для пациентов с острым миелоидным лейкозом с t(15;17), с мутацией CEBPA и мутацией NPM1 без FLT3-ITD медиана общей выживаемости не достигнута. Медиана общей выживаемости пациентов с ОМЛ-МДС, получавших терапию с комбинацией цитарабина и антрациклина (схема «7+3»), составила 5 месяцев, 6 месяцев при монотерапии гипометилирующими препаратами, 10 месяцев при терапии гипометилирующими препаратами в комбинации с венетоклаксом, а при лечении по схеме FLAG-Ida – 3 месяца.

Заключение. Лечение пациентов гипометилирующими агентами в сочетании с венетоклаксом продемонстрировало улучшение общей выживаемости в сравнении с монотерапией гипометилирующими агентами, схемами «7+3» и FLAG-Ida. Учитывая высокую эффективность, меньшую токсичность, независимость фармакокинетики от функции почек, комплаентность, наиболее перспективной терапией острого миелоидного лейкоза с изменениями, ассоциированными с миелодисплазией, является терапия гипометилирующими агентами в сочетании с селективным ингибитором BCL-2

венетоклаком. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток является одним из методов консолидационной терапии при остром лейкозе и должна быть рекомендована всем пациентам при отсутствии противопоказаний.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, миелодисплазия, генетические изменения

Lendzina I.¹, Haurylava S.¹✉, Lebedzeva T.¹, Mitzkevich P.¹, Iskrou I.²

¹ Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Belarus

² Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Diagnostic and Treatment of Acute Myeloid Leukemia with Myelodysplasia-Related Changes

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study, editing, material collection, data processing, text writing – Lendzina I., Haurylava S., Iskrou I.; concept and design of the study, material collection – Lebedzeva T., Mitzkevich P.

Submitted: 15.06.2025

Accepted: 12.08.2025

Contacts: kraevskaasvetlana57@gmail.com

Abstract

Purpose. To evaluate the genetic profile and treatment outcomes of patients with acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes (AML-MR) using standard approaches for acute myeloid leukemia treatment.

Materials and methods. A retrospective analysis of treatment outcomes was conducted in 167 patients with acute myeloid leukemia who received treatment at the Department of Hematology of the State Unit "Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology" from 2021 to 2025.

Results. The median overall survival for patients with t(8;21)/RUNX1::RUNX1T1 was 23 months, with NPM1 mutation and FLT3-ITD – 13 months, with acute myeloid leukemia not otherwise specified – 13 months, with TP53 mutation – 8 months, with acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes – 6 months, with FLT3-ITD mutation – 3 months. For patients with acute myeloid leukemia with t(15;17), with CEBPA mutation, and with NPM1 mutation without FLT3-ITD, the median overall survival was not reached. The median overall survival for patients with AML-MR who received combination therapy with cytarabine and anthracyclines ("7+3" regimen) was 5 months, 6 months with monotherapy using hypomethylating agents, 10 months with hypomethylating agents combined with venetoclax, and 3 months with FLAG-Ida regimen treatment.

Conclusion. Treatment of patients with hypomethylating agents in combination with venetoclax demonstrated improved overall survival compared to monotherapy with hypomethylating agents, the "7+3" regimen, and the FLAG-Ida regimen. Given its high efficacy, lower toxicity, pharmacokinetics independent of kidney function, and compliance, the most promising therapy for acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related



changes is treatment with hypomethylating agents in combination with the selective BCL-2 inhibitor venetoclax. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is one of the methods of consolidation therapy for acute leukemia and should be recommended to all patients in the absence of contraindications.

Keywords: acute myeloid leukemia, myelodysplasia, genetic abnormalities

■ ВВЕДЕНИЕ

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) – группа опухолевых заболеваний системы кроветворения, субстратом которых являются бластные клетки миелоидной направленности различной степени дифференцировки, что в дальнейшем определяет клиническое течение, эффективность терапии и прогноз [1]. Острый миелоидный лейкоз с изменениями, ассоциированными с миелодисплазией, – это особый биологический подтип ОМЛ, который составляет 25–34% всех случаев ОМЛ и ассоциирован с неблагоприятным исходом по сравнению с другими видами ОМЛ [2].

Впервые термин «острый миелоидный лейкоз с мультилинейной дисплазией» был применен в 1980-х гг. [3]. В 2001 г. острый миелоидный лейкоз, ассоциированный с миелодисплазией, официально включен в классификацию ОМЛ и определен как острый миелоидный лейкоз с $\geq 20\%$ бластов в периферической крови и/или костном мозге и дисплазией $\geq 50\%$ клеток по крайней мере 2 клеточных линий [4]. Длительное время наиболее распространенной считалась морфологическая FAB-классификация ОМЛ, предложенная франко-американо-британской группой в 1976 г. [5–8]. В течение 25 лет использования классификации FAB произошло значительное расширение базы знаний по биологии лейкемии. Многие открытия, особенно в области генетики опухолей, потребовали переоценки диагностических и классификационных критериев. В 2008 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предложила другую классификацию острого лейкоза, которая включает в себя генетические, иммунологические факторы в дополнение к морфологии [5]. В 4-м издании классификации ВОЗ была введена новая категория под названием «ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией» [9]. По определению, она включала в себя случаи ОМЛ с $\geq 20\%$ бластов в периферической крови и/или костном мозге, а также по крайней мере один из следующих критериев: наличие в анамнезе миелодиспластического синдрома (МДС) или миелодиспластического/миелопрлиферативного новообразования (МДС/МПН); наличие цитогенетических аномалий, связанных с МДС; и/или дисплазия по крайней мере в 50% клеток как минимум в 2 клеточных линиях [10]. В пересмотренной классификации ВОЗ 2022 г. ОМЛ-МДС определяется как острый лейкоз с $\geq 20\%$ бластов в периферической крови или костном мозге либо возникающий у пациентов с МДС в анамнезе или с МДС/МПН, с цитогенетическими изменениями, связанными с МДС, и отсутствием специфических генетических аномалий, характерных для ОМЛ с устойчивыми генетическими изменениями [11]. Классификация ВОЗ 2022 исключает диагностические критерии, основанные на морфологии, и делает упор на молекулярные изменения. Некоторые существующие цитогенетические критерии были обновлены, а также добавлены генные мутации [12].

Согласно классификации, изложенной в рекомендациях European LeukemiaNet 2022 (ELN-2022), ОМЛ, в зависимости от выявления генетических аномалий, подразделяют на 3 группы прогноза [13]:

- группа благоприятного прогноза – t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1, inv(16)(p13.1q22) или t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11, мутация NPM1 без FLT3-ITD, CEBPA в домене bZIP;
- группа промежуточного прогноза – мутация NPM1 с FLT3-ITD, дикий тип NPM1 с FLT3-ITD, t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A, цитогенетические и/или молекулярные аномалии, не классифицированные в группах благоприятного и неблагоприятного прогнозов;
- группа неблагоприятного прогноза – t(6;9)(p23;q34.1)/DEK::NUP214, t(v;11q23.3)/реаранжировка KMT2A, t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1, t(8;16)(p11;p13)/KAT6A::CREBBP, inv(3)(q21.3q26.2) или t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EVI1), t(3q26.2;v)/MECOM(EVI1)-перестройка, -5, del(5q), -7, -17/abn(17p), комплексный кариотип, моносомный кариотип, мутации ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ZRSR2, мутация TP53.

Наиболее изученными молекулярно-генетическими маркерами ОМЛ с установленной прогностической значимостью являются мутации генов нуклеофозмина (NPM1), Fms-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3), а также мутации гена CEBPA, который кодирует связывающий энхансер ССААТ белок C/EBPα [8, 14]. Многообразие генетических аномалий при ОМЛ (мутации генов ABL1, ASXL1, RAF, CALR, CBL, CSF3R, DNMT3A, ETV6, EZH2, HRAS, IDH1, IDH2, JAK2, KRAS, MPL, NRAS, PTPN11, SETBP1, SF3B1, SRSF2, TET2, U2AF1, ZRSR2, MET, MLLT10, MLLT3, MYBL1 и целого ряда других [15–17]) ставит вопрос о возможности и целесообразности исследования всех этих генов в рутинной клинической практике.

Точный механизм, посредством которого МДС переходит в ОМЛ, остается неясным: играют роль эпигенетические изменения, в том числе аномальное метилирование, усиление ангиогенеза, развитие фиброза костного мозга и создание провоспалительной среды, дисбаланс между апоптозом и пролиферацией [18].

Выделение ОМЛ-МДС в качестве отдельной формы обусловлено наличием отличительных клинических черт, неблагоприятным прогнозом с более низкой частотой полной ремиссии и общей выживаемости (ОВ), чем при ОМЛ, иначе не специфицированном (ОМЛ-ИНС) [19].

В течение нескольких десятилетий пациентам с ОМЛ, которые являются кандидатами для проведения интенсивной химиотерапии, проводится химиотерапия по схеме «7+3», состоящая из 7 дней введения препарата цитарабина и 3 дней – антрациклина [20]. Терапия по схеме «7+3» приводит к полной ремиссии примерно у 60–80% молодых взрослых пациентов (в возрасте до 60 лет) и у 30–60% пожилых взрослых пациентов (в возрасте 60 лет и старше) [21]. Пациентам, которым интенсивная химиотерапия противопоказана, проводится менее интенсивная химиотерапия с применением гипометилирующих препаратов в монотерапии или в комбинации с венетоклаксом [13].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить генетический профиль и результаты лечения пациентов с острым миелоидным лейкозом с изменениями, ассоциированными с миелодисплазией



(ОМЛ-МДС), при использовании стандартных подходов к лечению острого миелоидного лейкоза.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ результатов терапии 167 пациентов с острым миелоидным лейкозом, проходивших лечение в гематологическом отделении ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» с 2021 по 2025 г. Лечение пациентов проводилось в соответствии со стандартными подходами к лечению. Статистические расчеты осуществлялись в статистическом пакете программы Statistica 10. Количественные показатели групп описывались с помощью описательной статистики: при нормальном распределении данных использовались среднее значение и стандартное отклонение, в остальных случаях – медиана и квартили. Качественные показатели в группах выражались в виде частот и процентов. Для сравнения количественных характеристик между 2 группами использовался t-критерий Стьюдента при нормальном распределении и критерий Манна – Уитни в остальных случаях. Сравнение качественных показателей между группами проводилось с помощью критерия «хи-квадрат». Отдаленные результаты лечения рассчитывались методом множительных оценок Каплана – Мейера. Результаты анализа считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Отдаленные результаты лечения рассчитывались методом множительных оценок Каплана – Мейера.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно классификации ELN-2022, пациенты разделены на 3 группы, в зависимости от выявленных генетических изменений: благоприятный прогноз – 12 пациентов (7,2%), промежуточный прогноз – 134 пациента (80,2%), неблагоприятный прогноз – 21 пациент (12,6%) (табл. 1). ОМЛ с изменениями, ассоциированными с миелодисплазией, составил 24,6% (n=41) от всех случаев ОМЛ в исследуемой когорте.

Таблица 1
Общая выживаемость пациентов с острым миелоидным лейкозом согласно классификации ELN-2022
Table 1
Overall survival of patients with acute myeloid leukemia according to the ELN-2022 classification

Тип ОМЛ	Показатели 2-летней общей выживаемости, %	Медиана общей выживаемости, мес.
ОМЛ-МДС, n=41	32	6
ОМЛ-ИНС, n=67	34	13
t(15;17), n=30	69	Не достигнута
t(8;21), n=3	40	23
Мутация СЕВРА, n=4	75	Не достигнута
Мутация NPM1 без FLT3-ITD, n=3	68	Не достигнута
Мутация NPM1 с FLT3-ITD, n=7	0	13
Мутация FLT3-ITD, n=5	0	3
Мутация TP53, n=6	33	8
p	0,37	

Пациенты с t(15;17) исключены из дальнейшего анализа в связи с применением в терапии данной группы таргетного препарата третиноина.

ОМЛ с изменениями, ассоциированными с миелодисплазией, наблюдался в 24,6% всех случаев ОМЛ. Средний возраст пациентов составил 57,9 года (25–87), при этом в исследуемой когорте преобладали мужчины (56,1%). Одной из проблем лечения ОМЛ-МДС является пожилой возраст пациентов.

На момент постановки диагноза тяжелая цитопения для данной группы пациентов не характерна (табл. 2): медиана уровня гемоглобина составила 97 г/л (65–125 г/л), тромбоцитов – $82 \times 10^9/\text{л}$ ($14\text{--}1402 \times 10^9/\text{л}$), лейкоцитов – $6 \times 10^9/\text{л}$ ($1\text{--}160 \times 10^9/\text{л}$). Гиперлейкоцитоз как фактор риска, при котором уровень лейкоцитов превышает $30 \times 10^9/\text{л}$ на момент постановки диагноза, был выявлен у 7 пациентов (17%). Среднее количество бластных клеток в костном мозге составило 40% (от 17 до 86%). Уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) у большинства пациентов был повышен, медиана составила 271 Ед/л (от 124 до 2514 Ед/л). Среди пациентов с ОМЛ-ИНС было 30 мужчин и 37 женщин, средний возраст составил 49 лет. Значимых различий с группой ОМЛ-МДС по показателям периферической крови не выявлено: медиана уровня гемоглобина – 95 г/л (26–148 г/л), тромбоцитов – $65 \times 10^9/\text{л}$ ($8\text{--}780 \times 10^9/\text{л}$), лейкоцитов – $13 \times 10^9/\text{л}$ ($0,97\text{--}206 \times 10^9/\text{л}$). Среднее количество бластных клеток в костном мозге составило 59% (17–94%). У большинства пациентов также наблюдалось повышение уровня ЛДГ, медиана составила 451 Ед/л (103–2771 Ед/л).

Цитогенетические характеристики 41 пациента с ОМЛ-МДС, согласно классификации International Consensus Classification (ICC) (табл. 3): 11 пациентов имели цитогенетические изменения, связанные с миелодисплазией (3 пациента – делецию 5q, 1 пациент – комплексный кариотип, 1 пациент – трисомию 8-й хромосомы, 1 пациент – моносомию 17-й хромосомы, 1 пациент – моносомию 7-й хромосомы, 1 пациент с генетическими изменениями, связанными с миелодисплазией, и 3 пациента с несколькими генетическими и цитогенетическими изменениями), 10 пациентов имели нормальный кариотип, 10 пациентов – цитогенетические аномалии, не связанные с МДС, и у 10 пациентов цитогенетическое исследование не выполнялось. В тех случаях, когда наблюдается нормальный кариотип и цитогенетические аномалии, не связанные с МДС, дополнительное молекулярное тестирование может предоставить дополнительную прогностическую информацию.

Таблица 2
Сравнительная характеристика клинических признаков и лабораторных показателей
Table 2
Comparative characteristics of clinical features and laboratory parameters

Показатель	ОМЛ-МДС	ОМЛ-ИНС	p
Пол, n (%):			
– мужской	23 (56,1%)	30 (44,8%)	0,429
– женский	18 (43,9%)	37 (55,2%)	
Возраст, лет, среднее±SD	58±13	49±15	0,003
Лейкоциты, $\times 10^9$, Ме [Q25; Q75]	6 [3; 27]	13 [5; 46]	0,035
Гемоглобин, г/л, среднее±SD	97±14	95±21	0,483
Тромбоциты, $\times 10^9$, Ме [Q25; Q75]	82 [43; 125]	65 [28; 120]	0,276
Бласты в КМ, %, среднее±SD	40±18	59±20	0,001
ЛДГ, Ед/л, Ме [Q25; Q75]	271 [195; 816]	451 [263; 743]	0,065



Таблица 3

Общая выживаемость пациентов с острым миелоидным лейкозом с изменениями, ассоциированными с миелодисплазией, согласно классификации ICC

Table 3

Overall survival of patients with acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes according to the ICC classification

Цитогенетический вариант ОМЛ-МДС	Показатели 2-летней общей выживаемости, %	Медиана общей выживаемости, мес.
Цитогенетические изменения, связанные с МДС	24	4
Нормальный кариотип	32	6
Цитогенетические аномалии, не связанные с МДС	50	10
p	0,69	

Среди пациентов с ОМЛ-МДС 2 пациента имели генетические мутации, связанные с миелодисплазией (BCOR, EZH2, U2AF1) (ОВ – 1 и 3 месяца), 1 пациент – мутацию NPM1 (ОВ – 25 месяцев), 1 пациент – мутацию NPM1 с FLT3 (ОВ – 1 месяц), 1 пациент – мутацию TP53 (ОВ – 6 месяцев), 1 пациент – реаранжировку гена TRA/D (ОВ – 2 месяца), у 12 пациентов молекулярно-генетические изменения не были выявлены (медиана ОВ – 4 месяца, 2-летняя ОВ – 43%), и у 23 пациентов исследование молекулярно-генетических мутаций не выполнялось ($p=0,46$). Мутация NPM1 с FLT3 статистически незначимо ассоциирована с неблагоприятным прогнозом в группе пациентов с ОМЛ-МДС, нежели в контрольной группе ОМЛ с мутацией NPM1 с FLT3 ($p=0,05$).

В подавляющем большинстве случаев диагноз «острый миелоидный лейкоз с изменениями, связанными с миелодисплазией» был поставлен впервые (de novo). Миелодиспластический синдром или миелопролиферативное новообразование имеется в анамнезе у 13 пациентов (31,7%). 9 из 13 пациентов ранее не получали специфической терапии по поводу основного заболевания; 4 пациентам проводилась терапия с использованием гипометилирующих препаратов (период до трансформации в острый лейкоз в первом случае составил 8 месяцев, во втором – 18 месяцев).

Медиана общей выживаемости пациентов с ОМЛ-МДС, получавших терапию с комбинацией цитарабина и антрациклина (схема «7+3»), составила 5 месяцев ($n=23$), при этом медиана ОВ пациентов с ОМЛ-ИНС при данной терапии составила

Таблица 4

Общая выживаемость пациентов с острым миелоидным лейкозом в зависимости от схемы лечения

Table 4

Overall survival of patients with acute myeloid leukemia depending on the treatment regimen

Вариант лечения	Показатели 2-летней общей выживаемости, %	
	ОМЛ-МДС	ОМЛ-ИНС
«7+3»	20	39
FLAG-Ida	40	Не применялся
ГМА	37	0
ГМА + венетоклакс	42	0
p	0,808	0,494

13 месяцев, при терапии гипометилирующими препаратами медиана ОВ составила 6 месяцев (n=7). Медиана общей выживаемости при терапии гипометилирующими препаратами в комбинации с венетоклаксом – 10 месяцев (n=6), при лечении по схеме FLAG-Ida – 3 месяца (n=5) (табл. 4).

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) рекомендована для всех пациентов с ОМЛ-МДС и остается единственной известной потенциально излечивающей терапией в этой группе пациентов. Острый миелоидный лейкоз с изменениями, ассоциированными с миелодисплазией, встречается у пожилых пациентов чаще, чем острый миелоидный лейкоз, иначе не специфированный, что является ограничивающим фактором в проведении алло-ТГСК в данной группе пациентов. Среди пациентов с ОМЛ-МДС младше 60 лет (n=21) алло-ТГСК выполнена 6 пациентам. Медиана общей выживаемости в группе ОМЛ-МДС после алло-ТГСК не была достигнута (2-летняя общая выживаемость 75%), а медиана ОВ в группе ОМЛ-МДС без алло-ТГСК – 2 месяца (2-летняя общая выживаемость 16%) (p=0,02).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

При верификации диагноза классификация и стратификация риска имеют решающее значение для принятия решения о выборе терапии. Согласно классификации ELN-2022, большая часть пациентов исследуемой когорты отнесена к группе промежуточного прогноза.

ОМЛ-МДС характеризуется высокой частотой неблагоприятных цитогенетических изменений, что связано с неблагоприятным прогнозом заболевания. В тех случаях, когда наблюдается нормальный кариотип и цитогенетические аномалии, не связанные с МДС, дополнительное молекулярно-генетическое исследование может предоставить дополнительную прогностическую информацию.

Медиана общей выживаемости пациентов с ОМЛ-МДС оказалась ниже, чем у пациентов из группы благоприятного прогноза, что подчеркивает высокий риск неблагоприятного исхода в данной группе пациентов.

Одной из проблем лечения ОМЛ-МДС является пожилой возраст пациентов. Алло-ТГСК является одним из методов консолидационной терапии при остром лейкозе. Однако пожилой возраст у большей части пациентов ограничивает выполнение алло-ТГСК в данной группе.

Острый миелоидный лейкоз с изменениями, ассоциированными с миелодисплазией, возникает как *de novo*, так и на фоне миелодиспластического синдрома или миелопролиферативного новообразования. Точный механизм, посредством которого МДС прогрессирует в ОМЛ, остается неясным: играют роль эпигенетические изменения, включая аномальное метилирование, усиление ангиогенеза, развитие фиброза костного мозга и создание провоспалительной среды, дисбаланс между апоптозом и пролиферацией. Одной из проблем, связанных с лечением пациентов с ОМЛ-МДС, является высокая вероятность того, что многие из них ранее проходили лечение цитотоксическими препаратами.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острый миелоидный лейкоз с изменениями, связанными с миелодисплазией, – распространенный и крайне агрессивный биологический подтип острого миелоидного лейкоза, ассоциирован с неблагоприятным исходом. Терапия данного типа



лейкоза остается неопределенной в настоящее время. Лечение пациентов по схеме FLAG-Ida и терапия гипометилирующими агентами в сочетании с венетоклаксом продемонстрировало улучшение общей выживаемости в сравнении с монотерапией гипометилирующими агентами и схемой «7+3». Учитывая высокую эффективность, меньшую токсичность, независимость фармакокинетики от функции почек, комплаентность, наиболее перспективной терапией острого миелоидного лейкоза с изменениями, ассоциированными с миелодисплазией, является терапия гипометилирующими агентами в сочетании с селективным ингибитором BCL-2 венетоклаксом. Необходимо разработка и внедрение новых схем лечения острого миелоидного лейкоза с изменениями, ассоциированными с миелодисплазией. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток является одним из методов консолидационной терапии при остром лейкозе и должна быть рекомендована всем пациентам при отсутствии противопоказаний.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Iskov I.A., Chernyak V.O., Lendina I.Yu., et al. Acute myeloid leukemia with changes associated with myelodysplasia. *Hematology. Transfusiology. Eastern Europe*. 2020;6(2):197–207. DOI: 10.34883/PI.2020.6.2.005. – EDN GZZFNA
2. Koenig K., Sahasrabudhe K., Sigmund A. AML with Myelodysplasia-Related Changes: Development, Challenges, and Treatment Advances. *Genes (Basel)*. 2020;11(8):845. DOI: 10.3390/genes11080845
3. Bennett J., Catovsky D., Daniel M. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *British Journal of Haematology*. 1982;51(2):189–99.
4. Jaffe E., Harris N., Stein H., et al. (2001) *World Health Organization Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 3rd ed. Lyon, France: IARC Press.
5. Kovrigina A.M. Revised WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissue, 2017 (4th edition). Myeloid neoplasia. *Archives of pathology*. 2018;80(6):43–49.
6. Döhner H. Diagnosis and Management of AML in Adults: 2017 ELN Recommendations from an International Expert Panel. *Blood*. 2017;129(4):424–447.
7. Estey E. Acute myeloid leukemia: 2019 update on risk-stratification and management. *American Journal of Hematology*. 2018;93(10):1267–1291.
8. Zaikova E. Molecular Diagnosis of FLT3 Mutations in Acute Myeloid Leukemia Patients. *Clinical oncohematology*. 2020;13(2):150–60.
9. Arber D., Brunning R., Orazi A. (2008) Acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes. In: *World Health Organization Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. Lyon, France: IARC. Pp. 124–126.
10. Fang H., He R., Chiu A. Genetic Factors in Acute Myeloid Leukemia with Myelodysplasia-Related Changes. *American Journal of Clinical Pathology*. 2020;153(5):656–663. DOI: 10.1093/ajcp/aqz206
11. Asaulenko Z.P., Spiridonov I.N., Baram D.V., et al. WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissue 2022 (5th edition). Myeloid and histiocytic neoplasms. *Archives of pathology*. 2023;85(5):36–44. <https://doi.org/10.17116/ptol20238505136>
12. Park H. What is new in acute myeloid leukemia classification? *Blood Research*. 2024;59(1):15. DOI: 10.1007/s44313-024-00016-8
13. Döhner H., Wei A., Appelbaum F. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022;140(12):1345–1377. DOI: 10.1182/blood.2022016867
14. Zakhovitskaya E.V. Prognostic significance of cytogenetic and molecular changes in patients with acute myeloid leukemia. *Journal of Grodno State Medical University*. 2014;45(1):5–8.
15. Domninsky D.A. Molecular mechanisms of leukogenesis. Lecture No. 3. Hemoblastoses of myeloid origin: lectures for doctors. *Oncohematology*. 2011;3:82–93.
16. Misyurin A.V. Cytogenetic and molecular genetic factors of prognosis of acute myeloid leukemia. *Clinical oncohematology*. 2017;10(2):227.
17. Leisch M. Next Generation Sequencing in AML-On the Way to Becoming a New Standard for Treatment Initiation and/or Modulation? *Cancers (Basel)*. 2019;11(2):252.
18. Porwit A., Saft L. The AML-MDS interface – Leukemic transformation in myelodysplastic syndromes. *Journal of Hematopathology*. 2011;4:69–79.
19. Østgård L., Nørgaard J., Sengeløv H. Comorbidity and performance status in acute myeloid leukemia patients: a nation-wide population-based cohort study. *Leukemia*. 2015;3(3):548–55. DOI: 10.1038/leu.2014.234
20. Bhansali R., Pratz K., Lai C. Recent advances in targeted therapies in acute myeloid leukemia. *Journal of Hematology and Oncology*. 2023;16(1):29.
21. Döhner H., Estey E., Grimwade D. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424–47.



Яралиева И.Б.^{1,2✉}, Орлов Ф.А.^{3,4}, Сароянц Л.В.¹, Рукавицын О.А.³

¹ Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

² Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева, Москва, Россия

³ Главный военный клинический госпиталь имени Н.Н. Бурденко, Москва, Россия

⁴ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Оценка коморбидности у пациентов с впервые выявленным хроническим лимфолейкозом

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Яралиева И.Б. – сбор, обработка данных, анализ и интерпретация результатов, написание статьи; Орлов Ф.А. – анализ и интерпретация результатов, редактирование статьи; Сароянц Л.В. – анализ и редактирование статьи.

Этические нормы: авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Подана: 19.05.2025

Принята: 12.08.2025

Контакты: bremova91@mail.ru

Резюме

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) является наиболее распространенной формой лейкоза среди взрослого населения, чаще всего встречается у пациентов старше 70 лет. Однако с возрастом растет число сопутствующих заболеваний, что может влиять на выбор методов терапии, переносимость лечения и общую выживаемость.

Цель. Оценить коморбидный фон и частоту встречаемости сопутствующих заболеваний у пациентов с впервые выявленным хроническим лимфолейкозом. Оценить валидность имеющихся шкал коморбидности.

Материалы и методы. Проанализированы истории болезни 57 первично выявленных пациентов с ХЛЛ в период с 2005 по 2020 год. Средний возраст составил 66 (±2) лет, мужчин было 78%, женщин – 22%. Для оценки индекса коморбидности использовались две шкалы: Charlson Comorbidity Index (CCI) и Cumulative Illness Rating Scale-Geriatrics (CIRS-G). Пациенты были разделены на группы по степени выраженности коморбидности (низкая, средняя, высокая), что позволило систематизировать данные о сопутствующих заболеваниях.

Результаты. Установлено, что наиболее часто из сопутствующих заболеваний выявлялась патология сердечно-сосудистой системы (80%), заболевания пищеварительной системы – 67%, заболевания эндокринной системы – 26%, патологии других систем – дыхательной, костно-мышечной, нервной, почек и мочеполовой системы, а также злокачественные новообразования – 15%. Высокая коморбидность (по шкалам CCI >8 и CIRS-G >10) была установлена у значительной части пациентов, по шкале CIRS-G у 41 пациента и CCI – у 23. Было выявлено, что шкала CIRS-G более чувствительна к оценке мультисистемных поражений по сравнению с CCI, однако обе шкалы имеют ограничения. Например, они не учитывают ряд заболеваний, таких как жировой гепатоз или тромбоз глубоких вен, которые влияют на общее состояние пациента.



Выводы. У большинства пациентов с ХЛЛ коморбидная патология выявляется уже на момент постановки диагноза, чаще всего в виде патологии сердечно-сосудистой и пищеварительной систем. Для оценки коморбидности у данной категории пациентов шкала CIRS-G является более точным инструментом по сравнению с CCI, однако ее применение ограничивается недостаточным учетом ряда заболеваний. Также выявлялись состояния, которые не могли быть полноценно оценены с помощью шкалы CIRS-G (26%) и по шкале CCI (90%). Выявление сопутствующей патологии еще на этапе постановки диагноза ХЛЛ играет ключевую роль при выборе дальнейшей терапии и влияния его на течение и прогноз основного заболевания.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, коморбидность, прогностическая шкала, сопутствующие заболевания, онкогематология

Yaraliev I.^{1,2}✉, Orlov F.^{3,4}, Saroyants L.¹

¹ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

² The City Clinical Hospital named after D.D. Pletnev, Moscow, Russia

³ Main Military Clinical Hospital named after Burdenko N.N., Moscow, Russia

⁴ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Evaluation of Comorbidity in Patients with Newly Diagnosed Chronic Lymphocytic Leukemia

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Yaraliev I. – collection, data processing, analysis and interpretation of results; Orlov F. – analysis and interpretation of results, article editing; Saroyants L. – analysis and article editing.

Ethical standards: the authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary. Author Guidelines contains the detailed information.

Submitted: 19.05.2025

Accepted: 12.08.2025

Contacts: bremova91@mail.ru

Abstract

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most common form of leukemia in the adult population, most often occurring in patients over 70 years of age. However, the number of comorbidities increases with age, which can affect the choice of therapy methods, treatment tolerability and overall survival.

Purpose. To assess the comorbid background and the frequency of comorbidities in patients with newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia. To assess the validity of existing comorbidity scales.

Materials and methods. The medical records of 57 primary patients with CLL were analyzed from 2005 to 2020. The average age was 66 years, 78% were men and 22% were women. Two scales were used to assess the comorbidity index: Charlson Comorbidity Index (CCI) and Cumulative Illness Rating Scale-Geriatrics (CIRS-G). Patients were divided into groups according to the severity of comorbidity (low, moderate, high), which made it possible to systematize data on concomitant diseases.

Results. The most frequently detected comorbidities were cardiovascular pathology (80%), gastrointestinal diseases (67%), endocrine diseases (26%), pathologies of other

systems – respiratory, musculoskeletal, nervous, renal and genitourinary systems, as well as malignant neoplasms (15%). High comorbidity (according to the CCI >8 and CIRS-G >10 scales) was detected in a significant proportion of patients, according to the CIRS-G scale in 41, CCI in 23. It was found that the CIRS-G scale is more sensitive to the assessment of multisystem lesions compared to the CCI, however, both scales have limitations. For example, they do not take into account a number of diseases, such as fatty hepatosis or deep vein thrombosis, which affect the general condition of the patient.

Conclusions. In most patients with CLL, comorbid pathology is detected already at the time of diagnosis, most often in the form of pathology of the cardiovascular and digestive systems. For assessing comorbidity in this category of patients, the CIRS-G scale is a more accurate tool compared to the CCI, but its use is limited by insufficient consideration of a number of diseases. Most patients were diagnosed with conditions that could not be fully assessed using the CIRS-G scale (26%) and the CCI scale (90%). Identification of concomitant pathology at the stage of CLL diagnosis plays a key role in choosing therapy and its impact on the course and prognosis of the underlying disease.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, comorbidity, prognostic scale, concomitant diseases, oncohematology

■ ВВЕДЕНИЕ

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) является наиболее распространенной формой лейкоза среди взрослого населения в западных странах с ежегодной заболеваемостью около 4–5 случаев на 100 000 человек [1]. Пик заболеваемости приходится на возраст старше 70 лет, при этом мужчины болеют почти вдвое чаще, чем женщины. ХЛЛ представляет собой злокачественное В-клеточное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся клональной пролиферацией CD5⁺ В-клеток [1]. По данным Watson L. и соавторов, в таких странах, как Германия и Франция, показатели заболеваемости ХЛЛ (10,8 и 9,8 случая на 100 000 населения соответственно) превышают таковые в Центральной и Восточной Европе, где они более низкие и достигают 5,8 случая на 100 000 [2]. Вероятно, это связано как с различиями в диагностической практике (например, ХЛЛ может классифицироваться как мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома – SLL), так и с возможной недостаточной диагностикой в некоторых регионах [2].

С увеличением продолжительности жизни и улучшением методов диагностики растет количество пациентов с ХЛЛ, у которых выявляются сопутствующие заболевания. Согласно данным Е.В. Игнатьевой, Е.В. Крюкова и О.А. Рукавицына, уже на стадии постановки диагноза лимфопролиферативного заболевания у большинства пациентов отмечалась высокая коморбидность: из 127 обследованных сопутствующие патологии обнаружены у 95 пациентов [3]. Оценка сопутствующих заболеваний играет ключевую роль в подходе к лечению пациентов с ХЛЛ, особенно учитывая влияние коморбидной патологии на выбор наиболее подходящих методов терапии, переносимость лечения и общую выживаемость. Установлено, что наличие коморбидных состояний может являться независимым прогностическим фактором для оценки тяжести течения, особенно на этапе начала терапии [3, 4]. Пациенты с множественными сопутствующими патологиями, как правило, имеют более низкие показатели



выживаемости по сравнению с теми, у кого отсутствуют серьезные медицинские осложнения [4].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить коморбидный фон и частоту встречаемости сопутствующих заболеваний у пациентов с впервые выявленным хроническим лимфолейкозом. Оценить валидность имеющихся шкал коморбидности.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ историй болезни 57 первичных пациентов с ХЛЛ, проходивших обследование и лечение в гематологическом центре ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» МО России в период с 2005 по 2020 год. Из них мужчин было 45 человек (78%), женщин – 12 (22%). Превалирование мужского пола характерно для данного заболевания и совпадает с литературными данными [1]. В исследование включены пациенты в возрасте от 35 до 87 лет, средний возраст составил 66 (± 2) лет (рис. 1).

Использованы две шкалы коморбидности: шкала Charlson Comorbidity Index (CCI), где максимальное значение составляет 40 баллов, и шкала Cumulative Illness Rating Scale-Geriatrics (CIRS-G) с максимальным значением 56 баллов [5]. На основании этих шкал все пациенты были разделены на три группы по степени тяжести. Данная классификация позволила систематизировать данные и адаптировать исследуемые параметры относительно тяжести состояния пациентов, что в свою очередь обеспечило более точный анализ коморбидных состояний уже на этапе постановки диагноза [6, 7].

Индекс Чарлсона (CCI) позволяет быстро определить совокупный риск пациента, включая оценку заболеваний, которые наиболее критично отражаются на прогнозе. Методика особенно эффективна для стратификации риска и формирования прогностически значимых групп пациентов [8]. Шкала CIRS-G, напротив, предоставляет более детализированную информацию об уровне коморбидности, что особенно важно

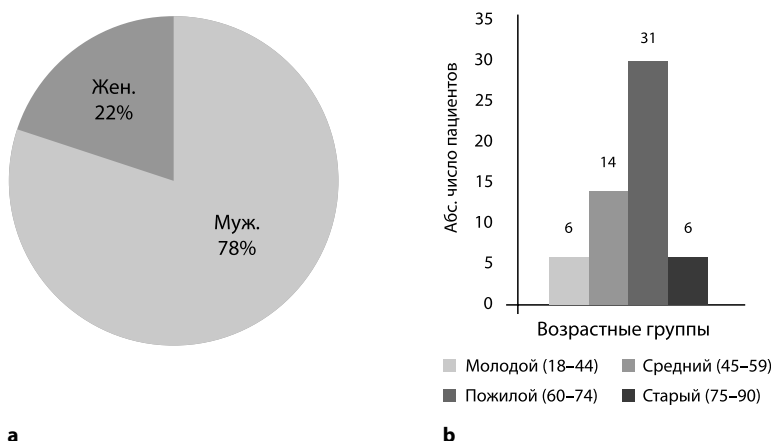


Рис. 1. Распределение пациентов по полу (а) и возрасту (б)

Fig. 1. Distribution of patients by gender (a) and age (b)

для анализа состояния здоровья пожилых пациентов с ХЛЛ [5]. Оба инструмента рекомендованы ведущими международными ассоциациями, включая Американское онкологическое общество (ASCO), Европейскую гематологическую ассоциацию (ЕНА) и Национальную комплексную онкологическую сеть (NCCN). Кроме того, шкала оценки коморбидности CIRS вошла в наши клинические рекомендации с целью оценки коморбидности пациентов с ХЛЛ. Для расчетов использовались онлайн-калькуляторы с официальных веб-ресурсов [9].

К группе пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями относили лиц, чьи показатели превышали 8 баллов по шкале CCI и 10 баллов по шкале CIRS-G. Эти пациенты, как правило, имели серьезные поражения двух или более систем органов, что в ряде случаев сочеталось с наличием вторичных опухолевых процессов. Наличие системных и множественных патологий существенно ухудшало общее состояние данной группы. У таких пациентов в большинстве случаев отмечались значимые ограничения жизнедеятельности.

К группе средней тяжести были отнесены пациенты с числом баллов от 3 до 7 по шкале CCI и от 6 до 9 по шкале CIRS-G. Эта категория включала пациентов с умеренным уровнем коморбидности, характеризующимся поражением одной или двух систем органов, однако с меньшим влиянием на функциональное состояние организма в сравнении с предыдущей группой.

Пациенты с минимальной сопутствующей патологией или ее отсутствием были отнесены к отдельной группе, их показатели составили менее 3 баллов по шкале CCI и менее 6 – по шкале CIRS-G. Эти пациенты демонстрировали относительно высокий уровень функционирования без значимых нарушений в работе органов и систем.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Деление пациентов по группам позволило не только структурировать исходные данные (рис. 2), но и предложить более детализированный подход к анализу медицинских и прогностических параметров, а также сделало возможным проведение

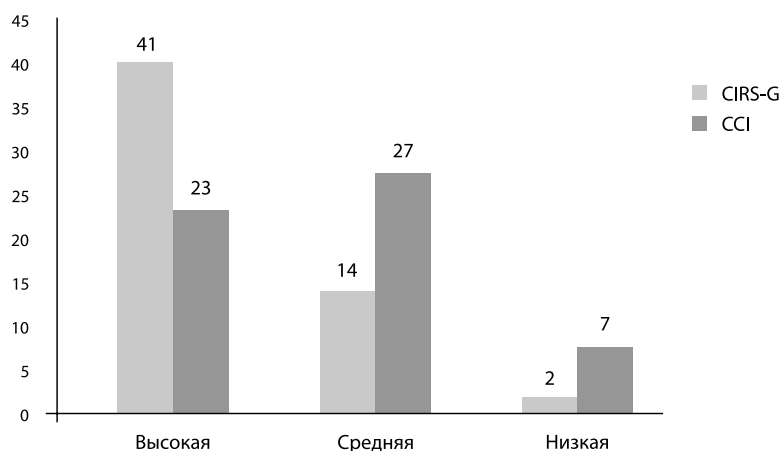


Рис. 2. Распределение пациентов по степени выраженности коморбидности с впервые выявленным ХЛЛ по шкалам CCI и CIRS-G

Fig. 2. Distribution of patients by severity of comorbidity in patients with newly diagnosed CLL according to CCI and CIRS-G scales



анализа особенностей течения основного заболевания на фоне коморбидной патологии.

Различия, наблюдаемые при использовании разных методик оценки состояния пациентов, могут быть обусловлены более высокой чувствительностью шкалы CIRS-G относительно CCI. При применении данной шкалы удалось выявить, что у значительной части пациентов (72%) уже на этапе постановки диагноза отмечалась выраженная коморбидность.

Однако оценка коморбидного фона с использованием этих шкал имеет недостатки, обусловленные как ограниченной точностью распределения баллов в соответствии со степенью тяжести состояния, так и отсутствием возможности корректно учесть некоторые патологии и состояния, присущие пациентам, в рамках обеих шкал. Для выявления возможных причин этого расхождения в настоящем исследовании был проведен дополнительный анализ сопутствующих заболеваний пациентов (рис. 3).

Нужно отметить, что у большинства пациентов во всех группах отмечалось несколько сопутствующих патологий.

Среди сопутствующих заболеваний у пациентов с впервые выявленным хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) с наибольшей частотой регистрировались патология сердечно-сосудистой системы (80%) и заболевания пищеварительной системы (67%). Заболевания других органов и систем выявлялись у 12–22% пациентов. Патология сердечно-сосудистой системы диагностирована у 46 пациентов, из которых 36 имели

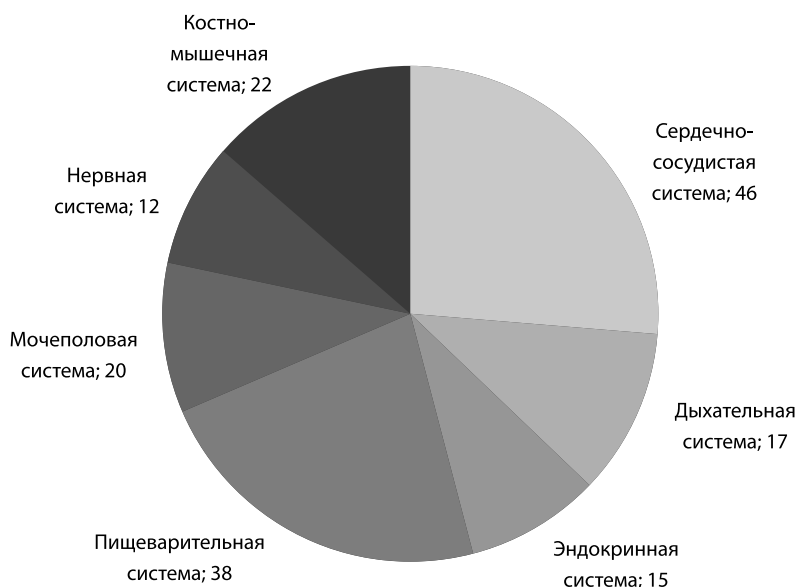


Рис. 3. Встречаемость сопутствующих заболеваний у пациентов с ХЛЛ по различным системам на этапе постановки диагноза

Fig. 3. Occurrence of concomitant diseases in patients with CLL by various systems at the stage of diagnosis

высокий уровень коморбидности. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) проявлялась атеросклеротическим и постинфарктным кардиосклерозом, а также стенокардией напряжения. Кроме того, регистрировались гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность и нарушения сердечного ритма, такие как фибрилляция предсердий, неполная блокада левой ножки пучка Гиса, частая желудочковая экстрасистолия и атриовентрикулярная блокада (АВ-блокада). Три пациента были после перенесенного инфаркта миокарда, им было проведено аортокоронарное шунтирование и стентирование коронарных артерий. У семи пациентов обнаружен тромбоз глубоких вен, при этом данный диагноз не входит ни в одну из существующих шкал оценки коморбидности.

У 38 пациентов были выявлены различные заболевания пищеварительной системы, включая хронический гастрит, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, грыжу пищеводного отверстия диафрагмы, хронический панкреатит, хронический холецистит, желчекаменную болезнь, а также хронический вирусный гепатит В. Дополнительно у трех пациентов диагностирован дивертикулез кишечника, у двух – паховая грыжа, у одного – пупочная грыжа, а геморрой у трех пациентов. Жировой гепатоз был выявлен у восьми пациентов, однако это заболевание не учитывается в существующих шкалах оценки коморбидности.

Заболевания дыхательной системы выявлены у 17 пациентов, из которых 12 имели высокий индекс коморбидности, а 3 – средний. Выявлялись хронический бронхит, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и эмфизема.

Эндокринная патология выявлена у 15 пациентов, из которых высокий уровень коморбидности наблюдался у 10, а средний – у 5. Среди эндокринных заболеваний чаще всего встречался сахарный диабет 2-го типа, который выявлен у 9 пациентов, из которых у 5 зафиксированы осложнения в виде диабетической нефропатии, ретинопатии и периферической нейропатии. Ожирение выявлялось у 6 пациентов. Заболевания щитовидной железы зарегистрированы у 5 пациентов, диагностировались в виде диффузно-узлового зоба и гипотиреоза, причем трое пациентов получали заместительную гормональную терапию.

Заболевания почек и мочеполовой системы были выявлены у 20 пациентов, из которых у 15 наблюдался высокий индекс коморбидности, а у 5 – средний. Диагностировались в виде мочекаменной болезни, хронического пиелонефрита, хронического цистита, хронической болезни почек, доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Патология нервной системы отмечена у 12 пациентов, причем 10 из них имели высокий индекс коморбидности, а 2 – средний. Встречалась в виде болезни Паркинсона, рассеянного склероза, последствий острого нарушения мозгового кровообращения.

Заболевания костно-мышечной системы зарегистрированы у 22 пациентов, при этом высокий уровень коморбидности отмечался у 16 из них. Выявлялись остеопороз, остеохондроз, подагра. У двух пациентов остеопороз сопровождался осложнениями в виде перелома первого шейного позвонка и перелома подвздошной кости.

Кожные заболевания, в частности псориаз, диагностированы у двух пациентов, оба с высоким индексом коморбидности.

Злокачественные новообразования диагностированы у 9 пациентов с высоким уровнем коморбидности. Среди них: плоскоклеточный рак пищевода с метастазами в л/у шеи, базальноклеточный рак кожи спинки носа и груди, плоскоклеточный



рак правой небной миндалины с метастазами в заглочные и шейные лимфоузлы, состояние после лучевой и химиотерапии; аденокарцинома кишечника, состояние после гемиколэктомии; рак прямой кишки, опухоль левой почки, состояние после нефрэктомии; рак предстательной железы, состояние после химиотерапии. Подробный анализ коморбидности представлен в табл. 1.

Представленный ниже перечень заболеваний наблюдался у пациентов на этапе постановки диагноза ХЛЛ и не входит в шкалу Чарлсона (табл. 2).

Такие заболевания, как жировой гепатоз, диагностированный у 8 пациентов, и тромбоз глубоких вен, выявленный у 7 пациентов, не учитываются в рамках применяемых оценочных шкал. Таким образом, большинство пациентов имеют патологии, которые не оцениваются с использованием данных методик.

Таблица 1
Подробная оценка сопутствующих заболеваний у пациентов с ХЛЛ
Table 1
Detailed assessment of comorbidities in patients with CLL

Системы организма	Перечень заболеваний	n пациентов (индекс коморбидности)		
		Тяжелый	Средний	Легкий
Сердечно-сосудистая	■ Гипертоническая болезнь (ГБ)	23	5	0
	■ Ишемическая болезнь сердца (ИБС)	25	6	0
	■ Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)	13	0	0
	■ Нарушения ритма сердца	11	5	0
	■ Тромбоз глубоких вен			
Пищеварительная	■ Хронический гастрит	14	4	0
	■ Язвенная болезнь желудка	5	0	0
	■ Хронический панкреатит	7	3	0
	■ Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД)	3	1	0
	■ Хронический холецистит и желчекаменная болезнь (ЖКБ)	6	3	0
	■ Хронический гепатит В	4	0	0
	■ Жировой гепатоз			
Эндокринная	■ Сахарный диабет 2-го типа	5	4	0
	■ Ожирение	3	3	0
	■ Заболевания щитовидной железы	2	3	0
Дыхательная	■ Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)	4	0	0
	■ Эмфизема легких	4	0	0
	■ Бронхиальная астма	1	0	0
	■ Хронический бронхит	5	3	0
Мочеполовая	■ Хроническая болезнь почек (ХБП)	4	0	0
	■ Хронический пиелонефрит	5	0	0
	■ Хронический цистит	0	1	0
	■ Мочекаменная болезнь (МКБ)	5	2	0
	■ Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ)	8	3	0
Костно-мышечная	■ Остеохондроз	9	3	3
	■ Остеопороз	3	3	0
	■ Подагра	4	0	0
Нервная	■ Последствия острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК)	5	2	0
	■ Болезнь Паркинсона	2	0	0
	■ Рассеянный склероз	3	0	0

Таблица 2
Список заболеваний, не входящих в шкалу Чарлсона
Table 2
List of diseases not included in the Charlson scale

№ п/п	Заболевание	Количество (n)
1	Хронический гастрит	18
2	Нарушения ритма сердца. Мерцательная аритмия	16
3	Полиневропатия	5
4	Ожирение	6
5	ИБС	31

■ ВЫВОДЫ

Выявленные у пациентов патологические состояния указывают на значительный уровень коморбидности уже на стадии выявления хронического лимфолейкоза (ХЛЛ). Из всех пациентов возможность полноценной оценки коморбидного фона с использованием шкалы Charlson Comorbidity Index (CCI) была доступна только у пяти, тогда как по шкале Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G) оценить показатели удалось всего у 38 пациентов из 57.

Использование шкалы CIRS-G дает возможность получить более точную оценку коморбидности, что объясняется ее большей детализацией и адаптированностью к оценке мультисистемных поражений по сравнению со шкалой CCI, что делает ее более предпочтительным инструментом для применения в клинической практике и систематизации данных.

Однако следует отметить, что даже данная шкала имеет ограничения и не включает некоторые заболевания, которые имеют потенциальное влияние на общий коморбидный фон и прогноз заболевания.

Выявленные ограничения необходимо учитывать при использовании представленных шкал для оценки коморбидного статуса, поскольку это может оказывать значимое влияние на выбор терапии и течение заболевания. Полученные данные подчеркивают необходимость детальной оценки коморбидного фона еще на этапе постановки диагноза с целью подбора специфической терапии с учетом сопутствующей патологии и влияния его на течение и прогноз основного заболевания.

1. Коморбидная патология среди пациентов с ХЛЛ встречается с высокой частотой еще на этапе постановки диагноза, причем более чем у 90% из них отмечается наличие коморбидности средней и тяжелой степени выраженности. Наиболее часто встречающиеся заболевания представлены патологией сердечно-сосудистой и пищеварительной систем.
2. При сравнительном анализе шкала CIRS-G продемонстрировала более высокую чувствительность и специфичность для оценки степени выраженности коморбидности у пациентов с ХЛЛ относительно шкалы CCI, что делает ее более предпочтительным инструментом для клинического применения и систематизации данных. Однако большая часть пациентов имели состояния, которые не могли быть полноценно оценены с помощью шкалы CIRS-G (26%) и по шкале CCI (90%).



■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Jain N., Wierda W.G., O'Brien S. et al. Chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet*. 2024;404(10453):694–706. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00595-6
2. Watson L., Wyld P., Catovsky D. et al. Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union. *Eur J Haematol*. 2008;81(4):253–8. doi: 10.1111/j.1600-0609.2008.01114.x
3. Ignatyeva E., Kryukov E., Chernetsov V., Rukavitsyn O. Analysis of comorbidity in patients with lymphoproliferative diseases. The effect of comorbidity on mortality. *Hematology. Transfusiology*. 2020;6:436–448. doi: 10.34883/PI.2020.6.4.001 (in Russian)
4. Feinstein A.R. The pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic disease. *J Chronic Dis*. 1970;23(7):455–68. doi: 10.1016/0021-9681(70)90054-8
5. Salvi F., Miller M.D., Grilli A., Giorgi R., Towers A.L., Morichi V., Spazzafumo L., Mancinelli L., Espinosa E., Rappelli A., Dessi-Fulgheri P. A manual of guidelines to score the modified cumulative illness rating scale and its validation in acute hospitalized elderly patients. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(10):1926–31. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.01935.x
6. Ignatyeva E., Kryukov E., Chernetsov V., Rukavitsyn O. Comorbidity in patients with lymphoproliferative diseases. *Clinical Medicine*. 2020;96(7):508–514. Available at: <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-7-508-514> (in Russian)
7. Stożek-Tutro A., Reczek M., Kawalec P. Safety profile of first-line targeted therapies in elderly and/or comorbid chronic lymphocytic leukaemia patients (unfit subpopulation). A systematic review and network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2024;201:104428. doi: 10.1016/j.critrevonc.2024.104428
8. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8
9. Gordon M.J., Huang J., Chan R.J., Bhargava P., Danilov A.V. Medical comorbidities in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with idelalisib: analysis of two large randomised clinical trials. *Br J Haematol*. 2021;192(4):720–728. doi: 10.1111/bjh.16879



Лендина И.Ю.¹, Стаина В.А.¹✉, Герасимович О.В.¹, Власенкова С.В.¹, Искров И.А.²

¹ Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Беларусь

² Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

Структура возбудителей инфекций кровотока у пациентов с острыми лейкозами в период с 2022 по 2025 г.

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Лендина И.Ю. – концепция, дизайн и написание статьи, предоставление материалов исследования, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация результатов; Стаина В.А. – концепция, дизайн и написание статьи, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация результатов, подготовка статьи к опубликованию; Герасимович О.В. – предоставление материалов исследования, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация результатов; Власенкова С.В. – предоставление материалов исследования, сбор и обработка данных; Искров И.А. – концепция, дизайн и написание статьи, критический пересмотр статьи в части значимого интеллектуального содержания, окончательное одобрение статьи.

Подана: 15.06.2025

Принята: 12.08.2025

Контакты: veronika02050@gmail.com

Резюме

Разработка актуальных рекомендаций по выбору эмпирической антибактериальной терапии невозможна без знания этиологического спектра возбудителей инфекций кровотока и их чувствительности к антибиотикам.

Цель. Проанализировать структуру возбудителей инфекций кровотока у пациентов с острыми лейкозами в период миелотоксического агранулоцитоза за 2022–2025 гг., а также оценить уровень устойчивости наиболее значимых возбудителей (*Kl. pneumoniae* и *E. coli*) к антибактериальным препаратам, в частности к карбапенемам.

Материалы и методы. В анализ были включены образцы венозной крови, взятой на бактериологический посев, у пациентов с фебрильной нейтропенией, находившихся на лечении в гематологическом отделении № 3 ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» в период с января 2022 г. по июль 2025 г. Идентификацию микроорганизмов проводили на лабораторном масс-спектрометре Microflex LT/SH, идентификацию микроорганизмов и определение их чувствительности к антибиотикам – на бактериологическом анализаторе VITEK 2 Compact 60. Для интерпретации чувствительности были использованы критерии минимальной ингибирующей концентрации (MIC) согласно контрольным точкам Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам.

Результаты. В ходе исследования было проанализировано 297 образцов крови, из которых выделено 102 микроорганизма. Среди возбудителей инфекций кровотока преобладают грамотрицательные микроорганизмы, преимущественно *Kl. pneumoniae* (16,1–36,4%) и *E. coli* (19,4–30%). Устойчивость этих микроорганизмов



к карбапенемам существенно не менялась за период наблюдения и для *Kl. pneumoniae* составила 85,2%, а для *E. coli* – 8,7%.

Заключение. Увеличение в последние годы уровня карбапенемрезистентности грамотрицательной флоры является значимой проблемой в гематологическом стационаре. Большинство штаммов *Kl. pneumoniae* демонстрируют резистентность к карбапенемам, в то время как штаммы *E. coli* остаются чувствительными к данным антибактериальным препаратам.

Ключевые слова: острый лейкоз, миелотоксический агранулоцитоз, фебрильная нейтропения, инфекции кровотока, карбапенемрезистентность

Lendina I.¹, Staina V.¹✉, Gerasimovich O.¹, Iskrov I.²

¹ Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Belarus

² Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Structure of Pathogens of Bloodstream Infections in Patients with Acute Leukemia in the Period from 2022 to 2025

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Lendina I. – concept, design and writing of the article, provision of research materials, data collection and processing, analysis and interpretation of results; Staina V. – concept, design and writing of the article, data collection and processing, analysis and interpretation of results, preparation of the article for publication; Gerasimovich O. – provision of research materials, data collection and processing, analysis and interpretation of results; Vlasenkova S. – provision of research materials, collection and processing of data; Iskrov I. – concept, design and writing of the article, critical revision of the article for significant intellectual content, final approval of the article.

Submitted: 15.06.2025

Accepted: 12.08.2025

Contacts: veronika02050@gmail.com

Abstract

Development of relevant recommendations for the choice of empirical antibacterial therapy is impossible without knowledge of the etiological spectrum of bloodstream infection pathogens and their sensitivity to antibiotics.

Purpose. To analyze the structure of bloodstream infection pathogens in patients with acute leukemia during myelotoxic agranulocytosis in 2022–2025, and to assess the level of resistance of the most significant pathogens (*Kl. pneumoniae* and *E. coli*) to antibacterial drugs, in particular, to carbapenems.

Materials and methods. The analysis included venous blood samples taken for bacteriological culture from patients with febrile neutropenia who were treated in the Hematology Department No. 3 of the State Institution "Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology" in the period from January 2022 to July 2025. Identification of microorganisms was performed on a Microflex LT/SH laboratory mass spectrometer, and identification of microorganisms and determination of their sensitivity to antibiotics were performed on a VITEK 2 Compact 60 bacteriological

analyzer. To interpret the sensitivity, the minimum inhibitory concentration (MIC) criteria were used according to the control points of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.

Results. During the study, 297 blood samples were analyzed, from which 102 microorganisms were isolated. Among the causative agents of bloodstream infections, gram-negative microorganisms predominate, mainly *Kl. pneumoniae* (16.1–36.4%) and *E. coli* (19.4–30%). The resistance of these microorganisms to carbapenems did not change significantly during the observation period and was 85.2% for *Kl. pneumoniae* and 8.7% for *E. coli*.

Conclusion. The increase in the level of carbapenem resistance of gram- flora in recent years is a significant problem in the hematological hospital. Most strains of *Kl. pneumoniae* demonstrate resistance to carbapenems, while *E. coli* strains remain sensitive to these antibacterial drugs.

Keywords: acute leukemia, myelotoxic agranulocytosis, febrile neutropenia, bloodstream infections, carbapenem resistance

■ ВВЕДЕНИЕ

Острый лейкоз – это опухолевое заболевание кроветворной ткани, характеризующееся первичным поражением костного мозга, где основным морфологическим элементом является бластная клетка. Лечение острого лейкоза включает противоопухолевую (цитостатическую) химиотерапию и сопутствующую терапию. Инфекции кровотока являются одними из наиболее опасных осложнений у пациентов, прошедших химиотерапевтическое лечение, они значительно ухудшают прогноз заболевания и увеличивают риск летальных исходов [1]. Развитие инфекционных осложнений обусловлено как иммунодефицитным состоянием, вызванным непосредственно онкогематологическим заболеванием и проводимым лечением, так и особенностями возбудителей, способных проникать в кровоток и вызывать системные инфекции.

Эффективная эмпирическая антибактериальная терапия невозможна без знания структуры инфекционных возбудителей: их видового разнообразия, антимикробной чувствительности и механизмов патогенности. Наиболее высокий риск осложнений и летальных исходов связан с инфекциями, вызванными грамотрицательной флорой, которая проявляет высокую устойчивость к антибиотикам. Одним из важных механизмов антибиотикорезистентности энтеробактерий является продукция β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС), цефалоспориноаз AmpC и карбапенемаз. Распространенность этих β -лактамаз увеличивается во всем мире, включая европейские страны [2]. Осведомленность о преобладающих возбудителях инфекций кровотока и текущем уровне их резистентности к антибиотикам в гематологическом отделении поможет сформировать актуальные рекомендации по выбору эмпирической терапии у пациентов с острыми лейкозами в период миелотоксического агранулоцитоза, что в свою очередь может повысить эффективность лечения и улучшить показатели выживаемости.



■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать структуру возбудителей инфекций кровотока у пациентов с острыми лейкозами в период миелотоксического агранулоцитоза, оценить уровень их устойчивости к антибактериальным препаратам, в частности к карбапенемам, а также изучить механизмы приобретенной антибиотикорезистентности.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе ретроспективного когортного исследования были проанализированы эпизоды инфекции кровотока, подтвержденные бактериологическим методом, у пациентов с острыми лейкозами (от одного до трех эпизодов взятия биологического материала у одного пациента), находившихся на лечении в гематологическом отделении № 3 ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» в период с января 2022 г. по июль 2025 г. В исследовании принимали участие пациенты в возрасте от 19 лет до 71 года, из них женщин – 48 (47%, n=102), мужчин – 54 (53%, n=102). Медиана возраста составила 51 год. Пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) – 87 (85,3%, n=102), острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) – 11 (10,8%, n=102), смешанным или недифференцированным острым лейкозом – 4 (3,9%, n=102). В качестве специфической терапии острого лейкоза у пациентов использовались следующие схемы цитостатической терапии: «7+3» с эскалированными и стандартными дозами антрациклинов, HiDAC, FLAG-Ida, CLAG-M, Aza-Ida-AraC, гипометилирующие агенты (азациитидин) для пациентов с ОМЛ, Hyper-CVAD/HMA, для пациентов с ОЛЛ.

Образцы венозной крови забирались для бактериологического исследования у пациентов с фебрильной нейтропенией, т. е. при не менее чем двукратном за сутки повышении температуры тела выше 38,0 °C или однократном повышении температуры выше 38,3 °C при содержании нейтрофилов менее 0,5×10⁹/л.

На первом этапе определение стерильности осуществлялось с использованием бактериологического анализатора BactALERT 3D 120 (США, bioMerieux). В случае обнаружения нестерильных образцов крови выполнялся бактериологический посев на следующие питательные среды: кровяной агар, среда Эндо (среда МакКонки), ЖСА и агар Сабуро. Условия культивирования: кровяной агар – при 35–37 °C, 5–10% CO₂, в течение 24–48 часов; среда Эндо (среда МакКонки) при 35–37 °C в аэробных условиях в течение 24 часов; ЖСА – при 35–37 °C в аэробных условиях в течение 24–48 часов; среда Сабуро – при 25–30 °C в аэробных условиях в течение 72 часов [3]. Идентификация микроорганизмов проводилась с помощью лабораторного масс-спектрометра Microflex LT/SH (Германия, Bruker Daltonik GmbH) и бактериологического анализатора VITEK 2 Compact 60 (США, bioMerieux), а оценка чувствительности к антибиотикам – на бактериологическом анализаторе VITEK 2 Compact 60 (США, bioMerieux).

Для интерпретации чувствительности были использованы критерии минимальной ингибирующей концентрации (MIC) согласно контрольным точкам Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST). Для Enterobacterales (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*) чувствительные (S) к карбапенемам штаммы с MIC к меропенему ≤2 мг/л, резистентные (R) штаммы с MIC

к меропенему >8 мг/л [4]. Штаммы с промежуточной чувствительностью (I) были отнесены к резистентным изолятам.

При анализе выделенных инфекционных возбудителей использовались количественные величины и процентные значения. Доля микроорганизмов в процентах рассчитывалась от общего количества положительных гемокультур. Чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам рассчитывалась в процентах, исходя из отношения резистентных штаммов к общему количеству выделенных бактерий.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В период с января 2022 г. по июль 2025 г. было исследовано 297 образцов венозной крови, из которых выделено 102 микроорганизма. Частота положительных гемокультур составила 34,3%.

Среди возбудителей инфекций кровотока у пациентов с острыми лейкозами были выделены следующие микроорганизмы: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Aeromonas hydrophila*, *Morganella morganii*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulase negative*, *Enterococcus gallinarum*, *Enterococcus faecium*, *Micrococcus luteus* (табл. 1).

За период исследования грамотрицательные возбудители преобладали над грамположительными, хотя в 2023–2024 годах их доля была практически одинаковой (рис. 1).

Анализ структуры возбудителей инфекций кровотока у пациентов с острыми лейкозами показал, что грамотрицательные микроорганизмы продолжают преобладать. Причем если в 2022 году ведущая роль среди грамотрицательной флоры принадлежала *Kl. pneumoniae* (36,4%), то в 2025 году удельный вес *E. coli* и *Kl. pneumoniae*

Таблица 1
Грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, выделенные из гемокультур у пациентов с острыми лейкозами в период 2022–2025 гг.

Table 1
Gram-positive and gram-negative microorganisms isolated from blood cultures in patients with acute leukemia in the period 2022–2025

Микроорганизмы, %	2022 (n=44)	2023 (n=17)	2024 (n=31)	2025 (n=10)
Грамотрицательные	27 (61,4%)	9 (52,9%)	15 (48,4%)	7 (70%)
<i>Escherichia coli</i>	11 (25%)	5 (29,4%)	6 (19,4%)	3 (30%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	16 (36,4%)	3 (17,6%)	5 (16,1%)	3 (30%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	1 (5,9%)	0	1 (10%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	0	2 (6,5%)	0
<i>Aeromonas hydrophila</i>	0	0	1 (3,2%)	0
<i>Morganella morganii</i>	0	0	1 (3,2%)	0
Грамположительные	17 (38,6%)	8 (47,1%)	16 (51,6%)	3 (30%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	3 (6,8%)	1 (5,9%)	2 (6,5%)	0
<i>Staphylococcus coagulase negative</i>	13 (29,5%)	6 (35,3%)	13 (41,9%)	3 (30%)
<i>Enterococcus gallinarum</i>	1 (2,3%)	0	0	0
<i>Enterococcus faecium</i>	0	1 (5,9%)	0	0
<i>Micrococcus luteus</i>	0	0	1 (3,2%)	0



сопоставим (30%). Частота выделения *St. aureus* в период 2022–2025 гг. оставалась на одном уровне (около 6%). Среди грамположительных возбудителей за весь период наблюдения преобладают коагулазонегативные стафилококки (29,5–41,9%), что может свидетельствовать о контаминации образцов венозной крови условно-патогенной флорой с кожных покровов (табл. 1).

В ходе исследования проанализирована также резистентность к карбапенемам наиболее значимых грамотрицательных микроорганизмов (*Kl. pneumoniae* и *E. coli*).

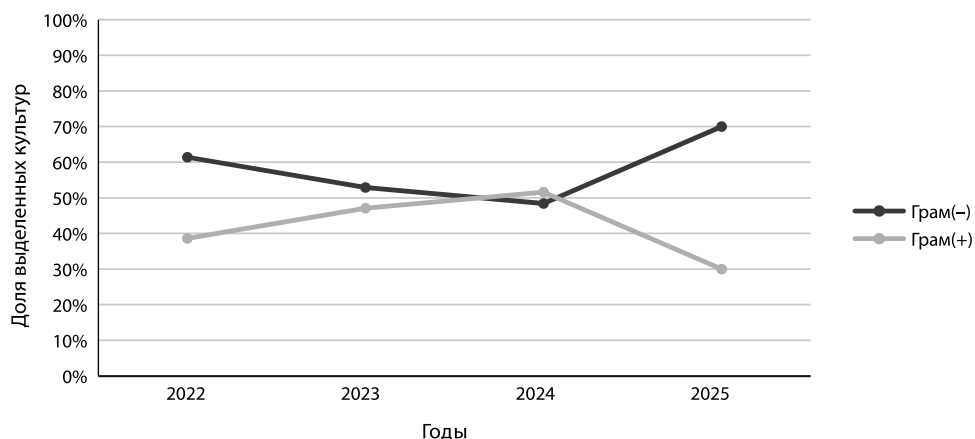


Рис. 1. Возбудители инфекций кровотока, выделенные из гемокультур у пациентов с острыми лейкозами в период с 2022 по 2025 г.

Fig. 1. Bloodstream infection pathogens isolated from blood cultures in patients with acute leukemia in the period from 2022 to 2025

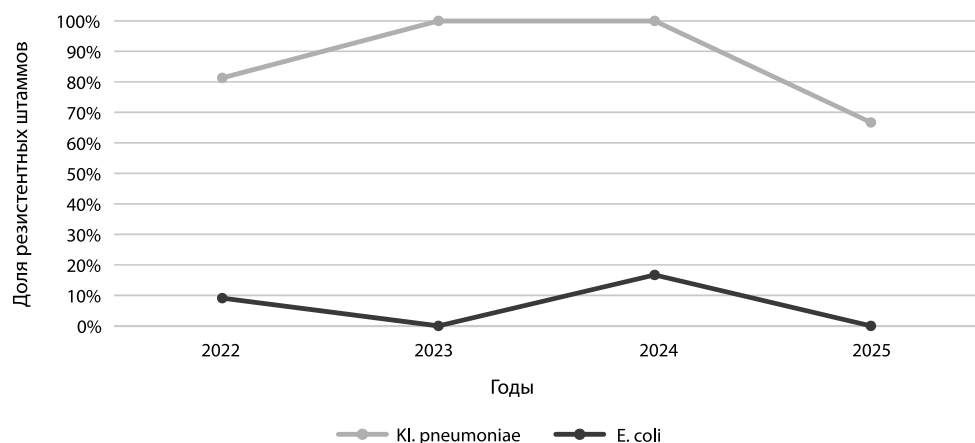


Рис. 2. Динамика карбапенемрезистентности наиболее значимых грамотрицательных микроорганизмов (*Kl. pneumoniae* и *E. coli*)

Fig. 2. Dynamics of carbapenem resistance of the most significant gram-negative microorganisms (*Kl. pneumoniae* and *E. coli*)

Профиль резистентности данных возбудителей в период с 2022 по 2024 г. существенно не менялся, наблюдается снижение уровня резистентности в 2025 г. (рис. 2).

Штаммы *Kl. pneumoniae* характеризуются высоким уровнем резистентности к карбапенемам (85,2%, $n=27$), при этом продукция БЛРС была выявлена только у 6 изолятов *Kl. pneumoniae* (22,2%, $n=27$). Чувствительность данных микроорганизмов к антибактериальным препаратам представлена на рис. 3.

Штаммы *E. coli*, напротив, в 92% случаев чувствительны к карбапенемам ($n=25$), продукция БЛРС была выявлена у 4 штаммов (рис. 4).

При подозрении на инфекцию кровотока пациентам назначалась эмпирическая антибактериальная терапия согласно инструкции «Метод медицинской профилактики и лечения инфекционных осложнений у взрослых пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани» (2019 г.) [5]. Дезэскалационный режим с применением высоких доз карбапенемов с антисинегной активностью в монотерапии или комбинации с колистином использовался при наличии одного из критериев:

1. Инфекция у пациента в анамнезе в течение предыдущего года или колонизация слизистых оболочек в предыдущие 3 мес., вызванные чрезвычайно резистентными или мультирезистентными патогенами.
2. Системное применение цефалоспоринов III–IV поколения в течение предыдущих 6 недель.
3. Лица с прогрессией основного гематологического заболевания.

В остальных случаях применялся эскалационный режим антибактериальной терапии, основанный на применении цефалоспоринов III–IV поколения в монотерапии или комбинации с аминогликозидами. Такая тактика эмпирической антибактериальной терапии использовалась до октября 2024 г.

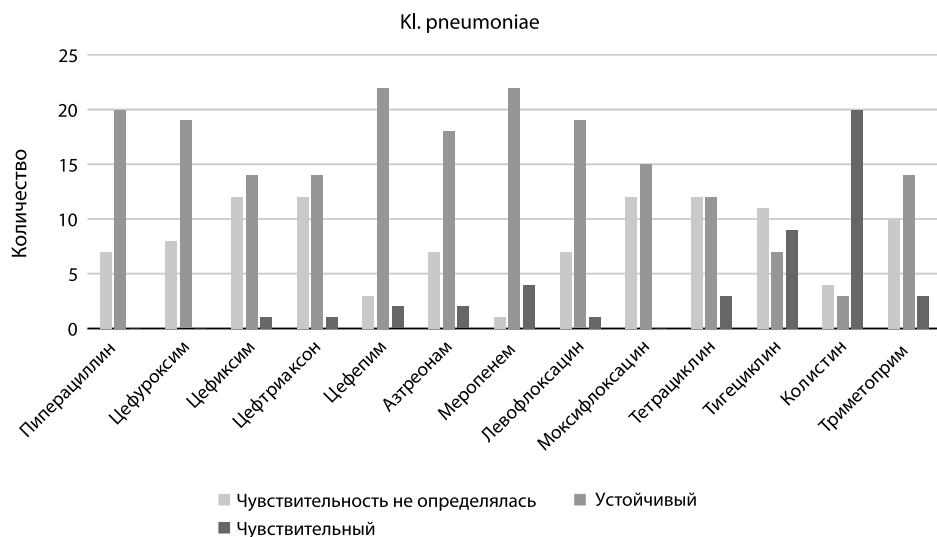


Рис. 3. Чувствительность к антибактериальным препаратам штаммов *Kl. pneumoniae*

Fig. 3. Sensitivity of *Kl. pneumoniae* strains to antibacterial drugs

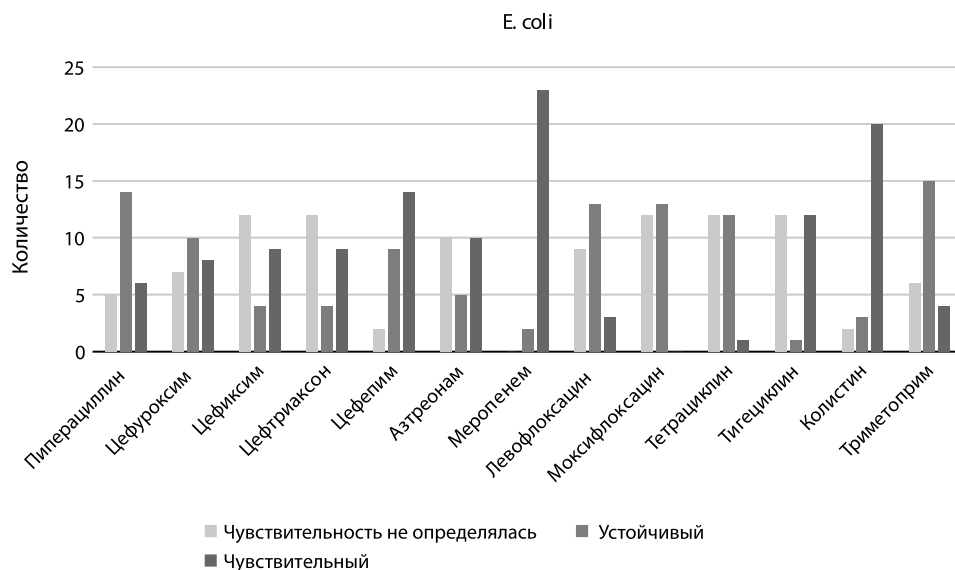


Рис. 4. Чувствительность к антибактериальным препаратам штаммов E. coli
Fig. 4. Sensitivity of E. coli strains to antibacterial drugs

С сентября 2024 г. при подозрении на инфекцию кровотока пациентам назначалась эмпирическая антибактериальная терапия согласно стандартной операционной процедуре «Стартовая рациональная антибактериальная терапия при фебрильной нейтропении у гематологических пациентов в стационаре», утвержденной приказом директора государственного учреждения «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» № 651 от 15.08.2024 [6]. Согласно стандартной операционной процедуре пациенты стратифицировались на группы риска инфекционных осложнений в зависимости от основного заболевания и проводимого лечения (табл. 2).

Для пациентов с острым лейкозом в период индукции и консолидации, а также после курса полихимиотерапии с предполагаемой нейтропенией 4-й ст. более 10 дней (высокий риск, группа 3) препаратами выбора для эмпирической антибактериальной терапии были защищенные β-лактамы: пиперацillin/тазобактам или цефоперазон/сульбактам. При идентификации возбудителя назначалась этиотропная антибактериальная терапия. Схема алгоритма назначения стартовой антибактериальной терапии при фебрильной нейтропении представлена в приложении.

В результате проводимого лечения стабилизация состояния наступила в 94 случаях (92,2%), у 8 пациентов (7,8%) был зарегистрирован летальный исход, причем после внедрения новой тактики назначения стартовой антибактериальной терапии уровень смертности оказался ниже предыдущих лет. Среди летальных исходов в 100% случаев инфекция кровотока была вызвана карбапенемрезистентным штаммом *Klebsiella pneumoniae*.

Таблица 2
Стратификация риска развития инфекционных осложнений
Table 2
Stratification of the risk of developing infectious complications

Группы риска	Основное заболевание / лечение
Низкий риск, группа 1	Солидные опухоли. ПХТ с предполагаемой нейтропенией 4-й ст. менее 7 дней
Промежуточный риск, группа 2	Лимфома, хронический лимфолейкоз, множественная миелома. АутоТГСК. Терапия пуриновыми аналогами (флударабин, неларабин, клофарабин, кладрибин). ПХТ с предполагаемой нейтропенией 4-й ст. от 7 до 10 дней
Высокий риск, группа 3	Острый лейкоз (индукция и консолидация). Апластическая анемия. РТПХ + высокие дозы ГКС (более 20 мг/день). АллоТГСК. Алетузумаб. ПХТ с предполагаемой нейтропенией 4-й ст. более 10 дней
Сверхвысокий риск, группа 4	АллоТГСК: МДС и острые лейкозы вне ремиссии, неприживление – повторная аллоТГСК

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Знание этиологической структуры гемокультур является основой обоснования эмпирической антибактериальной терапии при лечении инфекционных осложнений. Многочисленные исследования показывают увеличение доли бактериемий, вызванных грамотрицательными микроорганизмами, у пациентов с острыми лейкозами за последние десятилетия. Это связано с несколькими факторами:

- иммунодефицитные состояния пациентов, создающие благоприятные условия для колонизации и развития инвазивных инфекций;
- повышенная устойчивость к антибактериальным препаратам;
- использование широкого спектра антибиотиков, что способствует формированию устойчивых штаммов [7].

К основным представителям грамотрицательных бактерий, вызывающих тяжелые инфекционные осложнения, в частности инфекции кровотока, относятся:

- *Escherichia coli* – наиболее распространенный патоген, особенно при кишечных источниках инфекции;
- *Klebsiella pneumoniae* – часто вызывают сепсис штаммы, продуцирующие карбапенемазы, что значительно усложняет терапию;
- *Pseudomonas aeruginosa* – один из наиболее опасных патогенов среди грамотрицательных бактерий у пациентов онкогематологического профиля из-за формирования широкой лекарственной устойчивости [8].

В ходе данной работы выявлено, что преобладающими микроорганизмами, вызывающими инфекции кровотока у пациентов с острыми лейкозами, являются энтеробактерии *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli*. Более 80% штаммов *Kl. pneumoniae* оказались устойчивыми к карбапенемам. В исследовании, проводимом в аналогичных условиях на базе гематологического отделения № 3 ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» в период с января 2020 по февраль 2022 года, по результатам бактериологического исследования крови было



выделено 60 штаммов *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae* (80,0%). Устойчивость к карбапенемам была зарегистрирована у 66,7% штаммов *Klebsiella pneumoniae* [9]. Данное исследование отражает общую тенденцию к увеличению доли грамотрицательных бактерий с высоким уровнем устойчивости к карбапенемам.

В 2020–2022 годах пациентам, получающим химиотерапию, проводилась селективная оральная кишечная деконтаминация фторхинолонами. Полученные в ходе настоящего исследования данные свидетельствуют о снижении доли грамотрицательных возбудителей инфекции кровотока (48,4–70% в 2024–2025 гг. против 80% в 2020–2022 гг.), несмотря на отмену селективной оральной кишечной деконтаминации, которая не проводилась пациентам с начала 2024 года, хотя, по данным литературы, в некоторых регионах ситуация обратная: отмечается снижение частоты грамотрицательных бактерий за счет использования антибиотикопрофилактики [10].

Однако, несмотря на незначительное снижение доли грамотрицательных микроорганизмов в структуре возбудителей инфекций кровотока, наблюдается рост их карбапенемрезистентности (85,2% штаммов в исследовании за 2022–2025 годы против 66,7% штаммов в исследовании за 2020–2022 годы), что свидетельствует о необходимости постоянного мониторинга микробиологической ситуации и адаптации терапевтических стратегий путем внедрения методов быстрого определения возбудителя, использования новых антибактериальных препаратов и их комбинаций, разработки стратегий профилактики распространения MDR-бактерий.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с острыми лейкозами среди возбудителей инфекции кровотока преобладают грамотрицательные микроорганизмы (преимущественно *Kl. pneumoniae* и *E. coli*), несмотря на незначительное снижение их доли в сравнении с предыдущими годами. Увеличение в последние годы уровня карбапенемрезистентности среди преобладающих грамотрицательных микроорганизмов является значимой проблемой в гематологическом стационаре.

85,2% штаммов *Klebsiella pneumoniae* демонстрируют резистентность к карбапенемам, что отражает высокую распространенность карбапенемрезистентных штаммов данной бактерии в гематологическом стационаре, а также невысокую эффективность эмпирической антибактериальной терапии, включающей использование цефалоспоринов и карбапенемов. Внедрение новой схемы назначения стартовой антибактериальной терапии согласно стандартной операционной процедуре «Стартовая рациональная антибактериальная терапия при фебрильной нейтропении у гематологических пациентов в стационаре», утвержденной приказом директора государственного учреждения «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» № 651 от 15.08.2024, с использованием защищенных β-лактамовых антибиотиков, учитывая высокую распространенность полирезистентных грамотрицательных энтеробактерий, показывает положительные результаты в виде снижения уровня карбапенемрезистентности грамотрицательных возбудителей инфекций за последний год. Внедрение этих схем позволит не только повысить эффективность лечения за счет более точного покрытия полирезистентных грамотрицательных бактерий, но и снизить необходимость использования широкого спектра карбапенемов, что важно для борьбы с развитием антибиотикорезистентности.

Для определения конкретных механизмов устойчивости энтеробактерий к различным классам антибиотиков целесообразно в отдельных случаях применять молекулярно-генетические методы исследования. Эти методы позволяют точно выявить генетические факторы и мутации, ответственные за резистентность, что способствует более точной настройке терапии и разработке стратегий борьбы с устойчивыми штаммами бактерий.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kravchenko D., Iskrov I., Stoma I. *Hematology: textbook for groups of specialties and areas "Clinical Medicine" and "Health Sciences and Preventive Medicine"*. Moscow: KNORUS; 2022. 395 p. (in Russian)

2. Sepp E., Andreson R., Balode A., Bilozor A., Brauer A., Egorova S., et al. Phenotypic and molecular epidemiology of ESBL-, AmpC-, and Carbapenemase producing *Escherichia coli* in Northern and Eastern Europe. *Front. Microbiol.* 2019;10:2465.

3. *Instruction for use No. 026-0309. Microbiological diagnostics of diseases caused by enterobacteria*. Approved by the Deputy Minister of Health – Chief State Sanitary Doctor of the Republic of Belarus on 08.05.2009. Minsk: 2009; 103 p. (in Russian)

4. *The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters*. Version 14.0, 2024. Available at: <http://www.eucast.org>

5. *Instruction for use No. 028-0319. Method of medical prevention and treatment of infectious complications in adult patients with tumor diseases of the hematopoietic tissue*. Approved by the First Deputy Minister of Health of the Republic of Belarus on 25.04.2019. Minsk; 2019: 17 p. (in Russian)

6. *Standard operating procedure. Initial rational antibacterial therapy for febrile neutropenia in hematological patients in hospital*. Approved by the order of the director of the state institution «Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology» No. 651 on 15.08.2024. Minsk; 2019. (in Russian)

7. Tattevin P., et al. Bloodstream infections in neutropenic patients with hematologic malignancies. *Current Infectious Disease Reports*. 2014;16(8):429.

8. Wisplinghoff H., et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clinical Infectious Diseases*. 2003;39(3):309–317.

9. Bolshova N., Iskrov I., Lendina I. Characteristics of susceptibility to antimicrobial drugs of pathogens causing bloodstream infections in patients with acute leukemia. *Bulletin of Hematology*. 2022;2(18):39–40. (in Russian)

10. Gafter-Gvili A., et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012.

Приложение
Схема алгоритма назначения стартовой антибактериальной терапии при фебрильной нейтропении
Appendix
Scheme of the algorithm for prescribing initial antibacterial therapy for febrile neutropenia

Фебрильная нейтропения (ФН)		
Перечень мероприятий при ФН	В течение 2 часов от появления лихорадки	В течение 48 часов от появления лихорадки
	Оценка общего состояния Оценка по шкале MASCC Поиск очагов инфекции (клинических проявлений со стороны дыхательной системы, ЖКТ, кожных покровов, брюшной полости / мочеполовой системы, ротоглотки, ЦНС) ОАК БАК (основные показатели), СРБ, прокальцитонин Микробиологические исследования крови (ЦВК (два хода) + периферическая вена) NB! Забор крови из ПВК запрещен! NB! Назначить антибактериальную терапию не позднее 2 часов от появления лихорадки	Посев из других локусов: моча, мокрота Посев мазка из ануса, зева (выполнить повторно) При симптомах поражения дыхательных путей: рентгенография ОГК (группы низкого и промежуточного рисков), КТ грудной клетки (для групп высокого и сверхвысокого рисков), рентгенография ППН При болях в животе: УЗИ брюшной полости, консультация хирурга При диарее: посев кала на ПКФ, определение токсинов <i>Cl. difficile</i> При мукозите: посев со слизистых рта, ПЦР ЦМВ, ВПГ При поражении ЦНС: консультация невролога, ликворограмма, посев, ПЦР ЦМВ, ВПГ, галактоманнан, МРТ головного мозга



Продолжение приложения

Стартовая эмпирическая антимикробная терапия пациентов с ФН группы низкого риска				
Солитарные опухоли ПХТ с предполагаемой нейтропенией 4-й ст. менее 7 дней	MASCC ≥21 балла	Нет преимуществ ни у одного из предложенного на выбор варианта терапии	Левифлоксацин 750 мг 1 раз в сутки + амоксициллин/клавуланат 825 мг / 175 мг 2 раза в день Моксифлоксацин 400 мг 1 раз в сутки + амоксициллин/клавуланат 825 мг / 175 мг 2 раза в день При аллергии на пенициллины: Левифлоксацин 750 мг 1 раз в сутки Моксифлоксацин 400 мг 1 раз в сутки Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки Клиндамицин 450 мг 3 раза в сутки внутрь	
			Оценка эффективности проводимой терапии через 48 часов	
			Эффективна	Неэффективна
			Продолжить проводимую терапию до достижения АЧН ≥0,5×10 ⁹ /л, отсутствия симптомов и сохранения нормальной температуры тела в течение 48 часов	Пациенты из группы низкого риска переводятся в группу промежуточного риска развития осложнений по шкале MASCC с системным применением антибактериальной терапии
Стартовая эмпирическая антимикробная терапия пациентов с ФН промежуточного, высокого и сверхвысокого рисков + сумма баллов по MASCC <21 (НО нетяжелое состояние, стабильная гемодинамика) + НЕТ колонизации кишечника/рта/мочи по результатам культуральных исследований + НЕТ в анамнезе инфекционных осложнений, вызванных MDR микроорганизмами				
Промежуточный риск, группа 2	Лимфома ХЛЛ ММ После аутоТГСК ПХТ с предполагаемой нейтропенией 4-й ст. от 7 до 10 дней		Цефепим [CEF] Цефепим [CEF] + амикацин [AMG] Цефтазидим [CAZ] + амикацин [AMG]	
Высокий риск, группа 3	ОЛ в период индукции и консолидации АА РТПХ с применением высоких доз ГК После аллоТГСК ПХТ с предполагаемой нейтропенией 4-й ст. более 10 дней		Пиперациллин/тазобактам [PIP/TAZ] Цефоперазон/сульбактам [CEF/SUL]	
Сверхвысокий риск, группа 4	После аллоТГСК: МДС и острые лейкозы вне ремиссии, неприживление – повторная аллоТГСК		Цефтазидим/авибактам [CEF/AVI]	
Оценка эффективности проводимой терапии: через 48 часов				
Эффективна	Неэффективна			
Продолжить проводимую терапию. Рассмотреть возможность отмены антибиотиков при сохранении нормальной температуры тела в течение более 48 часов и стабильном состоянии	При ухудшении состояния пациента или выделении резистентного (MRD, КРС+) патогена информировать: – врача-эпидемиолога; – врача – клинического фармаколога			

Окончание приложения

Стартовая эмпирическая антимикробная терапия пациентов с ФН промежуточного, высокого и сверхвысокого рисков + сумма баллов по MASCC <21 (тяжелое состояние) + наличие колонизации кишечника/рта/мочи по результатам культуральных исследований + наличие в анамнезе MDR			
Колонизация (кишечника, и/или рта, и/или мочи)			
Колонизатор, чувствительный к Carb.	Колонизатор, резистентный к Carb и KPC+		Колонизатор чувствителен только к новым β-лактамам
	Колонизатор, чувствительный к AMG	Колонизация MRD	
Карбапенем [Carb] (меропенем или имепенем), если известно только, что ESBL+	Карбапенем [Carb] + аминогликозид [AMG]	Карбапенем [Carb] + полимиксин [Pol], если известно KPC+	Цефтазидим/авибактам [CEF/AVI]
Мукозит, энтеропатия >2-й степени, подозрение на инфекцию мягких тканей / ЦВК → + ванкомицин [Vanco] или линезолид [Lzd] в случае колонизации VRE+ или непереносимости Vanco			
Оценка эффективности проводимой терапии: через 24 часа			
В случае сочетанной продукции KPC и/или OXA-48 + MBL (металло-β-лактамазы) показана комбинированная терапия цефтазидим/авибактам [CEF/ AVI] + азтреонам (вводятся одновременно через разные порты катетера или через различный венозный доступ)			
Эффективна	Апирексия + СРБ <50 мг/л + прокальцитонин <1 мкг/л	Лихорадка + СРБ <50 мг/л + прокальцитонин <1 мкг/л	Очаг инфекции не обнаружен + состояние пациента ухудшается
Продолжить проводимую терапию не менее 7 дней, из которых 4 дня нормальной температуры; наблюдение после отмены антибиотиков не менее 24–48 часов	Отмена [AMG], [Pol] и Гр(+)-активных препаратов, если пациент получал эти препараты в составе комбинированной терапии – карбапенем [Carb] в монорежиме ИЛИ сменяется на более узкий β-лактам ([PIP/TAZ] ИЛИ [CEF-SUL] ИЛИ цефтазидим/авибактам [CAZ/ AVI] в монорежиме)	Отмена [AMG], [Pol] и Гр(+)-активных препаратов, если пациент получал эти препараты в составе комбинированной терапии – карбапенем [Carb] в монорежиме	КОНСИЛИУМ



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.11.3.003>



Дубинина Ю.Н.¹✉, Саржевский В.О.², Мельниченко В.Я.², Мочкин Н.Е.²,
Самойлова А.А.², Богатырев В.С.², Федоренко Д.А.², Смирнова Е.Г.², Банникова А.Е.²

¹ Клиника «К+31 Запад», Москва, Россия

² Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Биомаркеры воспаления как предикторы инфекционных осложнений у пациентов с лимфомами после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Дубинина Ю.Н. – концептуализация, методология, исследование, курирование и контроль данных, анализ данных, программное обеспечение, визуализация, написание оригинального черновика; Саржевский В.О. – концептуализация, методология, исследование, анализ данных, программное обеспечение, редактирование оригинального черновика; Мельниченко В.Я. – исследование, рецензирование и редактирование; Мочкин Н.Е. – исследование, рецензирование и редактирование; Самойлова А.А., Богатырев В.С., Федоренко Д.А., Смирнова Е.Г., Банникова А.Е. – участие в исследовании.

Подана: 02.07.2025

Принята: 12.08.2025

Контакты: medicinemsc@gmail.com

Резюме

Введение. Высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) у пациентов со злокачественными лимфомами (ЗЛ) является современным эффективным методом лечения, направленным на достижение длительной ремиссии заболевания. При этом вероятность развития инфекционных осложнений (ИО) достигает 90%. Ранняя диагностика ИО после трансплантации позволяет избежать тяжелых осложнений и улучшить прогноз в этой группе пациентов. Оценка биомаркеров воспаления является перспективным подходом для ранней диагностики ИО после трансплантации, но в настоящее время отсутствуют четкие данные о том, какие из существующих биомаркеров обладают наибольшей чувствительностью и специфичностью для раннего прогноза ИО.

Цель. Определение возможности применения биомаркеров воспаления (С-реактивного белка, прокальцитонина и пресепсина) в качестве ранних предикторов развития ИО у пациентов со ЗЛ после ВДХТ с ауто-ТГСК.

Материалы и методы. 96 пациентов со ЗЛ получили ВДХТ с ауто-ТГСК в рамках исследования. В зависимости от развития ИО пациенты были разделены на 2 группы: группа пациентов с ИО и группа без ИО (контроль). Проводился анализ динамики С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (ПКТ) и пресепсина (ПСП) в Д+1 и Д+3 после инфузии стволовых клеток.

Результаты. Группу с ИО составили 74 (77%) пациента, группу контроля – 22 пациента (23%). Кондиционирование проводилось по протоколам CBV, BEAM, BeEAC (NCT03315520). Медиана развития лихорадки – 5 дней (1–10). ПКТ проявил себя как наиболее ранний предиктор ИО после трансплантации. ПКТ уже на Д+1 после инфузии ГСК был значимо выше в группе пациентов с ИО по сравнению с группой контроля (медианы показателя: 0,11 нг/мл против 0,08 нг/мл соответственно, $p=0,014$).

Рост ПКТ на Д+1 в 2 раза увеличивал риск развития лихорадки в 2,57 раза, при этом достижение порогового значения маркера 0,08 нг/мл повышало риски развития инфекционных осложнений практически в 5 раз. Чувствительность и специфичность ПКТ на Д+1 составили 80% и 55% соответственно. Несмотря на то что на Д+1 СРБ не продемонстрировал значимых различий между группами (медианы: 3,1 мг/мл в группе с ИО против 2 мг/мл в группе контроля, $p=0,13$), при пороговом значении маркера 4 мг/л на Д+1 он обладал достаточно высокой специфичностью – 91% (при чувствительности 46%). Полученные данные по динамике уровня ПСП на Д+1 не выявили значимых отличий между исследуемыми группами. Чувствительность и специфичность ПСП на Д+1 были 55% и 59% соответственно. Исследование уровней ПКТ, СРБ и ПСП на Д+3 увеличивало прогностическую значимость ПКТ и СРБ. Медианы ПКТ в группе ИО и группе контроля составили 0,13 нг/мл и 0,09 нг/мл соответственно ($p=0,006$), а медианы СРБ – 12,6 мг/мл и 2,4 мг/мл соответственно ($p=0,0001$). На Д+3 при пороговом значении ПКТ 0,11 нг/мл специфичность биомаркера достигала 80% (95% ДИ 0,56–0,94), чувствительность – 64% (95% ДИ 0,51–0,76). Специфичность СРБ на Д+3 при пороговом значении биомаркера 7,8 мг/л достигала 85% (95% ДИ 0,62–0,97), чувствительность – 69% (95% ДИ 0,56–0,80). ПСП на Д+3 демонстрировал худшие показатели. Не было получено статистически достоверной разницы по уровню маркера между группами (медианы: 232 пг/мл против 197,5 пг/мл, $p=0,12$), хотя при достижении концентрации биомаркера выше 229,5 пг/мл в Д+3 значимо увеличивались шансы развития ИО. При этом чувствительность и специфичность ПСП на Д+3 были 52% и 75% соответственно.

Заключение. Полученные в исследовании данные позволяют рассматривать ПКТ как наиболее ранний прогностический маркер ИО у пациентов со ЗЛ после ВДХТ с ауто-ТГСК. Сочетанное серийное измерение ПКТ и СРБ на Д+1 и Д+3 может быть рекомендовано для более точного раннего прогнозирования ИО. Роль ПСП у пациентов с лимфомами после ВДХТ с ауто-ТГСК остается до конца неясной и требует дальнейшего анализа.

Ключевые слова: высокодозная химиотерапия, трансплантация аутологичных кроветворных стволовых клеток, лимфома, биомаркеры воспаления, прокальцитонин, пресепсин, С-реактивный белок



Dubinina Yu.¹✉, Sarzhevskiy V.², Melnichenko V.², Mochkin N.², Samoylova A.², Bogatyrev V.², Fedorenko D.², Smirnova E.², Bannikova A.²

¹ "K+31 West", Moscow, Russia

² Pirogov National Medical Surgical Center, Moscow, Russia

Inflammatory Biomarkers as Infectious Complications Predictors in Lymphoma Patients after Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contributions: Dubinina Yu. – conceptualization, methodology, investigation, data curation and control, data analysis, software, visualization, original draft; Sarzhevskiy V. – conceptualization, methodology, investigation, data analysis, software, original draft editing; Melnichenko V. – research, review, editing; Mochkin N. – research, review, editing; Samoylova A., Bogatyrev V., Fedorenko D., Smirnova E., Bannikova A. – participation in the study.

Submitted: 02.07.2025

Accepted: 12.08.2025

Contacts: medicinemsc@gmail.com

Abstract

Introduction. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation (HDCT/ASCT) in patients with malignant lymphomas is aimed at achieving long-term remission, but with a high probability (~90%) it can be complicated by the infectious complications (IC) development. Early diagnosis of IC after transplantation allows avoiding severe complications and improving the prognosis in this group of patients. Evaluation of inflammatory biomarkers is a promising approach for the early diagnosis of IC after transplantation, but there are no clear data on which of the existing biomarkers have the highest sensitivity and specificity for the early prognosis of IC.

Purpose. To determine the possibility of inflammatory biomarkers (C-reactive protein, procalcitonin and presepsin) as early predictors of IC in lymphoma patients after HDCT/auto-HSCT.

Materials and methods. 96 lymphoma patients received HDCT/auto-HSCT. Depending on the development of IC, patients were divided into 2 groups: a group of patients with IC and a group without IC (control group). The dynamics of C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) and presepsin (PSP) were analyzed on D+1 and D+3 after stem cell infusion.

Results. 74 patients (77%) were included in the group with IC, 22 (23%) – in the control group. Conditioning regimens were CBV, BEAM, BeEAC protocols (NCT03315520). The median fever development was 5 days (1–10). PCT was the earliest predictor of IC after transplantation. PCT was significantly higher on D+1 after infusion in the group of patients with IC compared to the control group (median values: 0.11 ng/ml vs 0.08 ng/ml, respectively, $p=0.014$). A 2-fold increase in PCT level on D+1 increased the risk of fever development by 2.57 times, while reaching the marker threshold value of 0.08 ng/ml increased the risks of infectious complications fivefold. The sensitivity and specificity of PCT on D+1 were 80% and 55%, respectively. Despite the fact that on D+1 CRP did not demonstrate significant differences between two groups (medians: 3.1 mg/ml in the group with IC vs 2 mg/ml in the control group, $p=0.13$), at the marker threshold value of 4 mg/l on D+1 it had a high specificity – 91% (with a sensitivity of 46%). The obtained data

on the dynamics of the PSP level on D+1 did not reveal significant differences between the groups. The sensitivity and specificity of PSP on D+1 were 55% and 59%, respectively. The study of PCT, CRP and PSP levels on D+3 increased the prognostic significance of PCT and CRP. The medians of PCT in the group with IC and the control group were 0.13 ng/ml and 0.09 ng/ml, respectively ($p=0.006$), and the medians of CRP were 12.6 mg/ml and 2.4 mg/ml, respectively ($p=0.0001$). On D+3, with a PCT cutoff value of 0.11 ng/ml, the specificity was 80% (95% CI 0.56–0.94), the sensitivity was 64% (95% CI 0.51–0.76). The specificity of CRP on D+3 with a biomarker cutoff value of 7.8 mg/l reached 85% (95% CI 0.62–0.97), the sensitivity was 69% (95% CI 0.56–0.80). PSP on D+3 demonstrated the worst indicators. No statistically significant difference in the marker level was obtained between the groups (medians: 232 pg/ml vs 197.5 pg/ml, $p=0.12$), although when the biomarker level reached above 229.5 pg/ml on D+3, the chances of developing IC significantly increased. At the same time, the sensitivity and specificity of PSP on D+3 were 52% and 75%, respectively.

Conclusion. PCT is considered to be the earliest prognostic biomarker of IC in lymphoma patients after HDCT/auto-HSCT. Combined serial measurement of PCT and CRP on D+1 and D+3 can be recommended for more accurate early prediction of IC. The role of PSP in patients with lymphomas after HDCT/auto-HSCT remains unclear and requires further analysis.

Keywords: high-dose chemotherapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation, lymphoma, inflammatory biomarkers, procalcitonin, presepsin, C-reactive protein

■ ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные лимфомы (ЗЛ) представляют собой гетерогенную группу заболеваний, одним из методов лечения которых является высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ с ауто-ТГСК). Данная терапевтическая стратегия существенно повышает шансы пациентов на длительную ремиссию, однако сопряжена с высоким риском осложнений, в первую очередь инфекционных. ВДХТ приводит к нейтропении тяжелой степени, а наличие дополнительных факторов риска повышает вероятность развития инфекционных осложнений (ИО) до 90% случаев [1, 2].

Бактериемия с развитием сепсиса становится одной из основных причин смертности пациентов после ТГСК и требует своевременной диагностики и адекватной антибактериальной терапии [3]. В зависимости от схемы кондиционирования для проведения трансплантации и продолжительности нейтропении частота бактериемии варьирует в диапазоне 20–40% у реципиентов как аллогенных, так и аутологичных ГСК [4, 5].

Большое число исследований указывает на неблагоприятное влияние антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, поскольку именно эта группа пациентов особенно восприимчива к инфекциям из-за синергического эффекта заболевания и иммуносупрессии, вызываемой лечением [6]. У пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями сепсис встречается в 15 раз чаще, чем у пациентов с солидными опухолями, из-за миелосупрессии, вызванной химиотерапией, и гуморального иммунодефицита, что, в свою очередь, увеличивает затраты на лечение почти в 2 раза в сравнении с пациентами без сепсиса или других ИО [7].



Биомаркеры воспаления, такие как С-реактивный белок (СРБ) и прокальцитонин (ПКТ), могут применяться для выявления и прогнозирования фебрильной нейтропении (ФН) у пациентов после ТГСК [8].

Традиционно С-реактивный белок является одним из неспецифичных маркеров воспаления, который используется в диагностике инфекции в группе онкогематологических пациентов с нейтропенией [9–14]. Предполагается, что СРБ может влиять на принятие решений, связанных с диагностикой и возможным началом лечения [15]. Также существует предположение, что высокие уровни СРБ связаны с сепсисом и микробиологически подтвержденными инфекциями у пациентов с ФН [16, 17]. Однако ряд других исследований доказывает, что СРБ не специфичен и, следовательно, является плохим диагностическим маркером инфекции у пациентов с ФН: высокие уровни маркера могут быть связаны как с инфекцией, так и с синдромом приживления трансплантата (engraftment syndrome) [11, 18], а чувствительность метода при высоких пороговых уровнях маркера (165 мг/л) составляет лишь 40% [10].

Для прогнозирования бактериемии у пациентов с ФН ПКТ демонстрирует показатели теста с более высокой точностью, чем СРБ [18]. В ретроспективном когортном исследовании было доказано, что положительный ПКТ у пациентов с нейтропенией является предиктором ИО, перевода в отделение интенсивной терапии, смерти [19]. Бактериемия характеризовалась более высокими уровнями ПКТ и СРБ в сравнении с другими инфекционными событиями вне зависимости от уровня нейтрофилов, однако анализ группы пациентов в агранулоцитозе показал, что только ПКТ способен «отличать» бактериемию от других причин ФН [19].

ПКТ также может рассматриваться в рамках биомаркер-адаптированного подхода по раннему прекращению эмпирической антибактериальной терапии (АБТ) [20]. Однако исследования, использующие ПКТ для прекращения АБТ у пациентов с персистирующей лихорадкой из-за потенциальной другой причины (например, злокачественное новообразование, синдром приживления трансплантата), отсутствуют.

Последние годы внимание клиницистов и исследователей привлекает пресепсин (ПСП). Этот биомаркер может рассматриваться как потенциальный инструмент в ранней диагностике бактериемии у пациентов с лимфомами в условиях ФН, хотя спорным вопросом остается возможность быстрого реагирования ПСП на инфекцию в условиях агранулоцитоза [21, 22]. Моноциты и макрофаги, которые экспрессируют ПСП, активируются в состоянии цитокинового шторма или в фазе восстановления после миелоаблативного лечения. У пациентов с нейтропенией гранулоциты и моноциты отсутствуют вовсе. Поскольку меньшее количество моноцитов снижает вероятность фагоцитирования любых патогенов, это может привести к подавлению высвобождения ПСП, и, следовательно, у пациентов с нейтропенией, у которых была инфекция, могут быть такие же уровни ПСП, как и у неинфицированных пациентов [11].

Однако опубликованные исследования показали, что концентрация ПСП выше у пациентов с микробиологически подтвержденными инфекциями по сравнению с пациентами с ФН и стерильными посевами крови. ПСП продемонстрировал, что может применяться в ранней диагностике ИО, достигая высоких значений чувствительности (71,4–75%) и специфичности (86,7–100%), особенно у пациентов с грам-отрицательной флорой в посевах крови [10, 23]. ПСП снижается при успешном лечении, что может сделать его полезным инструментом для оценки ответа на терапию

и возможной деэскалации АБТ. Дополнительно ПСП может быть полезным маркером в прогнозировании неблагоприятных исходов у пациентов с ФН. В частности, повышение его уровня через 48 часов после начала лихорадки коррелировало с развитием септического шока [24].

Таким образом, возникает особый интерес к биомаркер-адаптированному подходу. Однако ни один из представленных или описанных в литературе биомаркеров в настоящее время не может быть включен в стандарты обследования пациентов после ВДХТ с ауто-ТГСК. Серийный мониторинг нескольких биомаркеров может способствовать более точной и своевременной диагностике ИО, оценке эффективности АБТ и оптимизации стратегии лечения. Необходимы дополнительные исследования для определения оптимальных пороговых значений и алгоритмов применения биомаркеров воспаления в данной популяции пациентов.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение возможности применения биомаркеров воспаления (С-реактивного белка, прокальцитонина и пресепсина) в качестве предикторов развития инфекционных осложнений у пациентов со злокачественными лимфомами после высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С апреля 2015 г. по ноябрь 2016 г. 96 пациентов со злокачественными лимфомами были включены в одноцентровое проспективное наблюдательное исследование в ФГБУ НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Основными критериями включения в исследование являлись наличие лимфопролиферативного заболевания и необходимость проведения ауто-ТГСК.

46 пациентов в исследовании были мужчины, 50 – женщины. Медиана возраста пациентов составила 35 лет (18–65). Среди включенных лиц преобладали пациенты с лимфомой Ходжкина (61 пациент). У 35 пациентов были диагностированы неходжкинские лимфомы, представленные преимущественно В-клеточными лимфомами (28 пациентов). У 40 (41,67%) пациентов трансплантация проводилась в полной ремиссии, у 46 (47,92%) – в частичной ремиссии, у остальных (10,41%) – в стабилизации.

В зависимости от развития фебрильной нейтропении в ранний посттрансплантационный период пациенты были разделены на 2 группы: группа пациентов с ИО и группа контроля, у пациентов которой не было ИО в раннем периоде после инфузии стволовых клеток.

Всем пациентам проводился анализ биохимических маркеров воспаления – СРБ, ПКТ и ПСП – на Д+1, Д+3 и Д+7 после инфузии аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.

Для группы пациентов с ИО оценка биомаркеров проводилась также в дополнительные точки исследования: дебют лихорадки, через 6 часов после дебюта лихорадки, на второй, третий и четвертый дни. Такое частое измерение позволяло отслеживать динамику биомаркеров от начала эмпирической антибактериальной терапии. Критериями эффективности проводимой антибиотикотерапии являлись снижение температуры тела и отсутствие клинико-лабораторных и рентгенологических признаков инфекции. При сохранении лихорадки, а также появлении или ухудшении



рентгенологической картины проводимая антибактериальная терапия требовала смены схемы лечения или ее эскалации.

Статистический анализ и визуализация полученных данных осуществлялись с использованием среды для статистических вычислений R 4.5.0 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В группу пациентов с ИО вошли 74 (77%) пациента, в группу контроля – 22 (23%). Схемы кондиционирования были представлены протоколами CBV, BEAM, BeEAC (NCT03315520). У двоих пациентов режимы кондиционирования были модифицированы в связи с ранее зарегистрированными аллергическими нежелательными реакциями на препараты, входящие в состав схемы. В обеих группах у пациентов развивались нежелательные явления в виде мукозитов ротовой полости и желудочно-кишечного тракта, представленные энтеропатией (диареей). Характеристики группы с ИО и группы контроля представлены в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика пациентов группы инфекционных осложнений и группы контроля

Table 1

Characteristics of patients in the infectious complications group and the control group

Характеристика	Группа контроля (n=22)	Группа инфекционных осложнений (n=74)
Пол: – мужчины – женщины	6 (27,3%) 16 (72,7%)	40 (54%) 34 (46%)
Возраст (лет)	32 (19–56)	34 (18–65)
Диагноз: – лимфома Ходжкина – неходжкинские лимфомы	16 (72,7%) 6 (27,3%)	45 (60,8%) 29 (39,2%)
Время от начала заболевания до ауто-ТГСК (мес.)	23,5 (7–165)	20,5 (7–131)
Число предшествующих линий терапии	3 (1–6)	3 (1–9)
Лучевая терапия до ауто-ТГСК: – да – нет	11 (50%) 11 (50%)	36 (48,6%) 38 (51,4%)
Статус ответа перед ауто-ТГСК: – полная ремиссия – частичная ремиссия – стабилизация	10 (45,4%) 8 (36,4%) 4 (18,2%)	30 (40,5%) 38 (51,4%) 6 (8,1%)
Схема мобилизации ГСК: – Г-КСФ – циклофосфамид – этопозид – ВДХТ+Г-КСФ – Г-КСФ+плериксафор – комбинированный метод	12 (54,5%) 1 (4,6%) – 6 (27,3%) 3 (13,6%) –	33 (44,6%) 8 (10,8%) 13 (17,6%) 12 (16,2%) 7 (9,5%) 1 (1,3%)
Число трансплантированных CD34+ ($\times 10^6/\text{кг}$)	2,8 (0,6–9,3)	2 (0,78–8,1)
Режим кондиционирования: – CBV – BEAM – BeEAC – другой	12 (54,5%) – 9 (40,9%) 1 (4,6%)	24 (32,4%) 1 (1,3%) 48 (64,9%) 1 (1,3%)

Окончание таблицы 1

Характеристика	Группа контроля (n=22)	Группа инфекционных осложнений (n=74)
Длительность агранулоцитоза, дни, медиана (диапазон)	7,5 (3–11)	8 (5–10)
Мукозит ротовой полости:		
– нет	9 (40,9%)	31 (41,9%)
– 1-я степень	8 (36,4%)	18 (24,3%)
– 2-я степень	5 (22,7%)	20 (27%)
– 3-я степень	–	4 (5,5%)
– 4-я степень	–	1 (1,3%)
Мукозит ЖКТ:		
– нет	17 (77,4%)	47 (63,5%)
– 1-я степень	1 (4,6%)	14 (18,9%)
– 2-я степень	2 (9%)	5 (6,8%)
– 3-я степень	2 (9%)	8 (10,8%)
– 4-я степень	–	–
Инфекционные осложнения:		
– фебрильная нейтропения со стерильными посевами	–	55 (74,4%)
– грамположительные микроорганизмы	–	12 (16,2%)
– грамотрицательные микроорганизмы	–	4 (5,5%)
– полимикробная флора	–	1 (1,3%)
– грибковая инфекция	–	1 (1,3%)
– грипп	–	1 (1,3%)
Длительность госпитализации, дни, медиана (диапазон)	21 (17–32)	22,5 (19–41)

Примечание: Г-КСФ – гранулоцитарные колониестимулирующие факторы.

Исследование маркеров воспаления продемонстрировало следующие результаты. На Д+1 медиана ПСП в группе с ИО достигла 179 пг/мл (140,2–267), а в группе контроля – 163,5 пг/мл (117,2–261). На Д+3 в обеих группах отмечался рост уровня маркера, однако статистически значимых различий между группой с ИО и группой контроля ни в одну из плановых точек анализа не получено (табл. 2). СРБ на Д+1 также значимых различий не показал. Однако в Д+3 в группе пациентов с ИО маркер был значимо выше, чем в группе контроля, что являлось статистически значимым: 12,6 мг/л и 2,4 мг/л ($p<0,001$).

Таблица 2
Результаты сравнительного анализа концентрации биомаркеров воспаления в зависимости от развития инфекционных осложнений в Д+1 и Д+3
Table 2
Results of comparative analysis of the concentration of inflammation biomarkers depending on the development of infectious complications in D+1 and D+3

Точка анализа	Маркер	Значения маркера, медиана (диапазон) в группе контроля (n=22)	Значения маркера, медиана (диапазон) в группе инфекционных осложнений (n=74)	p
Д+1	ПСП (пг/мл)	163,5 (117,2; 261)	179 (140,2; 267)	0,472
	ПКТ (нг/мл)	0,08 (0,06; 0,12)	0,11 (0,08; 0,16)	0,014
	СРБ (мг/л)	2 (1,2; 3,5)	3,1 (1; 8,6)	0,136
Д+3	ПСП (пг/мл)	197,5 (138; 234)	232 (161,5; 352,8)	0,12
	ПКТ (нг/мл)	0,09 (0,07; 0,11)	0,13 (0,09; 0,2)	0,006
	СРБ (мг/л)	2,4 (0,9; 6,5)	12,6 (6,5; 27,6)	<0,001



Медиана ПКТ в группе контроля на Д+1 достигла 0,08 нг/мл (0,06–0,12). Примерно на таком же уровне маркер остался и на Д+3 – 0,09 нг/мл (0,07–0,11). В группе с ИО ПКТ изначально, с Д+1, достигал значения выше, чем в группе контроля, практически в 2 раза в каждой из точек исследования, демонстрируя значимые различия между двумя группами.

Для каждого биомаркера были рассчитаны значения отношения шансов (ОШ), отражающие вероятность увеличения риска инфекционных осложнений при двукратном повышении концентрации маркера, а также рассчитана диагностическая точность, выраженная через площадь под ROC-кривой (табл. 3).

Таблица 3
Результаты анализа ассоциации концентрации биомаркеров воспаления с шансами развития инфекционных осложнений
Table 3
Results of the analysis of the association of the concentration of inflammation biomarkers with the chances of developing infectious complications

Точка анализа	Маркер	ОШ*	95% ДИ	p	AUC	95% ДИ
Д+1	ПСП (нг/мл)	1,29	0,77; 2,22	0,327	0,55	0,41; 0,69
	ПКТ (нг/мл)	2,57	1,29; 5,69	0,011	0,68	0,54; 0,82
	СРБ (мг/л)	1,2	0,93; 1,57	0,176	0,59	0,47; 0,71
Д+3	ПСП (нг/мл)	1,38	0,79; 2,56	0,275	0,62	0,47; 0,76
	ПКТ (нг/мл)	2,46	1,25; 5,42	0,015	0,69	0,56; 0,83
	СРБ (мг/л)	1,52	1,2; 1,98	0,001	0,78	0,66; 0,89

Примечание: * отношения шансов представлены для повышения уровня соответствующего маркера в 2 раза.

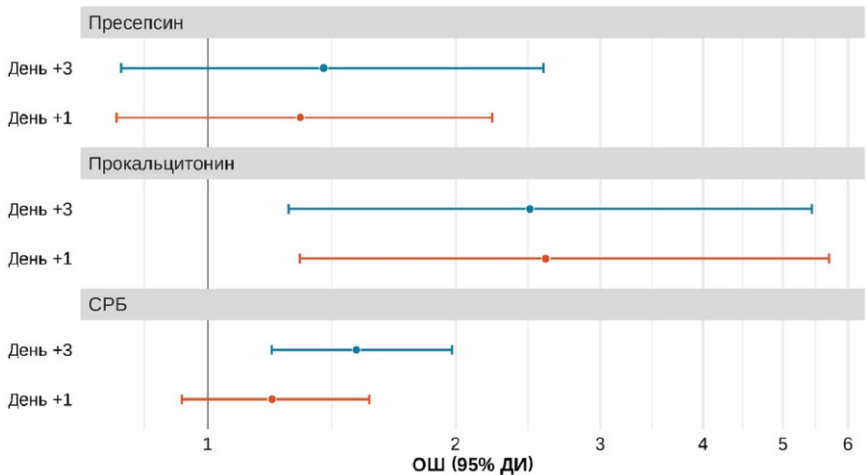


Рис. 1. Результаты анализа ассоциации уровня биомаркеров воспаления с шансами развития инфекционных осложнений (ОШ представлены для повышения уровня соответствующего маркера в 2 раза)
Fig. 1. Results of the analysis of the association of the level of inflammation biomarkers with the odds of developing infectious complications (ORs are presented for a 2-fold increase in the level of the corresponding marker)

На Д+1 достоверная ассоциация с риском развития ИО выявлена только для ПКТ: ОШ=2,57 (95% ДИ 1,29–5,69; $p=0,011$), AUC=0,68 (95% ДИ 0,54–0,82).

На Д+3 достоверную прогностическую значимость сохраняют два биомаркера. Рост ПКТ в 2 раза ассоциировался с шансами развития лихорадки в 2,46 раза (95% ДИ 1,25–5,42; $p=0,015$), AUC=0,69 (95% ДИ 0,56–0,83). Также двукратное повышение уровня СРБ повышало вероятность развития ИО в 1,52 раза (95% ДИ 1,2–1,98; $p=0,001$). Для СРБ отмечалась наибольшая прогностическая ценность на этом этапе (AUC=0,78).

ПСП на обоих этапах не продемонстрировал статистически значимой ассоциации с риском развития ИО (рис. 1).

На Д+1 ПКТ продемонстрировал наилучшее соотношение чувствительности (0,80; 95% ДИ 0,69–0,88) и специфичности (0,55; 95% ДИ 0,32–0,76) (табл. 4). Также была отмечена статистически значимая ассоциация с развитием инфекций при достижении порогового значения 0,08 нг/мл: вероятность ИО увеличивалась практически в 5 раз ($p=0,003$).

При достижении порогового уровня СРБ 4 мг/л в Д+1 показатель специфичности составлял 0,91 (95% ДИ 0,71–0,99), однако чувствительность маркера была достаточно скромной – 0,46 (95% ДИ 0,34–0,58). Такой уровень биомаркера значимо увеличивал вероятность развития ИО – в 8,5 раза (95% ДИ 1,85–39) ($p=0,001$).

ПСП продемонстрировал низкие значения чувствительности и специфичности на Д+1. При пороговом значении биомаркера 172,5 пг/мл чувствительность составила 0,55 (95% ДИ 0,43–0,67), специфичность – 0,59 (95% ДИ 0,36–0,79). Вероятность развития лихорадки при данном значении увеличилась менее чем в 2 раза ($p=0,246$).

На Д+3 ПКТ и СРБ сохраняли высокую прогностическую значимость (рис. 2). При пороговом значении ПКТ 0,11 нг/мл специфичность биомаркера достигала 0,8 (95% ДИ 0,56–0,94). Однако снижалась чувствительность – 0,64 (95% ДИ 0,51–0,76). Вероятность развития лихорадки при данном пороговом значении ПКТ увеличивалась в 7,13 раза (95% ДИ 2,13–23,9) ($p<0,001$).

Таблица 4
Анализ пороговых значений биомаркеров воспаления в качестве предикторов развития инфекционных осложнений
Table 4
Analysis of threshold values of inflammation biomarkers as predictors of infectious complications

Точка анализа	Маркер	Пороговое значение маркера	Чувствительность		Специфичность		Отношение шансов		
			Se	95% ДИ	Sp	95% ДИ	ОШ	95% ДИ	p
Д+1	ПСП (нг/мл)	172,5	0,55	0,43–0,67	0,59	0,36–0,79	1,79	0,68–4,71	0,246
	ПКТ (нг/мл)	0,08	0,8	0,69–0,88	0,55	0,32–0,76	4,72	1,71–13	0,003
	СРБ (мг/л)	4	0,46	0,34–0,58	0,91	0,71–0,99	8,5	1,85–39	0,001
Д+3	ПСП (нг/мл)	229,5	0,52	0,39–0,64	0,75	0,51–0,91	3,19	1,04–9,83	0,041
	ПКТ (нг/мл)	0,11	0,64	0,51–0,76	0,8	0,56–0,94	7,13	2,13–23,9	<0,001
	СРБ (мг/л)	7,8	0,69	0,56–0,8	0,85	0,62–0,97	12,5	3,28–47,4	<0,001

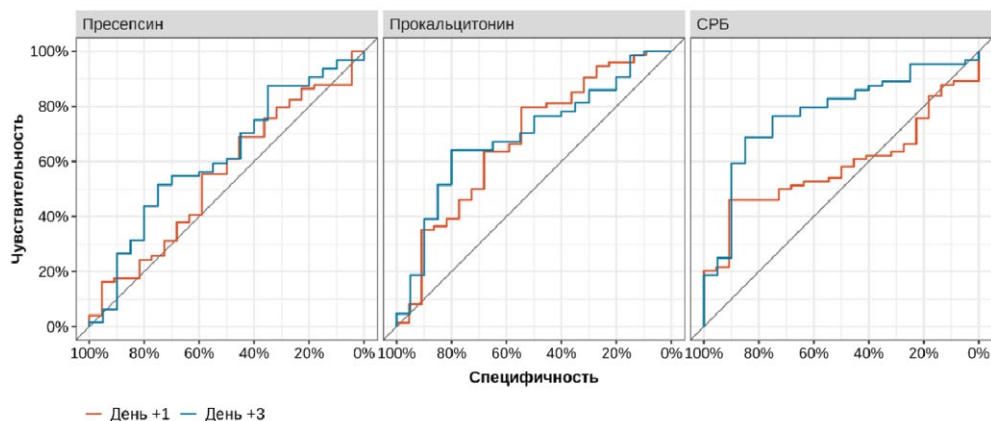


Рис. 2. ROC-кривые для концентрации биомаркеров воспаления в качестве предикторов развития инфекционных осложнений

Fig. 2. ROC curves for the concentration of inflammation biomarkers as predictors of the development of infectious complications

Чувствительность СРБ повышалась на Д+3 и при пороговом значении биомаркера 7,8 мг/л достигала 0,69 (95% ДИ 0,56–0,80). Специфичность СРБ сохранялась на высоком уровне – 0,85 (95% ДИ 0,62–0,97). Данное пороговое значение СРБ ассоциировалось с увеличением риска развития ИО в 12,5 раза (95% ДИ 3,28–47,4) ($p < 0,001$).

На Д+3 повышение ПСП достигало статистической значимости в отношении риска развития инфекции, хотя его чувствительность и специфичность несколько ниже, чем у ПКТ и СРБ. При пороговом значении ПСП 229,5 пг/мл чувствительность составила 0,52 (95% ДИ 0,39–0,64), специфичность – 0,75 (95% ДИ 0,51–0,91). Концентрация биомаркера выше 229,5 пг/мл в Д+3 статистически значимо увеличивала риски развития ИО в 3,19 раза (95% ДИ 1,04–9,83) ($p = 0,041$).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты данного проспективного одноцентрового исследования подтвердили разную прогностическую ценность 3 наиболее часто изучаемых биомаркеров воспаления – прокальцитонина, С-реактивного белка и пресепсина – у пациентов со злокачественными лимфомами после ВДХТ с ауто-ТГСК [10, 11, 14, 18, 19]. Особенностью нашего исследования является достаточно однородная по клиническим параметрам группа пациентов.

В нашей когорте пациентов с лимфомами только ПКТ проявил себя как наиболее ранний предиктор ИО после трансплантации. ПКТ уже на Д+1 после инфузии ГСК был значимо выше в группе пациентов с ИО по сравнению с группой контроля, а рост маркера в 2 раза увеличивал риск развития лихорадки в 2,57 раза. При этом достижение порогового значения маркера 0,08 нг/мл повышало риски развития ИО практически в 5 раз.

Несмотря на то что на Д+1 СРБ не продемонстрировал значимых различий между группами, при пороговом значении маркера 4 мг/л на Д+1 он обладал достаточно высокой специфичностью – 91%. Данные результаты позволяют предполагать,

что совместная оценка СРБ и ПКТ в Д+1 может давать наиболее достоверную информацию о риске ИО.

Полученные в нашем исследовании данные по динамике уровня ПСП не позволяют сделать вывод о том, что этот маркер может быть ранним предиктором ИО в ближайшие дни после трансплантации (не получено значимых отличий на Д+1 между исследуемыми группами).

Исследование уровней ПКТ, СРБ и ПСП через несколько дней после трансплантации (в частности, на Д+3) увеличивает прогностическую значимость маркеров. С практической точки зрения это важно, потому что в эти дни глубина нейтропении нарастает и, соответственно, увеличивается риск ИО, которые можно диагностировать, используя в том числе и маркеры воспаления. По полученным нами данным, в этот период наибольшую прогностическую значимость демонстрируют ПКТ и СРБ. ПСП демонстрирует худшие показатели, хотя при достижении концентрации биомаркера выше 229,5 пг/мл в Д+3 значимо увеличиваются риски развития ИО.

Полученные в нашем исследовании результаты в целом сопоставимы с данными литературы, в которых было показано, что диагностическая точность ПКТ связана с ранним повышением уровня маркера в сравнении с СРБ у пациентов с нейтропенией [8, 11, 18, 19]. Пороговые значения ПКТ в нашей работе (0,08 нг/мл в Д+1 и 0,11 нг/мл в Д+3) были ниже пороговых значений, предложенных Knoll и Stoma для ранней диагностики бактериемии после ауто-ТГСК [10, 18]. Повышение СРБ в более поздние сроки может подтверждать его ограниченное применение в условиях агранулоцитоза [10, 12]. Более низкая прогностическая ценность ПСП в нашем исследовании может подтверждать гипотезу о взаимосвязи уровня лейкоцитов крови с концентрацией маркера (подавление высвобождения ПСП при агранулоцитозе). Хотя проведенные исследования говорят об обратном [10, 23].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты выполненного нами анализа могут иметь практическую ценность. Следует рекомендовать включение ПКТ и СРБ в стандартный панельный анализ пациентов с лимфомами после трансплантации на Д+1 и Д+3. Сочетанное измерение данных параметров может выявить пациентов с высоким риском инфекции еще до появления лихорадки и позволит избежать развития тяжелых инфекционных осложнений.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nucci M., Anaissie E. Infections after High-Dose Chemotherapy and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Infections in Hematology*. 2014 Nov; 27:49–61. doi: 10.1007/978-3-662-44000-1_4
2. Christopeit M., Schmidt-Hieber M., Sprute R., et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of infections in patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell transplantation. 2020 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2021;100:321–336. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04297-8>
3. Poutsika D.D., Price L.L., Ucuzian A., et al. Blood stream infection after hematopoietic stem cell transplantation is associated with increased mortality. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40:63–70.
4. Wang C.H., Chang F.Y., Chao T.Y., et al. Characteristics comparisons of bacteremia in allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplant recipients with levofloxacin prophylaxis and influence on resistant bacteria emergence. *J Microbiol Immunol Infect*. 2018;51:123–31.
5. Piñana J.L., Montesinos P., Martino R., et al. Incidence, risk factors, and outcome of bacteremia following autologous hematopoietic stem cell transplantation in 720 adult patients. *Ann Hematol*. 2014;93:299–307.
6. Sallah Y.H., Bratti V.F., Rafinejad-Farahani B., et al. Antimicrobial resistance in patients with haematological malignancies: a scoping review. *Lancet Oncol*. 2025 May;26(5):e242–e252. doi: 10.1016/S1470-2045(25)00079-8



7. Tew M., Dalziel K., Thursky K., et al. Excess cost of care associated with sepsis in cancer patients: results from a population-based case-control matched cohort. *PLoS One*. 2021;16:e0255107.
8. Sandherr M., Stemler J., Schalk E., et al. 2024 update of the AGIHO guideline on diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients with solid tumours and hematological malignancies. *Lancet Reg Health Eur*. 2025 Jan 31;51:101214. doi: 10.1016/j.lanepe.2025.101214
9. Rintala E., Irjala K., Nikoskelainen J. Value of measurement of C-reactive protein in febrile patients with hematological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1992 Nov;11(11):973–8. doi: 10.1007/BF01967785
10. Stoma I., Karpov I., Uss A., et al. Diagnostic value of sepsis biomarkers in hematopoietic stem cell transplant recipients in a condition of high prevalence of gram-negative pathogens. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2017 Mar;10(1):15–21. doi: 10.1016/j.hemonc.2016.09.002
11. Ebihara Y., Kobayashi K., Ishida A., et al. Diagnostic performance of procalcitonin, presepsin, and C-reactive protein in patients with hematological malignancies. *J Clin Lab Anal*. 2017 Nov;31(6):e22147. doi: 10.1002/jcla.22147
12. Povoia, Pedro & Souza-Dantas, Vicente & Soares, Marcio & Salluh, Jorge. (2011). C-reactive protein in critically ill cancer patients with sepsis: Influence of neutropenia. *Critical care (London, England)*. 15. R129. 10.1186/cc10242
13. de Oliveira V.M., Moraes R.B., Stein A.T., et al. Accuracy of C-Reactive protein as a bacterial infection marker in critically immunosuppressed patients: A systematic review and meta-analysis. *J. Crit Care*. 2017;42:129–137.
14. Ram R., Yeshurun M., Farbmán L., et al. Elevation of CRP precedes clinical suspicion of bloodstream infections in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *J. Infect*. 2013;3(67):194–198.
15. Moon J.M., Chun B.J. Predicting the complicated neutropenic fever in the emergency department. *Emerg Med J*. 2009;26:802–806.
16. Kollu V., Mott S.L., Khan R., et al. C-reactive Protein Monitoring Can Predict Neutropenic Fever during Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *Blood*. 2017;130 (Suppl. 1):5529. doi: 10.1182/blood.V130.Suppl_1.5529.5529
17. Shimony S., Rozovski U., Sudry N., et al. Early detection of infectious complications during induction therapy for acute leukemia with serial C-reactive protein biomarker assessment. *Leuk Lymphoma*. 2020 Nov;11(61):2708–2713. doi: 10.1080/10428194.2020.1779253
18. Knoll B.M., Ahmed J., Karass M., et al. Procalcitonin as a biomarker to differentiate bacterial infections from engraftment syndrome following autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Am. J. Hematol*. 2019;94(3): e74–e76. doi: 10.1002/ajh.25378
19. Yang M., Choi S.J., Lee J., et al. Serum procalcitonin as an independent diagnostic markers of bacteremia in febrile patients with hematologic malignancies. *PLoS One*. 2019 Dec 10;14(12):e0225765. doi: 10.1371/journal.pone.0225765
20. Haddad H.E., Chaftari A.M., Hachem R., et al. Procalcitonin guiding antimicrobial therapy duration in febrile cancer patients with documented infection or neutropenia. *Sci Rep*. 2018;8(1):1099.
21. Koizumi Y., Shimizu K., Shigeta M., et al. Plasma presepsin level is an early diagnostic marker of severe febrile neutropenia in hematologic malignancy patients. *BMC Infect Dis*. 2017;17:27. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-2116-8>
22. Baraka A., Zakaria M. Presepsin as a diagnostic marker of bacterial infections in febrile neutropenic pediatric patients with hematological malignancies. *Int J Hematol*. 2018 Aug;108(2):184–191. doi: 10.1007/s12185-018-2447-x
23. Ebisawa K., Koya J., Nakazaki K., et al. Usefulness of presepsin for early detection of infections in patients with hematologic disorders. *Clin Chim Acta*. 2018 Nov;486:374–380. doi: 10.1016/j.cca.2018.08.032
24. Cerasi S., Leardini D., Lisanti N., et al. The role of presepsin in pediatric patients with oncological and hematological diseases experiencing febrile neutropenia. *Sci Rep*. 2023;13:6464. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-33094-2>



Потапенко В.Г.¹✉, Забутова Ю.В.¹, Завьялова А.Ю.¹, Карягина Е.В.², Котова Н.А.¹, Козыро В.В.¹, Медведева Н.В.¹, Небелицкая О.В.¹, Рябчикова В.В.¹, Самородова И.А.¹, Серков А.В.¹, Скорюкова К.А.¹, Федоренко Т.В.¹, Мазуров В.И.³

¹ Городская клиническая больница № 31, Санкт-Петербург, Россия

² Городская больница № 15, Санкт-Петербург, Россия

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

Течение диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы, осложненной вторичным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом. Исследование «случай – контроль»

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн – Потапенко В.Г.; сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи – все авторы.

Подана: 04.06.2025

Принята: 12.08.2025

Контакты: potapenko.vsevolod@mail.ru

Резюме

Введение. Гемофагоцитарный синдром (ГФС) – реакция тяжелого, но неэффективного воспаления. ГФС подразделяется на первичный и вторичный ГФС (ВГФС). Агрессивные лимфомы относятся к частым причинам ВГФС у взрослых.

Цель. Выявить клинические и лабораторные особенности течения диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), осложненной вторичным гемофагоцитарным синдромом.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов с ДВККЛ, осложненной ВГФС. У всех пациентов на момент включения в исследование присутствовало активное течение лимфомы. Для выявления особенностей сформирована группа контроля пациентов с ДВККЛ без ВГФС в соотношении 1 : 2, сбалансированных по возрасту, стадии и проводимой терапии. В группу ДВККЛ-ВГФС включено 5 мужчин и 10 женщин, медиана возраста 64 (19–79) года. В группу контроля вошло 30 пациентов с ДВККЛ без ВГФС, 10 мужчин и 20 женщин с медианой возраста 63,5 (31–85) года. Количество пациентов с дебютом в группе контроля и ДВККЛ-ВГФС составило 20 и 10 человек (66,6%) соответственно.

Результаты. У пациентов с ДВККЛ-ВГФС выявлено меньшее нодальное распространение: моды 1 (0–5) и 5 (0–7) зон ($p=0,016$). Общая выживаемость в группе ДВККЛ-ВГФС по сравнению с контрольной была меньше: 13,3% и 50% ($p=0,023$).

Заключение. При ДВККЛ и ВГФС число вовлеченных нодальных зон меньше и общая выживаемость короче. Экстралимфатическое поражение, баллы международного прогностического индекса, частота ответа на противоопухолевое лечение и выживаемость без прогрессирования аналогичны группе контроля.



Ключевые слова: гемофагоцитарный синдром, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, ферритин, диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, ДВКЛ, ГЛГ, этопозид

Potapenko V.¹✉, Zabutova Y.¹, Zavyalova A.¹, Karyagina E.², Kotova N.¹, Kozyro V.¹, Medvedeva N.¹, Nebelitskaya O.¹, Ryabchikova V.¹, Samorodova I.¹, Serkov A.¹, Skoryukova K.¹, Fedorenko T.¹, Mazurov V.³

¹ Municipal Clinical Hospital No. 31, Saint-Petersburg, Russia

² Municipal Hospital No. 15, Saint-Petersburg, Russia

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

The Course of Diffuse Large B-cell Lymphoma Complicated by Secondary Haemophagocytic Lymphohistiocytosis. A Case-Control Study

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of research – Potapenko V.; editing, collecting material, processing, writing text – all authors.

Submitted: 04.06.2025

Accepted: 12.08.2025

Contacts: potapenko.vsevolod@mail.ru

Abstract

Introduction. Hemophagocytic syndrome (HPS) is a reaction of severe but ineffective inflammation. HPS is divided into primary and secondary HPS (SHPS). Aggressive lymphomas are among the frequent causes of SHPS in adults.

Purpose. To identify clinical and laboratory features of the diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) complicated by secondary hemophagocytic syndrome.

Materials and methods. A retrospective analysis of patients with active DLBCL complicated by SHPS was performed. To identify the peculiarities, a control group of patients with DLBCL without SHPS was formed in the ratio of 1:2, balanced by age, stage and therapy. The DLBCL-SHPS group included 5 males and 10 females, median age 64 (19–79) years. The control group included 30 patients with DLBCL without SHPS, 10 males and 20 females, with a median age of 63,5 (31–85) years. The number of patients with onset in the control group and DLBCL-SHPS was 20 and 10 patients (66.6%), respectively.

Results. Patients with DLBCL-SHPS showed less nodal spread: mode 1 (0–5) and mode 5 (0–7) zones ($p=0.016$). Overall survival was shorter in the DLBCL-SHPS group compared to control one: 13.3% and 50% ($p=0.023$).

Conclusion. In DLBCL and SHPS, the number of involved nodal areas is smaller and overall survival is shorter. Extralymphatic involvement, response rate to antitumor treatment and progression-free survival are similar to the control group.

Keywords: hemophagocytic syndrome, hemophagocytic lymphohistiocytosis, ferritin, diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL, HLH, etoposide

■ ВВЕДЕНИЕ

Гемофагоцитарный синдром (ГФС), или гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, – реакция тяжелого, но неэффективного воспаления. ГФС может быть первичным и вторичным. Первичный ГФС – это аутосомно-рецессивное заболевание, которое обычно развивается у детей первых лет жизни [1]. Вторичный ГФС (ВГФС) может возникнуть в любом возрасте. Первичный и вторичный ГФС относятся к реактивным гистиоцитозам [2]. Провоцировать развитие ГФС могут некоторые препараты, инфекционные, опухолевые, аутоиммунные процессы и их сочетания. К одной из самых частых причин ВГФС у взрослых пациентов относятся злокачественные заболевания крови. Так, частота встречаемости ВГФС при неходжкинских лимфомах достигает 2,8% [3].

Синдрому свойственно подострое начало с нарастающей системной воспалительной реакцией. Главную роль в патогенезе ВГФС играет активация макрофагов, цитотоксических лимфоцитов и натуральных киллеров, что приводит к гиперцитокинемии («цитокиневому шторму»), тяжелому системному тканевому повреждению и полиорганной недостаточности [4]. ВГФС может искажать клиническую и лабораторную картину триггерного заболевания.

Клиническая картина ВГФС неспецифична и похожа на тяжелый инфекционный процесс [5]. Основное клиническое проявление ВГФС – лихорадка. Температура может подниматься в любое время суток. Типичные лабораторные признаки: цитолитический и холестатический синдромы, гипертриглицеридемия и цитопения [6, 7]. Наиболее характерное проявление ГФС – гиперферритинемия [8]. Ферритин – это белок острой фазы, и при ГФС концентрация ферритина в сыворотке достигает величин, значительно превышающих физиологические, поэтому он используется как один из диагностических и дифференциальных маркеров ГФС [8]. Вопреки названию, морфологический феномен гемофагоцитоза имеет вспомогательное значение, поскольку он неспецифичен и может отсутствовать в начале развития ВГФС [4, 9, 10]. Для диагностики используют критерии HLH-2004 и H-Score [11–13].

Лечение первичного и вторичного ГФС проводится по общим принципам. Используют глюкокортикостероиды, большие дозы внутривенного иммуноглобулина и циклоспорин А. К наиболее эффективным препаратам относится этопозид. У детей в основном протоколе для лечения первичного ГФС, HLH-1994, применяют 10 введений по 150 мг/м² два раза в неделю. При ВГФС дозы и сроки не фиксированы. Этопозид используют в дозах 50–100 мг/м² один или два раза в неделю до стабилизации состояния [14, 15]. Лечение обычно хорошо переносится даже у пациентов с полиорганной недостаточностью, вызванной ГФС [16]. При первичном ГФС и резистентных вторичных формах проводится трансплантация аллогенных стволовых клеток крови.

Гемобласты, ассоциированные с ВГФС, могут иметь особенности течения. Так, по результатам отдельных клинических наблюдений и анализа смешанных групп высказываются мнения, что лимфомы с ВГФС ассоциируются с меньшим нодальным распространением [17, 18]. Результаты сравнительного анализа течения ДВККЛ в группе пациентов с ВГФС пока не опубликованы.

Вопрос значимости ВГФС в прогнозировании течения лимфомы остается открытым. Встречаются предположения, что ДВККЛ хуже поддается лечению и пациенты с ДВККЛ-ВГФС нуждаются в более интенсивной терапии [17, 18]. Однако результаты сравнительных исследований пока не опубликованы.



■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние ВГФС на течение и прогноз диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ).

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Условия проведения исследования. Для ретроспективного анализа использована медицинская документация пациентов, получавших лечение с июня 2009 по декабрь 2024 года.

Пациенты получали терапию в СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31» и в СПб ГБУЗ «Городская больница № 15». Всего в анализ включено 45 человек в исследовательской и контрольной группах. У всех на основании критериев ВОЗ установлен диагноз «диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома». Диагноз «вторичный гемофагоцитарный синдром» устанавливался на основании критериев H-Score и HLH-2004. В исследование включались пациенты с ВГФС (n=15), осложнившимся дебют или прогрессированием лимфомы. В группу сравнения (n=30) методом подбора пары каждому пациенту в соотношении 1 : 2 включены пациенты с ДВККЛ без ВГФС, выбранные случайным образом, с аналогичным возрастом, стадией и лечением. Химиотерапия и сопроводительное лечение лимфом проводились в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по лечению ДВККЛ. У двоих пациентов (13,3%) диагноз ВГФС был поставлен до определения триггера. Чтобы стабилизировать состояние пациентов, вводился этопозид по 100 мг в неделю внутривенно с положительным результатом до верификации диагноза [19]. Один пациент получил одно введение, а второй два еженедельных введения. В дальнейшем они получали лечение по программе R-CHOP.

Причины смерти устанавливали по результатам прижизненных и посмертных исследований. При увеличении объема опухолевой массы, подтвержденной объективными методами, диагностировали прогрессирование лимфомы. Если выявляли очаг инфекции и/или возбудитель из гемокультуры, если нарастала концентрация СРБ и прокальцитонина, за причину смерти принимали сепсис. При нарастании цитолиза, холестаза, цитопении и гиперферритинемии без ответа на противоинфекционную терапию и без убедительных признаков инфекции причиной смерти считали ВГФС. У части пациентов было сочетание нескольких причин летального исхода.

Общая выживаемость рассчитывалась от верификации диагноза ВГФС до смерти или последнего контакта; выживаемость без прогрессирования – до прогрессирования или гибели по любой причине. Часть пациентов в группе контроля с целью сдерживания в качестве первичного лечения получали глюкокортикостероиды. В этой группе начало программной химиотерапии считалось точкой цензурирования.

Критерии включения. Возраст более 18 лет любого пола; установленный диагноз «диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома», осложненная ВГФС; активный опухолевый процесс в дебюте или в фазе прогрессирования.

Конечные точки исследования. Первичной конечной точкой была оценка общей выживаемости. Вторичные точки: частота химиорезистентности, выживаемость без прогрессирования и клинические особенности течения ДВККЛ. Для анализа конечных точек проведены сравнения частоты устойчивости к терапии, общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. У пациентов без предшествующей

Таблица 1
Химиотерапия пациентов в контрольной и исследовательской группах
Table 1
Chemotherapy of patients in the control and study groups

	Группа ВГФС	Группа сравнения
Терапия у пациентов с дебютом		
Пульс-терапия ГКС	2	4
R-CHOP	8	16
Терапия в группе р/р пациентов		
Медиана количества предшествующих линий*	2 (1–9)	1** (1–3)
Пульс-терапия ГКС	1	2
РЕР-С	3	6
Бендамустин + ритуксимаб	1	2
Кол-во линий в р/р группе*	2 (1–9)**	1 (1–3)**

Примечания: * р=0,4; ** вместо медианы приведена мода; р/р – рецидив или первичная рефрактерность к химиотерапии; ГКС – глюкокортикостероиды.

химиотерапии сравнивались количество вовлеченных нодальных зон, экстранодальное поражение и международный прогностический индекс.

Статистическая обработка. Для описания количественных показателей были рассчитаны медианы. При получении дробных медианных значений для части показателей представлены моды. Статистическую значимость различий бинарных значений определяли двусторонним критерием Фишера. Сравнение двух групп по количественным признакам проводили с помощью двустороннего критерия Манна – Уитни. Выживаемость сравнивали с помощью логарифмического рангового критерия. Различия считали достоверными при статистической значимости менее 5% ($p<0,05$). Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10.

Характеристика пациентов. В исследование включено 15 пациентов с ДВККЛ, осложненной ВГФС. Медиана возраста 64 (19–79) года, 5 (33,3%) мужчин и 10 (66,6%) женщин. Из них 10 пациентов (66,6%) ранее химиотерапии не получали, а у 5 (33,3%) были рецидив и первичная рефрактерность. В группу сравнения включены 30 человек с ДВККЛ без ВГФС. Медиана возраста 63,5 (31–85) года, 10 (33,3%) мужчин и 20 (66,6%) женщин. Из них у 20 пациентов (66,6%) был дебют и 10 (33,3%) пациентов получали химиотерапию ранее. Лечение пациентов в контрольной и в исследовательской группах представлено в табл. 1.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические и лабораторные проявления ВГФС соответствовали описанным ранее [7, 20].

При сходном количестве экстралимфатических опухолевых очагов число вовлеченных нодальных зон у пациентов с ВГФС оказалось меньше. Результаты сравнения приведены в табл. 2.

Частота ответа на лечение и выживаемость без прогрессирования в обеих группах оказались сопоставимы (рис. 1).



Таблица 2
Результаты сравнения течения ДВККЛ в контрольной и исследовательской группах
Table 2
Results of comparison of the course of DLBCL in the control and study groups

	Группа ВГФС	Группа сравнения	P
Количество вовлеченных нодальных зон*	1 (0–5)	5 (0–7)	0,016
Международный прогностический индекс*	4 (2–5)	4 (2–4)	Статистически не значимы
Количество вовлеченных экстралимфатических зон*	2 (0–3)	1 (0–4)	
Частота устойчивости к проводимой терапии, %	40	23	
Выживаемость без прогрессирования, %	22,2	52,1	
Медиана выживаемости без прогрессирования, нед.	16 (0,5–56)	12 (1–162)	0,023
Общая выживаемость, %	13,3	50	
Медиана общей выживаемости, нед.	7 (0,5–62)	4 (1–62)	

Примечания: * вместо медиан приведены моды; ВГФС – вторичный гемофагоцитарный синдром; ДВККЛ – диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома; Р/р – рецидив или первичная рефрактерность к химиотерапии, ГКС – глюкокортикостероиды.

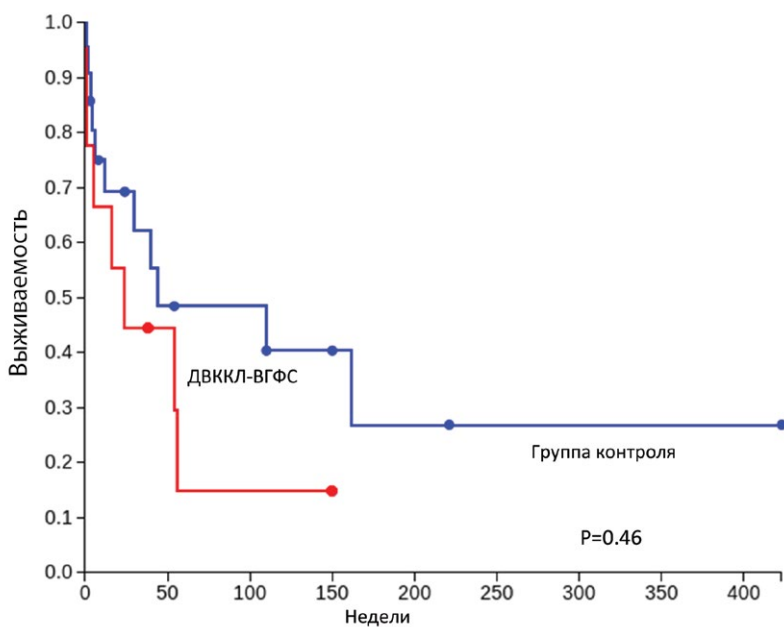


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования пациентов с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой в контрольной и исследовательской группах

Примечание: ДВККЛ-ВГФС – диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, осложненная вторичным гемофагоцитарным синдромом.

Fig. 1. Progression-free survival of patients with diffuse large B-cell lymphoma in the control and study groups

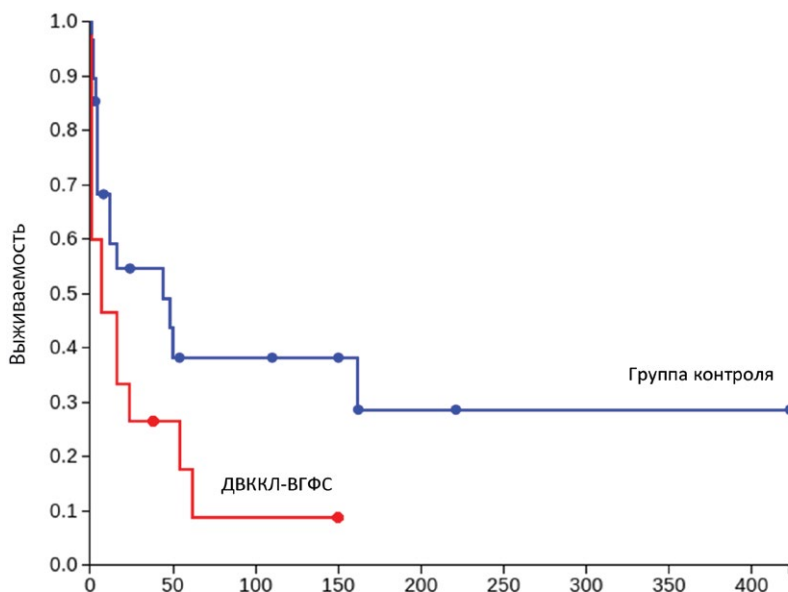


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой в контрольной и исследовательской группах

Примечание: ДВККЛ-ВГФС – диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, осложненная вторичным гемофагоцитарным синдромом.

Fig. 2. Overall survival of patients with diffuse large B-cell lymphoma in the control and study groups

Общая выживаемость в группе контроля оказалась выше (рис. 2).

Летальность в группе ВГФС-ДВККЛ и контрольной составила 13 (86,6%) и 15 (50%) пациентов. Основной причиной гибели было прогрессирование. В группе исследования оно сочеталось с ВГФС (n=6, 46,1%) или наблюдалось без него (n=3, 23%). Двое пациентов (15,3%) скончались от персистирующего ВГФС вопреки уменьшению опухолевой массы. Двое пациентов (15,3%) скончались от инфекционных осложнений. В группе контроля 12 (80%) пациентов умерли от прогрессирования и трое (20%) от других причин: сепсис, желудочно-кишечное кровотечение, у одного причина неизвестна.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Представленная работа посвящена прогностической роли ВГФС у пациентов с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой.

Публикаций, посвященных лечению агрессивных лимфом, осложненных ВГФС, мало. В реферативных базах присутствуют только отдельные клинические наблюдения и небольшое количество статей, посвященных терапии смешанных групп. Кроме того, большинство статей написано в странах Азиатско-Тихоокеанского региона, где течение лимфом и ВГФС может иметь особенности [21, 22].



Синдром может развиваться как в результате активного опухолевого процесса, так и вследствие осложнений лечения. У пациентов с ответом на химиотерапию ВГФС может ассоциироваться с таргетными препаратами. Так, R. Nosedá и соавторы представили описание 38 пациентов с ВГФС после применения ингибиторов контрольных точек. Медиана развития – 6,7 недели после начала лечения [23]. Единственным таргетным препаратом в представленной группе был ритуксимаб, который применялся у всех пациентов на разных этапах терапии. Он не приводит к вторичному гемофагоцитарному синдрому. Напротив, ритуксимаб зачастую применяют в комплексной терапии ВГФС различной этиологии [24–26]. Низкоизбирательная химиотерапия практически не вызывает ВГФС.

В исследуемой группе трое пациентов умерли от ВГФС вопреки редукции опухолевой массы. Аналогичных пациентов наблюдали и другие исследователи [27]. Вероятнее всего, у части пациентов причина ВГФС и лимфомы кроется в едином глубоком нарушении иммунной регуляции. Химиотерапия приводит к циторедукции, однако причина остается. Трансплантация аллогенных стволовых клеток позволяет вылечить часть пациентов с персистирующим ВГФС. Так, L. Fu и соавт. представили результаты аллогенной трансплантации у восьми пациентов с лимфомами и сохранением ВГФС на фоне ответа на противоопухолевое лечение. Двухлетняя общая выживаемость составила 50% [28]. Выполнение аллогенной трансплантации пациентам с лимфомами и персистирующим ВГФС входит в согласительные рекомендации Международного гистиоцитарного общества [29].

В представленной работе подтверждено статистически значимое меньшее число увеличенных лимфоузлов при ДВККЛ-ВГФС. При этом частота экстранодального поражения в обеих группах одинакова. В исследовании C. Shimazaki и соавт., опубликованном в 2001 году, были представлены данные по 12 пациентам с В-клеточными лимфомами и ВГФС [17]. Только у двух пациентов присутствовала лимфаденопатия, а у остальных была увеличена печень и/или селезенка. Вероятнее всего, при ВГФС присутствуют биологические особенности опухоли, которые и выражаются в особенном клиническом паттерне.

ВГФС, как и любое тяжелое осложнение, ухудшает ранний прогноз пациентов. Это в полной мере проявилось и в представленном исследовании, и в работах других групп [30, 31]. Причина – полиорганная недостаточность из-за гиперцитокинемии. Быстрое купирование ВГФС может привести к улучшению прогноза. Поэтому двое пациентов до получения гистологической верификации диагноза с патогенетической целью получали успешную монотерапию этопозидом. Это поднимает вопрос о необходимости модификации первичного лечения пациентов с лимфомами и ВГФС.

В некоторых центрах проводят лечение по программам первичного ВГФС или же химиотерапию этопозидсодержащими режимами [31, 32]. В многоцентровом исследовании Y. Miao и соавт. при анализе историй болезни 173 пациентов с лимфомами показано, что лечение по протоколам первичного ВГФС не привело к улучшению. Зато химиотерапия лимфомы с включением этопозида ассоциировалась с лучшей 60-дневной общей выживаемостью [31]. В другой одноцентровой работе Y. Song и соавт. при исследовании 66 пациентов с лимфомами показано преимущество по частоте общего ответа и по общей выживаемости после программной этопозидсодержащей химиотерапии лимфомы [33]. В группу сравнения в обеих работах вошли пациенты, получавшие режимы лечения без этопозида.

В работе А. Zhao и соавт. проанализирована выживаемость 94 пациентов после химиотерапии лимфомы с этопозидом, без него и по программам ВГФС. Лучшие показатели общей выживаемости были у пациентов, которым провели короткую этопозидсодержащую химиотерапию, а потом полноценную программу лечения лимфомы [32]. Поэтому введение этопозида с целью стабилизировать состояние на этапе диагностического поиска или включение препарата в первые 1–2 курса лечения может быстро купировать гиперцитокинемию и предотвратить необратимые органые изменения. Вопрос о необходимости дальнейшего дифференцированного лечения остается открытым.

Значимость ВГФС в прогнозировании химиочувствительности требует дальнейших исследований. В проведенной работе результативность химиотерапии в обеих группах оказалась сопоставимой. Возможно, это обусловлено небольшим размером выборки. Хотя нельзя исключить и того, что биологические особенности опухоли влияют на количество вовлеченных узлов и клиническую картину в целом, но не влияют на химиочувствительность лимфомы. Аналогичные результаты получены в исследовании Н. Shin и соавт.: частота общего ответа у 17 пациентов с разными типами лимфом, осложненными ВГФС, после лечения по программе СНОР составила 58,8%, что в целом соответствует эффективности терапии пациентов без ВГФС [34]. Данные, полученные в малых группах пациентов, позволяют предполагать, что в случае своевременного купирования ВГФС прогноз пациентов с ДВККЛ не меняется. Точнее покажут исследования с более крупной выборкой.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Течение диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы, осложненной ВГФС, отличается меньшим объемом нодального поражения. Количество экстралимфатических очагов и баллов международного прогностического индекса, чувствительность к химиотерапии и выживаемость без прогрессирования аналогична группе контроля. При отсутствии тяжелых необратимых органных изменений прогноз пациентов с ДВККЛ-ВГФС соответствует прогнозу без вторичного гемофагоцитарного синдрома, однако критически важно быстро купировать гиперцитокинемию. Поэтому на этапе диагностического поиска или после верификации диагноза оправдана терапия с включением этопозида.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Idarmacheva A., Laberko A., Sultanova E., et al. Results of hematopoietic stem cell transplantation in various primary immunodeficiencies with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Vopr Gematol Onkol Immunopatol Pediatr.* 2024;23(2):26–33. doi: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-26-33 (in Russian)
2. Emile J.F., Abal O., Fraitag S., et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood.* 2016;127(22):2672–81. doi: 10.1182/blood-2016-01-690636
3. Sano H., Kobayashi R., Tanaka J., et al. Risk factor analysis of non-Hodgkin lymphoma associated haemophagocytic syndromes: a multicentre study. *Br J Haematol.* 2014;165(6):786–92. doi: 10.1111/bjh.12823
4. Janka G.E., Lehmborg K. Hemophagocytic syndromes-an update. *Blood Rev.* 2014;28:135–42. doi: 10.1016/j.blre.2014.03.002
5. Potapenko V., Pervakova M., Titov A., et al. Clinical and laboratory characteristics and differential diagnosis of secondary hemophagocytic syndrome and sepsis. *Klin Onkogematol.* 2019;12(3):329–37. (in Russian)
6. Schram A.M., Comstock P., Campo M., et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: a multicentre case series over 7 years. *Br J Haematol.* 2016;172(3):412–9. doi: 10.1111/bjh.13837
7. Potapenko V., Klimovich A., Pervakova M., et al. Secondary hemophagocytic syndrome in adults: analysis of 91 cases. *Onkogematologiya.* 2020;15(4):52–64. doi: 10.17650/1818834620201545264 (in Russian)



8. Pervakova M., Potapenko V., Tkachenko O., et al. Cytokine patterns of fatal hyperinflammatory states induced by secondary hemophagocytic syndrome, bacterial sepsis, and COVID-19. *Immunologiya*. 2022;43(2):174–87. doi: 10.33029/0206-4952-2022-43-2-174-187 (in Russian)
9. Strauss R., Neureiter D., Westemburger B., et al. Multifactorial risk analysis of bone marrow histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis in critically ill medical patients—a postmortem clinicopathologic analysis. *Crit Care Med*. 2004;32(6):1316–21.
10. Potapenko V., Leenman E., Potikhnova N., et al. Fever associated with metal construction: clinical observation. *Zhurnal Infekologii*. 2019;12(3):126–9. doi: 10.22625/2072-6732-2019-11-3-126-130 (in Russian)
11. Fardet L., Galicier L., Lambotte O., et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(9):2613–20. doi: 10.1002/art.38690
12. Henter J.L., Horne A., Aricó M., et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(2):124–31. doi: 10.1002/psc.21039
13. Potapenko V., Klimovich A., Pervakova M., et al. Secondary hemophagocytic syndrome in adults: analysis of 91 cases. *Onkogematologiya*. 2020;15(4):52–64. doi: 10.17650/1818834620201545264 (in Russian)
14. La Rosée P., Horne A., Hines M., et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood*. 2019;133(23):2465–77. doi: 10.1182/blood.2018894618
15. Potapenko V. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. In: Rukavitsyn O. (ed.) *Hematology. National Guidelines*. Moscow: GEOTAR-MEDICINE; 2024. (in Russian)
16. Potapenko V., Antonov M., Antipova A., et al. Treatment of secondary hemophagocytic syndrome. *Gematologiya i Transfuziologiya*. 2024;69(4):423–41. doi: 10.35754/0234-5730-2024-69-4-423-441 (in Russian)
17. Shimazaki C., Inaba T., Okano A., et al. Clinical characteristics of B-cell lymphoma-associated hemophagocytic syndrome (B-LAHS): comparison of CD5+ with CD5–B-LAHS. *Intern Med*. 2001;40(9):878–82. doi: 10.2169/internalmedicine.40.878
18. Malkan U.Y., Albayrak M., Yildiz A., et al. A rare case of diffuse large B-cell lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Oncol Pharm Pract*. 2021;27(1):250–2. doi: 10.1177/1078155220929750
19. Rukavitsyn O., Udalyeva V., Ageeva T., et al. *Hematology: National Guidelines*. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2024: 916 p. (in Russian)
20. Potapenko V., Klimovich A., Avdoshina D., et al. Organ involvement in secondary hemophagocytic syndrome in adults. *Klin Onkogematol*. 2021;14(1):91–102. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-91-102 (in Russian)
21. Kasahara Y., Yachie A., et al. Cell type specific infection of Epstein-Barr virus (EBV) in EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and chronic active EBV infection. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2002;44(3):283–94. doi: 10.1016/s1040-8428(02)00119-1
22. Cohen J.L., Jaffe E.S., Dale J.K., et al. Characterization and treatment of chronic active Epstein-Barr virus disease: a 28-year experience in the United States. *Blood*. 2011;117(22):5835–49. doi: 10.1182/blood-2010-11-316745
23. Nosedà R., Bertoli R., Müller L., Ceschi A. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in patients treated with immune checkpoint inhibitors: analysis of WHO global database of individual case safety reports. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):117. doi: 10.1186/s40425-019-0598-9
24. Angrand R.C., Telesca L., Aslam M. Disseminated histoplasmosis and hemophagocytic lymphohistiocytosis: a case report. *IDCases*. 2025;39:e02175. doi: 10.1016/j.idcr.2025.e02175
25. Mishra R., Javed R., Muganlinskaya N., Meisenberg B. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) secondary to diffuse large B-cell lymphoma: uncommon complication of a common disease. *BMJ Case Rep*. 2024;17(12):e262378. doi: 10.1136/bcr-2024-262378
26. Junga Z., Stitt R., Tracy C., Keith M. Novel use of rituximab in macrophage activation syndrome secondary to systemic lupus erythematosus. *BMJ Case Rep*. 2017;2017:bcr2017221347. doi: 10.1136/bcr-2017-221347
27. Verma M., Gupta N., Dass J., Kotwal J., Sharma A. HLH masquerading lymphoma: diagnostic dilemma and treatment outcomes. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2020;36(4):635–9. doi: 10.1007/s12288-019-01250-2
28. Fu L., Wang J., Wei N., et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for adult and adolescent hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single center analysis. *Int J Hematol*. 2016;104(5):628–35. doi: 10.1007/s12185-016-2062-7
29. Ehl S., Astigarraga I., von Bahr Greenwood T., et al. Recommendations for the use of etoposide-based therapy and bone marrow transplantation for the treatment of HLH: consensus statements by the HLH Steering Committee of the Histiocyte Society. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(5):1508–17. doi: 10.1016/j.jaip.2018.05.031
30. Knauf J., Schenk T., Ernst T., et al. Lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis (LA-HLH): a scoping review unveils clinical and diagnostic patterns of a lymphoma subgroup with poor prognosis. *Leukemia*. 2024;38(2):235–49. doi: 10.1038/s41375-024-02135-8
31. Miao Y., Zhang J., Lu X., et al. Clinicopathological characteristics, prognostic factors, and outcomes of elderly patients with lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: a multicenter analysis. *Cancer Med*. 2024;13(16):e70178. doi: 10.1002/cam4.70178
32. Zhao A.L., Li M., Li L.F., et al. Clinical characteristics and prognosis of lymphoma-associated hemophagocytic syndrome. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2022;102(28):2173–80. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20220221-00349
33. Song Y., Wang J., Wang Y., Wu L., Wang Z. Requirement for containing etoposide in the initial treatment of lymphoma associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Cancer Biol Ther*. 2021;22(10–12):598–606. doi: 10.1080/15384047.2021.1996139
34. Shin H.J., Chung J.S., Lee J.J., et al. Treatment outcomes with CHOP chemotherapy in adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Korean Med Sci*. 2008;23(3):439–44. doi: 10.3346/jkms.2008.23.3.439



Пинчук В.Ю.¹✉, Искров И.А.^{1,2}, Лендина И.Ю.¹, Смольникова В.В.¹

¹ Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Беларусь

² Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

Гетерогенность плазмоклеточного клона в дебюте плазмоклеточных новообразований: сравнительный анализ

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Пинчук В.Ю. – концепция, дизайн и написание статьи, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация результатов, подготовка статьи к опубликованию; Искров И.А. – существенный вклад в замысел и дизайн исследования, интерпретацию данных, написание статьи, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования; Лендина И.Ю. – предоставление материалов исследования, участие в написании статьи, критический пересмотр статьи в части значимого интеллектуального содержания; Смольникова В.В. – предоставление материалов исследования, обработка данных, анализ и интерпретация результатов, окончательное одобрение рукописи.

Подана: 14.07.2025

Принята: 12.08.2025

Контакты: veronika_pinchuk1999@bk.ru

Резюме

Введение. Плазмоклеточные новообразования характеризуются клинической и биологической гетерогенностью, что затрудняет раннюю дифференциальную диагностику. Изучение ключевых биологических характеристик клона на этапе дебюта заболевания может выявить специфичные паттерны, полезные для диагностики.

Цель. Целью данного проспективного исследования в рамках реальной клинической практики был сравнительный анализ ключевых биологических характеристик плазмоклеточного клона при впервые установленных различных плазмоклеточных заболеваниях для определения паттернов, специфичных для дебюта и лежащих в основе их гетерогенности.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 68 пациентов с впервые установленным диагнозом плазмоклеточного новообразования: 22 – с системным амилоидозом, 28 – со множественной миеломой, 18 – с другими формами плазмоклеточных новообразований. Проведен анализ иммунофенотипа плазматических клеток, уровня иммуноглобулинов, свободных легких цепей (FLC), β_2 -микроглобулина и результатов иммунофиксации. Статистическая обработка выполнена с использованием U-критерия Манна – Уитни и χ^2 -критерия ($p \leq 0,05$).

Результаты. У пациентов с системным амилоидозом выявлены: малая доля клональных плазматических клеток (медиана 2,5%), преобладание λ -рестрикции (75%), гипопроteinемия (медиана общего белка 55,0 г/л), почечно-обусловленное повышение β_2 -микроглобулина (медиана 120,0 мг/л) и λ -доминирующий паттерн FLC. У пациентов со множественной миеломой – высокая клональная нагрузка (20,6%), κ -рестрикция (74%) и гипергаммаглобулинемия. У пациентов с другими плазмоклеточными новообразованиями – гетерогенные паттерны, включая IgM/ κ -секретирующие формы и высокую экспрессию CD19.



Заключение. Выявлены специфичные биологические и иммунохимические паттерны, различающие плазмоклеточные новообразования при дебюте. Комплексный анализ иммунофенотипа, FLC, иммунофиксации и биохимических показателей позволяет повысить точность диагностики и дифференцировать системный амилоидоз от других форм плазмоклеточных новообразований.

Ключевые слова: плазмоклеточные новообразования, системный амилоидоз, множественная миелома, иммунофенотипирование, иммунофиксация

Pinchuk V.¹✉, Iskov I.^{1,2}, Lendina I.¹, Smolnikova V.¹

¹ Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Belarus

² Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Heterogeneity of the Plasma Cell Clone at the Onset of Plasma Cell Neoplasms: a Comparative Analysis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Pinchuk V. – concept, study design and manuscript writing, data collection and processing, analysis and interpretation of results, preparation of the manuscript for publication; Iskov I. – substantial contribution to the conception and design of the study, data interpretation, manuscript writing, final approval of the version to be published; Lendina I. – provision of study materials, participation in manuscript writing, critical revision of the manuscript for important intellectual content; Smolnikova V. – provision of study materials, data processing, analysis and interpretation of results, final approval of the manuscript.

Submitted: 14.07.2025

Accepted: 12.08.2025

Contacts: veronika_pinchuk1999@bk.ru

Abstract

Introduction. Plasma cell neoplasms are characterized by clinical and biological heterogeneity, complicating early differential diagnosis. Analysis of key biological features of the clonal plasma cell population at disease onset may reveal specific patterns useful for diagnostic stratification.

Purpose. The aim of this prospective study, conducted within the context of real-world clinical practice, was to perform a comparative analysis of key biological characteristics of the plasma cell clone in newly diagnosed plasma cell disorders, in order to identify disease-specific patterns at onset that underlie their heterogeneity.

Materials and methods. A retrospective study included 68 patients with newly diagnosed plasma cell neoplasms: 22 with systemic amyloidosis, 28 with multiple myeloma, and 18 with other plasma cell neoplasm variants. Immunophenotyping of plasma cells, serum immunoglobulins, free light chains, β_2 -microglobulin, and immunofixation results were analyzed. Statistical analysis was performed using the Mann-Whitney U test and χ^2 test ($p \leq 0.05$).

Results. Patients with systemic amyloidosis showed low clonal plasma cell burden (median 2.5%), predominant λ -restriction (75%), hypoproteinemia (median total protein 55.0 g/L), renal-related elevation of β_2 -microglobulin (median 120.0 mg/L), and

a λ -dominant free light chains pattern. Patients with multiple myeloma exhibited high clonal burden (20.6%), κ -restriction (74%), and hypergammaglobulinemia. Patients with other plasma cell neoplasms demonstrated heterogeneous secretion patterns, including IgM/ κ -secreting variants and high CD19 expression.

Conclusion. Distinct biological and immunohistochemical patterns differentiate plasma cell neoplasms at onset. Comprehensive analysis of immunophenotype, free light chains, immunofixation, and biochemical markers enhances diagnostic accuracy and enables reliable differentiation of systemic amyloidosis from other PCNs.

Keywords: plasma cell neoplasms, systemic amyloidosis, multiple myeloma, immunophenotyping, immunofixation

■ ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные плазмоклеточные новообразования (ПН) являются серьезной медицинской и социально-экономической проблемой в современном мире.

ПН представляют собой группу заболеваний, тесно взаимосвязанных, происходящих из общих предшественников в последовательности клеточных поколений В-лимфоцитов [1, с. 57]. Опухолевым субстратом данной группы заболеваний являются клональные, как правило, иммуноглобулинсекретирующие В-клетки терминальной стадии дифференцировки, плазматические клетки (ПК) с переключением класса тяжелых цепей иммуноглобулинов [2, с. 17].

Согласно классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной ткани, принятой Всемирной организацией здравоохранения в 2017 г., к ПН относят множественную миелому (ММ), плазмцитому, не иммуноглобулин М моноклональную гаммапатию (МГ) неясного генеза, болезни отложения моноклональных Ig (в том числе AL-амилоидоз), POEMS- и TEMPI-синдромы [3, с. 135].

ПН характеризуются неуклонно прогрессирующим течением и требуют дифференциальной диагностики на ранних стадиях с целью проведения своевременного специфического лечения, снижения инвалидизации пациентов и увеличения общей выживаемости [4]. Так, по данным Mayo Clinic, среди 39 929 пациентов с МГ в 58% случаев диагностирована МГ неясного генеза, в 17,5% – ММ, в 9,5% – первичный AL-амилоидоз, реже – плазмцитомы, POEMS-синдром, болезнь депозитов легких цепей, плазмоклеточный лейкоз и др. [5].

Клиническая картина этой группы заболеваний разнообразна ввиду большого количества органов и систем, которые могут быть поражены, однако прогноз в большей степени обусловлен поражением почек, печени, сердца [6, 7].

Дифференциальная диагностика ПН на поздних стадиях с наличием у пациента развернутой клинической симптоматики не представляет трудностей, однако прогноз, выставленный на этом этапе, ассоциирован с ранней смертностью ввиду наличия необратимого поражения внутренних органов [8, с. 1]. Возможности более ранней диагностики и новые подходы к лечению ПН изменили к лучшему прогноз пациентов и одновременно оказали влияние на особенности клинического течения заболевания, структуру факторов риска. В связи с этим неизбежно встал вопрос о разработке новых критериев дифференциальной диагностики и ведения пациентов с ПН с учетом современных подходов к лечению [9, с. 3].



Согласно международным клиническим рекомендациям Национальной сети по борьбе с раком (NCCN, 3-я версия, 2021), на диагностическом этапе многопараметровая проточная цитометрия является одним из важных методов в определении диагноза ПН, при этом необходима и рекомендована иммунологическая характеристика именно аспирационного пунктата костного мозга параллельно с морфологической оценкой (миелограммой) и иммуногистохимическим исследованием трепанобиоптата костного мозга [10].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительный анализ ключевых биологических характеристик плазмоклеточного клона при впервые установленных различных плазмоклеточных заболеваниях с целью определения паттернов, специфичных для дебюта и лежащих в основе их гетерогенности.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование включены 68 пациентов с ПН, поступивших в Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (Минск, Республика Беларусь). Среди обследованных 36 (52,94%) женщин в возрасте от 35 до 86 лет (медиана возраста – 65,5 года; Me=65,5), 32 (47,06%) мужчины в возрасте от 42 до 81 года (медиана возраста – 61,5 года; Me=61,5). Всем пациентам при первичном обследовании выполнен комплекс лабораторно-диагностических исследований.

В зависимости от нозологической принадлежности, пациенты были распределены на 3 группы наблюдения:

- группа 1 – пациенты с системным амилоидозом (n=22);
- группа 2 – пациенты с ММ (n=28);
- группа 3 – пациенты с другими формами ПН (n=18).

Характеристика пациентов в разрезе нозологии, пола и возраста представлена в табл. 1.

Для всех исходных параметров была применена описательная статистика по группам сравнения. Различия в изменениях от исходного уровня между группами оценивались с помощью непараметрических тестов (Вилкоксона – Манна – Уитни). Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием лицензионного программного обеспечения Statistica 10 (TIBCO Software Inc., США). Количественные показатели представлены в виде медианы и интерквартильного размаха: Me (Q25; Q75). Результаты считались значимыми при $p \leq 0,05$.

Диагноз системного амилоидоза верифицировался гистологически с использованием биопсийного материала подкожно-жировой клетчатки (ПЖК), почечной ткани или слизистой оболочки толстой кишки с последующим подтверждением наличия амилоидных отложений при окраске конго красным и анализом под поляризационным микроскопом. Диагноз ММ устанавливался в соответствии с актуальными Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ММ.

В рамках обследования пациентам выполнялись: общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, иммунофиксация белков сыворотки и мочи, пациентам с подозрением на амилоидоз – гистологическое исследование

Таблица 1
Характеристика пациентов по нозологии, полу и возрасту
Table 1
Patient characteristics according to nosology, sex, and age

Нозология	Число пациентов		Женщины		Мужчины		Возраст, лет (Me)
	n (%)	N (%)	n (%)	N (%)	n (%)	N (%)	
Системный амилоидоз: – с поражением сердца – с поражением почек – с поражением сердца и печени – с поражением почек и сердца – с поражением печени и почек – с поражением кишечника и почек	22 (32,35)	2 (2,94) 10 (14,71) 1 (1,47) 7 (10,29) 1 (1,47) 1 (1,47)	11 (16,175)	1 (1,47) 4 (5,88) 1 (1,47) 4 (5,88) 1 (1,47) 0 (0)	11 (16,175)	1 (1,47) 6 (8,82) 0 (0) 3 (4,41) 0 (0) 1 (1,47)	61,0
Множественная миелома	28 (41,18)		14 (20,59)		14 (20,59)		66,5
Другие формы ПН: – МГНЗ – МГРЗ – макроглобулинемия Вальденстрема – РОEMS-синдром – ПН неуточненное – солитарная плазмо-цитома	18 (26,47)	5 (7,36) 1 (1,47) 3 (4,41) 4 (5,88) 3 (4,41) 2 (2,94)	11 (16,175)	3 (4,41) 1 (1,47) 0 (0) 4 (5,88) 2 (2,94) 1 (1,47)	7 (10,29)	2 (2,94) 0 (0) 3 (4,41) 0 (0) 1 (1,47) 1 (1,47)	64,0
ВСЕГО	68 (100)		36 (52,94)		32 (47,06)		63,0

ПЖК, почечной ткани и слизистой оболочки толстой кишки, а также всем пациентам – морфологическое и иммунофенотипическое исследование аспирата костного мозга. Иммунофенотипирование ПК проводилось с использованием панели моноклональных антител, включавшей маркеры CD138, CD38, CD56, CD117, CD27, CD28, CD81 и CD20, что позволяло оценить экспрессию антигенных детерминант на поверхности патологического клона. Клональность ПК определялась на основании экспрессии моноизотипической световой цепи иммуноглобулина (κ или λ) и аномального профиля экспрессии поверхностных маркеров.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов с системным амилоидозом (группа 1) доля ПК в аспирате костного мозга при иммунофенотипировании методом проточной цитометрии составила от 0,8% до 9,7% (медиана – 2,7%; Me=2,7, Q25–Q75: 1,5–4,1%). Доля клональных ПК варьировала в диапазоне от 0% до 9,1% (медиана – 2,5%; Me=2,5, Q25–Q75: 1,2–3,8%). У пациентов с ММ (группа 2) доля ПК в костном мозге при иммунофенотипировании варьировала от 9,2% до 52,4% (медиана – 20,6%; Me=20,6, Q25–Q75: 14,3–31,8%). Доля клональных ПК составила от 5,8% до 51,4% (медиана – 20,6%; Me=20,6, Q25–Q75: 12,1–30,5%).



У пациентов с другими ПН (группа 3) доля ПК в костном мозге при иммунофенотипировании варьировала от 0,4% до 9,2% (медиана – 2,5%; Me=2,5, Q25–Q75: 1,1–4,0%). Доля клональных ПК составила от 0,4% до 9,2% (медиана – 1,8%; Me=1,8, Q25–Q75: 0,9–3,5%).

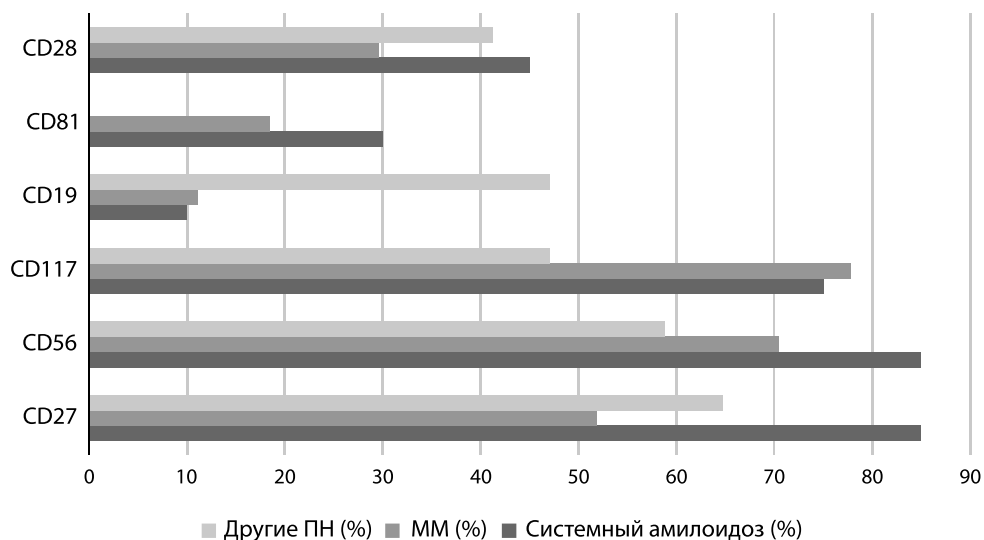
У пациентов с системным амилоидозом преобладала рестрикция легких цепей иммуноглобулинов типа λ , которая выявлена в 75,0% случаев, тогда как экспрессия к-цепей отмечена у 25,0% пациентов. В отличие от этого, у пациентов с ММ доминировала к-рестрикция – 74,0% при λ -рестрикции, зарегистрированной у 26,0% пациентов. Среди пациентов с другими ПН к-рестрикция выявлена у 53,0% пациентов, λ -рестрикция – у 47,0%.

Сравнительный анализ с использованием U-критерия Манна – Уитни показал статистически значимое различие в содержании как ПК ($p<0,001$), так и клональных ПК ($p<0,001$) между группами амилоидоза и ММ. Между группами амилоидоза и других ПН различия по этим показателям не достигали уровня статистической значимости ($p=0,78$ и $p=0,64$ соответственно).

Распределение изотипов легких цепей между группами амилоидоза и ММ достоверно различалось ($\chi^2=28,4$, $p<0,001$), что отражает различия в биологических особенностях патологического клона при этих заболеваниях.

На рисунке представлена иммунофенотипическая характеристика ПК у пациентов с ПН.

Проведено сравнение ключевых биохимических и иммунохимических показателей периферической крови между пациентами с системным амилоидозом (группа 1, $n=22$) и пациентами с другими ПН (группа 3, $n=18$).



Экспрессия иммунофенотипических маркеров на клональных плазматических клетках у пациентов с различными плазмноклеточными новообразованиями
Expression of immunophenotypic markers on clonal plasma cells in patients with various plasma cell neoplasms

У пациентов с системным амилоидозом выявлена выраженная гипопроотеинемия: медиана уровня общего белка составила 55,0 г/л (диапазон 45,4–70,0 г/л), что достоверно ниже, чем в группе других ПН (медиана 76,0 г/л; диапазон 40,0–97,0 г/л; $p < 0,001$). Данное снижение ассоциировано с нефротическим синдромом и нарушением синтеза белка, типичных для системного амилоидоза.

Уровень IgG в группе амилоидоза находился на нижней границе нормы (медиана 6,70 г/л; диапазон 1,69–15,66 г/л), ни у одного пациента не выявлено превышения верхней границы нормы. В группе других ПН медиана IgG составила 8,42 г/л, однако среднее значение достигало 13,07 г/л за счет гиперпродукции у 6 пациентов (46,2%), что указывает на активную секрецию моноклонального иммуноглобулина ($p < 0,05$). Это отражает различия в паттерне секреции: при амилоидозе преобладает продукция свободных легких цепей, тогда как при других формах ПН – целых иммуноглобулинов класса IgG.

Уровни IgA и IgM не продемонстрировали статистически значимых различий между группами ($p = 0,18$ и $p = 0,82$ соответственно). Тем не менее при амилоидозе IgM оставался в пределах нормы у большинства пациентов, в то время как в группе других ПН у 23,1% выявлено резкое повышение IgM (> 19 г/л).

Наиболее значимые различия отмечены по уровню β_2 -микроглобулина. У пациентов с амилоидозом медиана составила 120,0 мг/л (диапазон 2,3–3345,8 мг/л), что достоверно превышает значения в группе других ПН (медиана 3,88 мг/л; диапазон 1,46–57,74 мг/л; $p < 0,001$). Однако это повышение обусловлено почечной дисфункцией (снижением клубочковой фильтрации), а не высокой пролиферативной активностью клона, что требует коррекции при интерпретации стадирования и прогноза.

Анализ свободных легких цепей показал, что уровень к-FLC был достоверно выше в группе других ПН (медиана 320,62 мг/дл против 137,3 мг/дл; $p < 0,05$), что соответствует активной секреции IgG/IgA. При этом λ -FLC был повышен у всех пациентов с амилоидозом (медиана 89,5 мг/дл), что согласуется с преобладанием λ -рестрикции (75%) в этой группе. В группе других ПН повышенный λ -FLC выявлен только у 69,2% пациентов.

Анализ отношения λ/κ продемонстрировал λ -доминирующий паттерн при амилоидозе и κ -доминирующий – при других формах ПН, что подчеркивает важность FLC-ratio как ключевого маркера дифференциальной диагностики.

Методом иммунофиксации белков сыворотки крови моноклональный компонент был выявлен у 10 из 11 пациентов (90,9%) с системным амилоидозом и у 10 из 14 пациентов (71,4%) с другими ПН.

У пациентов с системным амилоидозом преобладала λ -секреция: наиболее часто выявлялись IgG/ λ и свободные легкие цепи λ (FLC λ). У нескольких пациентов отмечались IgA/ λ и IgM/ λ , что указывает на разнообразие изотипов, способных продуцировать амилоидогенные цепи. У одного пациента обнаружен двойной моноклональный компонент (IgG/ λ и IgG/ κ), что свидетельствует о биклональности. Также у одного пациента выявлены FLC λ и IgM/ λ .

Среди пациентов с другими формами ПН преобладал κ -доминирующий паттерн секреции, представленный IgG/ κ , FLC κ и IgM/ κ . У двух пациентов выявлен IgM/ κ с высокой концентрацией (до 13,0 г/л), у одного пациента обнаружены два малых М-компонента в гамма-фракции.

Подробные характеристики моноклонального компонента представлены в табл. 2.



Таблица 2
Характеристика моноклонального компонента у пациентов с системным амилоидозом и другими ПН
Table 2
Characteristics of the monoclonal component in patients with systemic amyloidosis and other plasma cell neoplasms

Показатель	Системный амилоидоз (n=11)	Другие ПН (n=14)
Число пациентов с М-компонентом	10 (90,9%)	10 (71,4%)
Преобладающий изотип	IgG/λ, FLC λ	IgG/κ, IgM/κ
Медиана концентрации М-компонента	~14,5%	~12–16%
Абсолютный уровень (макс.)	11,6 г/л (IgG/λ)	13,0 г/л (IgM/κ)
FLC как единственный компонент	5 пациентов	3 пациента
Двойной М-компонент	1 пациент	1 пациент

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование демонстрирует существенные различия в количественных и иммунофенотипических характеристиках ПК у пациентов с различными формами ПН, включая системный амилоидоз, ММ и другие ПН.

Одной из ключевых находок является значимо меньшая доля клональных ПК в костном мозге у пациентов с системным амилоидозом (медиана 2,5%) по сравнению с ММ (20,6%, $p < 0,001$). Этот результат согласуется с литературными данными, указывающими на то, что системный амилоидоз часто ассоциирован с малым, но биологически агрессивным клоном, способным продуцировать амилоидогенные легкие цепи иммуноглобулинов. Несмотря на минимальное костномозговое вовлечение, патологический клеточный клон при амилоидозе обладает высокой секреторной активностью и способностью к экстрамедуллярному повреждению органов.

Особое внимание привлекает изотипическая рестрикция: у 75% пациентов с амилоидозом выявлена λ-цепь, в то время как при ММ преобладала κ-рестрикция (74%). Это соответствует данным крупных когорт: системный амилоидоз чаще ассоциирован с λ-клонами (соотношение λ:κ ≈ 3:2), тогда как при ММ преобладает κ-тип (≈2:1). Преобладание λ-рестрикции при амилоидозе может быть связано с повышенной склонностью λ-цепей к конформационным изменениям и формированию амилоидных фибрилл.

Анализ иммунофенотипа выявил сохраненную экспрессию маркеров зрелости – CD27, CD56 и CD117 – у большинства пациентов с амилоидозом (85%, 85% и 75% соответственно). Высокая экспрессия CD27 при амилоидозе может отражать относительно зрелое состояние клона, несмотря на его патогенную активность. Высокая частота экспрессии CD117 также характерна для амилоидоза и может указывать на сохранение сигнальных путей, связанных с пролиферацией и выживанием клеток предшественников.

Важно, что в группе других плазмоклеточных новообразований (включающей MGUS, POEMS-синдром, плазмоцитому) выявлена значительно более высокая экспрессия CD19 (47%) по сравнению с амилоидозом (10%) и ММ (11%). CD19 – маркер В-клеточной линии, обычно теряющийся при дифференцировке в ПК. Его сохранение может указывать на менее зрелый или иной путь дифференцировки клона, что потенциально позволяет дифференцировать эту группу от системных форм.

Отсутствие экспрессии CD81 в этой группе (0%) также может быть диагностически значимым, хотя требует верификации в более крупных когортах.

Таким образом, сочетание низкой клональной нагрузки, преобладания λ -рестрикции и сохраненной экспрессии CD27/CD56/CD117 может служить иммунофенотипическим паттерном, характерным для системного амилоидоза. В то же время экспрессия CD19 и отсутствие CD81 могут быть маркерами других форм плазмоклеточной пролиферации.

Полученные данные подчеркивают важность комплексного иммунофенотипического анализа при дифференциальной диагностике ПН и могут способствовать разработке диагностических алгоритмов, основанных на профиле экспрессии поверхностных маркеров.

Результаты исследования подтверждают существенные различия в биохимическом профиле пациентов с системным амилоидозом и другими ПН. AL-амилоидоз характеризуется низким уровнем полноразмерных иммуноглобулинов, гипопротеемией и почечно-обусловленным повышением β_2 -микроглобулина.

В то же время пациенты с другими формами ПН чаще демонстрируют гипергаммаглобулинемию, высокую секрецию IgG и κ -цепей, что соответствует классическому течению МГ неясного генеза.

Особую диагностическую ценность имеет анализ свободных легких цепей и FLC-ratio, позволяющий выявить клональность даже при нормальных уровнях целых иммуноглобулинов. Преобладание λ -рестрикции и высокий λ -FLC при амилоидозе могут служить дифференциально-диагностическими признаками.

Таким образом, интерпретация лабораторных показателей у пациентов с ПН должна учитывать нозологию, функцию почек и паттерн секреции. Комплексная оценка общего белка, иммуноглобулинов, β_2 -микроглобулина и FLC позволяет повысить точность диагностики и избежать ошибок при стадировании и выборе терапии.

Высокая частота выявления моноклонального компонента у пациентов с системным амилоидозом – 90,9% – превышает типичные литературные данные (60–80%), что может быть связано с высокой чувствительностью метода иммунофиксации и тщательным отбором пациентов.

Интересно, что у одного пациента выявлен двойной М-компонент (IgG/ λ и IgG/ κ) – редкое, но описанное явление, которое может указывать на биклональность или ко-секрецию. Такие случаи требуют тщательного мониторинга, так как могут ассоциироваться с более сложным течением заболевания и затруднениями в выборе терапии.

У пациентов с другими ПН преобладает κ -секреция, характерная для ММ. Высокая концентрация IgM/ κ у двух пациентов (до 13,0 г/л) указывала на макроглобулинемию Вальденстрема в сочетании с клиническими проявлениями гипервязкости и неврологическими симптомами.

Ключевое различие между группами – доминирование λ -цепей при амилоидозе и κ -цепей при других ПН – имеет большое диагностическое значение. При системном амилоидозе часто наблюдается гипопротеемия при относительно низкой концентрации IgG, что может маскировать клональную активность. В таких случаях анализ свободных легких цепей (FLC) и FLC-ratio (λ/κ) становятся решающими для диагностики.

Таким образом, иммунофиксация белков сыворотки остается ключевым методом верификации клональности и дифференциальной диагностики плазмоклеточных



новообразований. Она позволяет не только идентифицировать изотип, но и выявить сложные паттерны секреции, включая двойные и олигоклональные компоненты. Комплексная оценка сывороточных маркеров повышает точность диагностики и способствует более раннему началу целенаправленной терапии.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование выявило существенные различия в биологических, иммунофенотипических и биохимических характеристиках плазмоклеточного клона при различных ПН на этапе дебюта заболевания. У пациентов с системным амилоидозом выявлен характерный паттерн: низкая клональная нагрузка в костном мозге (медиана 2,5%), преобладание λ -рестрикции (75%), сохраненная экспрессия маркеров зрелости (CD27, CD56, CD117) и высокий уровень λ -свободных легких цепей (FLC) при гипопроотеинемии и почечно-обусловленном повышении β_2 -микроглобулина. Эти особенности выявляют малый, но биологически агрессивный клон, способный к экстрамедуллярному повреждению органов.

У пациентов же с ММ отмечается высокая клональная нагрузка (медиана 20,6%), доминирование κ -рестрикции (74%) и гипергаммаглобулинемия, что соответствует активной пролиферации и секреции целых иммуноглобулинов. У пациентов с другими формами ПН (включая MGUS, POEMS-синдром, плазмоцитому) выявлены гетерогенные паттерны секреции, включая IgM/ κ -секретирующие формы, а также высокая экспрессия CD19 и отсутствие CD81, что может указывать на иной путь дифференцировки клонов.

Ключевыми, диагностически значимыми маркерами являются: изотип легких цепей (λ -доминирование при амилоидозе, κ -доминирование – при ММ), уровень FLC и FLC-ratio (λ/κ), экспрессия иммунофенотипических маркеров (CD27, CD19, CD81), паттерн секреции при иммунофиксации.

Полученные данные подчеркивают, что интерпретация лабораторных показателей должна учитывать нозологию, функцию почек и биологические особенности клона. Комплексная оценка сывороточных и костномозговых маркеров позволяет повысить точность диагностики, избежать ошибок при стадировании и выбрать целенаправленную терапию. Исследование демонстрирует возможность выделения специфичных иммунохимических и иммунофенотипических паттернов, которые могут быть положены в основу алгоритмов дифференциальной диагностики плазмоклеточных новообразований.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cherepanova V.V., Kuryshova M.A., Odintsova S.V. Plasma cell dyscrasias: monoclonal gammopathies, AL amyloidosis, multiple myeloma. Clinical case study. *Oncohematology*. 2023;18(1):57–62. doi: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-57-62
2. Gritsova L.Yu., Mushkarina T.Yu., Lunin V.V., et al. Flow cytometry in the diagnosis of plasma cell tumors and assessment of minimal residual disease. *Oncohematology*. 2021;16(3):16–25. doi: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-16-25 (in Russian)
3. Rehtina I.G., Mendeleva L.P., Soboleva N.P., et al. Detection of paraprotein in plasma cell tumors. *Ter. Arkh.* 2022;94(1):135–144. doi: 10.26442/00403660.2022.01.201326 (in Russian)
4. McCausland K.L., White M.K., Guthrie S.D., et al. Light Chain (AL) Amyloidosis: The Journey to Diagnosis. *Patient*. 2018 Apr;11(2):207–216. doi: 10.1007/s40271-017-0273-5
5. Bradwell A.R. (2015) *Serum free light chain analysis plus hevyLite*. 7th ed. UK (Birmingham): The Binding Site Group.
6. Ryšavá R. AL amyloidosis: advances in diagnostics and treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2019 Sep;34(9):1460–1466. doi: 10.1093/ndt/gfy291
7. Merlini G. AL amyloidosis: from molecular mechanisms to targeted therapies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017 Dec;2017(1):1–12. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.1
8. Al Hamed R., Bazarbachi A.H., Bazarbachi A., et al. Comprehensive Review of AL amyloidosis: some practical recommendations. *Blood Cancer J*. 2021;11:97. doi: 10.1038/s41408-021-00486-4
9. Rameev V. (2020) *Systemic amyloidosis in the modern era: the role of kidney involvement in disease progression, pathways to optimizing diagnosis and improving prognosis* (PhD Thesis). Moscow. (in Russian)
10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 3.2021.



Хамаганова Е.Г.✉, Кузьмина Е.П., Леонов Е.А., Хижинский С.П., Васильева Ю.В.,
Казикова Д.Е., Гапонова Т.В.

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии,
Москва, Россия

HLA-генетические дистанции между донорами гемопоэтических стволовых клеток славянских популяций Восточно-Европейской равнины

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция, дизайн, написание статьи – Хамаганова Е.Г.; сбор и обработка данных – Кузьмина Е.П., Леонов Е.А., Хижинский С.П., Васильева Ю.В., Казикова Д.Е.; интерпретация данных – Хамаганова Е.Г., Кузьмина Е.П.; представление материалов исследования – Гапонова Т.В.; окончательное одобрение рукописи – все авторы.

Подана: 10.06.2025

Принята: 12.08.2025

Контакты: ekhamag@mail.ru

Резюме

Аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток – широко применяемая терапия пациентов с жизнеугрожающими заболеваниями системы крови. Подбор совместимого неродственного донора затрудняется чрезвычайным полиморфизмом HLA-генов. Географическое положение значительно влияет на частоты HLA-аллелей. Цель работы – изучить HLA-генетические дистанции между донорами гемопоэтических стволовых клеток славянских популяций Восточно-Европейской равнины, а также между другими славянскими и некоторыми евразийскими популяциями. Для вычисления генетических дистанций и построения на их основе филогенетического дерева были использованы данные доноров гемопоэтических стволовых клеток Федерального регистра России, HLA-типированных в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с помощью секвенирования следующего поколения, а также данные по частотам генов HLA-A, -B, -C, -DRB1 некоторых российских и зарубежных популяций, имеющиеся в открытом доступе. Результаты проведенного исследования показали, с одной стороны, относительную однородность HLA-генетического ландшафта Восточно-Европейской равнины – территории проживания различных славянских популяций, а с другой – наличие некоторых региональных особенностей, которые следует учитывать при планировании региональных приоритетов по привлечению потенциальных доноров в регистры (например, HLA-генетические особенности северных русских). Следует иметь в виду, что генетические дистанции, разделяющие российские популяции разного этнического происхождения, значительно варьируют, что говорит о необходимости включения в регистры доноров гемопоэтических стволовых клеток представителей разных этносов и популяций.

Ключевые слова: HLA-гены, потенциальные доноры, генетические дистанции, Восточно-Европейская равнина



Khamaganova E. ✉, Kuzminova E., Leonov E., Khizhinskiy S., Vasilyeva Y., Kazikova D., Gaponova T.

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

HLA-Genetic Distances between Hematopoietic Stem Cell Donors of the East European Plain Slavic Populations

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept, design, article writing – Khamaganova E.; data collection and processing – Kuzminova E., Leonov E., Khizhinskiy S., Vasilyeva Y., Kazikova D.; interpretation of data – Khamaganova E., Kuzminova E.; presentation of research materials – Gaponova T.; final approval of the manuscript – all authors.

Submitted: 10.06.2025

Accepted: 12.08.2025

Contacts: ekhamag@mail.ru

Abstract

Allogeneic hematopoietic cell transplantation is a widely used therapy for patients with life-threatening diseases of the blood system. The selection of a compatible unrelated donor is hampered by the extreme polymorphism of HLA genes. Geographical location significantly affects the frequencies of HLA alleles. The aim of the work was to study HLA genetic distances between the potential donors of hematopoietic stem cells of the Slavic populations of the East European Plain and other Slavic and some Eurasian populations. To calculate genetic distances and build a phylogenetic tree based on them, were used the data of hematopoietic stem cell donors of the Russian Federal Registry, HLA-typed at the National Medical Research Center for Hematology of the Ministry of Health of Russia using next-generation sequencing, as well as the data on the frequencies of HLA-A, -B, -C, -DRB1 genes of some available Russian and foreign populations. The results of the study showed, on the one hand, the relative homogeneity of the HLA-genetic landscape of the East European Plain, the territory inhabited by various Slavic populations, and on the other hand, the presence of some regional features that should be taken into account in planning regional priorities for attracting potential donors to registries (for example, the HLA-genetic peculiarity of the northern Russian populations). Also the genetic distances separating the Russian populations of different ethnic origins vary significantly, which indicates the need to include representatives of different ethnic groups and populations in the registries of hematopoietic stem cell donors.

Keywords: HLA genes, potential donors, genetic distances, East European Plain

■ ВВЕДЕНИЕ

Аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток (алло-ТГСК) – широко применяемая терапия пациентов с жизнеугрожающими заболеваниями системы крови. В отсутствие подходящего родственного донора предпочтительным источником гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) является HLA-совместимый неродственный донор [1]. Подбор совместимого неродственного донора затрудняется

чрезвычайным полиморфизмом HLA-генов. Число аллелей HLA в 2025 году достигло 42 584 [2]. Совпадение по генам HLA-A, -B, -C, -DRB1 по высокому разрешению (т. е. протеиновой последовательности пептидсвязывающей бороздки HLA-молекул) [3, 4] в настоящее время считается «золотым стандартом» для неродственной алло-ТГСК, так как несоответствие по ним ассоциируется с высоким риском смертности [5, 6]. Различия протеиновой последовательности HLA-молекул в значительной степени объясняются иммунными реакциями на патогены и адаптацией к стрессам окружающей среды в разных географических условиях, что ведет к значительной гетерогенности частот HLA-аллелей у разных популяций. Известно, что географическое положение значительно влияет на частоты HLA-аллелей [7–9]. Глобальная закономерность выявляет большое генетическое сходство между географически близкими популяциями [10]. Также большинство популяций, говорящих на языках одной и той же языковой семьи, обычно весьма похожи генетически [11]. Восточно-Европейская равнина – часть Европейской равнины, простирающаяся от побережья Балтийского моря (условной западной границей служит река Висла) до Уральских гор, от Баренцева и Белого морей до Черного, Азовского и Каспийского, в пределах которой отсутствуют значительные природные географические факторы, препятствовавшие миграциям в прошлом.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить HLA-генетические дистанции между донорами гемопоэтических стволовых клеток славянских популяций Восточно-Европейской равнины, а также между другими славянскими и некоторыми евразийскими популяциями.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве представителей доноров ГСК русских центральных областей России исследованы доноры Федерального регистра (ФР) Российской Федерации, самоопределившиеся как русские, которые были рекрутированы в ФР группой рекрутинга ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России во всех областях Центрального федерального округа (ЦФО) России, за исключением Москвы и Московской области, и затем HLA-типированы в лаборатории тканевого типирования того же центра как минимум по 5 генам (HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1) в высоком разрешении. От всех доноров было получено информированное согласие.

Геномную ДНК выделяли из крови, собранной в пробирки с ЭДТА. HLA-типирование проводили методом секвенирования нового поколения (NGS – next-generation sequencing) с помощью одного из перечисленных наборов: AllType NGS assays (One Lambda, США), PARAllele (ParSeq Lab, Россия), NGSgo (GenDx, Нидерланды), AlloSeq Tx (CareDx, США). Амплификация HLA-генов проводилась с полным покрытием для генов класса I и без 1-го экзона для генов класса II (или со 2-го по 4-й экзон при использовании наборов PARAllele (ParSeq Lab, Россия)). Библиотеки готовили в соответствии с рекомендациями производителей. Секвенирование осуществляли на платформе MiSeq (Illumina, США) с использованием набора реагентов для секвенирования MiSeq Reagent Kit v2 (Illumina, США). Анализ полученных последовательностей HLA-генов проходил при помощи соответствующих компьютерных программ производителей наборов.



Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью компьютерной программы Arlequin 3.5 Arlequin (An Integrated Software for Population Genetics Data Analysis) [12] методом максимального правдоподобия с использованием алгоритма максимизации ожидания результатов [13]. Для дальнейшей статистической обработки полученные результаты были редуцированы до 2-го поля, если HLA-типирование было проведено с более высоким разрешением (на уровне 3–4-го полей). Для вычисления генетических дистанций (ГД) и построения на их основе филогенетического дерева были использованы данные доноров ФР, ранее HLA-типированных в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России: 119 доноров, самоопределившихся как русские из Вологодской области, в качестве представителей северных русских [14]; 89 доноров, рекрутированных в ЦФО и самоопределившихся как украинцы. Также были использованы сведения по частотам HLA-генов доноров ГСК восточнославянских популяций, имеющиеся в открытом доступе: русских Ростова-на-Дону в качестве представителей южнорусской популяции [15], белорусов [16], украинцев Казахстана [17]. Кроме этих популяций в исследование были включены данные доноров с иной этнической принадлежностью, HLA-типированных в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России: 327 доноров, рекрутированных в Поволжском федеральном округе и самоопределившихся как татары, 136 доноров Поволжского федерального округа, самоопределившихся как башкиры, 150 доноров Забайкальского края с самоидентификацией как буряты [18], 114 доноров-осетин (Республика Северная Осетия – Алания) [18]. В исследовании были использованы данные по частотам генов HLA-A, -B, -C, -DRB1 некоторых российских и зарубежных популяций, имеющиеся в открытом доступе: чеченцы [19], поляки [20], чехи [18], сербы [21], македонцы [22], румыны [18], турки [18], немцы [23], финны [24], саамы Норвегии [25]. ГД определяли по методу Нея при помощи компьютерной программы Phylip (версия 3.69) [26]. Для визуального представления гипотетической модели родства популяций на основе полученных данных генетических расстояний проведено построение незакоренной дендрограммы (программы Phylip 3.69 [26] и MEGA5.1 [27]).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

На уровне высокого разрешения (2-го поля) у русских ЦФО было выявлено 43 аллели гена HLA-A (представлены в таблице), которые принадлежали к 16 группам HLA-аллелей, из которых самой многочисленной и высокочастотной группой являлась A*02 (29,6%), а наиболее высокочастотной аллелью – A*02:01 (28,2%). 73 аллели гена HLA-B принадлежали 29 группам аллелей. Наиболее высокочастотная группа аллелей – HLA-B*07 (12,9%), наиболее высокочастотная аллель – B*07:02 (12,1%). Среди 14 групп аллелей гена HLA-C наиболее высокочастотной являлась HLA-C*07 (27,8%), наиболее высокочастотная аллель – HLA-C*04:01 (13,8%). 57 аллелей гена HLA-DRB1 принадлежали 13 группам аллелей, наиболее высокочастотная группа – DRB1*07 (14,3%), наиболее высокочастотная аллель – DRB1*07:01 (14,2%). Распределение гетерозигот во всех HLA-генах соответствовало закону Харди – Вайнберга.

Поскольку не для всех популяций, привлеченных к определению ГД, имелись данные по HLA-генам, типированным на уровне 2-го поля и/или гену DQB1, ГД вычислялись по частотам групп аллелей генов HLA-A, -B, -C, -DRB1, они представлены на рис. 1. ГД могут варьировать от 0 до 100%. Чем меньше ГД, тем больше генетическое родство изучаемых популяций, чем больше ГД, тем популяции генетически более

Частота HLA-аллелей и групп HLA-аллелей генов HLA-A, -B, -C, -DRB1
Frequency of HLA-alleles and HLA-allele group of HLA-A, -B, -C, -DRB1 genes

HLA-аллели	Частота HLA-аллели	Группа HLA-аллелей	Частота группы HLA-аллелей
A*01:01	0,117632	A*01	0,11941
A*01:02	0,001016		
A*01:03	0,000762		
A*02:01	0,282012	A*02	0,295731
A*02:02	0,000508		
A*02:05	0,006606		
A*02:06	0,003557		
A*02:07	0,000762		
A*02:09	0,000508		
A*02:17	0,000762		
A*02:228	0,000254		
A*02:24	0,000254		
A*02:35	0,000254		
A*02:629	0,000254		
A*03:01	0,136433	A*03	0,137957
A*03:02	0,001270		
A1*03:22	0,000254		
A*11:01	0,059197	A*11	0,059451
A*11:03	0,000254		
A*23:01	0,028709	A*23	0,028709
A*24:02	0,105437	A*24	0,107469
A*24:03	0,001778		
A*24:07	0,000254		
A*25:01	0,054370	A*25	0,054624
A*25:03	0,000254		
A*26:01	0,042175	A*26	0,042937
A*26:08	0,000762		
A*29:01	0,005081	A*29	0,012703
A*29:02	0,007368		
A*29:10	0,000254		
A*30:01	0,022612	A*30	0,026677
A*30:02	0,001778		
A*30:04	0,002287		
A*31:01	0,022358	A*31	0,022612
A*31:08	0,000254		
A*32:01	0,028201	A*32	0,028201
A*33:01	0,011941	A*33	0,018801
A*33:03	0,006860		
A*66:01	0,006606	A*66	0,006606
A*68:01	0,031504	A*68	0,037093
A*68:02	0,005335		
A*68:24	0,000254		
A*69:01	0,001016	A*69	0,001016



Продолжение таблицы

HLA-аллели	Частота HLA-аллели	Группа HLA-аллелей	Частота группы HLA-аллелей
B*07:02	0,121443	B*07	0,129319
B*07:04	0,003049		
B*07:05	0,002287		
B*07:06	0,001270		
B*07:10	0,000762		
B*07:370	0,000254		
B*07:47	0,000254		
B*08:01	0,061738	B*08	0,061738
B*13:01	0,000254	B*13	0,055894
B*13:02	0,055640		
B*14:01	0,001270	B*14	0,02312
B*14:02	0,021850		
B*15:01	0,050559	B*15	0,059196
B*15:03	0,000254		
B*15:08	0,000508		
B*15:10	0,000254		
B*15:11	0,000254		
B*15:16	0,000762		
B*15:17	0,004319		
B*15:18	0,000762		
B*15:24	0,000762		
B*15:39	0,000508		
B*15:NEW	0,000254		
B*18:01	0,079522	B*18	0,080538
B*18:03	0,001016		
B*27:02	0,011179	B*27	0,052337
B*27:05	0,039380		
B*27:07	0,000508		
B*27:12	0,000508		
B*27:14	0,000762		
B*35:01	0,063770	B*35	0,108739
B*35:02	0,010925		
B*35:03	0,028201		
B*35:08	0,005589		
B*37:01	0,008384	B*37	0,008638
B*37:02	0,000254		
B*38:01	0,038364	B*38	0,038364
B*39:01	0,021341	B*39	0,027692
B*39:06	0,004827		
B*39:24	0,001524		
B*40:01	0,029472	B*40	0,055386
B*40:02	0,025152		
B*40:06	0,000508		
B*40:NEW	0,000254		

Продолжение таблицы

HLA-аллели	Частота HLA-аллели	Группа HLA-аллелей	Частота группы HLA-аллелей
B*41:01	0,006098	B*41	0,027694
B*41:02	0,021596		
B*44:02	0,048526	B*44	0,102896
B*44:03	0,035569		
B*44:05	0,007114		
B*44:27	0,011179		
B*44:321	0,000254		
B*44:329	0,000254		
B*45:01	0,001270	B*45	0,001270
B*46:01	0,000762	B*46	0,000762
B*47:01	0,003049	B*47	0,003049
B*48:01	0,003049	B*48	0,003049
B*49:01	0,014482	B*49	0,014482
B*50:01	0,010671	B*50	0,010671
B*51:01	0,044207	B*51	0,044969
B*51:05	0,000254		
B*51:08	0,000254		
B*51:09	0,000254		
B*52:01	0,024644	B*52	0,024644
B*53:01	0,002541	B*53	0,002541
B*54:01	0,000508	B*54	0,000508
B*55:01	0,008892	B*55	0,008892
B*56:01	0,013974	B*56	0,013974
B*57:01	0,028455	B*57	0,029471
B*57:02	0,000762		
B*57:41	0,000254		
B*58:01	0,008638	B*58	0,008638
B*73:01	0,001524	B*73	0,001524
C*01:02	0,035823	C*01	0,035823
C*02:02	0,065295	C*02	0,065803
C*02:06	0,000254		
C*02:08	0,000254		
C*03:02	0,006098	C*03	0,100102
C*03:03	0,040396		
C*03:04	0,053354		
C*03:113	0,000254		
C*04:01	0,138211	C*04	0,138211
C*05:01	0,036077	C*05	0,036331
C*05:37	0,000254		
C*06:02	0,107215	C*06	0,107469
C*06:03	0,000254		



Продолжение таблицы

HLA-аллели	Частота HLA-аллели	Группа HLA-аллелей	Частота группы HLA-аллелей
C*07:01	0,113059	C*07	0,278456
C*07:02	0,136179		
C*07:04	0,026169		
C*07:06	0,000508		
C*07:126	0,000254		
C*07:18	0,002033		
C*07:68	0,000254		
C*08:01	0,001524	C*08	0,026677
C*08:02	0,023120		
C*08:03	0,002033		
C*12:02	0,024136	C*12	0,133384
C*12:03	0,109248	C*14	0,009654
C*14:02	0,009400		
C*14:03	0,000254		
C*15:02	0,018547	C*15	0,028455
C*15:04	0,000762		
C*15:05	0,005335		
C*15:06	0,000254		
C*15:13	0,003557		
C*16:01	0,006860	C*16	0,013466
C*16:02	0,004319		
C*16:04	0,002033		
C*16:74	0,000254		
C*17:01	0,003303	C*17	0,024898
C*17:03	0,021341		
C*17:38	0,000254		
C*18:01	0,000508	C*18	0,00127
C*18:02	0,000762		
DRB1*01:01	0,112043	DRB1*01	0,126779
DRB1*01:02	0,012449		
DRB1*01:03	0,002033		
DRB1*01:04	0,000254		
DRB1*03:01	0,074949	DRB1*03	0,074949
DRB1*04:01	0,037348	DRB1*04	0,103659
DRB1*04:02	0,013720		
DRB1*04:04	0,028709		
DRB1*04:05	0,003303		
DRB1*04:06	0,000762		
DRB1*04:07	0,005081		
DRB1*04:08	0,006098		
DRB1*04:10	0,000508		
DRB1*04:232	0,000254		
DRB1*04:50	0,000254		
DRB1*04:92	0,000254		

Окончание таблицы

HLA-аллели	Частота HLA-аллели	Группа HLA-аллелей	Частота группы HLA-аллелей
DRB1*07:01	0,142276	DRB1*07	0,14253
DRB1*07:02	0,000254		
DRB1*08:01	0,032774	DRB1*08	0,038617
DRB1*08:02	0,000508		
DRB1*08:03	0,003557		
DRB1*08:04	0,001270		
DRB1*08:10	0,000254		
DRB1*08:77	0,000254		
DRB1*09:01	0,011941	DRB1*09	0,011941
DRB1*10:01	0,008638	DRB1*10	0,008638
DRB1*11:01	0,070884	DRB1*11	0,128048
DRB1*11:02	0,001016		
DRB1*11:03	0,008384		
DRB1*11:04	0,047002		
DRB1*11:11	0,000508		
DRB1*11:12	0,000254		
DRB1*12:01	0,019309	DRB1*12	0,020325
DRB1*12:02	0,000762		
DRB1*12:03	0,000254		
DRB1*13:01	0,072663	DRB1*13	0,136432
DRB1*13:02	0,028963		
DRB1*13:03	0,032774		
DRB1*13:05	0,001016		
DRB1*13:15	0,000762		
DRB1*13:95	0,000254		
DRB1*14:01	0,012449	DRB1*14	0,01753
DRB1*14:02	0,000254		
DRB1*14:03	0,000254		
DRB1*14:04	0,000762		
DRB1*14:06	0,000762		
DRB1*14:07	0,000508		
DRB1*14:12	0,000254		
DRB1*14:54	0,002287		
DRB1*15:01	0,121951	DRB1*15	0,141006
DRB1*15:02	0,018547		
DRB1*15:04	0,000254		
DRB1*15:40	0,000254		
DRB1*16:01	0,047510	DRB1*16	0,049542
DRB1*16:02	0,001778		
DRB1*16:05	0,000254		

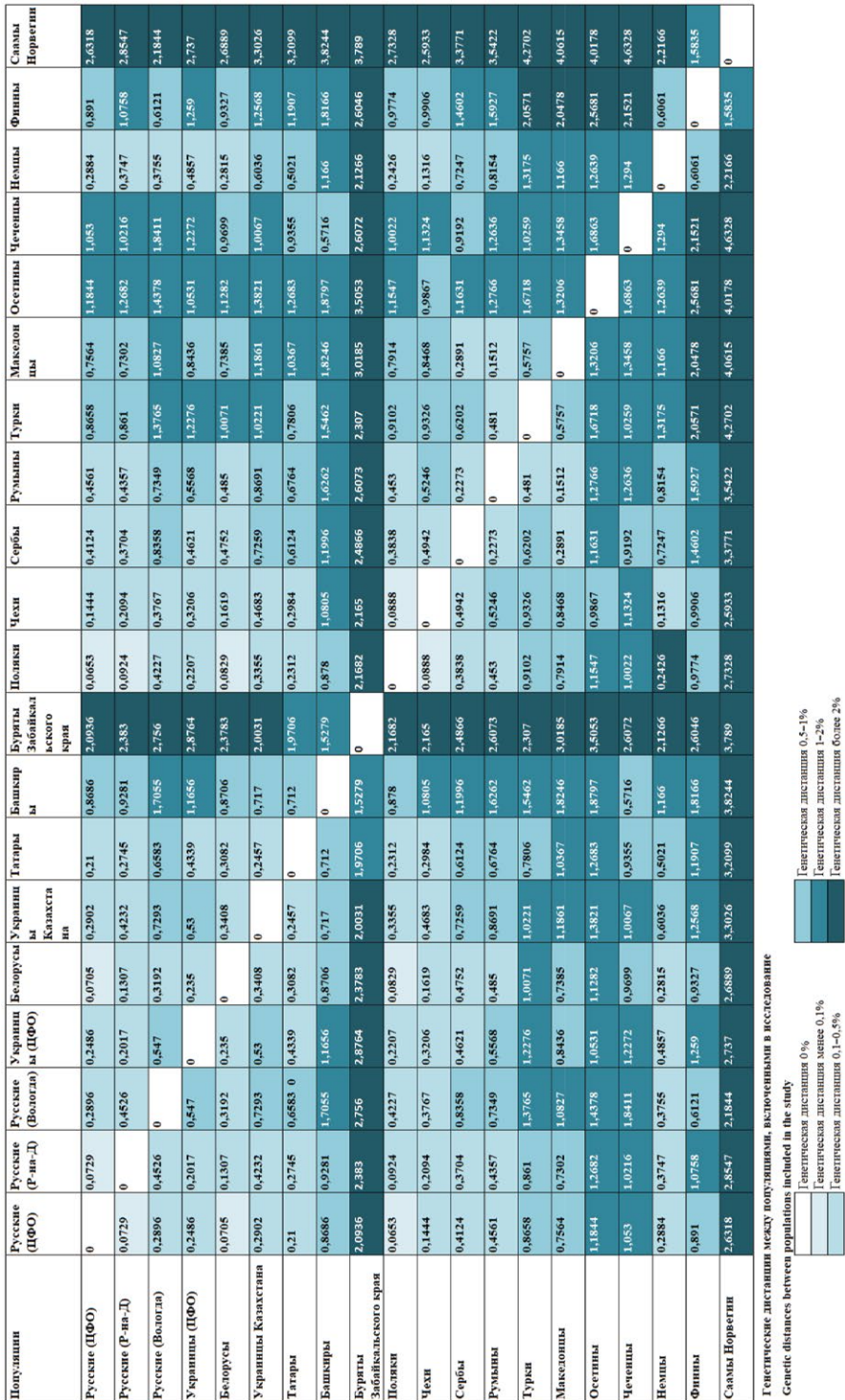


Рис. 1. Генетические дистанции между исследованными популяциями
Fig. 1. Genetic distances between the studied populations

различны [26]. Три популяции из включенных в исследование отделялись друг от друга наименьшими ГД (0,065–0,083) – русские ЦФО, белорусы и поляки (рис. 1). Русские Ростова-на-Дону были HLA-генетически наиболее близки русским ЦФО (ГД=0,073) и полякам (ГД=0,092) и находились немного дальше от белорусов (ГД=0,131). Белорусы оказались наиболее близки с русскими ЦФО (ГД=0,071) и поляками (ГД=0,083). Поляки по частотам HLA-генов наименее отличались от русских ЦФО, русских Ростова-на-Дону, белорусов и чехов (ГД=0,089). Все остальные популяции, включенные в исследование, разделялись более значительными ГД. Русским Вологды HLA-генетически были наиболее близки русские ЦФО (ГД=0,290), однако ГД между ними в 2–3 раза превосходили дистанции между русскими ЦФО и русскими Ростова-на-Дону, белорусами и поляками. Доноры, которые были рекрутированы в ЦФО и самоопределились как украинцы, были наиболее близки с русскими Ростова-на-Дону (ГД=0,202), поляками (ГД=0,220), белорусами (ГД=0,225) и русскими ЦФО (0,249), эта популяция украинцев отделялась гораздо более значительно от татар (ГД=0,434), чем украинцы Казахстана (ГД=0,246). ГД между украинцами ЦФО и украинцами Казахстана достигала различий в 0,530. Украинцы Казахстана были наиболее близки к татарам (ГД=0,246) и русским ЦФО (0,290). Из популяций, включенных в исследование, наиболее удаленными от других являлись буряты и саамы. ГД, отделяющие бурят от иных популяций, варьировали от 1,971 (с татарами) до 3,789 (с саамами). ГД, отделяющие саамов, варьировали от 1,584 (с финнами) до 4,633 (с чеченцами).

Неукорененное (т. е. с неизвестным общим предком) филогенетическое дерево, построенное на основе ГД и показывающее HLA-генетическое родство популяций, включенных в исследование, представлено на рис. 2.

Популяции русских ЦФО, русских Ростова-на-Дону, белорусов и поляков располагались в центральной части дерева, от которой отходили 3 основных кластера популяций. Из популяций, географически находящихся в основном к югу от популяций центральной части, наиболее близко к центральным располагались украинцы ЦФО, далее отпочковывалась значительной длины ветвь осетин, затем – ветви балканских популяций (сербы, македонцы, румыны) и турок. Второй кластер образовывали популяции, географически находившиеся в основном к востоку от популяций центра.

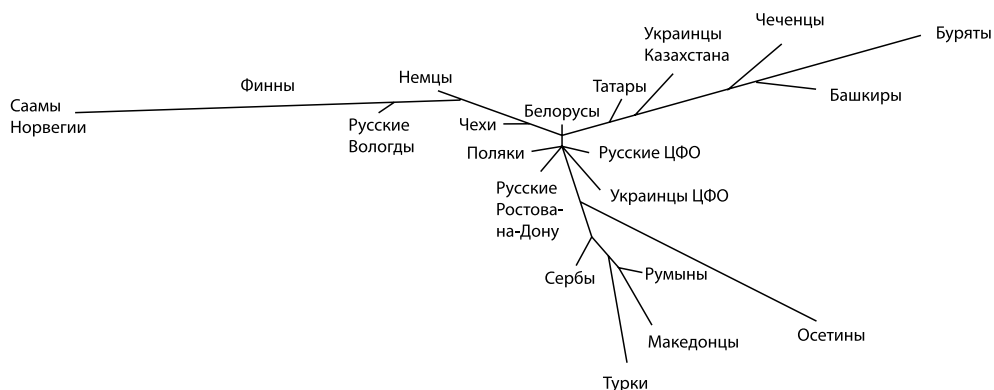


Рис. 2. Филогенетическое дерево исследованных популяций
Fig. 2. Phylogenetic tree of the studied populations



Среди этих популяций ближе всего к популяциям, расположенным в центре, находились татары, затем отпочковывалась ветвь украинцев Казахстана, далее ветви чеченцев и башкир; наиболее удаленной популяцией были буряты. Третий кластер образовывали популяции, географически находившиеся к западу и северу от центральных. Из них наиболее близкими к центральным популяциям являлись чехи, далее располагались немцы, русские Вологды, финны. Наиболее удаленной популяцией были саамы Норвегии.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведено исследование HLA-генетических дистанций между потенциальными донорами ГСК – представителями славянских популяций Восточно-Европейской равнины в сравнении с некоторыми другими популяциями славян и евразийских этносов, основанное на частотах групп аллелей генов HLA-A, -B, -C, -DRB1, типирование которых обязательно при неродственной алло-ТГСК [4]. В России работы, исследующие различные российские популяции на уровне высокого разрешения, до сих пор единичны [15, 28, 29]. К тому же они не всегда учитывают региональные особенности доноров, например в исследовании Smirnova et al. [29] приводятся данные доноров, рекрутированных по всей европейской части России. Работы, изучающие российские популяции с разрешением на уровне групп HLA-аллелей, более многочисленны, поэтому данное исследование проводилось на основании сведений по группам HLA-аллелей. За точку отсчета взята популяция потенциальных доноров ГСК – русских центральных областей России (исключение – Москва и Московская область как регионы с наиболее значимыми миграционными потоками). Исследование показало значительную HLA-генетическую близость популяций русских центральных областей России, белорусов, поляков, а также южных русских. Северные русские, представленные донорами ГСК из Вологды, отличались от этих популяций более значительно, что согласуется с данными, полученными при исследовании маркёров Y-хромосомы и митохондрий [30]. По этим данным имеется общий кластер восточных славян и поляков, исключением из которого являются северные русские популяции, которые несколько тяготеют к соседним финно-угорским популяциям. Полученные результаты в большей степени объясняются отсутствием серьезных природных географических факторов, в прошлом препятствующих миграциям в пределах Восточно-Европейской равнины. По маркёрам Y-хромосомы и митохондрий западные и восточные славяне в целом весьма схожи, а южные славяне, напротив, группируются с географически близкими им неславянскими популяциями [30], что подтверждается и нашим исследованием, в котором популяции южных славян, представленные сербами и македонцами, отделяются от представителей восточнославянских популяций и поляков более значительными ГД, чем от географически близких южным славянам румын. К сожалению, в доступной литературе отсутствуют данные о частотах аллелей или групп аллелей генов HLA-A, -B, -C, -DRB1 у украинцев, за исключением данных об украинцах Казахстана. Украинцы – одно из этнических меньшинств Казахстана, появившееся там в результате нескольких волн миграции с конца XVIII века по XX век [17]. Поскольку наиболее HLA-генетически близки к ним оказались татары, можно предполагать, что за это время произошла некоторая метисация популяции украинцев, исследованной в этой работе [17]. Нельзя также исключить, что это случайное отклонение, связанное с небольшим размером выборки

(всего 105 образцов). Вторая популяция украинцев, вошедшая в наше исследование, состояла из доноров нашего регистра с самоидентификацией как украинцы и тоже была немногочисленна. Данная популяция HLA-генетически наиболее близка к южным русским, хотя эти доноры-украинцы были рекрутированы в ЦФО.

Известно, что на Северном Кавказе структуризация генофонда соответствует не столько географии, сколько лингвистической классификации [30]. Это объясняет причину того, что, несмотря на географическую близость, представители нахской ветви северокавказской лингвистической семьи (чеченцы) и иранской ветви индо-европейской семьи (осетины) были весьма удалены друг от друга по ГД и располагались на разных ветвях нашего филогенетического дерева. Также известно, что саамы, принадлежащие к уральской лингвистической семье, являются генетическим исключением среди европейских популяций, чье происхождение трудно определить. Предполагается вклад в их генофонд северных как европейских, так и азиатских популяций [25].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ генетических дистанций по генам HLA-A, -B, -C, -DRB1 показал как относительную однородность HLA-генетического ландшафта Восточно-Европейской равнины – территории проживания различных славянских популяций, так и имеющиеся региональные особенности. При планировании региональных приоритетов по привлечению потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток в регистры следует учитывать, что северные русские HLA-генетически более удалены от других популяций славян Восточно-Европейской равнины, а генетические дистанции, разделяющие российские популяции разного этнического происхождения, значительно варьируют, что говорит о необходимости включения в регистры доноров гемопоэтических стволовых клеток представителей разных этносов и популяций с учетом регионального разнообразия.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Parovichnikova E.N., Gaponova T.V., Drovov M.Y. (ed.) (2024) *Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells. Practical guide*. Moscow: Praktika. (In Russian)
2. IPD-IMGT/HLA Version report – 3.60 (2025-04). Available at: <https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/release/v360/https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/release/v360> (accessed: 30.05.2025).
3. Nunes E., Heslop H., Fernandez-Vina M., et al. Definitions of histocompatibility typing terms: Harmonization of Histocompatibility Typing Terms Working Group. *Hum Immunol*. 2011;72(12):1214–6. DOI: 10.1016/j.humimm.2011.06.002
4. Standards for histocompatibility and immunogenetics testing. Version 8.1. Effective from 1 January 2024. Available at: <https://efi-web.org/committees/standards-committee.pdf> (accessed: 30.05.2025).
5. Lee S.J., Klein J., Haagenson M., et al. High-resolution donor recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood*. 2007;110(13):4576–83. DOI: 10.1182/blood-2007-06-097386
6. Morishima Y., Kashiwase K., Matsuo K., et al. Biological significance of HLA locus matching in unrelated donor bone marrow transplantation. *Blood*. 2015;125(7):1189–97. DOI: 10.1182/blood-2014-10-604785
7. Arrieta-Bolanos E., Hernandez-Zaragoza D.I., Barquera R. An HLA map of the world: a comparison of HLA frequencies in 200 worldwide populations reveals diverse patterns for class I and class II. *Front. Genet*. 2023 Mar 23;14:866407. DOI:10.3389/fgene.2023.866407
8. Riccio M.E., Buhler S., Nunes J.M., et al. 16th IHIW: analysis of HLA Population Data, with updated results for 1996 to 2012 workshop data (AHPD project report). *Int. J. Immunogenet*. 2013;40(1):21–30. DOI: 10.1111/iji.12033
9. Sanchez-Mazas A., Nunes J.M. The most frequent HLA alleles around the world: A fundamental synopsis. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2024;3(7):101559. DOI: [org/10.1016/j.beha.2024.101559](https://doi.org/10.1016/j.beha.2024.101559)
10. Gonzalez-Galarza F.F., McCabe A., Melo Dos Santos E.J., et al. Snapshot of human leukocyte antigen (HLA) diversity using data from the Allele Frequency Net Database. *Hum. Immunol*. 2021;82(7):496–504. DOI: [org/10.1016/j.humimm.2020.10.004](https://doi.org/10.1016/j.humimm.2020.10.004)
11. Barbieri C., Blasí D.E., Arango-Isaza E., et al. A global analysis of matches and mismatches between human genetic and linguistic histories. *PNAS*. 2022;119(47):e2122084119. DOI: [org/10.1073/pnas.2122084119](https://doi.org/10.1073/pnas.2122084119)



12. Arlequin: An Integrated Software for Population Genetics Data Analysis [cmpg.unibe.ch]. Arlequin ver.3.5.2.2 [released on 02.08.2015]. Available at: <http://cmpg.unibe.ch/software/arlequin35/>. Date of accessed: 30.05.2025.
13. Excoffier L, Slatkin M. Maximum-likelihood estimation of molecular haplotype frequencies in a diploid population. *Mol. Biol. Evol.* 1995;12(5):921–7. DOI: 10.1093/oxfordjournals.molbev.a040269
14. Kuzminova E.P., Khizhinsky S.P., Abdrakhimova A.R., et al. Immunogenetic characteristics of potential donors of hematopoietic stem cells in the Vologda Region. *Bulletin of Hematology.* 2023;19(3):83–4. (in Russian)
15. Kuzmich E.V., Pavlova I.E., Kudina E.E., et al. Study of Polymorphism of Immune Response Genes Using Next-Generation Sequencing. *Clinical Laboratory Diagnostics.* 2025;70(3):182–9. DOI: [org/10.51620/0869-2084-2025-70-3-182-189](https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-3-182-189) (in Russian)
16. Bubnova L.N., Glaz E.V., Kuzmich E.V., et al. Genetic diversity of potential donors of hematopoietic stem cells of the Russian and Belarusian registries. *Hematology. Transfusiology. Eastern Europe.* 2023;9(1):7–17. DOI: [org/10.34883/PI.2023.9.1.008](https://doi.org/10.34883/PI.2023.9.1.008) (in Russian)
17. Abdrakhmanova S., Turganbekova A., Almawi W.Y. Origin of the Ukrainian minority of Kazakhstan as inferred from HLA-A, -B, -C, -DRB1, and -DQB1 alleles and haplotypes distribution. *HLA.* 2021;98(6):525–35. DOI: [org/10.1111/tan.14377](https://doi.org/10.1111/tan.14377)
18. Allele Frequency Net Database. Available at: <https://www.allelefreqencies.net>. Date of accessed: 30.05.2025.
19. Loginova M., Smirnova D., Kutayavina S., et al. Chechens from Chechen Republic, Russia. *HLA.* 2020;96:83–4. DOI: [10.1111/tan.13916](https://doi.org/10.1111/tan.13916)
20. Schmidt A.H., Solloch U.V., Pingel J., et al. High-resolution human leukocyte antigen allele and haplotype frequencies of the Polish population based on 20,653 stem cell donors. *Hum. Immunol.* 2011;72(7):558–65. DOI: [10.1016/j.humimm.2011.03.010](https://doi.org/10.1016/j.humimm.2011.03.010)
21. Andric Z., Popadic D., Jovanovic B., et al. HLA-A, -B, -C, -DRB1 and -DQB1 allele and haplotype frequencies in the Serbian population. *Hum. Immunol.* 2014;75(3):218–226. DOI: [org/10.1016/j.humimm.2013.12.009](https://doi.org/10.1016/j.humimm.2013.12.009)
22. Kirijas M., Genadieva Stavrik S., Senev A., et al. HLA-A, -B, -C and -DRB1 allele and haplotype frequencies in the Macedonian population based on a family study. *Hum. Immunol.* 2018;79(3):145–53. DOI: [org/10.1016/j.humimm.2017.12.003](https://doi.org/10.1016/j.humimm.2017.12.003)
23. Schmidt A.H., Baier D., Solloch U.V., et al. Estimation of high-resolution HLA-A, -B, -C, -DRB1 allele and haplotype frequencies based on 8862 German stem cell donors and implications for strategic donor registry planning. *Hum. Immunol.* 2009;70(11):895–902. DOI: [10.1016/j.humimm.2009.08.006](https://doi.org/10.1016/j.humimm.2009.08.006)
24. Haimila K., Perasaari J., Linjama T., et al. HLA antigen, allele and haplotype frequencies and their use in virtual panel reactive antigen calculations in the Finnish population. *Tissue Antigens.* 2013;81(1):35–43. DOI: [10.1111/tan.12036](https://doi.org/10.1111/tan.12036)
25. Harbo H.F., Riccio M.E., Lorentzen A.R., et al. Norwegian Sami differs significantly from other Norwegians according to their HLA profile. *Tissue Antigens.* 2010;75(3):207–17. DOI: [org/10.1111/j.1399-0039.2009.01425.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2009.01425.x)
26. PHYLIP Phylogeny Inference. PHYLIP Package Version 3.69. Available at: <https://home.cc.umanitoba.ca/~psgendb/doc/Phylip/main.html>. Date of accessed: 30.05.2025.
27. Tamura K., Peterson D., Peterson N., et al. MEGA5: molecular evolutionary genetics analysis using maximum likelihood, evolutionary distance, and maximum parsimony methods. *Molecular Biology and Evolution.* 2011;28(10):2731–9. DOI: [10.1093/molbev/msr121](https://doi.org/10.1093/molbev/msr121)
28. Khamaganova E.G., Leonov E.A., Abdrakhimova A.R., et al. HLA diversity in the Russian population assessed by next generation sequencing. *Medical Immunology.* 2021;23(3):509–22. DOI: [10.15789/1563-0625-HDI-2182](https://doi.org/10.15789/1563-0625-HDI-2182) (in Russian)
29. Smirnova D., Loginova M., Druzhinina S., et al. Distributions of HLA-A, -B, -C, -DRB1 and -DQB1 alleles typed by next generation sequencing in Russian volunteer donors. *HLA.* 2023;101(6):623–33. DOI: [10.1111/tan.15007](https://doi.org/10.1111/tan.15007)
30. Balanovskiy O.P. (2015) *Gene Pool of Europe*. Moscow: Publishing House of Scientific Publications KMK. (in Russian)



Данилова И.Н.✉, Ковтунова М.Е., Назарова Е.Л., Шерстнев Ф.С., Сухорукова Э.Е.
Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови
Федерального медико-биологического агентства, Киров, Россия

Определение риска возникновения железодефицитных состояний у регулярных доноров крови и ее компонентов

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Данилова И.Н.; концепция и дизайн исследования, редактирование, обработка, написание текста – Ковтунова М.Е.; концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, написание текста – Назарова Е.Л.; концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, написание текста – Шерстнев Ф.С.; редактирование, сбор материала, написание текста – Сухорукова Э.Е.

Подана: 29.05.2025

Принята: 12.08.2025

Контакты: danilova@niigpk.ru, kovtunova@niigpk.ru, nazarova@niigpk.ru, sherstnev@niigpk.ru, sukhorukova@niigpk.ru

Резюме

Введение. Служба крови ориентирована на развитие регулярного безвозмездного донорства крови и ее компонентов. Поддерживая долгосрочное донорство, важно обеспечить его безопасность для здоровья доноров. Активное участие в донациях может приводить к дефициту железа у них. Несмотря на внимание к проблеме обеспечения безопасности доноров, до сих пор не изучены критерии риска возникновения железодефицитных состояний у регулярных доноров, особенно не имеющих медицинских отводов.

Цель. Определить критерии риска возникновения дефицита железа у регулярных доноров крови и ее компонентов, не имеющих медицинских отводов.

Материалы и методы. Проанализировали показатели обмена железа у 669 доноров, прошедших медицинское освидетельствование и допущенных к донации, в том числе у 511 регулярно сдававших кровь и гемокомпоненты и у 158 первичных. Запасы железа в организме оценивали по содержанию сывороточного ферритина с помощью сопоставимых по точности и эффективности иммунорадиометрического и иммунотурбидиметрического методов. Исследование показателей транспортного железа проводили с использованием колориметрического, прямого феррозинового и иммунонефелометрического анализов, концентраций растворимых трансферриновых рецепторов и эритропоэтина – с применением хемилюминесцентного иммунологического метода. Статистическую обработку результатов выполняли в программах Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics 26.

Результаты. Установлены значительные изменения показателей запасаемого и транспортного железа у регулярных доноров цельной крови и со смешанным донорством. Донации крови сопровождались также увеличением продукции эритропоэтина. Тромбоцитаферезы приводили к значимому снижению депонированного железа у мужчин. Дефицит железа диагностировали у 153 (43,5%) мужчин



и 167 (52,7%) женщин. Факторами, обуславливающими риск его возникновения у регулярных доноров, оказались женский пол (OR=1,45; 95% CI: 1,06–1,96; $p=0,020$), участие в смешанном донорстве (OR=3,15; 95% CI: 2,21–4,49; $p<0,001$) и эксфузиях цельной крови (OR=1,72; 95% CI: 1,17–2,53; $p=0,007$), более низкие концентрации гемоглобина (MD=6,20; 95% CI: 4,53–7,87; $p<0,001$), осуществление большего количества донаций на протяжении предыдущих 3 лет (MD=2,99; 95% CI: 1,30–4,68; $p=0,001$) и за последний год (MD=0,88; 95% CI: 0,27–1,49; $p=0,005$).

Заключение. Определены критерии риска возникновения дефицита железа у доноров, не имеющих медицинских отводов, в зависимости от пола, вида донорства, интенсивности донаций в течение предыдущих 3 лет и за последний год.

Ключевые слова: доноры крови и ее компонентов, показатели феррокинетики, виды донорства, медицинские отводы, дефицит железа, критерии риска

Danilova I. ✉, Kovtunova M., Nazarova E., Sherstnev F., Sukhorukova E.

Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medical Biological Agency, Kirov, Russia

Determination of the Risk of Iron Deficiency in Regular Donors of Blood and its Components

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of research, editing, collection of material, processing, writing of text – Danilova I.; concept and design of research, editing, processing, writing of text – Kovtunova M.; concept and design of research, editing, collection of material, writing of text – Nazarova E.; concept and design of research, editing, collection of material, writing of the text – Sherstnev F.; editing, collection of material, writing of the text – Sukhorukova E.

Submitted: 29.05.2025

Accepted: 12.08.2025

Contacts: danilova@niigpk.ru, kovtunova@niigpk.ru, nazarova@niigpk.ru, sherstnev@niigpk.ru, sukhrukova@niigpk.ru

Abstract

Introduction. The blood service is focused on the development of regular unpaid donation of blood and its components. While supporting long-term donation, it is important to ensure its safety for the health of donors. Active participation in donations can lead to iron deficiency. Despite the attention to the problem of ensuring donor safety, the criteria for the risk of iron deficiency in regular donors, especially those without medical exemptions, have not yet been studied.

Purpose. To determine the risk criteria for iron deficiency in regular blood donors and its components that do not have medical withdrawals.

Materials and methods. The iron metabolism indices were analyzed in 669 donors who had undergone a medical examination and were admitted to donation, including 511 donors who regularly donated blood and blood components and 158 primary donors. Iron reserves in the body were estimated by the serum ferritin content using immunoradiometric and immunoturbidimetric methods comparable in accuracy and efficiency. The study of transport iron indices was performed using colorimetric, direct ferrozine and immunonephelometric analyses, the concentrations of soluble transferrin receptors and erythropoietin was determined using the chemiluminescent immunological

method. Statistical processing of the results was performed in Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics 26 programs.

Results. Significant changes in the indices of reserve and transport iron were established in regular donors of whole blood and with mixed donation. Blood donations were also accompanied by an increase in erythropoietin production. Plateletpheresis resulted in a significant reduction in deposited iron in men. Iron deficiency was diagnosed in 153 (43.5%) men and 167 (52.7%) women. Factors that determined the risk of its occurrence in regular donors were female gender (OR=1.45; 95% CI: 1.06–1.96; $p=0.020$), participation in mixed donation (OR=3.15; 95% CI: 2.21–4.49; $p<0.001$) and whole blood exfusions (OR=1.72; 95% CI: 1.17–2.53; $p=0.007$), lower hemoglobin concentrations (MD=6.20; 95% CI: 4.53–7.87; $p<0.001$), making a higher number of donations over the previous 3 years (MD=2.99; 95% CI: 1.30–4.68; $p=0.001$) and in the past year (MD=0.88; 95% CI: 0.27–1.49; $p=0.005$).

Conclusion. The criteria for the risk of iron deficiency in donors who do not have medical withdrawals are determined, depending on gender, type of donation, and the intensity of donations during the previous 3 years and over the past year.

Keywords: donors of blood and its components, indicators of ferrokinetics, types of donation, medical withdrawals, iron deficiency, risk criteria

■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время служба крови ориентирована на развитие регулярного безвозмездного донорства крови и ее компонентов. Поддерживая долгосрочное регулярное участие в донорстве, крайне важно обеспечить его безопасность для здоровья доноров. Активное участие в донациях может приводить к функциональным нарушениям в организме, в том числе к дефициту железа (ДЖ). Порядок медицинского обследования доноров не включает в себя оценку показателей феррокинетики, поэтому нарушение метаболизма железа обнаруживается при его манифестации, когда снижается концентрация гемоглобина (Hb) в крови. Несмотря на внимание к проблеме обеспечения безопасности доноров, до сих пор не изучены критерии риска возникновения железодефицитных состояний (ЖДС) у регулярных доноров, особенно не имеющих медицинских отводов.

Известно, что донации цельной крови отрицательно влияют на обмен железа в организме [1–4]. Однако данные относительно воздействия тромбоцит- и плазмафереза на его показатели разнятся [5–8]. При повторных донациях отмечен накопительный эффект, их многократность и высокая частота выполнения оказывают негативное влияние на содержание микроэлемента в организме [7]. При изучении факторов, связанных с возникновением ДЖ у доноров крови и ее компонентов, выявлена связь с женским полом и интенсивностью менструаций, возрастом и весом, расовой/этнической принадлежностью, концентрацией Hb в крови, диетой [1, 4, 9–11]. Однако углубленных исследований состояния феррокинетики у регулярных доноров, не имеющих медицинских отводов, не проводилось. Не определены критерии риска возникновения ЖДС у данной когорты населения. Не оценивались в комплексе показатели обмена железа при различных видах донорства.



■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить критерии риска возникновения дефицита железа у регулярных доноров крови и ее компонентов, не имеющих медицинских отводов.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализировали показатели обмена железа у 669 доноров, прошедших медицинское освидетельствование и допущенных к донации, в том числе у 511 регулярно сдававших кровь и гемокомпоненты и у 158 первичных. Критерием включения в исследование регулярных доноров считали интервал от предыдущей донации, не превышающий 120 дней, и отсутствие временных медицинских отводов на протяжении не менее 3 последних лет. Среди них обследовано 280 (54,8%) мужчин в возрасте от 19 до 61 (Me=34) года и 231 (45,2%) женщина в возрасте от 18 до 61 (Me=43) года. Концентрации Hb у всех наблюдавшихся имели нормальные значения: у мужчин они варьировали от 130 до 179 (Me=146) г/л, у женщин – от 120 до 159 (Me=133) г/л. Медиана донорского стажа у обследованных составила 7 лет. В зависимости от вида осуществленных донаций регулярные доноры были разделены на группы. Первая группа состояла из 80 мужчин и 53 женщин, сдававших цельную кровь. Вторая включала в себя 109 мужчин и 80 женщин со смешанными донациями крови, тромбоцитов и плазмы. В третью входили 46 мужчин и 53 женщины, участвовавшие в тромбоцитаферезах и не выполнявшие крово- и плазмодачи в течение последних 3 лет. Четвертая сформирована из 45 мужчин и 45 женщин – доноров плазмы.

Группу сравнения (пятая группа) составляли первичные доноры – здоровые лица, никогда ранее не сдававшие кровь и гемокомпоненты, по результатам клинико-лабораторного обследования допущенные к донорству и выполнившие впоследствии первую донацию. В нее вошли 72 мужчины в возрасте от 18 до 58 (Me=31) лет и 86 женщин от 18 до 58 (Me=27) лет с концентрацией Hb 131–167 (Me=148) г/л и 120–151 (Me=129) г/л соответственно.

В связи с тем, что донорство цельной крови и гемокомпонентов сопровождается потерей гемоглобинового железа, для оценки феррокинетики в зависимости от интенсивности донаций определяли их общее количество и частоту за предыдущий год. Известно, что наибольшая приверженность к донорству прослеживается после 2 лет донорского стажа [12]. Также, исходя из собственного опыта, отмечено, что доноры наиболее активно участвуют в донациях в течение трехлетней донорской практики. Поэтому определяли количество донаций за последние 3 года. Материалом для лабораторных исследований служила периферическая кровь, полученная при медицинском освидетельствовании доноров, на участие в котором все обследуемые дали информированное добровольное согласие.

Запасы железа в организме оценивали по содержанию сывороточного ферритина (СФ). Основная часть исследований (70%) выполнена иммунорадиометрическим методом с использованием тест-систем фирмы Immunotech (Чехия) и отечественной радиоиммунохимической установки «Ариан» фирмы Витак. Оставшаяся часть (30%) – имунотурбидиметрическим методом с латексным усилением с применением наборов фирмы Roche Diagnostics (Германия) и автоматического биохимического анализатора Cobas c311. Оба метода имеют сопоставимую точность и эффективность; данные, полученные с их использованием, хорошо коррелируют между собой ($r=0,984$) [13].

Содержание сывороточного железа (СЖ), трансферрина (ТФ), значения ненасыщенной железосвязывающей способности (НЖСС) определяли с использованием наборов фирмы Roche Diagnostics (Германия) и биохимического анализатора Hitachi-902 с помощью колориметрического, прямого феррозинового и иммунофелометрического анализа. Количественное определение концентраций растворимых трансферриновых рецепторов (рТФР) и эритропоэтина (ЭПО) выполняли с применением хемилюминесцентного иммунологического анализа и иммунохимической системы Access 2 Beckman Coulter (США). Значения общей железосвязывающей способности (ОЖСС) и коэффициента насыщения трансферрина (КНТ) рассчитывали по общепринятым формулам.

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программ Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics 26. Соответствие количественных переменных закону нормального распределения оценивали на основании величины критериев Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро – Уилка, анализа эксцесса и асимметрии [14]. Описательный анализ данных включал в себя определение среднеарифметических величин и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$), медианы (Me) с интерквартильным размахом ($Q_1 - Q_3$), вычисление абсолютных и относительных частот. Поиск различий количественных переменных в 2 группах в зависимости от параметров распределения выполняли с помощью t -критерия Стьюдента и U -критерия Манна – Уитни. При множественных сравнениях применяли критерий Краскела – Уоллиса. В апостериорных тестах учитывали поправку Бонферрони, при этом в таблицах представляли только статистически значимые различия изучаемых показателей [15]. Сравнение номинальных переменных осуществляли с помощью критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера [16]. Размер эффекта представляли в виде разницы средних (MD) и отношения шансов (OR) с 95%-м доверительным интервалом (95% CI). Корреляционную связь между параметрами оценивали по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена (ρ), характеристику силы связи устанавливали по шкале Чеддока [17]. Критический уровень статистической значимости определен для $p < 0,05$ [18].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Известно, что низкая концентрация СФ является чувствительным и специфичным маркером ДЖ, однако следует учитывать гендерные отличия его уровня. Поэтому анализ содержания СФ провели отдельно у мужчин и женщин. Значения СФ и статистически значимые их различия в группах доноров при множественных сравнениях и с учетом апостериорного анализа представлены в табл. 1.

При анализе содержания СФ в разных группах выявили существенное его снижение у доноров, регулярно сдававших цельную кровь и участвовавших в смешанных донациях, в сопоставлении с таковым в группе сравнения: в 3,7 и 4,2 раза у мужчин ($p < 0,001$) и в 1,6 и 1,5 раза у женщин ($p = 0,023$ и $p = 0,002$) соответственно. У мужчин – доноров тромбоцитов значения параметра также оказались значительно ниже, чем у первичных доноров, – в 2,6 раза ($p < 0,001$), тогда как у женщин различий не обнаружено. Кроме этого, концентрации СФ у доноров обоего пола, участвовавших в донациях цельной крови, смешанных эксфузиях и тромбоцитаферезах, значимо отличались от таковых у доноров плазмы ($p < 0,01$). Содержание СФ у сдававших плазму и в группе сравнения было сопоставимо.

Serum ferritin concentrations in donors with different types of donations

статистически значимо отличалось от таковых в группе сравнения ($p < 0,001$) и у доноров плазмы ($p < 0,05$). При этом низкие значения СФ преобладали в группе доноров со смешанными донациями (71,6%), реже встречались у доноров цельной крови (62,5%) и тромбоцитов (52,2%). У женщин число случаев сниженного содержания СФ в рассматриваемых группах не различалось ($p = 0,154$), но преобладало у сдававших кровь (37,7%), при смешанном донорстве (36,3%) и тромбоцитаферезах (34,0%). У доноров плазмы частота низких значений СФ была несколько меньше, чем в группе сравнения. У лиц, участвовавших в плазмаферезах, и первичных доноров также обнаружены концентрации СФ, превышающие верхнюю пороговую величину региональной нормы, – у 4,4 и 4,2% мужчин и у 13,3 и 8,1% женщин соответственно.

Несмотря на то, что низкая концентрация СФ является наиболее используемым индикатором для выявления ДЖ, ее пороговая величина, которая характеризует дефицит микроэлемента, остается неопределенной и в разных источниках варьирует от 12 до 100 нг/мл [21]. В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2020 г., значения СФ менее 15 нг/мл указывают на истощение запасов железа (ИЗЖ) и необходимость коррекции его содержания в организме [22]. Международная группа экспертов Ассоциации по развитию переливания крови и биотерапии (AABB) выделяет раннюю стадию ДЖ у доноров крови – железодефицитный эритропоэз (ЖДЭ), определяемый по значениям ферритина сыворотки или плазмы менее 26 нг/мл [23]. Проанализировав частоту выявления сниженных концентраций СФ у доноров с разными видами донаций относительно порогового уровня, установленного ВОЗ для диагностики ИЗЖ, установили, что у мужчин и женщин, участвовавших в донациях цельной крови, смешанном донорстве и тромбоцитаферезах, распространенность ИЗЖ была сопоставима ($p > 0,05$), у сдававших плазму и первичных доноров – наблюдалась значимо чаще у женщин, чем у мужчин ($OR = 5,4$; 95% CI: 1,1–26,3; $p = 0,05$; $OR = 7,4$; 95% CI: 2,1–26,1; $p = 0,001$ соответственно). При этом у женщин частота обнаружения ИЗЖ при разных видах донаций не отличалась ($p = 0,154$), составив 37,7; 36,3; 34,0 и 20,0% наблюдений у доноров цельной крови, со смешанным донорством, тромбоцитов и плазмы соответственно. У мужчин она была значительно выше в первых 3 группах ($p < 0,05$): у 32,5% доноров цельной крови, у 33,0% – со смешанными донациями и у 17,4% – сдававших тромбоциты, по сравнению с таковой у доноров плазмы (4,4%) и первичных (4,2%).

Частота определения ЖДЭ у доноров была в 1,5–3,3 раза выше по сравнению с ИЗЖ. Так, ЖДЭ отмечен у 62,3; 66,3; 49,1 и 31,1% женщин и у 56,3; 68,8; 43,5 и 6,7% мужчин, участвовавших в донациях цельной крови, смешанном донорстве, тромбоцитаферезах и плазмадачах соответственно. У мужчин первых 3 категорий ЖДЭ регистрировался значительно чаще, чем у доноров плазмы и в группе сравнения ($p < 0,001$). При сопоставлении частоты выявления ЖДЭ в группах женщин и у первичных доноров статистически значимых различий не получено, но ЖДЭ у сдававших кровь и у лиц со смешанными донациями определялся чаще, чем у доноров плазмы ($p = 0,010$ и $p = 0,002$ соответственно).

Традиционно для дифференциальной диагностики ЖДС исследуют параметры транспортного железа, а именно: концентрацию СЖ, железосвязывающую способность сыворотки, уровень ТФ и КНТ. При недостатке железа в организме происходит снижение содержания СЖ, увеличение синтеза ТФ, повышение ОЖСС и НЖСС, уменьшение КНТ. Полученные при обследовании регулярных доноров с разными видами донаций данные представлены в табл. 3.



Таблица 3
Показатели транспортного железа у доноров при разных видах донаций
Table 3
Indicators of transport iron in donors with different types of donations

Показатель	Группы доноров					p
	1	2	3	4	5	
Мужчины: Me (Q ₁ –Q ₃)						
–	n=62	n=86	n=31	n=30	n=57	–
СЖ, мкмоль/л	18,0 (14,5–23,0)	16,1 (11,4–21,7)	20,9 (14,9–25,8)	19,3 (15,0–27,5)	18,5 (14,0–20,9)	p=0,054
НЖСС, мкмоль/л	57,8 (46,3–66,1)	52,1 (41,0–59,1)	38,5 (32,2–46,5)	38,1 (31,9–50,1)	39,4 (33,6–46,2)	p<0,001 p ₁₋₅ <0,001 p ₂₋₅ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₃ =0,002 p ₂₋₄ =0,002
ОЖСС, мкмоль/л	73,1 (66,6–84,0)	68,3 (61,8–75,0)	59,8 (56,8–67,2)	60,2 (53,4–69,3)	57,7 (52,3–63,8)	p<0,001 p ₁₋₅ <0,001 p ₂₋₅ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₃ =0,014 p ₂₋₄ =0,016
ТФ, г/л	3,1 (2,9–3,5)	3,0 (2,7–3,3)	2,7 (2,4–3,1)	2,6 (2,3–3,0)	2,8 (2,5–3,0)	p<0,001 p ₁₋₅ <0,001 p ₂₋₅ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₃ =0,037 p ₂₋₄ <0,001
КНТ, %	22,5 (18,8–28,9)	21,3 (14,2–30,7)	31,8 (20,1–37,0)	32,0 (23,1–44,3)	26,3 (20,3–31,0)	p<0,001 p ₁₋₄ =0,004 p ₂₋₃ =0,018 p ₂₋₄ =0,001
Женщины: Me (Q ₁ –Q ₃)						
–	n=40	n=64	n=40	n=30	n=66	–
СЖ, мкмоль/л	17,4 (12,9–23,7)	16,8 (12,4–23,9)	16,8 (11,8–21,4)	17,2 (12,8–20,9)	15,7 (11,4–20,7)	p=0,658
НЖСС, мкмоль/л	53,9 (44,2–65,3)	45,2 (37,3–53,5)	42,7 (32,1–55,3)	41,8 (38,4–47,5)	43,7 (37,2–54,5)	p=0,004 p ₁₋₅ =0,019 p ₁₋₃ =0,011 p ₁₋₄ =0,013
ОЖСС, мкмоль/л	73,2 (65,4–84,5)	63,2 (56,4–73,5)	61,4 (55,3–69,4)	59,4 (54,4–66,2)	62,3 (52,9–68,0)	p<0,001 p ₁₋₅ <0,001 p ₁₋₂ =0,004 p ₁₋₃ =0,001 p ₁₋₄ <0,001
ТФ, г/л	3,2 (2,9–3,5)	2,9 (2,7–3,3)	2,8 (2,5–3,1)	2,7 (2,4–3,0)	2,9 (2,5–3,2)	p<0,001 p ₁₋₅ =0,003 p ₁₋₃ =0,005 p ₁₋₄ =0,001
КНТ, %	21,4 (16,6–31,9)	23,3 (16,1–30,5)	23,3 (16,6–34,6)	25,9 (19,6–29,8)	22,4 (15,8–29,1)	p=0,609

При сравнительном анализе содержания СЖ между группами доноров статистически значимых различий не установлено. Отклонения его значений от границ референсного интервала, который у мужчин составляет 10,6–28,3 мкмоль/л, у женщин – 6,6–26,0 мкмоль/л, отмечены в сторону как снижения, так и повышения. Возможно, такие вариации объясняются колебаниями, связанными с суточным ритмом, приемом пищи и ее составом, физическими нагрузками и т. д. [24, 25]. При этом сниженные концентрации СЖ наблюдались во всех группах у мужчин, они преобладали над повышенными при эксфузиях цельной крови и смешанном донорстве. У мужчин, участвовавших в тромбоцит- и плазмаферезах, преобладали высокие концентрации СЖ, частота выявления которых значительно отличалась от таковой у первичных доноров и доноров крови ($p < 0,05$). У женщин низкое содержание СЖ зарегистрировано только при смешанных и первичной донациях – в 4,7 и 4,5% случаев соответственно.

При сопоставлении значений НЖСС, ОЖСС и ТФ в группах доноров установили статистически значимое их увеличение у мужчин, участвовавших в донациях крови и смешанном донорстве ($p < 0,001$), и у женщин, сдававших цельную кровь ($p < 0,05$), относительно таковых в группе сравнения. Показатели в указанных группах были также выше, чем у доноров плазмы ($p < 0,05$). При этом наиболее чувствительными маркерами ДЖ оказались ОЖСС и НЖСС. Диапазон референсных значений ОЖСС варьирует от 40,8 до 71,6 мкмоль/л, НЖСС – от 19,7 до 66,2 мкмоль/л. Превышающие его верхнюю границу величины показателей чаще определяли у доноров цельной крови: у 56,7 и 25,0% мужчин ($p < 0,001$) и у 60,0 и 25,0% женщин соответственно ($p < 0,05$). При смешанном донорстве чаще диагностировали высокие показатели ОЖСС у мужчин (34,8%; $p < 0,001$).

Сопоставляя в группах обследованных частоту отклонений значений ТФ от пределов референсного диапазона, составляющего 2,0–3,6 г/л, статистически значимых различий не установили. Однако характерное для ЖДС повышенное содержание белка выявили в 4,7% наблюдений: у 8,3% и 2,5%, 9,0% и 6,3%, 3,3% и 5,0% участвовавших в донациях цельной крови, смешанных эксфузиях, тромбоцитаферезах мужчин и женщин соответственно и у 6,7% женщин, сдававших плазму. В группе доноров плазмы также зарегистрированы низкие значения ТФ: у 4 (13,3%) мужчин и 1 (3,3%) женщины.

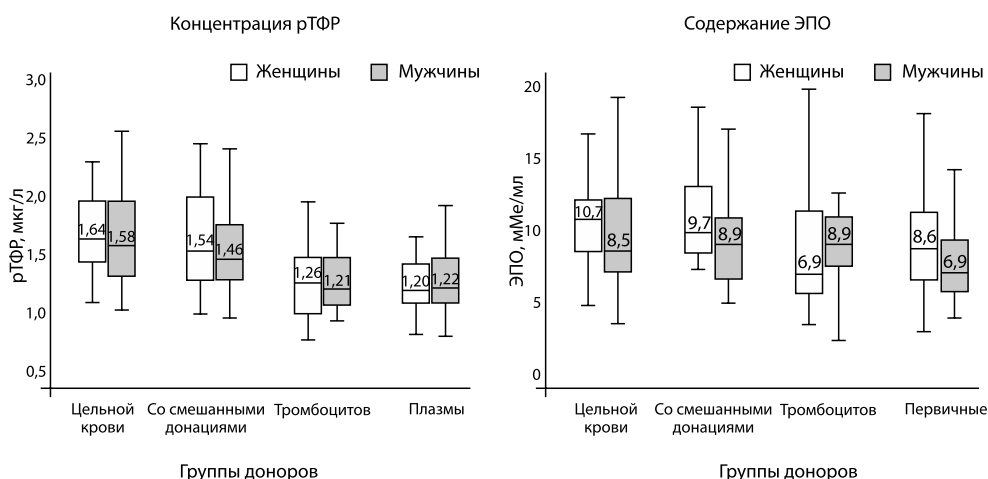
Насыщение ТФ железом по сравнению с концентрацией СЖ является более стабильной величиной. В норме КНТ у взрослых составляет 20–50%. Значения ниже 20% являются признаком недостаточной доставки железа клеткам эритроидного ряда [26]. При сопоставлении значений КНТ в группах доноров статистически значимого их изменения относительно таковых в группе сравнения не установлено. Однако у мужчин, участвовавших в эксфузиях цельной крови, КНТ был значительно ниже, чем у сдававших плазму ($p = 0,004$), у лиц со смешанными донациями – чем у выполнявших тромбоцитаферезы ($p = 0,018$) и плазмодачи ($p = 0,001$). Уменьшение показателя регистрировалось у 83 (31,2%) мужчин и 89 (37,1%) женщин с преобладанием у доноров крови и при смешанном донорстве. При этом частота выявления низкого КНТ у мужчин со смешанными донациями статистически значимо отличалась от таковой в группе сравнения ($p = 0,023$). Несмотря на высокую чувствительность этого показателя, он оказался зависимым от концентрации СЖ, которая у доноров часто превышала нормальные значения. Вероятно, поэтому значимость расчета КНТ нивелировалась.



Если рассматривать показатели транспортного железа в комплексе, то отклонения всех 5 параметров, свидетельствующие о недостатке железа в организме, наблюдались у 1 (0,2%) донора, комбинация 4 – у 19 (3,8%), 3 – у 27 (5,3%), 2 – у 51 (10,1%) обследованного. Их сочетание наиболее часто определялось у доноров цельной крови и со смешанными донациями – у 40% мужчин и у 32,5 и 18,8% женщин соответственно, реже отмечалось у сдававших тромбоциты – у 16,7% мужчин и 17,5% женщин. У мужчин, участвовавших в плазмаферезах, сочетанные отклонения не обнаружены, у женщин – зарегистрированы лишь в 2 (6,7%) случаях. У 141 (27,9%) донора отмечено изолированное изменение того или иного параметра.

К важным и повышающим точность диагностики ЖДС методам относятся исследования концентраций рТФР и ЭПО. Как следует из представленных ранее результатов, эксфузии цельной крови, смешанные донации и тромбоцитаферез оказывают наибольшее влияние на обмен железа у регулярных доноров. С учетом этого для уточнения глубины нарушения феррокинетики на клеточном уровне и выявления тканевой гипоксии у лиц, участвовавших в вышеперечисленных видах донорства, изучили содержание рТФР и ЭПО. Графически результаты отображены на рисунке.

Статистически значимое увеличение концентраций рТФР в сопоставлении с таковыми в группе сравнения установлено у регулярных доноров обоего пола, участвовавших в донациях цельной крови ($p < 0,001$) и смешанных эксфузиях ($p < 0,05$). Согласно инструкции к набору реагентов, значения рТФР, превышающие или равные 1,55 мкг/л, прогнозируют развитие ЖДА [27]. Повышенные значения рТФР преобладали у доноров крови, составляя 58,0% наблюдений у мужчин и 63,6% у женщин, что существенно отличалось от частоты их выявления в группе сравнения ($p < 0,01$) и у сдававших тромбоциты ($p < 0,01$), равной 22,8 и 17,6% наблюдений у мужчин и 10,6 и 18,8% у женщин соответственно. При смешанном донорстве повышенная экспрессия рТФР зарегистрирована у 39,1% мужчин и у 50,0% женщин. У женщин этой группы частота определения повышенных концентраций рТФР значимо отличалась



Концентрации растворимых трансферриновых рецепторов и эритропоэтина у доноров групп риска
Concentrations of soluble transferrin receptors and erythropoietin in donors at risk

от таковой у первичных доноров ($p<0,001$). У сдававших тромбоциты существенных различий с группой сравнения не обнаружено.

Известно, что гипоксические состояния, в том числе при железодефиците, сопровождаются повышением продукции ЭПО [28]. У здоровых лиц значения этого гормона находятся в диапазоне от 2,59 до 18,50 мМЕ/мл. У регулярных доноров цельной крови установлено значимое повышение содержания ЭПО ($p<0,05$), что свидетельствовало о напряженности адаптивных механизмов вследствие развития железодефицита. При этом концентрация, превышающая верхнее пороговое значение референсного диапазона, отмечена у 10,9% мужчин, сдававших цельную кровь. У женщин усиление продукции гормона выявлено у 3,0; 11,8 и 15,4% доноров крови, со смешанными донациями и тромбоцитов соответственно.

Таблица 4
Влияние различных факторов на возникновение дефицита железа у доноров крови и ее компонентов
Table 4
The influence of various factors on the occurrence of iron deficiency in donors of blood and its components

Фактор		СФ<26 нг/мл, n=320 (47,8%)		СФ≥26 нг/мл, n=349 (52,2%)		p	OR/MD (95% CI)
		абс. (%)	M±σ (95% CI)	абс. (%)	M±σ (95% CI)		
Пол	Мужской	153 (47,8%)	–	199 (57,0%)	–	p=0,020	OR=1,45 (1,06–1,96)
	Женский	167 (52,2%)	–	150 (43,0%)	–		
Возраст, лет		–	36,3±10,3 (35,1–37,4)	–	36,8±10,2 (35,7–37,9)	p=0,503	MD=0,53 (–1,03–2,09)
ИМТ, кг/м²		–	25,5±4,3 (25,1–26,0)	–	26,2±4,4 (25,7–26,6)	p=0,055	MD=0,64 (–0,01–1,30)
Hb, г/л		–	136,7±10,1 (135,6–137,8)	–	142,9±11,9 (141,7–144,2)	p<0,001	MD=6,20 (4,53–7,87)
Вид донаций	Цельная кровь	78 (24,4%)	–	55 (15,8%)	–	p=0,007	OR=1,72 (1,17–2,53)
	Тромбоциты	46 (14,4%)	–	53 (15,2%)	–	p=0,828	OR=0,94 (0,61–1,44)
	Плазма	17 (5,3%)	–	73 (20,9%)	–	p<0,001	OR=0,21 (0,12–0,37)
	Смешанные	128 (40,0%)	–	61 (17,5%)	–	p<0,001	OR=3,15 (2,21–4,49)
	Первичная	51 (15,9%)	–	107 (30,7%)	–	p<0,001	OR=0,43 (0,29–0,63)
Общее количество донаций		–	37,5±38,7 (33,3–41,8)	–	33,1±37,0 (29,2–37,0)	p=0,128	MD=4,46 (–10,21–1,29)
Количество донаций за 3 года		–	14,3±11,3 (13,1–15,6)	–	11,3±11,0 (10,2–12,5)	p=0,001	MD=2,99 (1,30–4,68)
Частота донаций за последний год		–	5,1±4,0 (4,7–5,6)	–	4,2±4,1 (3,8–4,7)	p=0,005	MD=0,88 (0,27–1,49)
Донорский стаж, лет		–	6,6±5,8 (5,9–7,2)	–	6,2±6,2 (5,5–6,8)	p=0,367	MD=0,42 (–1,33–0,49)



Высокая распространенность ЖДС у регулярных доноров крови и ее компонентов диктует необходимость изучения факторов, влияющих на риск его возникновения. Нами была оценена зависимость развития ДЖ от гендерной принадлежности и возраста доноров, индекса массы тела (ИМТ), концентрации Hb в крови, вида донаций (цельная кровь, тромбоциты, плазма, смешанное донорство, первичная кроводача), их общего количества за время донорской практики и последние 3 года, частоты выполнения за предыдущий год, донорского стажа. В качестве критерия для установления ДЖ принимали пороговое значение, соответствующее 26 нг/мл, которое, по мнению экспертов, является оптимальным и обладает высокой чувствительностью и специфичностью (95,1 и 89,6% соответственно) при диагностике железодефицита [23].

Проанализировав влияние каждого из вышеперечисленных факторов на возникновение ДЖ, определяемого по сниженным концентрациям СФ (<26 нг/мл), и статистическую значимость их различий, получили следующие результаты (табл. 4).

Как видно из представленных в табл. 4 данных, сниженные концентрации СФ диагностированы у 320 из 669 (47,8%) доноров, в том числе у 153 (43,5%) мужчин и 167 (52,7%) женщин. Установлено, что ДЖ встречался в 1,5 раза чаще у женщин ($p=0,020$). Частота его выявления была выше при смешанном донорстве в 3,2 раза ($p<0,001$), у доноров цельной крови – в 1,7 раза ($p=0,007$). Отмечено, что доноры с ДЖ имели исходные значения Hb – в среднем на 6,2 г/л ниже ($p<0,001$), осуществляли на 3 донации больше на протяжении предыдущих 3 лет ($p=0,001$) и в среднем на 0,9 за последний год ($p=0,005$). При этом ДЖ регистрировался в 4,8 раза реже у доноров плазмы ($p<0,001$). У лиц с железодефицитом наблюдались близкие к статистически значимым различия величины ИМТ ($p=0,055$). При оценке частоты выявления ДЖ в зависимости от возраста обследованных, общего количества донаций за время донорства и донорского стажа, участия в тромбоцитаферезах значительных различий не получено.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о высокой распространенности сниженных запасов железа у регулярных доноров крови и ее компонентов без медицинских отводов. Значительное уменьшение концентрации СФ по сравнению с таковой у первичных доноров происходит при донациях цельной крови и смешанном донорстве, у мужчин – также при участии в тромбоцитаферезах. Если ориентироваться на установленный референсный диапазон, то снижение содержания СФ чаще выявляется у мужчин, что обусловлено более высоким значением нижней границы нормы. Если учитывать рекомендации ВОЗ и AABB и принимать во внимание единое пороговое значение СФ без учета гендерных различий содержания СФ, то ДЖ чаще определяется у женщин. Высокая частота выявления ИЗЖ и ЖДЭ у регулярно участвовавших в кроводачах доноров, особенно у женщин, должна привлекать внимание трансфузиологов к решению вопроса о дальнейшем участии в донорстве. Такие лица требуют проведения у них мониторинга содержания СФ при последующих донациях. Кроме того, необходима коррекция его значений путем восполнения недостатка микроэлемента в организме железосодержащими препаратами, удлинения интервала между эксфузиями или возможного перевода доноров на процедуры плазмафереза, при которых, по нашим данным, не происходит существенного снижения депонированного железа.

У регулярных доноров крови и ее компонентов, не имевших медицинских отводов на протяжении 3 лет, наблюдается не только снижение запасов железа в организме, но и изменение в его транспортном пуле, что подчеркивает необходимость мониторинга показателей феррокинетики у них, особенно при донациях цельной крови и смешанном донорстве. Полученные в результате исследования данные демонстрируют связь возникновения ДЖ с видом донаций, их количеством на протяжении предшествующих 3 лет, интенсивностью в течение последнего года, а также с полом доноров и концентрацией Hb в крови.

При проведенном углубленном исследовании показателей феррокинетики у регулярных доноров крови и ее компонентов установлено, что наибольшему риску развития ДЖ подвержены доноры цельной крови и со смешанными эксфузиями. Именно в этих группах происходят значительные отклонения показателей обмена железа, снижаются запасы микроэлемента, усиливается его транспорт в организме. При этом изменения параметров феррокинетики сильнее выражены у мужчин, чем у женщин, что, вероятно, объясняется адаптированностью женского организма к кровопотерям вследствие физиологических особенностей. Донации тромбоцитов в основном сопровождаются снижением депонированного железа, наиболее выраженным у лиц мужского пола. При плазмаферезах существенных изменений показателей метаболизма железа не установлено.

К наиболее чувствительным маркерам возникновения ДЖ следует отнести концентрации СФ и рТФР. Внедрение мониторинга этих параметров в лабораторное обследование доноров крови и ее компонентов необходимо для сохранения их здоровья и поддержания регулярного участия в донорстве. Исследование показателей феррокинетики у донорского контингента позволит на ранней стадии выявить риск развития ДЖ, а следовательно, своевременно принять меры по предотвращению возникновения ЖДС.

■ ВЫВОДЫ

1. Значительные изменения показателей феррокинетики установлены у доноров, регулярно участвовавших в донациях цельной крови, смешанном донорстве и тромбоцитаферезах.
2. Донации цельной крови сопровождались значимым снижением концентраций СФ, увеличением значений НЖСС, ОЖСС, ТФ, рТФР и ЭПО у доноров обоего пола. Смешанное донорство характеризовалось изменением показателей СФ, НЖСС, ОЖСС, ТФ, рТФР у мужчин, отклонением величин СФ и рТФР у женщин. Регулярные тромбоцитаферезы приводили к существенному уменьшению содержания СФ у мужчин.
3. Установлены факторы, влияющие на возникновение ДЖ: принадлежность к женскому полу, участие в смешанном донорстве и донациях цельной крови, увеличение числа эксфузий за предшествующие 3 года и их частоты за последний год, более низкие в пределах референсного диапазона концентрации Hb (в среднем на 6,2 г/л).



■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Baart A.M., van den Hurk K., de Kort W.L., Huis In 't Veld E.M.J. Impact of risk-dependent interventions on low haemoglobin deferral rates in whole blood donors. *Vox Sang.* 2020;115(3):171–181. doi: 10.1111/vox.12885
2. Goldman M., Magnussen K., Gorlin J., et al. International Forum regarding practices related to donor haemoglobin and iron. *Vox Sang.* 2016;111(4):449–455. doi: 10.1111/vox.12431
3. Mantadakis E., Panagopoulou P., Kontekaki E., et al. Iron deficiency and blood donation: links, risks and management. *J Blood Med.* 2022;10(13):775–786. doi: 10.2147/JBM.S375945
4. Rigas A.S., Pedersen O.B., Magnussen K., et al. Iron deficiency among blood donors: experience from the Danish Blood Donor Study and from the Copenhagen ferritin monitoring scheme. *Transfus Med.* 2019;29(1):23–27. doi: 10.1111/tme.12477
5. Vorotnikov I.M., Razin V.A., Lamzin I.M., Khapman M.E. Anemia and latent iron deficiency in frequent plasma donors. *Ulyanovskii mediko-biologicheskii zhurnal.* 2021;1:84–91. doi: 10.34014/2227-1848-2021-1-84-91. (in Russian)
6. Schreiber G.B., Brinser R., Rosa-Bray M., et al. Frequent source plasma donors are not at risk of iron depletion: the ferritin levels in plasma donor (FLIPD) study. *Transfusion.* 2018;58(4):951–959. doi: 10.1111/trf.14489
7. Spencer B.R., Haynes J.M., Notari E.P., Stramer S.L. Prevalence, risk factors, and ferritin testing to mitigate iron depletion in male plateletpheresis donors. *Transfusion.* 2020;60(4):759–768. doi: 10.1111/trf.15729
8. Xiao G., Li C., Chen Y., et al. Risk prediction of iron deficiency for plasmapheresis donors in China: development and validation of a prediction model. *Vox Sang.* 2024;119(2):144–154. doi: 10.1111/vox.13572
9. Ekroos S., Karregat J., Toffel E., et al. Menstrual blood loss is an independent determinant of hemoglobin and ferritin levels in premenopausal blood donors. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2024;103(8):1645–1656. doi: 10.1111/aogs.14890
10. Lobier M., Castrén J., Niittymäki P., et al. The effect of donation activity dwarfs the effect of lifestyle, diet and targeted iron supplementation on blood donor iron stores. *PLoS One.* 2019;14(8):e0220862. doi: 10.1371/journal.pone.0220862
11. Fillet A.M., Martinaud C., Malard L., et al. Iron deficiency among French whole-blood donors: first assessment and identification of predictive factors. *Vox Sang.* 2021;116(1):42–52. doi: 10.1111/vox.12991
12. Moor Y.V., Khalzov K.V., Pospelova T.I. *Effective donation of blood and its components.* Novosibirsk: Science; 2020. 120 p. (in Russian)
13. Garcia-Casal M.N., Peña-Rosas J.P., Urrechaga E., et al. Performance and comparability of laboratory methods for measuring ferritin concentrations in human serum or plasma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(5):e0196576. doi: 10.1371/journal.pone.0196576
14. Grijbovski A.M., Ivanov S.V., Gorbatova M.A. Descriptive statistics using Statistica and SPSS software. *Nauka i Zdravookhranenie.* 2016;1:7–23. (in Russian)
15. Bavrina A.P. Modern rules for the use of parametric and nonparametric tools in the statistical analysis of biomedical data. *Medical almanac.* 2021;66(1):64–73. (in Russian)
16. Grijbovski A.M., Ivanov S.V., Gorbatova M.A. Analysis of nominal and ordinal data using Statistica and SPSS software. *Nauka i Zdravookhranenie.* 2016;6:5–39. (in Russian)
17. Bavrina A.P., Borisov I.B. Modern rules of the application of correlation analysis. *Medical almanac.* 2021;68(3):70–79. (in Russian)
18. Grijbovski A.M., Gvozdeckii A.N. Interpretation of and alternatives to p-values in biomedical sciences. *Ekologiya cheloveka.* 2022;29(3):209–218. doi: 10.17816/humeco97249. (in Russian)
19. Zaitseva G. A., Kovtunova M. E., Matrokhina O. I., et al. Health status monitoring of different donor categories. *Perm Medical Journal.* 2013;30(5):129–135. (in Russian)
20. Instructions for the reagent kit for in vitro diagnostics and quantitative determination of ferritin in human serum and plasma on Roche/Hitachi Cobas analyzers "Ferritin, Gen.4". Mannheim: Roche Diagnostics GmbH; 2017. 4 p.
21. Garcia-Casal M.N., Pasricha S.R., Martinez R.X., et al. Serum or plasma ferritin concentration as an index of iron deficiency and overload. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;5(5):CD011817. doi: 10.1002/14651858.CD011817.pub2
22. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. 2020. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331505>.
23. AABB. Updated Strategies to Limit or Prevent Iron Deficiency in Blood Donors. 2017. Available at: https://www.aabb.org/docs/default-source/default-document-library/resources/association-bulletins/ab17-02-revised.pdf?sfvrsn=d7e2bfe8_8.
24. Ministry of Health of the Russian Federation. Iron deficiency anemia: clinical guidelines. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/669_1. (in Russian)
25. Zamel'ska K., Rzepka M., Olszewska-Slonina D., et al. Evaluation of serum iron parameters among men performing regular physical activity – a preliminary study. *Life (Basel).* 2023;13(3):670. doi: 10.3390/life13030670
26. Potemina T.E., Volkova C.A., Kuznetsova S.V., Pereshein A.V. General issues of iron metabolism and pathogenesis of iron deficiency anemia. *Bulletin of Medical University Reaviz.* 2020;3:125–137. (in Russian)
27. Beckman Coulter, Inc. Instructions for the Access Soluble Transferrin Receptor Assay Kit. 2013. 19 p.
28. Beckman Coulter, Inc. Instructions for the Access Erythropoietin Assay Kit. 2013. 15 p.



Зверева Е.Л.✉, Тимофеев Н.С., Ястремский Д.О.

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

Тотальное облучение тела: история, реальность, перспективы (обзор литературы)

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: авторы внесли равный вклад в написание статьи.

Подана: 27.06.2025

Принята: 12.08.2025

Контакты: alenazvereva24@gmail.com

Резюме

Тотальное облучение тела (ТБИ) остается важнейшим компонентом кондиционирования перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). За последние 70 лет методика претерпела значительную эволюцию: от простого облучения крупными полями до высокоточных таргетных технологий благодаря развитию техники и программного обеспечения. Несмотря на развитие химиотерапевтических режимов, ТБИ сохраняет свое значение благодаря уникальному иммуносупрессивному и циторедуктивному эффекту.

Современный этап характеризуется внедрением принципиально новых подходов, позволяющих преодолеть ключевые ограничения классического ТБИ: высокую токсичность, особенно у пожилых пациентов; невозможность эскалации дозы из-за высокого риска повреждения критических органов; ограниченную эффективность при экстрамедуллярных поражениях.

В данной работе мы систематизировали исторические аспекты развития ТБИ, проанализировали современное состояние методики и перспективные направления ее совершенствования.

Ключевые слова: тотальное облучение тела (ТБИ), таргетное тотальное облучение костного мозга и лимфатической системы (ТМИ/ТМЛИ), трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), лучевая терапия с модулированной интенсивностью дозы (IMRT)



Zvereva E.✉, Timofeenko N., Yastremskiy D.

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

Total Body Irradiation: History, Reality, Prospects (Literature Review)

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: authors contributed equally to the writing of the article.

Submitted: 27.06.2025

Accepted: 12.08.2025

Contacts: alenazvereva24@gmail.com

Abstract

Total Body Irradiation (TBI) remains a crucial component of the conditioning regimen prior to hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Over the past 70 years, the technique has undergone significant evolution: from simple large-field irradiation to highly precise targeted technologies, driven by advancements in equipment and software. Despite the development of chemotherapy-based regimens, TBI retains its importance due to its unique immunosuppressive and cytoreductive effects.

The current stage is characterized by the introduction of fundamentally new approaches aimed at overcoming the key limitations of classical TBI: high toxicity, especially in elderly patients; the inability to escalate the dose due to the high risk of damage to critical organs; and limited efficacy against extramedullary lesions.

In this work, we systematized the historical aspects of TBI development, analyzed the current state of the technique, and outlined promising directions for its improvement.

Keywords: total body irradiation (TBI), total marrow irradiation/total marrow and lymphoid irradiation (TMI/TMLI), hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), graft-versus-host disease (GvHD), intensity-modulated radiation therapy (IMRT)

■ ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ МЕТОДА ТОТАЛЬНОГО ОБЛУЧЕНИЯ ТЕЛА

В начале XX в. неблагоприятное воздействие ионизирующего излучения на организм человека стало очевидным в результате случайного облучения [1, 2]. Впоследствии, на протяжении 1950-х гг., такие ключевые фигуры, как Леон О. Джейкобсон и Эгон Лоренц, изучая взаимодействие ионизирующего излучения с веществом в поисках способов снижения токсичности, в контролируемых исследованиях на животных отметили, что можно спасти реципиента с помощью клеток костного мозга от животного-донора после радиационного воздействия [3–7]. Затем этот метод был распространен на людей, пострадавших от ядерных аварий [8]. Позже, в 1960-е гг., в Канаде Дж. Тилль и Э. МакКаллох, изучая чувствительность клеток костного мозга мышей к радиации, сделали некоторые из первых наблюдений о том, что «стволовые клетки» могут перепрофилировать систему крови [9].

Эти знания позднее легли в основу методики трансплантации костного мозга, которую можно было применить к людям для лечения заболеваний костного мозга с помощью ионизирующего излучения, таких как острый лейкоз, а затем спасти облученный костный мозг, используя донорский костный мозг. Многие методы и приемы, позволяющие успешно приживить донорские клетки, такие как извлечение «стволовых клеток», профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), сопоставление человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) и необходимая поддерживающая помощь, были впервые предложены доктором Э. Донналлом.

В 1975 г. Е.Д. Томас и его коллеги опубликовали свой опыт с использованием тотального облучения тела пациента с последующей трансплантацией костного мозга – работу, за которую он был удостоен Нобелевской премии в 1990 г. [10–15]. На протяжении десятилетия они наблюдали, что высокие дозы ионизирующего излучения продлевают восстановление костного мозга, который можно было спасти в течение 2 недель после подведения дозы облучения около 1000 рентген от противоположных источников ^{60}Co с последующей инфузией донорского костного мозга, и этот процесс не вызывал опасной лучевой болезни у пациентов. Они также отметили, что эта доза могла привести к ремиссии, хотя она и не была длительной. Первые трансплантации не были удачными, так как выполнялись пациентам в терминальном состоянии. Наблюдалась высокая летальность также по причине реакции «трансплантат против хозяина» в связи с отсутствием возможности типирования на совместимость.

В 1977 г. Е.Д. Томас [11] обобщил отдаленные результаты лечения 100 пациентов с острыми лейкозами, которым проводили химиотерапию, тотальное облучение тела и аллогенную трансплантацию костного мозга с добавлением циклофосфида в качестве цитостатического и иммуносупрессивного агента. Выживаемость группы пациентов после тотального облучения по сравнению с группой пациентов, которые получали только полихимиотерапию, оказалась выше. Позже было показано, что гораздо лучшие результаты можно получить у пациентов, находящихся ко времени приживления костного мозга в стадии ремиссии. В 1979 г. Е.Д. Томас сообщил о 60%-й 3-летней выживаемости пациентов с острыми миелоидными лейкозами в первой ремиссии [16].

Однако заболеваемость и смертность были значительными: более половины пациентов страдали интерстициальным пневмонитом, а треть впоследствии умирала. С появлением в наше время новых химиотерапевтических агентов количество комбинаций кондиционирования в сочетании с тотальным облучением тела начало расти в попытке сохранить цитотоксические эффекты тотального облучения, одновременно минимизируя при этом связанную с лечением токсичность [17–20].

■ ОСОБЕННОСТИ ТРАДИЦИОННЫХ МЕТОДИК ТОТАЛЬНОГО ОБЛУЧЕНИЯ ТЕЛА

Тотальное облучение тела основано на принципе доставки равномерной дозы ионизирующего излучения, распределенной по всему телу. Ионизирующее излучение вызывает гибель клеток по нескольким механизмам.

Наиболее общепринятый механизм представлен одно- и двухцепочечными разрывами ДНК [21]. Доза облучения и клеточная гибель прямо пропорциональны, без максимального эффекта к уничтожению клеток по мере увеличения дозы [22, 23].



Однако адекватное, безопасное и эффективное проведение тотального облучения тела оказалось сложной и трудоемкой задачей. Даже при наличии современного оборудования и инструментов, доступных сегодня, это требует кропотливого и скоординированного подхода высокоспециализированной команды профессионалов, включая радиационных онкологов, медицинских физиков, инженеров-радиологов и медицинских сестер, которые способны беспрепятственно общаться и работать с командой трансплантации. Обе группы должны понимать основные тонкости своих специальностей, а также гораздо практичнее и удобнее, если отдел лучевой терапии физически находится в том же месте, что и центр трансплантации. Кроме того, в отличие от основной массы специалистов в радиационной онкологии, привыкших доставлять высокие дозы ионизирующего излучения в относительно небольшую мишень у большого количества пациентов с солидными опухолями, тотальное облучение тела ориентировано на доставку низкой дозы облучения равномерно по всему телу у небольшого числа пациентов. Это столкновение философий иногда затрудняет обоснование использования специализированного оборудования, необходимого для проведения тотального облучения тела. Однако, если применяется скоординированный подход и имеются адекватные ресурсы, целесообразно включить тотальное облучение тела в программы трансплантации гемопоэтических стволовых клеток для специально отобранных пациентов, которым такое лечение может принести пользу.

Существует несколько основных подходов к лечению пациентов. Все тело можно обработать одним статическим очень большим полем, если расположить пациента настолько далеко от источника излучения, чтобы он полностью поместился в поле облучения, либо использовать несколько достаточно больших полей, перекрывающих друг друга. Пациент может перемещаться через пучок излучения на механизированном столе или пучок излучения может перемещаться вдоль тела пациента. У каждого подхода есть свои преимущества и недостатки, но наиболее важные вопросы связаны с комфортом пациента, воспроизводимостью и надежностью настройки последовательной и однородной доставки дозы по всему организму и возможностью проверки точности подведенной дозы.

Факторы, влияющие на окончательную доставленную дозу, охватывают факторы как пациента, так и оборудования.

Факторы пациента включают размер и плотность тела, состояние работоспособности и способность сохранять вынужденное положение тела в течение длительного периода времени. Задача получения однородного распределения дозы в теле пациента непростая из-за высокой гетерогенности тканей и толщины тела. Применение дополнительных компенсирующих устройств (болюсов) частично позволяет уменьшить неравномерность распределения дозы, вызванную изгибами поверхности тела пациента, однако не решает проблем, обусловленных неоднородностью внутренних органов и костных структур. Например, чтобы уменьшить дозу в легких, обычно используют индивидуальные защитные блоки, располагаемые непосредственно на теле пациента; но добиться точного позиционирования таких блоков относительно органа весьма непростое. Включение компьютерной томографии в фазу планирования и использование методов трехмерного планирования помогли обеспечить более равномерную дозу и дозиметрическую точность. Однако классические методы тотального облучения тела до сих пор требуют использования дополнительного

оборудования, устройств иммобилизации, блоков для защиты легких, оборудования для доставки электронных пучков, болюсов, компенсаторов, специальных устройств для дозиметрии и калибровки, что делает применение всех этих методов достаточно трудоемкой и нетривиальной задачей. Но даже при наличии всего перечисленного оборудования точное подведение планируемой дозы не гарантировано.

Факторы оборудования включают размер процедурного кабинета, имеющегося в центре, программное обеспечение для планирования лечения и дозиметрии, используемые системы записи и проверки лечения, типы оборудования, методы доставки дозы, источник излучения, количество фракций, мощность дозы и модуляцию дозы. Поскольку технологии в лучевой терапии, касающиеся оборудования и программного обеспечения, продолжают развиваться, достижения в области новых методов позволяют точно настроить безопасную доставку дозы при проведении тотального облучения тела посредством усовершенствованных подходов к планированию лечения [24–29]. Сегодня линейные ускорители в значительной степени заменили кобальтовые машины в большинстве центров [30–32]. Линейные ускорители упрощают и сокращают продолжительность доставки дозы при тотальном облучении [33]. Кроме того, вероятность и интенсивность интерстициальных пневмонитов, как наиболее грозного осложнения тотального облучения, были значительно снижены с применением технологий модуляции дозы излучения. Новые аппараты, такие как спиральная томотерапия, созданные при непосредственном сотрудничестве с радиационными онкологами, медицинскими физиками и гематологами, доставляют ионизирующее излучение по всему телу, могут дополнительно концентрировать пучок в зоне интереса, значительно щадя нормальные органы и ткани, что может еще больше свести к минимуму серьезные осложнения от тотального облучения [34]. С появлением томотерапии началась новая эра развития тотального облучения тела – таргетное тотальное облучение костного мозга.

■ СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ДОСТАВКИ ДОЗЫ

Тотальное облучение тела (TBI) остается критически важным компонентом режима кондиционирования у пациентов, получающих ТГСК, при этом рандомизированные исследования продолжают демонстрировать превосходные результаты при схемах лечения с тотальным облучением в кондиционировании по сравнению с режимами без него [35–40]. Роль TBI заключается в элиминации злокачественных клеток и обеспечении иммуносупрессии для предотвращения отторжения донорских гемопоэтических стволовых клеток. Фракционирование дозы и экранирование органов снижают токсичность и улучшают результаты [41–46].

Однако существуют ограничения при использовании классического тотального облучения. Повышение дозы неосуществимо из-за увеличения токсичности и смертности, связанной с режимом лечения. Тотальное облучение тела также непереносимо пожилыми и коморбидными пациентами с плохим соматическим статусом.

В 2001 г. Дж. Вонг с коллегами из City of Hope (CA, USA) впервые предложили концепцию таргетного тотального облучения костного мозга (TMI). Изучение и разработка методологии завершились лечением первого пациента в 2005 г. [47, 48]. Таргетное облучение костного мозга и лимфатической системы (TMI/TMLI) было первоначально разработано этой группой для удовлетворения потребностей пациентов, получающих трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, особенно для пациентов



с запущенными, рефрактерными или рецидивирующими гематологическими злокачественными новообразованиями, которые имеют плохие результаты при стандартных схемах кондиционирования и не могут переносить стандартные методы облучения всего тела, а также в случаях, когда попытки улучшить результаты путем добавления или увеличения дозы классического TBI оказались невозможными из-за сопутствующей токсичности. Первоначальные клинические условия, в которых считалось, что TMI/TMLI имеют потенциальное приложение, были следующие: пациенты старше 60 лет, которые не перенесут стандартное тотальное облучение тела; пациенты, у которых прогнозируются плохие результаты при использовании режимов кондиционирования пониженной интенсивности без добавления тотального облучения тела [49]; пациенты с рецидивным/рефрактерным острым лейкозом, у которых повышение суммарной дозы тотального облучения снизит частоту рецидивов, но также увеличит токсичность, сведя на нет любой прирост в выживаемости [50].

Акцент был сделан на переопределении и расширении использования радиационного компонента схемы кондиционирования для новых групп пациентов, помимо снижения токсичности классического тотального облучения для существующих пациентов.

Большинство пациентов, проходивших лечение в рамках исследований TMLI, имели диагноз острого рецидивного/рефрактерного лейкоза без возможностей стандартных вариантов ТГСК. Результаты в этой популяции оказались обнадеживающими по сравнению с историческими данными и продемонстрировали, что TMLI приводит к снижению частоты случаев токсичности по сравнению с TBI [51]; все пациенты успешно прижились; экстрамедуллярные рецидивы были редкими и сопоставимы с другими режимами кондиционирования [52]; эскалация дозы TMLI до 20 Гр с этопозидом и циклофосфамидом у более молодых пациентов (<60 лет) оказалась безопасной, с однолетней безрецидивной заболеваемостью 6%, двухлетней общей выживаемостью и свободной от прогрессирования выживаемостью 48 и 33% соответственно [53, 54]; у пожилых пациентов (≥60 лет) добавление 12 Гр TMLI к флударабину и мелфалану имело частоту безрецидивной летальности, аналогичную схемам кондиционирования только с флударабином/мелфаланом, и с обнадеживающими результатами пятилетней общей выживаемости и безсобытийной выживаемости 42 и 41% соответственно [55]. Результаты этих исследований требуют проведения более масштабных многоцентровых исследований, чтобы подтвердить, что такие результаты могут быть воспроизведены.

Не так давно стратегии TMLI были распространены и на другие группы пациентов. Эскалированная доза TMLI была добавлена в режим редуцированного кондиционирования с посттрансплантационным циклофосфаном с целью снижения РТПХ у пациентов с рецидивным/рефрактерным острым лейкозом, перенесших ТГСК от гаплоидентичного донора с многообещающе низким уровнем рецидивов, достигнутым без увеличения РТПХ или безрецидивной летальности [56]. Такой подход требует дальнейшего изучения, учитывая первоначальные многообещающие результаты и быстрое распространение гаплоидентичных ТГСК.

Учитывая обнадеживающие результаты при рецидивных/рефрактерных заболеваниях, TMLI в настоящее время оценивается у пациентов с острым миелобластным лейкозом в первой и второй ремиссии, проходящих аллогенную ТГСК от поддонора с результатами, которые выгодно отличаются от аналогичных

пациентов, получающих традиционное TBI и традиционные схемы профилактики РТПХ. В настоящее время этот подход оценивается в более крупном исследовании второй фазы, которое в конечном итоге может привести к рандомизированному исследованию, оценивающему этот режим как возможную альтернативу нынешнему TBI или схемам кондиционирования, не содержащим TBI.

С момента начала исследований TMI многие центры публиковали свои исследования, хотя большая часть опыта остается ограниченной на сегодняшний день. Недавно были опубликованы подробные обзоры клинического опыта TMI [57–60]. В большинстве исследований оценивались миелоаблативные дозы TMI как часть режима кондиционирования перед аллогенной ТГСК. В исследовании первой фазы TMI (University of Chicago) в суммарных дозах от 3 до 12 Гр по 1,5 Гр 2 раза в день с флударабином ($40 \text{ мг/м}^2/\text{день} \times 4$) и бусульфаном (4800 мМ/мин) сообщалось о рациональности использования средней суммарной дозы 9 Гр у пациентов 18–65 лет с высоким риском заболевания. При этом безрецидивная летальность составила 29%, безрецидивная выживаемость – 43% и общая выживаемость – 50% [61]. В настоящее время продолжается вторая фаза этого исследования.

В исследовании первой фазы (University of Minnesota), сочетающем эскалацию дозы TMI от 12 до 18 Гр (3 Гр/день) с флударабином (25 мг/м^2 в дни с 9-го по 7-й) и циклофосфамидом (60 мг/м^2 в дни 8-й и 7-й), была установлена средняя суммарная доза 15 Гр [62].

В исследовании первой фазы (University of Chicago) у пациентов с рецидивирующим гематологическим заболеванием, проходящих повторную аллогенную ТГСК, анализировались дозы TMI от 6 до 12 Гр. Двухлетняя безрецидивная летальность, безрецидивная выживаемость и общая выживаемость составили 17, 48 и 50% соответственно. Рекомендуемая доза TMI была 12 Гр у молодых пациентов и 9 Гр у пожилых пациентов [63].

Также имеются первые сообщения о результатах продолжающегося проспективного пилотного исследования (City of Hope, CA) по оценке TMI и циклофосфамида у пациентов с высоким риском ОМЛ, ОЛЛ или МДС старшего возраста (старше 51–65 лет) или с наличием сопутствующих заболеваний, которые не позволяют перенести TBI в стандартном режиме [64]. При среднем времени наблюдения 14 месяцев частота рецидивов составила 0%, медиана выживаемости – 313 дней (20–784).

В пилотном исследовании (IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genoa, Italy) у пациентов с ОМЛ, перенесших аллогенную ТГСК от гаплоидентичного донора, были получены результаты, сочетающие адаптивную иммунотерапию Treg/Tcon для снижения РТПХ с миелоаблативной TBI или TMI и низкодозной химиотерапией [57]. Режим кондиционирования включал TBI для пациентов моложе 50 лет и TMI для пациентов в возрасте 51–65 лет. TMI доставлялся в виде мультифракционирования по 1,5 Гр (TMI) и 1,3 Гр (TMI) (суммарная доза 13,5 и 11,7 Гр соответственно) с последующим введением тиотепа, флударабина и циклофосфана. Безрецидивная выживаемость (без средней и тяжелой РТПХ) составила 75%.

В настоящее время проводятся исследования, в которых оценивается TMI вместо TBI у пациентов с острым лейкозом в ремиссии. Так, в Guangzhou General Hospital of Guangzhou Military Command, China, режим кондиционирования TMI 12 Гр по 4 Гр в суточной дозе в комбинации с предтрансплантационным циклофосфамидом (60 мг/кг/сут в течение 2 дней) [65], а в University of Genoa, Italy, TMI 12 Гр по 4 Гр



в сутки с симультанным интегрированным бустом на активный костный мозг до 13,5 Гр у возрастных пациентов (40–80 лет). Другие центры комбинируют TBI с TMI для областей-мишеней в качестве локального буста.

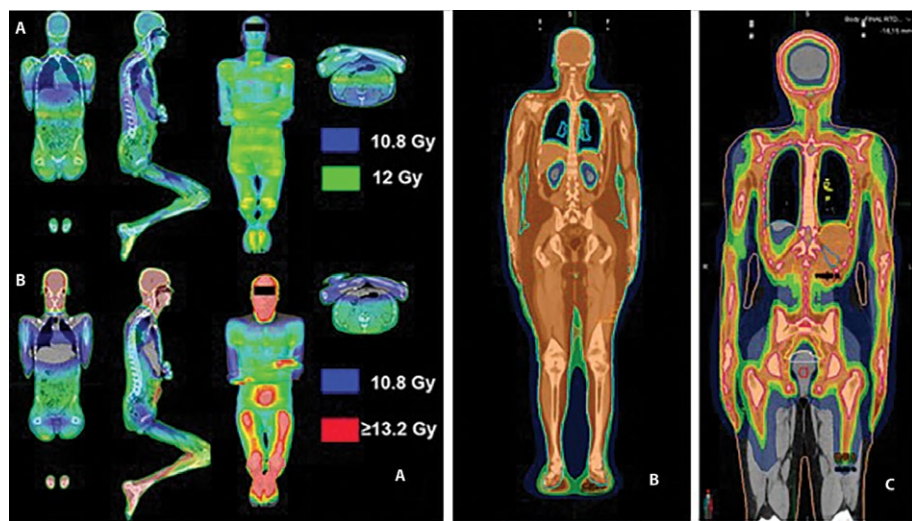
Также сообщалось о применении TMI у пациентов с множественной миеломой. Во второй фазе исследований (Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Poland) сообщалось о результатах лечения 50 пациентов, которым была проведена тандемная аутологичная ТГСК с использованием режима кондиционирования TMI 12 Гр (4 Гр ежедневно) с повторной аутологичной ТГСК с использованием мелфалана 200 мг/м². Дополнительный буст 24 Гр подводился на область активных ФДГ-ПЭТ образований. TMI привело к абсолютной нейтропении у всех пациентов. Инфекции третьей степени были зарегистрированы у 30% пациентов. Другие побочные эффекты были редки. Доля пациентов, достигших, по крайней мере, очень хорошего частичного ответа, увеличилась с 46% при только аутоТГСК до 82% при проведении тандемной трансплантации. Полные показатели ремиссии изменились с 10 до 42% соответственно. Общая и безрецидивная выживаемость в течение 5 лет составило 74 и 55% соответственно [66].

Другие группы (University of Illinois Hospital and Health Sciences System, Chicago) применяли TMI одновременно с мелфаланом до аутологичной ТГСК. Исследование первой фазы комбинировало TMI в дозах 3–9 Гр с мелфаланом (200 мг/м²) у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным заболеванием [67]. Авторы заключили, что 9 Гр TMI можно безопасно комбинировать с мелфаланом.

Во Франции (Intergroupe Francophone du Myélome [IFM] 9502) завершено рандомизированное исследование 2 наиболее широко используемых режимов кондиционирования перед аутоТГСК у недавно диагностированных пациентов с множественной миеломой моложе 65 лет: 8 Гр TMI плюс 140 мг/м² мелфалана против 200 мг/м² мелфалана. Авторы пришли к выводу, что режим кондиционирования с TMI является менее токсичным и, по крайней мере, таким же эффективным, как монотерапия высокими дозами мелфалана. Этот режим следует рассматривать как стандарт лечения перед аутологичной трансплантацией стволовых клеток при множественной миеломе [68].

Группой по изучению множественной миеломы (City of Hope, CA) опубликованы данные о TMI в монорежиме (14, 16 и 20 Гр 2 раза в день) у 9 пациентов с рецидивирующей множественной миеломой до аутологичной ТГСК. Токсичности, ограничивающей дозу, не наблюдалось. Теми же авторами в исследовании первой фазы оценивается комбинация TMI 9 Гр с редуцированным режимом флударабина и мелфалана у пациентов с распространенной болезнью, получающих аллогенную ТГСК [69].

Внедрение TMI и TMLI привело к использованию IMRT для доставки TBI (IM-TBI) во многих центрах, преимущественно у пациентов с острым лейкозом в полной ремиссии, получающих аллогенную ТГСК [70, 71]. Причинами внедрения IM-TBI явилось желание снизить дозу в легких и точно отслеживать дозу облучения при TBI у пациентов. Спиральная томотерапия является идеальным условием для доставки IM-TBI [72–75] не только для взрослого населения, но и для детей [76]. Преимущества включают в себя улучшенную однородность дозы и улучшенное сохранение критических органов по сравнению с традиционными методами доставки TBI (см. рисунок, таблицу). Наблюдение за пациентами, получившими TBI или TMI, продемонстрировало, что средняя доза в легких ≤ 8 Гр приводит к увеличению общей выживаемости



Сравнительная оценка гомогенности распределения дозы в покрытии мишени и ограничения доз на критические органы: А – классическое TBI; В – IM-TBI; С – TMLI
Comparative evaluation of dose distribution homogeneity in target coverage and dose constraints to critical organs: A – conventional TBI; B – IM-TBI; C – TMLI

Сравнение по основным параметрам методик тотального облучения тела
Comparison of key parameters in total body irradiation techniques

Параметр	TBI (классический)	TMI/TMLI
Однородность дозы	Низкая	Высокая
Токсичность	Высокая	Низкая
Эскалация дозы	Невозможна	Применима
Применение у коморбидных и пожилых пациентов	Невозможно	Применимо

и снижению легочной токсичности соответственно. Важно отметить, что IM-TBI и TMI/TMLI являются неконкурирующими подходами, которые оцениваются у пациентов разных групп. Кроме того, в отличие от TMI или TMLI, миелоаблативные дозы IM/TBI у пожилых пациентов и эскалация дозы невозможны из-за повышенной токсичности. Это будет возможно только при таком распределении дозы, которое сохраняет больше нормальных органов и приближается к распределению TMI и TMLI.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка и внедрение TMI и TMLI требуют совместных усилий между онкологами и гематологами для применения технологических достижений в радиационной онкологии с целью удовлетворения потребностей в ТГСК и сдвига парадигмы в сторону более эффективных и безопасных стратегий интеграции лучевой терапии в кондиционирование ТГСК сверх того, что возможно при TBI. TMI и TMLI имеют значительные перспективы в переосмыслении и расширении роли лучевой терапии в трансплантации гемопоэтических клеток.



■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Adams G.E. Lethality from Acute and Protracted Radiation Exposure in Man. *Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Physics Chem. Med.* 1984;46:209–217.
2. Coggle J.E. *Medical Effects of Ionizing Radiation*. Vol. 50. Wauwatosa, WI, USA: Grune & Stratton; 1986.
3. Cole L.J., Fidler M.C., Ellis M.E., Bond V.P. Protection of Mice against X-Irradiation by Spleen Homogenates Administered after Exposure. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1952;80:112–117.
4. Cole L.J., Habermeyer J.G., Bond V.P. Recovery from Acute Radiation Injury in Mice Following Administration of Rat Bone Marrow. *J. Natl. Cancer Inst.* 1955;16:1–9.
5. Lorenz E., Uphoff D., Reid T.R., Shelton E. Modification of Irradiation Injury in Mice and Guinea Pigs by Bone Marrow Injections. *J. Natl. Cancer Inst.* 1951;12:197–201.
6. Jacobson L. Evidence for a Humoral Factor (or Factors) Concerned in Recovery from Radiation Injury: A Review. *Cancer Res.* 1952;12:315–325.
7. Sornberger J. *Dreams and Due Diligence: The Discovery and Development of Stem Cell Science by Till and McCulloch*. Toronto, ON, Canada: University of Toronto Press; 2011.
8. Gale R. The Role of Bone Marrow Transplantation Following Nuclear Accidents. *Bone Marrow Transpl.* 1987;2:1–6.
9. Till J.E., McCulloch E.A. A Direct Measurement of the Radiation Sensitivity of Normal Mouse Bone Marrow Cells. *Radiat. Res.* 1961;14:213–222.
10. Thomas E., Storb R., Clift R.A., Fefer A., Johnson F.L., Neiman P.E., Lerner K.G., Glucksberg H., Buckner C.D. Bone-Marrow Transplantation (First of Two Parts). *N. Engl. J. Med.* 1975;292:832–843.
11. Thomas E.D., Buckner C.D., Banaji M., Clift R.A., Fefer A., Flournoy N., Goodell B.W., Hickman R.O., Lerner K.G., Neiman P.E., et al. One Hundred Patients with Acute Leukemia Treated by Chemotherapy, Total Body Irradiation, and Allogeneic Marrow Transplantation. *Blood.* 1977;49:511–533.
12. Thomas E.D., Sanders J.E., Flournoy N., Johnson F.L., Buckner C.D., Clift R.A., Fefer A., Goodell B.W., Storb R., Weiden P.L. Marrow Transplantation for Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia in Remission. *Blood.* 1979;54:468–476.
13. Thomas E.D. The Use and Potential of Bone Marrow Allograft and Whole-Body Irradiation in the Treatment of Leukemia. *Cancer.* 1982;50:1449–1454.
14. Thomas E.D., Storb R., Clift R.A., Fefer A., Johnson F.L., Neiman P.E., Lerner K.G., Glucksberg H., Buckner C.D. Bone-Marrow Transplantation (Second of Two Parts). *N. Engl. J. Med.* 1975;292:895–902.
15. Thomas E.D., Lochte H.L., Cannon J.H., Sahler O.D., Ferrebee J.W. Supralethal Whole Body Irradiation and Isologous Marrow Transplantation in Man. *J. Clin. Invest.* 1959;38:1709–1716.
16. Thomas E.D., Buckner C.D., Clift R.A., Fefer A., Johnson L., Neiman P. Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukaemia in first remission. *New England Journal of Medicine.* 1979;301(11):597–9.
17. Helenglass G., Powles R.L., McElwain T.J., Lakhani A., Milan S., Gore M., Nandi A., Zuible A., Perren T., Forgeson G. Melphalan and Total Body Irradiation (TBI) versus Cyclophosphamide and TBI as Conditioning for Allogeneic Matched Sibling Bone Marrow Transplants for Acute Myeloblastic Leukaemia in First Remission. *Bone Marrow Transplant.* 1988;3:21–29.
18. Blaise D., Maraninchi D., Archimbaud E., Reiffers J., Devergie A., Jouet J.P., Milpied N., Attal M., Michallet M., Ifrah N. Allogeneic Bone Marrow Transplantation for Acute Myeloid Leukemia in First Remission: A Randomized Trial of a Busulfan-Cytosar versus Cytosar-Total Body Irradiation as Preparative Regimen: A Report from the Group d'Etudes de La Greffe de Moelle Osseuse. *Blood.* 1992;79:2578–2582.
19. Riddell S., Appelbaum F.R., Buckner C.D., Stewart P., Clift R., Sanders J., Storb R., Sullivan K., Thomas E.D. High-Dose Cytarabine and Total Body Irradiation with or without Cyclophosphamide as a Preparative Regimen for Marrow Transplantation for Acute Leukemia. *J. Clin. Oncol.* 1988;6:576–582.
20. Horning S.J., Chao N.J., Negrin R.S., Hoppe R.T., Kwak L.W., Long G.D., Stallbaum B., O'Connor P., Blume K.G. The Stanford Experience with High-Dose Etoposide Cytoreductive Regimens and Autologous Bone Marrow Transplantation in Hodgkin's Disease and Non-Hodgkin's Lymphoma: Preliminary Data. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 1991;2 (Suppl. 1):47–50.
21. Jonathan E.C., Bernhard E.J., McKenna W.G. How Does Radiation Kill Cells? *Curr. Opin. Chem. Biol.* 1999;3:77–83.
22. Kimler B.F., Park C.H., Yakar D., Mies R.M. Radiation Response of Human Normal and Leukemic Hemopoietic Cells Assayed by in Vitro Colony Formation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1985;11:809–816.
23. McMahon S.J., Schuemann J., Paganetti H., Prise K.M. Mechanistic Modelling of DNA Repair and Cellular Survival Following Radiation-Induced DNA Damage. *Sci. Rep.* 2016;6:33290.
24. Harden S.V., Routsis D.S., Geater A.R., Thomas S.J., Coles C., Taylor P.J., Marcus R.E., Williams M.V. Total Body Irradiation Using a Modified Standing Technique: A Single Institution 7 Year Experience. *Br. J. Radiol.* 2001;74:1041–1047.
25. Van Kempen-Harteveld M.L., Brand R., Kal H.B., Verdonck L.F., Hofman P., Schattenberg A.V., van der Maazen R.W., Cornelissen J.J., Eijkenboom W.M.H., van der Lelie J.P., et al. Results of Hematopoietic Stem Cell Transplantation after Treatment with Different High-Dose Total-Body Irradiation Regimens in Five Dutch Centers. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008;71:1444–1454.
26. Polednik M., Lohr F., Ehmann M., Wenz F. Accelerating Total Body Irradiation with Large Field Modulated Arc Therapy in Standard Treatment Rooms without Additional Equipment. *Strahlenther. Onkol.* 2015;191:869–874.
27. Härtl P.M., Treutwein M., Hautmann M.G., März M., Pohl F., Kölbl O., Dobler B. Total Body Irradiation-an Attachment Free Sweeping Beam Technique. *Radiat. Oncol.* 2016;11:81.
28. Ahmed S., Brown D., Ahmed S.B.S., Kakakel M.B., Muhammad W., Hussain A. Translating Bed Total Body Irradiation Lung Shielding and Dose Optimization Using Asymmetric MLC Apertures. *J. Appl. Clin. Med. Phys.* 2016;17:5951.
29. Springer A., Hammer J., Winkler E., Track C., Huppert R., Böhm A., Kasparu H., Weltermann A., Aschauer G., Petzer A.L., et al. Total Body Irradiation with Volumetric Modulated Arc Therapy: Dosimetric Data and First Clinical Experience. *Radiat. Oncol.* 2016;11:46.
30. Jahnke A., Jahnke L., Molina-Duran F., Ehmann M., Kantz S., Steil V., Wenz F., Glatting G., Lohr F., Polednik M. Arc Therapy for Total Body Irradiation-a Robust Novel Treatment Technique for Standard Treatment Rooms. *Radiother. Oncol.* 2014;110:553–557.
31. Giebel S., Miszczyk L., Slosarek K., Moukhtari L., Ciceri F., Esteve J., Gorin N.C., Labopin M., Nagler A., Schmid C., et al. Extreme Heterogeneity of Myeloablative Total Body Irradiation Techniques in Clinical Practice: A Survey of the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Cancer.* 2014;120:2760–2765.
32. Studinski R., Fraser D., Samant R., MacPherson M. Sci-Fri PM: Radiation Therapy, Planning, Imaging, and Special Techniques – 10: Results from Canada Wide Survey on Total Body Irradiation Practice. *Med. Phys.* 2016;43:4957–4958.
33. Malicki J., Kosicka G., Stryczyńska G., Wachowiak J. Cobalt 60 versus 15 MeV Photons during Total Body Irradiation: Doses in the Critical Organs and Complexity of the Procedure. *Ann. Transplant.* 2001;6:18–22.
34. Wong J.Y.C., Filippi A.R., Scorsetti M., Hui S., Muren L.P., Mancosu P. Total Marrow and Total Lymphoid Irradiation in Bone Marrow Transplantation for Acute Leukemia. *Lancet Oncol.* 2020:e477–e487.

35. Blaise D, Maraninchi D, Michallet M, Reiffers J, Jouet JP, Millpied N, et al. Long-term follow-up of a randomized trial comparing the combination of cyclophosphamide with total body irradiation or busulfan as conditioning regimen for patients receiving HLA-identical marrow grafts for acute myeloblastic leukemia in first complete remission. *Blood*. 2001;97(11):3669–71. doi: 10.1182/blood.V97.11.3669
36. Dusenbery KE, Daniels KA, McClure JS, McGlave PB, Ramsay NKC, Blazar BR, et al. Randomized comparison of cyclophosphamide-total body irradiation versus busulfan-cyclophosphamide conditioning in autologous bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31(1):119–28. doi: 10.1016/0360-3016(94)00335-1
37. Ringden O, Ruutu T, Remberger M, Nikoskelainen J, Volin L, Vindelov L, et al. A randomized trial comparing busulfan with total body irradiation as conditioning in allogeneic marrow transplant recipients with leukemia: A report from the Nordic bone marrow transplantation group. *Blood*. 1994;83(9):2723–30. doi: 10.1182/blood.V83.9.2723.2723
38. Bunin N, Aplenc R, Kamani N, Shaw K, Cnaan A, Simms S. Randomized trial of busulfan vs total body irradiation containing conditioning regimens for children with acute lymphoblastic leukemia: A pediatric blood and marrow transplant consortium study. *Bone Marrow Transplant*. 2003;32:543–8. doi: 10.1038/sj.bmt.1704198
39. Davies SM, Ramsay NKC, Klein JP, Weisdorf DJ, Bolwell BJ, Cahn JY, et al. Comparison of preparative regimens in transplants for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2000;18(2):340–7. doi: 10.1200/JCO.2000.18.2.340
40. Peters C, Dalle JH, Locatelli F, Poetschger U, Sedlacek P, Buechner J, et al. Total body irradiation or chemotherapy conditioning in childhood ALL: A multinational, randomized, noninferiority phase III study. *J Clin Oncol*. 2020;39(4):295–307. doi: 10.1200/JCO.20.02529
41. Deeg HJ, Sullivan KM, Buckner CD, Storb R, Applebaum FR, Clift R, et al. Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission: toxicity and long-term follow-up of patients conditioned with single dose or fractionated total body irradiation. *Bone Marrow Transplant*. 1986;1(2):151–7.
42. Girinsky T, Benhamou E, Bourhis JH, Dhermain F, Guillot-Valls D, Ganansia V, et al. Prospective randomized comparison of single-dose versus hyperfractionated total-body irradiation in patients with hematologic malignancies. *J Clin Oncol*. 2000;18(5):981–6. doi: 10.1200/JCO.2000.18.5.981
43. Labar B, Bogdanic V, Nemet D, Msršic M, Vrtar M, Grgic-Markulin L, et al. Total body irradiation with or without lung shielding for allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 1992;9:343–7.
44. Shank B, O'Reilly RJ, Cunningham I, Kernan N, Yaholom J, Brochstein J, et al. Total body irradiation for bone marrow transplantation: the memorial Sloan Kettering cancer center experience. *Radiother Oncol*. 1990;18 (Suppl 1):68–81. doi: 10.1016/0167-8140(90)90180-5
45. Rhoades JL, Lawton CA, Cohen E, Murray KJ, Horowitz MM, Drobyski WM, et al. Incidence of bone marrow transplant nephropathy (BMT-Np) after twice-daily hyperfractionated total body irradiation. *Cancer J Sci Am*. 1997;3:116.
46. Einsele H, Bamberg M, Budach W, Schmidberger H, Hess CF, Wormann B, et al. A new conditioning regimen involving total marrow irradiation, busulfan and cyclophosphamide followed by autologous PBSCT in patients with advanced multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2003;32:593–9. doi: 10.1038/sj.bmt.1704192
47. Wong JYC, Liu A, Schultheiss T, Popplewell L, Stein A, Rosenthal J, et al. Targeted total marrow irradiation using three-dimensional image-guided tomographic intensity-modulated radiation therapy: An alternative to standard total body irradiation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12(3):306–15. doi: 10.1016/j.bbmt.2005.10.026
48. Schultheiss TE, Wong J, Liu A, Olivera G, Somlo G. Image-guided total marrow and total lymphatic irradiation using helical tomotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67(4):1259–67. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.10.047
49. Petropoulos D, Worth LL, Mullen CA, Madden R, Mahajan A, Choroszy M, et al. Total body irradiation, fludarabine, melphalan, and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced pediatric hematologic malignancies. *Bone Marrow Transplant*. 2006;37:463–7. doi: 10.1038/sj.bmt.1705278
50. Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR, Sullivan KM, Storb R, Thomas ED. Long-term follow-up of a randomized trial of two irradiation regimens for patients receiving allogeneic marrow transplants during first remission of acute myeloid leukemia. *Blood*. 1998;92(4):1455–6. doi: 10.1182/blood.V92.4.1455
51. Shinde A, Yang D, Frankel P, Liu A, Han C, Del Vecchio B, et al. Radiation related toxicities using organ sparing total marrow irradiation transplant conditioning regimens. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;105(5):1025–33. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.08.010
52. Kim JH, Stein A, Tsai N, Schultheiss TE, Palmer J, Liu A, et al. Extramedullary relapse following total marrow and lymphoid irradiation in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;89(1):75–81. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.01.036
53. Stein A, Tsai N-C, Palmer J, Al-Malki M, Aldoss I, Ali H, et al. Total marrow and lymphoid irradiation (TMLI) in combination with cyclophosphamide and etoposide improves the outcome of patients with poor-risk acute leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Jan 10;23(4):618–624.
54. Wong JYC, Tsai N-C, Han C, Palmer J, Liu A, Al-Malki M, et al. Phase II study of dose escalated total marrow and lymphoid irradiation (TMLI) in combination with cyclophosphamide and etoposide in patients with poor-risk acute leukemia. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 108(3):S155.
55. Jensen LJ, Stiller T, Wong JYC, Palmer J, Stein A, Rosenthal J. Total marrow lymphoid irradiation/Fludarabine/Melphalan conditioning for allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24:301–7. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.09.019
56. Al Malki MM, Palmer J, Tsai NC, Mokhtari S, Hui S, Tsai W, et al. Total marrow and lymphoid irradiation as conditioning in haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide. *Blood Adv*. 2022;6(14):4098–106. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007264
57. Wong J, Hui SK. *Total marrow irradiation*. 1st ed. New York, NY: Springer Nature; 2020.
58. Wong J. Total marrow irradiation: Redefining the role of radiotherapy in bone marrow transplantation. In: Wong J, Hui SK, editors. *Total marrow irradiation*. 1st ed. New York, NY: Springer Nature; 2020. P. 1–28.
59. Wong JYC, Hui SK, Dandapani SV, Liu A. Biologic and image guided systemic radiotherapy. In: Wong JYC, Schultheiss TE, Radany EH, editors. *Advances in radiation oncology. Cancer treatment and research*. Heidelberg: Springer International Publishing; 2017. P. 155–89.
60. Hoebe BAW, Wong JYC, Fog LS, Losert C, Filippi AR, Bentzen SM, et al. Total body irradiation in haematopoietic stem cell transplantation for paediatric acute lymphoblastic leukaemia: Review of the literature and future directions. *Front Pediatr*. 2021;9:774348. doi: 10.3389/fped.2021.774348
61. Patel P, Aydogan B, Koshy M, Mahmud D, Oh A, Saraf AL, et al. Combination of linear accelerator-based intensity-modulated total marrow irradiation and myeloablative Fludarabine/Busulfan: A phase I study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(12):2034–41. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.09.005
62. Hui S, Brunstein C, Takahashi Y, DeFor T, Holtan SG, Bachanova V, et al. Dose escalation of total marrow irradiation in high-risk patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplantation*. 2017;23(7):1110–6. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.04.002



63. Tran MC, Hasan Y, Wang AY, Yenice KM, Partouche J, Stock W, et al. *A phase 1 trial utilizing TMI with fludarabine-melphalan in patients with hematologic malignancies undergoing second allo-SCT*. American Society of Hematology. 2022. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007530
64. Welliver MX, Vasu S, Weldon TE, Zoller W, Addington M, Eiler D, et al. Utilizing organ-sparing marrow-targeted irradiation (OSMI) to condition patients with high-risk hematologic malignancies prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Results from a prospective pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;102(3S):E370. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.07.1108
65. Jiang Z, Jia J, Yue C, Pang Y, Liu Z, Ouyang L, et al. Haploidentical hematopoietic SCT using helical tomotherapy for total-body irradiation and targeted dose boost in patients with high-risk/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(4):438–48. doi: 10.1038/s41409-017-0049-5
66. Giebel S, Sobczyk-Kruszelnicka M, Blamek S, SaduA-Wojciechowska M, Najda J, Czerw T, et al. Tandem autologous hematopoietic cell transplantation with sequential use of total marrow irradiation and high-dose melphalan in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(6):1297–304. doi: 10.1038/s41409-020-01181-x
67. Patel P, Oh AL, Koshy M, Weiss K, Saraf SL, Quigley JG, et al. A phase 1 trial of autologous stem cell transplantation conditioned with melphalan 200 mg/ m2 and total marrow irradiation (TMI) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia Lymphoma*. 2018;59(7):1666–71. doi: 10.1080/ 10428194.2017.1390231
68. Patel P, Oh AL, Koshy M, Weiss K, Saraf SL, Quigley JG, et al. A phase 1 trial of autologous stem cell transplantation conditioned with melphalan 200 mg/ m2 and total marrow irradiation (TMI) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia Lymphoma*. 2018;59(7):1666–71. doi: 10.1080/ 10428194.2017.1390231
69. Sahebi F. Total marrow irradiation in multiple myeloma – the city of hope experience. In: Wong J, Hui SK, editors. *Total marrow irradiation*. 1st ed. New York, NY: Springer Nature; 2020. P. 145–54.
70. Dandapani S, Wong J. Modern total body irradiation (TBI): Intensity modulated radiation treatment (IMRT). In: Wong J, Hui SK, editors. *Total marrow irradiation*. 1st. New York, NY: Springer Nature; 2020. P. 177–86.
71. Wong JYC, Filippi AR, Scorsetti M, Hui S, Muren LP, Mancosu P. Supplementary appendix: Total marrow and total lymphoid irradiation in bone marrow transplantation for acute leukaemia. *Lancet Oncol*. 2020;21:e477–e87. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30342-9
72. Zhuang AH, Liu A, Schultheiss TE, Wong JYC. Dosimetric study and verification of total body irradiation using helical tomotherapy and its comparison to extended SSD technique. *Med Dosimetry*. 2010;35(4):243–9. doi: 10.1016/j.meddos.2009.07.001
73. Penagaricano JA, Chao M, van Rhee F, Moros EG, Corry PM, Ratanatharathorn V. Clinical feasibility of TBI with helical tomotherapy. *Bone Marrow Transplantation*. 2011;46(7):929–35. doi: 10.1038/bmt.2010.237
74. Sarrafin V, Simon L, Huynh A, Gilhodes J, Filleron T, Izar F. Total body irradiation using helical tomotherapy: Treatment technique, dosimetric results and initial clinical experience. *Cancer/Radiotherapie*. 2018;22(1):17–24. doi: 10.1016/j.canrad.2017.06.014
75. Sun R, Cuenca X, Itti R, Nguyen-Quoc S, Vernant JP, Mazon J-J, et al. First French experiences of total body irradiations using helical Tomotherapy. *Cancer/Radiother*. 2017;21(5):365–72. doi: 10.1016/j.canrad.2017.01.014
76. Kobyzeva D., Shelikhova L., Loginova A., Kanestri F., Tovmasyan D., et al. *Front. Oncol*. 11:785916. doi: 10.3389/fonc.2021.785916



Марченко Я.М.^{1,2}✉, Мурзабекова М.А.¹, Хурцев К.В.¹

¹ Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер,
Ставрополь, Россия

² Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

Орфанные заболевания в Ставропольском крае: пароксизмальная ночная гемоглобинурия. Опыт диагностики и лечения

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: анализ литературы, сбор данных, обработка, написание текста – Марченко Я.М.; концепция и дизайн обзора, редактирование, окончательный вариант – Мурзабекова М.А., Хурцев К.В.

Подана: 24.06.2025

Принята: 12.08.2025

Контакты: maret2@ya.ru

Резюме

Введение. К орфанным относятся жизнеугрожающие заболевания, затрагивающие небольшую часть популяции. В России редкими считаются заболевания с распространенностью не более 1 случая на 10 000 населения. С улучшением алгоритмов диагностики отмечается тенденция к росту выявляемости этих патологий. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ), будучи орфанным заболеванием, отличается хронически прогрессирующим течением, высокой степенью инвалидизации с медианой выживаемости 10–12 лет от момента установления диагноза без надлежащего патогенетического лечения. Внедрение в клиническую практику ингибитора C5-компонента системы комплемента экулизумаба радикально улучшило прогноз и качество жизни пациентов с ПНГ. Вместе с тем у ряда лиц наблюдается проблема субоптимального гематологического ответа в виде сохранения анемии, трансфузионной зависимости, в связи с чем активно разрабатываются новые подходы к лечению заболевания.

Цель. Изучение регистра пациентов с ПНГ в Ставропольском крае, оценка получаемой терапии и ее эффективности.

Материалы и методы. В Ставропольском крае регистр пациентов с ПНГ ведется с 2015 года. Показаниями к обследованию были Кумбс-негативные гемолитические анемии, тромбозы необычной локализации, неясные цитопении. Скрининг на ПНГ осуществлялся путем выявления в периферической крови ПНГ-клона методом проточной цитометрии. Решение о назначении патогенетической терапии принималось лечащим врачом на основании заключения Федерального центра. Оценка эффективности терапии осуществлялась один раз в 3–6 месяцев и включала исследование гемограммы, биохимических параметров, клинической картины заболевания.

Результаты. По состоянию на 2025 год в регистр Ставропольского края внесены данные об 11 пациентах с ПНГ, из них 9 женщин и 2 мужчины. У 80% пациентов в клинической картине наблюдались тромбозы различных локализаций. Подавляющее большинство пациентов (70%) в дебюте заболевания были трансфузионно-зависимыми. В настоящее время 9 пациентов находятся на патогенетической терапии



экулизумабом, 1 пациентка на терапии иптакопаном и 1 пациентка на комбинированной терапии экулизумабом и иптакопаном. Трансфузионную зависимость демонстрируют 2 пациента, более чем у половины пациентов уровень гемоглобина превышает 100 г/л. Эпизоды прорывного гемолиза сохраняются у 40%.

Заключение. За последние годы регистрируется постоянный рост числа пациентов с орфанными болезнями, что связано, с одной стороны, с улучшением диагностики пациентов этой группы, с другой – с увеличением продолжительности жизни таких пациентов благодаря внедрению в клиническую практику инновационных препаратов. Первый препарат, ингибитор C5-комплемента, показал себя исключительно эффективным в лечении пациентов с ПНГ. Разработка и внедрение других проксимальных ингибиторов комплемента позволит сформировать терапевтическую стратегию при субоптимальном ответе на ингибиторы комплемента C5 у пациентов с ПНГ.

Ключевые слова: пароксизмальная ночная гемоглобинурия, экулизумаб, иптакопан, ингибитор C5-комплемента, субоптимальный ответ, внесосудистый гемолиз, орфанные заболевания

Marchenko Ya.^{1,2}✉, Murzabekova M.¹, Khurtsev K.¹

¹ Stavropol Regional Clinical Oncology Center, Stavropol, Russia

² Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

Orphan Diseases in the Stavropol Region: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Experience of Diagnostics and Treatment

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: literature analysis, data collection, processing, writing the manuscript – Marchenko Ya.; the concept and design of the review, editing, final version – Murzabekova M., Khurtsev K.

Submitted: 24.06.2025

Accepted: 12.08.2025

Contacts: maret2@ya.ru

Abstract

Introduction. Orphan diseases include life-threatening diseases, affecting a small part of the population. In Russia, diseases with a prevalence of no more than 1 case per 10,000 population are considered to be rare. With the improvement of diagnostic algorithms, there is a tendency to increase the detectability of these pathologies. Paroxysmal nocturnal hemaglobinuria (PNH), being an orphan disease, is characterized by a chronically progressive duration, a high degree of disability with a median survival of 10–12 years from the moment of diagnosis without proper pathogenetic treatment. The introduction of the C5 complement inhibitor eculizumab into clinical practice has radically improved the prognosis and quality of life of patients with PNH. At the same time, a number of patients have a problem with a suboptimal hematological response in the form of persistent anemia and transfusion dependence, and therefore new approaches to the treatment of the disease are being actively developed.

Purpose. Study of the register of patients with PNH in Stavropol Region, assessment of the received therapy received and its efficiency.

Materials and methods. In Stavropol Region, the registry of patients with PNH has been maintained since 2015. The indications for the examination were Coombs-negative hemolytic anemia, thrombosis of unusual localization, and unclear cytopenia. Screening for PNH was carried out by detecting an PNH-clone in peripheral blood using flow cytometry. The decision on the appointment of pathogenetic therapy was made by the attending physician based on the conclusion of the Federal Center. Assessment for therapy was carried out once every 3–6 months and included a study of the hemogram, biochemical parameters, and the clinical picture of the disease.

Results. For 2025, data on 11 patients with PNH, including 9 women and 2 men, have been entered into the register of Stavropol Region. In 80% of patients, thrombosis of various localizations was observed in the clinical picture. The vast majority of patients (70%) were transfusion-dependent at the onset of the disease. Currently, 9 patients are on eculizumab pathogenetic therapy, 1 patient is on iptacopan therapy and 1 patient receive eculizumab and iptacopan both. Transfusion dependence is demonstrated by 2 patients, more than half of the patients have a hemoglobin level exceeding 100 g/l. Episodes of breakthrough hemolysis persist in 40%.

Conclusion. In recent years, there has been a steady increase in the number of patients with orphan diseases, which is associated, on the one hand, with improved diagnosis of patients in this group, and, on the other, with an increase in the life expectancy of such patients due to the introduction of innovative drugs into clinical practice. The first drug, a C5 complement inhibitor, proved to be extremely effective in the treatment of patients with PNH. The development and implementation of other proximal complement inhibitors will make it possible to form a therapeutic strategy for a suboptimal response to complement C5 inhibitors in patients with PNH.

Keywords: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, eculizumab, iptacopan, C5 complement inhibitor, suboptimal response, extravascular hemolysis, orphan diseases

■ ВВЕДЕНИЕ

Редкие, орфанные (от англ. orphan – «сирота») заболевания – это хронически прогрессирующие, жизнеугрожающие заболевания, приводящие к инвалидизации или сокращению жизни и затрагивающие небольшую часть популяции [1]. Большинство редких патологий характеризуется широким спектром расстройств и симптомов, которые варьируют не только при разных заболеваниях, но и у разных пациентов, страдающих одним и тем же заболеванием, в связи с чем наблюдаются серьезные проблемы с диагностикой, поскольку многие врачи не знают о существовании подобных нозологий либо не умеют их распознавать [1]. В России редкими предлагается считать заболевания с распространенностью не более 1 случая на 10 000 населения. По данным Всероссийской переписи населения 2014 года, орфанными заболеваниями страдают не менее 1% населения страны – 1,5 млн человек. При улучшении диагностики их количество может достичь 8–10% [2].

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) является крайне редким жизнеугрожающим клональным заболеванием крови с прогрессирующим течением.



По данным международного регистра, инициированного в 2003 году, распространенность ПНГ составляет 1,59 на 100 000 человек [3], а заболеваемость – 1–1,5 на 1 000 000 населения в год [4, 5]. Пик заболеваемости приходится на 30–40 лет и одинаково часто встречается у женщин и мужчин [5].

В основе развития заболевания лежит соматическая мутация гена PIG-A, кодирующего синтез GPI-протеинов в гемопоэтических стволовых клетках. Результатом мутации является формирование и экспансия одного или нескольких ПНГ-клонов с полностью либо частично утраченных GPI-связанных мембранных ингибиторов комплемента CD55 и CD59. При ПНГ эритроциты с дефицитом CD55 и CD59 становятся чувствительны к комплементопосредованному лизису вследствие активации мембраноатакующего комплекса (МАК). МАК вызывает гемолиз эритроцитов, образование прокоагулянтных мембранных микрочастиц и активацию тромбоцитов [6].

Клинические проявления ПНГ, обусловленные хроническим внутрисосудистым гемолизом (обычно при значительном ПНГ-клоне – более 10% от общего числа клеток крови), включают рецидивирующие венозные и артериальные тромбозы, развитие хронической болезни почек, легочной гипертензии [7]. Болезнь относится к группе хронически прогрессирующих, угрожающих жизни заболеваний. Для естественного ее течения характерна высокая степень инвалидизации пациентов в связи с развивающимися осложнениями, а медиана выживаемости пациентов с ПНГ с клинически значимым гемолизом составляет 10–12 лет от момента установления диагноза [6].

При ПНГ всегда имеет место сочетание внутрисосудистого гемолиза и разной степени выраженности снижения функции костного мозга, клиническим проявлением которой является цитопения. Учитывая сложные взаимоотношения ПНГ и различных вариантов костномозговой недостаточности, выделяют классическую ПНГ при отсутствии дефинитивных признаков другой патологии костного мозга, ПНГ на фоне другого нарушения костномозгового кроветворения (апластическая анемия (АА)/ПНГ, миелодиспластический синдром/ПНГ) и субклиническую ПНГ [8].

Современная диагностика ПНГ основана на выявлении популяций клеток крови с дефицитом экспрессии GPI-связанных белков при помощи моноклональных антител и диагностикума FLAER методом проточной цитометрии [5, 8]. Благодаря внедрению стандартной диагностики в России существенно улучшилась выявляемость ПНГ, что позволило детально охарактеризовать клиническую манифестацию и течение заболевания в крупных когортных исследованиях [9, 10].

Долгие годы лечение ПНГ сводилось к симптоматической терапии (заместительной гемокомпонентной антикоагулянтной, дезинтоксикационной), которая, несомненно, облегчала состояние пациентов и позволяла поддерживать уровень гемоглобина на достаточном уровне. Вместе с тем комплексная поддерживающая терапия не улучшает прогноз заболевания, поскольку она не направлена на хроническую неконтролируемую активацию комплемента.

Внедрение в клиническую практику ингибитора C5-комплемента экулизумаба в 2007 году радикально улучшило прогноз и качество жизни пациентов с ПНГ [5]. Экулизумаб эффективно блокирует внутрисосудистый гемолиз, снижает потребность в гемотранфузиях, риск тромбообразования, прогрессии нефропатии и повышает выживаемость пациентов с ПНГ [11]. Однако по мере накопления опыта применения ингибиторов C5 выявилась проблема субоптимального гематологического ответа в виде сохранения анемии, трансфузионной зависимости у 30–50% пациентов за счет

феномена внесосудистого гемолиза в результате сохранения активации проксимальных этапов, приводящих к опсонизации дефектных эритроцитов фрагментами комплемента C3 [12]. Перспективой преодоления данной проблемы является разработка и внедрение препаратов, ингибирующих проксимальные этапы активации комплемента (компонента C3, фактора D, фактора В и др.) [12, 13].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение регистра пациентов с ПНГ в Ставропольском крае, оценка получаемой терапии и ее эффективности.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В Ставропольском крае скрининг на ПНГ путем выявления в периферической крови ПНГ-клона методом проточной цитометрии проводится с 2015 года, с этого же времени ведется регистр пациентов. Показаниями к обследованию обычно являются наличие признаков гемолиза, Кумбс-негативные гемолитические анемии, тромбозы необычной локализации (мезентериальные, венозных синусов головного мозга, вен кожи), неясные цитопении. Проводится исследование показателей общего анализа крови, количества ретикулоцитов, содержания общего и непрямого билирубина, аминотрансфераз, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинина, сывороточного железа, скорости клубочковой фильтрации, проба Кумбса. Рутинными инструментальными исследованиями являются ультразвуковое исследование органов брюшной полости и эхокардиография. Кроме того, с целью оценки костномозгового кроветворения пациентам выполняется пункция костного мозга с цитологическим исследованием мазка (миелограмма) и цитогенетическим исследованием (кариотип) костного мозга, а при необходимости – трепанобиопсия и патологоанатомическое исследование биопсийного материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов. Решение о назначении патогенетической терапии экулизумабом принимается лечащим врачом на основании заключения Федерального центра, срок рассмотрения составляет от 1 до 3 месяцев. За 2 недели до начала патогенетической терапии всем пациентам проводится вакцинация противоменингококковой вакциной и последующая ревакцинация. Оценка терапии осуществляется один раз в 3–6 месяцев и включает в себя исследование общего анализа крови с подсчетом гемоглобина, эритроцитов, ретикулоцитов, уровня ЛДГ, билирубина, ПНГ-клона, выяснение тромботических осложнений, прорывных гемолизом, трансфузионной зависимости.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

По состоянию на 2025 год в регистр Ставропольского края внесены данные об 11 пациентах с ПНГ, в том числе 9 женщин и 2 мужчины. Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составил $33,8 \pm 10,0$ года (от 20 до 55 лет). Классическая форма ПНГ установлена у 9 человек, ПНГ на фоне AA – у 2, субклиническая форма – у 0. Размер клона ПНГ в дебюте заболевания у 6 пациентов составил более 50%, причем у 3 – более 90%. У остальных пациентов имел место переменный размер клона (менее 50%). Минорный клон (менее 10%) не выявлен. У 80% пациентов в клинической картине наблюдались тромбозы различных локализаций, чаще всего мезентериальные, вен нижних конечностей, кожи, тромбоэмболия легочной



артерии. Из других клинических проявлений обращали на себя внимание поражение почек у 5 пациентов, симптомы дистонии гладкой мускулатуры – у 1 пациента, эректильная дисфункция – у 2 пациентов. Подавляющее большинство пациентов (70%) в дебюте заболевания были трансфузионно-зависимыми (табл. 1).

В настоящее время 9 пациентов находятся на патогенетической терапии экулизумабом, длительность которой варьирует в широких пределах от 2 до 20 лет, 1 пациентка на терапии иптакопаном (с января 2025 года) и 1 пациентка получает комбинированную терапию иптакопаном и экулизумабом. Оценка терапии представлена в табл. 2. Трансфузионную зависимость демонстрируют 2 пациента, более чем у половины пациентов уровень гемоглобина превышает 100 г/л. У всех пациентов уровень

Таблица 1
Общая характеристика пациентов с ПНГ
Table 1
General characteristics of patients with PNH

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI
Диагноз	ПНГ	ПНГ	ПНГ	ПНГ	ПНГ	ПНГ/ АА	ПНГ/ АА	ПНГ	ПНГ	ПНГ	ПНГ
Пол	Ж	Ж	М	Ж	Ж	Ж	Ж	Ж	Ж	М	Ж
Возраст на момент постановки диагноза, лет	50	29	33	50	40	41	28	35	22	20	55
Время до постановки диагноза, годы	1	5	1	1	3	1	2	1	2	3	2
Длительность терапии экулизумабом, годы	9	14	2	3	7	3	3	4	11	2	2 мес.
Тромбозы	Нет	Нет	Да	Да	Да	Да	Нет	Нет	Да	Да	Нет
Трансфузионная зависимость	Да	Да	Нет	Нет	Да	Да	Да	Да	Нет	Да	Да
Поражение почек	Нет	Нет	Да	Да	Да	Да	Нет	Нет	Да	Нет	Да
Гемоглобин, г/л	61	64	98	115	48	54	42	66	112	68	77
ЛДГ, Ед/л	1448	1556	1385	1264	2050	1878	1885	1754	1125	1564	2208
ПНГ-клон	>90	>50	<50	<50	>90	>50	>50	>90	<50	<50	>90

Таблица 2
Оценка патогенетической терапии экулизумабом при ПНГ
Table 2
Evaluation of pathogenetic therapy with eculizumab in PNH

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI
Диагноз	ПНГ	ПНГ	ПНГ	ПНГ	ПНГ	ПНГ/ АА	ПНГ/ АА	ПНГ	ПНГ	ПНГ	ПНГ
Тромбозы	Нет	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Трансфузионная зависимость	Нет	Нет	Нет	Нет	Да	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Прорывной гемолиз	Да	Да	Нет	Нет	Да	Да	Нет	Да	Нет	Нет	Нет
Гемоглобин, г/л	88	116	101	122	82	78	112	90	130	118	100
ЛДГ, Ед/л	480	230	320	410	470	520	240	260	240	230	380

ЛДГ в рамках 1,5 нормы. Эпизоды прорывного гемолиза сохраняются у 40%. У 1 пациента на фоне терапии случился эпизод тромбоза глубоких вен нижних конечностей.

Приводим пример клинического случая АА/ПНГ. Пациентка П. 45 лет считает себя больной с апреля 2021 года, когда появились и стали нарастать жалобы на выраженную общую слабость, головокружение, одышку при незначительной нагрузке. Установлен диагноз приобретенной апластической анемии нетяжелого течения. Одновременно методом стандартной высокочувствительной проточной цитометрии верифицирован ПНГ-клон: эритроциты (суммарно) 0,89%, гранулоциты 16,20%, моноциты 18,60%. С учетом сопутствующей апластической анемии нетяжелого течения, отсутствия полностью HLA-совместимого родственного донора назначена иммуносупрессивная терапия в объеме циклоспорин 200 мг в сутки.

Клиническая манифестация ПНГ с июня 2021 года в виде тяжелой анемии (гемоглобин 78 г/л), повышения ЛДГ, эпизодов абдоминальных болей, желтушности кожных покровов. По данным сцинтиграфии детектирована тромбоземболия легочных артерий мелких ветвей слева. С учетом развития тромботического эпизода при ПНГ начата вторичная антикоагулянтная профилактика низкомолекулярными гепаринами (НМГ). С ноября 2021 года отмечается прогрессирующее течение ПНГ, проявляющееся затяжными эпизодами гемолитических кризов с симптомами дистонии гладкой мускулатуры (абдоминальные боли, дисфагия), усугублением анемии (гемоглобин 54 г/л), нарастающей почечной дисфункцией (вираж креатинина до 122 мкмоль/л), а также появлением тромботических поражений кожных вен нижних конечностей в виде множественных полиморфных участков багрово-синюшного цвета с просветлениями в центре, возвышающихся над поверхностью кожи по периферии, подтвержденных гистологически (рис. 1).

Показаниями к антикомплементарной терапии стали наличие тромботических осложнений, хронический гемолиз, сопровождающийся нарушением функции органов, трансфузионная зависимость [5]. С декабря 2021 года начата терапия



Рис. 1. Тромбоз кожных вен нижних конечностей
Fig. 1. Thrombosis of the skin veins of the lower extremities



экулизумабом: начальный цикл в дозе 600 мг в неделю в течение первых 4 недель; поддерживающая терапия – 900 мг каждые 2 недели; иммуносупрессивная терапия циклоспорином, антикоагулянтная профилактика НМГ. На фоне проводимого лечения наблюдалась положительная динамика в виде снижения уровня ЛДГ менее 1,5 нормы, повышения уровня гемоглобина (78–90 г/л), купирования болевого синдрома, отсутствия тромботических эпизодов, нормализации почечной функции. Отмечался выраженный регресс кожных элементов (рис. 2). Вместе с тем у пациентки в среднем 4–6 раз в год случались эпизоды прорывного гемолиза, сопровождающиеся значимым повышением уровня билирубина и ЛДГ и требующие заместительной гемотранфузионной терапии. С 2023 года терапия осложнилась холелитиазом, абдоминальным болевым синдромом, в связи с чем проведена лапароскопическая холецистэктомия. В послеоперационном периоде на фоне эпизодов прорывного гемолиза развился холедохолитиаз с рецидивирующим цитолитическим (трансаминазы более 1000 Ед/л) и холестатическим (общий билирубин 174 мкмоль/л, непрямой билирубин 100 мкмоль/л) синдромами. С целью преодоления прорывного гемолиза доза экулизумаба была увеличена до 1200 мг 1 раз в 2 недели с сентября 2024 года. На фоне проводимой терапии у пациентки дважды за 3 месяца развился гемолитический криз. На основании сохраняющегося субоптимального ответа на терапию, признаков внесосудистого гемолиза в виде гипербилирубинемии и холестаза было принято решение о смене антикомплемментарной терапии на препарат иптакопан – пероральный низкомолекулярный проксимальный ингибитор комплемента, который специфически связывает фактор В и ингибирует альтернативный путь комплемента. С января 2025 года по настоящее время пациентка получает терапию иптакопаном 200 мг 2 раза в сутки, циклоспорином 100 мг 2 раза в сутки. За 6 месяцев терапии отмечается повышение уровня гемоглобина, нормализация ЛДГ, снижение уровня общего и непрямого билирубина (рис. 3), отсутствие эпизодов прорывного гемолиза, трансфузионной зависимости.



Рис. 2. Регресс тромботических поражений кожи на фоне терапии экулизумабом
Fig. 2. Regression of thrombotic skin lesions on eculizumab therapy

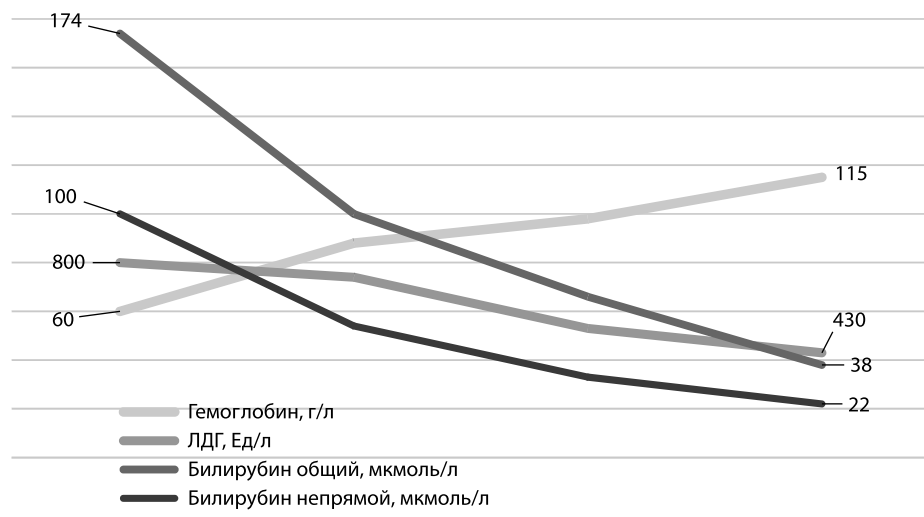


Рис. 3. Динамика лабораторных показателей на фоне терапии иптакопаном (5 мес.)

Fig. 3. Dynamics of laboratory parameters on iptacopan therapy

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Численность населения в Ставропольском крае составляет около 2 800 000 человек. По данным статистики, частота встречаемости ПНГ должна составлять около 30 человек, в то время как под наблюдением гематолога находятся всего 11. Этот факт, а также длительность периода постановки диагноза (в ряде случаев до 5 лет) свидетельствует о недостаточной информированности специалистов об этом заболевании. Так, исследование А.Д. Кулагина с соавт., посвященное сложностям диагностики и опубликованное в 2017 году, показало, что частота первичных ошибочных диагнозов у пациентов с классической ПНГ может достигать почти до 80% в связи с разнообразием клинических масок данной патологии [14].

Всем пациентам с диагностированной ПНГ была показана патогенетическая терапия экулизумабом ввиду наличия в анамнезе тромботических осложнений, трансфузионной зависимости, симптомов гладкомышечной дистонии, нарушения функциональной способности почек [5]. Лечение ингибитором C5-комплемента позволило значительно уменьшить проявления внутрисосудистого гемолиза в виде нормализации уровня ЛДГ у всех пациентов, значимого повышения уровня гемоглобина у подавляющего большинства пациентов без необходимости в трансфузионной терапии и практически полного купирования тромботических эпизодов. Патогенетическая терапия экулизумабом подтверждает ее эффективность у пациентов с ПНГ, позволяет контролировать течение заболевания, снижает риск жизнеугрожающих осложнений и улучшает качество жизни пациентов [5].

Вместе с тем на фоне проводимой терапии у 40% наших пациентов были зафиксированы эпизоды прорывного гемолиза, а у одной пациентки был зарегистрирован эпизод тромбоза. Прорывной гемолиз, представляющий собой вариант субоптимального ответа на терапию, – это утрата контроля внутрисосудистого гемолиза,



в том числе с развитием гемолитического криза, на фоне регулярной патогенетической терапии ПНГ. По данным отечественных исследований, общая частота прорывного гемолиза составляет около 20% [15]. Основной вклад в недостаточную эффективность экулизумаба при ПНГ вносят следующие механизмы: индивидуальный, более быстрый метаболизм экулизумаба за 1–4 дня до очередного введения препарата в поддерживающей фазе, а также персистирующий экстраваскулярный гемолиз, который связан с опсонизацией эритроцитов С3-компонентом комплемента и последующим разрушением эритроцитов в селезенке и печени [15, 16]. Ведущими экспертами по лечению ПНГ в РФ в настоящее время рассматриваются следующие варианты преодоления недостаточного ответа на стандартную патогенетическую терапию. С целью предупреждения прорывного гемолиза предлагается сокращение интервала между введениями стандартной дозы 900 мг экулизумаба до 10–12 дней или увеличение дозы до 1200 мг каждые 14 дней. Однако в реальной клинической практике это достаточно проблематично ввиду ограниченного доступа к экулизумабу без возможности увеличения дозы или сокращения интервала в ряде регионов РФ [15]. Поэтому в качестве альтернативной опции обсуждается использование пролонгированного ингибитора комплемента равулизумаба, который сохраняет эффективность, равную экулизумабу, при более редком режиме введения (1 раз в 2 месяца) [17]. С целью преодоления С3-опосредованного внесосудистого гемолиза рассматривается инновационный ингибитор компонента комплемента С3 пэгцетакоплан [12]. Пэгцетакоплан стал первым одобренным в 2021 году в США и Европе, а в 2023 году и в России, ингибитором С3-комплемента, предназначенным для лечения взрослых пациентов с ПНГ, у которых сохраняется анемия после 3 и более месяцев терапии ингибитором С5-комплемента.

В 2023 году в США и Европе и в 2024 году в России одобрен пероральный препарат иптакопан, который является обратимым селективным низкомолекулярным ингибитором фактора В, ключевой протеазы, запускающей альтернативный путь активации комплемента. Ингибирование фактора В блокирует активность С3-конвертазы альтернативного пути, что приводит к уменьшению расщепления С3 на фрагменты С3а и С3b и уменьшению образования С5-конвертазы и мембраноатакующего комплекса [13]. Два крупных исследования III фазы – APPLY-PNH и APPOINT-PNH – продемонстрировали эффективность препарата в виде повышения уровня гемоглобина и достижения трансфузионной независимости за счет эффективного контроля как внутрисосудистого, так и внесосудистого С3-опосредованного гемолиза [18].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние годы регистрируется постоянный рост числа пациентов с орфанными болезнями, что связано, с одной стороны, с улучшением диагностики пациентов этой группы, с другой – с увеличением продолжительности жизни таких лиц благодаря внедрению в клиническую практику инновационных препаратов. Первый препарат, ингибитор С5-комплемента, в лечении пациентов с ПНГ показал себя исключительно эффективным в контроле внутрисосудистого гемолиза, профилактике тромбозов и прогрессии органных нарушений, что позволило улучшить прогноз и качество жизни пациентов. Разработка и внедрение других проксимальных ингибиторов комплемента позволят сформировать терапевтическую стратегию при субоптимальном ответе на ингибиторы комплемента С5 у пациентов с ПНГ.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sabari H.I. Orphan diseases – one of the problems of modern healthcare in Russia. *Scientific almanac*. 2016;5–3(19):347–351. doi: 10.17117/na.2016.05.03.347
2. Sabari H.I. Orphan diseases. Problems and prospects of providing medicines to patients with rare diseases in Russia (St. Petersburg). *East European scientific journal*. 2016;9:150–156.
3. Hill A., et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3(1):17028.
4. Yu F., Du Y., Han B. A comparative analysis of clinical characteristics of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria between Asia and Europe/America. *Int J Hematol. Springer Japan*. 2016;103(6):649–654.
5. Savchenko V.G., Lukina E.A., Mikhailova E.A., et al. Clinical guidelines for the management of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology and Transfusiology*. 2022;67(3):426–439. doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-3-426-439
6. Shilova E.R. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria yesterday and today – problems and solutions. *Herald of hematology*. 2021;XVII(1):73–77.
7. Lee J.W., Jang J.H., Kim J.S., et al. Clinical signs and symptoms associated with increased risk for thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from a Korean Registry. *Int J Hematol*. 2013;97(6):749–57. doi: 10.1007/s12185-013-1346-4
8. Shilova E.R., Glazanova T.V., Chubukina Zh.V., et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in patients with aplastic anemia: problems, features, analysis of clinical observation. *Clinical oncohematology*. 2019;12(3):319–328. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-319-328
9. Sipol A.A., Babenko E.V., Borisov V.I., et al. An inter laboratory comparison of PNH clone detection by highsensitivity flow cytometry in a Russian cohort. *Hematology*. 2015;20(1):31–8. doi: 10.1179/1607845414Y.0000000162
10. Kulagin A.D., Klimova O.U., Dobronravov A.V., et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in children and adults: comparative clinical profile and long-term prognosis. *Issues of hematology/oncology and immunopathology in pediatrics*. 2018;17(3):11–21. doi: 10.24287/1726170820181731121
11. Brodsky R.A., Young N.S., Antoniolli E., et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2008;111(4):1840–7. doi: 10.1182/blood200706094136
12. Marchenko M.V., Klimova O.U., Anikina E.V., et al. Complement inhibitor C3 in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with suboptimal response to C5 inhibitor therapy. *Oncohematology*. 2024;19(3):68–78. doi: https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-68-78
13. Klimova O.U., Golubovskaya I.K., Kuznetsov Yu.N., et al. Efficacy of iptacopan monotherapy in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with suboptimal response to eculizumab. *Therapeutic archive*. 2025;97(1):46–53. doi: 10.26442/00403660.2025.01.203146
14. Kulagin A.D., Klimova O.U., Dobronravov A.V., et al. Clinical manifestation and diagnostic errors of classical paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: analysis of 150 observations. *Clinical oncohematology*. 2017;10(3):333–41. doi: 10.21320/250021392017103333341
15. Kulagin A., Klimova O., Rudakova T., et al. Benefits and limitations of long-term eculizumab treatment for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): Real-world data from large cohort study in Russia. *Blood*. 2018;132(Suppl. 1):2589. doi: 10.1182/blood-2018-99-120139
16. Notaro R., Sica M. C3-mediated extravascular hemolysis in PNH on eculizumab: Mechanism and clinical implications. *Semin Hematol*. 2018;55(3):130–5. doi: 10.1053/j.seminhematol.2018.05.014
17. Kulasekararaj A.G., Griffin M., Langemeijer S., et al. Long-term safety and efficacy of ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: 2-year results from two pivotal phase 3 studies. *Eur J Haematol*. 2022;109(3):205–14. doi: 10.1111/ejh.13783
18. Peffault de Latour R., Roeth A., Kulasekararaj A.G., et al. Oral Iptacopan Monotherapy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2024;390(11):994–1008. doi: 10.1056/NEJMoa2308695



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.11.3.007>
УДК 15.38. (091) (470.44)



Гольдинберг Б.М.

б-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

История становления трансфузиологии на Полотчине (к 95-летию применения переливания крови в регионе)

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 10.03.2025
Принята: 30.05.2025
Контакты: 6gkb-trfz@mcct.by

Резюме

Введение. В белорусской трансфузиологии первые переливания крови в минской клинике провел в 1923 и 1927 гг. хирург М.Н. Шапиро, а первую группу доноров крови организовал в 1928 г. профессор Ю.М. Иргер. Кроме них были и другие энтузиасты трансфузионной терапии, в частности в Полоцком регионе, имена которых заслуживают внесения в историю национальной трансфузиологии.

Цель. Описать становление трансфузиологии на Полотчине и упорядочить его хронологию.

Материалы и методы. Материалами исследования стали документы Зонального государственного архива в г. Полоцке, научные публикации из фондов государственных учреждений: Национальной библиотеки Беларуси, Республиканской научной медицинской библиотеки, Республиканского музея истории медицины Беларуси. В качестве методов исследования применены историзм и историография. Изучение такого сложного и многогранного явления трансфузионной медицины, как донорство крови, проводили с учетом движимых мотивов и социальных преобразований на основе историзма и исторического институционализма.

Результаты и обсуждение. Установлено, что внедрение переливания крови прямым и косвенным методами на Полотчине началось в 1930 г. и первенство принадлежит в Полоцке хирургу В.П. Матешуку, а в Дриссе (ныне Верхнедвинск) врачам М.А. Тунику и Цельниковой. Они стали последователями известных российских и белорусских ученых: В.Н. Шамова (1919), В.Р. Брайцева и Н.Н. Бурденко (1925), М.Н. Шапиро (1923), Ю.М. Иргера (1928) – неклассического периода советской трансфузионной медицины.

Для систематической работы по формированию донорских кадров 15 марта 1932 г. в Минске был создан Всебелорусский филиал Центрального института переливания крови (ВФ ЦИПК), реорганизованный в этом же году в Белорусский институт гематологии и переливания крови (БИГПК). В 1932 г. одновременно создается его филиал в Полоцке. Структура и функции учреждений службы крови по рекомендациям С.И. Спасокукоцкого основывались на предыдущем опыте советских институтов и станций переливания крови (СПК) в период 1926–1931 гг. (проявился «эффект колеи» процесса исторического институционализма). Директорами СПК в Полоцке были

В.П. Матешук (1932–1933) и М.В. Дунье (1933–1941). В 1938 г. СПК создается в Дриссе, ею руководил до 1941 г. М.А. Туник.

Выводы:

1. 1930 г. следует считать началом неклассического периода трансфузиологии на Полотчине, и связан он с именами В.П. Матешука в Полоцке, М.А. Туника и Цельниковой в Дриссе.
2. СК как социальный институт была организована в Полоцке в 1932 г. по принципу «эффекта колеи» советского процесса исторического институционализма. Ее первыми директорами были В.П. Матешук (1932–1933) и М.В. Дунье (1933–1941), ставшие известными учеными в области хирургии.
3. В 1938 г. открывается Дрисская СПК, которой до 1941 г. руководил М.А. Туник.

Ключевые слова: переливание крови, трансфузиология, служба крови, донорство, персонификация

Gol'dinberg B.

6th City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

The History of Transfusiology in Polotsk Region (to the 95th Anniversary of Blood Transfusion in the Region)

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 10.03.2025

Accepted: 30.05.2025

Contacts: 6gkb-trfz@mcct.by

Abstract

Introduction. In Belarusian transfusiology the first blood transfusions in Minsk clinic were performed in 1923 and in 1927 by the surgeon M.N. Shapiro, and the first group of blood donors was organised in 1928 by the professor Y.M. Irger. Besides them, there were other enthusiasts of transfusion therapy, particularly in Polotsk region whose names deserve to be inscribed in the history of national transfusiology.

The objective of the study. To describe the formation of transfusiology in Polotsk region and to order its chronology.

Materials and methods. The materials of the study were the documents of the Zonal State Archive in Polotsk, scientific publications from the collections of state institutions of the National Library of Belarus, the Republican Scientific Medical Library, the Republican Museum of the History of Medicine of Belarus. Historicism and historiography were applied as research methods. The study of such a complex and multifaceted phenomenon of transfusion medicine as blood donation was carried out taking into account the motivation and social transformations on the basis of historicism and historical institutionalism.

Results and discussion. It has been established that the introduction of blood transfusion by direct and indirect methods in Polotsk region started in 1930 and the first place belongs



to the surgeon V.P. Mateshuk in Polotsk and the doctors M.A. Tunik and Celnikova in Drissa (now Verkhnedvinsk). They became the followers of the famous Russian and Belarusian scientists V.N. Shamov (1919), V.R. Braitsev and N.N. Burdenko (1925), M.N. Shapiro (1923), and Y.M. Irger (1928) of the non-classical period of the Soviet transfusion medicine.

For systematic work on the formation of donor personnel, on March 15, 1932, the All-Belarusian branch of the Central Institute of Blood Transfusion (BCIBT) was established in Minsk, reorganized in the same year into the Belarusian Institute of Hematology and Blood Transfusion (BIHZBT). In 1932, its branch in Polotsk was established at the same time. The structure and functions of the blood service institutions recommended by S.I. Spasokukukotsky were based on the previous experience of Soviet blood transfusion institutes and stations (BTS) in the period of 1926–1931 (the 'rut effect' of the process of historical institutionalism was manifested). The directors of the BTS in Polotsk were V.P. Mateshuk (1932–1933) and M.V. Dunye (1933–1941). In 1938 the BTS was established in Drissa and headed by M.A. Tunik until 1941.

Conclusion:

1. 1930 should be considered the beginning of the non-classical period of transfusiology in Polotsk, and it is associated with the names of V.P. Mateshuk in Polotsk, M.A. Tunik and Celnikova in Drissa.
2. The BTS as a social institution was organised in Polotsk in 1932 according to the principle of the 'rut effect' of the Soviet process of historical institutionalism. Its first directors were V.P. Mateshuk (1932–1933) and M.V. Dunye (1933–1941) who became famous scientists in the field of surgery.
3. In 1938 Driska BTS was opened and headed by M.A. Tunik until 1941.

Keywords: blood transfusion, transfusiology, blood service, donation, personalisation

■ ВВЕДЕНИЕ

В истории достаточно много событий персонифицировано, и поэтому роль личности нередко оказывается исключительно значимой. Согласимся с мнением основоположника итальянского марксизма А. Лабриола (1843–1904), что «случайность перестает быть случайностью именно потому, что налицо данная личность, которая накладывает отпечаток на события... определяя, как они будут развиваться» [11].

В трансфузиологии советского периода такой личностью стал В.Н. Шамов, который в 1919 г. осуществил первое переливание крови с учетом законов изогем-агглютинации, в 1921 г. совместно с Н.Н. Еланским, И.Р. Петровым, П.И. Страдынем и С.В. Гейнацем создал стандартные сыворотки для определения групп крови [9]. На I Международном конгрессе хирургов (1920) вопрос о переливании крови рассматривался как один из самых значимых.

В белорусской трансфузиологии первые переливания крови в минской клинике провел в 1923 и 1927 гг. хирург М.Н. Шапиро, а первую группу доноров крови организовал в 1928 г. профессор Ю.М. Иргер [6]. Кроме них были и другие энтузиасты трансфузионной терапии, в частности в Полоцком регионе, имена которых заслуживают внесения в историю национальной трансфузиологии.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалами исследования стали документы Зонального государственного архива в г. Полоцке, научные публикации из фондов государственных учреждений: Национальной библиотеки Беларуси, Республиканской научной медицинской библиотеки, Музея истории медицины Беларуси. В качестве методов исследования применены историзм и историография. Изучение такого сложного и многогранного актора трансфузионной медицины, как донорство крови, проводили с учетом движимых мотивов и социальных преобразований на основе исторического институционализма.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Становление трансфузиологии на Полотчине берет начало в 1930 г. и связано с именем заведующего хирургическим отделением Полоцкой народной больницы В.П. Матешука, находившегося в этой должности с 1926 по 1933 г. Матешук – выпускник Московского университета, получивший немалый военно-полевой опыт в годы Первой мировой и Гражданской войн. Он стажировался по хирургии и переливанию крови у известных российских ученых В.Р. Брайцева и Н.Н. Бурденко (1925). В Полоцке Матешук первоначально проводил прямые переливания крови с помощью аппарата Тцанка – Брайцева (рис. 1).

Технология применения этого метода была весьма популярной, поскольку переливалась свежая кровь без дефицитного стабилизатора, полностью сохранявшая все биологические субстраты, в частности клеточные и белковые элементы и все факторы свертывания крови. Этими моментами и определялись специальные показания к прямым переливаниям крови: нарушения процессов коагуляции, требующие коррекции путем введения с кровью недостающих факторов свертывающей системы; безуспешность комплексной гемостатической терапии; тяжелый травматический шок; ожоговая болезнь; терминальные состояния с кровопотерей; для поддерживающего лечения на фоне лучевой и цитостатической терапии [3].

Сам факт переливания крови в то время был знаменательным событием в практической медицине, поскольку эта процедура проводилась еще сравнительно редко, донорами чаще всего становились родственники пациентов или медицинские

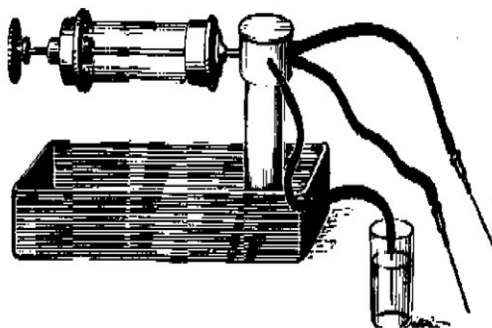


Рис. 1. Аппарат Тцанка – Брайцева для прямого переливания крови
Fig. 1. Tzank – Breitsev apparatus for direct blood transfusion



работники. Описанное событие не нашло отражения в истории медицины Полоцка, и в местном Краеведческом музее дата начала службы крови смещена на 1933 г. [6]. В 1933 г. В.П. Матешук переехал в Борисов, чтобы возглавить 1-ю горбольницу и филиал Института переливания крови. Но за 3 предшествующих года он успел по тем меркам сделать многое.

Существенной проблемой того времени было привлечение населения к донорству крови из-за присущих страхов потери или порчи собственной крови, низкого уровня санитарной пропаганды. Поэтому на начальном этапе трансфузиологии к донорству в основном привлекались родственники пациентов и медицинские работники. При прямом переливании крови донор и реципиент находились рядом, что создавало негативные психологические реакции для неподготовленного донора. Наблюдались и другие проблемы: несовпадение групп крови, частые вынужденные донации. Поэтому потребовалась организация систематической работы по формированию донорских кадров.

В 1926 г. вопрос о кадрах доноров впервые в СССР поднял хирург Н.Н. Еланский (1894–1964), который предлагал привлекать в качестве доноров ближайших родственников пациента, а также медицинский персонал [9]. В 1931 г. Сергей Иванович Спасокукоцкий высказал мнение, что «работа донорской организации должна осуществляться за счет государства и общественных организаций», а для нужд армии он рекомендовал «создать специальные донорские ячейки на средства Красного Креста, Осоавиахима, местной общественности» [14].

Первыми мерами социальной поддержки доноров в СССР можно считать установленную в 1927 г. денежную компенсацию за сдачу крови [2] и с 1931 г. – выдачу специального продовольственного пайка [14]. В то же время по идеологическим представлениям отрицалось превращение донаций в источники доходов «в стране, где каждый имеет работу и обеспечен материально...» [14].

Первые попытки социальной поддержки не сделали донорство по-настоящему массовым, в том числе потому, что у населения не было четких представлений о последствиях донорства для здоровья и уверенности «в завтрашнем дне» в случае полной или частичной потери трудоспособности [16].

В появившейся в августе 1928 г. инструкции Наркомздрава РСФСР за подписью Н.А. Семашко излагались основные требования, предъявляемые к донору, и определялся максимальный объем крови, который не должен превышать 1% от массы тела донора (600 мл) и лишь для исключительно здоровых лиц мог быть повышен до 1,25% от массы тела донора. По мере накопления опыта стало выявляться все больше данных о том, что родственники пациента далеко не всегда могут быть привлечены к сдаче крови прежде всего из-за групповой несовместимости. Однако в инструкции была дана весьма расширенная трактовка переливания крови как лечебного метода и ничего не говорилось о том, в каких случаях целесообразно прибегать к гемотрансфузии [9].

Актом процесса создания социального института СК в СССР являлось государство, которое последовательно выполняло этот социальный заказ на территории Советского Союза. В процессе исторического институционализма СК проявился «эффект колеи», которым была охвачена и белорусская трансфузиология начиная с 1932 г.

Организатором создания институтов СК в Белоруссии выступил российский ученый С.И. Спасокукоцкий (1870–1943), командированный в Минск в январе 1932 г. Центральным институтом переливания крови (ЦИПК) [5].

Несмотря на кадровые и финансовые трудности, 15 марта 1932 г. в Минске был создан Всебелорусский филиал Центрального института переливания крови (ВФ ЦИПК). Его директором по совместительству стал заведующий кафедрой общей хирургии Минского мединститута профессор С.М. Рубашов (1883–1957). В конце этого же года ВФ ЦИПК реорганизуется в Белорусский институт гематологии и переливания крови (БИГПК). В 1932 г. одновременно создаются 4 филиала ЦИПК: в Витебске, Бобруйске, Борисове и Полоцке. Структура и функции учреждений, по рекомендациям С.И. Спасокукоцкого, основывались на предыдущем опыте советских институтов и станций переливания крови в период 1926–1931 гг. [6]. Полоцкий филиал ЦИПК по совместительству возглавил Матешук. Им был освоен метод консервирования крови жидкостью ЦИПК – 5% раствором цитрата натрия для малого разведения (1:9) со сроками хранения заготовленной крови до 15 суток в леднике при температуре от +6 до 8 °C.

Для быстрого отбора доноров применялся полуколичественный метод (купросульфатный) определения концентрации гемоглобина, разработанный Ван-Слайком (D.D. Van Slyke), а также метод Сали [19].

На медсестру возлагалась обязанность строго следить за прохождением донором врачебного и лабораторного обследования. Донор допускался к кроводаче через 30 минут после легкого завтрака (1 стакан сладкого чая и 150 г белого хлеба).

Взятие крови у донора проводили в стеклянные банки со стабилизирующей жидкостью ЦИПК с соблюдением правил асептики в операционной хирургического отделения. Врач и медсестра работали в бахилах, стерильных халатах, масках, медицинских шапочках, стерильных резиновых перчатках. В операционную донор входил в халате, высоких чулках – бахилах, тапочках, медицинской шапочке и маске по типу шлема. Донора укладывали на операционный стол, причем его голова должна была находиться на низкой подушке на уровне плеч. Кровь заготавливалась в объеме около 400 мл в 2 приема с интервалом в 2–3 дня. Повторная сдача крови разрешалась через 2–3 недели независимо от пола.

Интересны последующие биографические данные Матешука. В 1938 г. он перешел на преподавательскую работу в Витебский мединститут, возглавив кафедру оперативной хирургии и топографической анатомии. Вновь за операционный стол Владимир Павлович вернулся в годы советско-финской и Великой Отечественной войн. В послевоенное время он жил и работал в Ярославле (рис. 2) [7, 12, 15].

С 1933 по 1941 г. службой крови в Полоцке руководил М.В. Дунье. Михаил Владимирович (Вульфович) Дунье (1903–1945) родился в местечке Янишки Ковенской губернии. В 1926 г. окончил медицинский факультет Воронежского университета. С 1933 по 1941 г. заведовал хирургическим отделением Полоцкой городской больницы им. В. И. Ленина и непосредственно занимался гемотрансфузиями (рис. 3).

В 1938 г. Дунье защитил кандидатскую диссертацию. В 1939 г. стал доцентом Витебского медицинского института. С июня 1941 г. служил на Западном фронте, а с лета 1943-го и до конца войны был главным хирургом 38-й армии. Умер в 1945 г., похоронен на Украине в г. Ивано-Франковске [13].

Практически все руководители отделений БИГПК в межвоенный период были не только уникальными практиками, но и настоящими учеными. В.П. Матешук в 1949 г. уже защитил докторскую диссертацию, а М.В. Дунье в 1938 г. – кандидатскую. В 1939 г. вышла его монография «Оценка некоторых способов грыжесечений на основании



Рис. 2. Коллектив кафедры факультетской хирургии Ярославского государственного мединститута под руководством проф. Владимира Павловича Матешука (на фото в первом ряду в центре, 1960-е гг.)

Fig. 2. The staff of the Department of Faculty Surgery of the Yaroslavl State Medical Institute under the leadership of Prof. Vladimir Pavlovich Mateshuk (on the photo in the first row in the centre, 1960s)



Рис. 3. Михаил Владимирович Дунье с женой и сыном (фото 1935 г.)

Fig. 3. Mikhail Vladimirovich Dunye with his wife and son (photo from 1935)

обследований отдаленных результатов...», о которой сегодня рассказывает экспозиция Краеведческого музея Полоцка. В 1930-е гг. Михаил Владимирович принимал самое активное участие и в работе Полоцкого научного медицинского общества, заседания которого обязаны были посещать все врачи и по желанию средний медицинский персонал.

Полоцкий округ после упразднения в 1930 г. был вновь образован в июне 1935 г. в качестве пограничного и включал 5 районов: Ветринский, Дриссенский, Освейский, Полоцкий и Россонский. В связи с введением областного деления упразднен в январе 1938 г. [1].

Согласно архивным документам, в 1937 г. в Полоцке работало 35 врачей, 10 фельдшеров, 12 акушерок и 122 медсестры.

С 1934 по 1936 г. Полоцким окружным отделом здравоохранения заведовал Николай Павлович Книга – будущий доктор медицинских наук, профессор кафедры

болезней уха, горла, носа Минского медицинского института. В одном из его отчетов отмечалось, что «Полоцкая станция переливания крови достигла значительных успехов. Наилучшие показатели имели отделения в окружном центре и городе Дрисса».

Справочно: Дриссенский район образован 17 июля 1924 г. и до 1930 г. входил в состав Полоцкого округа. В 1938 г. вошел в Витебскую область. Объяснение названия Дрисса надо искать в балтско-финских языковых пластах. «Дры» означает «вода», «са» или «сы» – «озеро». Так что расшифровка названия Дрисса звучит красиво, даже поэтично: «озерная вода». Вольный перевод укорененного в веках названия города Дриссы таков: «Город на реке, которая вытекает из озера». Кстати, местные жители старшего поколения до сих пор называют свой родной уголок – Дрисса [18]. 25 декабря 1962 г. г. Дрисса был переименован в Верхнедвинск.

Следует отметить, что к концу 1930-х гг. в Дриссе имелось 2 больницы на 175 коек, в которых квалифицированную помощь пациентам оказывали известный в районе врач Туник М.А., молодой врач Цельникова, фельдшер Гордей с 25-летним стажем работы. Был построен родильный дом в деревне Бигосово, 7 родильных домов в колхозах.

Туник Мордух (Макс) Абрамович сначала поступил учиться на юридический факультет Белорусского государственного университета, затем перевелся на медицинский факультет. Получил в 1929 г. направление в Дриссу и в довоенные 1930–1941 гг. руководил Дриссенской районной больницей. В 1941 г. ему было присвоено звание «Заслуженный врач БССР», и тогда же он переводится исполняющим обязанности заведующего Витебского облздравотдела.

Во время Великой Отечественной войны Туник М. А. занимал должности помощника начальника отдела кадров сануправления фронта, был парторгом сануправления фронта, а затем начальником отдельной роты медицинского усиления. Воевал на Центральном, Брянском, 2-м Прибалтийском и 2-м Белорусском фронтах. Лично был знаком с командующим фронтом К.К. Рокоссовским. Войну закончил в Польше в чине майора медицинской службы [18]. В 1943 г. награжден орденом Красной Звезды [17].



Рис. 4. Туник Мордух (Макс) Абрамович (1903–1972)

Fig. 4. Tunik Mordukh (Max) Abramovich (1903–1972)



Рис. 5. Туник М.А. с супругой (фото 1970 г. из альбома Jedid, добавленные 16 ноября 2022 г. Частный профиль)

Fig. 5. Tunick M.A. and his wife (1970 photo from Jedid album, added 16 November 2022. Private profile)

С 1945 по 1952 г. работал заведующим райздравотдела города Дриссы, а с 1952 по 1964 г. – главным врачом Дриссенской районной больницы (рис. 4).

Кроме боевых наград, за доблестный труд был дважды награжден орденом «Знак Почета».

В браке с Гесей Савельевной, работавшей в Дриссе управляющей аптекой, родился сын Илья, который впоследствии трудился неврологом в районной больнице. В возрасте 60 лет Мордух Абрамович вышел на пенсию, но до 1972 г. продолжал трудиться врачом-терапевтом Дриссенской районной больницы (рис. 5). Умер в 1972 г.

■ ВЫВОДЫ

1. 1930 г. следует считать началом неклассического периода трансфузиологии на Полотчине, и связан он с именами В.П. Матешука в Полоцке, М.А. Туника и Цельниковой в Дриссе.
2. СК как социальный институт была организована в Полоцке в 1932 г. по принципу «эффекта колеи» советского процесса исторического институционализма. Ее первыми директорами были В.П. Матешук (1932–1933) и М.В. Дунье (1933–1941), ставшие известными учеными в области хирургии.
3. В 1938 г. открывается Дрисская СПК, которой до 1941 г. руководил М.А. Туник.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Brovka P.U., et al, eds. *Belarusian SSR: Brief Encyclopedia*. V 5 v. Minsk: Gl. ed. Belarus. Sov. Encycl.; 1979. V. 1. History. Social and state system. Legislation and law. Administrative-territorial division. Populated areas. International relations. 76 p.
2. Bogdanov A.A. *Year of work of the Institute of Blood Transfusion (1926–1927)*. M.: Publication of the Institute of Blood Transfusion; 1927.
3. Brajcev V.Y., SHumilin I.A. *Blood transfusion. Central Institute of Clinical and Experimental Hematology and Blood Transfusion*. Moscow; Leningrad: Medgiz; 1934 (M.: News of the Central Executive Committee of the USSR and the All-Russian Central Executive Committee). 24 p.
4. Nikitin V.M., Vasilevskij I.I. Vladimir Pavlovich Mateshuk (1893–1966). *Healthcare in Belarus*. 1977;(12):49–50.

5. Gol'dinberg B.M. The contribution of Spasokukotsky S.I. and Rubashov S.M. to the organization of the Belarusian blood service. In: Rasyuk E.D., et al, eds. *IX Republican conference of transfusion and hemodialysis specialists with international participation in honor of the 90th anniversary of blood service of the Republic of Belarus*. Scientific collection of RSPC for MT. Minsk: GU RNPCT i MB; 2023. 76 p. P. 26–27.
6. Gol'dinberg B.M., Karpenko F.N., Klimovich O.V. *Blood Service of Belarus: Yesterday, Today, Tomorrow*. Minsk: Kolorgrad; 2023. 326 p.
7. Gol'dinberg B.M., Klimovich O.V., Sekretova E.B. Development of clinical transfusiology in Belarus (to the 100th anniversary of the first blood transfusion in ophthalmic medicine). *Hematology. Transfusiology. Eastern Europe*. 2023;9(2):94–101. doi: 10.34883/Pl.2023.9.1.001
8. Eregina N.T. *Yaroslavl Medical Academy: from its origins to the present day*. Yaroslavl': Indigo; 2013. 640 p.
9. *The origin of the institution of blood donation in the USSR*. Available at: <https://ok.ru/group53064183513283/topic/154069431601347> (accessed 01.07.2024).
10. Kondakov E.N., Svistov D.V., Landik S.A. Vladimir Nikolaevich Shamov – founder of the neurosurgical service of the Russian Federation (on the 135th anniversary of his birth). *Neurosurgery*. 2018;20(2):83–96. doi: 10.17650/1683-3295-2018-20-2-83-96
11. Labriola A. *Historical Materialism and Philosophy. Letters to Georges Sorel*. LKI; 2011. 88 p.
12. Mateshuk V.P. *History of medicine in Belarus in biographies of its doctors, XVII–1st half of XX centuries: bibliographic reference from A to Z*. Minsk; 2011. P. 257–258.
13. Mihel' D.V. Blood transfusion in Russia in the context of culture, science, politics (1900–1940). In: *The latest history of the fatherland HKH–XXI*. Collection of scientific papers. Issue 2. Saratov: Science; 2007. P. 443–456.
14. Serebryanyj R.S., Kamel'skih D.V. Measures of social support for blood donors during the formative years of the donor movement in the USSR. *Hematology and transfusiology*. 2022;67(2):295–300. doi: 10.35754/0234-5730-2022-67-2-295-300
15. CAMO. Fond 33. *Inventory 682526*. Storage unit 236.
16. Shul'man A.L. *At the Crossroads of Centuries: Essays*. Minsk: Medisont; 2011. 195 p.
17. YArustovskaya J.I.E. M., Reutova B., Lipac A. Peripheral blood indices in healthy individuals. *Problems of hematology and blood transfusion*. 1969;14(2):29.