



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.12.1.009>
УДК [616.41-018.4:616.419]-089. 843-053.2:612.115



Дмитриев В.В.✉, Какунин А.М., Минаковская Н.В., Прудников Д.В., Кирсанова Н.П.,
Марейко Ю.Е., Наумович М.Г., Янушкевич П.Г., Жерко Л.В., Борисенок М.Б., Мычкова Г.Н.
Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии
и иммунологии, Минск, Беларусь

Изменения свертывания крови после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток костного мозга у детей

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн – В.В. Дмитриев; исследование свертывания крови – М.Б. Борисенок; исследование антикоагулянтной активности – Г.Н. Мычкова; выполнение процедуры трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, лечение пациентов, забор анализов – Н.В. Минаковская, Д.В. Прудников, Н.П. Кирсанова, Ю.Е. Марейко, М.Г. Наумович, П.Г. Янушкевич, Л.В. Жерко; клиническая характеристика пациентов – Н.В. Минаковская, Д.В. Прудников; анализ и интерпретация осложнений ТГСК, лечение пациентов – А.М. Какунин; анализ и интерпретация результатов – В.В. Дмитриев.

Источники финансирования: исследование не имело спонсорской поддержки.

Подана: 16.12.2025

Принята: 12.01.2026

Контакты: dmitrievhaematol@gmail.com

Резюме

Цель. Изучить в динамике трансплантации гемопоэтических стволовых клеток костного мозга у детей изменения свертывания крови и их значение для диагностики РТПХ, ВОБ и ТА-ТМА.

Материалы и методы. В исследование включены 68 пациентов, медиана возраста 10 лет, мальчиков – 47, девочек – 21. С января 2023 по декабрь 2025 г. 68 пациентов получили 69 ТГСК: 2 пациента получили высокодозную ХТ с поддержкой аутологичных периферических стволовых клеток ($n=3$), аллогенные ТГСК проведены 66 реципиентам. Выполнено 13 (20%) алло-ТГСК от родственного совместимого донора, от неродственного совместимого донора – 43 (65%), 10 (15%) пациентов получили гаплоидентичную ТГСК.

Результаты. Перед началом кондиционирования у всех пациентов зарегистрированы близкие к возрастной норме содержание ($vWF:Ag$) 135,0 (104,0–172,0)% и активность ($vWF:RCo$) 131,0 (83,0–202,0)% фактора Виллебранда, активность фактора свертывания крови VIII 109,6 (79,0–171,0)%. Активность антитромбина III 107,0 (85,0–128,0)%, протеина С 92,0 (65,0–133,0)%, протеина S 87,0 (62,0–129,0)% также была близка к возрастной норме. После алло-ТГСК ($D=+2$) зарегистрирован рост содержания $vWF:Ag$ 153,0 (134,0–176,0)% и активности $vWF:RCo$ 155,0 (112,0–250,0)% с ростом ($p=0,018$) активности фактора VIII до 140,0 (86,0–195,0)%. Наличие корреляционной связи между повышением активности фактора VIII и активности протеина С 93,0 (72,0–163,0)% ($R=0,32$; $p=0,001$), изменением активности протеина S 80,0 (67,0–125,0)% ($R=0,32$; $p=0,0001$) указывало на контролируемую естественными антикоагулянтами гиперкоагуляционную направленность изменений свертывания крови. При бессобытийном течении посттрансплантационного периода в течение 100 дней анализируемые показатели свертывания значительно превышали исходные значения

и мало отличались от соответствующих значений, зарегистрированных после завершения кондиционирования.

Для РТПХ было характерно запредельное повышение активности vWF:RCo 261,0 (197,0–396,0)%, ВОБ отличали снижение антитромбина III до 82,0 (71,0–143,0)%, протеина S 57,0 (31,0–102,0)% и нормализация активности фактора VIII 105,0 (81,0–128,0)% на фоне увеличения содержания Д-димеров 2,5 (0,3–8,3) мкг/мл. Преимущественное повышение более чем в 10 раз содержания Д-димеров при повышении в 3–5 раз по сравнению с нормой ПДФ и в 1,5–3 раза содержания РФМК отражало ускоренное внутрисосудистое свертывание на фоне тромбоцитопении у пациентов с ТА-ТМА.

Заключение. Изменения свертывания крови в динамике алло-ТГСК носят вторичный характер. Динамика активности естественных антикоагулянтов в ответ на гиперкоагуляционную направленность изменений свертывания крови, индуцированных повреждающим фактором, носит компенсаторный характер и направлена на поддержание гомеостаза. Преимущественный рост содержания и активности фактора Виллебранда, активности фактора VIII на фоне изменения активности антитромбина III, протеина С и протеина S объективно отражает изменения функционального состояния эндотелия сосудов и может быть использован в качестве предиктора эндотелиальной дисфункции. С учетом особенностей клинических признаков осложнения сравнительный анализ динамики изменения коагуляционных показателей позволяет оценить вклад системы свертывания крови в патогенез нежелательного события.

Ключевые слова: гемобластозы, дети, костный мозг, гемопоэтические стволовые клетки, трансплантация, свертывание крови

Dmitriev V.✉, Kakunin A., Minakovskaya N., Prudnikau D., Kirsanova N., Mareika Y., Naumovich M., Yanushkevich P., Zherko L., Borisenok M., Michkova G.
Republican Scientific Centre of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology,
Minsk, Belarus

Changes in Blood Coagulation after Allogeneic Bone Marrow Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design – Dmitriev V.; blood coagulation study – Borisenok M.; anticoagulant activity study – Michkova G.; performance of the hematopoietic stem cell transplantation procedure, patient treatment, sample collection – Minakovskaya N., Prudnikau D., Kirsanova N., Mareika Y., Naumovich M., Yanushkevich P., Zherko L.; clinical characteristics of patients – Minakovskaya N., Prudnikau D.; analysis and interpretation of HSCT complications, patient treatment – Kakunin A.; analysis and interpretation of results – Dmitriev V.

Funding: the study had no sponsorship support.

Submitted: 16.12.2025

Accepted: 12.01.2026

Contacts: dmitrievhaematol@gmail.com

Abstract

Purpose. To study the dynamics of bone marrow hematopoietic stem cell transplantation in children, changes in blood coagulation and their significance for the diagnosis of GVHD, VOD and TA-TMA.



Materials and methods. The study included 68 patients, median age 10 years, boys – 47, girls – 21. From January 2023 to December 2025 68 patients received 69 HSCT: 2 patients received high-dose chemotherapy with autologous peripheral stem cell support (n=3), allogeneic HSCT was performed in 66 recipients. 13 (20%) alloHSCT from a related compatible donor, 43 (65%) from an unrelated compatible donor, 10 (15%) patients received haploidentical HSCT.

Results. Before the start of conditioning, all patients had a content (vWF:Ag) of 135.0 (104.0–172.0)% and activity (vWF:RCo) of 131.0 (83.0–202.0)% of von Willebrand factor, activity of blood coagulation factor VIII of 109.6 (79.0–171.0)% close to the age norm. The activity of antithrombin III of 107.0 (85.0–128.0)%, protein C of 92.0 (65.0–133.0)%, protein S of 87.0 (62.0–129.0)% were also close to the age norm. After allo-HSCT (D=+2), an increase in the vWF:Ag content of 153.0 (134.0–176.0)% and vWF:RCo activity of 155.0 (112.0–250.0)% was recorded, with an increase ($p=0.018$) in factor VIII activity to 140.0 (86.0–195.0)%. The presence of a correlation between the increase in factor VIII activity and protein C activity of 93.0 (72.0–163.0)% ($R=0.32$; $p=0.001$) and a change in protein S activity of 80.0 (67.0–125.0)% ($R=0.32$; $p=0.0001$) indicated a hypercoagulable direction of blood coagulation changes controlled by natural anticoagulants. In the event-free post-transplant period of 100 days, the analyzed coagulation parameters significantly exceeded the initial values and differed little from the corresponding values recorded after completion of conditioning.

GVHD was characterized by an exorbitant increase in the content of vWF:Ag, VOD was distinguished by a decrease in antithrombin III, protein S and normalization of factor VIII activity against the background of an increase in the content of D-dimers. A predominant increase, more than 10 times, in the content of D-dimers, with an increase of 3–5 times compared to the norm of PDF and 1.5–3 times in the content of RFMC reflected accelerated intravascular coagulation against the background of thrombocytopenia in patients with TA-TMA.

Conclusion. Changes in blood coagulation in the dynamics of allo-HSCT are secondary. The hypercoagulation direction of changes controlled by changes in the activity of natural anticoagulants is compensatory in nature and is aimed at maintaining homeostasis. The predominant increase in the content and activity of the von Willebrand factor, the activity of factor VIII against the background of changes in the activity of protein C and protein S objectively reflect changes in the functional state of the vascular endothelium and can be used as predictors of endothelial dysfunction, regardless of the characteristics of the damaging agent.

Keywords: hemoblastosis, children, bone marrow, hematopoietic stem cells, transplantation, blood coagulation

■ ВВЕДЕНИЕ

Изменения свертывания крови после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) костного мозга и их возможная роль в патогенезе тромботических осложнений до сих пор остаются предметом дискуссий [1].

Признаки ускоренной генерации тромбина, снижение активности естественных антикоагулянтов, торможение фибринолиза, инициированное повышением ингибитора и снижением активатора плазминогена, на фоне лабораторных и клинических

проявлений эндотелиальной дисфункции были зарегистрированы на протяжении более 6 месяцев после алло-ТГСК [1, 2].

Разнонаправленные отклонения показателей свертывания крови у пациентов с веноокклюзионной болезнью (ВОБ) исследователи выявили в динамике посттрансплантационного периода. Снижение антитромбина III, протеина С, коагулируемого тромбином фибриногена на фоне повышения Д-димеров по сравнению с пациентами, не имевшими клиники ВОБ, позволило авторам [3, 4] на основе регрессионной модели прогнозировать вероятность возникновения данного нежелательного события.

Снижение антитромбина III, протеина С, повышение активности фактора VIII (FVIII:C), повышение содержания растворимой формы тромбомодулина (s-TM Ag) исследователи регистрировали в ответ на развитие острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) [5, 6] после алло-ТКМ.

Используя повышение содержания (VWF:Ag) и активности (vWF:RCo) фактора Виллебранда, фактора VIII (FVIII:C), растворимой формы тромбомодулина (s-TM Ag), снижение активности протеина С, протеина S в качестве маркеров эндотелиальной дисфункции, исследователи предложили данные показатели для оценки степени выраженности тромботической микроангиопатии (ТА-ТМА) [5, 6], осложнившей алло-ТГСК.

Отличить проявления эндотелиальной дисфункции, возникающей после ТГСК, от реакции свертывания крови, связанной с возникновением нежелательного события в виде ВОБ, ТА-ТМА, РТПХ на основании данных, представленных в публикациях, не представляется возможным. Отсутствие четких представлений о состоянии свертывания крови и потенциальной возможности включения коагуляционных нарушений в патогенез нежелательных явлений, связанных с ТГСК у детей, определило цель исследования.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить в динамике после трансплантации гемопозитических стволовых клеток костного мозга у детей изменения свертывания крови и их значение для диагностики РТПХ, ВОБ и ТА-ТМА.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 68 пациентов, находившихся на лечении в ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии». Медиана возраста пациентов 10 лет, среди них мальчиков – 47, девочек – 21. С января 2023 по декабрь 2025 г. 68 пациентов получили 69 ТГСК. Аллогенные ТГСК проведены 66 реципиентам, 2 пациента (герминогенная опухоль, нейробластома) получили высокодозную ХТ с поддержкой аутологичных периферических стволовых клеток – ауто-ПСК (n=3). В группе пациентов, которым была проведена аллогенная ТГСК, количество пациентов с острым лимфобластным лейкозом составило 20 человек (30%), с острым миелобластным лейкозом – 15 человек (22%), 16 (28%) реципиентов имели диагноз «приобретенная апластическая анемия», 6 (11%) – «первичный иммунодефицит», 3 (5%) – «вторичный миелодиспластический синдром», 3 (5%) – «неходжкинская лимфома», 1 (4%) – «острый лейкоз со смешанным фенотипом», 1 (4%) – «первичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз», 1 (4%) – «врожденная



анемия Блекмана – Даймонда». Миелоаблативный режим кондиционирования получил 61 (93%) реципиент, из них тотальное облучение тела выполнено 17 пациентам, бусульфан/треосульфат получали 23 реципиента (36%). Режим со сниженной интенсивностью получили 5 человек (7%). В зависимости от донора ТГСК выполнено 13 (20%) алло-ТГСК от родственного совместимого донора, от неродственного совместимого донора проведено 43 (65%) ТГСК, 10 (15%) пациентам выполнена гаплоидентичная ТГСК.

Подавляющее большинство реципиентов алло-ТГСК (90%; n=59) получили циклоsporин в монотерапии или в комбинации с другими иммуносупрессивными препаратами. Также в составе иммуносупрессивной терапии (ИСТ) применяли микофенолат мофетилл (n=16; 25%), метотрексат (n=15; 23%), абатацепт (n=1; 2%). Реципиенты гапло-ТГСК (n=10) получали циклофосфамид на день +3, +4 после ТГСК, 32 (44%) реципиента получили руксолитиниб и метилпреднизолон в составе комбинированной ИСТ. На момент проведения ТГСК индекс Карновского – Ланского ≥ 70 имели 65 (96%) реципиентов. Клиническое состояние на начало кондиционирования расценено как стабильное, компенсированное.

В качестве события учитывали: ТМА – 8 пациентов (возникновение с 14-го по 190-й день после ТГСК), ВОБ – 6 пациентов (с 3-го по 35-й день после ТГСК), острая РТПХ – 18 пациентов (15–61-й день). Всего из 69 ТГСК события выявлены у 28 пациентов за первые 100 дней раннего посттрансплантационного периода, в более поздние сроки – у 4 пациентов. День выявления события определяла дата регистрации осложнения в истории болезни. Оценку клинического состояния и взятие крови пациентов для исследования проводили в 6 временных точках в течение 100 дней после трансплантации костного мозга: исходная точка – до кондиционирования, в день трансплантации, через 1–2, 14, 28 и 100 дней после трансплантации и/или в день констатации события в истории болезни по клиническим проявлениям осложнений ТГСК. Характеристика пациентов в динамике ТГСК приведена в табл. 1.

Венозную кровь на момент исследования в объеме 3 мл набирали путем пункции периферической вены без наложения жгута, стабилизировали 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении 9:1 соответственно. Стабилизированную кровь центрифугировали при ускорении 200g в течение 10 мин для получения богатой тромбоцитами плазмы, после чего тромбоцитарную плазму в отдельной пробирке дополнительно центрифугировали при 2000g в течение 10 мин для приготовления бедной (бестромбоцитарной) плазмы, использовавшейся для исследования. Исследование свертывания включало: регистрацию турбидиметрическим методом хронометрических показателей (активированного парциального тромбопластинного времени – АПТВ, протромбинового времени – ПВ, тромбинового времени – ТВ), содержания плазменного фибриногена методом Claus автоматическими коагулометром ACL-9000 фирмы Instrumentation Laboratory (IL) с использованием диагностических наборов фирмы IL. Одностадийным клоттинговым методом с применением оригинальных реагентов IL количественно определяли активность фактора VIII. Количественным методом по тесту агглютинации частиц латекса с адсорбированными на них моноклональными антителами определяли содержание vWF:Ag и активность фактора Виллебранда vWF:RCo набором фирмы IL. С использованием хромогенных субстратов, входящих в диагностические наборы IL, регистрировали активность антитромбина III, протеина C и свободного протеина S. Количественным

методом по тесту агглютинации частиц латекса с адсорбированными на них моноклональными антителами определяли содержание Д-димеров набором STA-Liatest D-Di plus, ранних продуктов деградации фибриногена и фибрина (ПДФ) – набором STA-Liatest FDP и растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ) – с использованием стандартного набора STA-Liatest FM фирмы Stago анализатором STA Compact-MAX. В качестве контроля использовали нормальную контрольную плазму, входящую в состав диагностических наборов фирмы Instrumentation Laboratory и Stago. Представление результатов хронометрических тестов в виде относительной величины (R), равной отношению исследуемого хронометрического показателя к величине соответствующего показателя контрольной плазмы, позволило сравнивать

Таблица 1
Характеристика пациентов в динамике трансплантации костного мозга у детей, результат представлен как Me (10–90)%
Table 1
Characteristics of patients in the dynamics of bone marrow transplantation in children, the result is presented as Me (10–90)%

Анализируемый признак	Этапы исследования и события						
	Этап 1	Этап 2	Этап 3	Этап 4	Событие		
	События нет n=69	События нет n=69	События нет n=54	События нет n=37	РТПХ n=18	ВОБ n=6	ТА-ТМА n=8
День исследования до или после ТГСК	–7	0	+28	+100	+26,0 15,0–61,0	+19 (3,0–35,0)	+86,0 14,0–190,0
Возраст, полных лет	10,0 (1,0–20,0)	10,0 (1,0–20,0)	11,0 (2,0–20,0)	11,0 (2,0–19,0)	10,0 (2,0–10,0)	6,0 (1,0–20,0)	12 (1,0–17,0)
Гемоглобин крови, г/л	100,0* (76,0–123,0)	90,0 (75,0–109,0)	92,0 (79,0–111,0)	116,0* (85,0–139,0)	103,0 (82,0–115,0)	104,0 (92,0–116,0)	87,0# (80,0–128,0)
Лейкоциты крови, 10 ¹² /л	3,0 (0,5–7,3)*	0,04 (0,0–1,7)	2,8 (1,3–6,6)*	2,9 (1,1–4,6)*	4,5 (1,3–8,4)	1,8 (0,01–3,9)	2,9 (0,6–13,8)
Тромбоциты венозной крови, 10 ⁹ /л	161,0* (31,0–326,0)	40,0 (13,0–170,0)	53,0* (22,0–115,0)	118,0* (32,0–295,0)	51,0 (17,0–109,0)	35,0 (4,0–47,0)	32,0# (9,0–128,0)
Лактатдегидрогеназа, МЕ/л	184,0 (103,0–272,0)	170,0 (113,0–230,0)	240,0* (160,0–327,0)	244,0* (160,0–401,0)	226,0 (164,0–357,0)	247,0 (126,0–290,0)	636,0* (408,0–865,0)
Креатинин крови, мкмоль/л	37,0 (28,0–63,0)	37,0 (25,0–55,0)	43,0* (30,0–76,0)	49,0* (32,0–70,0)	39,0 (26,0–66,0)	37,0 (24,0–80,0)	88,5# (25,0–144,0)
ЛДГ (МЕ) × креатинин (мг/100 мл) × ТР ⁻¹	0,57* (0,24–2,0)	1,43 (0,45–4,1)	2,6* (0,82–6,25)	1,5 (0,5–4,9)	1,5 (0,8–10,7)	4,35 (1,76–18,3)	14,1# (2,0–93,0)
r Ur Pr/CR	0	0	0,0 (0–0,46)	0,0 (0,0–1,37)	0,0 (0,0–0,26)	0,0 (0,0–0,23)	3,4# (2,05–21,0)
С-реактивный белок, мг/100 мл	0,15* (0,02–3,34)	0,75 (0,08–4,9)	0,18* (0,02–2,04)	0,11* (0,02–1,18)	0,66# (0,02–6,1)	1,7 (0,02–15,5)	0,58# (0,05–17,8)

Примечание: * P<0,01 – достоверность различия на этапе по сравнению с исходным (этап 2) значением (день=0); Т – тест Wilcoxon; ** P<0,01 в случае события по сравнению с аналогичным показателем на день Д+28 (U-тест); # P<0,01 в случае события по сравнению с аналогичным показателем на день Д+100 (U-тест).



результаты независимо от времени проведения исследования, активности используемых реагентов. По результату определения протромбинового времени с учетом чувствительности реагента анализатор автоматически рассчитывал активность факторов протромбинового комплекса и международное нормализованное отношение (МНО). За величину показателей гемостаза, отражающих возрастную норму, принимали результаты наблюдений, представленные в публикациях Andreu M. et al., 1992 [7], и Toulon P. et al., 2016 [8].

Подсчет показателей общего анализа крови, включая содержание тромбоцитов периферической крови, осуществляли автоматическим анализатором MICROS-60. Дополнительно регистрировали активность лактатдегидрогеназы (МЕ/л), содержание креатинина крови (мкмоль/л), С-реактивного белка (мг/100 мл).

Для характеристики осложнений при аллогенной трансплантации костного мозга использовали расчетный показатель EASEX (Endothelial Activation and Stress Index): ЛДГ (МЕ) $\times$ креатинин (мг/100 мл) $\times$ тромбоциты крови⁻¹. Дополнительно рассчитывали величину отношения содержания протеина в моче (мг/100 мл) к содержанию креатинина (мг/100 мл) в той же порции мочи ($r \text{ Ur Pr/CR}$).

Статистический анализ данных выполнен при помощи компьютерного пакета программ STATISTICA (версия 6.0). Количественные показатели описательной статистики представлены как медиана (10–90-й процентиля). Достоверность различия показателей в сравниваемых группах оценивали по критерию Mann – Whitney Test (U), а для попарно связанных вариантов – по парному критерию Вилкоксона (T). Значимыми признаны различия для $P < 0,05$. Взаимосвязь между изменением значений коагуляционных показателей оценивали по критерию ранговой корреляции Спирмена (R).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Перед началом кондиционирования ($D=-7$) у всех пациентов зарегистрировано состояние нормокоагуляции, на что указывали величина отношения АПТВ пациента / АПТВ в контроле 0,99 (0,76–1,25), активность факторов протромбинового комплекса 93,0 (76,0–108,0)%, содержание фибриногена 3,0 (2,1–4,6) г/л и содержание тромбоцитов венозной крови $161,0 (31,0-326,0) \times 10^9/\text{л}$. Зарегистрированы близкие к возрастной норме содержание (vWF:Ag) 135,0 (104,0–172,0)% и активность (vWF:RCo) 131,0 (83,0–202,0)% фактора Виллебранда, активность фактора свертывания крови VIII 109,6 (79,0–171,0)%. Активность антитромбина III 107,0 (85,0–128,0)%, протеина С 92,0 (65,0–133,0)%, протеина S 87,0 (62,0–129,0)% также была близка к возрастной норме.

После завершения кондиционирования на $D=0$ выявлено (табл. 2) повышение ($p=0,002$; T-тест) активности факторов протромбинового комплекса до 97,0 (86,7–109,0)%. Повышение содержания vWF:Ag 153,0 (134,0–176,0)% коррелировало ($R=0,39$; $p=0,009$) с повышением активности фактора VIII 140,0 (86,0–195,0)% и сопровождалось снижением активности протеина S до 80,0 (67,0–125,0)%. Рост активности фактора VIII коррелировал ($R=0,295$; $p=0,025$) с изменением активности протеина С 93,0 (72,0–163,0)%.

После алло-ТГСК ($D=+2$) сохранялась повышенная ($p=0,002$) активность факторов протромбинового комплекса 97,0 (86,7–109,0)% на фоне повышения ($p=0,044$ по сравнению с исходным значением) содержания фибриногена до 3,4 (2,2–4,9) г/л. Рост

($p=0,091$) Д-димеров до 0,41 (0,18–1,27) мкг/мл был сопряжен ($R=0,724$; $p=0,001$) с повышением ПДФ до 2,3 (1,1–5,9) мкг/мл ($p=0,01$ по сравнению с исходным), что, однако, не превышало референтный диапазон нормы ($<5,0$ мкг/мл). Зарегистрирован рост содержания vWF:Ag 153,0 (134,0–176,0)% и активности vWF:RCo 155,0 (112,0–250,0)%. Повышение активности фактора Виллебранда было тесно связано ($R=0,502$; $p=0,001$) с ростом ($p=0,018$) активности фактора VIII до 140,0 (86,0–195,0)%. Наличие корреляционной связи между повышением активности фактора VIII и протеина С 93,0 (72,0–163,0)% ($R=0,32$; $p=0,001$) и изменением активности протеина S 80,0 (67,0–125,0)% ($R=0,32$; $p=0,0001$) указывало на контролируруемую естественными антикоагулянтами гиперкоагуляционную направленность изменений свертывания крови.

Хронометрические показатели 62 пациентов при бессобытийном течении раннего посттрансплантационного периода на 14-й день мало отличались от исходного значения и указывали на состояние нормокоагуляции. Обращало внимание прогрессирующее повышение содержания 157,0 (131,0–171,0)% и активности 171,0 (128,0–245,0)% фактора Виллебранда. Повышение vWF:RCo было тесно связано ($R=0,481$; $p=0,007$) с повышением активности фактора VIII до 147,0 (84,0–273,0)% ($p=0,04$) по сравнению с исходным значением. Отсутствие взаимосвязи между повышением активности фактора VIII и изменением активности протеина С 97,0 (66,0–183,0)% ($R=0,362$; $p=0,07$) и протеина S 90,0 (68,0–118,0)% ($R=0,241$; $p=0,17$) указывало на потерю антикоагулянтного контроля за активацией свертывания крови.

Большинство хронометрических показателей 54 пациентов к 28-му дню неосложненного течения раннего посттрансплантационного периода не отличались от своего исходного значения. Активность антитромбина III 115,0 (91,0–173,0)%, протеина С 98,0 (66,0–133,0)%, протеина S 84,0 (63,0–200,0) незначительно превышала значения соответствующих показателей в день выполнения ТГСК. Потребление антитромбина III сопровождалось ($R=-0,397$; $p=0,013$) ростом Д-димеров до 0,52 (0,22–1,35) мкг/мл по сравнению с $D=0$ ($p=0,769$; T-test, двухсторонний). Сохранялись повышенные, по сравнению со значением на $D=0$, содержание 166,0 (156,0–180,0)% и активность 221,0 (141,0–291,0)% фактора Виллебранда. Повышение активности фактора VIII до 181,0 (96,0–298,0)% было связано ($R=0,668$; $p=0,001$) с изменением активности vWF:RCo 221,0 (141,0–291,0)% и активности ($R=0,493$; $p=0,031$) протеина С.

Значения большинства структурных показателей свертывания крови и антикоагулянтной активности при бессобытийном течении посттрансплантационного периода на день $D+100$ значимо превышали соответствующие показатели на день $D=-7$ и мало отличались от соответствующих значений, зарегистрированных после завершения кондиционирования ($D=0$). Изменение активности фактора VIII не зависело ($R=0,076$; $p=0,802$) от активности фактора Виллебранда и протеина С ($R=0,466$; $p=0,079$). Сохранялась слабая отрицательная взаимосвязь ($R=-0,426$; $p=0,023$) между повышением ($p=0,063$) активности антитромбина III до 119,0 (89,0–176,0)% и снижением содержания Д-димеров до 0,31 (0,08–1,24) мкг/мл.

Клинико-лабораторные проявления острой РТПХ [9, 10] ($n=18$), веноокклюзионной болезни [11] в виде синусоидального обструктивного синдрома ($n=6$), тромбоцитарной микроангиопатии [12, 13] ($n=8$) осложнили алло-ТГСК у 32 пациентов.

Характерными для РТПХ изменениями свертывания крови на день регистрации события были повышенные, по сравнению с днем $D+28$, содержание 163,0 (160,0–175,0)% ($p=0,561$; U-test) и активность 261,0 (197,0–396,0)% фактора Виллебранда ($p=0,025$).



Таблица 2
Изменения показателей свертывания крови в динамике аллогенной трансплантации костного мозга у детей. Результат представлен как Me (10–90)%
Table 2
Changes in blood coagulation parameters during allogeneic bone marrow transplantation in children. Results are presented as Me (10–90)%

Анализируемый признак	Этапы исследования и события						Событие		
	Этап 1	Этап 2	Этап 3	Этап 4	РТПХ n=18	ВОБ n=6	ТА-ТМА n=8		
	События нет n=69	События нет n=69	События нет n=54	События нет n=37					
День исследования до или после ТКМ	-7	0	+28	+100	+26,0 15,0–61,0	+19 (3,0–35,0)	+86,0 14,0–190,0		
Отношение АПТВ пациента / АПТВ в контроле, ед.	0,99 0,76–1,25 P (1–2)=0,141	0,97 0,82–1,22	1,03 0,77–1,25 P (3–2)=0,216	0,89 0,76–1,06 P (4–2)=0,018	1,00 0,83–1,15 P**=0,577	1,21 1,01–1,21 P**=0,027	1,0 0,83–1,13 P**=0,099		
Активность факторов протромбинового комплекса, %	93,0 76,0–108,0 P (1–2)=0,002	97,0 86,7–109,0	94,0 79,0–112,0 P (3–2)=0,128	101,0 90,0–123,0 P (4–2)=0,015	90,0 37,0–120,0 P**=0,564	92,0 73,0–105,0 P**=0,904	89,0 69,0–109,0 P**=0,001		
Фибриноген, г/л	3,0 2,1–4,6 P (1–2)=0,044	3,4 2,2–4,9	3,6 2,0–4,9 P (3–2)=0,711	3,2 2,4–4,5 P (4–2)=0,761	3,0 1,5–5,2 P**=0,543	3,6 3,2–6,4 P**=0,324	2,7 1,1–4,0 P**=0,125		
Фактор Виллебранда, %	135,0 104,0–172,0 P (1–2)=0,001	153,0 134,0–176,0	166,0 156,0–180,0 P (3–2)=0,002	154,0 119,0–175 P (4–2)=0,882	163,0 160,0–175 P**=0,561	157,0 91,0–171,0 P**=0,107	167,0 106,0–180,0 P**=0,141		
Активность фактора Виллебранда, %	131,0 83,0–202,0 P (1–2)=0,008	155,0 112,0–250,0	221,0 141,0–291,0 P (3–2)=0,01	176,0 123,0–266,0 P (4–2)=0,138	261,0 197,0–396,0 P**=0,025	195,0 143,0–208,0 P**=0,374	225,0 165,0–376,0 P**=0,095		
Активность фактора VIII, %	109,0 79,0–171,0 P (1–2)=0,018	140,0 86,0–195,0	180,0 96,0–298,0 P (3–2)=0,06	141,0 93,0–254,0 P (4–2)=0,61	153,0 107,0–237,0 P**=0,679	105,0 81,0–128,0 P**=0,061	157,0 108,0–248,0 P**=0,428		
Активность антитромбина III, %	107,0 85,0–128,0 P (1–2)=0,029	114,0 97,0–126,0	115,0 91,0–173,0 P (3–2)=0,981	119,0 89,0–176,0 P (4–2)=0,063	108,0 83,0–133,0 P**=0,573	82,0 71,0–143,0 P**=0,016	103,0 65,0–130,0 P**=0,426		
Активность протеина C, %	92,0 65,0–133,0 P (1–2)=0,781	93,0 72,0–163,0	98,0 66,0–133,0	103,0 66,0–193,0	82,0 45,0–205,0 P**=0,323	80,0 43,0–110,0 P**=0,128	119,0 55,0–331,0 P**=0,866		

Окончание таблицы 2

Анализируемый признак	Этапы исследования и события						
	Этап 1	Этап 2	Этап 3	Этап 4	Событие		
	События нет n=69	События нет n=69	События нет n=54	События нет n=37	РТПХ n=18	ВОБ n=6	ТА-ТМА n=8
Активность протеина S, %	87,0	80,0	84,0	95,0	80,0	57,0	100,0
	62,0–129,0 P (1–2)=0,641	67,0–125,0	63,0–200,0 P (3–2)=0,59	67,0–127,0 P (4–2)=0,443	41,0–113,0 P**=0,293	31,0–102,0 P**=0,015	32,0–133,0 P*=0,934
Д-димер, мкг/мл	0,37	0,41	0,52	0,31	0,74	2,5	4,7
	0,15–0,73 P (1–2)=0,091	018–1,27	0,22–1,35 P (3–2)=0,769	0,08–1,24 P (4–2)=0,054	0,21–8,6 P**=0,167	0,3–8,3 P**=0,013	1,0–13,8 P*=0,001
Продукты деградации фибриногена и фибрина, мкг/мл	1,5	2,3	1,8	1,42	2,3	8,5	15,7
	0,3–3,6 P (1–2)=0,005	1,1–4,9 P (2–1)=0,005	0,4–4,2 P (3–2)=0,021	0,43–2,9 P (4–2)=0,003	0,3–21,0 P**=0,178	3,6–10,0 P**=0,0022	2,5–23,0 P*=0,001
Растворимые комплексы мономеров фибрина, мкг/мл	4,1	4,7	4,3	4,8	6,1	4,7	17,6
	1,2–9,2 P (2–1)=0,386	2,0–11,0	1,2–10,7 P (3–2)=0,34	2,1–12,7 P (4–2)=0,914	3,2–17,0 P**=0,019	1,5–23,0 P**=0,635	9,6–44,0 P*=0,001
Тромбоциты венозной крови, 10 ⁹ /л	161,0	40,0	53,0	118,0	51,0	35,0	32,0
	31,0–326,0 P (1–2)=0,001	13,0–170,0	22,0–115,0 P (3–2)=0,34	32,0–229,0 P (4–2)=0,003	17,0–109,0 P**=0,750	4,0–47,0 P**=0,037	9,0–128,0 P*=0,001

Примечание: P (2–1, 3, 4) – достоверность различия по сравнению со значением на этапе 2 (День=0); T – тест Wilcoxon; P* – достоверность различия по сравнению с аналогичным показателем на день Д+100 (U-тест Mann – Whitney); P** – достоверность различия по сравнению с аналогичным показателем на день Д+28 (U-тест Mann – Whitney).



Повышение активности фактора VIII 153,0 (107,0–237,0)% не зависело ($R=0,482$; $p=0,112$) от содержания фактора Виллебранда и не было связано ($R=0,422$; $p=0,196$) с изменением активности протеина С 82,0 (45,0–205,0)% и активности протеина S 80,0 (41,0–113,0)%, которые не отличались от соответствующих показателей 98,0 (66,0–133,0)% и 84,0 (63,0–200,0)% на 28-й день при неосложненной ТГСК. Ускоренную генерацию тромбина косвенно отражали повышенное содержание РКМФ 6,1 (3,2–17,0) мкг/мл и Д-димеров 0,74 (0,21–8,6) мкг/мл.

Веноокклюзионную болезнь печени отличали от других осложнений ТГСК значимое снижение активности антитромбина III до 82,0 (71,0–143,0)% ($p=0,016$), протеина S до 57,0 (31,0–102,0)% ($p=0,015$) и активности фактора VIII до 105,0 (81,0–128,0)% по сравнению с соответствующими показателями 115,0 (91,0–173,0)%, 84,0 (63,0–20,0)% и 180,0 (96,0–298,0)%, зарегистрированными у пациентов на день Д+28 неосложненного течения посттрансплантационного периода. Повышенное содержание маркеров диссеминированного внутрисосудистого свертывания дополняло палитру коагуляционных нарушений.

Наиболее высокое содержание РКФМ 17,6 (9,6–44,0) мкг/мл, Д-димеров 4,7 (1,0–13,8) мкг/мл и ПДФ 15,7 (2,5–23,0) мкг/мл на фоне тромбоцитопении 32,0 (9,0–128,0) $\times 10^9$ /л, резистентной к трансфузиям донорских тромбоцитов, отличало пациентов с ТА-ТМА. Активность естественных антикоагулянтов на 86,0 (14,0–190,0) день после ТГСК была наиболее близка к таковой, зарегистрированной на день Д+100 у пациентов, не имевших нежелательных событий, таких как ВОБ или РТПХ. Активность 225,0 (165,0–376,0)% и содержание 167,0 (106,0–180,0)% фактора Виллебранда, косвенно отражавшие степень эндотелиальной дисфункции, были такими же, как на день Д+100 и день Д+28, превышая ($p<0,001$) соответствующие значения 131,0 (83,0–202,0)% и 135,0 (104,0–172,0)%, зарегистрированные перед началом кондиционирования.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Эндотелиальные клетки (ЭК) в силу анатомо-морфологических особенностей строения тканей организма одними из первых взаимодействуют с различными патологическими (лекарственные средства, ионизирующее излучение, продукты клеточного повреждения, элементы системы комплемента) и физиологическими (цитокины, метаболиты кининогена, катехоламинов, глюкокортикоиды, регуляторные молекулы эндокринной системы, элементы свертывания крови) агентами [14]. Одновременно ЭК являются ключевым регулятором реакции воспаления за счет высвобождения специфических маркеров, таких как фактор фон Виллебранда (VWF), тромбомодулин (TM), ингибитор активатора плазминогена типа 1 (PAI-1), содержание и активность расщепляющей VWF металлопротеиназы ADAMTS 13, растворимые молекулы клеточной адгезии (sCAM). Перечисленные соединения, по мнению экспертов, являются маркерами активации и повреждения ЭК [15].

Накануне ТГСК исследователи выявили повышение, по сравнению с контролем, содержания и активности VWF, содержания TM, ангиопоэтина-2 (ANG2), экспрессируемых ЭК. Данное обстоятельство косвенно указывало на предшествовавшее ТГСК повреждение эндотелия, связанное с основным онкогематологическим заболеванием или предшествовавшим лечением [15, 16]. В первые недели после ауто- и алло-ТГСК исследователи отметили увеличение VWF и растворимого белка межклеточной

адгезии (sICAM-1). У пациентов после алло-ТГСК, у которых развились ВОБ, ТА-ТМА и РТПХ, исследователи наблюдали значительное повышение содержания как VWF, так и ТМ [16]. Кроме того, повышенные уровни VWF и ТМ (в сочетании с повышением ICAM-1 и Е-селектина), измеренных через 1 неделю после ТГСК, были использованы авторами публикаций в качестве биомаркера для прогнозирования ВОБ у пациентов, получавших такролимус и сиролимус в качестве профилактики РТПХ [5, 17].

Накануне кондиционирования у обследованных нами пациентов зарегистрировано состояние нормокоагуляции. После завершения кондиционирования выявлено состояние гиперкоагуляции, на что указывало повышение активности факторов протромбинового комплекса, активности фактора Виллебранда и фактора свертывания крови VIII в сочетании со снижением активности протеина S. Наличие тесной взаимосвязи между повышением активности фактора VIII и изменением активности протеина S отражало контролируруемую ингибиторами компенсаторную реакцию по предотвращению полиорганной недостаточности.

После алло-ТГСК (Д+2) отмечен дальнейший рост активности и содержания фактора Виллебранда в сочетании с повышением активности фактора VIII. Данный эффект был расценен как непосредственный результат самой процедуры ТГСК. Наличие корреляционной связи между повышением активности фактора VIII, с одной стороны, и изменением активности протеина S и протеина S, с другой стороны, указывало на контролируемую естественными антикоагулянтами гиперкоагуляционную направленность изменений свертывания крови неосложненного посттрансплантационного периода.

Содержание и активность фактора Виллебранда, фактора VIII на день констатации острой РТПХ, ВОБ и ТА-ТМА в большинстве случаев были такими же, как и у пациентов с неосложненным посттрансплантационным периодом на дни наблюдения Д+28 и Д+100, наиболее приближенные к моменту возникновения событий. Изменение активности фактора VIII не зависело от содержания фактора Виллебранда, что в сочетании с тенденцией к снижению активности протеина S способствовало не контролируемой ингибиторами свертывания гиперкоагуляции. Ускоренную генерацию тромбина подтверждало повышенное содержание РКМФ и Д-димеров, выраженное в разной степени. Для РТПХ было характерно запредельное повышение содержания vWF:Ag до 261,0 (197,0–396,0)%. ВОБ отличали снижение антитромбина III до 82,0 (71,0–143,0)%, протеина S до 57,0 (31,0–102)% и нормализация активности фактора VIII 105,0 (81,0–128,0)% на фоне увеличения содержания Д-димеров до 2,5 (0,3–8,3) мкг/мл, что превышало возрастную норму в 5–10 раз. Если учесть, что фактор VIII синтезируется преимущественно эндотелиальными клетками венозных синусоидов печени, снижение его активности в динамике должно отражать степень повреждения сосудистой стенки в результате вовлечения последней в патологический процесс [18]. Повышение (по сравнению с нормой) содержания Д-димеров до 4,7 (1,0–13,8) мкг/мл непропорционально повышению ПДФ до 15,7 (2,5–23,0) мкг/мл и РФМК до 17,6 (9,6–44,0) мкг/мл отражало активацию внутрисосудистого свертывания крови в сочетании с торможением фибринолиза у пациентов с ТА-ТМА.

Изменения свертывания носили вторичный характер и отражали эндотелиальную дисфункцию, возникшую в результате кондиционирования, ТГСК и действия повреждающего агента, спровоцировавшего событие.



■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изменения свертывания крови в динамике алло-ТГСК носят вторичный характер. Динамика активности естественных антикоагулянтов в ответ на гиперкоагуляционную направленность изменений свертывания крови, индуцированных повреждающим фактором, имеет компенсаторный характер и направлена на поддержание гомеостаза. Преимущественный рост содержания и активности фактора Виллебранда, активности фактора VIII на фоне изменения активности антитромбина III, протеина С и протеина S объективно отражает изменения функционального состояния эндотелия сосудов, что может быть использовано в качестве предикторов эндотелиальной дисфункции. Для РТПХ характерно запредельное повышение содержания vWF:Ag, ВОБ отличали снижение антитромбина III, протеина S и нормализация активности фактора VIII на фоне увеличения содержания Д-димеров. Преимущественное повышение более чем в 10 раз содержания Д-димеров при повышении в 3–5 раз по сравнению с нормой ПДФ и в 1,5–3 раза содержания РФМК отражало ускоренное внутрисосудистое свертывание на фоне тромбоцитопении у пациентов с ТА-ТМА. С учетом особенностей клинических признаков осложнения сравнительный анализ динамики изменения коагуляционных показателей позволяет оценить вклад системы свертывания крови в патогенез нежелательного события.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Långström S, Koskenvuo M, Huttunen P, et al. Graft-Versus-Host Disease Sustains Coagulation Activity for two Years After Pediatric Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2025;31:1–7.
2. Brandao L, Kletzel M, Boulard F, et al. A Prospective Longitudinal Multicenter Study of Coagulation in Pediatric Patients Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(6):1240–1246.
3. Jevtic D, Zecevic Z, Veljkovic D, et al. Veno-occlusive disease in pediatric patients after stem cell transplantation. Relevance of activated coagulation and fibrinolysis markers and natural anticoagulants. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011;33(3):227–234.
4. Gavrilaki, et al. Linking Complement Activation, Coagulation, and Neutrophils in TA-TMA. *Thromb Haemost*. 2019 Sep;119(9):1433–1440.
5. Långström S, Koskenvuo M, Huttunen P, et al. Haematopoietic stem cell transplantation in children shifts the coagulation system towards a procogulant state. *Thromb Haemost*. 2018;118(8):1390–1396.
6. Kaur D, Ashrani AA, Pruthi R, et al. Thrombotic and hemorrhagic complications in children and young adult recipients of hematopoietic stem cell transplant. *Thromb Res*. 2018;167:44–49.
7. Andrew M, Vegh P, Johnston M, et al. Maturation of the Hemostatic System During Childhood. *Blood*. 1992;80(8):1998–2005.
8. Toulon P, Berruyer M, Brionne-Francois M. Age dependency for coagulation parameters in paediatric populations. *Thrombosis and haemostasis*. 2016;116(1):9–17.
9. Przybyla B, Pinomäki A, Petäjä J, et al. Coordinated responses of natural anticoagulants to allogeneic stem cell transplantation and acute GVHD – A longitudinal study. *PLoS One*. 2017;12(12):e0190007.
10. Luft T, Dietrich S, Falk C, et al. Steroid-refractory GVHD: T-cell attack in a vulnerable endothelial system. *Blood*. 2011;118(6):1685–1692.
11. Corbacioglu S, Carreras E, Ansari M, et al. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: a new classification from the European society for blood and marrow transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2018;53:138–145.
12. Batts ED, Lazarus HM. Diagnosis and treatment of transplantation-associated thrombotic microangiopathy: real progress or are we still waiting? *Bone Marrow Transplant*. 2007;40(8):709–719.
13. Jodele S, Davies SM, Lane A. Diagnostic and risk criteria for HSCT-associated thrombotic microangiopathy: a study in children and young adults. *Blood*. 2014;124(4):645–653.
14. Nomura S, Ishii K, Fujita S, et al. Associations Between Acute GVHD-related Biomarkers and Endothelial Cell Activation After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transpl Immunol*. 2017;43(44):27–32. doi: 10.1016/j.trim.2017.06.004
15. Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, et al. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the ebmt: Monitoring of activities and trends over 30 years. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(7):1651–64.
16. Luft T, Dietrich S, Falk C, et al. Steroid-Refractory GVHD: T-Cell Attack Within a Vulnerable Endothelial System. *Blood*. 2011;118:1685–92. doi: 10.1182/blood-2011-02-334821
17. Zeiser R, Blazar BR. Acute Graft-versus-Host Disease – Biologic Process, Prevention, and Therapy. *N Engl J Med*. 2017;377:2167–79.
18. Sanada C, Kuo C, Colletti E, et al. Mesenchymal Stem Cells Contribute to Endogenous FVIII: Production. *J. Cell. Physiol*. 2013;228:1010–1016. doi: 10.1002/jcp.24247