

Международный научно-практический журнал

ГЕМАТОЛОГИЯ ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ

International scientific journal

Восточная
Европа

HEMATOLOGY TRANSFUSIOLOGY

Hematologija Transfuziologija Vostochnaja Evropa

gemtrans.recipe.by

2026, том 12, № 1

2026, volume 12, № 1

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 Евтешенко Л.А.

Заместитель главного редактора Глушук В.А.

Руководитель службы рекламы и маркетинга Коваль М.А.

Технический редактор Нужин 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 «Криэтив 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: 17.03.2026

Тираж 500 экз.

Заказ №

Формат 70x100 1/16 (165x240 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», 2026

© Оформление и дизайн. УП «Профессиональные издания», 2026

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 "Kriektiv Servis Bend",
LLC "Ekaterinburg-OPT", LLC "Globalpress"

The electronic version of the journal is available on gemtrans.recipe.by,
in 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 17.03.2026

Circulation is 500 copies

Order №

Format 70x100 1/16 (165x240 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, 2026

© Design and decor of "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2026

Беларусь

Главный редактор

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

Редакционная коллегия

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

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

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

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

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

Карпенко Федор Николаевич, к.м.н., Республиканский научно-практический центр хирургии 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 Scopus, 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, доктор 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 Камилль Даниялович, доктор 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"; профессор кафедры Микробиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Вятский государственный университет» (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

Восточная
Европа

International scientific journal

HEMATOLOGY TRANSFUSIOLOGY

Hematologija Transfusiologija Vostochnaja Evropa

gemtrans.recipe-russia.ru

2026, том 12, № 1

2026, volume 12, № 1

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. Автoremzавод, 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: 17.03.2026

Дата выхода в свет: 27.03.2026

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», 2026

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.

Subscription

In electronic catalogs on web-sites of agencies:
LLC "Pressinform", LLC "Krieditiv 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 17.03.2026

Release date 27.03.2026

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", 2026

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. Uglava, 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 Scopus, 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 материалы

Дрожко-Метельская Е.В., Усс М.А., Шман Т.В., Козич Ж.М., Мельникович А.В., Луцкович Д.В., Луцкович Е.С., Беляй Н.А., Васильева Т.А., Пугачёва Ж.Н., Усс А.Л., Солнцева А.В., Мелешко А.Н.
Применение анти-BCMA CAR-T-клеточной терапии у пациентов с множественной миеломой 7

Оганнисян А.А., Мабудзаде Ч.К., Дудина Г.А.
Сравнительный анализ эффективности лечения лимфомы Беркитта у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов: опыт МКНЦ имени А.С. Логинава 17

Зверева Е.Л., Тимофеенко Н.С., Ястремский Д.О., Шиманович А.В., Усс А.Л.
Методология и дозиметрическая валидация тотального облучения костного мозга и лимфоидной ткани (TMLI) на радиотерапевтической системе Radixact X9 28

Мамедов Э.А., Кумукова И.Б., Сажин А.В.
Коррекция анемии без трансфузий эритроцитсодержащих компонентов донорской крови у пациентов с колоректальным раком 39

Волкова Л.И., Любушкин А.В.
Болезнь Виллебранда у детей и подростков Республики Беларусь: клинико-лабораторная характеристика 49

Волкова Л.И., Дмитриев В.В., Любушкин А.В., Дмитриев Е.В.
Результаты индукции иммунологической толерантности у детей с ингибиторной формой гемофилии А в Республике Беларусь 57

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., Борисенко М.Б., Мычкова Г.Н.
Изменения свертывания крови после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток костного мозга у детей 65

Сафаа Джассим Мохаммед, Юсур Фархан Бдайви, Марьям Моаяд Тауфик, Зайнаб Альхатем, Мохаммед Мьясар Давад, Ахмед Альшеверед
Частота случаев гемоглобинопатии в больнице Аль-Хадбаа по переливанию крови и трансплантации костного мозга в провинции Ниневия после вторжения ИГИЛ 79

Углова Т.А., Ковкрак А.С.
Эссенциальная тромбоцитемия у детей Республики Беларусь 87

Потапенко В.Г., Забутова Ю.В., Завьялова А.Ю., Ишматова И.В., Карягина Е.В., Котова Н.А., Козыро В.В., Кулибаба Т.Г., Медведева Н.В., Мырзакулов Е.С., Небелицкая О.В., Павлюченко Е.С., Рябчикова В.В., Самородова И.А., Серков А.В., Скороход И.А., Скорюкова К.А., Федоренко Т.В., Чагинская Д.А., Мазуров В.И.
Злокачественные новообразования системы крови, осложненные гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом. Ретроспективное исследование «случай – контроль» 97

Обзоры. Лекции

Якубцевич Р.Э., Ракашевич Д.Н.
Современные подходы к антикоагуляции в плановой и экстренной анестезиологии 107

Рукавицын О.А.
Анемия, эритропоэтин и эритропоэз-стимулирующие агенты: взаимосвязи и возможности (обзор литературы и данные собственных исследований) 125

Врачебная практика

Герез В.С., Терещук С.В., Лыкова Н.Е.
Особенности работы врача-стоматолога в гематологическом стационаре 140

Раимжанов А.Р.
Высокогорная климатотерапия пациентов с железодефицитной анемией 144

Original Research. Scientific Publications

Drozhko-Metelskaya E., Meleshko A., Uss M., Kozich Zh., Shman T., Melnikovich A., Lutskevich D., Lutskevich E., Belyay N., Vasilyeva T., Pugacheva Zh., Uss A., Solntseva A.
Anti-BCMA CAR-T-Cell Therapy
in Patients with Multiple Myeloma8

*Hovhannisyan A.,
Mabudzade Ch., Dudina G.*
Comparative Analysis of Treatment
Efficacy for Burkitt Lymphoma
in HIV-Positive and HIV-Negative Patients:
Experience of the Loginov Moscow
Clinical Scientific Center 18

*Zvereva E., Timofeenko N., Yastremskiy D.,
Shimanovich A., Uss A.*
Methodology and Dosimetric Validation
of Total Marrow and Lymphoid
Irradiation (TMLI) on the Radixact X9
Radiotherapy System29

Mamedov E., Kumukova I., Sazhin A.
Correction of Anemia
without Transfusion of Red Blood
Cell-Containing Components
in Patients with Colorectal Cancer40

Volkova L., Liubushkin A.
Von Willebrand Disease
in Children and Adolescents
in the Republic of Belarus: Clinical
and Laboratory Characteristics50

*Volkova L., Dmitriev V.,
Liubushkin A., Dmitriev E.*
Results of Induction of Immunological
Tolerance in Children with Inhibitory
Form of Hemophilia A
in the Republic of Belarus58

*Dmitriev V., Kakunin A., Minakovskaya N.,
Prudnikau D., Kirsanova N., Mareika Y.,
Naumovich M., Yanushkevich P., Zherko L.,
Borisenok M., Michkova G.*
Changes in Blood Coagulation
after Allogeneic Bone Marrow
Hematopoietic Stem Cell
Transplantation in Children66

*Safaa Jassim Mohammed,
Yusur Farhan Bdaiwi,
Maryam Moayad Tawfeeq,
Zainab Alhatem,
Mohammed Myasar Dawad,
Ahmed Alshewered*
Frequency of Haemoglobinopathy
in Al-Hadbaa Blood and BMT
Hospital in Nineveh Province
after ISIS Invasion78

Uglova T., Kovkrak A.
Essential Thrombocythemia
in Children of the Republic of Belarus88

*Potapenko V., Zabutova Y., Zavyalova A.,
Ishmatova I., Karyagina E., Kotova N.,
Kozyro V., Kulibaba T., Medvedeva N.,
Nebelitskaya O., Palvuchenko E.,
Ryabchikova V., Samorodova I., Serkov A.,
Skorokhod I., Skoryukova K., Fedorenko T.,
Chaginskaya D., Myrzakulov Y., Mazurov V.*
Blood Malignancies Complicated
by Secondary Hemophagocytic
Lymphohistiocytosis.
Retrospective Case-Control Study98

Reviews. Lectures

*Yakubtsevich R.,
Rakashevich D.*
Modern Approaches
to Anticoagulation in Planned
and Emergency Anesthesiology108

Rukavitsyn O.
Anemia, Erythropoietin
and Erythropoiesis-Stimulating Agents:
Interrelations and Possibilities
(Literature Review
and Own Research Data)126

Practice

Gerez V., Tereshchuk S., Lykova N.
Peculiarities of a Dentist's Work
in a Hematology Hospital.....141

Raimzhanov A.
High-Altitude Climatotherapy
of Patients with Iron
Deficiency Anemia144



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.12.1.014>



Дрожко-Метельская Е.В.¹, Усс М.А.¹, Шман Т.В.¹, Козич Ж.М.³, Мельникович А.В.¹,
Луцкович Д.В.², Луцкович Е.С.², Беляй Н.А.¹, Васильева Т.А.¹, Пугачёва Ж.Н.³, Усс А.Л.¹,
Солнцева А.В.², Мелешко А.Н.²

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

² Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

³ Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь

Применение анти-BCMA CAR-T-клеточной терапии у пациентов с множественной миеломой

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Мелешко А.Н., Дрожко-Метельская Е.В., Усс М.А.; лабораторный этап – Мелешко А.Н., Дрожко-Метельская Е.В., Шман Т.В., Беляй Н.А., Луцкович Д.В., Луцкович Е.С., Пугачева Ж.Н.; сбор и обработка данных – Усс М.А., Козич Ж.М., Васильева Т.А.; анализ и интерпретация данных – Мелешко А.Н., Дрожко-Метельская Е.В., Усс М.А., Козич Ж.М., Шман Т.В.; предоставление материалов исследования – Мелешко А.Н., Дрожко-Метельская Е.В., Усс М.А., Шман Т.В.; подготовка рукописи – Дрожко-Метельская Е.В., Усс М.А., Шман Т.В.; окончательно одобрение рукописи – все авторы.

Подана: 12.01.2026

Принята: 24.02.2026

Контакты: catherinedrozsko@yandex.by, mikhail.uss@mail.ru, t_shman@yahoo.com, jannakozi@rambler.ru, polezhaeva.annav@gmail.com, lutskovichdm@gmail.com, ekaterinaluckovic@gmail.com, nadyabelay@mail.ru, tamara.vasileva.98@mail.ru, j.pygacheva@gmail.com, bmtc@mail.ru, ang_solntseva@mail.ru, alexander.meleshko@gmail.com

Резюме

Лечение пациентов с множественной миеломой остается актуальной проблемой современной онкогематологии с учетом частоты распространения данной нозологии и непрерывного рецидивирующего течения процесса с развитием устойчивости к новым группам лекарственных препаратов со временем. Основную угрозу представляет развитие двойной и тройной рефрактерности заболевания (ингибиторы протеасом, иммуномодуляторы, моноклональные антитела). Таким образом, целью нашей работы являлся анализ первого опыта применения академического анти-BCMA CAR-T-клеточного продукта при лечении пациентов с рефрактерной или рецидивирующей множественной миеломой, анализ эффективности и безопасности терапии.

Ключевые слова: множественная миелома, антигенный химерный рецептор, антиген созревания В-клеток (BCMA), CAR-T-клеточная терапия

Drozhko-Metelskaya E.¹, Meleshko A.¹, Uss M.¹, Kozich Zh.³, Shman T.¹, Melnikovich A.¹, Lutskovich D.², Lutskovich E.², Belyay N.¹, Vasilyeva T.¹, Pugacheva Zh.³, Uss A.¹, Solntseva A.²

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

² Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology, and Immunology, Minsk, Belarus

³ Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

Anti-BCMA CAR-T-Cell Therapy in Patients with Multiple Myeloma

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design – Meleshko N., Drozhko-Metelskaya E., Uss M.; laboratory work – Meleshko N., Drozhko-Metelskaya E., Shman T., Lutskovich D., Belyay N., Pugacheva Zh.; data collection and processing – Uss M., Kozich Zh., Vasilyeva T.; data analysis and interpretation – Meleshko A., Drozhko-Metelskaya E., Uss M.A., Kozich Zh., Shman T.; provision of study materials – Meleshko A., Drozhko-Metelskaya E., Uss M., Shman T.; manuscript preparation – Drozhko-Metelskaya E., Uss M., Shman T.; final approval of the manuscript – all authors.

Submitted: 12.01.2026

Accepted: 24.02.2026

Contacts: catherinedrozhko@yandex.by, mikhail.uss@mail.ru, t_shman@yahoo.com, jannakozi@rambler.ru, polezhaeva.annav@gmail.com, lutskovichdm@gmail.com, ekaterinaluckovic@gmail.com, nadyabelyay@mail.ru, tamara.vasileva.98@mail.ru, j.pygacheva@gmail.com, bmtc@mail.ru, ang_solntseva@mail.ru, alexander.meleshko@gmail.com

Abstract

Treatment of patients with multiple myeloma remains a pressing issue in modern oncohematology, given the prevalence of this disease and its continuous relapsing course, with resistance to new drug classes developing over time. The main threat is the development of double and triple refractoriness of the disease (proteasome inhibitors, immunomodulators, monoclonal antibodies). Therefore, the aim of our study was to analyze the initial experience with the use of an academic anti-BCMA CAR-T-cell product in the treatment of patients with refractory or relapsed multiple myeloma and to evaluate the efficacy and safety of the therapy.

Keywords: multiple myeloma, chimeric antigen receptor, B-cell maturation antigen (BCMA), CAR-T-cell therapy

■ ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) находится на втором месте по частоте встречаемости среди гематологических злокачественных заболеваний у взрослых [1]. В Республике Беларусь заболеваемость множественной миеломой, по данным на 2019 г., составляла 1,21 на 100 000 населения [2]. Клиническими симптомами заболевания являются поражение костей с болевым синдромом, гиперкальциемия, анемия, повреждение почек, повышенная восприимчивость к инфекциям. Патогенез заболевания обусловлен пролиферацией в костном мозге клональных плазматических клеток, продуцирующих моноклональные иммуноглобулины (М-протеин) в виде интактных иммуноглобулинов и/или свободных легких цепей (СЛЦ) [3, 4].



За последние 30 лет показатели выживаемости пациентов увеличились вдвое благодаря внедрению новых линий терапии, включающих протеасомные ингибиторы, иммуномодулирующие препараты, моноклональные антитела [5]. В последние годы активное развитие получила таргетная терапия, направленная против антигена ВСМА (B-cell maturation antigen), который высокоспецифичен для плазматических клеток и практически отсутствует в других типах клеток [6]. Новые направления терапии включают использование биспецифических Т-клеточных активаторов (BiTE), конъюгатов антител с токсином, а также CAR-T-клеток [6, 7]. В первых клинических исследованиях с использованием анти-ВСМА CAR-T-клеток для терапии пациентов с рецидивирующими/резистентными формами ММ частота общего ответа достигала 81% при сохранении профиля безопасности на приемлемом уровне [8].

В данной публикации представлен собственный опыт анти-ВСМА CAR-T-клеточной терапии пациентов с множественной миеломой в Республике Беларусь.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты

В исследование включено 14 пациентов (5 мужчин и 9 женщин) в возрасте от 41 до 67 лет (Me 58 лет) с диагнозом рефрактерной/рецидивирующей множественной миеломы согласно критериям Международной рабочей группы по миеломе (IMWG), получивших анти-ВСМА CAR-T-клеточную терапию в МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии (МНПЦ ХТиГ, n=10) и РНПЦ радиационной медицины и экологии человека (РНПЦ РМиЭЧ, n=4) в 2025 г. Исследование проводилось в рамках выполнения государственного научно-исследовательского проекта (№ 132.23 государственной программы «Наукоемкие технологии и техника») в соответствии с Хельсинкской декларацией. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом в каждом центре, все пациенты подписали добровольное информированное согласие. Детальная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Структура используемых анти-ВСМА химерных антигенных рецепторов

В работе использовали анти-ВСМА CAR второго поколения, включающий CD8 α -шарнирный и трансмембранный домены, 4-1BB-костимуляторный домен, CD3z-сигнальный домен.

Получение CAR-T-клеток

Из клеточного продукта афереза пациента выделяли мононуклеарные клетки, после чего проводили иммуномагнитную селекцию CD8 $^{+}$ и CD4 $^{+}$ популяций Т-клеток с использованием наборов реагентов (MilteniyBiotec). Выделенные популяции клеток культивировали отдельно в среде IMV V в присутствии интерлейкинов -7, -15, -21. Для активации клеток использовали частицы CD3/CD2/CD28 (MilteniyBiotec). Генетическая модификация Т-клеток проводилась с использованием псевдотипированных лентивирусных частиц, кодирующих CAR-рецептор, путем спинокуляции в планшетах, покрытых ретронектином. В процессе получения клеток оценивали чистоту селекции и стадии дифференцировки выделенных клеток, уровень трансдукции, количество и жизнеспособность клеток. Оценка качества конечного клеточного продукта CAR-T-клеток включала исследования микробиологической безопасности, содержания CAR-T-клеток, жизнеспособность. Длительность культивирования CAR-T-клеток составляла 10–13 дней. Перед началом лимфодеплецирующей терапии допускались промежуточные курсы химиотерапии с отменой за 14 дней перед началом лимфодеплеции.

Введение CAR-T-клеток

Всем пациентам перед введением CAR-T-клеток назначался стандартный режим лимфодеплеции, состоящий из флударабина в дозе 30 мг/м² в дни 5, 4 и 3-й, а также циклофосфида в дозе 300 мг/м² в дни 5, 4 и 3-й, после чего следовал 2-дневный перерыв перед инфузией CAR-T-клеток.

Мониторинг персистенции CAR-T-клеток

Выявление CAR-T-клеток проводили методом проточной цитофлуориметрии (FxCytle, Beckman Coulter). Для детекции T-клеток, экспрессирующих CAR, использовали белок BCMA, меченный APC (MilteniyBiotec). Анализировали процентное содержание CAR-T-клеток среди T-лимфоцитов в образцах костного мозга и абсолютное содержание CAR-T-клеток в образцах периферической крови.

Мониторинг клинического ответа на терапию

Анализ эффективности анти-BCMA CAR-T-клеточной терапии включал клинико-лабораторные исследования (иммунофиксация белков сыворотки крови и мочи, определение концентрации иммуноглобулинов и СЛЦ, оценка количества плазматических клеток по данным миелограммы, оценка уровня минимальной остаточной болезни (МОБ) методом проточной цитофлуориметрии) и инструментальные методы исследования (низкодозовое КТ всего тела, диффузно взвешенное МРТ всего тела).

Анализ данных

Данные для групп пациентов представлены в виде значений медианы (Me) с диапазоном минимального (Q0) и максимального (Q4) значений. Стадирование неблагоприятных реакций проводилось согласно критериям STCAE v5. Оценка клинического ответа проводилась согласно рекомендованным IMWG критериям [13].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика группы пациентов

Пациенты с ММ получали CAR-T-клеточную терапию на базе 2 учреждений: МНПЦХТиГ (n=10) и РНПЦ РМиЭЧ (n=4). В табл. 1 представлена характеристика группы пациентов, включенных в исследование.

Характеристика введенных CAR-T-клеток

Изготовление CAR-T-клеток проводили в лабораториях МНПЦ ХТиГ (n=9) и РНПЦ ДОГИ (n=5). В табл. 2 представлена характеристика введенного клеточного продукта.

Медиана длительности получения клеток составляла 13 (11–15) дней. В 2 случаях использовали CAR-T-клетки после криохранения, в остальных случаях вводили свежеполученные клетки.

Экспансия и длительность персистенции CAR-T-клеток

Пик экспансии CAR-T-клеток наблюдали в диапазоне от 10-го до 28-го дня (медиана – 14-й день), при этом медиана абсолютного содержания CAR-T-клеток в периферической крови на момент пика экспансии составила 111,0 (1,1–1677) кл./мкл. На рис. 1 представлена динамика абсолютного содержания CAR-T-клеток в периферической крови пациентов.

Среди всех исследованных пациентов у 2 отмечали низкий уровень экспансии CAR-T-клеток. На момент пика экспансии количество CAR-T-клеток в периферической крови для этих пациентов находилось в диапазоне 1–2 кл./мкл.



Таблица 1
Характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1
Characteristics of patients included in the study

Характеристика		N (%) / Me (Q0–Q4)
Возраст, лет		58 (41–67)
Мужчина/женщина		5/9
Длительность болезни, лет		6,5 (1–11)
ISS стадия	I	4 (29%)
	II	6 (43%)
	III	4 (29%)
Экстрamedулярные плазмоцитомы		1 (7%)
Остеодеструктивные очаги		12 (86%)
Линии терапии		5 (1–10)
Курсы ПХТ		27 (2–73)
Рефрактерность	Бортезомиб	13 (93%)
	Леналидомид	13 (93%)
	Помалидомид	4 (29%)
	Иксазомиб	7 (50%)
	Карфилзомиб	2 (14%)
	Даратумумаб	4 (29%)
	Венетоклакс	1 (7%)
Ауто-ТГСК		10 (71%)
ECOG		1 (1–3)
Количество плазматических клеток в КМ, %		17,4 (0–88,5)
Количество клональных плазматических клеток в КМ, %		16,6 (0–59,9)
M-градиент в сыворотке, г/л		11,7 (0–43,1)
M-градиент в моче, г/л		0 (0–1,43)
Секреция	IgG	8 (57%)
	IgA	5 (36%)
	Легкие цепи	1 (7%)
Разница к/л		541,26 (77,86–1440,0)

Таблица 2
Характеристика введенных анти-BCMA CAR-T-клеток

Table 2
Characteristics of injected anti-BCMA CAR-T-cells

Показатели	Me (Q0–Q4)
Жизнеспособность, %	90 (60–99)
Доза CAR T, $\times 10^6$	67,0 (25,5–122,0)
Доза CAR T, $\times 10^6$ /кг	0,9 (0,4–1,7)
Соотношение CD4 /CD8 CAR-T-клеток	1,3 (0,4–18,8)
Субпопуляции CD4+ CAR-T-клеток, %	
T_N /SCM	11,9 (0,0–68,4)
T_{CM}	8,9 (2,4–42,0)
T_{EM}	57,9 (15,8–93,9)
T_{EMRA}	3,0 (0,0–42,1)
Субпопуляции CD8+ CAR-T-клеток, %	
T_N /SCM	11,4 (0,2–82,8)
T_{CM}	2,5 (1,0–5,0)
T_{EM}	52,5 (8,5–98,7)
T_{EMRA}	18,3 (0,2–66,1)

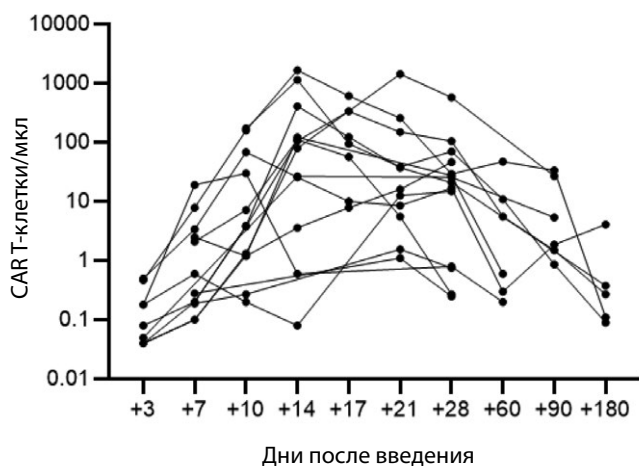


Рис. 1. Персистенция CAR-T-клеток в периферической крови пациентов
Fig. 1. Persistence of CAR-T-cells in the peripheral blood of patients

Стоит также отметить длительный период персистенции CAR-T-клеток как в периферической крови, так и в костном мозге. Так, на +90-й день наблюдения в периферической крови у 6 из 8 пациентов детектировали CAR-T-клетки – медиана содержания CAR-T-клеток составила 1,69 (0–33,5) кл./мкл. При этом в костном мозге на +90-е сутки CAR-T-клетки выявляли у 6 из 6 исследованных пациентов – медиана количества CAR-T-клеток среди лейкоцитов составила 0,13 (0,002–1,05)%.

Профиль нежелательных явлений

CAR-T-клеточная терапия отличается высокой противоопухолевой эффективностью и приводит к быстрому клиническому ответу у большинства пациентов онкогематологического профиля, однако ассоциирована со специфической токсичностью. В табл. 3 представлены данные по токсичности, связанной с применением CAR-T-клеток в исследуемой группе пациентов.

Наиболее частым нежелательным явлением, ассоциированным с иммунными эффекторными клетками, была гематологическая токсичность, составившая 100% случаев и 86% случаев grade 4 тяжести по CTCAE5. В качестве терапии гематологической токсичности были использованы колониестимулирующие факторы роста гранулоцитов (57% случаев), агонисты рецептора тромбопоэтина (1 пациент) и boost криоконсервированных гемопоэтических стволовых клеток периферической крови (1 пациент). В 21% случаев зафиксирован синдром выброса цитокинов ≥ 3 -й степени, требовавший респираторной и вазопрессорной поддержки. Для терапии синдрома выброса цитокинов применяли глюкокортикостероиды и антагонисты ИЛ-6 в 35% случаев каждый. Случаев ICANS ≥ 2 -й степени зафиксировано не было. Ни в одном случае отдаленные нежелательные явления не приводили к повторной госпитализации пациентов и были купированы на амбулаторном этапе.

Эффективность терапии

Медиана времени до первого ответа составила 28 (14–60) дней после введения анти-BCMA CAR-T-клеток, медиана времени до лучшего ответа – 60 (28–180) дней.



Таблица 3
Нежелательные реакции после проведения CAR-T-терапии

Table 3
Adverse events after CAR-T therapy

Нежелательное явление		N (%)	Медиана начала события, дни	
Синдром выброса цитокинов	I-II	7 (50%)	+10,5	
	III	3 (21%)		
ICANS (степень I)		1 (7%)	+8	
Паркинсонизм		1 (7%)	+19	
ИЕС-HLH		1 (7%)	+50	
Гепатотоксичность		9 (64%)	+1	
Нефротоксичность		3 (21%)	-3	
Токсичность со стороны ЖКТ		3 (21%)	+2	
Инфекции	Бактериальные (степень 1-2)	3 (21%)	+28	
	Вирусные (степень 1-2)	2 (14%)		
Системная антибактериальная терапия		9 (64%)		
Гематологическая токсичность	СТСАЕ 5 (степень 4)		+0	
	ICANT	Степень 2-3		9 (64%)
		Степень 4		1 (7%)

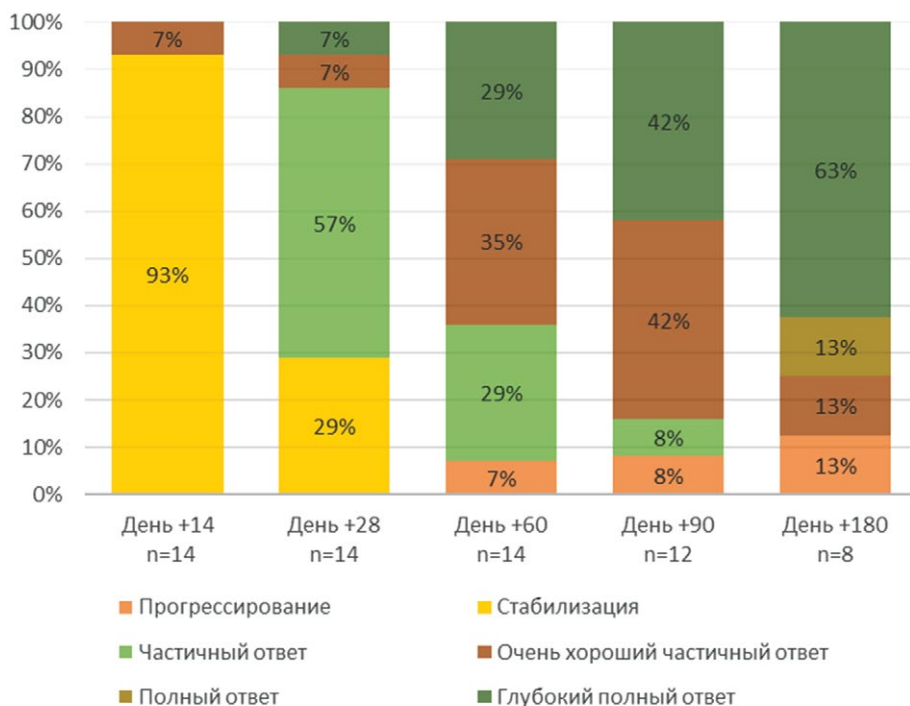


Рис. 2. Ответ на анти-BCMA CAR-T-клеточную терапию на различных сроках наблюдения
Fig. 2. Response to anti-BCMA CART-cell therapy at different observation times

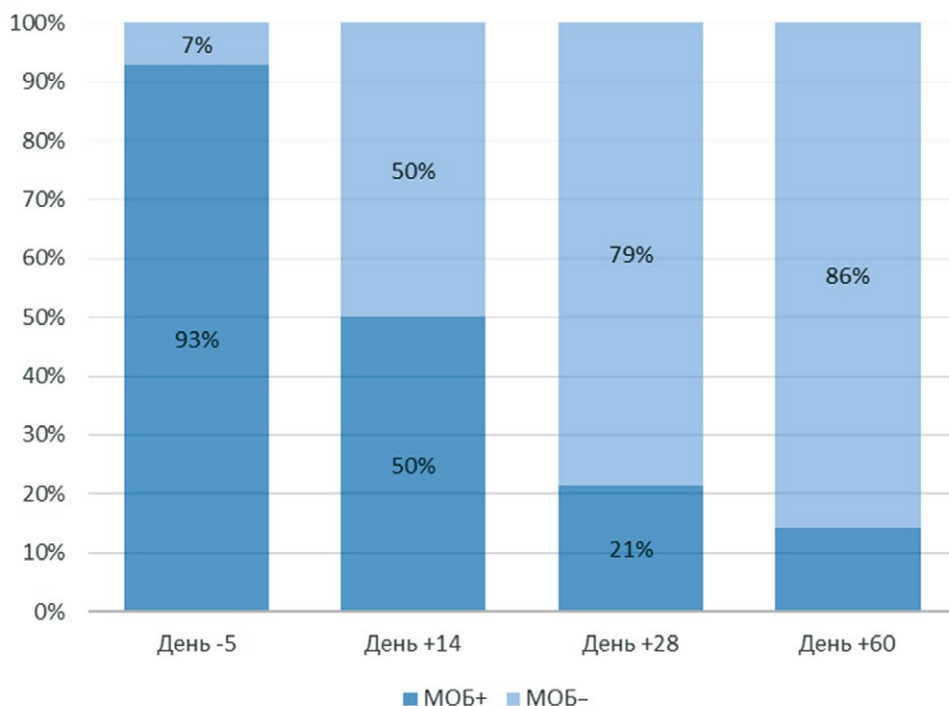


Рис. 3. МОБ-статус пациентов
Fig. 3. MOB-status of patients

Частота общего ответа (частичный ответ или лучше) составила 93%, частота полного ответа или лучше – 71% среди пациентов на всех сроках наблюдения. Глубина ответа на терапию на различных сроках после иммунотерапии представлена на рис. 2.

При оценке эффективности терапии по данным проточной цитофлуориметрии нами была отмечена достаточная высокая частота МОБ-негативности при уровне чувствительности 10^{-4} (рис. 3). Уже на +14-е сутки после терапии 50% исследованных пациентов были МОБ-негативными, причем в ряде случаев негативность зафиксирована раньше элиминации М-протеина из сыворотки крови или мочи пациента. На +28-й день после введения CAR-T-клеток у 11 из 14 пациентов плазматические клетки в костном мозге выявлены не были. В одном случае клональные плазматические клетки определялись на уровне 0,02%; во втором – 19,6%, что соответствовало стабилизации процесса, тогда как в третьем клинический ответ не был достигнут и количество плазматических клеток составило 96,5%. При дальнейшем мониторинге на всех последующих сроках наблюдения у 12 из 14 пациентов уровень минимальной остаточной болезни сохранялся отрицательным.

К настоящему моменту медиана наблюдения составляет 145 дней (47–372) после введения CAR-T-клеток, 13 пациентов живы и продолжают динамическое наблюдение, 1 пациент с отсутствием ответа на терапию умер от прогрессии основного заболевания на +47-е сутки после введения клеточного продукта.



■ ОБСУЖДЕНИЕ

BCMA (CD269/ TNFRSF17) играет ключевую роль в процессе созревании В-клеток и необходим для выживания долгоживущих плазматических клеток [15]. В нормальных тканях экспрессия как BCMA-белка, так и мРНК ограничивается зрелыми В-клетками, в том числе короткоживущими пролиферирующими плазмобластами и долгоживущими плазматическими клетками. При опухолевой трансформации уровень экспрессии BCMA увеличивается, поддерживая выживаемость, пролиферацию и лекарственную резистентность опухолевых клеток через активацию NFκB, АКТ, PI3K, STAT3 и MAPK внутриклеточных сигнальных каскадов [16]. Экспрессия BCMA выявляется при гематологических опухолях из В-клеток – MM, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, некоторые лимфомы [17]. При MM уровень экспрессии BCMA на клональных клетках значительно выше по сравнению с нормальными плазматическими клетками [14]. Таким образом, увеличенная экспрессия BCMA в опухолях из плазматических клеток при практически полном отсутствии экспрессии данного антигена на нормальных тканях делает BCMA идеальной мишенью для таргетной терапии, в том числе с использованием CAR-T-клеток.

Высокая клиническая эффективность анти-BCMA CAR-T-клеточной терапии была продемонстрирована в исследованиях с использованием различных по структуре химерных рецепторов [9, 10]. Так, частота общего ответа (ORR) при терапии пациентов, резистентных к 3 и более линиям терапии с использованием JNJ-4528 (LCAR-V38M, Cilta-cel), составляла 97,9% [11], с использованием CT053 (25C2, Zevor-cel) – 100% [12].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первые результаты CAR-T-клеточной терапии пациентов с множественной миеломой в Республике Беларусь показывают приемлемый профиль безопасности и высокую эффективность BCMA-направленного лечения, близкую к эталонной CAR-T-клеточных продуктов (Cilta-cel и Zevor-cel). Для проспективной оценки данных общей и безрецидивной выживаемости, мониторинга отдаленных нежелательных явлений, связанных с лечением, требуется дальнейший набор пациентов в исследование и пролонгирование сроков наблюдения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin.* 2021 Jan;71(1):7–33. Epub 2021 Jan 12. doi: 10.3322/caac.21654. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2021 Jul;71(4):359. PMID: 33433946. doi: 10.3322/caac.21669
2. Okeanov A.E., Moiseev P.I., Levin L.F., Evmenenko A.A., Ipatij T.B. Cancer in Belarus: figures and facts. Analysis of the data of the belarusian cancer register for 2010–2019; 2020. 298 p. (in Russian)
3. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2011 Mar 17;364(11):1046–60. PMID: 21410373. doi: 10.1056/NEJMra1011442
4. Bessmel'cev S.S. Multiple myeloma (pathogenesis, clinical features, diagnosis, differential diagnosis). Part I. Clinical Oncohematology. 2013;6(3):237–257. (in Russian)
5. Puertas B, González-Calle V, Sobejano-Fuertes E, Escalante F, Queizán JA, Báñez A, Labrador J, Alonso-Alonso JM, García de Coca A, Cantalapiedra A, Villaescusa T, Aguilar-Franco C, Alejo-Alonso E, Rey-Bua B, López-Corral L, García-Sanz R, Puig N, Gutiérrez NC, Mateos MV. Novel Agents as Main Drivers for Continued Improvement in Survival in Multiple Myeloma. *Cancers (Basel).* 2023 Mar 2;15(5):1558. PMID: 36900349; PMCID: PMC10000382. doi: 10.3390/cancers15051558
6. Shah N, Chari A, Scott E, Mezzi K, Usmani SZ. B-cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: rationale for targeting and current therapeutic approaches. *Leukemia.* 2020 Apr;34(4):985–1005. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32055000; PMCID: PMC7214244. doi: 10.1038/s41375-020-0734-z
7. Abramson HN. B-Cell Maturation Antigen (BCMA) as a Target for New Drug Development in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *Int J Mol Sci.* 2020 Jul 22;21(15):5192. PMID: 32707894; PMCID: PMC7432930. doi: 10.3390/ijms21155192

8. Brudno JN, Maric I, Hartman SD, Rose JJ, Wang M, Lam N, Stetler-Stevenson M, Salem D, Yuan C, Pavletic S, Kanakry JA, Ali SA, Mikkilineni L, Feldman SA, Stroncek DF, Hansen BG, Lawrence J, Patel R, Hakim F, Gress RE, Kochenderfer JN. T Cells Genetically Modified to Express an Anti-B-Cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor Cause Remissions of Poor-Prognosis Relapsed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2018 Aug 1; 36(22):2267–2280. Epub 2018 May 29. PMID: 29812997; PMCID: PMC6067798. doi: 10.1200/JCO.2018.77.8084
9. Sheykhhasan, M., Ahmadiéh-Yazdi, A., Vicidomini, R. et al. CAR T therapies in multiple myeloma: unleashing the future. *Cancer Gene Ther*. 2024;31:667–686. doi: 10.1038/s41417-024-00750-2
10. Swan D, Madduri D, Hocking J. CAR-T cell therapy in Multiple Myeloma: current status and future challenges. *Blood Cancer J*. 2024 Nov 26;14(1):206. PMID: 39592597; PMCID: PMC11599389. doi: 10.1038/s41408-024-01191-8
11. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, Jakubowiak A, Agha M, Cohen AD, Stewart AK, Hari P, Httut M, Lesokhin A, Deol A, Munshi NC, O'Donnell E, Avigan D, Singh I, Zudaire E, Yeh TM, Allred AJ, Olyslager Y, Banerjee A, Jackson CC, Goldberg JD, Schechter JM, Deraedt W, Zhuang SH, Infante J, Geng D, Wu X, Carrasco-Alfonso MJ, Akram M, Hossain F, Rizvi S, Fan F, Lin Y, Martin T, Jagannath S. Ciltacabtagene autoleucl, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet*. 2021 Jul 24;398(10297):314–324. Epub 2021 Jun 24. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00933-8. Erratum in: *Lancet*. 2021 Oct 2;398(10307):1216. PMID: 34175021. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02132-2
12. Shaji K, Kumar, Rachid C, Baz, Robert Z, Orlowski, Larry D, Anderson, Hong Ma, Alexandria Shrewsbury, Katrina A, Croghan, Mrinalini Bilgi, Ankit Kansagra, Prashant Kapoor, Zonghai Li, Jason Brayer; Results from Lummicar-2: A Phase 1b/2 Study of Fully Human B-Cell Maturation Antigen-Specific CART Cells (CT053) in Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *Blood*. 2020;136 (Supplement 1):28–29. doi: 10.1182/blood-2020-139802
13. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, Munshi N, Lonial S, Bladé J, Mateos MV, Dimopoulos M, Kastritis E, Boccadoro M, Orlowski R, Goldschmidt H, Spencer A, Hou J, Chng WJ, Usmani SZ, Zamagni E, Shimizu K, Jagannath S, Johnsen HE, Terpos E, Reiman A, Kyle RA, Sonneveld P, Richardson PG, McCarthy P, Ludwig H, Chen W, Cavo M, Harousseau JL, Lentzsch S, Hillengass J, Palumbo A, Orfao A, Rajkumar SV, Miguel JS, Avet-Loiseau H. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2016 Aug;17(8):e328–e346. PMID: 27511158. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6
14. Cho SF, Anderson KC, Tai YT. Targeting B Cell Maturation Antigen (BCMA) in Multiple Myeloma: Potential Uses of BCMA-Based Immunotherapy. *Front Immunol*. 2018 Aug 10;9:1821. PMID: 30147690; PMCID: PMC6095983. doi: 10.3389/fimmu.2018.01821
15. O'Connor BP, Raman VS, Erickson LD, Cook WJ, Weaver LK, Ahonen C, Lin LL, Mantchev GT, Bram RJ, Noelle RJ. BCMA is essential for the survival of long-lived bone marrow plasma cells. *J Exp Med*. 2004 Jan 5;199(1):91–8. PMID: 14707116; PMCID: PMC1887725. doi: 10.1084/jem.20031330
16. Hatzoglou A, Roussel J, Bourgeade MF, Rogier E, Madry C, Inoue J, Devergne O, Tsapis A. TNF receptor family member BCMA (B cell maturation) associates with TNF receptor-associated factor (TRAF) 1, TRAF2, and TRAF3 and activates NF-kappa B, elk-1, c-Jun N-terminal kinase, and p38 mitogen-activated protein kinase. *J Immunol*. 2000 Aug 1;165(3):1322–30. PMID: 10903733. doi: 10.4049/jimmunol.165.3.1322
17. Dogan A, Siegel D, Tran N, Fu A, Fowler J, Belani R, Landgren O. B-cell maturation antigen expression across hematologic cancers: a systematic literature review. *Blood Cancer J*. 2020 Jun 30;10(6):73. PMID: 32606424; PMCID: PMC7327051. doi: 10.1038/s41408-020-0337-y



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.12.1.002>



Оганнисян А.А., Мабудзаде Ч.К., Дудина Г.А. ✉

Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова, Москва, Россия

Сравнительный анализ эффективности лечения лимфомы Беркитта у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов: опыт МКНЦ имени А.С. Логинова

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Оганнисян А.А. – концепция, дизайн и написание статьи, анализ и интерпретация результатов, подготовка статьи к публикации; Мабудзаде Ч.К. – участие в написании статьи, критический пересмотр статьи в части значимого интеллектуального содержания; Дудина Г.А. – предоставление материалов исследования, обработка данных, анализ и интерпретация результатов, окончательное одобрение статьи.

Подана: 17.01.2026

Принята: 24.02.2026

Контакты: dudina_gal@mail.ru

Резюме

Цель. Выполнить сравнительный анализ клинических особенностей, эффективности и безопасности терапии лимфомы Беркитта (ЛБ) у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов, пролеченных в МКНЦ им. А.С. Логинова в разные временные периоды.

Материалы и методы. В ретроспективное и проспективное когортные исследования было включено 93 пациента с верифицированной ЛБ, разделенных на 4 группы: ВИЧ-негативные пациенты (2001–2020 гг., n=32), ВИЧ-позитивные пациенты (2001–2020 гг., n=28), ВИЧ-негативные пациенты (2020–2025 гг., n=16) и ВИЧ-позитивные пациенты (2020–2025 гг., n=17). Оценивались демографические, клинико-лабораторные показатели, применяемые протоколы терапии, токсичность терапии, непосредственные результаты и общая выживаемость.

Результаты. В период с 2020 по 2025 г. выявлено значительное улучшение иммунного статуса ВИЧ-позитивных пациентов: медиана CD4+ лимфоцитов выросла с 136 кл/мкл (95% ДИ 118–154) до 280 кл/мкл (95% ДИ 245–315), $p=0,002$, доля пациентов с неопределяемой вирусной нагрузкой увеличилась с 13,6% (95% ДИ 8,2–19%) до 35,7% (95% ДИ 27,5–43,9%), $p<0,05$. Отмечен переход к интенсивным протоколам лечения: частота применения R-DA-EPOCH, R-NXL-BFM 90 и ЛБ-M-04 возросла с 20% до 71–75%. Общая выживаемость значительно улучшилась в современных когортах: 2-летняя выживаемость составила 83,3% (95% ДИ 72,1–94,5%) для ВИЧ-негативных пациентов и 78,6% (95% ДИ 65,8–91,4%) для ВИЧ-позитивных пациентов против 40,0% и 36,4% в исторических когортах соответственно, $p<0,001$. В период с 2020 по 2025 г. ВИЧ-статус не оказывал значимого влияния на выживаемость ($HR=1,05$; $p=0,812$).

Заключение. Современные подходы к терапии ЛБ, включающие интенсивные протоколы химиоиммунотерапии, оптимизированную антиретровирусную терапию и сопроводительную терапию, позволили добиться сопоставимых показателей эффективности и выживаемости у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов.

Ключевые слова: лимфома Беркитта, ВИЧ-ассоциированные лимфомы, химиоиммунотерапия, антиретровирусная терапия, общая выживаемость

Hovhannisyanyan A., Mabudzade Ch., Dudina G.
Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

Comparative Analysis of Treatment Efficacy for Burkitt Lymphoma in HIV-Positive and HIV-Negative Patients: Experience of the Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Hovhannisyanyan A. – concept, design, and writing of the article, analysis and interpretation of results, preparation of the article for publication; Mabudzade Ch. – participation in writing the article, critical revision of the article for significant intellectual content; Dudina G. – provision of study materials, data processing, analysis and interpretation of results, final approval of the article.

Submitted: 17.01.2026

Accepted: 24.02.2026

Contacts: dudina_gal@mail.ru

Abstract

Purpose. The objective of the analysis was to perform a comparative analysis of clinical features, efficacy, and safety of therapy for Burkitt lymphoma (BL) in HIV-positive and HIV-negative patients treated at the Loginov Moscow Clinical Scientific Center during different time periods.

Materials and methods. The retrospective and prospective cohort studies included 93 patients with verified BL, divided into 4 groups: HIV-negative patients (2001–2020, n=32), HIV-positive patients (2001–2020, n=28), HIV-negative patients (2020–2025, n=16), and HIV-positive patients (2020–2025, n=17). Demographic, clinical, and laboratory parameters, applied treatment protocols, therapy toxicity, immediate outcomes, and overall survival were assessed.

Results. In the period from 2020 to 2025, a significant improvement in the immune status of HIV-positive patients was revealed: the median CD4+ lymphocyte count increased from 136 cells/ μ L (95% CI 118–154) to 280 cells/ μ L (95% CI 245–315), $p=0.002$, and the proportion of patients with an undetectable viral load increased from 13.6% (95% CI 8.2–19%) to 35.7% (95% CI 27.5–43.9%), $p<0.05$. A transition to intensive treatment protocols was noted: the frequency of using R-DA-EPOCH, R-NHL-BFM 90, and BL-M-04 regimens increased from 20% to 71–75%. Overall survival significantly improved in the modern cohorts: 2-year survival was 83.3% (95% CI 72.1–94.5%) for HIV-negative patients and 78.6% (95% CI 65.8–91.4%) for HIV-positive patients, compared to 40.0% and 36.4% in the historical cohorts, respectively ($p<0.001$). In the period from 2020 to 2025, HIV status did not have a significant impact on survival (HR=1.05; $p=0.812$).

Conclusion. Modern approaches to BL therapy, including intensive chemoimmunotherapy protocols, optimized antiretroviral therapy (ART), and supportive care, have achieved comparable efficacy and survival outcomes in HIV-positive and HIV-negative patients.

Keywords: Burkitt lymphoma, HIV-associated lymphomas, chemoimmunotherapy, antiretroviral therapy, overall survival



■ ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на несомненные успехи антиретровирусной терапии (АРТ), трансформировавшей ВИЧ-инфекцию в хроническое заболевание, риск развития агрессивных лимфом у этой категории пациентов остается по-прежнему крайне высоким. Лимфома Беркитта (ЛБ) – одно из наиболее грозных вторичных заболеваний, напрямую связанное с иммунной дисрегуляцией.

Патогенез ВИЧ-ассоциированных лимфопролиферативных заболеваний является многоступенчатым процессом, в основе которого лежит хроническая дисрегуляция иммунной системы (рис. 1). Ключевые механизмы включают:

1. Хроническую поликлональную активацию В-клеток: постоянная стимуляция В-клеток, вызванная самой ВИЧ-инфекцией (через белки gp120 и Tat), сопутствующими оппортунистическими инфекциями и цитокинами, что приводит к их пролиферации. Это увеличивает вероятность спонтанных ошибок при рекомбинации генов иммуноглобулинов и соматических гипермутаций, что способствует онкогенным трансформациям [1, 2].
2. Нарушение иммунного надзора: ВИЧ-индуцированное истощение и дисфункция CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, а также NK-клеток ослабляют способность иммунной системы распознавать и элиминировать злокачественно трансформированные В-клетки. Повышенная экспрессия лигандов программируемой смерти (PD-L1) на опухолевых клетках дополнительно подавляет противоопухолевый иммунитет [3].
3. Генетическую нестабильность: хроническая пролиферация клеток увеличивает риск хромосомных aberrаций, таких как транслокации, и соматических мутаций в онкогенах и генах-супрессорах опухолей. Например, транслокация t(8;14) при ЛБ приводит к дисрегуляции гена MYC [4].
4. Дисрегуляцию микроокружения: ВИЧ-индуцированное хроническое воспаление создает микроокружение, богатое цитокинами (IL-6, IL-10), которые поддерживают пролиферацию и выживание опухолевых клеток, а также ангиогенез [5].

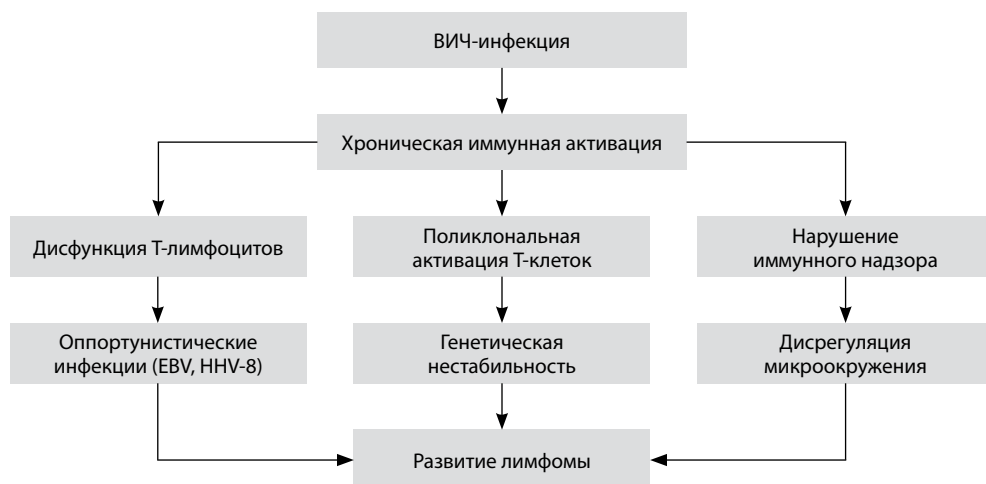


Рис. 1. Патогенетические механизмы развития ВИЧ-ассоциированных лимфом
Fig. 1. Pathogenetic mechanisms of the development of HIV-associated lymphomas

ЛБ представляет собой высокоагрессивную В-клеточную лимфому, характеризующуюся одной из самых высокоактивных пролифераций среди всех злокачественных новообразований. У пациентов с ВИЧ-инфекцией риск развития ЛБ повышен в десятки раз, что связано с хронической иммунной активацией, нарушением иммунного надзора и ролью онкогенных вирусов.

Важным моментом патогенеза ЛБ является реципрокная транслокация, приводящая к дисрегуляции протоонкогена *c-MYC* на хромосоме 8q24. Наиболее частой (около 80% случаев) является транслокация $t(8;14)(q24;q32)$, при которой ген *MYC* перемещается в локус гена тяжелых цепей иммуноглобулинов (IGH) на хромосоме 14 [6]. В остальных случаях наблюдаются варианты транслокации: $t(2;8)(p12;q24)$ (с геном легких каппа-цепей IGH) и $t(8;22)(q24;q11)$ (с геном легких лямбда-цепей IGL) [7].

Молекулярные последствия: в результате транслокации ген *MYC* попадает под контроль мощных энхансеров генов иммуноглобулинов, что приводит к его конститутивной (постоянной) и нерегулируемой сверхэкспрессии [8]. Белок *MYC* является транскрипционным фактором, который регулирует множество генов, участвующих в клеточном цикле, пролиферации, метаболизме и апоптозе. Его гиперэкспрессия запускает клеточный цикл, ускоряет деление и нарушает нормальные механизмы апоптоза, что и обуславливает взрывной рост опухоли [9]. Хотя транслокация *MYC* необходима, ее часто недостаточно для данного лимфомогенеза. Секвенирование нового поколения выявило частые дополнительные мутации, чаще всего в гене *TCF3* или его ингибиторе *ID3*, что активирует сигнальный путь *PI3K*, способствуя выживанию опухолевых клеток [10]. Мутации в гене-супрессоре опухолей *TP53* также распространены и ассоциированы с резистентностью к терапии [11].

Исторически прогноз для пациентов с ВИЧ-ассоциированной ЛБ был крайне неблагоприятным, что объяснялось как агрессивностью течения самого заболевания, так и непереносимостью интенсивной химиотерапии на фоне иммунодефицита. Однако за последние два десятилетия произошли значительные изменения как в подходах к лечению лимфом, так и в терапии ВИЧ-инфекции. Широкое внедрение современной АРТ позволило отнести ВИЧ-инфекцию из смертельного заболевания в хроническое контролируемое состояние.

Исторически лечение ЛБ прошло через несколько ключевых этапов, каждый из которых вносил важные усовершенствования:

1. Монохимиотерапия: первые попытки лечения в 1960-х гг. цитостатиками, такими как циклофосфамид, показали, что опухоль высокочувствительна, но ремиссии были кратковременными из-за быстрого развития резистентности [12].
2. Комбинированная химиотерапия (эра до АРТ): введение комбинаций, таких как СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон), улучшило результаты, но частота рецидивов, особенно в центральной нервной системе (ЦНС), оставалась катастрофически высокой – до 50–70% [13]. Это подчеркнуло необходимость профилактики поражения ЦНС.
3. Эра интенсивных, краткосрочных режимов: прорывом стало понимание необходимости высоких доз цитостатиков, особенно циклофосфамида и метотрексата, для преодоления резистентности и уничтожения быстро делящихся клеток. Также этот период характеризуется системной профилактикой поражения ЦНС за счет интратекального введения химиопрепаратов (метотрексат, цитарабин) и использования высоких доз системного метотрексата, способного проникать



через гематоэнцефалический барьер [14]. Длительность системной терапии в настоящее время составляет обычно 4–6 месяцев для минимизации кумулятивной токсичности и предотвращения селекции резистентных клонов. Все эти принципы привели к разработке специализированных протоколов, таких как CODOX-M/IVAC и Hyper-CVAD, которые стали «золотым стандартом» для молодых пациентов без тяжелой коморбидности [15, 16].

Появление интенсивных протоколов химиоиммунотерапии, таких как R-DA-EPOCH и R-CODOX-M/IVAC, значительно улучшило результаты лечения ЛБ в общей популяции. Тем не менее, остается недостаточно изученным вопрос о том, в какой степени современные терапевтические подходы нивелировали прогностический разрыв между ВИЧ-позитивными и ВИЧ-негативными пациентами с ЛБ.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительный анализ клинических особенностей, эффективности и безопасности терапии ЛБ у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов в разные временные периоды.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования и пациенты

Проведено ретроспективное когортное исследование на базе отделения гематологии и химиотерапии гемобластозов МКНЦ им. А.С. Логинова. В исследование были включены 93 пациента с верифицированным диагнозом «лимфома Беркитта» за период с 2001 по 2025 г. Для сравнительного анализа пациенты были разделены на 4 группы (см. таблицу).

Критерии верификации диагноза

Диагноз ЛБ верифицирован комплексом морфологических, иммунофенотипических и генетических исследований согласно критериям ВОЗ. Во всех возможных случаях подтверждена транслокация с участием гена MYC методом FISH.

Методы сбора данных и оценки эффективности

Сбор данных проводился путем сплошного ретроспективного анализа первичной медицинской документации: истории болезни, протоколы патологоморфологических исследований, результаты лабораторных и инструментальных обследований. Данные заносились в стандартизированную электронную базу данных, созданную в Microsoft Excel. Анализовались следующие блоки информации: демографические показатели (возраст, пол, данные о ВИЧ-инфекции (для ВИЧ+-групп)), лабораторные и инструментальные обследования на момент дебюта лимфомы, уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) как маркера опухолевой массы и прогностический фактор.

Группы пациентов для сравнительного анализа

Patient groups for comparative analysis

ВИЧ-негативные пациенты (2001–2020 гг.)	n=32
ВИЧ-позитивные пациенты (2001–2020 гг.)	n=28
ВИЧ-негативные пациенты (2020–2025 гг.)	n=16
ВИЧ-позитивные пациенты (2020–2025 гг.)	n=17

Обследование на оппортунистические инфекции: Anti-HCV, HBsAg, Anti-CMV IgG/IgM, Anti-EBV IgG/IgM, Anti-Toxo gondii IgG/IgM. Инструментальная диагностика: компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза для стадирования по критериям Ann Arbor. Люмбальная пункция с цитологическим исследованием ликвора для исключения поражения ЦНС. Трепанобиопсия подвздошной кости с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием для оценки инфильтрации костного мозга.

Характеристики лимфомы: стадия по классификации Ann Arbor, наличие и локализация экстранодальных поражений, наличие «bulky»-массы (опухолевый конгломерат >7,5 см в наибольшем измерении), поражение костного мозга и ЦНС на момент диагностики.

Данные о лечении: применяемый химиотерапевтический протокол (R-DA-EPOCH, R-NXL-BFM 90, R-CHOP, ЛБ-М-04, R-CHOP и др.). Использование сопроводительной терапии (факторы роста, антибактериальная и противогрибковая профилактика). Проведение профилактики или терапии синдрома лизиса опухоли.

Оценка эффективности лечения и исходы

Ответ на терапию оценивался по критериям Cheson (2014): полная ремиссия (ПР), частичная ремиссия (ЧР), стабилизация болезни (СБ), прогрессирование заболевания (ПЗ).

Общая выживаемость (ОВ) определялась как интервал от даты установки диагноза лимфомы Беркитта до даты смерти от любой причины или даты последнего визита (цензурирование наблюдения). Регистрировались причины смерти (прогрессирование лимфомы, инфекционные осложнения и др.).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-лабораторная характеристика пациентов

Сравнительный анализ выявил статистически значимые различия между группами по возрасту и полу. ВИЧ-позитивные пациенты были достоверно моложе ($p=0,028$) с выраженным преобладанием мужчин в исторической когорте (92,9%, $p=0,009$). Уровень ЛДГ был значимо выше в группе ВИЧ-позитивных пациентов с 2001 по 2020 г. (медиана 578 Ед/л против 325 Ед/л в группе ВИЧ-негативных пациентов с 2001 по 2020 г., $p<0,001$). Распространенность заболевания преобладала во всех группах (стадии III–IV у 68,7–82,1% пациентов) без значимых межгрупповых различий.

Эволюция иммунного статуса

У ВИЧ-позитивных пациентов в современной когорте (2020–2025 гг.) выявлено достоверное улучшение контроля ВИЧ-инфекции: медиана CD4+-лимфоцитов выросла с 136 кл/мкл (95% ДИ 118–154) в группе пациентов до 2020 г. лечения до 280 кл/мкл (95% ДИ 245–315), $p=0,002$, после 2020 г., доля пациентов с неопределяемой вирусной нагрузкой увеличилась соответственно с 13,6% (95% ДИ 8,2–19%) до 35,7% (95% ДИ 27,5–43,9%), $p<0,05$. Доля пациентов, получавших АРТ на момент диагностики лимфомы, увеличилась с 53,6% (95% ДИ 44,8–62,4%) до 91,7% (95% ДИ 86,2–97,2%), $p=0,018$ (рис. 2).

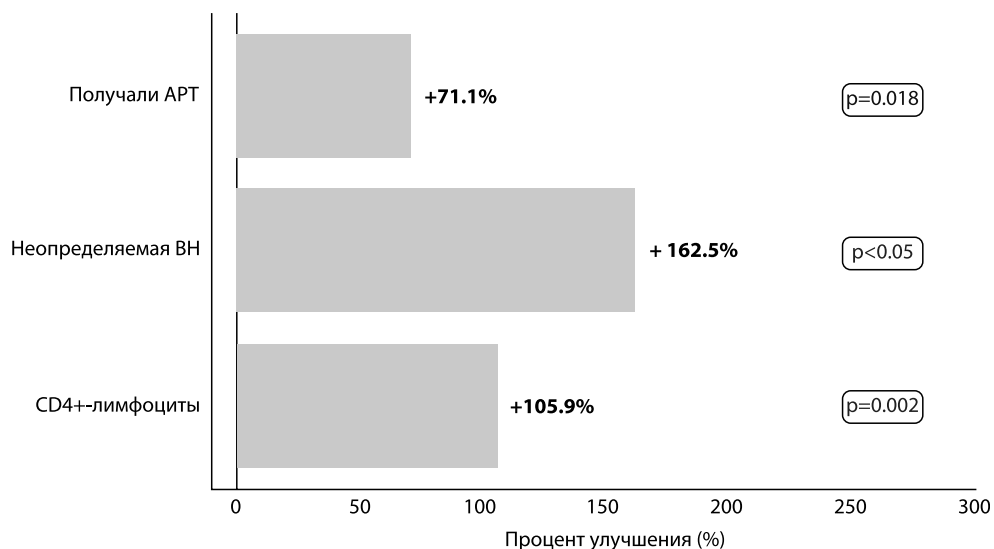


Рис. 2. Улучшение показателей в когорте
Fig. 2. Improvement in parameters in the cohort

Изменения в терапевтических подходах

Анализ применяемых протоколов химиоиммунотерапии выявил кардинальное изменение терапевтической парадигмы. В исторической когорте (2001–2020 гг.) в Центре имени А.С. Логинава в лечении доминировал протокол R-СНОР/СНОЕР (46,7%), тогда как в современной группе (2020–2025 гг.) произошел полный отказ от его использования. Наблюдается переход к интенсивным режимам химиотерапии: R-DA-ЕРОСН (44,0%), R-NXL-BFM 90 (32,0%) и ЛБ-М-04 (24,0%).

Отмечена значительная эволюция в тактике АРТ: переход от доминирования схем на основе ингибиторов протеазы, усиленных ритонавиром (86,4% в исторической когорте), к схемам на основе ингибиторов интегразы (71,4% в современной когорте). Изменилась парадигма управления лекарственными взаимодействиями: от тактики временной отмены АРТ (70,5%) к стратегии замены на более безопасные схемы (78,6%) (рис. 3).

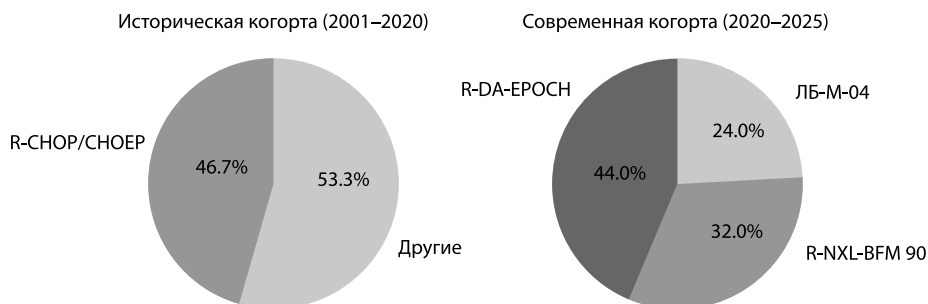


Рис. 3. Эволюция химиотерапевтических подходов
Fig. 3. Evolution of chemotherapy approaches

Непосредственные результаты лечения

Анализ непосредственных результатов лечения выявил значительное улучшение показателей эффективности терапии в современных когортах. Частота полной ремиссии увеличилась с 46,7% (95% ДИ 37,5–55,9%) до 75,0% (95% ДИ 66,2–83,8%) у ВИЧ-негативных ($p < 0,05$) и с 40,9% (95% ДИ 31,6–50,2%) до 71,4% (95% ДИ 62,4–80,4%) у ВИЧ-позитивных ($p < 0,01$). Общий ответ (ПР+ЧР) повысился с 66,7% (95% ДИ 57,9–75,5%) до 91,7% (95% ДИ 86,2–97,2%) и с 59,1% (95% ДИ 50,9–69,5%) до 85,7% (95% ДИ 79,9–93,5%) соответственно.

Анализ выживаемости

Построение кривых Каплана – Мейера продемонстрировало значительное улучшение ОВ в современных когортах (рис. 4).

Двухлетняя ОВ составила:

- группа 1 (ВИЧ–, 2001–2020 гг.): 40,0% (95% ДИ 32,8–47,2%);
- группа 2 (ВИЧ+, 2001–2020 гг.): 36,4% (95% ДИ 29,3–43,5%);
- группа 3 (ВИЧ–, 2020–2025 гг.): 83,3% (95% ДИ 76,8–89,8%);
- группа 4 (ВИЧ+, 2020–2025 гг.): 78,6% (95% ДИ 71,4–85,8%).

Попарное сравнение выживаемости выявило:

- группа 1 vs группа 3: HR=2,85 (95% ДИ 1,92–4,23), $p < 0,001$;
- группа 2 vs группа 4: HR=3,12 (95% ДИ 2,14–4,55), $p < 0,001$;
- группа 3 vs группа 4: HR=1,05 (95% ДИ 0,71–1,55), $p = 0,812$.

Многофакторный анализ подтвердил, что временной период является независимым прогностическим фактором (HR=2,92; 95% ДИ 2,10–4,05; $p < 0,001$), тогда как ВИЧ-статус в современной когорте не оказывал значимого влияния на выживаемость.

Безопасность терапии

Анализ токсичности выявил значительное улучшение переносимости лечения в современных когортах. Длительность агранулоцитоза сократилась: в группах 1 и 2 – медиана 8,9 дня (95% ДИ 7,8–10,0), в группах 3 и 4 – медиана 4,5 дня (95% ДИ 4,0–5,0); $p < 0,001$. Частота фебрильной нейтропении снизилась с 45,2% (95% ДИ 36,0–54,4%) до 12,8% (95% ДИ 7,4–18,2%); $p < 0,001$. Отмечен сдвиг в структуре причин смерти:

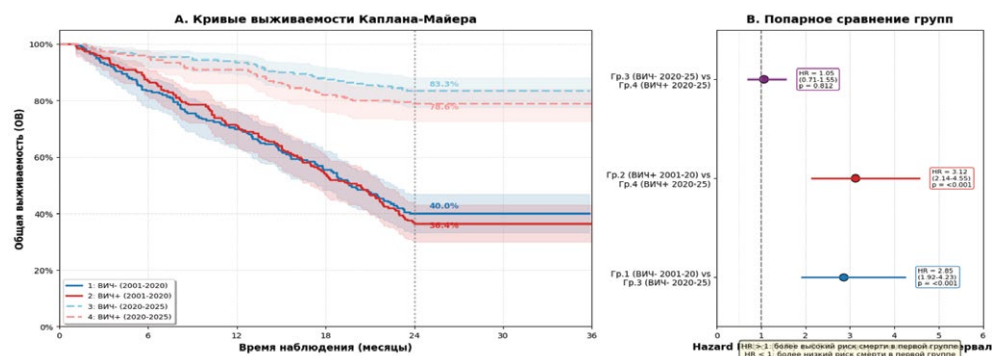


Рис. 4. Анализ выживаемости в зависимости от ВИЧ-статуса и периода наблюдения
Fig. 4. Survival analysis according to HIV status and observation period



от доминирования инфекционных осложнений в исторических когортах (до 90% у ВИЧ-позитивных) к прогрессированию лимфомы как основной причины летальности в современных группах (60–80%).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами данные свидетельствуют о кардинальном изменении подходов к терапии ЛБ в МКНЦ имени А.С. Логинова за последние годы. Достигнутое улучшение показателей выживаемости связано не с одним фактором, а с совокупностью изменений в тактике ведения пациентов. Двухлетняя ОВ у ВИЧ-позитивных пациентов – 78,6% (95% ДИ 71,4–85,8%) – сопоставима с данными международных исследований (Evens et al., 2021: 81%, 95% ДИ 74–88%).

Ключевым результатом работы является отсутствие значимых различий в выживаемости между ВИЧ-позитивными и ВИЧ-негативными пациентами в когорте 2020–2025 гг. (HR=1,05; p=0,812). Если в историческом периоде ВИЧ-статус служил фактором, лимитирующим терапию, то сегодня при адекватном контроле инфекции и использовании интенсивных протоколов он перестал быть определяющим прогностическим маркером.

Важным достижением является изменение клинического профиля ВИЧ-позитивного пациента с ЛБ. Улучшение иммуновирологического статуса до лечения создало необходимые условия для безопасного применения интенсивной химиотерапии. Переход на современные схемы АРТ на основе ингибиторов интегразы с минимальным лекарственным взаимодействием позволил обеспечить непрерывный контроль ВИЧ-инфекции на всех этапах лечения.

Изменение структуры летальности – снижение доли инфекционных осложнений с 90% до 20–40% – косвенно подтверждает эффективность современной сопроводительной терапии. Это позволяет сместить фокус внимания с преодоления токсичности на проблему рефрактерности самой опухоли.

Ограничением исследования является его ретроспективный характер и относительно небольшой размер выборки в современных когортах. Однако данное исследование предоставляет убедительные доказательства изменения парадигмы в лечении ВИЧ-ассоциированной ЛБ.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Проведенное ретроспективное когортное исследование, включившее 93 пациентов с ЛБ, пролеченных в МКНЦ им. А.С. Логинова за период с 2001 по 2025 г., демонстрирует фундаментальные изменения в клиническом течении, подходах к терапии и исходах заболевания, особенно в контексте ВИЧ-ассоциированных форм.

За два десятилетия произошла кардинальная смена подходов к лечению ЛБ. Отмечен полный отказ от малоинтенсивных режимов (R-СНОР/СНОЕР) в пользу специализированных протоколов: R-DA-ЕРОСН (44,0%), R-NXL-BFM 90 (32,0%) и ЛБ-М-04 (24,0%). Данная эволюция отражает понимание биологической сущности ЛБ как опухоли с уникально высокой пролиферативной активностью, требующей агрессивной, краткосрочной, дозоинтенсивной терапии с обязательной профилактикой поражения ЦНС и персонализированным подходом к профилактике сопутствующих бактериальных, вирусных и грибковых осложнений. Наиболее значимым результатом исследования является демонстрация того, что в современную эру (2020–2025 гг.)

ВИЧ-статус перестал быть определяющим прогностическим фактором: двухлетняя ОВ ВИЧ-негативных и ВИЧ-позитивных пациентов составила 83,3% и 78,6% соответственно (HR=1,05; p=0,812).

Отсутствие статистически значимых различий между группами в современной когорте свидетельствует о том, что интенсивные протоколы химиоиммунотерапии в сочетании с оптимизированной АРТ и своевременной коррекцией оппортунистических инфекций позволяют достичь сопоставимых результатов независимо от ВИЧ-статуса. Это принципиально меняет клиническую парадигму: ранее ВИЧ-позитивный статус рассматривался как фактор, лимитирующий интенсивность лечения, сегодня же он не должен влиять на выбор терапевтической стратегии.

Наряду с изменением протоколов химиотерапии принципиальное значение имела эволюция схем АРТ: переход от ингибиторов протеазы (86,4% в исторической когорте) к ингибиторам интегразы (71,4% в современной когорте). Переход на ингибиторы интегразы (долутеграви́р, биктеграви́р) позволил обеспечить высокую противовирусную эффективность, быстрое восстановление иммунного статуса и, что особенно важно для данной когорты, минимизацию лекарственного взаимодействия с химиопрепаратами. Изменение тактики управления лекарственными взаимодействиями (от временной отмены АРТ к замене на безопасные схемы) позволило обеспечить непрерывный контроль ВИЧ-инфекции на всех этапах противоопухолевой терапии.

Структура причин смерти претерпела качественные изменения: от доминирования инфекционных осложнений к прогрессированию резистентной лимфомы как основной причины летальности. Это указывает на то, что современные подходы успешно решили проблему токсичности, и дальнейшее улучшение исходов должно быть связано с оптимизацией противоопухолевой терапии.

Полученные данные позволяют сформулировать практические рекомендации для ведения пациентов с ВИЧ-ассоциированной ЛБ. Прежде всего, ВИЧ-статус не должен влиять на выбор протокола химиотерапии: пациентам показаны те же интенсивные режимы (R-DA-EPOCH, R-NXL-BFM 90, ЛБ-М-04), что и ВИЧ-негативным. Обязательным условием является оптимизация АРТ до начала лечения с предпочтением схем на основе ингибиторов интегразы и исключением усиленных ингибиторов протеазы из-за риска лекарственных взаимодействий. Лечение должно проводиться мультидисциплинарной командой в специализированных центрах, имеющих опыт ведения как агрессивных лимфом, так и ВИЧ-инфекции.

Несмотря на достигнутый прогресс, сохраняется ряд нерешенных вопросов: требуют изучения оптимальные дозы химиопрепаратов у пациентов с исходно низким CD4+, роль новых иммунотерапевтических подходов (биспецифические антитела, CAR-T-клетки) при рефрактерных формах, долгосрочные исходы и качество жизни излеченных пациентов, а также поиск генетических и иммунологических предикторов ответа на терапию.

Таким образом, современная лимфома Беркитта у ВИЧ-позитивного пациента должна рассматриваться как потенциально излечимое заболевание, крайне редко рецидивирующее при соблюдении всех вышеперечисленных рекомендаций. Достигнутые показатели двухлетней выживаемости (78,6%) сопоставимы с общей популяцией и приближаются к результатам ведущих международных центров. Полученные данные свидетельствуют о том, что при адекватном комплексном подходе



ВИЧ-инфекция не является препятствием для успешного лечения агрессивных лимфом, что обосновывает необходимость равного доступа к современным методам терапии для всех пациентов независимо от ВИЧ-статуса.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Moir S., Fauci A.S. B-cell responses to HIV infection. *Immunol Rev.* 2017;275(1):33–48.
2. Martinez-Maza O., et al. B-cell activation and lymphoma in patients with HIV. *Curr Opin Oncol.* 2002;14(5):528–532.
3. Xerri L., et al. Microenvironment and pathogenesis of classical Hodgkin lymphoma. *Haematologica.* 2008;93(10):1443–1448.
4. Schmitz R., et al. Burkitt lymphoma pathogenesis and therapeutic targets from structural and functional genomics. *Nature.* 2012;490(7418):116–120.
5. Carbone A., et al. The role of inflammation in the pathogenesis of HIV-associated lymphomas. *Adv Hematol.* 2012;2012:486958.
6. Dalla-Favera R., et al. Human c-myc onc gene is located on the region of chromosome 8 that is translocated in Burkitt lymphoma cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1982;79(24):7824–7827.
7. Hecht J.L., Aster J.C. Molecular biology of Burkitt's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2000;18(21):3707–3721.
8. Boxer L.M., Dang C.V. Translocations involving c-myc and c-myc function. *Oncogene.* 2001;20(40):5595–5610.
9. Dang C.V. MYC on the path to cancer. *Cell.* 2012;149(1):22–35.
10. Schmitz R., et al. Burkitt lymphoma pathogenesis and therapeutic targets from structural and functional genomics. *Nature.* 2012;490(7418):116–120.
11. Love C., et al. The genetic landscape of mutations in Burkitt lymphoma. *Nature Genetics.* 2012;44(12):1321–1325.
12. O'Connor G.T., et al. The chemotherapy of Burkitt's tumor. *Cancer Research.* 1965;25(7):979–986.
13. McMaster M.L., et al. Results of treatment with high-intensity, brief-duration chemotherapy in poor-prognosis non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology.* 1991;9(6):941–948.
14. Magrath I., et al. An effective therapy for both undifferentiated (including Burkitt's) lymphomas and lymphoblastic lymphomas in children and young adults. *Blood.* 1984;63(5):1102–1111.
15. Mead, G. M., et al. International evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study. *Annals of Oncology.* 2002;13(8):1264–1274.
16. Thomas D.A., et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2006;106(7):1569–1580.



Зверева Е.Л.✉, Тимофеенко Н.С., Ястремский Д.О., Шиманович А.В., Усс А.Л.
Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии,
Минск, Беларусь

Методология и дозиметрическая валидация тотального облучения костного мозга и лимфоидной ткани (TMLI) на радиотерапевтической системе Radixact X9

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: сбор материала, концепция и дизайн исследования, обработка данных, написание текста статьи, редактирование – Зверева Е.Л., Тимофеенко Н.С., Ястремский Д.О.; обработка данных – Шиманович А.В.; участие в написании статьи, критический пересмотр статьи в части значимого интеллектуального содержания, окончательное одобрение статьи – Усс А.Л.

Подана: 24.10.2025

Принята: 12.01.2026

Контакты: alenazvereva24@gmail.com

Резюме

Цель. Описать методику, провести сравнительную оценку дозиметрических параметров и профиля ранней токсичности тотального облучения костного мозга и лимфоидной ткани (TMLI), реализуемого на радиотерапевтической системе Radixact X9, в сравнении с мировыми данными TMLI и традиционным TBI у пациентов с гемобластозами в рамках миелоаблативного кондиционирования перед аутологичной и аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто- и алло-ТГСК).

Материалы и методы. Проанализированы данные 12 взрослых пациентов (6 мужчин, 6 женщин; возраст 23–64 года, медиана 39,5 года) с гемобластозами, получивших TMLI (СОД 12–15 Гр, РОД 1,5–2 Гр) на радиотерапевтической системе Radixact X9 в период с июня 2024 по июнь 2025 г. Все пациенты завершили кондиционирование и ТГСК. Методика включала двухэтапную КТ-симуляцию, расширенное оконтуривание критических структур и интенсивно-модулированную лучевую терапию (IMRT) с гиперфракционированием. Проведен дозиметрический анализ (покрытие планируемого объема облучения, соотношение доза – объем для мишеней и органов риска) и оценка ранней токсичности (≤ 100 дней) по шкале общих терминологических критериев нежелательных явлений CTCAE v5.0.

Результаты. Дозиметрические показатели: 1. Покрытие PTV составило 95,2% (V95%), соответствуя мировым стандартам TMLI (94,8–95,5%); 2. Средние дозы (D_{mean}) на критические органы были на 19–78% меньше, чем при TBI (максимальное снижение для хрусталиков – 78%, почек – 51%, кишечника – 36%). Клинические исходы: 1. Преобладала токсичность G1–2 (утомляемость – 100%, эзофагит – 33%, тошнота – 25%); 2. Отсутствие мукозита G3–4 (в сравнении с 40–60% при TBI) и тяжелых форм острой РТПХ (16,7% G1–2); 3. Приживление трансплантата – 100%.

Выводы. TMLI на радиотерапевтической системе Radixact X9 продемонстрировала значительные дозиметрические преимущества перед TBI, обеспечивая высокую конформность дозы и снижение дозовой нагрузки на критические органы. Ранние



результаты подтверждают хороший профиль безопасности с минимальной токсичностью и высокой эффективностью. Методика перспективна для пациентов, которым противопоказано традиционное ТБИ, включая пожилых и коморбидных пациентов. Для оценки долгосрочных исходов требуются дальнейшие проспективные исследования.

Ключевые слова: TMLI, TBI, ТГСК, IMRT, миелоаблативное кондиционирование, острая РТПХ

Zvereva E., Timofeenko N., Yastremskiy D., Shimanovich A., Uss A.
Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology,
Minsk, Belarus

Methodology and Dosimetric Validation of Total Marrow and Lymphoid Irradiation (TMLI) on the Radixact X9 Radiotherapy System

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: material collection, study concept and design, data processing, manuscript writing, editing – Zvereva E., Timofeenko N., Yastremskiy D.; data processing – Shimanovich A.; participation in the writing of the article, critical revision of the article in terms of significant intellectual content, final approval of the article – Uss A.

Submitted: 24.10.2025

Accepted: 12.01.2026

Contacts: alenazvereva24@gmail.com

Abstract

Purpose. To describe the methodology, perform a comparative assessment of dosimetric parameters, and evaluate the early toxicity profile of Total Marrow and Lymphoid Irradiation (TMLI) delivered using the Radixact X9 radiotherapy system, in comparison with global TMLI data and conventional Total Body Irradiation (TBI), for patients with hematologic malignancies undergoing myeloablative conditioning prior to autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT and allo-HSCT).

Materials and methods. Data from 12 adult patients (6 male, 6 female; age range 23–64 years, median 39.5 years) with hematologic malignancies who received Total Marrow and Lymphoid Irradiation (TMLI) (total dose 12–15 Gy, fraction dose 1.5–2 Gy) on the Radixact X9 radiotherapy system between June 2024 and June 2025 were analyzed. All patients completed the conditioning regimen and hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). The methodology comprised a two-phase CT simulation, extended contouring of critical structures, and hyperfractionated intensity-modulated radiation therapy (IMRT). Dosimetric analysis included assessment of planning target volume (PTV) coverage and dose-volume metrics for targets and organs at risk (OARs). Early toxicity (≤ 100 days post-transplant) was evaluated using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 5.0.

Results. Dosimetric Outcomes: 1. Target coverage (PTV V95%) was 95.2%, consistent with global TMLI standards (94.8–95.5%); 2. Mean doses (Dmean) to critical organs were 19–78% lower than with TBI (maximum reduction for lenses – 78%, kidneys – 51%,

intestines – 36%). Clinical Outcomes: 1. Predominant toxicity was Grade 1–2 (fatigue – 100%, esophagitis – 33%, nausea – 25%); 2. Absence of Grade 3–4 mucositis (compared to 40–60% with TBI) and severe forms of acute GVHD (16.7% G1–2); 3. Graft engraftment rate was 100%.

Conclusions. TMLI delivered on the Radixact X9 radiotherapy system demonstrated significant dosimetric advantages over TBI, providing high dose conformality and reduced dose burden to critical organs. Early results confirm a favorable safety profile with minimal toxicity and high efficacy. This technique is promising for patients contraindicated for conventional TBI, including elderly and comorbid patients. Further prospective studies are required to evaluate long-term outcomes.

Keywords: TMLI, TBI, HSCT, IMRT, myeloablative conditioning, acute GVHD

■ ВВЕДЕНИЕ

Тотальное облучение тела (TBI) остается компонентом миелоаблативного режима кондиционирования перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) при гемобластозах. Однако его неселективный характер обуславливает высокий риск токсичности, включая поражение висцеральных органов и слизистых оболочек, что ограничивает применение у пациентов с коморбидностью или пожилого возраста. Тотальное облучение костного мозга и лимфоидной ткани (TMLI), реализуемое с помощью лучевой терапии с модуляцией интенсивности пучка (IMRT), представляет собой таргетную альтернативу, направленную на селективное облучение гемопоэтической и лимфоидной ткани со снижением дозовой нагрузки на критические органы.

Несмотря на доказанное дозиметрическое превосходство TMLI над TBI в ретроспективных анализах (Wong et al., Haraldsson et al.), внедрение методики сопряжено с нерешенными методологическими проблемами. К ним относятся отсутствие стандартизированных протоколов иммобилизации протяженных мишеней, оптимизация режимов фракционирования и недостаток данных о ранней клинической безопасности, включая профиль токсичности, приживление трансплантата и частоту острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ).

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Описать методику, провести сравнительную оценку дозиметрических параметров и профиля ранней токсичности (по критериям СТСАЕ) тотального облучения костного мозга и лимфоидной ткани (TMLI), реализуемого на радиотерапевтической системе Radixact X9, в сравнении с мировыми данными TMLI и традиционным TBI у пациентов с гемобластозами в рамках миелоаблативного кондиционирования перед аутологичной и аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто- и алло-ТГСК).

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все пациенты, отобранные для этой процедуры, были обсуждены на многопрофильном консилиуме в тесном сотрудничестве с группой онкогематологов-трансплантологов. Возможность проведения TMLI у этих пациентов основывалась на возможности и готовности лежать на лечебном столе не менее 1,5 часа. Все пациенты



подписали информированное согласие перед процедурой лечения. Наш опыт лечения первых 12 взрослых пациентов (возраст >18 лет) был использован в этом отчете о практическом внедрении.

1. Симуляция

Симуляция начиналась после установки катетеров венозного доступа.

Иммобилизация тела пациента осуществлялась в положении супинации с помощью индексированного вакуумного матраса (Klarity Vacuum Bag, Klarity Medical & Equipment (GZ) Co., Ltd) от основания шеи до стоп. Руки располагались вдоль тела, плотно прижатые к боковой поверхности, пальцы вытянуты вместе. Ноги находились близко друг к другу, стопы приведены, утоплены в матрасе с формированием четкого отпечатка пяток и стоп, зафиксированы в данном положении. Иммобилизация головы выполнялась с помощью дополнительной индексной деки, индивидуально подобранного подголовника и трехточечной термопластической маски (Klarity Vacuum Bag, Klarity Medical & Equipment (GZ) Co., Ltd) (рис. 1).

На кожу и вакуумный матрас наносилась разметка (несмываемым маркером) и устанавливались рентгеноконтрастные метки. Три рентгеноконтрастных маркера размещались на уровне грудной клетки и в дальнейшем использовались в качестве лечебного изоцентра. Рентгеноконтрастными маркерами помечалась середина



Рис. 1. Пациент, располагающийся в вакуумном матрасе с фиксацией головы трехточечной термопластической маской с открытым лицом

Fig. 1. Patient positioned on a vacuum mattress with head immobilized using an open-face three-point thermoplastic mask

бедра как граница при совмещении планов. Еще один комплект рентгеноконтрастных маркеров (в количестве 3) размещался в области нижних конечностей и в дальнейшем использовался как второй лечебный изоцентр. Дополнительно маркировались проекции вертикального и горизонтального лазеров на голове, верхних и нижних конечностях, грудной клетке, тазу. Они использовались для коррекции позиционирования пациента на лечебном столе.

КТ-симуляция проводилась в положении последующего облучения с использованием плоской деки и иммобилизирующих устройств. Двухэтапное КТ-сканирование (Aquilion LB; Toshiba, Tokyo, Japan) (для пациентов свыше 110 см) выполнялось с шагом 3 мм. Первый этап (головой вперед): начало сканирования на 5 см выше макушки головы до коленных суставов, головой к гентри. Второй этап (ногами вперед): от стоп до крыльев подвздошных костей (перекрытие с первой частью 10–15 см для совмещения), ноги к гентри. Компьютерная томография выполнялась при нормальном спокойном дыхании.

Перекрытие зон сканирования было необходимо для корректного совмещения в системе планирования лучевой терапии (TPS).

2. Выделение объемов облучения

Оконтуривание выполнялось на рабочей станции MIM (MIM Maestro, USA). У всех пациентов выделялись следующие критические структуры: глаза, хрусталики (Planning Organ at Risk Volume – PRV), зрительные нервы (PRV), хиазма (PRV), головной мозг, ствол головного мозга, околушные и подчелюстные слюнные железы, полость рта, спинной мозг, нижняя челюсть, гортань, трахея, щитовидная железа, плечевые сплетения, пищевод, легкие, сердце, почки, молочные железы, печень, двенадцатиперстная кишка, мочевого пузыря, прямая кишка, кишечник, желудок, поджелудочная железа, матка, яичники, яички, предстательная железа и семенные пузырьки. Целевые объемы включали в себя: костный мозг (плоские и трубчатые кости, исключая верхнюю и нижнюю челюсть, скуловые кости, подъязычную кость), селезенку, основные группы лимфатических узлов (от угла нижней челюсти до пахово-бедренной области: шейные, надключичные и подключичные, подмышечные, медиастинальные, парааортальные и паракавазные, общие, наружные и внутренние подвздошные, пахово-бедренные лимфатические узлы).

Целевой объем облучения (CTV) у пациентов с лимфомами мог быть расширен за счет остаточной опухоли или зон исходного поражения. Точное определение границ клинического объема мишени осуществлялось на основании совмещения мультимодальных диагностических изображений (ПЭТ-КТ, КТ с контрастным усилением, МРТ).

Для формирования планируемого объема мишени (PTV) использовался универсальный отступ 5 мм (рис. 2).

3. Клиническое планирование

TMLI проводилось в гиперфракционированном режиме. Суммарная очаговая доза (СОД) составила 12–15 Гр при разовой очаговой дозе (РОД) 1,5–2 Гр, подводимой 2 раза в день с интервалом 5–6 часов.

Основными целями планирования было обеспечение покрытия предписанной дозой PTV не менее 95% при непревышении максимальной дозы 105%. В табл. 1 указаны требования к параметрам оптимизации плана для критических структур. Для PTV оценивалась гомогенность покрытия предписанной дозой и максимальная доза. Для органов риска оценивалось соответствие дозовой нагрузки поставленным

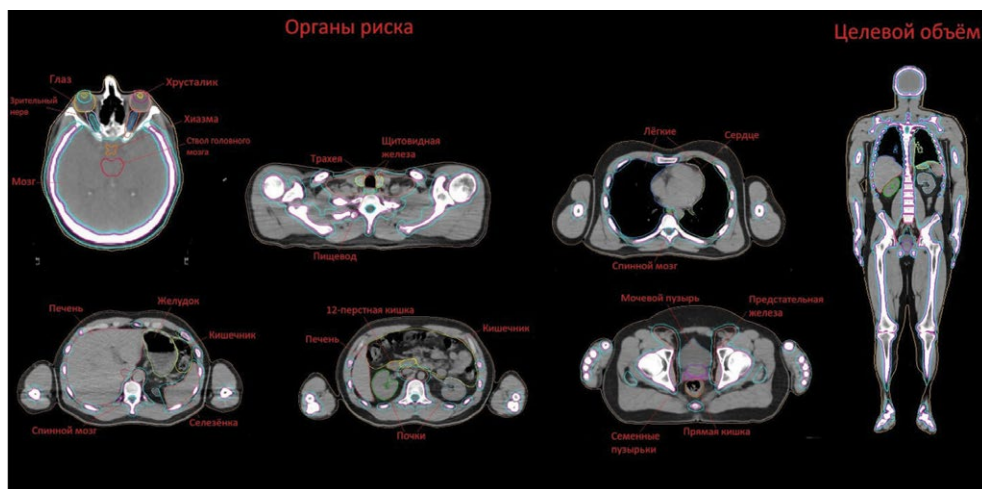


Рис. 2. На аксиальных срезах представлены органы риска, на фронтальных срезах – целевой объем (CTV – розовый цвет, PTV – голубой цвет)
Fig. 2. Axial slices show organs at risk (OARs). Frontal slices show the target volume (CTV – pink, PTV – light blue)

Таблица 1
Дозовые ограничения для критических структур при TMLI
Table 1
Dose constraints for organs at risk (OARs) in TMLI

Объем облучения		Заданные критерии	
PTV ₁₂		V _{95%} ≥95% D _{2%} ≤13,2 Гр	
Органы риска	Заданные критерии	Органы риска	Заданные критерии
Brain	V _{12Гр} ≤50% D _{mean} ≤8 Гр	Duodenum	V _{12Гр} ≤50% D _{mean} ≤9 Гр
Brainstem	V _{12Гр} ≤50% D _{mean} ≤8 Гр	GlnD_Submand_L,R	V _{12Гр} ≤90% D _{max} ≤12,5 Гр D _{mean} ≤12 Гр
Larynx	V _{12Гр} ≤50% D _{mean} ≤8 Гр	Heart	V _{12Гр} ≤50% D _{mean} ≤6 Гр
Eye L,R	V _{12Гр} ≤50% D _{mean} ≤6 Гр	Lens_L,R PRV3	V _{3Гр} ≤50% D _{mean} ≤2,5 Гр
OpticChiasm PRV3	V _{12Гр} ≤50% D _{mean} ≤8 Гр	Liver	V _{12Гр} ≤50% D _{mean} ≤7 Гр
OpticNrv L,R PRV3	V _{12Гр} ≤50% D _{mean} ≤8 Гр	Mandible	V _{12Гр} ≤50% D _{mean} ≤6 Гр
GlnD_Thyroid	V _{12Гр} ≤50% D _{mean} ≤10 Гр	Pancreas	V _{12Гр} ≤50% D _{mean} ≤9 Гр
Lungs R,L	V _{8,0Гр} ≤40% V _{6,0Гр} ≤99% D _{mean} ≤6 Гр	Parotid_L,R	V _{12Гр} ≤50% D _{mean} 8 Гр

Окончание таблицы 1

Органы риска	Заданные критерии	Органы риска	Заданные критерии
Esophagus	$V_{12\text{Гр}} \leq 80\%$ $D_{\text{mean}} \leq 11 \text{ Гр}$	Trachea	$V_{12\text{Гр}} \leq 50\%$ $D_{\text{mean}} \leq 9 \text{ Гр}$
Stomach	$V_{12\text{Гр}} \leq 50\%$ $D_{\text{mean}} \leq 8 \text{ Гр}$	BrachialPlex_L,R	$V_{12\text{Гр}} \leq 99\%$ $D_{\text{max}} 12,5 \text{ Гр}$
Kidney_L,R	$V_{12\text{Гр}} \leq 50\%$ $D_{\text{mean}} \leq 6 \text{ Гр}$	Testis_L,R	$V_{5\text{Гр}} \leq 50\%$ $D_{\text{mean}} \leq 3 \text{ Гр}$
Bladder	$V_{12\text{Гр}} \leq 50\%$ $D_{\text{mean}} \leq 8 \text{ Гр}$	Uterus	$D_{\text{mean}} \leq 9 \text{ Гр}$
Rectum	$V_{12\text{Гр}} \leq 50\%$ $D_{\text{mean}} \leq 8 \text{ Гр}$	Ovaries	$D_{\text{mean}} \leq 8 \text{ Гр}$
Bowel_Bag	$V_{12\text{Гр}} \leq 50\%$ $D_{\text{mean}} \leq 8 \text{ Гр}$	Prostate	$D_{\text{mean}} \leq 9 \text{ Гр}$
CaudaEquina	$V_{12\text{Гр}} \leq 99\%$ $D_{\text{max}} \leq 12,5 \text{ Гр}$	Cavity_Oral	$D_{\text{mean}} \leq 3 \text{ Гр}$
Spinal cord	$V_{12\text{Гр}} \leq 99\%$ $D_{\text{max}} \leq 12,5 \text{ Гр}$	Seminal_Ves	$D_{\text{mean}} \leq 9 \text{ Гр}$

в плане оптимизации целям (особенно для органов риска с высоким приоритетом). Обязательный визуальный контроль дозового распределения проводился врачами – радиационными онкологами.

Лечебный план рассчитывался медицинскими физиками в системе планирования AccuRay Precision (AccuRay Incorporated, USA). Основная задача планирования заключалась в выборе таких параметров и использовании таких функций планирующей системы, комбинация которых приведет к созданию дозового распределения, максимально соответствующего заданным критериям с обеспечением минимально возможной дозовой нагрузки на прилежащие к целевому объему органы и ткани (рис. 3, 4).

4. Проведение процедур облучения

Лечение проводилось на радиотерапевтической системе Radixact X9 дважды в день, с перерывом между сеансами 5–6 часов, в течение 3–5 дней.

Пациент укладывался на лечебном столе с применением индивидуальной иммобилизации в положении головой вперед. Маркеры, имеющиеся на теле и вакуумном матрасе, использовались для корректного позиционирования пациента при совмещении с лазерной системой аппарата Radixact X9. Лечебный стол выставлялся в референсные точки. Выбиралась область сканирования для верификации позиционирования (KV-СТ либо MV-СТ, предпочтение отдавалось киловольтным изображениям по причине высокой скорости и хорошего разрешения мягких тканей) от теменной кости до уровня седалищных костей. После проведения сканирования производилась коррекция позиционирования пациента. В случае существенных отклонений после коррекции позиционирования выполнялось повторное сканирование. Визуальный и голосовой контроль осуществлялся в процессе всего сеанса лечения.

По завершении 1-го этапа лечения пациент ротировался на лечебном столе вместе с системой иммобилизации в положение ногами вперед. Маркеры, имеющиеся

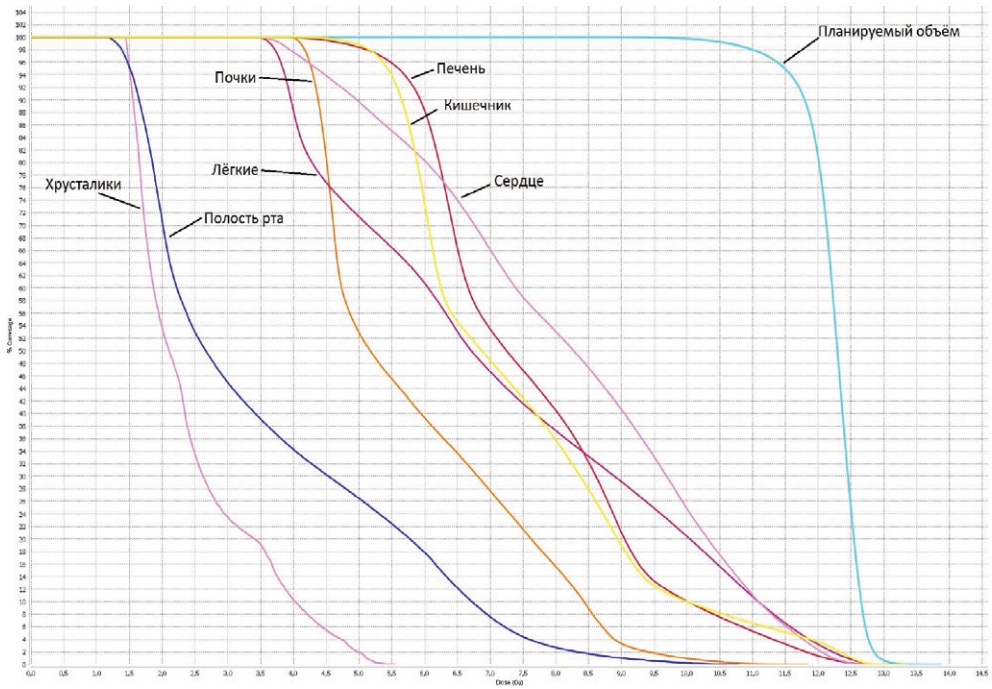


Рис. 3. Гистограмма доза – объем при TMLI основных критических структур
Fig. 3. Dose-volume histogram (DVH) for critical structures in TMLI



Рис. 4. Распределение дозы при TMLI. Синим цветом обозначена 50% изодоза, зеленым – 80% изодоза, оранжевым – 95% изодоза
Fig. 4. Dose distribution for TMLI. Blue indicates the 50% isodose, green the 80% isodose and orange the 95% isodose

на теле и вакуумном матрасе в нижней его части, также использовались для корректного позиционирования пациента при совмещении с лазерной системой. Далее проводились процедуры, описанные выше.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Дозиметрический анализ

Средние дозы (D_{mean}) на все выделенные критические органы соответствовали установленным ограничениям и находились в диапазонах, опубликованных Wong/Haraldsson et al. (табл. 2).

Гомогенность покрытия PTV ($V95\% = 95,2\%$) соответствовала мировым показателям TMLI (94,8–95,5%).

По сравнению с историческими данными TBI (Wong et al.), метод TMLI обеспечил статистически значимое снижение D_{mean} на критические органы в диапазоне от 19 до 78%: максимальное снижение отмечено на хрусталики (PRV) (–78%; 2,5 Гр по сравнению с 11,3 Гр), полость рта (–66%; 4,0 Гр по сравнению с 11,8 Гр), почки (–51%; 6,0 Гр по сравнению с 12,2 Гр). Клинически значимое снижение: кишечник (–36%), печень (–38%), сердце (–38%), прямая кишка (–46%). Для органов, не имеющих сравнения с TBI (ствол мозга, репродуктивные органы), достигнуты целевые значения оптимизации.

Клинические исходы ($n=12$, ранний период, ≤ 100 дней) представлены в табл. 3.

Таблица 2
Сравнительный анализ дозовой нагрузки (D_{mean} , Gy)
Table 2
Comparative analysis of dose exposure (D_{mean} , Gy)

Орган/структура	TMLI ГУ «МНПЦХТиГ»	TMLI (Wong/Haraldsson)	TBI (Wong et al.)	Δ vs TBI, %
PTV (покрытие)	95,2%	94,8–95,5%	–	–
Головной мозг	8,9	9,1–9,4	12,0	–26
Ствол головного мозга	8,6	8,5–8,8	–	–
Гортань	7,8	7,5–8	–	–
Глаза	5,9	5,7–6,2	11,3	–48
Хрусталики (PRV5)	2,5	2,3–2,6	11,3	–78
Легкие	7,2	6,9–7,5	8,9	–19
Почки	6,0	5,8–6,3	12,2	–51
Молочные железы	7,8	7,6–8,1	–	–
Желудок	6,9	6,7–7,0	12,2	–43
Матка	6,4	6,2–6,8	–	–
Мочевой пузырь	8,5	8,3–8,7	12,4	–31
Прямая кишка	6,8	6,5–7,1	12,6	–46
Кишечник	8,0	7,8–8,3	12,5	–36
Полость рта	4,0	3,8–4,5	11,8	–66
Сердце	7,5	7,3–7,8	12,1	–38
Печень	7,6	7,4–7,9	12,3	–38
Околоушные слюнные железы	8,2	8,0–8,5	–	–



Таблица 3
Сводка клинических исходов
Table 3
Summary of Clinical Outcomes

Параметр	Показатели (n=12)
Утомляемость (G1–2)	100%
Эзофагит (G1–2)	33%
Тошнота/рвота (G1–2)	25%
Мукозит (G1–2)	8%
Острая РТПХ	16,7%
Приживление	100%

Все нежелательные явления ограничивались степенью G1–2: утомляемость – 100% (12/12), эзофагит – 33% (4/12), тошнота/рвота – 25% (3/12), мукозит – 8% (1/12). Отсутствие мукозита степени G3–4 (по сравнению с 40–60% при TBI).

Острая РТПХ зарегистрирована у 16,7% (2/12). Манифестация: кожная форма (G1–2) на +39 сут. (1 пациент); комбинированное поражение (кожа G1 + кишечник G2) на +82 сут. (1 пациент). Тяжелые формы (G3–4) отсутствовали. Приживление трансплантата составило 100%. Негематологической токсичности не выявлено (печень, почки, легкие).

■ ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Настоящее исследование подтверждает, что методика тотального облучения костного мозга и лимфоидной ткани (TMLI) с использованием спиральной томотерапии является технически выполнимой, эффективной и клинически безопасной альтернативой традиционному тотальному облучению тела (TBI) в рамках миелоаблативного кондиционирования перед ТГСК у пациентов с гемобластомами.

Ключевые преимущества методики:

1. Высокая дозиметрическая точность: методика обеспечивает превосходное конформное покрытие мишени (V95% >95%) при строгом соблюдении дозовых ограничений на критические органы, полностью соответствуя мировым стандартам TMLI. Значительное уменьшение средней дозы (на 19–78%) на большинство критических органов по сравнению с TBI является основой для снижения токсичности.
2. Улучшенный профиль ранней безопасности: отсутствие токсичности степени 3–4 (особенно тяжелого мукозита), 100% приживление трансплантата, низкая частота и умеренная степень тяжести острой РТПХ, отсутствие ранней негематологической токсичности подтверждают хорошую переносимость.
3. Технические инновации: двухэтапная КТ-симуляция с перекрытием зон для точного моделирования протяженного объема, расширенное оконтуривание с применением концепции PRV (Planning Organ at Risk Volume) для радиочувствительных структур (хрусталики, зрительные нервы, хиазма), гиперфракционированный режим облучения (потенциально способствующий репарации ДНК в нормальных тканях).
4. Потенциальные долгосрочные преимущества и расширение показаний: уменьшение дозы на критические органы (хрусталики – риск катаракты; почки – нефропатия; гонады – сохранение фертильности) теоретически уменьшает риск

поздних осложнений. Это открывает перспективы для применения интенсивного кондиционирования у пациентов старшего возраста (>60 лет) или с коморбидной патологией (ХБП, ХОБЛ, ХСН), для которых ТВИ противопоказано.

Несмотря на многообещающие результаты, интерпретация данных имеет ограничения: проспективный характер анализа; малая выборка пациентов (n=12); отсутствие длительного наблюдения для оценки отдаленной токсичности, выживаемости и частоты рецидивов; техническая сложность и трудоемкость процесса оконтуривания большого количества анатомических структур.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

TMLI на радиотерапевтической системе RadixaCT X9 представляет собой перспективный метод кондиционирования, демонстрирующий значительные дозиметрические преимущества перед ТВИ и благоприятный профиль ранней безопасности у пациентов с гемобластомами. Для подтверждения долгосрочных преимуществ и оценки влияния на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования необходимы дальнейшие проспективные исследования с большей когортой пациентов и длительным наблюдением.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wong J.Y.C., Liu A., Schultheiss T., 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):306–315.
2. Haraldsson A., Wichert S., Engström P.E., et al. Implementing safe and robust total marrow irradiation using helical tomotherapy – a practical guide. *Phys Med.* 2019;60:162–167.
3. Dogliotti I., Levis M., Martin A., et al. Maintain Efficacy and Spare Toxicity: Traditional and New Radiation-Based Conditioning Regimens in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Cancers.* 2024;16(5):865. <https://doi.org/10.3390/cancers16050865>
4. Stein A., Palmer J., Tsai N.-C., et al. Phase I trial of total marrow and lymphoid irradiation transplantation in patients with relapsed/refractory acute leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(4):618–624.
5. Springer A., Hammer J., Winkler E., et al. Total Body Irradiation with Volumetric Modulated Arc Therapy: Dosimetric Data and First Clinical Experience. *Radiat. Oncol.* 2016;11:46.
6. Giebel S., Miszczyk L., Slosarek K., 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.
7. Wong J.Y.C., Filippi A.R., Scorsetti M., et al. Total Marrow and Total Lymphoid Irradiation in Bone Marrow Transplantation for Acute Leukaemia. *Lancet Oncol.* 2020 Oct;21(10):e477–e487.
8. Shinde A., Yang D., Frankel P., 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
9. Stein A., Tsai N.-C., Palmer J., 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).
10. Wong J.Y.C., Tsai N.-C., Han C., 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.* 2020;108(3):S155.
11. Hui S., Brunstein C., Takahashi Y., 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
12. Wong J.Y.C., Filippi A.R., Scorsetti M., et al. 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
13. Sun R., Cuenca X., Itti R., 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
14. Sarradin V., Simon L., Huynh A., et al. 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



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.12.1.006>



Мамедов Э.А.^{1,2}✉, Кумукова И.Б.²⁻⁴, Сажин А.В.^{1,2}

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

² Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

³ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Д. Рогачева, Москва, Россия

⁴ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Коррекция анемии без трансфузий эритроцитсодержащих компонентов донорской крови у пациентов с колоректальным раком

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Мамедов Э.А.; концепция и дизайн исследования, редактирование, обработка, написание текста – Кумукова И.Б.; концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, написание текста – Сажин А.В.

Подана: 04.12.2025

Принята: 12.01.2026

Контакты: eltun.m@mail.ru

Резюме

Введение. Трансфузии эритроцитсодержащих компонентов широко применяются как в комплексе многокомпонентной терапии у пациентов с кровотечением, так и у пациентов с хроническими анемиями в периоперационном периоде. Несмотря на то что трансфузии эритроцитсодержащих компонентов быстро и эффективно повышают уровень гемоглобина, возможны потенциальные осложнения.

Цель. Проанализировать результаты коррекции анемии без трансфузий донорских эритроцитов у пациентов с колоректальным раком с 2022 по 2025 г. на базе ГБУЗ «ММКЦ "Коммунарка" ДЗМ».

Материалы и методы. В статье выполнен анализ результатов лечения пациентов с колоректальным раком и с анемией, которые были оперированы в плановом порядке в ГБУЗ «ММКЦ "Коммунарка" ДЗМ» в период с 01.01.2022 по 01.07.2025. В контрольную группу включены 112 пациентов, получавших трансфузии эритроцитсодержащих компонентов донорской крови (ТЭСК), в группу сравнения включены 129 пациентов, не получавших трансфузии (без ТЭСК). Результаты оценивались в динамике с 2022 по 2025 г. по числу пациентов, длительности госпитализации, количеству часов в отделении реанимации и интенсивной терапии, а также по частоте послеоперационных осложнений в абсолютных числах и процентном соотношении.

Результаты. В исследование включен 241 пациент. В динамике уменьшалось количество пациентов, которым проводилась трансфузионная терапия, и было больше пациентов, в лечении которых использовались препараты железа. Количество пациентов, которым проводились трансфузии с 2022 по 2025 г., уменьшилось на 79,9%. Длительность госпитализации у пациентов в группе без ТЭСК была статистически

значимо меньше ($p < 0,001$), как и количество часов лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии ($p = 0,035$). Количество послеоперационных осложнений у пациентов в исследуемых группах также уменьшалось, однако в группе ТЭСК было статистически значимо больше осложнений ($p < 0,001$).

Заключение. Коррекция анемии без трансфузий донорских эритроцитов является безопасной и способствует уменьшению общего числа трансфузий эритроцитсодержащих компонентов, уменьшению длительности госпитализации и количества часов в отделении реанимации и интенсивной терапии, а также снижению частоты возникновения послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: анемия, трансфузия эритроцитсодержащих компонентов, гемоглобин, осложнения, трансфузионная тактика, трансфузионная стратегия

Mamedov E.^{1,2}, Kumukova I.²⁻⁴, Sazhin A.^{1,2}

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka" of Moscow Department of Healthcare, Moscow, Russia

³ Dmitry Rogachev Federal Scientific and Clinical Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

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

Correction of Anemia without Transfusion of Red Blood Cell-Containing Components in Patients with Colorectal Cancer

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of research, editing, collecting material, processing, writing text – Mamedov E.; the concept and design of research, editing – Kumukova I., Sazhin A.

Submitted: 04.12.2025

Accepted: 12.01.2026

Contacts: eltun.m@mail.ru

Abstract

Introduction. Red blood cell (RBC) transfusions are widely used both as a part of multicomponent therapy in patients with bleeding and also in patients with chronic anemia in the perioperative period. Although RBC transfusions quickly and effectively increase hemoglobin levels, potential complications are possible.

Purpose. Analyzing the results of correction of anemia without red blood cell transfusions in patients with colorectal cancer from 2022 to 2025 at the Moscow State "The Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka".

Materials and methods. The article analyzes the results of treatment and correction of anemia without red blood cell transfusions in patients with colorectal cancer and anemia who were operated on as planned at the "Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka" of Moscow Department of Healthcare" from January 1, 2022, to July 1, 2025. The control group included 112 patients who received red blood cell transfusions, while the comparison group included 129 patients who did not receive transfusions.



The results were assessed dynamically from 2022 to 2025 based on the number of patients, length of hospital stay, the length of intensive care unit (ICU) stay, as well as the frequency of postoperative complications in absolute numbers and percentages.

Results. The study included 241 patients. The number of patients receiving transfusion therapy decreased dynamically, while the number of patients with iron treatment increased. The number of patients who received transfusions from 2022 to 2025 decreased by 79.9%. The length of hospital stay for patients in the comparison group was statistically significantly shorter ($p < 0.001$), as was the length of ICU stay ($p = 0.035$). The number of postoperative complications in patients in the study groups also decreased. However, the control group had a statistically significantly higher rate of complications ($p < 0.001$).

Conclusion. Correction of anemia without red blood cell transfusions is safe and contribute to a shorter hospital stays, shorter ICU stay, and a lower incidence of postoperative complications.

Keywords: anemia, red blood cell transfusions, hemoglobin, complications, transfusion tactics, transfusion strategy

■ ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования (ЗНО) желудочно-кишечного тракта сегодня остаются актуальной проблемой. В 2022 г. выявлено 19,976 миллиона случаев ЗНО, из которых 1,926 миллиона – это пациенты с колоректальным раком (КРР) [1].

Одним из самых распространенных осложнений у пациентов с КРР является анемия. Распространенность анемии у пациентов данной группы высокая: по результатам систематического обзора и метаанализа, частота железодефицитной анемии (ЖДА) составляет от 18 до 61% [2]. По результатам исследований, частота анемии может превышать 70% [3].

Несмотря на то что на сегодня известна и доступна возможность этиотропного лечения ЖДА, с целью скорейшего оперативного лечения в рамках предоперационной подготовки пациентам проводится коррекция анемии путем трансфузий эритроцитсодержащих компонентов (ТЭСК). Эффективность и безопасность такого подхода остается вопросом дискуссии.

Негативное влияние ТЭСК на частоту послеоперационных осложнений у пациентов с КРР описывается в исследованиях [4–7]. В 2016 г. проведено исследование, оценивавшее у гемодинамически стабильных пациентов влияние рестриктивной трансфузионной тактики (ТЭСК при $Hb < 70$ г/л) по сравнению с либеральной тактикой (ТЭСК при Hb от 70 до 100 г/л) [4]. Не было выявлено статистически значимых различий в частоте несостоятельности анастомозов, общего числа хирургических и инфекционных осложнений. Однако либеральная трансфузионная тактика была связана с большей частотой инфекционных осложнений в области хирургического вмешательства ($p = 0,01$) [4]. В 2019 г. в исследовании, проведенном в Китае, продемонстрировано, что ТЭСК является предиктором инфекционных, легочных, сердечных, хирургических осложнений и повторных оперативных вмешательств [6].

Применение менеджмента крови пациента способствовало уменьшению количества трансфузий у пациентов с раком желудка с 39,1 до 27%. Наряду с трансфузиями,

снизилась частота послеоперационных осложнений, сократилась продолжительность госпитализации [8].

Seon Hui Shin и соавт. после внедрения менеджмента крови у пациентов с КРР продемонстрировали улучшение результатов лечения за счет сокращения длительности госпитализации и снижения частоты несостоятельности анастомозов [9].

В 2023 г. в США провели анализ эффективности рестриктивной трансфузионной тактики у пациентов с раком пищевода [10]. Было обнаружено, что ограничительная стратегия переливания снижает частоту ТЭСК, улучшает результаты лечения и уменьшает число осложнений.

Процесс безопасного и эффективного перехода на рестриктивную трансфузионную тактику активно развивается. Ученые из Великобритании, сравнивая либеральную и рестриктивную трансфузионные тактики, отмечают уменьшение количества трансфузий, послеоперационных осложнений и длительности госпитализации [11].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

В рамках исследования с 2023 по 2025 г. в ММКЦ «Коммунарка» коррекция анемии у пациентов с КРР проводилась преимущественно без трансфузий донорских эритроцитов. Цель данного исследования – оценить результаты лечения, а также проанализировать частоту послеоперационных осложнений, длительность госпитализации и количество часов в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) у пациентов с КРР и анемией.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование является ретроспективным анализом данных за период с 01.01.2022 по 01.07.2025, собранных в ММКЦ «Коммунарка», который является базой кафедры факультетской хирургии № 1 Института хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова. В исследование были включены пациенты с анемией средней и тяжелой степени тяжести, госпитализированные в плановом порядке для оперативного вмешательства по поводу КРР. Всего в исследование включен 241 пациент: 112 пациентов получали ТЭСК для коррекции анемии (ТЭСК), 129 пациентов получали терапию препаратами железа или не получали антианемическую терапию (без ТЭСК).

В исследование включены только пациенты с верифицированным КРР, перенесшие плановое оперативное вмешательство, с анемией средней и тяжелой степени тяжести, течение периоперационного периода у которых не было осложнено кровотечением. Критерии включения: возраст 18–89 лет, ASA I–III, ECOG 0–1, стадия cT1–T4b, анемия средней или тяжелой степени тяжести. Исключены из исследования: пациенты, оперированные в экстренном порядке; пациенты, течение периоперационного периода которых сопровождалось кровотечением; пациенты, у которых не удалось отследить поздний послеоперационный период (до 90 дней).

Проведена оценка количества пациентов в каждой из групп за 2022–2025 гг. Проанализированы количество стационарных койко-дней, количество часов, проведенных в ОРИТ, и общее число осложнений в обеих группах за 2022–2025 гг. Были проанализированы интраабдоминальные, экстраабдоминальные и раневые осложнения. Результаты отражены в виде таблиц и графических рисунков.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.8.11 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались



на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова – Смирнова.

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение 2 групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни. Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). Сравнение 2 групп по количественному показателю, распределение которого в каждой из групп соответствовало нормальному, при неравных дисперсиях выполнялось с помощью t-критерия Уэлча.

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей рассчитывалось отношение шансов с 95% доверительным интервалом (ОШ; 95% ДИ). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия «хи-квадрат Пирсона». Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В период с 01.01.2022 по 01.07.2025 на базе кафедры факультетской хирургии № 1 Института хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова в отделении абдоминальной онкологии ММКЦ «Коммунарка» проведены оперативные вмешательства 241 пациенту с КРР и анемией. На рис. 1 отражены данные о количестве пациентов в каждой из групп с 2022 по 2025 г.

В 2022 г. всем пациентам проводилась ТЭСК (n=43). В 2023 г. количество пациентов, не получавших ТЭСК, значительно увеличилось (n=64) и было больше, чем количество пациентов, получавших ТЭСК (n=45). В 2024 и 2025 гг. мы видим уменьшение числа пациентов в обеих группах, однако количество пациентов в группе без ТЭСК превышает количество пациентов в группе ТЭСК (см. рис. 1). За первое полугодие 2025 г. лишь 9 пациентам проведена коррекция анемии в периоперационном периоде путем ТЭСК.

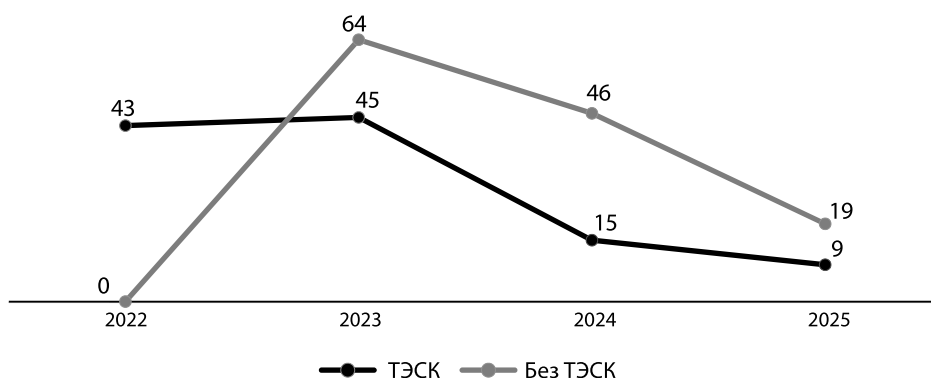


Рис. 1. Количество пациентов в исследуемых группах за 2022–2025 гг.
Fig. 1. Number of patients in study groups for 2022–2025 years

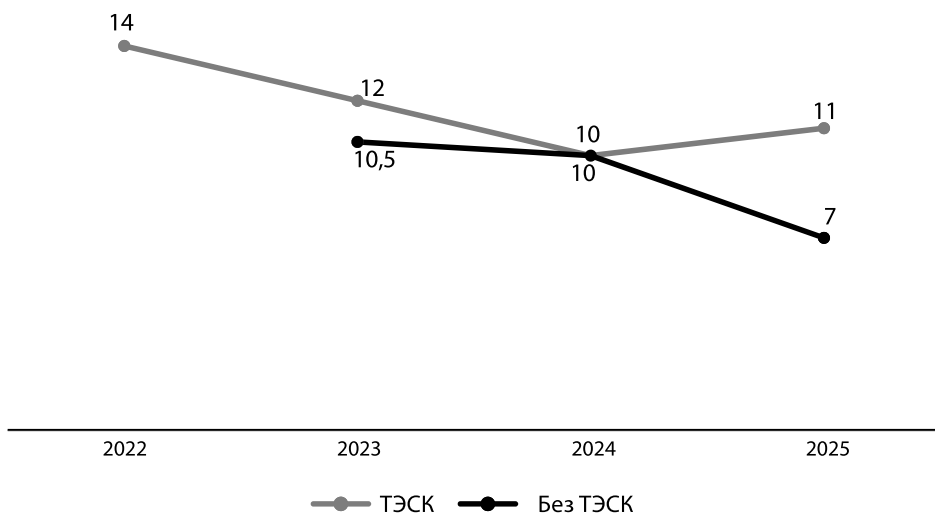


Рис. 2. Медиана стационарных койко-дней за 2022–2025 гг.
Fig. 2. Median of the length of hospital stay for 2022–2025 years

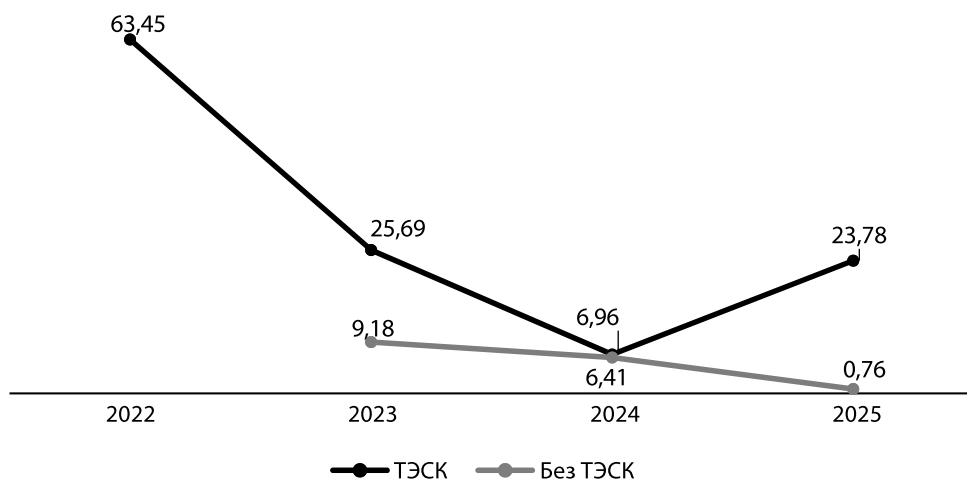


Рис. 3. Среднее значение длительности лечения в ОРИТ в часах у пациентов в исследуемых группах за 2022–2025 гг.
Fig. 3. Average length of ICU stay in hours for patients in the study groups for 2022–2025 years

Таблица 1
Анализ длительности госпитализации в исследуемых группах
Table 1
Analysis of length of hospital stay in study groups

Группы пациентов	Длительность госпитализации, дни			p
	Me	Q ₁ –Q ₃	n	
Без ТЭСК	10	8–14	129	<0,001
ТЭСК	12	10–17	112	



В 2022 г. медиана длительности госпитализации в группе ТЭСК составила 14 дней, в 2023 г. – 12 дней, в 2024 г. – 10 дней и в 2025 г. – 11 дней. Пациенты, которым коррекция анемии проводилась без ТЭСК, были госпитализированы в 2023 г. на 10,5 дня, в 2024 г. – на 10 дней и в 2025 г. – на 7 дней (рис. 2). Таким образом, мы видим уменьшение количества койко-дней в группе без ТЭСК (табл. 1).

При проведении сравнительного анализа длительности госпитализации в исследуемых группах были установлены статистически значимые различия: в группе ТЭСК длительность госпитализации была больше ($p < 0,001$).

В 2022 г., когда всем пациентам коррекция анемии проводилась путем ТЭСК, среднее количество часов в ОРИТ составляло 63,45. По мере применения коррекции анемии без трансфузий донорских эритроцитов количество часов в ОРИТ уменьшилось в группе ТЭСК, а в группе без ТЭСК составляло не более 10 часов за весь период наблюдения (рис. 3, табл. 2).

Выявлены статистически значимые различия в длительности лечения пациентов в условиях ОРИТ: пациенты в группе ТЭСК дольше получали лечение в реанимационных отделениях, чем пациенты в группе без ТЭСК ($p = 0,035$).

В процессе включения коррекции анемии без ТЭСК в алгоритм лечения с 2023 г. обращает на себя внимание факт уменьшения количества пациентов с послеоперационными осложнениями (рис. 4). За 2022 г. таких пациентов было 15, за 2023 г. – 31 пациент, за 2024 г. – 15 пациентов и за первое полугодие 2025 г. – 4 пациента.

Таблица 2
Анализ длительности лечения пациентов в ОРИТ в исследуемых группах
Table 2
Analysis of the length of ICU stay in the study groups

Группы пациентов	Длительность лечения в ОРИТ, часы			p
	M±SD	95% ДИ	n	
Без ТЭСК	6,95±17,68	3,87–10,03	129	0,035
ТЭСК	48,36±204,64	10,04–86,67	112	

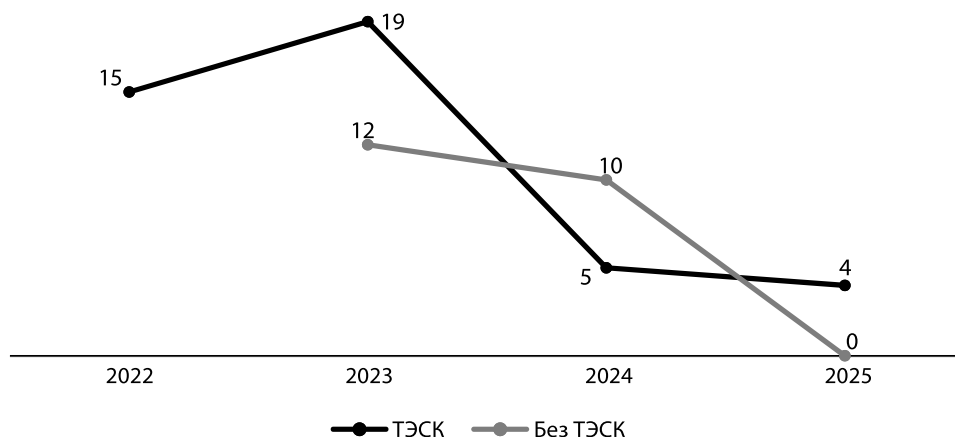


Рис. 4. Количество пациентов, перенесших осложнения, в исследуемых группах за 2022–2025 гг.
Fig. 4. Number of patients who experienced complications in the study groups for 2022–2025

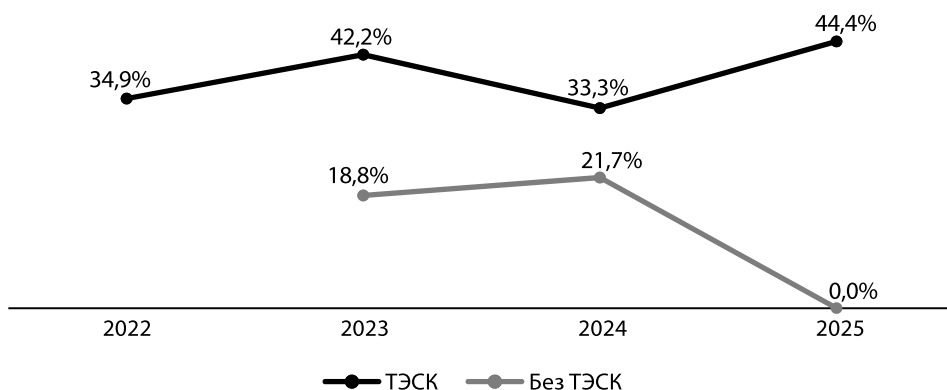


Рис. 5. Процентное соотношение пациентов, перенесших осложнения, в исследуемых группах за 2022–2025 гг.

Fig. 5. Percentage of patients who experienced complications in study groups for 2022–2025

Таблица 3

Анализ частоты послеоперационных осложнений в исследуемых группах

Table 3

Analysis of the frequency of postoperative complications in the study groups

Послеоперационные осложнения	Группа пациентов		p
	Без ТЭСК	ТЭСК	
Да	22 (17,1%)	43 (38,4%)	<0,001
Нет	107 (82,9%)	69 (61,6%)	

Оценивая частоту послеоперационных осложнений в процентном соотношении, отметим, что в группе без ТЭСК частота осложнений составила 18,8% за 2023 г. и 21,7% за 2024 г., тогда как в группе ТЭСК данный показатель всегда был больше 33%: за 2022 г. – 34,9%, за 2023 г. – 42,2%, за 2024 г. – 33,3% и за 2024 г. – 44,4%. В 2025 г. в группе без ТЭСК не было осложнений: были проанализированы первые 6 месяцев (рис. 5, табл. 3).

В ходе сравнительного анализа общего числа осложнений за весь период между исследуемыми группами были выявлены статистически значимые различия: вероятность возникновения послеоперационных осложнений в группе ТЭСК была выше в 3,031 раза по сравнению с группой без ТЭСК ($p < 0,001$).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Коррекция анемии у пациентов онкологического профиля в периоперационном периоде является сложной и серьезной проблемой, так как анемия – предиктор ближайших и отдаленных неблагоприятных последствий.

В 2023 г. в Корее было проведено исследование, оценивавшее влияние рестриктивной трансфузионной тактики на частоту инфекционных осложнений и длительность госпитализации у пациентов с КРР. Согласно результатам исследования, ограничительной трансфузионной терапии достаточно для достижения благоприятных результатов операции по сравнению с либеральной тактикой [12].



В 2011 г. в обновленном метаанализе исследовали влияние ТЭСК на рецидив КРР [13]. В однофакторном анализе обнаружена корреляция между ТЭСК и рецидивами, однако авторы указывают на необходимость дальнейших исследований.

В данном исследовании количество пациентов, получавших ТЭСК для коррекции анемии в периоперационном периоде, уменьшилось с 2022 по 2025 г. на 79,9% (с 43 пациентов до 9). Количество пациентов, получавших медикаментозную антианемическую терапию в 2023 г., составило 64, в 2024 г. – 46 и в первом полугодии 2025 г. – 19.

Наибольшее значение имело не только уменьшение числа трансфузий, но и частота послеоперационных осложнений, а также длительность госпитализации и лечения в ОРИТ.

Медиана длительности госпитализации за 2022 г. составила 14 дней. С 2023 г. на фоне коррекции анемии без трансфузий донорских эритроцитов медиана в группе ТЭСК составила 12 дней, а в 2024 г. – 10 дней. Несмотря на положительную тенденцию к снижению анализируемого показателя, в 2025 г. медианное значение койко-дней составило 11. В группе без ТЭСК с 2023 г. медиана количества койко-дней составила 10,5, в 2024 г. – 10 дней, а в 2025 г. – 7 дней. Коррекция анемии без ТЭСК способствует уменьшению количества койко-дней.

Большое значение имеет количество часов в ОРИТ: данный показатель определяет тяжесть состояния пациента в раннем послеоперационном периоде. В 2022 г. среднее значение количества часов в ОРИТ у пациентов в группе ТЭСК составило 63,45. На фоне ограничительной стратегии переливания крови в 2023 г. показатель составил 25,69 часа и 6,96 часа в 2024 г. В первом полугодии 2025 г. пациенты в группе ТЭСК проходили лечение в ОРИТ в среднем 23,78 часа. Пациенты в группе без ТЭСК в 2023 г. в среднем получали лечение в ОРИТ 9,18 часа, а в 2024 г. – 6,41 часа. В первом полугодии пациенты группы без ТЭСК были госпитализированы в ОРИТ на 0,76 часа.

Общее число осложнений с каждым годом уменьшалось: в 2022 г. в группе ТЭСК было 15 осложнений, в 2023 г. – 19 осложнений, в 2024 г. – 5 осложнений и в 2025 г. – 4 осложнения. В группе без ТЭСК в 2023 г. было 12 осложнений, в 2024 г. – 10 осложнений, в 2025 г. осложнений не было.

Однако вышеуказанные показатели даны в абсолютных значениях. В процентном соотношении доля осложнений в группе без ТЭСК составила в 2023 г. 18,8% и 21,7% в 2024 г. В группе ТЭСК за 2022 г. она составила 34,9%, за 2023 г. – 42,2%, за 2024 г. – 33,3% и за 2024 г. – 44,4%.

Помимо описательной статистики с 2022 по 2025 г., был выполнен статистический анализ в исследуемых группах. В группе без ТЭСК статистически значимо меньше была длительность госпитализации ($p < 0,001$), количество часов в ОРИТ ($p = 0,011$) и количество осложнений ($p < 0,001$).

При выборе между рестриктивной и либеральной трансфузионными тактиками большое значение имеет менеджмент крови пациента [14]. В 2012 г. он был опубликован Национальным правительственным агентством Австралии по управлению кровью (National Blood Authority). Состоящий из 6 модулей и отражающий современные подходы в трансфузионной терапии, менеджмент крови пациента завоевал признание ученых и врачей по всему миру. На сегодня рестриктивная трансфузионная тактика у пациентов онкологического профиля с хроническими анемиями активно внедряется в клиническую практику и получает положительные отзывы.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном исследовании коррекция анемии без ТЭСК способствовала уменьшению количества трансфузий, частоты послеоперационных осложнений, длительности госпитализации и количества часов в ОРИТ.

Сегодня существуют комбинации медикаментозной коррекции анемии у пациентов с КРР: препараты железа, эритропоэз-стимулирующие агенты, перспективные направления (ингибиторы гепсидина, активаторы эритропоэтиновых рецепторов) [15]. Рекомендовано проведение исследований, сравнивающих медикаментозную антианемическую коррекцию и ТЭСК.

Для получения более развернутых данных с высокой степенью доказательности и низким индексом гетерогенности требуется проведение дальнейших исследований.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. International agency for research on cancer. World Health Organization 2022. Available at: https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group_populations=0
2. Wilson MJ, van Haaren M, Harlaar JJ, et al. Long-term prognostic value of preoperative anemia in patients with colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol.* 2017;26(1):96–104. doi:10.1016/j.suronc.2017.01.005
3. Edna TH, Karlsen V, Jullumstro E, et al. Prevalence of anaemia at diagnosis of colorectal cancer: assessment of associated risk factors. *Hepatogastroenterology.* 2012;59(115):713–716. doi:10.5754/hge11479
4. Ozben V, Stocchi L, Ashburn J, et al. Impact of a restrictive vs liberal transfusion strategy on anastomotic leakage and infectious complications after restorative surgery for rectal cancer. *Colorectal Dis.* 2017;19(8):772–780. doi:10.1111/codi.13641
5. Nanji S, Mir ZM, Karim S, et al. Perioperative blood transfusion and resection of colorectal cancer liver metastases: outcomes in routine clinical practice. *HPB (Oxford).* 2021;23(3):404–412. doi:10.1016/j.hpb.2020.06.014
6. Yee MY, Harrison E, Pius R, et al. Changes in perioperative red cell transfusion practice over time in patients undergoing surgery for upper gastrointestinal and liver cancer: a retrospective cohort study at a single tertiary centre. *BMJ Open.* 2022;12(5):e054193. doi:10.1136/bmjopen-2021-054193
7. Wu HL, Tai YH, Lin SP, et al. The Impact of Blood Transfusion on Recurrence and Mortality Following Colorectal Cancer Resection: A Propensity Score Analysis of 4,030 Patients. *Sci Rep.* 2018;8(1):13345. doi:10.1038/s41598-018-31662-5
8. Osorio J, Jericó C, Miranda C, et al. Improved postoperative outcomes and reduced transfusion rates after implementation of a Patient Blood Management program in gastric cancer surgery. *Eur J Surg Oncol.* 2021;47(6):1449–1457. doi:10.1016/j.ejso.2020.11.129
9. Shin SH, Piozzi GN, Kwak JM, et al. Effect of a Patient Blood Management system on perioperative transfusion practice and short-term outcomes of colorectal cancer surgery. *Blood Transfus.* 2022;20(6):475–482. doi:10.2450/2022.0328-21
10. Connor JP, Destrampe E, Robbins D, et al. Pre-operative anemia and peri-operative transfusion are associated with poor oncologic outcomes in cancers of the esophagus: potential impact of patient blood management on cancer outcomes. *BMC Cancer.* 2023;23(1):99. doi:10.1186/s12885-023-10579-x
11. Yee MY, Harrison E, Pius R, et al. Changes in perioperative red cell transfusion practice over time in patients undergoing surgery for upper gastrointestinal and liver cancer: a retrospective cohort study at a single tertiary centre. *BMJ Open.* 2022;12(5):e054193. doi:10.1136/bmjopen-2021-054193
12. Kim HK, Kim HS, Noh GT, et al. Is restrictive transfusion sufficient in colorectal cancer surgery? A retrospective study before and during the COVID-19 pandemic in Korea. *Ann Coloproctol.* 2023;39(6):493–501. doi:10.3393/ac.2023.00437.0062
13. Amato A, Pescatori M. Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;2006(1):CD005033. doi:10.1002/14651858.CD005033.pub2
14. National blood authority Australia. Available at: <https://www.blood.gov.au/module-2-perioperative-patient-blood-management-guidelines>
15. Mamedov EA, Kumukova IB. Management of patients with anemia in the perioperative period, including the patient blood management guidelines. *Transfusion.* 2023;24(4):343–358. (in Russian)



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.12.1.008>
УДК 616.151.5-056.7-053.2/.6(476)



Волкова Л.И.¹✉, Любушкин А.В.²

¹ Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии
и иммунологии, Минск, Беларусь

Болезнь Виллебранда у детей и подростков Республики Беларусь: клиничко-лабораторная характеристика

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Волкова Л.И., Любушкин А.В.

Подана: 27.10.2025

Принята: 12.01.2026

Контакты: luidmila_volkova@mail.ru

Резюме

Введение. Болезнь Виллебранда (БВ) – наиболее распространенное наследственное нарушение свертывания крови, диагностика которого нередко вызывает затруднения. Основные клинические признаки включают легкие кровотечения из слизистых оболочек, реже – кровотечения после хирургических вмешательств, а в тяжелых случаях – кровоизлияния в суставы. В семейном анамнезе часто отмечаются случаи болезни Виллебранда или признаки кровоточивости. Для диагностики заболевания требуется комплекс лабораторных исследований. Отсутствие единого диагностического теста усложняет подтверждение или исключение диагноза болезни Виллебранда.

Цель. Оценить клинические и лабораторные показатели у детей и подростков с болезнью Виллебранда в Республике Беларусь за 14-летний период (2010–2024 гг.).

Материалы и методы. Проведен анализ 82 амбулаторных карт пациентов, находившихся на обследовании с диагнозом «болезнь Виллебранда» в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии.

Результаты. Установлено, что у 73 (89%) пациентов имелись симптомы кровоточивости, а у 9 (11%) – отсутствовали. У 73 пациентов наиболее частыми были кожно-слизистые геморрагии: носовые кровотечения (53,4%), посттравматические гематомы мягких тканей (27,4%), кровотечения из незначительных порезов и ран при повреждении кожи (20,5%) и экхимозы (19,1%). Из всех обследованных детей и подростков только 72 пациента были классифицированы по типам после анализа лабораторных тестов на болезнь Виллебранда. Выявлено, что тип 1 (VWF:Ag<30 МЕ/дл и независимо от наличия симптомов кровотечения) встречался у 27,8%, тип 1 (VWF:Ag<30 МЕ/дл и аномальное кровотечение) – у 25%, тип 2 – у 36,1%, тип 3 – у 11,1% пациентов.

Заключение. Полученные нами клинические данные и результаты оценки лабораторных фенотипов у пациентов с БВ являются необходимым первым этапом

для дальнейшего проведения молекулярно-генетического анализа с целью установления корреляции между генотипом и фенотипом, повышения качества диагностики и индивидуализации проводимого лечения.

Ключевые слова: болезнь Виллебранда, фактор Виллебранда, дети, подростки, геморрагический синдром, лабораторная диагностика

Volkova L.¹✉, Liubushkin A.²

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

²Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

Von Willebrand Disease in Children and Adolescents in the Republic of Belarus: Clinical and Laboratory Characteristics

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study, editing, material collection, data processing, text writing – Volkova L., Liubushkin A.

Submitted: 27.10.2025

Accepted: 12.01.2026

Contacts: luidmila_volkova@mail.ru

Abstract

Introduction. Von Willebrand disease (VWD) is the most common inherited bleeding disorder, the diagnosis of which often presents challenges. The main clinical signs include mild bleeding from mucous membranes, less commonly bleeding after surgical procedures, and in severe cases, joint hemorrhages. A family history often reveals cases of von Willebrand disease or signs of bleeding tendency. Diagnosis of the disease requires a comprehensive set of laboratory tests. The absence of a single diagnostic test complicates the confirmation or exclusion of a von Willebrand disease diagnosis.

Purpose. To evaluate clinical and laboratory parameters in children and adolescents with von Willebrand disease in the Republic of Belarus over a 14-year period (2010–2014).

Materials and methods. An analysis of 82 outpatient cards of patients undergoing examination with a diagnosis of von Willebrand disease at the Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology was conducted.

Results. It was established that 73 (89%) patients had symptoms of bleeding, while 9 (11%) had none. Among the 73 patients, the most common were cutaneous-mucous hemorrhages: nosebleeds (53.4%), post-traumatic soft tissue hematomas (27.4%), bleeding from minor cuts and skin injuries (20.5%), and ecchymosis (19.1%). Of all the examined children and adolescents, only 72 patients were classified by type after analysis of laboratory tests for von Willebrand disease. It was found that type 1 (VWF:Ag<30 IU/dL, regardless of bleeding symptoms) occurred in 27.8%, type 1 (VWF:Ag<30 IU/dL with abnormal bleeding) in 25%, type 2 in 36.1%, and type 3 in 11.1% of patients.



Conclusion. The clinical data we obtained and the results of the assessment of laboratory phenotypes in patients with VWD are a necessary first step for further molecular genetic analysis in order to establish genotype-phenotype correlations, improve the quality of diagnostics and individualized treatment.

Keywords: von Willebrand disease, von Willebrand factor, children, adolescents, hemorrhagic syndrome, laboratory diagnostics

■ ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Виллебранда (БВ) – наиболее распространенное наследственное нарушение системы свертывания крови, встречающееся у 0,6–1,3% населения [1].

Современная классификация БВ включает типы 1 и 3, характеризующиеся количественным дефицитом фактора Виллебранда, а также подтипы 2А, 2В, 2М и 2N, представляющие собой качественные нарушения [2].

Основное клиническое проявление БВ – геморрагический синдром микроциркуляторного/смешанного типов спонтанного или посттравматического характера [3]. Большинство пациентов с БВ имеют легкое клиническое течение, но у части пациентов наблюдаются среднетяжелые или тяжелые клинические проявления геморрагического синдрома [4]. БВ – фенотипически гетерогенная коагулопатия с аутосомно-доминантным или аутосомно-рецессивным типом наследования [5]. Высокая вариабельность не только клинических проявлений со значительным количеством легких и малосимптомных форм, но и лабораторных показателей при БВ обусловлена нарушениями в гене VWF. Поскольку природа генетических дефектов разнообразна, заболевание характеризуется широким клиническим полиморфизмом [6].

Современная лабораторная диагностика заболевания сопряжена с рядом проблем, так как существует ряд факторов, влияющих на течение БВ, среди которых выделяют: группу крови пациента, стресс, физические нагрузки, воспалительные процессы и прием лекарственных средств [7]. В настоящее время используется и молекулярно-генетический метод диагностики БВ, позволяющий верифицировать диагноз, уточнить тип и подтип заболевания. Однако клинико-лабораторная диагностика БВ по-прежнему является первостепенным, важным и необходимым этапом при постановке диагноза [8].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить клинические и лабораторные показатели у детей и подростков с болезнью Виллебранда в Республике Беларусь за 14-летний период (2010–2024 гг.).

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках ретроспективного исследования был проведен анализ архивных амбулаторных карт 82 пациентов, проходивших медицинский осмотр и лечение в консультативно-поликлиническом отделении ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» с диагнозом «болезнь Виллебранда» в период с 2010 по 2024 г. Анализ включал клинические, клинико-anamnestические и лабораторные этапы исследования.

При проведении клинического физикального этапа учитывалось наличие кожного геморрагического синдрома различной выраженности в виде множественных экхимозов и гематом мягких тканей, возможное выявление признаков поражения суставов в виде деформации, отека и локального повышения температуры кожи (острый гемартроз) и/или признаков нарушения подвижности, объема движений суставов, гипотрофии мышц конечности на стороне пораженного сустава, нарушение походки (деформирующая артропатия).

Клинико-анамнестический этап включал в себя сбор жалоб персонального и семейного анамнеза о наличии геморрагического синдрома: легко появляющиеся экхимозы; носовые кровотечения, длящиеся более 10 мин несмотря на физическую компрессию или требующие медицинского вмешательства; кровотечения из слизистых оболочек ротовой полости при удалении зуба / смене молочных зубов; кровотечения из незначительных порезов и ран при повреждении кожи, длящиеся более 15 мин; спонтанные или посттравматические гематомы мягких тканей, нехарактерные для объема травмы; желудочно-кишечные кровотечения, необусловленные язвенной болезнью желудка 12-перстной кишки; наличие крови в кале без видимой причины; наличие забрюшинных гематом и кровоизлияний в суставы в анамнезе; любые обильные маточные кровотечения, длящиеся более 7–10 дней у девочек-подростков; длительные кровотечения после травм или хирургического вмешательства. Важным аспектом являлась информация о наличии болезни Виллебранда у родственников первой линии.

Лабораторный этап проводился для верификации болезни Виллебранда и исключения приобретенной коагулопатии. Исследовались показатели тромбоцитарного и плазменного звеньев системы свертывания крови. Скрининговые тесты включали тесты первичного (микроциркуляторного) гемостаза (общий анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов; исследование агрегации тромбоцитов с основными индукторами – АДФ, адреналином) и тесты вторичного (макроциркуляторного) гемостаза (активированное частично тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время, тромбиновое время, концентрация фибриногена) и тест на волчаночный антикоагулянт. Специфические (подтверждающие) тесты включали: количественный уровень антигена фактора Виллебранда (VWF:Ag); анализ на ристоцетин-кофакторную активность фактора Виллебранда (VWF:RCo), активность фактора свертывания крови VIII (FVIII:C); соотношение VWF:RCo/VWF:Ag; агрегацию тромбоцитов, индуцированную ристоцетином в 2 концентрациях (0,8 и 1,0 мг/мл).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование были включены 82 пациента с предполагаемым диагнозом «болезнь Виллебранда». Возраст пациентов на момент первичного обращения и обследования составлял от 1,5 до 18 лет, медиана возраста – $8 \pm 1,2$ года. Распределение обследованных пациентов по полу было следующим: мальчики – 46, девочки – 36 (табл. 1).

Как видно из данных табл. 1, в общей когорте включенных в исследование пациентов количество мальчиков (56,1%) незначительно превалировало по сравнению с девочками (43,9%). Это соответствует аутосомному типу наследования БВ, при котором частота передачи генетического нарушения одинакова у обоих полов.



Таблица 1
Распределение обследованных пациентов по полу
Table 1
Distribution of patients by sex

Пол пациента	Общее количество пациентов (n=82)	
	абс. ч.	%
Мальчики	46	56,1
Девочки	36	43,9

Изучение семейного анамнеза показало, что у 58 (70,7%) пациентов геморрагический синдром у родственников первой линии отсутствовал, а у 24 (29,3%) отмечаласьотяженная наследственность – наличие симптомов повышенной кровоточивости.

Анализ причин обращения в ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» показал, что у 73 (89%) пациентов отмечался геморрагический синдром различной степени выраженности. У 9 (11%) пациентов клинические симптомы нарушения свертывания крови не отмечались, а причиной углубленного обследования у гематолога было удлинение теста АЧТВ ($R > 1,4$) в стандартной коагулограмме при проведении лабораторного коагулологического обследования перед оперативным вмешательством, что чаще всего обусловлено наличием легкой формы БВ с уровнем FVIII:C $> 30\%$.

С целью изучения особенностей клинической картины была изучена частота проявления различных локализаций геморрагического синдрома у 73 обследованных детей, имевших признаки кровоточивости (табл. 2).

Согласно данным табл. 2, наиболее частым клиническим проявлением были носовые кровотечения, наблюдавшиеся у 39 детей (53,4%). Другой, сравнительно частой формой проявления БВ являлись спонтанные или посттравматические гематомы

Таблица 2
Частота различных клинических проявлений геморрагического синдрома у 73 пациентов с болезнью Виллебранда
Table 2
Frequency of various clinical manifestations of hemorrhagic syndrome in 73 patients with von Willebrand disease

Геморрагический синдром	Частота проявления	
	абс. ч.	%
Экхимозы	14	19,1
Носовые кровотечения	39	53,4
Кровотечения из слизистых оболочек ротовой полости при удалении зуба / смене молочных зубов	5	6,8
Кровотечения после травмы уздечки	3	4,1
Кровотечения из незначительных порезов и ран при повреждении кожи	15	20,5
Спонтанные или посттравматические гематомы мягких тканей	20	27,4
Желудочно-кишечные кровотечения	1	1,36
Кровоизлияния в суставы	3	4,1
Маточные кровотечения	9	12,3
Кефалогематома	1	1,36
Гематурия	1	1,36

мягких тканей – у 20 (27,4%) пациентов. Менее часто наблюдались кровотечения из незначительных порезов и ран при повреждении кожи – у 15 (20,5%), экхимозы – у 14 (19,1%), маточные кровотечения – у 9 (12,3%). Кровотечения из слизистых оболочек ротовой полости, связанные с удалением зубов или сменой молочных зубов, наблюдались у 5 (6,8%) пациентов. С одинаковой частотой отмечались кровотечения после травмы уздечки и кровоизлияния в суставы – по 3 (4,1%) пациента соответственно. Редко встречались и с одинаковой частотой желудочно-кишечные кровотечения – у 1 (1,36%), кефалогематома – у 1 (1,36%) и гематурия – у 1 (1,36%) пациента.

Следует отметить, что у 15 (20,5%) обследованных пациентов клиническая картина заболевания протекала с несколькими геморрагическими проявлениями, наиболее частыми явились: носовые кровотечения, экхимозы, спонтанные или посттравматические гематомы мягких тканей, кровотечения из незначительных порезов и ран при повреждении кожи. У 58 (79,5%) пациентов заболевание протекало в виде одного клинического симптома. Полученные данные подтверждают, что симптоматика геморрагических проявлений при БВ у детей многообразна и кровоточивость может возникнуть в любой анатомической области тела, в органах и тканях.

Для дальнейшего изучения характера заболевания были проанализированы лабораторные показатели у 82 пациентов, включенных в исследование (табл. 3).

На основании данных табл. 3 у 1 пациента с клиническими геморрагическими проявлениями отмечался высокий уровень фактора Виллебранда, находящийся в пределах референтного интервала, превышающего 70 МЕ/дл. Кроме того, у 9 пациентов уровень VWF в плазме был в пределах нижней границы нормы (50–70 МЕ/дл).

Таблица 3
Общая лабораторная характеристика включенных в исследование пациентов
Table 3
General laboratory characteristics of patients included in the study

Тип 1 БВ VWF:Ag <30 МЕ/дл	Тип 1 БВ VWF:Ag от 30–50 МЕ/дл	VWF:Ag от 50–70 МЕ/дл	VWF:Ag>70 МЕ/дл	Тип 2 БВ	Тип 3 БВ	Общее количество пациентов
20	18	9	1	26	8	82

Таблица 4
Лабораторные фенотипы обследованных пациентов с БВ (n=72)
Table 4
Laboratory phenotypes of examined patients with von Willebrand disease (n=72)

Тип БВ	Количество пациентов (асб. ч. и %)	Показатель VWF:Ag МЕ/ дл (%)	Показатель WF:RCo МЕ/дл (%) Min/Max	Соотношения VWF:RCo/ VWF:Ag	Уровень FVIII:C (%) Min/Max
Тип 1 (VWF:Ag <30 МЕ/дл)	20 (27,8%)	<30	1,1–40,2	>0,7	9,3–133
Тип 1 (VWF:Ag от 30–50 МЕ/дл)	18 (25%)	30–50	24,5–49,6	>0,7	25,3–112
Тип 3	8 (11,1%)	<5	<10	Не определяется	2,3–8,3
Тип 2	26 (36,1%)	<30–50	0,1–38,0	<0,7	12,5–98



Соответственно, 72 пациента с подтвержденным количественным или качественным дефицитом VWF были включены для дальнейшего анализа (табл. 4). Эти пациенты были классифицированы по типам в соответствии с обновленными рекомендациями Американского общества гематологов (ASH), Международного общества тромбоза и гемостаза (ISTH), Национального фонда гемофилии (NHF) и Всемирной федерации гемофилии (WFH) по болезни Виллебранда [9].

В соответствии с международными рекомендациями по БВ [9] фенотип пациентов распределился следующим образом:

- 20 (27,8%) пациентов были охарактеризованы как имеющие БВ 1-го типа (VWF:Ag<30 МЕ/дл и независимо от наличия симптомов кровотечения); соотношение VWF:RCo/VWF:Ag>0,7; минимальный и максимальный уровень FVIII:C составлял 9,3–133%;
- 18 (25%) пациентов – как имеющие БВ 1-го типа (VWF:Ag, 30–50 МЕ/дл) при наличии аномального кровотечения; соотношение VWF:RCo/VWF:Ag>0,7; минимальный и максимальный уровень FVIII:C составлял 25,3–112%;
- 26 (36,1%) пациентов – как имеющие БВ 2-го типа; соотношение VWF:RCo/VWF:Ag<0,7; минимальный и максимальный уровень FVIII:C составлял 12,5–98%;
- 8 (11,1%) пациентов – как имеющие БВ 3-го типа, характеризующиеся практически полным отсутствием VWF в кровотоке; минимальный и максимальный уровень FVIII:C в этой группе составлял 2,3–8,3%.

Таким образом, представленные клинические и лабораторные данные у пациентов с болезнью Виллебранда служат необходимым первым этапом для углубленного изучения заболевания. Они создают основу для проведения специфических лабораторных тестов, включая молекулярно-генетический анализ, направленный на детальную классификацию типов и подтипов БВ. Такой подход позволит уточнить молекулярные механизмы заболевания, установить корреляции между генотипом и фенотипом, повысить точность и эффективность диагностики, а также разработать персонализированные подходы к лечению пациентов с БВ.

■ ВЫВОДЫ

1. Среди 82 включенных в исследование пациентов клинические проявления БВ отмечались у 73 (89%) обследованных пациентов и у 9 (11%) причиной обращения к гематологу были выявленные изменения в стандартной коагулограмме.
2. У 73 пациентов наиболее частыми были кожно-слизистые геморрагии: носовые кровотечения (53,4%), посттравматические гематомы мягких тканей (27,4%), кровотечения из незначительных порезов и ран при повреждении кожи (20,5%) и экхимозы (19,1%). При этом у 58 (79,5%) пациентов заболевание протекало в виде 1 клинического симптома и у 15 (20,5%) имело место сочетание нескольких геморрагических проявлений разных локализаций.
3. Анализ клинических фенотипов 72 пациентов с болезнью Виллебранда (БВ) показал следующее распределение: 27,8% пациентов имели БВ 1-го типа с VWF:Ag<30 МЕ/дл; 25% – БВ 1-го типа с VWF:Ag 30–50 МЕ/дл и аномальным кровотечением; 36,1% – БВ 2-го типа с VWF:RCo/VWF:Ag<0,7 и 11,1% – БВ 3-го типа с практически полным отсутствием VWF.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Seidizadeh O., et al. Population-based prevalence and mutational landscape of von Willebrand disease using large-scale genetic databases. *NPJ Genom Med.* 2023;8(1):31. doi: 10.1038/s41525-023-00375-8
2. Stonebraker J.S, et al. Reported prevalence of von Willebrand disease worldwide in relation to income classification. *Haemophilia.* 2023;29(4):975–986. doi: 10.1111/hae.14810
3. Vangenechten I., et al. Analysis of von Willebrand Disease in the "Heart of Europe". *TH Open.* 2022;6(4):e335–e346. doi: 10.1055/s-0042-1757635
4. Smock K.J. Von Willebrand factor testing ratios in the diagnosis and subtyping of von Willebrand disease. *Int J Lab Hematol.* 2023;45(Suppl. 2):23–29. doi: 10.1111/ijlh.14074
5. O'Donnell J.S, Baker R.I. Low von Willebrand disease: a bleeding disorder of unknown cause? *Hamostaseologie.* 2023;43(1):44–51. doi: 10.1055/a-1980-8198
6. Yadegari H., Oldenburg J. The Current Understanding of Molecular Pathogenesis of Quantitative von Willebrand Disease, Types 1 and 3. *Hämostaseologie.* 2020;40(1):105–118. doi: 10.1055/s-0039-3400260
7. Yadegari H., et al. Mutation distribution in the von Willebrand factor gene related to the different von Willebrand disease (VWD) types in a cohort of VWD patients. *Thromb Haemost.* 2012;108(4):662–671. doi: 10.1160/TH12-02-0089
8. James P., et al. Diagnosis and treatment of von Willebrand disease in 2024 and beyond. *Haemophilia.* 2024;30(Suppl. 3):103–111. doi: 10.1111/hae.14970
9. James PD, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Adv.* 2021;5(1):280–300. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003265



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.12.1.011>
УДК 616.151.514-06-085.373-036.8-053.2



Волкова Л.И.¹✉, Дмитриев В.В.², Любушкин А.В.², Дмитриев Е.В.²

¹ Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии
и иммунологии, Минск, Беларусь

Результаты индукции иммунологической толерантности у детей с ингибиторной формой гемофилии А в Республике Беларусь

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Волкова Л.И.; сбор материала, обработка – Дмитриев В.В.; сбор материала, обработка, анализ, интерпретация данных, написание текста – Любушкин А.В.; сбор материала – Дмитриев Е.В.

Подана: 27.01.2026

Принята: 05.03.2026

Контакты: luidmila_volkova@mail.ru

Резюме

Введение. Гемофилия А (ГА) – это сцепленная с X-хромосомой наследственная коагулопатия, характеризующаяся дефицитом фактора свертывания крови VIII (FVIII). У 25–40% пациентов с тяжелой формой ГА заместительная терапия концентратами факторов свертывания (КФС VIII) приводит к образованию нейтрализующих аллоантител (ингибиторы) к FVIII. Присутствие ингибиторов делает основной метод лечения геморрагических эпизодов частично или полностью неэффективным и затрудняет достижение контроля за гемостазом. В настоящее время «золотым стандартом» стратегии для эрадикации ингибиторов у пациентов с ГА является индукция иммунологической толерантности (ИИТ). В результате терапии происходит снижение активности ингибитора, пациент возвращается к неингибиторной форме заболевания, что позволяет восстановить эффективную заместительную терапию КФС VIII.

Цель. Оценить результаты ИИТ у пациентов с ингибиторной формой тяжелой ГА на терапии плазматическим КФС VIII, содержащим фактор Виллебранда (pdFVIII/vWF).

Материалы и методы. Проведен анализ результатов ИИТ препаратом pdFVIII/vWF у 6 пациентов с тяжелой ингибиторной формой гемофилии А, проходивших лечение в период с 2011 по 2018 год в ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии».

Результаты. Установлено, что у всех 6 (100%) пациентов, независимо от типа ответа на ингибитор и количество прогностически неблагоприятных факторов, была достигнута элиминация ингибитора. Длительность ИИТ составила от 10 до 48 месяцев (в среднем 29,7 мес.). Эффективность ИИТ составила 100% (6 пациентов) и соответствовала критерию «полный успех терапии».

Заключение. Наши результаты проведения ИИТ у 6 пациентов с применением препарата pdFVIII/vWF продемонстрировали высокую эффективность терапии даже при наличии одного или нескольких прогностически неблагоприятных факторов. Данный

анализ подтверждает сохраняющуюся актуальность проведения терапии ИИТ у пациентов с тяжелой ингибиторной формой гемофилии А с целью эрадикации ингибиторов.
Ключевые слова: гемофилия А, фактор свертывания крови VIII, ингибитор, индукция иммунологической толерантности

Volkova L.¹✉, Dmitriev V.², Liubushkin A.², Dmitriev E.²

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

²Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

Results of Induction of Immunological Tolerance in Children with Inhibitory Form of Hemophilia A in the Republic of Belarus

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study, editing, material collection, data processing, text writing – Volkova L.; material collection, data processing – Dmitriev V.; material collection, data processing, data interpretation, writing the text – Liubushkin A.; material collection – Dmitriev E.

Submitted: 27.01.2026

Accepted: 05.03.2026

Contacts: luidmila_volkova@mail.ru

Abstract

Introduction. Hemophilia A (HA) is an X-linked hereditary coagulopathy characterized by a deficiency of coagulation factor VIII (FVIII). In 25–40% of patients with severe HA, replacement therapy with coagulation factor concentrates (CFC VIII) leads to the formation of neutralizing alloantibodies (inhibitors) to FVIII. The presence of inhibitors renders the primary treatment for hemorrhagic episodes partially or completely ineffective and complicates hemostatic control. Currently, the gold standard strategy for inhibitor eradication in patients with HA is immune tolerance induction (ITI). This therapy results in a decrease in inhibitor activity, and the patient returns to a non-inhibitory form of the disease, allowing for the restoration of effective FVIII replacement therapy.

Purpose. To evaluate the results of ITI in patients with inhibitory form of severe HA treated with plasma derived concentrate FVIII containing von Willebrand factor (pdFVIII/vWF).

Materials and methods. An analysis of the results of ITI with the concentrate pdFVIII/vWF was conducted in 6 patients with severe inhibitory hemophilia A, who were treated from 2011 to 2018 period at the Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology.

Results. It was established that all 6 (100%) patients, regardless of the type of response to the inhibitor and the number of prognostically poor factors, achieved inhibitor elimination. The duration of IIT ranged from 10 to 48 months (mean 29.7 months). The efficiency of ITI was 100% (6 patients), meeting the criterion of "complete therapy success".

Conclusion. Our results of ITI therapy in 6 patients treated with concentrate pdFVIII/vWF demonstrated high efficiency even in the presence of one or more poor prognostic



factors. This analysis confirms the continued relevance of ITI therapy in patients with severe inhibitor hemophilia A for the purpose of inhibitor eradication.

Keywords: hemophilia A, coagulation factor VIII, inhibitor, immune tolerance induction

■ ВВЕДЕНИЕ

Гемофилия А (ГА) – это сцепленная с X-хромосомой наследственная коагулопатия, характеризующаяся дефицитом фактора свертывания крови VIII (FVIII). Основным клиническим проявлением ГА являются кровотечения и кровоизлияния, возникающие спонтанно или являющиеся следствием травмы. Выраженность клинических проявлений при ГА и степень тяжести нарушений свертывания крови зависит от уровня активности FVIII пациента. Тяжелая форма заболевания определяется, если уровень FVIII менее 1% от нормы, средняя форма – уровень FVIII от 1% до 5%, и легкая форма – уровень FVIII свыше 5% и до 40% [7]. При этом у пациентов с тяжелой формой ГА часто развиваются посттравматические или спонтанные кровоизлияния в суставы и мягкие ткани. Кроме того, могут наблюдаться опасные для жизни кровотечения, такие как забрюшинные гематомы и внутричерепные кровоизлияния. У пациентов с умеренным дефицитом FVIII спонтанные кровотечения возникают крайне редко, а обильные кровотечения возникают после травм или в связи с инвазивными процедурами. У пациентов, страдающих легкой формой ГА, кровотечения могут отсутствовать до первой травмы или хирургического вмешательства.

Лечение пациентов с ГА осуществляется по патогенетическому принципу, основным компонентом которого является своевременная адекватная заместительная терапия концентратами фактора свертывания VIII (КФС VIII), позволяющая восполнить уровень дефицитного фактора в плазме [1, 12]. В результате заместительной терапии КФС VIII у 25–40% пациентов с тяжелой формой ГА вырабатываются нейтрализующие аллоантитела (ингибиторы) к FVIII [13]. Развитие ингибиторов связано с множеством факторов, которые разделяют на две группы:

- 1) внутренние, зависящие от пациента (мутация гена F8, иммунные факторы, этническая принадлежность, семейная предрасположенность);
- 2) внешние факторы, не зависящие от пациента (интенсивность лечения, тип КФС VIII, воспаление/инфекция) [3, 4].

При этом риск развития ингибиторов особенно высок: у ранее не леченных пациентов с тяжелой ГА в возрасте от 1 года до 4 лет; в первые 20–50 дней терапии заболевания КФС VIII; при назначении высокоинтенсивного лечения.

Появление ингибиторных антител представляет собой наиболее серьезное осложнение гемостатической терапии при ГА. Присутствие ингибиторов делает основной метод лечения геморрагических эпизодов – введение КФС VIII – частично или полностью неэффективным, не позволяет проводить адекватную фактор-заместительную терапию, что затрудняет достижение контроля за гемостазом. Ингибиторы увеличивают риск прогрессирования заболеваний суставов, что приводит к тяжелым артропатиям и необходимости проведения ортопедических операций, снижению качества жизни пациента, повышению вероятности жизнеугрожающих кровотечений и смертности, а также значительному росту стоимости лечения. В настоящее время «золотым стандартом» стратегии для эрадикации ингибиторов у пациентов

с ГА является индукция иммунологической толерантности (ИИТ) [2, 8]. Терапия основана на частом и регулярном введении низких или высоких доз КФС VIII для индукции толерантности к антигену и предотвращения выработки новых нейтрализующих антител. В результате терапии происходит снижение активности ингибитора, пациент возвращается к неингибиторной форме заболевания, что позволяет восстановить эффективную заместительную терапию КФС VIII [9–11].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить результаты индукции иммунологической толерантности у пациентов с ингибиторной формой тяжелой ГА на терапии плазматическим КФС VIII, содержащим фактор Виллебранда (pdFVIII/VWF).

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены пациенты с тяжелой ГА (активность FVIII <1%) и наличием ингибиторов, у которых была проведена первичная терапия ИИТ в ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии».

Диагностика ингибиторов у пациентов проводилась с использованием метода Бетезда в модификации Неймеген, единицы измерения – единицы Бетезда (БЕ/мл). Диагноз ингибиторной формы ГА устанавливается при титре ингибитора $\geq 0,6$ БЕ/мл с подтверждением путем повторного определения ингибитора с интервалом в 1 неделю.

Все ингибиторные пациенты классифицировались как высокореагирующие и низкорреагирующие. У высокореагирующих пациентов наблюдался высокий анамнестический ответ на введение экзогенного FVIII, который достигал титра более 5 БЕ/мл, а у низкорреагирующих – от 0,6 до 5 БЕ/мл.

Согласно международным критериям, выделяли благоприятные и неблагоприятные прогностические факторы для проведения ИИТ [8]. К благоприятным прогностическим факторам относились: возраст пациента на начало ИИТ <7 лет, задержка начала старта ИИТ с момента обнаружения ингибиторов <2 лет, анамнестический пик титра ингибитора <200 БЕ/мл, титр ингибитора на момент начала ИИТ <10 БЕ/мл. К неблагоприятным прогностическим факторам относились: возраст пациента на начало ИИТ ≥ 7 лет, задержка начала старта ИИТ с момента обнаружения ингибиторов ≥ 2 лет, анамнестический пик титра ингибитора ≥ 200 БЕ/мл, титр ингибитора на момент начала ИИТ ≥ 10 БЕ/мл.

Все пациенты получали высокодозную терапию ИИТ препаратами pdFVIII/vWF, при этом доза составляла 100–150 МЕ/кг массы тела, а режим введения – каждые 12 часов.

Учитывая необходимость длительного и регулярного внутривенного введения препарата pdFVIII/vWF, перед началом ИИТ всем пациентам была установлена имплантируемая система венозного доступа (Port-A-Cath). В случае возникающих кровотечений, а также для установки и приживания устройства Port-A-Cath применялись препараты шунтирующего действия: эптаког альфа активированный и антиингибиторный коагулянтный комплекс в стандартных рекомендуемых дозировках.

Титры ингибитора к FVIII измеряли 1–2 раза в месяц с использованием метода Бетезда с модификацией по Неймеген.



Эффективность ИИТ определялась по 3 международным критериям: устранение ингибиторов (титр ингибитора $<0,6$ БЕ/мл); нормализация восстановления FVIII ($\geq 66\%$ от нормы); нормализация периода полувыведения FVIII (≥ 6 ч.). Критерием полного успеха считали достижение всех 3 критериев, частичного успеха – достижение 2 из 3 критериев, частичный ответ – достижение одного из критериев.

Для проведения молекулярно-генетических исследований применяли комплексный подход, включавший различные виды полимеразной цепной реакции (ПЦР) и высокопроизводительное секвенирование.

Определение инверсии 22-го интрона гена F8 осуществляли по протоколу инвертированной ПЦР, предложенному Rossetti et al., с незначительными изменениями. Выявление инверсии 1-го интрона гена F8 проводили согласно методике Bagnall et al. [6].

Генетический анализ всех экзонов и прилегающих к ним регионов сплайс-сайтов гена F8 выполнялся с применением кастомной панели, включающей гены F8, F9, VWF, ADAMTS13, F13A1, F13B (Qiagen, Германия), методом высокопроизводительного секвенирования на генетическом анализаторе MiSeq (Illumina, США) [5].

Все патогенетически значимые варианты дополнительно верифицировали методом секвенирования по Сэнгеру на анализаторе Applied Biosystems 3500 (Thermo Scientific, США). Выявленные олигонуклеотидные отличия сравнивали с референсной последовательностью ENST00000360256.9.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование включено 6 пациентов мужского пола в возрасте от 3 до 17 лет с тяжелой ГА и титром ингибиторов к FVIII $\geq 0,6$ БЕ/мл, которые получали терапию ИИТ за период с 2011 по 2018 год. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ингибиторной формой ГА и режим терапии до начала ИИТ представлены в табл. 1.

Как видно из представленных данных, у всех 6 (100%) пациентов диагностирована тяжелая ГА с активностью дефицитного FVIII менее 1% и характерными клиническими проявлениями: гемартрозы, гематомы, кровотечения из слизистых оболочек ротовой полости при прорезывании зубов.

У 5 пациентов осуществлялась заместительная гемостатическая терапия по факту возникновения кровотечения препаратами pdFVIII, которая привела у 4 пациентов к поражению опорно-двигательного аппарата и формированию гемофилической артропатии одного или более суставов. У 1 пациента после первого эпизода острого гемартроза была начата ранняя первичная малоинтенсивная профилактика pdFVIII в дозе 25 МЕ/кг 1 раз в неделю, однако ингибитор к FVIII был диагностирован после 47 дней введения препарата.

Результаты молекулярно-генетического исследования показали, что у 4 пациентов с тяжелой ингибиторной гемофилией А наиболее распространенным генетическим дефектом в гене F8 являлась инверсия 22-го интрона. У 1 пациента была идентифицирована нонсенс-мутация (с.1804C>T, р.Arg602Ter), приводящая к появлению преждевременного стоп-кодона. Все эти выявленные генетические варианты относятся к категории нулевых мутаций, которые характеризуются полным отсутствием синтеза функционального белка FVIII и ассоциированы с повышенным риском развития ингибиторов к экзогенному FVIII. У 1 пациента молекулярно-генетический анализ гена F8 не был выполнен, однако у его родного брата, также страдающего тяжелой гемофилией А неингибиторной формы, была диагностирована инверсия

Таблица 1
Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ингибиторной формой ГА и вид терапии
Table 1
Clinical and laboratory characteristics of patients with inhibitory form of HA and type of therapy

ID пациента	Базовая активность FVIII, %	Выявленный генетический вариант в гене F8	Клинические проявления заболевания	Режим терапии / тип препарата до появления ингибитора
01	0,6	Инверсия 22-го интрона	Гемофилическая артропатия левого коленного сустава	По требованию / pdFVIII
02	0,1	_*	Гемофилическая артропатия правого и левого коленных суставов, гематомы	По требованию / pdFVIII
03	0,19	Инверсия 22-го интрона	Гемофилическая артропатия правого голеностопного и левого коленного сустава	По требованию / pdFVIII
04	0,95	с.1804C>T, р. Arg602Ter	Кровотечения из слизистых оболочек ротовой полости при прорезывании зубов	По требованию / pdFVIII
05	0,7	Инверсия 22-го интрона	В возрасте 6 месяцев первый эпизод гематрозов левого коленного и левого локтевого сустава	Ранняя первичная профилактика / pdFVIII 25 МЕ/кг 1 раз в неделю, ингибитор выявлен после 47 дней введения
06	0,28	Инверсия 22-го интрона	Гемофилическая артропатия правого коленного и правого локтевого суставов	По требованию / pdFVIII

Примечание: * молекулярно-генетическое исследование гена F8 у пациента не проводилось.

22-го интрона, что позволяет с высокой вероятностью предположить наличие аналогичного генетического дефекта у данного пациента.

Нами проведена оценка прогностических факторов у 6 пациентов перед началом проведения ИИТ (табл. 2).

Как видно из представленных данных, возраст пациентов на начало ИИТ составлял от 3 до 17 лет (средний возраст – 7,3 года). Ингибиторный стаж до начала ИИТ – от 0,6 до 9 лет (средний стаж – 3,7 года). Анамнестический пик ингибитора – от 26 до 166,8 БЕ/мл (среднее значение – 61,5 БЕ/мл). Титр ингибитора на момент начала ИИТ – от 0,5 до 108 БЕ/мл (в среднем – 23,6 БЕ/мл). Суммарно количество неблагоприятных факторов прогноза у 6 пациентов составило: у 1 пациента было выявлено 3 неблагоприятных фактора (возраст – 17 лет, ингибиторный стаж – 9 лет, титр ингибитора на начало ИИТ – 17 БЕ/мл); у 1 пациента 2 неблагоприятных фактора (возраст – 9 лет, ингибиторный стаж – 8 лет); у 2 пациентов выявлено по одному неблагоприятному фактору (ингибиторный стаж – 2 года, титр ингибитора на начало ИИТ – 108 БЕ/мл); и у 2 пациентов неблагоприятных факторов не было.

Результаты ИИТ у 6 пациентов с тяжелой ингибиторной гемофилией А представлены в табл. 3.



Таблица 2
Профиль прогностических факторов (благоприятные и неблагоприятные) у пациентов перед проведением ИИТ

Table 2
Profile of prognostic factors (poor and good) in patients before ITI

Показатель	ID пациента					
	01	02	03	04	05	06
Возраст на начало ИИТ, годы	6	9	6	3	3	17
Ингибиторный стаж до начала ИИТ, годы	1	8	2	0,6	2	9
Анамнестический пик ингибитора (БЕ/мл)	26	4,26	32	108	32	166,8
Ингибитор на момент начала ИИТ (БЕ/мл)	5,12	0,5	5,12	108	5,6	17
Количество неблагоприятных факторов	0	2	1	1	0	3

Как видно из представленных данных, у всех 6 (100%) пациентов, независимо от типа ответа на ингибитор и количество прогностически неблагоприятных факторов, была достигнута элиминация ингибитора.

Длительность ИИТ составила от 10 до 48 месяцев (в среднем 29,7 мес.). У 4 пациентов при проведении ИИТ развились различные инфекционные процессы, в связи с чем был зарегистрирован повторный рост ингибиторов и в качестве второй линии терапии был назначен ритуксимаб без отмены препарата pdFVIII/VWF. У 1 пациента был проведен только 1 курс терапии ритуксимабом, у 3 потребовалось проведение 2 курсов терапии.

Таблица 3
Результаты ИИТ у 6 пациентов с тяжелой ингибиторной гемофилией А

Table 3
Results of ITI in 6 patients with severe inhibitor hemophilia A

ID	Классификация пациента по титру ингибитора	Прогностически неблагоприятные факторы	Длительность ИИТ (месяцев)	Критерии эффективности ИИТ	Терапия после окончания ИИТ
01	Высокреагирующий	0	10	Полный успех	Профилактика pdFVIII/VWF
02	Низкреагирующий	2	26	Полный успех	Профилактика pdFVIII/VWF
03	Высокреагирующий	1	25*	Полный успех	Профилактика pdFVIII/VWF
04	Высокреагирующий	1	37**	Полный успех	Профилактика pdFVIII/VWF
05	Высокреагирующий	0	48**	Полный успех	Профилактика pdFVIII/VWF / рецидив через 1 год
06	Высокреагирующий	3	32**	Полный успех	Профилактика pdFVIII/VWF

Примечания: * 1 курс терапии ритуксимабом 375 мг/м² 1 раз в неделю, 4 введения; ** 2 курса терапии ритуксимабом 375 мг/м² 1 раз в неделю, 4 введения.

Эффективность ИИТ составила 100% (6 пациентов) и соответствовала критерию «полный успех терапии»: титр ингибитора <0,6 БЕ/мл; нормализация восстановления FVIII ≥66% от нормы; нормализация периода полувыведения FVIII ≥6 часов. Переносимость лечения pdFVIII/VWF была удовлетворительная, ни у одного пациента во время ИИТ не отмечалось нежелательных побочных эффектов. После достижения полного успеха терапии ИИТ доза pdFVIII/VWF постепенно снижалась и осуществлялся перевод пациента на профилактическое лечение. Однако у 1 пациента через 1 год после успешной ИИТ был зарегистрирован рецидив ингибиторов после смены pdFVIII/VWF на другой КФС FVIII, при этом длительность терапии другим препаратом составила всего 15 дней введения.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши результаты проведения ИИТ у 6 пациентов с применением препарата pdFVIII/VWF продемонстрировали высокую эффективность терапии даже при наличии одного или нескольких прогностически неблагоприятных факторов. Данный анализ подтверждает сохраняющуюся актуальность проведения терапии ИИТ у пациентов с тяжелой ингибиторной формой гемофилии А с целью эрадикации ингибиторов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Auerswald G., Spranger T., Brackmann H.H. The role of plasma derived factor VIII/von Willebrand factor concentrates in the treatment of hemophilia A patients. *Haematologica*. 2003;88:EREPO5.
2. Brackmann H.H., White II G.C., Berntorp E., Andersen T., Escuriola-Ettingshausen C. Immune tolerance induction: What have we learned over time? *Haemophilia*. 2018;24(Suppl. 3):3–14. doi: 10.1111/hae.13445
3. Rossetti L.C., et al. Genotyping the Hemophilia Inversion Hotspot by Use of Inverse PCR. *Clinical Chemistry*. 2005;51(7):1154–1158. doi: 10.1373/clinchem.2004.046490
4. Rossett L.C., et al. Developing a new generation of tests for genotyping hemophilia-causative rearrangements involving int2h and int1h hotspots in the factor VIII gene. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2008;6(5):830–836. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.02926
5. Liubushkin A., et al. Prevalence of Intron 22 Inversion of the Factor VIII Gene among Pediatric Patients in Belarus. *Hematology. Transfusiology. Eastern Europe*. 2022;8(1):41–48. doi: 10.1160/TH12-02-0089
6. Bagnall R.D., et al. Recurrent inversion breaking intron 1 of the factor VIII gene is a frequent cause of severe hemophilia A. *Blood*. 2002;99(1):168–174. doi: 10.1182/blood.vol.99.1.168
7. Pavlova A., et al. Defining Severity of Hemophilia: More than Factor Levels. *Seminars in Thrombosis & Hemostasis*. 2013;39(7):702–710. doi: 10.1055/s-0033-1354426
8. Valentino L.A., Kempton C.L., Kruse-Jarres R., Mathew P., Meeks S.L., Reiss U.M. International Immune Tolerance Induction Study, Investigators. US Guidelines for immune tolerance induction in patients with haemophilia A and inhibitors. *Haemophilia*. 2015;21:559–67. doi: 10.1111/hae.12730
9. Zozulya N., Vdovin V., Andreeva T., Shiller E., Svirin P. Thirteen years of clinical experience with Immune Tolerance Induction (ITI) using a plasma-derived FVIII containing von Willebrand Factor (pdFVIII/VWF). *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2019;3(Issue S1):PB0732. doi: 10.1002/rth2.12229
10. Kreuz W., Escuriola-Ettingshausen C., Auerswald G., Heidemann P., Kemkes-Matthes B., Schneppenheim R., Behnisch W., Kobelt R., Martinez Sauer I., Mentzer D., Gnekow A., Klingebiel T. Immune tolerance induction (ITI) in haemophilia A – patients with inhibitors – the choice of concentrate affecting success. *Haematologica*. 2001;86:16–22. doi: 10.1111/hae.12774
11. Oldenburg J., Jimenez-Yuste V., Peiro-Jordan R., Aledort L.M., Santagostino E. Primary and rescue immune tolerance induction in children and adults: a multicentre international study with a VWF-containing plasma-derived FVIII concentrate. *Haemophilia*. 2014;20:83–91. doi: 10.1111/hae.12263
12. Rocino A., Franchini M., Coppola A. Treatment and prevention of bleeds in haemophilia patients with inhibitors to factor VIII/IX. *J Clin Med*. 2018;2017;6. doi: 10.3390/jcm6040046. 2. Garagiola I., Palla R., Peyvandi F. Risk factors for inhibitor development in severe hemophilia A. *Thromb Res*. 168:20–7. doi: 10.1016/j.thromres.2018.05.027



<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, гемопозитические 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 зарегистрировали 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/треосульфан 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 микофенолата 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 С 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 Andrev 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) × креатинин (мг/100 мл) × 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 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 (Д=-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) × 10⁹/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 Д=0 выявлено (табл. 2) повышение ($p=0,002$; Т-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 (Д=+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 $D+100$ значительно 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. Результаты представлены 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							
	Этап 1 События нет n=69	Этап 2 События нет n=69	Этап 3 События нет n=54	Этап 4 События нет n=37	Событие РТПХ n=18	ВОБ n=6	ТА-ТМА n=8	
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 С, %	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					Событие		
	Этап 1 События нет n=69	Этап 2 События нет n=69	Этап 3 События нет n=54	Этап 4 События нет n=37	РТПХ n=18	ВОб n=6	ТА-ТМА n=8	
Активность протеина S, %	87,0 62,0–129,0 P (1–2)=0,641	80,0 67,0–125,0	84,0 63,0–200,0 P (3–2)=0,59	95,0 67,0–127,0 P (4–2)=0,443	80,0 41,0–113,0 P**=0,293	57,0 31,0–102,0 P**=0,015	100,0 32,0–133,0 P*=0,934	
Д-димер, мкг/мл	0,37 0,15–0,73 P (1–2)=0,091	0,41 0,18–1,27	0,52 0,22–1,35 P (3–2)=0,769	0,31 0,08–1,24 P (4–2)=0,054	0,74 0,21–8,6 P**=0,167	2,5 0,3–8,3 P**=0,013	4,7 1,0–13,8 P*=0,001	
Продукты деградации фибриногена и фибрина, мкг/мл	1,5 0,3–3,6 P (1–2)=0,005	2,3 1,1–4,9 P (2–1)=0,005	1,8 0,4–4,2 P (3–2)=0,021	1,42 0,43–2,9 P (4–2)=0,003	2,3 0,3–21,0 P**=0,178	8,5 3,6–10,0 P**=0,0022	15,7 2,5–23,0 P*=0,001	
Растворимые комплексы мономеров фибрина, мкг/мл	4,1 1,2–9,2 P (2–1)=0,386	4,7 2,0–11,0	4,3 1,2–10,7 P (3–2)=0,34	4,8 2,1–12,7 P (4–2)=0,914	6,1 3,2–17,0 P**=0,019	4,7 1,5–23,0 P**=0,635	17,6 9,6–44,0 P*=0,001	
Тромбоциты венозной крови, 10 ⁹ /л	161,0 31,0–326,0 P (1–2)=0,001	40,0 13,0–170,0	53,0 22,0–115,0 P (3–2)=0,34	118,0 32,0–229,0 P (4–2)=0,003	51,0 17,0–109,0 P**=0,750	35,0 4,0–47,0 P**=0,037	32,0 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 – Whittney); P** – достоверность различия по сравнению с аналогичным показателем на день Д+28 (U-тест Mann – Whittney).



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 РКМФ 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 (ТМ), 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 ТМ, 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 С 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)%, 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, Boulad 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



Safaa Jassim Mohammed¹, Yusur Farhan Bdaiwi¹, Maryam Moayad Tawfeeq¹,
Zainab Alhatem¹, Mohammed Myasar Dawad¹, Ahmed Alshewered²✉

¹ Al-Hadbaa Blood & BMT Hospital, Nineveh Health Department, Ministry of Health,
Nineveh, Iraq

² Misan Radiation Oncology Center, Misan Health Directorate, Ministry of Health,
Misan, Iraq

Frequency of Haemoglobinopathy in Al-Hadbaa Blood and BMT Hospital in Nineveh Province after ISIS Invasion

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors contributed equally to the article.

Submitted: 17.10.2025

Accepted: 12.12.2025

Contacts: ahmedsalihdr2008@yahoo.com

Abstract

Introduction. Haemoglobinopathy a group of inherited disorders in which there is abnormal production or structure of the hemoglobin molecule. It is one of the most popular inherited diseases worldwide.

Purpose. This study aimed to find Frequency of Haemoglobinopathies in al. Hadbaa Blood and BMT hospital (thalassemia center) in in Nineveh Province

Materials and methods. In this cross-sectional study, the subjects who go to al. Hadbaa Blood and BMT hospital in Nineveh province and the data were collected from hematological laboratory in al. Hadbaa Blood and BMT hospital (thalassemia center). The Hb value was analyzed by a high-performance liquid chromatographic (HPLC) method in hemolyzed full blood

Results. Total number of case was 326 new case (not previous diagnosis with hemoglobinopathy) where 172 of them is male and 154 of them is female, age of case is range from nine month to 70 years old. About 133 of case (34.6%) was normal HPLC and 213 of case had abnormal HPLC were Beta thalassemia trait was 69% of abnormal HPLC, sickle cell trait was 15% of abnormal HPLC, alpha trait was 15%, sickle cell disease was 15%, HbD 6% of abnormal HPLC, Beta thalassemia syndrome was 5% of abnormal HPLC and Hb E 1% of abnormal HPLC.

Conclusion. HPLC is a very useful and powerful technique; it quantifies HbA₂, HbF and other Hb variants (HbS, HbD, HbE and HbH). So its best technique for screening and detection of hemoglobinopathy.

Keywords: High-performance liquid chromatographic (HPLC), hemoglobinopathy, inherited diseases, β -Thalassaemia, haemoglobin



Сафаа Джассим Мохаммед¹, Юсур Фархан Бдайви¹, Марьям Моаяд Тауфик¹,
Зайнаб Альхатем¹, Мохаммед Мьясар Давад¹, Ахмед Альшеверед²✉

¹ Больница крови и трансплантации костного мозга «Аль-Хадбаа», Департамент здравоохранения Ниневии, Министерство здравоохранения, Ниневия, Ирак

² Центр радиационной онкологии Мисан, Управление здравоохранения Мисана, Министерство здравоохранения, Мисан, Ирак

Частота случаев гемоглобинопатии в больнице Аль-Хадбаа по переливанию крови и трансплантации костного мозга в провинции Ниневия после вторжения ИГИЛ

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: авторы внесли равный вклад в подготовку статьи.

Подана: 17.10.2025

Принята: 12.12.2026

Контакты: ahmedsalihdr2008@yahoo.com

Резюме

Введение. Гемоглобинопатии – группа наследственных заболеваний, характеризующихся нарушением синтеза или структуры молекулы гемоглобина. Это одно из самых распространенных наследственных заболеваний в мире.

Цель. Определить частоту гемоглобинопатий в больнице переливания крови и ТКМ «Аль-Хадбаа» (центр талассемии) в провинции Ниневия.

Материалы и методы. В данном поперечном исследовании пациенты обращались в больницу переливания крови и ТКМ «Аль-Хадбаа» в провинции Ниневия. Данные были собраны в гематологической лаборатории больницы переливания крови и ТКМ «Аль-Хадбаа» (центр талассемии). Уровень гемоглобина анализировали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в гемолизированной цельной крови.

Результаты. Общее количество новых случаев составило 326 (без ранее диагностированной гемоглобинопатии), из которых 172 – мужчины, а 154 – женщины. Возраст пациентов варьировался от 9 месяцев до 70 лет. Примерно в 133 случаях (34,6%) результаты ВЭЖХ были нормальными, а в 213 случаях наблюдались отклонения от нормы: 69% – β-талассемия, 15% – серповидноклеточная анемия, 15% – α-анемия, 6% – HbD, 5% – синдром бета-талассемии и 1% – HbE.

Заключение. ВЭЖХ – очень полезный и мощный метод; он позволяет количественно определить HbA2, HbF и другие варианты Hb (HbS, HbD, HbE и HbH). Таким образом, это лучший метод для скрининга и выявления гемоглобинопатии.

Ключевые слова: высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), гемоглобинопатия, наследственные заболевания, β-талассемия, гемоглобин

■ INTRODUCTION

Hemoglobinopathies (HBPs) are the most common of all monogenic autosomal-recessive diseases and the most severe include sickle cell disease and alpha/beta-thalassemia major. As carriers are typically asymptomatic and unaware of their carrier status, carrier couples often do not realize that with each pregnancy they face a 25% risk of a child with Hemoglobinopathy [1].

Haemoglobins and their structure and function

The haemoglobin molecule contained within red blood cells is essential for human life, being the means by which oxygen is transported to the tissues. Other functions include the transport of carbon dioxide (CO₂) and a buffering action [2].

Each molecule of normal adult haemoglobin A (Hb A, the dominant haemoglobin in blood after the age of 3–6 months) consists of four polypeptide chains, $\alpha_2\beta_2$, each with its own haem group. Normal adult blood also contains small quantities of two other haemoglobins: Hb F and Hb A₂. These also contain α chains, but with γ and δ chains, respectively, instead of β . The synthesis of the various globin chains in the foetus and adult [3].

Haemoglobin synthesis during human development

Haemoglobin is a tetrameric protein composed of two α -like and two β -like globin chains. The α - and β -globin genes are located in two separate clusters on different chromosomes. The duplicated α -globin genes (HBA1 and HBA2) are located on chromosome 16p in the α -globin gene cluster together with the embryonically expressed HBZ1. The β -globin gene cluster, located on chromosome 11p, harbours the prenatally expressed HBE, HBG1 and HBG2 and the postnatally expressed HBD and HBB genes. The embryonic, fetal and adult globin genes are organized along the genome in order of expression and regulated in a developmental stage- and tissue specific manner resulting in different types of haemoglobin, also called the haemoglobin switch. During the embryonic phase, the genes HBZ1 and HBE express the Hb Gower I ($\zeta_2\varepsilon_2$), II ($\alpha_2\varepsilon_2$) and Hb Portland ($\zeta_2\gamma_2$), in the following 6 weeks the HBZ1 and HBE genes are switched off and HbF is expressed ($\alpha_2\gamma_2$). Around birth there is a steep repression of γ gene expression in favour of the β -globin gene being expressed, resulting in a decrease in HbF level down to less than 0.5% and an increasing synthesis of HbA ($\alpha_2\beta_2$) up to approx. 97–98%, which is completed approx. 6 months after birth. At the same time HBD is expressed and HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$) synthesized (2–3%), which has a diagnostic value in detecting β -thalassaemia carriers for which the HbA₂ levels are elevated (4–8%). Disease phenotypes associated with variants affecting the integrity of the β -globin gene are expressed approximately 6 months after birth [4].

Classification of the disorders of haemoglobin:

1. Mutations in the globin genes can cause a quantitative reduction.
2. Mutations in the globin genes can cause a qualitative changes.

Mutations in the globin genes can cause a quantitative reduction in output from that gene, alter the amino acid sequence of the protein produced or a combination of the two. Quantitative defects cause thalassaemia syndromes, whereas qualitative changes, referred to as haemoglobin variants, cause a wide range of problems, including sickle cell disease, unstable haemoglobins, decreased oxygen affinity, increased oxygen affinity, and



methaemoglobinaemia. Mutations in the globin gene complex might also alter the switch from fetal to adult haemoglobin synthesis, resulting in persistence of γ -globin expression, and hereditary persistence of fetal haemoglobin (HPFH) [5].

The thalassaemias and related disorders

The thalassaemias are the commonest single-gene disorders. Thalassaemia was first recognized by Cooley and Lee in 1925 as a form of severe anaemia associated with splenomegaly and bone changes in children. The term "thalassaemia" is derived from the Greek $\theta\alpha\lambda\alpha\sigma\sigma\alpha$ (meaning "the sea") since many of the early cases came from the Mediterranean region [6].

Mutations in the globin genes can cause a quantitative reduction:

The β -thalassaemias

The β -thalassaemias pose by far the most important public health problems because they are common and usually produce severe anaemia in their homozygous and compound heterozygous states. Thalassaemias are a common cause of hypochromic microcytic anemia which arises from the reduced or absent synthesis of the globin chain of hemoglobin. Thalassaemias are a quantitative defect of hemoglobin synthesis. The highest prevalence of beta-thalassaemia mutations is in people of Mediterranean, Middle Eastern, and Asian descent. Over 200 different thalassaemia-causing mutations have been identified in the beta-globin gene, leading to the disease's wide genotypic and phenotypic variability [7].

The three classifications of beta-thalassaemia are defined by their clinical and laboratory findings. Beta-thalassaemia minor, also called carrier or trait, is the heterozygous state that is usually asymptomatic with mild anemia. Homozygosity or compound heterozygosity for beta-thalassaemia mutations cause a more severe spectrum of anemias called beta-thalassaemia intermedia and beta-thalassaemia major. These two are distinguished clinically by transfusion dependence. Beta-thalassaemia major requires routine transfusions, and intermedia does not [8].

Clinical diagnosis of beta-thalassaemia major (TM) is made in children less than 2 years of age that present with microcytic anemia, mild jaundice, and hepatosplenomegaly. The complete blood count (CBC) of a patient with beta-thalassaemia major will show microcytic hypochromic anemia with Hb levels less than 7g/dl, the mean corpuscular volume between (MCV) 50 and 70 fl, and mean corpuscular Hb (MCH) between 12 and 20pg. Beta-thalassaemia intermedia presents with values of Hb between 7 and 10 g/dl, MCV 50 to 80 fl, and MCH 16 to 24pg. In beta-thalassaemia minor, the red cell number is often elevated, reduced MCV, MCH, and the red cell distribution width (RDW) will typically show low elevations. The normal to mildly elevated RDW can help differentiate thalassaemias from other microcytic hypochromic anemias, such as iron deficiency anemia and sideroblastic anemia where the RDW is typically very high. The peripheral blood smear will show microcytic hypochromic anemia with target cells, teardrop cells, and often coarse basophilic stippling. In severe forms of beta-thalassaemia, there is anisopoikilocytosis with bizarre red cell morphology and numerous nucleated red blood cells [9].

The CBC and peripheral smear findings are non-specific. A diagnosis of beta-thalassaemia requires hemoglobin electrophoresis or high-performance liquid chromatography (HPLC) to demonstrate abnormal percentages of HbA, HbA₂, and sometimes HbF. The general pattern of beta-thalassaemia is a decreased HbA percentage and a mildly increased

HbA₂; less than 10% with variably increased HbF. A HbA₂ above 10% suggests variant hemoglobin rather than beta-thalassemia. The magnitude of the HbA decrease depends on the genetic makeup of the affected individual. Patients with beta(+) alleles will have variably decreased HbA levels, and those that are homozygous beta(0) will produce no HbA. Beta-thalassemia minor characteristically has increased HbA₂ (4–8%) with variably normal-to-low elevations of HbF. Beta-thalassemia major typically shows markedly elevated HbF (30-to-greater than 95%) with normal to mildly elevated HbA₂. The distinction between beta-thalassemia major and intermedia is a clinical one and does not have diagnostic laboratory findings [8].

Alpha thalassemia

Refers specifically to the abnormal or absent manufacturing of alpha-globin chains. These are associated with different genetic mutations. The severity of the clinical condition is based on the mutation type. The severity of mutation is based on which of the two alpha-globin loci is affected. Deletion or inactivation of one of the α -globin genes in the linked pair is designated α^+ -thalassemia; heterozygous α^+ -thalassemia when on one chromosome 16 ($-\alpha / \alpha$), homozygous α^+ -thalassemia when on both chromosome 16 ($-\alpha / -\alpha$). Deletion or inactivation of both α -globin genes in the linked pair on the same chromosome 16 is referred to as α^0 -thalassemia ($-\alpha / -\alpha$). >40 α^0 -thalassemia mutations have been found and are usually designated by the region where the condition was first discovered; the most common α^0 -thalassemia deletion mutations include the Southeast Asia ($-\text{SEA} / \alpha$), Filipino ($-\text{FIL} / \alpha$), and Mediterranean ($-\text{MED} / \alpha$) mutations. Hemoglobin H (HbH) disease occurs when 2 α -globin genes are deleted on one chromosome 16 and a third is either deleted, inactivated, or changed qualitatively on the other chromosome 16, leaving only one functional α -globin gene. Hemoglobin Barts (Hb Barts) hydrops fetalis syndrome occurs when all 4 α -globin genes are deleted or inactivated (homozygous α^0 -thalassemia) [10].

Haemoglobin Lepore

This is an abnormal haemoglobin caused by unequal crossingover of the β and δ genes to produce a polypeptide chain consisting of the δ chain at its amino end and β chain at its carboxyl end. The $\delta\beta$ -fusion chain is synthesized inefficiently and normal δ and β chain production is abolished. The Hb Lepore homozygotes show thalassaemia intermedia and the heterozygotes thalassaemia trait [3].

$\delta\beta$ -Thalassaemia

This involves failure of production of both β and δ chains. Hb F production is increased to 5–20% in the heterozygous state, which resembles thalassaemia minor haematologically. In the homozygous state, only Hb F is present and haematologically the picture is one of thalassaemia intermedia [3].

Mutations in the globin genes can cause a qualitative changes:

Qualitative abnormalities of Hb arise from mutations that change the amino acid sequence of the globin, thereby producing structural and functional changes in Hb.

There are 4 ways in which Hb can be qualitatively abnormal:

- 1) decreased solubility (eg, sickle hemoglobin [HbS]),
- 2) instability (eg, Hb Köln),



- 3) altered oxygen affinity (eg, HbM-Saskatoon),
- 4) altered maintenance of the oxidation state of the heme-coordinated iron (eg, HbM-Iwate) [11].

Sickle hemoglobin

The sickle cell mutation occurs when negatively charged glutamate is replaced by a neutral valine at the sixth position of the beta-globin chain. The mutation is transmitted via Mendelian genetics and is inherited in an autosomal recessive fashion [10]. A homozygous mutation leads to the severest form of Sickle cell disease, ie, SCA-also called HbSS disease. The coinheritance of beta-thalassemia and sickle cell mutation leads to HBS-thalassemia disease, which phenotypically behaves like HbSS disease [12].

A heterozygous inheritance leads to HbAS. Patients with HbAS are not considered within the spectrum of SCD as most of them never present with typical symptoms of SCA. They might only be detected during childbirth, blood donation, or screening procedures [13].

Pathophysiology Sickle cell anemia is characterized by two major components: Hemolysis and vaso-occlusive crises (VOC). The defect in the beta-globin gene makes the sickle hemoglobin (HbS) molecule susceptible to converting into rigid, elongated polymers in a deoxygenated state. The sickling process is cyclical initially, where sickle erythrocytes oscillate between the normal biconcave shape and the abnormal crescent shape (acquired under low oxygen pressure). However, there comes a time when the change becomes irreversible, and the sickle erythrocytes develop a permanent sickle shape, increasing the risk for hemolysis and VOC. All variants of SCD share the same pathophysiology leading to polymerization of the HbS component [14].

The diagnosis of the sickle cell syndromes is made by the identification of HbS in erythrocyte hemolysates. Historically, cellulose acetate electrophoresis at alkaline pH was used to separate HbA, HbA₂, and HbS, and citrate agar electrophoresis at acidic pH was used to separate comigrating HbD and HbC from HbS and HbA₂, respectively [11].

Hemoglobin E

Structural change is a substitution of glutamic acid by lysine at the 26th position of the betaglobin chain. The mutation is also thalassaemic because the single-base GAG/AAG substitution creates a cryptic splicing site, which results in abnormal mRNA processing and reduction of mRNA that can be translated. HbE is also slightly unstable in the face of oxidant stress and is sometimes referred to as a thalassaemic hemoglobinopathy [15].

Individuals with hemoglobin E trait are asymptomatic with or without mild anemia (hemoglobin >12 g/dL), and mild microcytosis. Peripheral smear may be normal or may show hypochromia, microcytosis, target cells, irregularly contracted cells, and basophilic stippling. HbE usually makes up 30% or less of total hemoglobin. The compound heterozygous state, HbE b thalassemia, results in a very variable phenotype ranging from thalassemia trait, NTD, to TDT, depending on the beta-mutation [16].

Hemoglobin C

HbC is the third most common mutant hemoglobin, after HbS and HbE. The hemoglobin mutant results from the substitution of lysine for glutamic acid as the sixth amino acid of beta-globin, the consequence of a single nucleotide substitution (GAG/AAG) in the sixth codon. The resultant positive-to-negative charge difference on the surface of the HbC

tetramer results in a molecule with decreased solubility in both the oxy and deoxy forms, which may undergo intraerythrocytic aggregation and crystal formation [17, 18].

Laboratory studies in HbCC show a mild hemolytic anemia, microcytosis, and slightly elevated reticulocyte counts. The MCHC is elevated because of the effect of HbC on cellular hydration. The peripheral blood smear shows prominent target cells, microcytosis, and irregularly contracted red cells. Confirmation of the diagnosis requires identification of HbC, which comigrates with HbA₂, HbE, and HbO_{Arab} on cellulose acetate electrophoresis and isoelectric focusing. Thus, HbC must be distinguished by citrate gel electrophoresis or HPLC. Specific treatment for patients with HbCC is not generally necessary [19].

Hemoglobin D

HbD is usually diagnosed incidentally. (HbDPunjab) results from the substitution of glutamine for glutamic acid at the 121st position of the beta-chain. Patients who are homozygous (HbDD) may have a mild hemolytic anemia. Individuals who are heterozygous (HbAD) are clinically normal, with normal blood counts and a peripheral smear with the occasional target cells. The major clinical relevance of HbD is with compound heterozygous inheritance with HbS, resulting in a form of sickle cell disease, perhaps as a result of the low affinity of HbD promoting hemoglobin deoxygenation. The diagnosis of HbAD (D trait) or HbDD is made by hemoglobin electrophoresis. HbS and HbD have similar electrophoretic mobility on alkaline cellulose acetate electrophoresis and isoelectric focusing. They can be differentiated by acid citrate agar electrophoresis, HPLC, or solubility studies. This distinction is important for genetic and prognostic counseling [20].

■ MATERIALS AND METHODS

Study Population

In this study, the subjects who go to al. Hadbaa Blood and BMT hospital in Nineveh province and the data were collected from hematological laboratory in al. Hadbaa Blood and BMT hospital (thalassemia center).

Blood collection

Blood samples were collected and Testing of samples was carried at the department of Laboratory of al. Hadbaa Blood and BMT hospital Teaching Hospital (thalassemia center): start 26/December/2023 to End: 14/November 2024. The material used to determine CBC 5-part difference and Hb-Varaint was about 2 ml of venous blood collected in vacuum tubes with an anticoagulant EDTA (Ethylene Diamine Tetracetic Acid).

The Hb value was analyzed by a high-performance liquid chromatographic (HPLC) method in hemolyzed full blood.

The exclusion criteria included subject with iron deficiency anemia or previous diagnosis with hemoglobinopathy.

Ethical approval

The Medical Ethical Committee of Department of Patho-hematology, "Al-Hadbaa" Blood & BMT Hospital approved this study (no. 5 on 2023).

Statistical analysis

Statistical Package Version 24 for Social Sciences (SPSS Inc.) software used to analyze data. Nominal variables described as frequency and percentage.



Show number and percentage of hemoglobinopathy

Haemoglobinopathy	No.	%
Beta- thalassemia trait	147	69
Sickle trait	15	7
Suggested Alpha trait ^a	15	7
Beta-thalassemia syndrome ^b	5	2.4
Sickle cell disease ^c	15	7
HbH	6	2.8
Hb-Lepor	3	1.5
Hb-D	6 (5 trait & 1 homozygous state)	2.8
Hb-E	1 (trait state)	0.5
Other Hboglobinopathy (Hb-Cand O-Arab)	0	0
Total	213	100

Notes: ^a suggested by abnormal CBC (low MCV, MCH and high RBC count) with normal iron study and normal or low HbA2; ^b include thalassemia major and intermediate; ^c include HbSS and sickle-thalassemia.

■ RESULTS

Total number of case was 326 case where 172 (52%) of them is male and 154 (47%) of them is female. The age was ranged from nine month to 70 years old. About 133 of cases (34.6%) was normal HPLC and 213 (65.4%) of cases had abnormal HPLC. The number and percentage of hemoglobinopathy is show in table.

■ DISCUSSION

Alpha- and beta-thalassemia are the most popular single gene heamoglobin disorder in the world. These disorder which generally confined to certain area, religion and cast, are now widely spread over all the world and because of global human migration the formula and marriage between all different societies and internal collective norms, it has contributed significantly to large cumulative case of heamoglobinopathy worldwide.

In this study 326 case where 172 (52%) of them is male and 154 (47%) of them is female, M : F ratio is 1.1 : 1 and this Similar results were also reported Yonus et al. [21] and Kready et al. [22].

In this study show most frequent hemoglobinopathy is beta-thalassemia trait followed by sickle trait and sickle cell disease and then other hemoglobiopathy included (HbH, HbD, Hb-Iepore and Hb E).

Similar frequency and rate of hemoglobinopathy results were also reported Warghade et al. [23].

While Yonus et al. [21] Al-Allawi et al. [24] and Polus [25] reported most frequency of hemoglobinopathy is beta-thalassemia trait which is same results of this study but differed from this study by rate number because this study is done in thalassemia center while previous studies done in primary health care centers for routine premarital investigations.

■ CONCLUSION

HPLC is a very useful and powerful technique; it quantifies HbA2, HbF and other Hb variants (HbS, HbD, HbE and HbH). So its best technique for Screening and detection of hemoglobinopathy.

■ REFERENCES

1. Van Vliet ME, Kerkhoffs JH, Harteveld CL, Houwink EJF. Hemoglobinopathy prevention in primary care: a reflection of underdetection and difficulties with accessibility of medical care, a quantitative study. *European Journal of Human Genetics [Internet]*. 2022 Jul 1;30(7):790–4.
2. Bain BJ. *Haemoglobinopathy diagnosis*. Hoboken, Nj: Wiley Blackwell; 2020.
3. Hoffbrand V. *Hoffbrands Essential Haematology*. 2024.
4. Harteveld CL, Achour A, Arkesteijn SJG, et al. The hemoglobinopathies, molecular disease mechanisms and diagnostics. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2022 Sep;44(S1):28–36.
5. Hoffbrand AV, Higgs DR, Keeling DM, Mehta AB. *Postgraduate Haematology*. 7th ed. Chichester, West Sussex; Hoboken, Nj: Wiley Blackwell; 2016.
6. Rees DC. The beginnings of molecular medicine. *Haematologica [Internet]*. 2022 Sep 1 [cited 2024 Mar 8];107(9):2009–10.
7. Cao A, Galanello R. Beta-thalassemia. *Genetics in Medicine [Internet]*. 2010 Jan 21;12(2):61–76.
8. Needs T, Gonzalez-Mosquera LF, Lynch DT. Beta Thalassemia [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531481/>
9. Origa R. β -Thalassemia. *Genet Med*. 2017 Jun;19(6):609–619.
10. Esio N, Bauer DE. Molecular Basis and Genetic Modifiers of Thalassemia. *Hematology/Oncology Clinics of North America [Internet]*. 2023;37(2):273–99.
11. American. Ash-Sap. 2021. <https://ashpublications.org/books>
12. Ehsan M, Maruvada S. Sickle Cell Anemia [Internet]. Nih.gov. StatPearls Publishing; 2023.
13. Vincent O, Oluwaseyi B, James B, Saidat L. Coinheritance of B-Thalassemia and Sickle Cell Anaemia in Southwestern Nigeria. *Ethiopian Journal of Health Sciences*. 2016 Nov 11;26(6):517.
14. Kato GJ. Priapism in sickle-cell disease: a hematologist's perspective. *J Sex Med*. 2012 Jan;9(1):70–8.
15. Avery's Diseases of the Newborn [Internet]. Elsevier eBooks. Elsevier BV; 2023 [cited 2024 Nov 16].
16. Fucharoen S, Weatherall DJ. The Hemoglobin E Thalassemias. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine [Internet]*. 2012 Aug 1;2(8):a011734–4.
17. Kundrapu S, Janaki N, Meyerson HJ. Compound Heterozygosity for Hb D-Ibadan (HBB: c.263C>A) and Hb C (HBB: c.19G>A). *Hemoglobin*. 2018 Jul;42(4):269–271.
18. Zacharia G, Maronge GF, Brazza FW, Boulmay BC. Hemoglobin SO-Arab and α -thalassemia diagnosed in an adult: A case-based review of the hemoglobinopathies. *Am J Med Sci*. 2013 Oct;346(4):325–7.
19. Bachir D, Galacteros F. Hemoglobin C [Internet].
20. Gupta V, Aggarwal P. Profile of Hemoglobin D (HbD) Disease in Eastern Uttar Pradesh: A Single-Center Experience. *Cureus*. 2022 Oct 27.
21. Adnan B, Kashmoola M, Alhatem Z. Frequency of Haemoglobinopathies in Premarital Screening in Nineveh Province. *Annals of the College of Medicine, Mosul*. 2021 Dec 1;43(2):157–63.
22. Kready HO, Mohammed M, Salim Al-Karawi A, Al-Jindeel TJ. Epidemiology of thalassemia in Baghdad, Iraq: A Single Center Experience. *BNIHS*. 2020 May 2;140(02):2211–5.
23. Warghade S, Britto J, Haryan R, et al. Prevalence of hemoglobin variants and hemoglobinopathies using cation-exchange high-performance liquid chromatography in central reference laboratory of India: A report of 65779 cases. *Journal of Laboratory Physicians*. 2018 Jan;10(01):073–9.
24. Al-Allawi NA, Al-Dousky AA. Frequency of Haemoglobinopathies at premarital health screening in Dohuk, Iraq: implications for a regional prevention programme. *EMHJ*. 2010;16(4):381–385.
25. Polus RK. Prevalence of Haemoglobinopathies among marrying couples in Erbil province of Iraq. *Iraqi J Hematol*. 2017;6(2):90–93.



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.12.1.010>
УДК 616.155.291-053.2(476)



Углова Т.А.✉, Ковкрак А.С.

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

Эссенциальная тромбоцитемия у детей Республики Беларусь

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Углова Т.А. – выбор тематики публикации и разработка дизайна статьи, анализ научного материала, анализ полученных данных, научное редактирование текста статьи; Ковкрак А.С. – анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы.

Подана: 15.01.2026

Принята: 24.02.2026

Контакты: druglova@mail.ru

Резюме

Эссенциальная тромбоцитемия – редкое орфанное миелопролиферативное заболевание у детей, патогенез и оптимальные методы лечения изучены недостаточно в отличие от взрослых пациентов, у которых разработаны четкие рекомендации к терапии в зависимости от риск-стратификации. В статье представлены клинико-гематологическая характеристика и результаты терапии пациентов в возрасте от 6 до 16 лет с эссенциальной тромбоцитемией, которые находились на лечении в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии в 1997–2025 гг. Установлено, что более чем у половины пациентов заболевание протекало бессимптомно, микроциркуляторные расстройства встречались у 35,7% детей. Мутация в гене JAK2V617F выявлена у 50% пациентов, в гене CALR – у 21,4%, у 28,6% пациентов мутации не были идентифицированы (трижды негативный тип пациентов). Носительство мутаций ассоциировалось с более выраженными лейкоцитозом и нейтрофилией. Согласно модифицированной шкале IPSET-Thrombosis (2015) большинство пациентов относились к группе промежуточного риска (57,1%). В качестве первой линии терапии у всех детей применялись препараты интерферона- α 2b, что обеспечивало достоверное снижение уровня тромбоцитов через 12 месяцев до $470 \times 10^9/\text{л}$. Редукции мутировавших генов в ходе терапии не установлено.

Ключевые слова: эссенциальная тромбоцитемия, тромбоцитоз, дети, ген JAK2V617F, ген CALR, препараты интерферона α -2

Uglova T.✉, Kovkrak A.

Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology,
Minsk, Belarus

Essential Thrombocythemia in Children of the Republic of Belarus

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Uglova T. – selection of publication topic and development of article design, analysis of scientific material, analysis of obtained data, scientific editing of the article text; Kovkrak A.– analysis of scientific material, analysis of obtained data, review of publications on the topic of the article, preparation of the bibliography.

Submitted: 15.01.2026

Accepted: 24.02.2026

Contacts: druglova@mail.ru

Abstract

Essential thrombocythemia is a rare, orphan myeloproliferative disease in children; its pathogenesis and optimal treatment methods have not been sufficiently studied, unlike in adult patients, for whom clear treatment recommendations have been developed depending on risk stratification. The article presents the clinical and hematological characteristics and treatment outcomes of patients aged 6 to 16 years with essential thrombocythemia, who were treated at the Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology from 1997 to 2025. It was found that more than half of the patients had an asymptomatic disease, while microcirculatory disorders occurred in 35.7% of children. Mutations in the JAK2V617F gene were detected in 50% of patients, in the CALR gene – in 21.4%, and in 28.6% of patients, mutations were not identified (triple negative type patients). Carriage of mutations was associated with more pronounced leukocytosis and neutrophilia. According to the modified IPSET-Thrombosis scale (2015), the majority of patients belonged to the intermediate risk group (57.1%). Interferon- α 2b preparations were used as first-line therapy in all children, which resulted in a significant reduction in platelet counts after 12 months to $470 \times 10^9/L$. No reduction of mutated genes was observed during therapy.

Keywords: essential thrombocythemia, thrombocytosis, children, JAK2V617F gene, CALR gene, interferon α -2 preparations

■ ВВЕДЕНИЕ

Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) – это редкое орфанное заболевание, относящееся к группе хронических миелопролиферативных неоплазий (МПН), возникающее в результате специфических генетических изменений (JAK2V617F, CALR, MPL) [1].

В 2016 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) ввела критерии диагностики эссенциальной тромбоцитемии у взрослых, выделив 4 больших критерия и 1 малый критерий. Основными критериями являются: а) постоянно повышенный уровень тромбоцитов более $450 \times 10^9/л$; б) пролиферация мегакариоцитов в костном мозге с признаками их дисплазии, дискариоза; в) несоответствие критериям ВОЗ



для диагностики хронического миелолейкоза, истинной полицитемии, первичного миелофиброза, миелодиспластического синдрома или других миелоидных новообразований; г) наличие драйверных мутаций JAK2, CALR или MPL. Единственный малый критерий – отсутствие признаков реактивного тромбоцитоза. Для диагностики ЭТ необходимо соответствие всем основным критериям или 3 основным и второстепенному критерию [2].

ЭТ встречается значительно реже в детском возрасте, чем у взрослых, и варьируется от 0,004 до 0,11 на 100 000 у детей в возрасте 0–16 лет, в то время как метаанализ у взрослых показал объединенную ежегодную частоту заболеваемости 1,03 на 100 000 (95% ДИ: 0,58–1,80) [3].

Клиническое течение и молекулярно-генетический профиль у детей отличаются по сравнению со взрослой популяцией. В частности, в педиатрической когорте заболевание чаще протекает бессимптомно, частота тромботических и геморрагических осложнений значительно реже [4–6]. У взрослых, по разным данным, в 80–90% случаев ЭТ удается выявить мутации в генах JAK2, CALR или MPL [7–11]. Чаще всего встречается мутация JAK2 – в 50–60% случаев, мутации в гене CALR встречаются реже – в 15–24% [9, 11]. Около 20% взрослых пациентов не имеют мутаций в 3 ключевых генах, что называется тройным негативным или тройным диким типом [1, 7]. Большинство пациентов детского возраста (75%) относятся к тройному негативному типу [7].

Несмотря на значительно более низкий риск тромботических событий у детей с ЭТ, чем в соответствующей группе взрослых, такие серьезные тромбоэмболические осложнения, как тромбоз мозговых вен и синдром Бадда – Киари, встречаются у детей [7] и могут потребовать особого клинического подхода. Однако в то время, как для взрослых, страдающих ЭТ, существуют рекомендации по терапии, адаптированной к риску, нет согласованных рекомендаций, адаптированных к педиатрической популяции [11]. Для оценки риска тромботических осложнений у взрослых используется международная прогностическая шкала IPSET-Thrombosis [12]. Для стратификации риска у взрослых пациентов используются 4 клинико-лабораторных параметра: возраст старше 60 лет (2 балла), наличие сердечно-сосудистых факторов риска (1 балл), тромбозы в анамнезе (2 балла), наличие мутации JAK2V617F (2 балла). В зависимости от суммы баллов пациенты распределяются в группы низкого риска (0–1 балл), промежуточного (2 балла) и высокого риска (3 и более балла) [12]. Хотя данная шкала не валидирована для детского возраста, в клинической практике многие ведущие специалисты применяют ее и у пациентов детского возраста.

Таким образом, с учетом низкой частоты заболевания, отсутствия консенсуса по диагностике, мониторингу и терапии ЭТ у пациентов детского возраста исследования клинических и лабораторных особенностей данного заболевания у этой категории пациентов в национальных масштабах очень важны. Подобных исследований в Республике Беларусь до настоящего времени не проводилось.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ретроспективный анализ клинико-лабораторных характеристик, осложнений, типов драйверных мутаций и результатов терапии у пациентов детского возраста с ЭТ в Республике Беларусь.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 14 пациентов в возрасте от 6 до 16 лет, находившихся на лечении в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии (РНПЦ ДОГИ) с 1998 по 2025 г. Всем пациентам было проведено обследование, исключившее вторичный генез тромбоцитоза: острое и хроническое воспаление, дефицит железа, аутоиммунные заболевания, гемолитическая анемия, аспления и др. Диагноз ЭТ устанавливался в соответствии с критериями ВОЗ 2016 г. [2].

Всем пациентам выполнен общий анализ крови (ОАК) с подсчетом форменных элементов, биохимический анализ крови, стандартная коагулограмма и оценка агрегационной способности тромбоцитов, ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Костномозговая пункция и биопсия костного мозга выполнялись всем пациентам на момент постановки диагноза, окрашивание на ретикулиновые волокна для определения степени миелофиброза по ВОЗ проводилось методом серебрения. Анализировался ОАК у родителей и сиблингов, при необходимости – у ближайших родственников.

Определение мутационного статуса JAK2V617F проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), CALR (экзон 9) – методом секвенирования по Сэнгеру. Мутации MPL (экзон 10) определялись с использованием ПЦР и секвенирования. Пациенты, у которых не выявлено мутаций в драйверных генах JAK2, CALR и MPL, классифицировались как трижды негативные.

Количественные переменные представлены в виде медианы и квартильного интервала, качественные – в виде абсолютных значений и относительных значений (%). Для сравнения количественных и качественных показателей между 2 группами применялся критерий Стьюдента для независимых выборок. Статистическая значимость различий принималась при уровне $p \leq 0,05$. Обработка данных выполнялась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 14 пациентов с диагнозом «эссенциальная тромбоцитемия» в возрасте от 6 до 16 лет (медиана – 10,5 года), из них 11 девочек (78,6%) и 3 мальчика (21,4%).

У 7 пациентов (50%) время от выявления тромбоцитоза в ОАК до направления пациента в РНПЦ ДОГИ не превысило 2 месяцев. 4 пациента (28,6%) были направлены на консультацию к гематологу в период от 6 до 12 месяцев. У 3 пациентов (21,4%) время до первичного направления в РНПЦ ДОГИ превышало 1 год. У 1 пациентки, наблюдающейся в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии по поводу нейрофиброматоза 1-го типа и глиомы зрительного нерва, эссенциальная тромбоцитемия была диагностирована на фоне стабилизации основного заболевания. У другой пациентки отмечен семейный случай онкогематологического заболевания у сестры (В-ОЛЛ, TEL/AML+).

Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

У половины пациентов (7 человек) заболевание протекало бессимптомно. Микроциркуляторные нарушения, такие как головные боли, мышечные боли и слабость, зарегистрированы у 5 пациентов (35,7%). У 1 подростка заболевание дебютировало тромбозом сигмовидного синуса, 1 девочка до постановки диагноза наблюдалась



в ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» с синдромом Бадда – Киари, и у 1 пациента в анамнезе отмечены частые носовые кровотечения.

Органомегалия была выявлена у 8 пациентов (57,1%), включая спленомегалию у 4 пациентов (50%), размеры селезенки пальпаторно составили от +2 до +3 см от края реберной дуги. Гепатоспленомегалия наблюдалась у 3 пациентов, размеры печени и селезенки у которых варьировались от 1 до 2 и от 2 до 3 см от края реберной дуги соответственно.

Инициальный уровень тромбоцитов составил $1121,6 \times 10^9/\text{л}$ (Me; межквартильный размах $898,8-1282,5 \times 10^9/\text{л}$). Инициальный уровень эритроцитов – $4,87 \times 10^{12}/\text{л}$ (Me; межквартильный размах $4,45-5,02 \times 10^{12}/\text{л}$), что соответствовало нормальным значениям для данной возрастной группы. Концентрация гемоглобина варьировала

Таблица 1
Клинико-лабораторная характеристика пациентов с диагнозом «эссенциальная тромбоцитемия»
Table 1

Clinical and laboratory characteristics of patients diagnosed with essential thrombocythemia

Параметр	Значение
Число пациентов (n)	14
М/Ж (%)	3/11 (21,4/78,6%)
Возраст, медиана (мин. – макс.), лет	10,5 (6–16)
Уровень тромбоцитов, медиана (25–75%) $\times 10^9/\text{л}$	1121,6 (898,8–1282,5)
Уровень эритроцитов, медиана (25–75%) $\times 10^9/\text{л}$	4,87 (4,45–5,02)
Уровень гемоглобина, медиана (25–75%), г/л	133 (122,75–144,50)
Уровень лейкоцитов, медиана (25–75%) $\times 10^9/\text{л}$	10,32 (7,48–13,65)
Уровень нейтрофилов, медиана (25–75%) $\times 10^9/\text{л}$	6,3 (4,7–10,1)
Клинические проявления	
Бессимптомное течение, n (%)	8 (57,1%)
Микроциркуляторные нарушения, n (%)	5* (35,7%)
Тромбозы, n (%)	1 (7,1%)
Кровотечения, n (%)	1* (7,1%)
Спленомегалия, n (%)	4 (28,6%)
Гепатоспленомегалия, n (%)	3 (21,4%)
Генетические исследования	
Трижды негативный тип, n (%)	5 (35,7%)
MPL, n (%)	0
CALR, n (%)	2 (14,3%)
JAK2V617, n (%)	7 (50%)
Число пациентов, у которых было проведено исследование костного мозга на миелофиброз	
Миелофиброз 0, n	5
Миелофиброз 1, n	3
Миелофиброз 2, n	1
Группа риска по IPSET-score	
Низкий, n (%)	5 (35,7%)
Промежуточный, n (%)	8 (57,1%)
Высокий, n (%)	1 (7,1%)

Примечание: * 1 пациент предъявлял жалобы на головную боль и носовые кровотечения.

от 122,8 до 144,5 г/л (25–75%, Me=133 г/л), что также не выходило за пределы физиологических колебаний. Инициальный уровень лейкоцитов находился в пределах 7,48–13,65×10⁹/л (Me=10,32×10⁹/л). Количество нейтрофилов характеризовалось значительной вариабельностью с колебаниями от 4,7×10⁹/л до 10,1×10⁹/л (Me=6,3×10⁹/л).

Гистологическое исследование костного мозга проводилось всем пациентам при постановке диагноза. У всех пациентов было обнаружено увеличение количества мегакариоцитов, располагающихся группами, с крупными, гиперсегментированными ядрами. Окрашивание на ретикулиновые волокна для оценки миелофиброза проведено у 64,3% пациентов (9 из 14). Не выявлено признаков миелофиброза у 5 пациентов, миелофиброз первой степени определялся у 3 пациентов (33,3%), миелофиброз второй степени – у 1 пациентки.

При молекулярно-генетическом исследовании у 7 пациентов выявлена мутация JAK2V617F, мутации в гене CALR – у 3 детей (21,4%). MPL-мутаций в данной группе пациентов не обнаружено. У 4 пациентов (28,6%) исследуемых мутаций не найдено, и они были отнесены к группе трижды негативного типа.

По шкале IPSET-score большинство пациентов были отнесены к группе промежуточного риска (57,1%), 35,7% – к низкому риску, и только 1 пациент (7,1%) – к группе высокого риска.

При первичной оценке агрегационной способности тромбоцитов снижение агрегации с АДФ выявлено у 5 пациентов (35,7%), гиперагрегация – у 4 (28,6). При этом корреляционный анализ не показал зависимости между уровнем тромбоцитов и степенью агрегации с АДФ ($r=-0,19$).

При исследовании агрегации тромбоцитов с адреналином выявлена сильная обратная корреляционная зависимость ($r=0,822$) с уровнем тромбоцитов: у пациентов

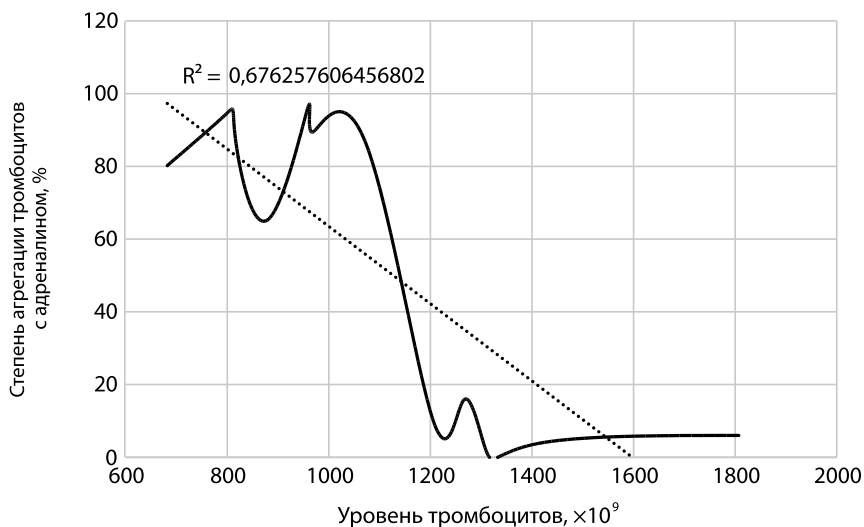


Рис. 1. Зависимость степени агрегации тромбоцитов с адреналином от уровня тромбоцитов у пациентов с ЭТ
Fig. 1. Dependence of the degree of platelet aggregation with adrenaline on the platelet level in patients with ET



с умеренным повышением тромбоцитов ($600-1000 \times 10^9/\text{л}$) агрегация с адреналином была в норме или несколько повышена, при этом у пациентов с выраженным повышением тромбоцитов (выше $1000 \times 10^9/\text{л}$) отмечалось резкое снижение агрегации вплоть до минимальных значений (рис. 1).

Нами проведено сравнение клинико-лабораторных показателей у пациентов с ЭТ в зависимости от мутационного статуса (JAK2, CALR, MPL). В группу с мутацией вошли 9 пациентов, что составило 64,3% от общей выборки, в группу трижды негативного типа вошли 5 пациентов (35,7%).

Сравнение клинико-лабораторных характеристик исследуемых групп пациентов с наличием и отсутствием драйверных мутаций показало, что большинство параметров не имели статистически значимых различий (табл. 2). Медианный возраст пациентов с мутациями составил 10 лет, в группе трижды негативного типа пациентов –

Таблица 2

Сравнительная характеристика клинико-лабораторных показателей у пациентов с эссенциальной тромбоцитемией в зависимости от наличия драйверных мутаций

Table 2

Comparative characteristics of clinical and laboratory parameters in patients with essential thrombocythemia depending on the presence of driver mutations

Показатель	Наличие мутаций (n=9)	Трижды негативный тип (n=5)	p-value
Медиана возраста, лет	10	11	0,444
Медиана уровня эритроцитов, $\times 10^{12}/\text{л}$	5	4,70	0,122
Медиана уровня гемоглобина, г/л	137	121	0,112
Медиана уровня тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	1071	1204	0,756
Медиана уровня лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	13,5	6,98	0,014
Медиана уровня нейтрофилов, $\times 10^9/\text{л}$	9,0	3,5	0,011
Микроциркуляторные симптомы, %	33	40	0,6
Предшествующие тромбозы, %	10	0	0,155
Бессимптомное течение, %	55,6	60	0,438

Таблица 3

Сравнение клинико-лабораторных данных у пациентов детского возраста с диагнозом эссенциальной тромбоцитемии в зависимости от пола

Table 3

Comparison of clinical and laboratory data in pediatric patients diagnosed with essential thrombocythemia depending on gender

Показатель	Мальчики (n=3)	Девочки (n=11)	p-value
Медиана возраста, лет	12,5	10,5	0,25
Медиана уровня эритроцитов, $\times 10^{12}/\text{л}$	5	4,76	0,63
Медиана уровня гемоглобина, г/л	139	128,5	0,11
Медиана уровня тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	1285	1019,5	0,83
Медиана уровня лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	9,23	10,32	0,13
Медиана уровня нейтрофилов, $\times 10^9/\text{л}$	5,1	5,5	0,24
Микроциркуляторные симптомы, %	33	36,3	0,458
Предшествующие тромбозы, %	33	0	0,123
Бессимптомное течение, %	33	63,6	0,17
Наличие мутаций, %	66	72,7	0,415

11 лет ($p=0,388$). Показатели эритроцитов, гемоглобина оказались сопоставимы между группами. Медиана тромбоцитов была выше в группе трижды негативного типа пациентов ($1204 \times 10^9/\text{л}$ против $1071 \times 10^9/\text{л}$, $p=0,756$). В группе пациентов с наличием мутации отмечены достоверно более высокие показатели лейкоцитов ($13,5 \times 10^9/\text{л}$ и $6,98 \times 10^9/\text{л}$ соответственно, $p=0,014$) и абсолютного числа нейтрофилов ($9,0 \times 10^9/\text{л}$ и $3,5 \times 10^9/\text{л}$ соответственно, $p=0,011$). Установлено, что симптомы нарушения микроциркуляции встречались чаще при наличии мутации у пациентов (40 и 33% соответственно), но статистически значимых различий не было ($p=0,337$). Предшествующие тромбозы и носовые кровотечения выявлены только в группе с мутацией (11,1%, $p=0,155$). Бессимптомное течение несколько чаще отмечалось в группе трижды негативного типа пациентов (60 и 55,6% соответственно, $p=0,438$).

Проведенный сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей у пациентов детского возраста в зависимости от пола не выявил статистически значимых различий (табл. 3).

В качестве первой линии терапии 12 пациентам детского возраста назначались препараты интерферона- α . При этом 6 человек получали препараты интерферона- α в дозе 18 млн ЕД в неделю с последующим снижением дозы до 9 млн ЕД в неделю, и 6 детей – в стартовой дозе 9 млн ЕД в неделю. Двум пациентам терапия не проводилась.

Динамика изменения тромбоцитов на фоне терапии интерфероном представлена на рис. 2. У пациентов отмечалось выраженное снижение уровня тромбоцитов уже в первый месяц лечения с $1137,5 \times 10^9/\text{л}$ (Me) до $670 \times 10^9/\text{л}$ (Me). Через 12 месяцев уровень тромбоцитов снизился до $470 \times 10^9/\text{л}$ и сохранялся на всем протяжении терапии.

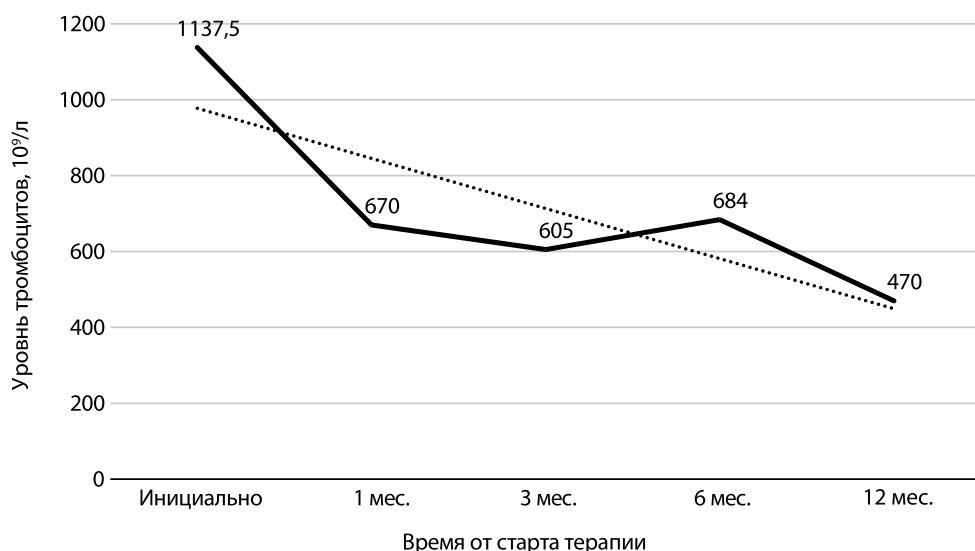


Рис. 2. Динамика изменения тромбоцитов на фоне терапии интерфероном

Fig. 2. Dynamics of platelet changes during interferon therapy



У 3 девочек (8, 11 и 12 лет) на фоне интерферонотерапии развился токсический гепатит через 10 месяцев, 1,4 года и 3 года от начала лечения соответственно. Две из них были переведены на прием гидроксимочевины, и через 1 месяц приема препарата уровень тромбоцитов нормализовался. Одна пациентка, получающая терапию пегилированным интерфероном, возобновила интерферонотерапию после разрешения токсического гепатита. Девять пациентов продолжают прием препаратов интерферона- α с минимальными побочными эффектами (гриппоподобный синдром при уменьшении кратности введения). Ежегодно контролировались драйверные мутации. Ни у одного ребенка, получающего интерферонотерапию, не выявлено редукции драйверных мутаций (максимальный срок наблюдения 15 лет).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В Республике Беларусь ЭТ чаще диагностируется у девочек (78,6%), что согласуется с опубликованными данными, указывающими на более высокую частоту данного заболевания у лиц женского пола как во взрослой, так и в детской популяции. Медиана возраста пациентов на момент диагностики – 10,5 года, что также сопоставимо с литературными данными [3, 4, 6, 7, 13].

Бессимптомное течение отмечалось более чем у половины (57,1%) пациентов детского возраста. У трети детей (35,7%) присутствовали микроциркуляторные нарушения. Возможно, именно бессимптомное течение, неспецифические проявления, а также отсутствие настороженности врачей-педиатров обусловили позднее направление пациентов на консультацию к гематологу.

Нами выявлена сильная обратная корреляционная зависимость агрегации тромбоцитов с адреналином ($r=0,822$) в соответствии с уровнем тромбоцитов: у пациентов с умеренным повышением тромбоцитов ($600-1000 \times 10^9/\text{л}$) агрегация с адреналином была в норме или несколько повышена, при этом у пациентов с выраженным повышением тромбоцитов (выше $1000 \times 10^9/\text{л}$) отмечалось резкое снижение агрегации вплоть до минимальных значений.

Обращает на себя внимание значительно меньший удельный вес пациентов детского возраста в Беларуси с трижды негативным типом по сравнению с данными литературы и более высокая частота выявления мутации Jak2 V617F (табл. 4).

Нами выявлено, что у пациентов детского возраста с ЭТ наличие драйверных мутаций (JAK2V617F и CALR) ассоциируется с более выраженными признаками пролиферативной активности, в частности с достоверно более высокими уровнями лейкоцитов и нейтрофилов у пациентов с драйверными мутациями по сравнению с уровнем этих клеточных элементов у пациентов с трижды негативным типом. Частота микроциркуляторных симптомов и тромбозов в 1,2 раза была выше у пациентов с выявленными драйверными мутациями, хотя статистической достоверности мы не установили.

При этом уровень тромбоцитов, являющийся основным диагностическим критерием ЭТ, не различался у пациентов с драйверными мутациями и без, что указывает на то, что степень увеличения уровня тромбоцитов не всегда отражает биологическую активность заболевания.

Таким образом, полученные нами данные подтверждают, что молекулярный профиль имеет прогностическое значение даже в педиатрической когорте. Это соответствует современным представлениям о гетерогенности ЭТ и необходимости индивидуализированного подхода к оценке риска и выбору терапии у пациентов детского возраста.

Таблица 4

Выявление генетических мутаций у детей с эссенциальной тромбоцитемией: собственные данные и результаты опубликованных исследований

Table 4

Identification of genetic mutations in children with essential thrombocythemia: own data and results of published studies

Параметр	Собственные данные	Lanotto et al. (2019) [8]	Randi et al. (2015) [7]	Ершов Н.М. и др. (2021) [13]	Ismael et al. (2011) [14]
Количество пациентов, n	14	396	89	31	9
Возраст, Me (колебания), лет	10,5 (6–16)	9,3 (0,20–20)	7 (0,5–17,5)	9,6 (0,5–21)	11,5 (1,5–15)
Мутации Jak2 V617F, n (%)	7 (50%)	130 (33,5%)	14 (15%)	3(9,7%)	2 (22,2%)
Мутации MPL, n (%)	0	4 (1%)	1 (1%)	1 (3,2%)	0
Мутации CARL, n (%)	2 (14,3%)	23 (5,9%)	6 (6,5%)	9 (29%)	0
Пациенты с трижды негативным типом, n (%)	5 (35,7%)	231 (59,5%)	68 (74,2)	18 (58,1%)	7 (77,8%)

На сегодняшний день остаются нерешенными вопросы о поиске других драйверных мутаций, частоте мониторинга развития миелофиброза у пациентов детского возраста и редукции драйверных мутаций, стратегий терапевтической тактики. Учитывая редкость данного заболевания, оптимальным является международное сотрудничество, включающее всесторонний генетический анализ.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Tefferi A., Vannucchi A. M., Barbui T., et al. Essential thrombocythemia: 2024 update on diagnosis, risk stratification, and management. *American Journal of Hematology*. 2024;99:697–718.
- Barbui T., Thiele J., Ferrari A., et al. The new WHO classification for essential thrombocythemia calls for revision of available evidences. *Blood Cancer Journal*. 2020;10(2):Article ID 22.
- Titmarsh G.J., Duncombe A.S., Mc Mullin M.F., et al. How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol*. 2014;89:581–587.
- Putti M.C., Bertozzi I., Randi M.L. Essential Thrombocythemia in Children and Adolescents. *Cancer*. 2021;13(23): Article ID 6147.
- Larsen T.S., Pallisgaard N., Møller M., et al. The JAK2 V617F allele burden in essential thrombocythemia, polycythemia vera and primary myelofibrosis – impact on disease phenotype. *European Journal of Haematology*. 2007;79:508–515.
- Fu R., Zhang L., Yang R. Paediatric essential thrombocythaemia: clinical and molecular features, diagnosis and treatment. *British Journal of Haematology*. 2013;163:295–302.
- Randi M.L., Geranio G., Bertozzi I., et al. Are all cases of paediatric essential thrombocythaemia really myeloproliferative neoplasms? Analysis of a large cohort. *British Journal of Haematology*. 2015;169:584–589.
- Ianotto J., Curto-García N., Lauermanova M., et al. Characteristics and outcomes of patients with essential thrombocythemia or polycythemia vera diagnosed before 20 years of age: A systematic review. *Haematologica*. 2019;104:1580–1588.
- Accurso V., Santoro M., Mancuso S., et al. The Essential Thrombocythemia in 2020: What We Know and Where We Still Have to Dig Deep. *Clinical Medicine Insights: Blood Disorders*. 2020;13.
- Palandri F., Latagliata R., Polverelli N., et al. Mutations and long-term outcome of 217 young patients with Essential thrombocythemia or early primary myelofibrosis. *Leukemia*. 2015;29:1344–1349.
- Tefferi A., Gangat N., Loscocco G.G., et al. Essential Thrombocythemia: A Review. *Journal of the American Medical Association*. 2025;333:701–714.
- Barbui T., Finazzi G., Carobbio A., et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood*. 2012;120:5128–5133.
- Ershov N.M., Gas'kova M.V., Pshonkin A.V., et al. Эссенциальная тромбоцитемия у детей и подростков. анализ 31 случая. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2021;66:480–498. (in Russian)
- Ismael O., Shimada A., Hama A., et al. Mutations profile of polycythemia vera and essential thrombocythemia among Japanese children. *Pediatric Blood & Cancer*. 2012;59:530–535.



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.12.1.012>



Потапенко В.Г.¹✉, Забутова Ю.В.¹, Завьялова А.Ю.¹, Ишматова И.В.², Карягина Е.В.³, Котова Н.А.¹, Козыро В.В.¹, Кулибаба Т.Г.⁴, Медведева Н.В.¹, Мырзакулов Е.С.⁵, Небелицкая О.В.¹, Павлюченко Е.С.⁶, Рябчикова В.В.¹, Самородова И.А.¹, Серков А.В.¹, Скороход И.А.¹, Скорюкова К.А.¹, Федоренко Т.В.¹, Чагинская Д.А.¹, Мазуров В.И.⁶

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

² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

³ Городская больница № 15, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Университет Окленда, Окленд, Новая Зеландия

⁶ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Злокачественные новообразования системы крови, осложненные гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом. Ретроспективное исследование «случай – контроль»

Конфликт интересов: не заявлен.

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

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Подана: 12.12.2025

Принята: 14.01.2026

Контакты: potapenko.vsevolod@mail.ru

Резюме

Введение. Гемофагоцитарный синдром (ГФС), или гемофагоцитирующий лимфогистиоцитоз – реакция тяжелого, но неэффективного воспаления. Гемобластозы (ГБ) относятся к частым причинам ГФС у взрослых.

Цель. Охарактеризовать прогноз, течение и оценить эффективность включения этопозида в химиотерапию опухолевых заболеваний системы крови, осложненных вторичным ГФС (ВГФС).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов со злокачественными новообразованиями крови, осложненными ГФС. Всего исследован 31 пациент: медиана возраста 64 (19–90) года, 14 мужчин и 17 женщин. В исследование включались пациенты только с активным опухолевым процессом: у 23 (74,1%) был дебют и у 8 (25,9%) первичная резистентность или рецидив гемобластоза. Диагноз ВГФС верифицирован с помощью критериев H-Score и HLH-2004. Для исследуемых пациентов сформирована группа контроля в соотношении 1 : 1, группы были сбалансированы по диагнозу, возрасту, стадии и проводимой химиотерапии. Отдельно проанализирована общая выживаемость (ОВ) в исследуемой группе пациентов, получивших (n=13, 41,9%) и не получивших в составе программы лечения этопозид (n=18, 58,1%).

Результаты. Общая выживаемость в группе ВГФС составила 19,2% с медианой 2,5 (0,2–140) недели, а в группе контроля – 51,7%, с медианой наблюдения 39 (1–402) недель ($p<0,01$). В группе ВГФС и контрольной частота химиочувствительности составила 51,6% и 83,8% соответственно ($p<0,01$). Различий в выживаемости без прогрессирования не выявлено. В подгруппе пациентов, получавших этопозид, различий в ОВ с подгруппой контроля не было. У пациентов с ВГФС, получавших лечение без этопозид, по сравнению с контрольной подгруппой ОВ была ниже и составила 5,5% с медианой 1 (0,2–140) неделя и 59% при медиане наблюдения 24 (1–402, $p<0,01$) недели соответственно.

Заключение. У пациентов со злокачественным заболеванием системы крови ВГФС ассоциируется с химиорезистентностью и ухудшением выживаемости. Раннее включение в терапию этопозид улучшает прогноз.

Ключевые слова: гемофагоцитарный синдром, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, лимфома, лейкоз, ферритин, этопозид

Potapenko V.¹✉, Zabutova Y.¹, Zavyalova A.¹, Ishmatova I.², Karyagina E.³, Kotova N.¹, Kozyro V.¹, Kulibaba T.⁴, Medvedeva N.¹, Nebelitskaya O.¹, Palvuchenko E.⁵, Ryabchikova V.¹, Samorodova I.¹, Serkov A.¹, Skorokhod I.¹, Skoryukova K.¹, Fedorenko T.¹, Chaginskaya D.¹, Myrzakulov Y.⁵, Mazurov V.⁶

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

² N.N. Petrov National Medical Cancer Research Center, Saint Petersburg, Russia

³ Municipal Hospital No. 15, Saint Petersburg, Russia

⁴ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

⁵ The University of Auckland, Auckland, New Zealand

⁶ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Blood Malignancies Complicated by Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Retrospective Case-Control Study

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design – Potapenko V., Mazurov V.; data collection and processing – all authors; provision of research materials – all authors; data analysis and interpretation – Potapenko V., Mazurov V., Samorodova I., Ryabchikova V.; manuscript preparation – all authors.

Funding: the study was not supported by sponsorship.

Submitted: 12.12.2025

Accepted: 14.01.2026

Contacts: potapenko.vsevolod@mail.ru

Abstract

Introduction. Hemophagocytic syndrome (HPS), or hemophagocytic lymphohistiocytosis, is a reaction of severe but ineffective inflammation. Blood malignancies (BIM) is among the frequent causes of GFS in adults.

Purpose. To characterize the prognosis, course and evaluate the efficacy of including etoposide in chemotherapy of BIM of the blood system complicated by secondary HPS (SHPS).



Materials and methods. A retrospective analysis of case histories of patients with malignant neoplasms of blood system complicated by SHPS was performed. A total of 31 patients were included in the retrospective analysis: median age 64 (19–90) years, 14 male and 17 female. Only patients with active disease were included in the study: 74.1% had an onset and 25.9% had primary resistancy or relapsed BIM. The diagnosis of SHPS was verified using H-Score and HLH-2004 criteria. A 1:1 balanced control group was formed for the studied patients in terms of diagnosis, age, stage and chemotherapy administered. The overall survival in the study group of patients who received (n=13, 41.9%) and did not receive etoposide (n=18, 58.1%) as part of the treatment program was analyzed separately.

Results. Overall survival (OS) in the SHPS-BIM group was 19.2% with a median of 2.5 (0.2–140) weeks, and in the control group 51.7%, with a median follow-up of 39 (1–402) weeks ($p<0.01$). The rate of chemosensitivity was 51.6% and 83.8% in the SHPS-BIM and control groups, respectively ($p<0.01$). No differences in event-free survival were found. In the subgroup of patients receiving etoposide, there were no differences in OS with the control subgroup. In patients with HFHS-GB treated without etoposide, the OR was 5.5% with a median of 1 week (0.2–140). In the control subgroup, survival was 59%, with a median follow-up of 24 weeks (1–402, $p<0.01$).

Conclusion. In patients with malignant disease of the blood system, HGFS is associated with chemoresistance and low survival. In case of chemosensitivity, disease-free survival is similar to the control group. Early treatment with etoposide improves prognosis.

Keywords: hemophagocytic syndrome, hemophagocytic lymphohistiocytosis, ferritin, blood malignancy, HLH, etoposide

■ ВВЕДЕНИЕ

Гемофагоцитарный синдром (ГФС, синоним – гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз) – реакция тяжелого, но неэффективного воспаления. ГФС относится к реактивным гистиоцитозам и может быть первичным и вторичным (ВГФС) [1]. Первичный ГФС – это аутосомно-рецессивное заболевание, которое обычно развивается у детей первых лет жизни [2]. Вторичный может быть в любом возрасте. Злокачественные заболевания крови относятся к одной из самых частых причин ВГФС [3, 4].

Симптомы ГФС неспецифичны. Ему свойственно подострое начало с нарастающей системной воспалительной реакцией [5, 6]. В диагностике используют критерии HLH-2004 и H-Score [7–9]. Морфологический феномен гемофагоцитоза вопреки названию имеет второстепенное значение из-за низкой специфичности [5, 10, 11]. В лечении ВГФС используют глюкокортикостероиды, большие дозы внутривенного иммуноглобулина и циклоспорин А. Наиболее эффективный препарат, в том числе у пациентов без гемобластоза (ГБ), – этопозид [12]. Считается, что его эффект обусловлен индукцией апоптоза в активированных клетках, в результате чего снижается гиперцитокинемия [13].

Значимость ВГФС в прогнозе злокачественных заболеваний системы крови неясна. Встречаются предположения, что риск химиорезистентного течения гемобластозов с ВГФС выше, поэтому необходима более интенсивная химиотерапия [18, 19]. Однако результатов сравнительных исследований пока не опубликовано.

■ ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Проанализировать течение злокачественных болезней системы крови, осложненных ГФС, и оценить эффективность этопозида в составе химиотерапии по сравнению с группой контроля.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

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

Диагноз злокачественного заболевания был установлен на основании критериев ВОЗ. Диагноз «вторичный гемофагоцитарный синдром» устанавливался на основании критериев H-Score и HLH-2004. У всех пациентов при включении в исследование присутствовал активный опухолевый процесс.

Всего в исследовательскую и контрольную группы включено 62 пациента. Группу контроля подбирали из архива СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31». Для исключения предвзятости контрольную группу формировали случайным образом без учета исходов. Каждому пациенту подобрана пара в соотношении 1 : 1 с аналогичным диагнозом, возрастом, стадией и проводимой химиотерапией.

Пациенты получали лечение в СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», СПб ГБУЗ «Городская больница № 15», ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова». Химиотерапия и сопроводительное лечение лимфом проводились в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями. У двоих пациентов (13,3%) диагноз ВГФС был поставлен до определения триггера, в связи с чем проводилась патогенетическая терапия этопозидом 100 мг внутривенно в соответствии с опубликованными рекомендациями [16]. Один пациент получил одно, а второй два еженедельных введения.

Для анализа значимости этопозида в лечении пациентов с гемобластозом, осложненным гемофагоцитарным синдромом (ГФС-ГБ), проведено разделение на подгруппы. В первой (n=13, 41,9%) в составе химиотерапии или до нее проводилось лечение этопозидом. Во второй (n=18, 58,1%) этопозид не использовался.

Причины смерти устанавливали по результатам прижизненных и посмертных исследований. При увеличении объема опухолевой массы, подтвержденном объективными методами, диагностировали прогрессирование ГБ. Если выявляли очаг инфекции и/или гемокультуру, если нарастала концентрация С-реактивного белка и прокальцитонина, за причину смерти принимали сепсис. Если усиливались цитоллиз, холестаза, цитопения и гиперферритинемия, не было ответа на противомикробную терапию и убедительных признаков инфекции и прогрессирования, то причиной смерти считали ВГФС. У части пациентов было сочетание нескольких причин летального исхода.

Общая выживаемость пациентов без предшествующей химиотерапии рассчитывалась от верификации диагноза до смерти; выживаемость без прогрессирования определялась до рецидива, прогрессирования или гибели по любой причине. Медиана наблюдения для группы с выживаемостью более 50% рассчитывалась от верификации диагноза ВГФС до последнего контакта. Часть пациентов в группе контроля в качестве первичного лечения получали глюкокортикостероиды с целью



сдерживания болезни. В этой группе начало программной химиотерапии считалось точкой цензурирования. Для пациентов с рецидивирующим или рефрактерным течением заболевания периоды наблюдения рассчитывались от начала терапии второй и последующих линий.

Критерии включения. Возраст более 18 лет, наличие активного злокачественного заболевания крови и вторичного гемофагоцитарного синдрома.

Конечные точки исследования. Первичной конечной точкой была оценка общей выживаемости. Вторичные точки: химиочувствительность и значимость включения этопозида в терапию ГФС-ГБ. Для анализа конечных точек проведены сравнения частоты устойчивости к терапии, общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. Проанализирована общая выживаемость подгрупп пациентов, получавших и не получавших этопозид, как внутри общей группы, так и в сравнении с подгруппами контроля.

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. Клинический и биохимический профиль пациентов соответствовал описанным ранее проявлениям ВГФС [7, 17]. Всего в ретроспективный анализ вошли данные 31 пациента в исследовательской и 31 в контрольной группе. Общая характеристика представлена в табл. 1.

В спектре триггерных заболеваний преобладала диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома. Распределение по диагнозам и терапии представлено в табл. 2.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая выживаемость в группе ГФС-ГБ была ниже и составила 19,2% с медианой 2,5 (0,2–140) недели. ОВ в группе контроля составила 48,3% с медианой 30 (1–350) недель. Графики общей выживаемости представлены на рис. 1.

Таблица 1
Общая характеристика пациентов группы контроля и группы пациентов с гемобластомом, осложненным гемофагоцитарным синдромом

Table 1
General characteristics of patients in the control group and the group of patients with hemoblastosis complicated by hemophagocytic syndrome

	ГФС-ГБ	Контроль	p
Возраст, лет	64 (19–90)	64 (26–89)	0,6
Пол, муж. и жен.	14 и 17	15 и 16	1
Дебют ГБ	23 (74,1%)		–
Р/р формы ГБ	8 (25,9%)		
Линии при р/р ГБ	1 (1–9)*	1 (1–11)	0,7

Примечания: * вместо медианы приведена мода; ГБ – гемобластом; ГФС-ГБ – гемобластом, осложненный гемофагоцитарным синдромом; р/р – резистентные или рецидивные.

Таблица 2

Распределение по диагнозам и терапии у пациентов со злокачественными новообразованиями системы крови, осложненными гемофагоцитарным синдромом

Table 2

Distribution by diagnosis and therapy in patients with malignant neoplasms of the blood system complicated by hemophagocytic syndrome

Диагноз, лечение	N (%)
Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома R-CHOP, n=6 PEP-C, n=4 Монотерапия дексаметазоном, n=5 R-B, n=1	16 (51,6)
Множественная миелома LenDex, n=2	2 (6,4)
Острый промиелоцитарный лейкоз AIDA, n=2	2 (6,4)
Лимфома маргинальной зоны Монотерапия ритуксимабом, n=2	2 (6,4)
Лимфома Ходжкина ABVD, n=1 PEP-C, n=1	2 (6,4)
Фолликулярная лимфома 1–2-го цитотипа R-CVP, n=1 Монотерапия дексаметазоном, n=1	2 (6,4)
Анапластическая крупноклеточная лимфома EPOCH, n=1 Гистиоцитарная саркома CHOP, n=1 Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, ассоциированная с ВИЧ EPOCH, n=1 Острый В-лимфобластный лейкоз Преднизолон, винкристин, циклофосфан (терапия сдерживания), n=1 Нодальная Т-клеточная лимфома из фолликулярных хелперов CHOP, n=1	5 (16,4)
Всего	31

Ведущей причиной летальности в группе ГФС-ГБ было сочетание прогрессирования гемобластоза и вторичного гемофагоцитарного синдрома. В группе контроля основная причина – прогрессирование (табл. 3).

Таблица 3

Причины смерти в группе контроля и пациентов с гемобластозами, осложненными гемофагоцитарным синдромом

Table 3

Causes of death in the control group and patients with hemoblastoses complicated by hemophagocytic syndrome

	ГФС-ГБ	Группа контроля
	n (%)	n (%)
Вторичный гемофагоцитарный синдром	4 (15,2)	–
Вторичный гемофагоцитарный синдром в сочетании с:		
– прогрессированием	11 (42,9)	–
– инфекционными осложнениями	2 (7,6)	–
– инфекционными осложнениями и прогрессированием	2 (7,6)	–
Прогрессирование	4 (15,2)	11 (73,3)
Инфекционные осложнения	3 (11,5)	3 (20)
Метахронное злокачественное новообразование	–	1 (6,7)
Всего	26	15

Примечание: ГФС-ГБ – гемобластоз, осложненный гемофагоцитарным синдромом.

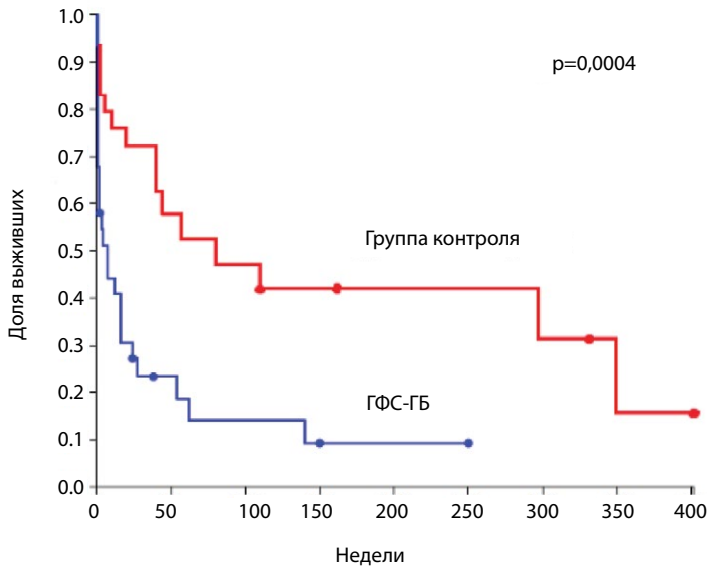


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов с гемобластозом, осложненным гемофагоцитарным синдромом (ГФС-ГБ), и группы контроля
Fig. 1. Overall survival of patients with hemoblastosis complicated by hemophagocytic syndrome (HPS-GB) and the control group

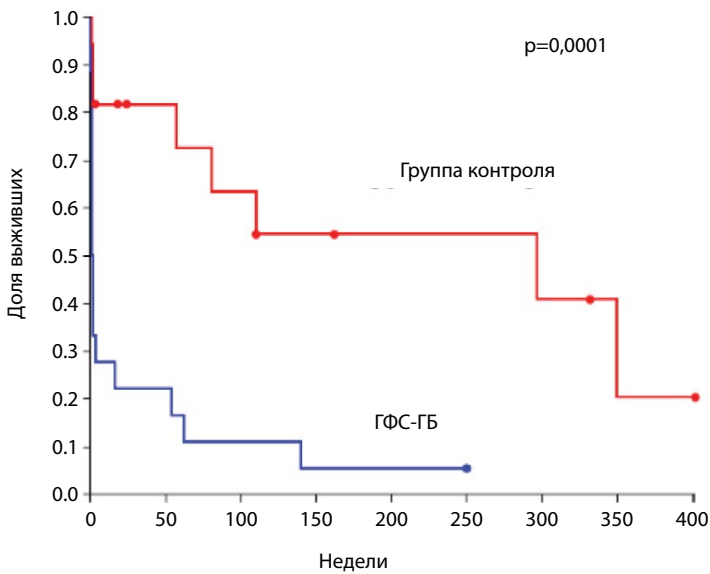


Рис. 2. Общая выживаемость в подгруппе ГФС-ГБ без включения в терапию этопозида, по сравнению с подгруппой контроля
Fig. 2. Overall survival in the HPS-GB subgroup without inclusion of etoposide in therapy, compared with the control subgroup

Частота химиорезистентности в группе ГФС-ГБ была значимо выше, чем в группе контроля: 83,8% и 51,6% соответственно ($p < 0,01$). Выживаемость без прогрессирования у пациентов с ответом на химиотерапию значимо не отличалась ($p = 0,3$).

Проведено сравнение общей выживаемости внутри группы ГФС-ГБ в зависимости от наличия в терапии этопозида. У пациентов, получавших этопозид, улучшение общей выживаемости статистически незначимо ($p = 0,07$).

При сравнении с подгруппами контроля выявлено, что прогноз пациентов, получавших лечение без этопозида, был хуже. ОВ составила 5,5% с медианой 1 (0,2–140) неделя, а в подгруппе контроля – 59% при медиане наблюдения 24 недели (1–402). График показан на рис. 2.

Напротив, применение этопозида в подгруппе ГФС-ГБ улучшило прогноз, приблизив его к прогнозу подгруппы контроля. ОВ пациентов с ГФС-ГБ с включением в терапию этопозида ($n = 13$) составила 23%, а в группе контроля 38,4% ($p = 0,16$) с медианой ОВ 9 (1–27) недель и 15 (1–44) недель ($p = 0,16$) соответственно.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный анализ посвящен влиянию ВГФС на течение и прогноз злокачественных заболеваний системы крови.

В структуре представленной группы преобладают пациенты с лимфомами. В основном представлены В-клеточные лимфомы, хотя считается, что ВГФС при Т-клеточных встречается чаще [18–22]. Вероятно, это связано с более агрессивным течением ТКЛ и ранней летальностью пациентов с ВГФС до верификации диагноза.

В представленной работе обнаружено, что химиорезистентность пациентов с ГФС-ГБ встречалась чаще, чем в группе контроля после аналогичной химиотерапии. В то же время выживаемость без прогрессирования была аналогична. В патогенезе ВГФС еще много неясного, и, возможно, в будущем выделят подтипы и ГФС, ассоциированного с гемобластомами. Из них некоторые будут ассоциированы с неуклонным прогрессированием ГБ, а другие, напротив, с более благоприятным прогнозом.

ВГФС за счет гиперцитокинемии и полиорганной недостаточности может быть фактором ранней летальности, что отмечено как в представленной работе, так и в исследованиях других групп [22, 23]. Это поднимает вопрос о необходимости модификации терапии пациентов. В первую очередь оправдано включение этопозида как с противоопухолевой, так и с целью патогенетического лечения. Поэтому в некоторых центрах для пациентов с ГФС-ГБ используют программы первичного гемофагоцитарного синдрома или же химиотерапию этопозидсодержащими режимами [24, 25].

В представленной работе при анализе внутри группы улучшение общей выживаемости пациентов, получивших этопозид, было статистически незначимым. Возможно, это связано с небольшой выборкой и высокой атрибутивной летальностью. Однако при сравнении с подгруппами контроля видно, что выживаемость пациентов, получивших лечение без этопозида, была значительно хуже. Напротив: общая выживаемость после этопозидсодержащей терапии была лучше и соответствовала подгруппе контроля. Аналогичные результаты получены в работе Y. Miao и соавт., где было показано улучшение 60-дневной выживаемости в группе пациентов ($n = 173$) с лимфомами при добавлении этопозида [23]. Преимущество по частоте общего ответа и по общей выживаемости после этопозидсодержащей терапии было доказано и в работе Y. Song и соавт. [25]. Вероятнее всего, в данном случае эффект этопозида не столько противоопухолевый, сколько противовоспалительный.



Добавление этопозида в качестве противоопухолевого препарата, в частности к режиму «R-СНОР», не улучшает результаты лечения пациентов с лимфомами в целом [26]. Поэтому целесообразность продолжения терапии с этопозидом после разрешения ВГФС нуждается в подтверждении. Оптимальным представляется подход А. Zhao и соавт. В их работе проанализированы результаты лечения трех групп пациентов (n=94), получивших лечение по программе первичного ГФС, стандартную химиотерапию без этопозида или этопозидсодержащие курсы. Лучшие показатели общей выживаемости были у пациентов, которым провели короткую химиотерапию с этопозидом, а потом – полноценную программу лечения лимфомы [24].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленной работе показано, что ВГФС ухудшает прогноз пациентов со злокачественными новообразованиями крови как сам по себе, так и за счет ассоциации с химиорезистентностью. Использование этопозида на этапе диагностического поиска или включение в первые 1–2 курса лечения может быстро купировать гиперцитокинемию и предотвратить необратимые органные изменения. Вопрос о необходимости дальнейшего дифференцированного лечения остается открытым. Необходимо продолжение сравнительных исследований для определения оптимальной тактики.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Emile J.F., Ablu O., Fraïtag 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
2. Idarmacheva A., Laberko A., Sultanova E. et al. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation in various primary immunodeficiencies with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Issues of Hematology/Oncology and Immunopathology in Pediatrics*. 2024;23(2):26–33. doi: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-26-33 (in Russian)
3. Lachmann G., Heeren P., Schuster F.S. et al. Multicenter validation of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis diagnostic criteria. *J Intern Med*. 2025;297(3):312–327. doi: 10.1111/joim.20065
4. Volkov N., Krivitskaya M., Poliakov Iu. et al. Cytokine release syndrome and sHLH/MAS following allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with different cyclophosphamide-based GvHD prophylaxis regimens. *Cell Ther Transplant*. 2025;14(1):19–27. doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2025-14-1-19-27
5. Janka G.E., Lehmborg K. Hemophagocytic syndromes—an update. *Blood Rev*. 2014;28(4):135–142. doi: 10.1016/j.blre.2014.03.002
6. Potapenko V., Pervakova M., Titov A. et al. Clinical and laboratory characteristics and differential diagnosis of secondary hemophagocytic syndrome and sepsis. *Clinical Oncohematology. Fundamental Research and Clinical Practice*. 2019;12(3):329–37. (in Russian)
7. Potapenko V., Klimovich A., Pervakova M. et al. Secondary hemophagocytic syndrome in adult patients. Analysis of 91 cases. *Oncohematology*. 2020;15(4):52–64. doi: 10.17650/1818-8346-2020-15-4-52-64 (in Russian)
8. Henter J.I., 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/pbc.21039
9. 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
10. Potapenko V., Leenman E., Potihonova N. Fever associated with a metal structure. A clinical observation. *Journal of Infectology*. 2019;12(3):126–9. doi: 10.22625/2072-6732-2019-11-3-126-130
11. Strauss R., Neureiter D., Westenburger 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.
12. Potapenko V., Antonov M., Antipova A. et al. Treatment of secondary hemophagocytic syndrome. *Hematology and Transfusiology*. 2024;69(4):423–41. doi: 10.35754/0234-5730-2024-69-4-423-441 (in Russian)
13. Fadeel B., Orrenius S., Henter J.I. Induction of apoptosis and caspase activation in cells obtained from familial haemophagocytic lymphohistiocytosis patients. *Br J Haematol*. 1999;106(2):406–15. doi: 10.1046/j.1365-2141.1999.01538.x
14. 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
15. Miyahara M., Sano M., Shibata K. et al. B-cell lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: clinicopathological characteristics. *Ann Hematol*. 2000;79(7):378–88. doi: 10.1007/s002770000155
16. Potapenko V. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematology. National guidelines*. Ed. by O. Rukavitsyn. Moscow: GEOTAR-MEDICINA, 2024. (in Russian)
17. Potapenko V., Klimovich A., Avdoshina D. et al. Organ involvement in secondary hemophagocytic syndrome in adults. *Clinical Oncohematology*. 2021;14(1):91–102. doi: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-91-102 (in Russian)
18. Yu J.T., Wang C.Y., Yang Y. et al. Lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: experience in adults from a single institution. *Ann Hematol*. 2013;92(11):1529–36. doi: 10.1007/s00277-013-1784-3

19. Chang K.C., Huang G.C., Jones D. et al. Distribution and prognosis of WHO lymphoma subtypes in Taiwan reveals a low incidence of germinal-center derived tumors. *Leuk Lymphoma*. 2004;45(7):1375–84. doi: 10.1080/10428194042000198849
20. Bigenwald C., Fardet L., Coppo P. et al. A comprehensive analysis of Lymphoma-associated haemophagocytic syndrome in a large French multicentre cohort detects some clues to improve prognosis. *Br J Haematol*. 2018;183(1):68–75. doi: 10.1111/bjh.15506
21. Krivolapov Yu. Results of histological and immunohistochemical study of primary biopsy specimens in 400 patients with non-Hodgkin lymphomas in the Northwestern region of Russia (according to WHO classification). *Therapeutic Archive*. 2004;79(7):64–70. (in Russian)
22. Knauff 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
23. 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/cam4.7017
24. 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
25. Song Y., Wang J., Wang Y. et al. 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
26. Pfreundschuh M., Trümper L., Osterborg A. et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MINT) Group. *Lancet Oncol*. 2006;7(5):379–91. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70664-7



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.12.1.005>
УДК 616-089.5-085.273.53

Якубцевич Р.Э.✉, Ракашевич Д.Н.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Современные подходы к антикоагуляции в плановой и экстренной анестезиологии

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование – Якубцевич Р.Э.; сбор материала, написание текста – Ракашевич Д.Н.

Подана: 10.02.2026

Принята: 10.03.2026

Контакты: jackruslan@tut.by

Резюме

Введение. Любое вмешательство в систему гемостаза может привести к возникновению как геморрагических, так и тромботических жизнеугрожающих осложнений и даже к летальному исходу. В связи с этим анестезиолог-реаниматолог должен знать и применять в повседневной практике аспекты предоперационного обследования пациентов с нарушениями гемостаза, отмены антитромботических препаратов в предоперационном периоде, использования препаратов, влияющих на гемостаз интраоперационно, и обязан уметь возобновлять прием антитромботических препаратов в послеоперационном периоде.

Цель. Представить современное положение дел в антикоагуляции в плановой и экстренной анестезиологии.

Материалы и методы. Выполнен обзор современной научной литературы, клинических протоколов и международных рекомендаций по современным подходам к периоперационному ведению пациентов с точки зрения гемостаза, в том числе длительно принимающих антитромботические препараты, к выполнению регионарных блокад на фоне приема антитромботических препаратов, а также коррекции гемостаза у пациентов при экстренных оперативных вмешательствах.

Результаты. В статье представлены аспекты антикоагуляции при предоперационном обследовании пациента, в том числе при подготовке и оценке риска кровотечения и тромбозов, а также рекомендации по отмене препаратов, опосредованно влияющих на гемостаз. Описаны особенности периоперационного ведения пациентов, длительно получающих антитромботические препараты. Продемонстрированы нюансы проведения регионарной анестезии на фоне антикоагулянтной и антиагрегантной терапии. Показаны аспекты периоперационного ведения с точки зрения гемостаза в экстренной хирургии и в связи с этим приведены препараты для экстренной реверсии антитромботической терапии.

Ключевые слова: гемостаз, антикоагулянты, антиагреганты, антитромботические препараты, анестезиологическое обеспечение, регионарная анестезия

Yakubtsevich R., Rakashevich D.
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Modern Approaches to Anticoagulation in Planned and Emergency Anesthesiology

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Yakubtsevich R. – conducted concept, design, and editing of the study; Rakashevich D. – conducted data collection and writing.

Submitted: 10.02.2026

Accepted: 10.03.2026

Contacts: jackruslan@tut.by

Abstract

Introduction. Any intervention in the hemostatic system can lead to life-threatening hemorrhagic and thrombotic complications, and even death. Therefore, anesthesiologists and critical care physicians must be familiar with and apply in their daily practice the preoperative assessment of patients with hemostatic disorders, the discontinuation of antithrombotic drugs during the preoperative period, the use of drugs that affect hemostasis intraoperatively, and the ability to resume their administration in the postoperative period.

Purpose. To present the current state of anticoagulation aspects in planned and emergency anesthesiology.

Materials and methods. A review of modern scientific literature, clinical protocols and international recommendations on modern approaches to perioperative management of patients in terms of hemostasis, including those taking antithrombotic drugs for a long time, performing regional blockades while taking antithrombotic drugs, as well as correction of hemostasis in patients undergoing emergency surgical interventions, was conducted.

Results. This article presents aspects of anticoagulation during preoperative patient evaluation, including preoperative examination and preparation, assessment of the risk of bleeding and thrombosis, and recommendations for discontinuing medications that indirectly affect hemostasis. It also discusses aspects of perioperative management of patients receiving long-term antithrombotic agents. The specifics of regional anesthesia during anticoagulant and antiplatelet therapy are demonstrated. Perioperative management in relation to hemostasis in emergency surgery is discussed, and medications for emergency reversal of antithrombotic therapy are presented.

Keywords: hemostasis, anticoagulants, antiplatelet agents, antithrombotic drugs, anesthetic management, regional anesthesia

■ ВВЕДЕНИЕ

Вопросы, касающиеся гемостаза, которые встают перед врачами всех специальностей (в частности, перед анестезиологами-реаниматологами), достаточно сложны, если учесть, что гемостаз – отражение баланса прокоагулянтных и антикоагулянтных



сил, которые в норме находятся в равновесии, что предотвращает кровотечение или тромбоз. При патологии снижение прокоагулянтных сил или избыток антикоагулянтных могут привести к кровотечению, в то же время активность прокоагулянтов или относительное снижение сил антикоагулянтов способны вызвать тромбоз [1].

В последние годы в связи с возрастающим числом пациентов, постоянно принимающих антиагрегантную и антикоагулянтную терапию, врачам все чаще приходится сталкиваться с ними, что особенно непросто в периоперационный период. Точное количество таких пациентов варьирует в зависимости от региона и конкретного заболевания (например, фибрилляция предсердий (ФП), перенесенный инфаркт миокарда, стентирование) и временного периода. В некоторых исследованиях доля пациентов, которым необходим постоянный прием антитромботических препаратов, составляет для ривароксабана от 5 до 6,7%, варфарина – от 1,5 до 1,9%, а среди пациентов с клапанной ФП высокого риска антикоагулянты принимают около 39,4% [2, 3]. Ожидается, что количество пациентов, которым требуется постоянный прием антитромботических препаратов в мире, значительно возрастет в течение следующих 50 лет в связи со старением населения [4].

Периоперационное ведение данных пациентов может быть проблематичным и сопровождаться жизнеугрожающими осложнениями, так как им перед хирургическим вмешательством чаще всего требуется прерывание антитромботической терапии. С одной стороны, прекращение антикоагулянтной терапии увеличивает риск тромбоэмболии, степень которого индивидуальна. С другой стороны, есть риск геморрагических осложнений, если прием антикоагулянтов будет продолжен [5]. Кроме того, встает важный вопрос о возобновлении антитромботической терапии в послеоперационном периоде. Следует также учитывать не только состояние пациента, но и вид оперативного вмешательства (например, нейрохирургия, где даже незначительное кровотечение сопровождается высоким риском жизнеугрожающих осложнений) [6].

В последние годы широкое применение находят методы регионарной анестезии, они включают не только спинальную и эпидуральную анестезию, но и поверхностные и глубокие блокады нервных сплетений и нервов. Одним из самых опасных осложнений нейроаксиальной анестезии является формирование эпидуральной/спинальной гематомы, которая может привести к инвалидизации пациента. Последствия кровотечения при выполнении блокад нервов также клинически значимы и могут быть катастрофическими. Лечение осложнений кровотечения затруднено, поскольку участок может быть глубоким и/или несжимаемым, и в результате для решения осложнения может потребоваться инвазивное вмешательство [7].

Отдельного внимания заслуживает периоперационное ведение пациентов в экстренной хирургии, так как зачастую либо нет возможности реверсировать действия антитромботических препаратов, либо следует проводить их агрессивную реверсию, что, в свою очередь, увеличивает риск тромботических осложнений. Принимая во внимание тот факт, что гемостаз – отражение баланса прокоагулянтных и антикоагулянтных сил, любое вмешательство в эту систему может вызвать как тромбоз, так и кровотечение, поэтому клиницисты должны иметь в виду, что ведение каждого пациента должно быть строго персонифицированным [8].

Рассматривая частоту осложнений со стороны гемостаза, следует отметить, что в исследовании, опубликованном в 2023 г., включавшем более 2,2 миллиона некардиологических операций, периоперационное кровотечение было зарегистрировано

у 1,54% пациентов [9]. Исследования 2024 г. показывают, что заболеваемость венозными тромбоэмболическими осложнениями (ВТЭО) после крупных операций может колебаться от менее чем 1% до более 20% в зависимости от конкретных условий, методов скрининга и профилактических мер. Приблизительно 10–30% пациентов с ВТЭО умирают в течение месяца после постановки диагноза, если не проводится адекватное лечение. Примерно в 25% случаев тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) первым симптомом является внезапная смерть [10, 11]. В процессе изучения частоты осложнений важно принимать во внимание и их клинические последствия. Так, около 20% артериальных тромбозов бывают фатальными и 40% приводят к пожизненной нетрудоспособности. До 6% венозных повторных тромбозов также фатальны, но только 3% больших послеоперационных кровотечений приводят к летальному исходу. Эти данные свидетельствуют о том, что геморрагические осложнения несколько менее опасны, чем тромбоэмболические. Данный факт необходимо учитывать при выборе тактики прерывания длительной антитромботической терапии в периоперационный период [5].

■ АСПЕКТЫ АНТИКОАГУЛЯЦИИ ПРИ ПРЕДОПЕРАЦИОННОМ ОБСЛЕДОВАНИИ ПАЦИЕНТА

Предоперационное обследование является одним из важнейших этапов периоперационного периода и должно включать в себя изучение анамнеза пациента, опрос, а также лабораторное и инструментальное обследование. Врачу – анестезиологу-реаниматологу необходимо выявлять и корректировать риски, ассоциированные с возникновением жизнеугрожающих нарушений в системе гемостаза в периоперационном периоде как в виде кровотечений, так и в виде тромбозов. Кроме того, от качества этого этапа будет зависеть и качество послеоперационного периода. Это может влиять на выбор как вида анестезиологического обеспечения, так и препаратов для проведения анестезии [12].

При изучении анамнеза внимание следует обратить на уже имеющиеся нарушения функционирования некоторых систем организма, что может вызывать коагулопатию [12]. Среди них наиболее значимые следующие:

- печеночная коагулопатия, которая проявляется:
 - снижением синтеза факторов коагуляции и синтезом дефектных факторов;
 - дефицитом витамина К;
 - тромбоцитопенией;
 - сниженной деградацией активированных факторов коагуляции;
 - повышенной активацией фибринолитической системы – гиперфибринолизом;
- уремическая коагулопатия, которой свойственны:
 - дисфункция тромбоцитов и снижение взаимодействия стенки сосуда и тромбоцитов;
 - остаточное количество гепарина, используемого при гемодиализе;
- тромбоцитопатии, которые имеют место:
 - у пациентов с миелопролиферативной патологией;
 - у пациентов, принимающих некоторые лекарственные препараты (ацетилсалициловую кислоту (АСК), клопидогрел и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)).



При сборе анамнеза необходимо установить не только факт кровотечений у пациента ранее, но и склонность к ним, а также другие факторы, например прием лекарственных препаратов, которые могут привести к нарушениям коагуляции.

Рекомендуемые вопросы для сбора гемостазиологического анамнеза следующие:

1. Было ли у вас когда-либо длительное кровотечение, припухлость языка или внутренней поверхности щек после прикусывания?
2. Были ли у вас синяки размером более рублевой монеты?
3. Как часто вам удаляли зубы и как долго длилось кровотечение?
4. Какие хирургические операции вы перенесли, в том числе малые? Не замечали ли вы образования кровоподтеков вокруг операционной раны?
5. Какие лекарства, включая АСК, таблетки от головной боли, простуды, менструальных спазмов вы принимали в течение последних 7–9 дней?
6. Страдает ли кто-нибудь из ваших кровных родственников от необычных кожных кровоизлияний или кровотечений после хирургических вмешательств?
7. Есть ли у вас варикозно расширенные вены?
8. Наблюдались ли у вас или ваших родственников тромбоз глубоких вен (ТГВ) или ТЭЛА?
9. Были ли у вас или ваших кровных родственников инфаркт миокарда, инсульт?
10. Наблюдались ли у вас постоянные меноррагии?
11. Принимали ли вы контрацептивы или препараты эстрогена (прогестерона)?
12. Не было ли у вас невынашивания беременности или неудачного экстракорпорального оплодотворения?

При изучении гемостаза пациента большое значение имеет периоперационная оценка коагуляционных тестов. Но важно помнить, что не всем пациентам и не при всех видах оперативных вмешательств требуется их выполнение. Так, согласно клиническому протоколу МЗ РБ от 2023 г. «Анестезиологическое обеспечение хирургических вмешательств», выполнение лабораторных коагуляционных тестов, в зависимости от класса ASA, по медицинским показаниям рекомендовано пациентам класса III–IV, с патологией печени, почечной дисфункцией, принимающим антикоагулянты, а также если необходимо знать состояние гемостаза перед хирургическим вмешательством с низкой/средней степенью травматичности, низким/средним риском кровопотери. В высокотравматичной хирургии при хирургических вмешательствах с высоким риском или неизбежной кровопотерей (тотальная абдоминальная гистерэктомия, эндоскопическая резекция предстательной железы, тиреоидэктомия и др.) выполнение коагуляционных тестов обязательно вне зависимости от класса по ASA [13]. При ряде патологических состояний (в анамнезе – необъяснимая кровоточивость, ненормальные скрининговые тесты, тромбофилия, тромбоэмболия, ДВС-синдром, гиперфибринолиз, а также проведение антикоагуляционной терапии) также необходимо дополнять стандартные обследования коагуляционными тестами вне зависимости от вида оперативного вмешательства и класса по ASA.

Для индивидуальной оценки риска развития ВТЭО, таких как ТГВ и ТЭЛА, у пациентов хирургического и онкологического профиля применяется шкала Каприни (Caprini Risk Assessment Model), которая представляет собой систему, где каждому фактору риска присваивается определенное количество баллов. Суммарный балл отражает степень риска и помогает врачам выбрать соответствующую стратегию тромбопрофилактики (табл. 1).

Таблица 1
Шкала CAPRINI
Table 1
CAPRINI scale

1 балл	2 балла	3 балла
<ul style="list-style-type: none"> ■ Возраст 41–60 лет ■ Отек нижних конечностей ■ Варикозное расширение вен ■ ИМТ ≥ 30–40 кг/м² ■ Малое хирургическое вмешательство (≤ 45 мин) ■ Сепсис ■ Серьезное заболевание легких (в т. ч. пневмония ≤ 1 мес.) ■ Прием ГКК, контрацептивов ■ Беременность и послеродовой период (до 6 недель) ■ Анамнез: мертворождения, выкидыши (≥ 3), преждевременные роды или задержка ВУР ■ Острый инфаркт миокарда ■ ХСН ■ Постельный режим ■ Воспалительные заболевания толстой кишки в анамнезе ■ Большое хирургическое вмешательство давностью до 1 мес. в анамнезе ■ ХОБЛ ■ Переливание крови (< 1 мес.) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Возраст 61–74 года ■ Артроскопическая хирургия ■ Рак в анамнезе ■ ИМТ ≥ 40 кг/м² ■ Лапароскопическое вмешательство (≥ 45 мин) ■ Постельный режим ≥ 72 ч ■ Иммобилизация конечности (до 1 мес.) ■ Катетеризация центральных вен ■ Большая хирургия (≥ 45 мин) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Возраст старше 75 лет ■ Личный анамнез ВТЭО ■ Семейный анамнез ВТЭО ■ Тромбоз подкожных вен в анамнезе ■ Активный рак и/или ХТ ■ ИМТ ≥ 50 кг/м² ■ Мутация типа Лейдена ■ Мутация протромбина 20210А ■ Гипергомоцистеинемия ■ Гепарин-индуцированная тромбоцитопения ■ Повышенный уровень антител к кардиолипину ■ Волчаночный антикоагулянт ■ Другая врожденная (дефициты АТ III, PS, PC) или приобретенная тромбофилия (COVID-19) ■ Большая операция длительностью 2–3 ч

Примечания: очень низкий риск – 0 баллов; низкий риск – 1–2 балла; умеренный риск – 3–4 балла; высокий риск – 5–11 баллов; крайне высокий риск – 12 и более баллов.

В зависимости от суммы баллов тромбопрофилактика может включать в себя как немедикаментозные методы (компрессионный трикотаж, ранняя активизация пациента), так и назначение антикоагулянтов. В последнем случае важно учитывать конституциональные особенности организма человека. Например, пациентам как с дефицитом массы тела, так и с ожирением доза антикоагулянтов должна подбираться с учетом индекса массы тела (ИМТ). Еще одним важным фактором эффективной антикоагулянтной терапии является время возобновления этой терапии после выполненного оперативного вмешательства. После высокотравматичных операций или при высоком риске кровотечения возобновление введения терапевтических доз низкомолекулярных гепаринов (НМГ) нужно отложить на 48–72 часа, использовать профилактическую дозу НМГ или вообще отказаться от их введения. В данном случае должен быть применен индивидуальный подход, а не фиксированное время введения препарата.

В одном из систематических обзоров, опубликованном в 2023 г., включающем 68 исследований (4 207 895 пациентов), была продемонстрирована корреляция между итоговой оценкой по шкале Каприни (в редакции АССР 2012 г.) и увеличением частоты ВТЭО. Значительное повышение частоты ВТЭО наблюдалось у пациентов с баллом по шкале CAPRINI ≥ 5 с сохранением тенденции к увеличению тромботических



событий по мере роста баллов. При CAPRINI ≥ 11 наблюдалось резкое увеличение заболеваемости ВТЭО [14].

Для оценки риска периоперационного кровотечения единой шкалы в настоящий момент не существует. Поэтому используются различные шкалы риска кровотечений, которые учитывают коморбидный фон пациента и риск возникновения кровотечений на фоне хронического заболевания:

- 1) оценка риска развития кровотечения согласно рекомендации ISTH;
- 2) классификация тяжести кровотечений согласно критериям группы TIMI, GUSTO, BLEEDSCORE, BARC;
- 3) шкала HEMORR2HAGES риска геморрагического инсульта;
- 4) шкала HAS-BLED оценки риска развития кровотечений у пациентов с ФП, получающих антикоагулянты;
- 5) шкала CRUSADE оценки риска кровотечений у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в период госпитализации;
- 6) шкала REACH риска большого кровотечения у стабильных пациентов с атеросклерозом;
- 7) алгоритм диагностики и лечения гепарин-индуцированной тромбоцитопении;
- 8) система SMOG, модель оценки тяжести кровотечения при иммунной тромбоцитопении;
- 9) шкала ОРАКУЛ.

Один из самых эффективных подходов к профилактике периоперационного кровотечения включает в себя оценку по шкале HAS-BLED (для пациентов с ФП, где ≥ 3 баллов указывают на высокий риск), шкалу REGATA, а также оценку по шкале SRS (Surgical Risk Scale), которая учитывает класс ASA, сложность и экстренность операции [15]. Важно учитывать наличие и других факторов риска, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, нарушение функции почек и печени, возраст старше 65 лет, прием антикоагулянтов или НПВС, а также наличие инсульта или кровотечений в анамнезе.

При проведении предоперационной подготовки также следует помнить об анальгетиках, опосредованно влияющих на коагуляцию или агрегацию. Например, НПВС, такие как ибупрофен, диклофенак и кетопрофен, желательнее отменять перед операцией, так как они влияют на свертываемость крови и увеличивают риск кровотечения. НПВС, включая напроксен, сулиндак, дифлунизал, целекоксиб, обычно отменяют перед операцией из-за их антиагрегантного действия и риска кровотечений. Рекомендуемые сроки отмены основаны на периоде полувыведения препарата [16]. Общий принцип отмены перед операцией заключается в том, что НПВС должны быть отменены за период, равный 5-кратному периоду полувыведения препаратов:

- ибупрофен, диклофенак, кетопрофен ($t_{1/2}$ – 2–6 часов) – за 1 сутки;
- напроксен, сулиндак, дифлунизал, целекоксиб ($t_{1/2}$ – 7–15 часов) – за 2–3 суток;
- мелоксикам, пироксикам, набуметон ($t_{1/2}$ – 20 часов) – за 10 суток.

Другая, достаточно часто применяемая группа препаратов, опосредованно влияющих на гемостаз, – комбинированные оральные контрацептивы (КОК) и препараты заместительной гормональной терапии (ЗГТ/МГТ). Необходимость отмены этих средств перед оперативными вмешательствами заключается в повышенном риске возникновения тромбозомболических осложнений в периоперационном периоде, ассоциированном с действием гормонов, входящих в состав препаратов.

КОК повышают свертываемость крови, что увеличивает риск ВТЭО, особенно в условиях хирургического стресса и последующей иммобилизации. Отмена препаратов позволяет показателям свертываемости вернуться к норме. Обычно рекомендуется прекратить прием за 2–6 недель до плановой операции. При этом следует учитывать, что необходимость их отмены обусловлена видом планируемого хирургического вмешательства:

- при плановых операциях с высокой степенью травматичности и с высоким риском тромбоэмболических осложнений (например, некоторые ортопедические или онкологические операции) отмена КОК необходима;
- при оперативных вмешательствах с низкой травматичностью и некоторых гинекологических процедурах (например, гистерорезектоскопия) отмена может не потребоваться, а прием препарата продолжиться.

Необходимо помнить, что отказ от КОК не гарантирует полного отсутствия риска развития ТЭЛА [17].

■ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ, ДЛИТЕЛЬНО ПОЛУЧАЮЩИХ АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ (ПОДХОДЫ К ПРЕРЫВАНИЮ И ВОЗОБНОВЛЕНИЮ ДЛИТЕЛЬНОЙ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД)

Количество пациентов, которым необходима постоянная антикоагулянтная и антитромбоцитарная терапия, значительно увеличивается в последние годы, и эта тенденция сохраняется в связи со старением населения и развитием у него заболеваний, требующих антитромботической терапии, а также с увеличением количества оперативных вмешательств, которые в дальнейшем предполагают назначение пациентам длительной антитромботической терапии. Так, принимая во внимание данные, опубликованные некоммерческой системой здравоохранения в США, ежегодно проводится около 500 000 операций на открытом сердце, включая шунтирование и другие сложные вмешательства [18]. В связи с этим все более актуальным становится вопрос периоперационного управления антикоагуляционной и антиагрегантной терапией у данной категории пациентов для исключения как геморрагических, так и тромботических осложнений.

Периоперационное управление антиагрегантной терапией. Прием АСК в большинстве хирургических ситуаций (особенно в кардиохирургии) рекомендовано продолжать в течение всего периоперационного периода. У пациентов с высоким риском кровотечения рекомендовано отменить АСК за 5 дней до операции. Послеоперационная доза должна быть нагрузочной и введена не позднее 24 часов от окончания операции при стабильном хирургическом гемостазе.

Клопидогрел и тикагрелор должны быть отменены за 5 дней до операции. Их прием после операции обычно возобновляют через 24 часа после хирургического вмешательства или на следующее утро, как только будет достигнут адекватный хирургический гемостаз.

Прасугрел должен быть отменен за 7 дней до операции. При высоком риске послеоперационного кровотечения пероральная антиагрегантная терапия им назначается через 48–72 часа.



Пациентов, находящихся на двойной антиагрегантной терапии (ДАТ) после недавнего ОКС или стентирования коронарных артерий и имеющих низкий риск периоперационного кровотечения, рекомендуется вести без прерывания антиагрегантной терапии.

Пациентам, находящимся на ДАТ после недавнего ОКС или стентирования коронарных артерий и имеющим высокий риск периоперационного кровотечения, рекомендуется отложить плановое хирургическое вмешательство. Если это невозможно, то следует продолжать прием АСК, а клопидогрел, тикагрелор или прасугрел отменить за 5 дней до операции.

Периоперационное управление варфарином. При отмене варфарина следует помнить, что период его полувыведения составляет 36 часов. Для определения тактики по ведению пациентов с неклапанным поражением сердца при ФП на фоне приема варфарина следует стратифицировать риск тромбоза с помощью шкалы CHA_2DS_2-VASc (табл. 2).

Прерывание приема варфарина не требуется при операциях с низким риском кровопотери: операции на коже, в стоматологии, при гастроскопии и колоноскопии, даже если выполняется биопсия, но не полипэктомия, при небольших офтальмологических операциях (на передней камере, катаракта).

Периоперационная мост-терапия. Мост-терапия (или Bridging therapy) – это временный переход с антикоагулянта варфарина на инъекционные антикоагулянты (гепарины) перед инвазивными процедурами или операциями. Этот метод необходим для поддержания антитромботической защиты пациента при снижении риска кровотечений во время хирургического вмешательства. С этой целью используется один из следующих препаратов:

- НФГ – формально является единственным одобренным для моста у пациентов с механическим клапаном сердца. Схема моста НФГ: болюс 80 ЕД/кг, максимум 5000 ЕД + инфузия 18 ЕД/кг/ч с контролем АЧТВ (цель – увеличение АЧТВ в 1,5–2 раза);
- НМГ применяется в стандартной лечебной дозировке с коррекцией на клиренс креатинина. У пациентов с ожирением или ХБП должна быть обязательно проведена оценка активности в крови фактора анти-Ха.

Таблица 2

Тактика по ведению пациентов на фоне приема варфарина в зависимости от риска тромбозов

Table 2

Patient management strategies for warfarin-treated patients based on thrombotic risk

Низкий и умеренный риск тромбозов (ФП с $CHA_2DS_2-VASc \leq 4$)	Высокий риск тромбозов (ФП с $CHA_2DS_2-VASc > 4$), рецидивы ВТЭ, наличие искусственных клапанов
Рекомендуется прекратить терапию за 5 дней до операции	Отмена варфарина за 5 дней до операции
Мост-терапия гепаринами не требуется	На 3-й и 2-й день до операции – мост-терапия НМГ или НФГ, последнее введение НМГ – за 12 ч, а внутривенного НФГ – за 4–5 ч до операции
За 1 день до операции обязателен мониторинг МНО; если МНО более 1,5, рекомендуется прием 5 мг витамина K1 (фитоменадиона)	В день накануне операции – контроль МНО (для выявления остаточного действия варфарина)

Также в данных условиях следует придерживаться и некоторых правил:

- 1) у пациентов с умеренным и высоким риском тромбозов введение НФГ или НМГ рекомендуется возобновить через 6–48 часов после операции, а прием варфарина – как только будет достигнут устойчивый гемостаз;
- 2) в определенных ситуациях (например, нейрохирургические и некоторые ортопедические вмешательства), при которых послеоперационное кровотечение, связанное с антикоагуляцией, может привести к тяжелым последствиям, возобновление введения терапевтических доз НМГ может быть отсрочено после операции на 48–72 часа даже при наличии у пациента адекватного послеоперационного гемостаза;
- 3) возобновление введения НМГ у пациентов с высоким риском кровотечения необходимо отсрочить после операции на 24–48 часов;
- 4) если есть признаки продолжающегося кровотечения, то от антикоагуляции следует отказаться до тех пор, пока кровотечение не будет остановлено;
- 5) при очень высоком риске послеоперационного кровотечения введение НМГ может быть возобновлено не в терапевтических, а в профилактических дозировках;
- 6) для снижения риска кровотечения необходимо учитывать функцию почек при назначении и выборе дозы антикоагулянтов, которые выводятся почками. При назначении антикоагулянтов следует определить уровень креатинина в крови и рассчитать его клиренс с помощью формулы Кокрофта – Голта;
- 7) контроль МНО должен быть начат после 2–3 суток приема варфарина;
- 8) применение НМГ и НФГ должно быть продолжено после операции до тех пор, пока МНО на фоне приема варфарина не будет зафиксировано в терапевтическом диапазоне в течение как минимум 2 дней подряд.

Новые оральные антикоагулянты: ривароксабан, апиксабан. При отмене данных препаратов следует помнить, что период их полувыведения составляет от 5 до 13 часов. При отмене препарата в предоперационном периоде врачом должен быть учтен не только геморрагический риск, но и особенности метаболизма НОАК. Данная группа препаратов имеет частично почечный метаболизм – приблизительно одна треть элиминируется почками в неизменном активном виде, остальные две трети метаболизируются в организме и выводятся с мочой и калом в виде неактивных метаболитов (табл. 3).

Таблица 3
Тактика по ведению пациентов на фоне приема НОАК в зависимости от геморрагического риска
Table 3
Patient management strategies for NOACs, depending on hemorrhagic risk

Умеренный геморрагический риск		
СКФ 80–120 мл/мин	СКФ 30–90 мл/мин	СКФ менее 30 мл/мин
Отмена за 24 часа	Отмена за 24 часа	Отмена за 36 часов
Высокий геморрагический риск		
СКФ 80–120 мл/мин	СКФ 30–90 мл/мин	СКФ менее 30 мл/мин
Отмена за 48 часов	Отмена за 48 часов	Отмена за 48 часов



Прерывание приема НОАК не требуется при операциях с низким риском кровопотери: операции на коже, в стоматологии, при гастроскопии и колоноскопии, при небольших офтальмологических операциях (на передней камере, катаракта).

В послеоперационном периоде прием НОАК следует возобновить при умеренном геморрагическом риске через 6–12 часов, у пациентов с высоким геморрагическим риском – через 48 часов. При высоком риске возникновения ТЭЛА необходимо проведение профилактики НМГ до возобновления приема НОАК.

Особенности периоперационного ведения с точки зрения гемостаза в нейрохирургии. До проведения нейрохирургического вмешательства рассчитывается риск развития ВТЭО с учетом предполагаемого вида нейрохирургического вмешательства и количества баллов по шкале факторов риска (табл. 4) [6].

Тромбопрофилактика с использованием механических методов у пациентов с высоким и очень высоким риском развития ВТЭО при нейрохирургических вмешательствах начинается не менее чем за 24 часа до проведения хирургического вмешательства и продолжается в течение не менее 48 часов после хирургического вмешательства или до начала мобилизации пациента. Фармакологическая профилактика ВТЭО (НМГ или НФГ либо фондапаринукс, перемежающаяся пневматическая компрессия (ППК)) начинается через 24–48 часов после хирургического вмешательства, не менее 7 дней (с повреждением спинного мозга или со значительными двигательными нарушениями, а также у пациентов с ВТЭО в анамнезе до 4 недель). При выполнении пациенту краниотомии перед назначением антитромботической терапии необходимы доказательства первичного внутричерепного гемостаза по данным КТ.

Таблица 4
Шкала факторов риска в нейрохирургии
Table 4
Risk factor scale in neurosurgery

Факторы риска	Баллы
Малые факторы риска: возраст старше 60 лет; ВТЭО и (или) ТЭЛА в анамнезе; использование системных глюкокортикоидов (>10 дней); беременность; послеродовой период (первые 6 недель после родов); применение оральных контрацептивов; индекс массы тела >30; активный инфекционный процесс; состояния, сопровождающиеся гиперкоагуляцией	1
Большие факторы риска: иммобилизация пациента до и (или) после хирургического вмешательства; длительность хирургического вмешательства более 4 часов и (или) ожидаемый послеоперационный постельный режим более 72 часов; тяжелый неврологический дефицит (такой как глубокий гемипарез или гемиплегия); комбинированный передне-задний доступ; хирургическое вмешательство на нескольких уровнях позвоночника	2

Примечания: низкий риск (0 баллов) – периоперационная профилактика не требуется; высокий риск (0–1 балл) – периоперационная профилактика с использованием механических методов; очень высокий риск (>2 баллов) – периоперационная профилактика с использованием механических методов + фармакологическая.

Таблица 5

Сроки отмены НОАК в зависимости от клиренса креатинина при нейрохирургических вмешательствах

Table 5

Timing of NOACs discontinuation depending on creatinine clearance during neurosurgical interventions

Клиренс креатинина	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан
80 мл/мин и более	>48 ч	>48 ч	>48 ч
50–80 мл/мин	>72 ч	>48 ч	>48 ч
30–50 мл/мин	>96 ч	>48 ч	>48 ч
15–30 мл/мин	Противопоказан	>48 ч	>48 ч
менее 15 мл/мин	Противопоказан	Противопоказан	Противопоказан

Существует ряд особенностей прерывания и возобновления длительной антитромботической терапии в периоперационный период в нейрохирургии:

- АСК отменяется за 5 дней до операции;
- варфарин и антиагреганты отменяются, как и в общей хирургии. При ДАТ после ОКС и стентирования плановое вмешательство откладывается. После стентирования операция выполняется не ранее чем через 1 месяц независимо от типа стента;
- НОАК отменяются в зависимости от клиренса креатинина (табл. 5).

■ РЕГИОНАРНАЯ АНЕСТЕЗИЯ НА ФОНЕ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ И АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ

Применение как нейроаксиальных блокад, так и блокад глубоких и периферических нервов стало повседневным в практике врача – анестезиолога-реаниматолога. Например, в Российской Федерации прослеживается устойчивая тенденция к повышению частоты выполнения кесарева сечения, которая в 2021 году достигла 30,9%. Регионарная анестезия является методом выбора при этой операции в 90% случаев, что объясняется более низкими рисками интраоперационных осложнений по сравнению с общей анестезией [19]. Блокады периферических нервов (БПН) демонстрируют устойчивую тенденцию к росту популярности в течение последних лет. Наблюдается увеличение использования регионарной анестезии (как нейроаксиальной, так и БПН) в качестве альтернативы или как компонента общей анестезии, особенно в ортопедии и амбулаторной хирургии [20]. Так, согласно статистике, в Республике Беларусь за 2024 год выполнено более 21 000 операций по эндопротезированию крупных суставов.

Нейроаксиальные блокады и блокады глубоких нервов. Одним из самых грозных осложнений регионарной анестезии является формирование гематомы. В этом контексте данное осложнение может привести к тяжелым последствиям, в случае центрального блока – спинальной/эпидуральной гематоме и ассоциированной с ней параплегии. Частота развития гематом и факторы, которые могли способствовать ее возникновению после центральных блокад, были продемонстрированы в исследовании 2022 года. В США на фоне введения НМГ для тромбопрофилактики дважды в сутки частота развития гематом при спинальной анестезии составила 1:40 800, при эпидуральной анестезии – 1:6 600; в Швеции на фоне однократного



введения НМГ для тромбопрофилактики при спинальной анестезии 1:159 000, при эпидуральной анестезии – 1:18 000. Возникновение эпидуральной гематомы было ассоциировано с коагулопатией в 60–80%. Образование гематом после удаления катетера отмечалось в 30–60% случаев. Полное неврологическое восстановление имело место только в 38% случаев, но были сделаны выводы, что шансов на восстановление больше, если декомпрессия проведена в первые 8 часов после возникновения гематомы. Для клинических проявлений характерны сенсорные и двигательные расстройства, дисфункция органов брюшной полости, тазовых органов [21].

К факторам риска возникновения эпидуральной гематомы относятся [7]:

- 1) женский пол;
- 2) ХБП;
- 3) травматичная пункция;
- 4) сохранение эпидурального катетера во время использования антикоагулянтов;
- 5) время, прошедшее от последнего введения антикоагулянта:
 - НФГ внутривенно – до 3 часов;
 - НФГ подкожно – до 6 часов;
 - НМГ – не менее 12 часов;
 - варфарин – до 6 дней;
 - дабигатран – до 4 дней;
 - ривароксабан – до 2 дней;
 - АСК – до 8 дней;
 - клопидогрел, тиклопидин – до 13 дней;
 - тромболитики – до 2 дней.

Последствия кровотечения клинически значимы и могут быть катастрофическими. Лечение осложнений кровотечения затруднено, поскольку участок может быть глубоким и/или несжимаемым, что часто требует инвазивного вмешательства. Рекомендуется отмена антитромботических препаратов для снижения риска кровотечений, зависящих от блокады. Целевыми значениями параметров гемостаза, обеспечивающих безопасность нейроаксиальной анестезии, являются количество тромбоцитов более 50 000/мкл, МНО менее 1,5 и АЧТВ менее 45 с.

Нейроаксиальную блокаду стоит рассматривать как оперативное вмешательство с высоким риском образования гематом. В случае, если пациент длительно получает антитромботические и антикоагулянтные препараты, ему необходима коррекция терапии в зависимости от используемого препарата [5, 7, 12]:

- фондапаринукс: выполнение регионарной анестезии возможно через 36 часов (72 часа при КК менее 50), катетер извлекается через 6 часов после последнего введения;
- варфарин: выполнение регионарной анестезии возможно через 5 суток при МНО в норме, катетер извлекается при МНО менее 1,5;
- дабигатран (в малых дозах): выполнение регионарной анестезии возможно через 48 часов. Введение препарата после удаления катетера – через 6 часов;
- дабигатран (в больших дозах) – в зависимости от СКФ: СКФ 80–120 мл/мин – отмена за 72 часа, СКФ 50–80 мл/мин – отмена за 96 часов, СКФ менее 30 мл/мин – отмена за 120 часов. Введение препарата после удаления катетера – через 6 часов;
- ривароксабан, эдоксабан, аписабан (в малых дозах): выполнение регионарной анестезии возможно через 24 часа, при КК <30 мл/мин – через 30 часов;

апиксабан – через 36 часов. Катетер может быть извлечен через 24 часа после последней дозы. Введение препарата после удаления катетера – через 6 часов;

- ривароксабан, эдоксабан, апиксабан (в больших дозах): выполнение регионарной анестезии возможно через 72 часа.

Периоперационное применение антиагрегантов при нейроаксиальной анестезии и блокадах глубоких нервов отражено в табл. 6.

В настоящее время установлено, что изолированный прием НПВС и малые дозы АСК (менее 200 мг в сутки) не увеличивают риск развития эпидуральной гематомы, поэтому их отмена перед операцией необязательна. В связи с этим НПВС и АСК

Таблица 6
Периоперационное применение антиагрегантов при нейроаксиальной анестезии и блокадах глубоких нервов

Table 6
Perioperative use of antiplatelet agents for neuraxial anesthesia and deep nerve blocks

Препарат	Отмена до операции	Начало после операции (удаление катетера)
Клопидогрел	5–7 дней	Немедленно
Тиклопидин	10 дней	Через 24 часа
Прасугрел	5–7 дней	Через 24 часа
Тикагрелор	3–5 дней	Через 24 часа

Таблица 7
Периоперационное применение НФГ и НМГ при нейроаксиальной анестезии и блокадах глубоких нервов

Table 7
Perioperative use of UFH and LMWH for neuraxial anesthesia and deep nerve blocks

Применение	Выполнение после прекращения введения	Введение после пункции	Время извлечения катетера	Введение после извлечения катетера
Нефракционированный гепарин				
Внутривенно	Через 6 часов после прекращения (при АЧТВ менее 45 с)	Через 1 час	4–6 часов после прекращения (при АЧТВ менее 45 с)	Через 1 час
Подкожно	Через 4–6 часов после подкожного введения на фоне дозы 5000 З р/сут (при АЧТВ менее 45 с)	–	4–6 часов после прекращения (при АЧТВ менее 45 с)	Через 1 час
	Через 12 часов после подкожного введения на фоне дозы более 20 000 ЕД/сут (при АЧТВ менее 45 с)	–		
Низкомолекулярный гепарин				
Лечебные дозы	Через 24 часа (48 часов, если СКФ менее 30)	–	–	–
Профилактические дозы	Через 12 часов	Через 12 часов	Через 12 часов	Через 4 часа
Пациентам, которым НМГ введен за 2 часа до операции, не рекомендуется применять нейроаксиальную анестезию, так как концентрация препарата достигнет пика во время операции.				



в послеоперационный период после проведения нейроаксиальной блокады могут быть назначены без временных ограничений. Большие дозы АСК требуют коррекции: время от последнего приема препарата до вмешательства составляет от 3 дней (при нормальном уровне тромбоцитов) до 7 дней при сниженном уровне тромбоцитов [7].

Периоперационное применение антиагрегантов при нейроаксиальной анестезии и блокадах глубоких нервов отражено в табл. 7.

Блокады с низким риском кровотечения. Поверхностные блокады. Последствие вызванного блокадой кровотечения с поверхностной гематомой имеет меньшее клиническое значение. Лечатся такие осложнения достаточно легко путем сдавливания источника кровотечения. При этом с меньшей вероятностью требуется инвазивное вмешательство для дренирования гематомы. Для выполнения поверхностных блокад на фоне применения НФГ и НМГ в профилактических дозах, фондапаринукса в малых дозах, аспирина в малых дозах (менее 200 мг/сутки) нет необходимости выжидать время, а также корректировать дозы препаратов. После выполнения блокады препараты могут вводиться в следующий предписанный момент времени.

Для выполнения поверхностных блокад на фоне применения варфарина, НФГ и НМГ в лечебных дозах, АСК в больших дозах, ингибиторов P2Y₁₂ и комбинации препаратов нет необходимости выжидать время, а также корректировать дозы препаратов, если они в пределах или ниже индивидуального терапевтического диапазона пациента. После выполнения блокады препараты вводятся в следующий предписанный момент времени [7].

■ ОСОБЕННОСТИ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ВЕДЕНИЯ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ГЕМОСТАЗА В ЭКСТРЕННОЙ ХИРУРГИИ

Гемостаз при экстренных операциях – это комплекс мер, направленных на быструю остановку кровотечения и предотвращение тромбозов, что критически важно из-за хирургического стресса и повреждения тканей, включая сосудосуживающие реакции, тромбоцитарные пробки и активацию коагуляционного каскада, с обязательным мониторингом коагулограммы до и после операции для оценки рисков и коррекции нарушений. В экстренных условиях важен сбалансированный подход, сочетающий быстрое механическое устранение кровотечения с фармакологической терапией и точным мониторингом для предотвращения как массивной кровопотери, так и послеоперационных тромбоэмболических осложнений [22].

Подход к инфузионной терапии как кристаллоидов, так и коллоидов должен быть обоснованным и персонализированным. При массивной инфузии кристаллоидов происходит гемодилюция, что приводит к уменьшению количества субстрата для формирования сгустка (тромбоциты, фибриноген) и факторов свертываемости крови. Инфузия коллоидов снижает упругость сгустка, а применение гидроксипропановых крахмалов и декстранов ослабляет рост тромба и уменьшает его прочность. Также следует помнить, что декстраны подавляют плазменный и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, уменьшают количество VIII фактора свертываемости крови, снижают индуцированную агрегацию тромбоцитов [23].

При проведении оперативных вмешательств также следует учитывать эффекты гипотермии. Так, снижение температуры тела пациента до 29 °С ведет к удлинению ПТВ и АЧТВ на 50%. На ТЭГ удлинение на 50–60% показателей отмечается при температуре тела до 34 °С. Гипотермия вызывает обратимую дисфункцию тромбоцитов (ГП1b). Гипотермия оказывает влияние на плазменный гемостаз: снижение активности факторов на 10% отмечается при снижении температуры на 1 °С [24].

Препараты для экстренной реверсии антикоагулянтной и антитромботической терапии [8, 12, 25–27]:

- 1) реверсия НФГ – протамина сульфат в дозе 1 мг / 100 МЕ НФГ, введенный за последние 2–3 часа (скорость введения – до 3 мин). При недостаточном эффекте – инфузия протамина сульфата под контролем АЧТВ;
- 2) реверсия НМГ – протамина сульфат (реверсирует более 50% активности НМГ) в дозе 1 мг / 100 МЕ НМГ, введенный за последние 2–3 часа. При недостаточном эффекте: повторно протамин в дозе 0,5 мг / 100 МЕ НМГ + концентрат протромбинового комплекса (КПК) в/в или свежзамороженная плазма (СЗП) 15–20 мл/кг. При кровотечении и подозрении на эффекты НМГ: эптаког альфа (rFVIIa) в дозе 90 мкг/кг;
- 3) реверсия варфарина – КПК в дозе 25 МЕ/кг или альтернативное дозирование КПК по инструкции изготовителя в зависимости от МНО: при МНО 2–2,5 примерная доза КПК 0,9–1,3 мл/кг, при МНО 2,5–3 примерная доза КПК 1,3–1,6 мл/кг, при МНО 3–3,5 примерная доза КПК 1,6–1,9 мл/кг, при МНО >3,5 примерная доза КПК >1,9 мл/кг. У пациентов с высоким риском тромбоземболических осложнений, например после кардиохирургических операций, следует рассмотреть введение начальной болюсной дозы в половинном объеме (12,5 МЕ/кг) с повторным введением, если коагулопатия и микрососудистое кровотечение сохраняются при стабильном механическом гемостазе [26]. Как альтернатива при отсутствии КПК может использоваться стандартизированная СД плазма либо СЗП в дозе 15–20 мл/кг, хотя она менее эффективна и ее применение связано с риском нежелательных явлений. Одновременно с КПК или СЗП необходимо вводить препарат витамина К – фитоменадион в виде медленной инфузии (1–2,5 мг при МНО 5–9 и 5 мг при МНО более 9);
- 4) реверсия фондапаринукса – эптаког альфа (rFVIIa) в дозе 90 мкг/кг;
- 5) реверсия ривароксабана, апиксабана – КПК в дозе 25–50 МЕ/кг. Оценка риска и тактика ведения пациентов, принимающих ривароксабан или апиксабан, основываются на пороговых значениях их концентрации (анти-Ха активности): <30–50 нг/мл – уровни, которые могут считаться клинически незначимыми для проведения большинства экстренных процедур; >50 нг/мл – концентрация считается клинически значимой (при таких значениях перед проведением срочных или экстренных вмешательств может потребоваться гемостатическая терапия (реверсия); 30 нг/мл – данный порог может рассматриваться как целевой для начала терапии реверсии в случаях, когда кровотечение носит жизнеугрожающий характер. При жизнеугрожающем кровотечении гемостатическую терапию (специфическую или неспецифическую) следует начинать незамедлительно, не дожидаясь результатов лабораторного мониторинга уровня препарата [27]; при отсутствии КПК может применяться СД плазма либо СЗП в дозе 15–20 мл/кг,



однако опубликованный опыт ее использования крайне ограничен и эффект непредсказуем. Рекомендована транексамовая кислота в дозе 15 мг/кг;

- 6) реверсия дабигатрана – идаруцизумаб в дозе 5 мг (выводится диализом, так как имеет минимальную связь с белками). При отсутствии – КПК в дозе 25–50 МЕ/кг. Для полуколичественной оценки дабигатрана рекомендуется использовать разбавленное тромбиновое время (dTT). В качестве альтернативы для исключения значимой активности дабигатрана можно использовать измерение времени свертывания экарина (ЕСТ) и активированного частичного протромбинового времени (аРТТ), при этом протромбиновое время (ПТ/МНО) не рекомендуется использовать для оценки антикоагулянтного эффекта дабигатрана [27]. При отсутствии идаруцизумаба и КПК может применяться СД плазма либо СЗП в дозе 15–20 мл/кг, однако опубликованный опыт их использования крайне ограничен и эффект непредсказуем. Рекомендована транексамовая кислота в дозе 15 мг/кг;
- 7) реверсия клопидогрела, тиклопидина, тикагрелора – до тромбоконтрата вводится транексамовая кислота в дозе 15 мг/кг. После этого вводят тромбоконтрат (1 доза на 7 кг массы пациента) или эптакго альфа (rFVIIa) в дозе 90 мкг/кг. Тромбоконтрат вводят не ранее 2 часов после приема АСК и не ранее 12–24 часов после приема клопидогрела, что позволяет избежать ингибирования влияемых тромбоцитов циркулирующими антиагрегантами.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной статье продемонстрировано, что периоперационное ведение пациентов с точки зрения гемостаза должно быть персонифицировано. Внимание анестезиолога-реаниматолога должно быть обращено на гемостаз уже на этапе предоперационной подготовки, которая должна включать адекватное и рациональное обследование (сбор анамнеза, лабораторное и инструментальное обследование). Следует помнить, что любое вмешательство в систему гемостаза может привести к возникновению как геморрагических, так и тромботических жизнеугрожающих осложнений и даже к летальному исходу. В связи с этим отмена антитромботических препаратов в предоперационном периоде, использование препаратов, влияющих на гемостаз, интраоперационно и возобновление их приема в послеоперационном периоде должны быть обоснованы и проводиться в строгом соответствии с клиническими протоколами и рекомендациями.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Favalaro EJ, et al. Autoimmune Diseases Affecting Hemostasis: A Narrative Review. *Int J Mol Sci.* 2022;23(23):14715. doi: 10.3390/ijms232314715
2. Rajshree Singh, Prabhu D. Emmady. *Rivaroxaban*. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557502/#:~:text=The%20dose%20for%20the%20common,mg%20once%20daily%20with%20food> (date of access: 09.12.2025).
3. Atrial fibrillation, algorithms. *Therapy.* 2022;8(9(a)):4–24. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.9suppl.4-24>
4. Al-Qasem A, Smith F, Clifford SA. Adherence to medication among chronic patients in Middle Eastern countries: review of studies. *East Mediterr Health J.* 2011;4:356–363.
5. Zabolotskikh I.B., et al. *Perioperative management of patients with comorbidities. Guide for physicians.* 2019.
6. Clinical protocol "Medical prevention of venous thrombosis in neurosurgical practice". 03.02.2022. (Belarus)
7. Kietaihl S, et al. Regional anaesthesia in patients on antithrombotic drugs: Joint ESAIC/ESRA guidelines. *Eur J Anaesthesiol.* 2022;39(2):100–132. doi: 10.1097/EJA.0000000000001600
8. Zabolotskikh I.B., et al. Perioperative administration of patients receiving long-term antithrombotic therapy. Method. Recommendations of the All-Russian Organization "FAR". *Bulletin of Intensive Care.* 2021;3:7–25. doi: 10.21320/1818-474X-2021-3-7-26

9. Smilowitz NR, et al. Perioperative bleeding and outcomes after noncardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2023;260:26–23. doi: 10.1016/j.ahj.2023.02.008
10. Godier A, Lasne D, et al. Prevention of perioperative venous thromboembolism: 2024 guidelines from the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) developed in collaboration with the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (SFAR), the French Society of Thrombosis and Haemostasis (SFTH) and the French Society of Vascular Medicine (SFMV) and endorsed by the French Society of Digestive Surgery (SFCD), the French Society of Pharmacology and Therapeutics (SFPT) and INNOVTE (Investigation Network On Venous ThromboEmbolism) network. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2024;101446. doi: 10.1016/j.accpm.2024.101446
11. Dicks AB, et al. A Comprehensive Review of Risk Factors and Thrombophilia Evaluation in Venous Thromboembolism. *J Clin Med.* 2024;13(2):362. doi: 10.3390/jcm13020362
12. Zabolotskikh IB, Kirov MYu, et al. Perioperative management of patients receiving anticoagulants and antiplatelet agents. Guidelines of the All-Russian Public Organization "Federation of Anesthesiologists and Resuscitators" and the Non-profit Corporate Organization "National Association of Specialists in Thrombosis, Clinical Hemostasis and Hemorheology". Revision 2025. *Bulletin of Intensive Therapy named after A.I. Saltanov.* 2025;(2):11–46.
13. Clinical protocol "Anesthetic support for surgical interventions". Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus No. 57 of April 19, 2023.
14. Lobastov K, et al. The Thresholds of Caprini Score Associated With Increased Risk of Venous Thromboembolism Across Different Specialties: A Systematic Review. *Ann Surg.* 2023;277(6):929–937. doi: 10.1097/SLA.0000000000005843
15. Shakhmatova OO, Komarov AL, et al. Which scale is better to use to assess the risk of upper gastrointestinal bleeding in patients with stable coronary artery disease in the Russian population? *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(4):3915. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3915>
16. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 2018. URL: https://www.rightwayhealthcare.com/solutions/employer/care-navigation?utm_term=clinical+guides&utm_campaign=&utm_source=adwords&utm_medium=ppc&hsa_acc=3047050301&hsa_cam=22611173475&hsa_grp=175481383170&hsa_ad=755211752119&hsa_src=g&hsa_tgt=kwd374567428207&hsa_kw=clinical+guides&hsa_mt=b&hsa_net=adwords&hsa_ver=3&gad_source=1&gad_campaignid=22611173475&gbraid=0AAAAABQ9D82vGyQ734GEyv6EP7E0ueba&gclid=Cj0KQCjAuvTJBhCwARIsAL6Demg1WHkfcavH7ZmaO4AMQF--AOiM_UwSxRw1WTnfiqrHZl6qYot8hm8aAq0cEALw_wcB (date of access: 09.12.2025)
17. Suricova NA, Gluchova AS, Kravchenko EE, et al. Risk of Thromboembolic Events in Women Using Combined Oral Contraceptives and Hormone Replacement Therapy, and Their Prevention: A Review. *CardioSomatics.* 2025;6(2):168–175. doi: 10.17816/CS640894
18. Important Update for United Healthcare Medicare Advantage Members. URL: <https://www.brownhealth.org/be-well/evolution-heart-surgery> (date of access: 09.12.2025)
19. Korobka MN, Pichugina VM, Khazieva AR, et al. Modern methods of regional anesthesia and postoperative pain relief for caesarean section: a review of the literature. *Regional anesthesia and treatment of acute pain.* 2024;18(1):17–32. doi: 10.17816/RA626012
20. Sadikova MA, Krasnenkova MB, Bektemirova NT, et al. Comparative evaluation of methods of general and regional anesthesia in trauma surgeries. *Skifosovsky Journal "Emergency Medical Care".* 2025;14(1):96–103. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2025-14-1-96-103>
21. Horlocker TT, et al. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based. *Reg Anesth Pain Med.* 2010;35(64):362. doi: 10.1136/rapm-2024-105766
22. LaPelusa A, Heerans D. *Physiology, Hemostasis.* URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545263/#:~:text=The%20mechanism%20of%20hemostasis%20can,plug%E2%80%9D%20or%20the%20final%20clot.> (date of access: 09.12.2025)
23. Fenger-Eriksen C, et al. Thrombelastographic whole blood clot formation after ex vivo addition of plasma substitutes: improvements of the induced coagulopathy with fibrinogen concentrate. *Br J Anaesth.* 2005;94(3):329–329. doi: 10.1093/bja/aei052
24. PlatonovaPY, Novikova MF, Tumas AS, et al. Clinical and pathogenetic significance of hypothermia. *Medicine: Theory and Practice.* 2025;10(1):58–67. doi: 10.56871/MTP.2025.91.98.006
25. Kietail S, et al. Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care: Second update 2022. *Eur J Anaesthesiol.* 2023;40(4):226–304. doi: 10.1097/EJA.0000000000001803
26. Erdoes G, et al. A European consensus statement on the use of four-factor prothrombin complex concentrate for cardiac and non-cardiac surgical patients. *Anaesthesia.* 2021;76(3):381–392. doi: 10.1111/anae.15181
27. Grottke O, et al. Clinical guideline on reversal of direct oral anticoagulants in patients with life threatening bleeding. *Eur J Anaesthesiol.* 2024;41(5):327–350. doi: 10.1097/EJA.0000000000001968



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.12.1.003>

Рукавицын О.А.

Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко
Министерства обороны Российской Федерации, Москва, Россия

Анемия, эритропоэтин и эритропоэз-стимулирующие агенты: взаимосвязи и возможности (обзор литературы и данные собственных исследований)

Конфликт интересов: не заявлен.

Информированное согласие: в части рукописи, где приводятся результаты собственных исследований, они выполнены в соответствии с принципами GCP, от всех участников было получено информированное согласие.

Подана: 19.01.2026

Принята: 24.02.2026

Контакты: ngc@list.ru

Резюме

В обзоре приведены данные, касающиеся этиологии, патогенеза, диагностики и лечения анемий. Подробно освещены плейотропные свойства эритропоэтина. Особое внимание уделено вопросам классификации. Приведены данные собственных исследований, обосновывающие классификацию анемии хронических заболеваний. Дана принципиально новая, обобщенная классификация анемий. Показана роль эритропоэз-стимулирующих агентов в лечении пациентов с анемией хронических заболеваний, а также намечены пути применения препаратов этой группы в лечении других заболеваний.

Ключевые слова: классификация анемий, эритропоэтин, эритропоэз-стимулирующие агенты

Rukavitsyn O.

Main Military Clinical Hospital named after Academician N.N. Burdenko of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow, Russia

Anemia, Erythropoietin and Erythropoiesis-Stimulating Agents: Interrelations and Possibilities (Literature Review and Own Research Data)

Conflict of interest: nothing to declare.

Informed consent: in the part of the manuscript that presents the results of our own research, the studies were conducted in accordance with GCP principles, and informed consent was obtained from all participants.

Submitted: 19.01.2026

Accepted: 24.02.2026

Contacts: ngc@list.ru

Abstract

This review presents data on the etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment of anemias. The pleiotropic properties of erythropoietin are discussed in detail. Particular attention is paid to classification issues. The authors present data from their own research, substantiating the classification of anemia of chronic diseases. A fundamentally new, generalized classification of anemias is presented. The role of erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of patients with anemia of chronic diseases is demonstrated, and ways of using drugs in this group in the treatment of other diseases are outlined.

Keywords: anemia classification, erythropoietin, erythropoiesis-stimulating agents

Анемией считается уменьшение количества гемоглобина, чаще всего проявляющееся снижением его концентрации в единице объема крови. Обычно это сопровождается уменьшением числа эритроцитов и уровня гематокрита. Очень часто анемия является лишь симптомом какого-то заболевания. От эффективного лечения анемии зависит быстрота нормализации состояния пациента, восстановление его работоспособности, а также успех в лечении других заболеваний. Анемия существенно усугубляет течение патологических процессов, с которыми сочетается.

Формально критериями диагностики анемии считается снижение показателей красной крови ниже нормальных:

- у мужчин число эритроцитов <4 млн/мкл, гемоглобин <130 г/л (13 г/дл), гематокрит <39%;
- у женщин число эритроцитов <3,8 млн/мкл, гемоглобин <120 г/л (12 г/дл), гематокрит <36%;
- у беременных гемоглобин <110 г/л (11 г/дл), гематокрит <33%.

Однако очевидно, что определение границ нормальных значений гемоглобина не всегда было основано на клинических симптомах или нарушениях функций организма. Оценка степени тяжести анемии у конкретного пациента зависит от клинической ситуации и причины анемии. Поэтому закономерно возникает вопрос: можно ли считать анемией уровень гемоглобина незначительно ниже нормы? Безусловно,



даже незначительное снижение уровня гемоглобина требует оценки всех показателей клинического анализа крови, однако оно вряд ли имеет самостоятельное клиническое значение. Следовательно, на основании анализа всей совокупности имеющихся данных можно заключить, что диагностика анемии оправдана при уровне гемоглобина ниже 110 г/л. Показатель можно считать валидным для всех групп пациентов; число эритроцитов имеет второстепенное значение.

Классификации. общепризнанной единой классификации анемий в настоящее время нет. Принято деление анемий по объему эритроцита на:

- микроцитарные (MCV <80 фл);
- нормоцитарные (MCV =80–95 фл);
- макроцитарные (MCV >95 фл).

Обычно с этой классификацией совпадает разделение анемий на гипохромные, нормохромные и гиперхромные, поскольку от объема эритроцита зависит концентрация гемоглобина (МСН). При этом диагноз гипохромной анемии обычно ставится при МСН <26 пг, а гиперхромной – при МСН >32 пг.

Анемии делятся по патофизиологическому признаку на анемии, связанные:

- с недостаточной продукцией эритроцитов и/или гемоглобина;
- с повышенным разрушением эритроцитов.

На основе имеющихся классификаций анемий по степени тяжести [1, 2, 4] и собственного клинического опыта предлагаем следующее разделение:

- анемия легкой степени – гемоглобин 100 г/л и выше;
- анемия средней степени тяжести – гемоглобин 80–99 г/л;
- анемия выраженная – гемоглобин 65–79 г/л;
- анемия жизнеугрожающая – гемоглобин ниже 65 г/л.

Последние 2 градации соответствуют анемии тяжелой степени. Заметим, что в ряде случаев хроническая анемия тяжелой степени неплохо переносится пациентами.

Однако 3 приведенных выше классификаций может быть недостаточно для установления точного диагноза и, следовательно, выбора оптимального терапевтического подхода. Существует большое количество весьма обширных классификаций анемий, учитывающих наследственный или приобретенный характер анемии, различные этиопатогенетические механизмы, приводящие к нарушению образования эритроцитов или синтеза гемоглобина и т. д. Но применение этих классификаций в повседневной практике затруднительно и способно увести в сторону от решения конкретной клинической задачи. Мы предприняли попытку создать классификацию анемий, с одной стороны, охватывающую широкий спектр патологии, а с другой – простую и понятную, удобную для практического применения. Первоначально мы разделили все анемии на 3 группы:

- 1) дефицитные анемии: связанные с недостаточностью железа (включая постгеморрагические) или витамина В₁₂ (иногда – фолиевой кислоты);
- 2) анемии хронических заболеваний (АХЗ) (сопровождают длительно текущие опухолевые, инфекционно-воспалительные и аутоиммунные заболевания);
- 3) «гематологические» анемии (включая анемии у пациентов с гемобластозами и гемолитические анемии).

Такое деление помогает правильно выбрать тактику и место лечения пациента. Лица из первой группы обычно являются пациентами врача общей практики, из второй – специалиста, лечащего основное заболевание, и из третьей – врача-гематолога.

Анемии первой группы – железодефицитная: микроцитарная, гипохромная; V_{12} - (фолиево-) дефицитная: макроцитарная, гиперхромная. Анемии второй и третьей групп (АХЗ и «гематологические» анемии) обычно нормоцитарные, нормохромные [3].

Лечение пациентов с дефицитными анемиями обычно исчерпывается назначением препаратов железа, витамина V_{12} или фолиевой кислоты, а также, по возможности, устранением причины анемии. Анемия, связанная с заболеваниями системы крови, возникает вследствие угнетающего действия патологического клона в костном мозге на нормальный эритропоэз (у лиц с лейкозами и лимфомами) либо из-за повышенного разрушения эритроцитов (у пациентов с гемолитическими анемиями). Лечение этих пациентов всецело относится к компетенции врача-гематолога, является комплексным и включает в себя цитостатические, таргетные, иммуносупрессивные, эритропоэз-стимулирующие средства, а также поддерживающую, в том числе гемокомпонентную, терапию. В то же время лица с АХЗ наиболее трудны для курации и часто требуют внимания нескольких специалистов.

Самая частая анемия – железодефицитная, женщины страдают значительно чаще мужчин. Согласно данным Росстата, в тот или иной период жизни железодефицитная анемия (ЖДА) в Российской Федерации может быть выявлена у 10–20 млн пациентов. ЖДА обнаруживается у 7–11% женщин детородного возраста. Организм теряет больше железа, чем получает из пищи, или же поступление железа не удовлетворяет потребность организма в нем. Снижается содержание железа в сыворотке крови и депо, нарушается образование гемоглобина, а в дальнейшем и эритроцитов, возникает гипохромная анемия и трофические расстройства в тканях. Для этих пациентов характерны жалобы, связанные с сидеропенией: на сухость кожи, выпадение волос, ломкость ногтей. Поскольку образование гемоглобина страдает в большей степени, чем образование эритроцитов, снижается наполнение эритроцитов гемоглобином, что проявляется гипохромией, т. е. понижением среднего содержания гемоглобина в эритроцитах – МСН [5, 6].

V_{12} - (фолиево-) дефицитная анемия также встречается часто. Дефицит витамина V_{12} и/или фолиевой кислоты приводит к нарушению образования ДНК и РНК и торможению деления клетки. Вместо нормальных эритрокариоцитов в костном мозге появляются мегалобласты – своеобразные большие клетки красного ряда, возможно возникновение гигантских форм клеток всех 3 ростков кроветворения. Для эритроидных клеток при этой форме анемии характерна задержка созревания ядер по сравнению со степенью гемоглобинизации цитоплазмы, укорочение времени жизни клеток. Дефицит фолиевой кислоты встречается значительно реже, чем дефицит витамина V_{12} . При этих формах анемий эритроциты гиперхромные (среднее содержание гемоглобина в эритроцитах – МСН – повышено), характерна гиперсегментация ядер нейтрофилов [5, 6].

Известно, что анемия закономерно развивается как осложнение многих заболеваний – аутоиммунных, длительно текущих воспалительных процессов, злокачественных новообразований. Такую анемию называют анемией хронических заболеваний. Патогенез этой анемии сложен, его основные составляющие – нарушение синтеза эритропоэтина и чувствительности к нему клеток-предшественников эритропоэза, гиперпродукция факторов, угнетающих эритропоэз (фактор некроза опухоли, интерлейкины), нарушения в метаболизме железа.



В отдельную нозологическую единицу АХЗ была выделена после публикации G.E. Cartwright, M.M. Wintrobe в 1946 г. Однако профессор Военно-медицинской академии (г. Ленинград) М.И. Аринкин подробно описал этот вид анемии гораздо раньше – в 1928 году [7]. В мире АХЗ занимает второе место по распространенности после ЖДА, более 40% анемий в мире можно считать АХЗ или сочетанием с ней. Частота такой анемии увеличивается с возрастом, затрагивая до 77% пожилых людей. АХЗ – самая частая анемия у госпитализированных пациентов. На основании данных Росстата за 2015 г. можно предположить, что в Российской Федерации число пациентов, страдающих АХЗ или анемией, сочетающейся с ней, составляет около 10 млн человек.

Непростой задачей является дифференциальный диагноз АХЗ и ЖДА, причем надо учитывать, что АХЗ может сочетаться с дефицитными анемиями. Критерии диагностики АХЗ, ЖДА или их сочетания были предложены Van Santen and M. Worwood в 2011 г. [8] (табл. 1).

Понимание сложности патогенеза АХЗ, с одной стороны, и широкий спектр патологических состояний, которые сопровождаются такой анемией, с другой, заставляет предполагать, что при конкретных заболеваниях ключевую роль в развитии АХЗ могут играть различные патогенетические механизмы. Следовательно, лечение АХЗ при определенных видах патологии может потребовать несколько разных терапевтических подходов. Для решения этой задачи нами (совместно с Сахиным В.Т.) было проведено исследование одномоментного среза, включавшее 3 выборки пациентов со следующими патологическими состояниями: солидные злокачественные новообразования (121 пациент), воспалительные заболевания суставов (104 пациента) и ВИЧ-инфекция (101 пациент).

В каждой выборке пациентов были сформированы 3 группы с анемией различного генеза: АХЗ, ЖДА, сочетание АХЗ и ЖДА и контрольная группа пациентов без анемии.

Помимо исследования клинического анализа крови, концентрации железа, ферритина, трансферрина, С-реактивного белка (СРБ), определения общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС) и коэффициента насыщения трансферрина железом (КНТ), у каждого пациента определялась концентрация эритропоэтина

Таблица 1
Критерии диагностики анемии хронических заболеваний, железодефицитной анемии и их сочетания

Table 1
Diagnostic criteria for anemia of chronic diseases, iron deficiency anemia, and their combination

Лабораторный показатель	Вид анемии		
	Анемия хронических заболеваний	Железодефицитная анемия	Анемия хронических заболеваний в сочетании с железодефицитной анемией
Коэффициент насыщения трансферрина железом	>16%	<16%	<16%
Ферритин, нг/мл	>100	<30	<100
С-реактивный белок, мг/л	>10	<10	>10

и гепцидина. Также изучался уровень провоспалительных (интерлейкины (ИЛ): ИЛ-6, ИЛ-1 β , фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α), интерферон-гамма (ИНФ- γ) и противовоспалительного (ИЛ-10) цитокинов.

Результаты исследования продемонстрировали, что в развитии АХЗ у пациентов с солидными злокачественными новообразованиями, воспалительными заболеваниями суставов и ВИЧ-инфекцией ключевое значение имеют гиперпродукция провоспалительных (ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-1 β , ИНФ- γ) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов, угнетение эритропоэза с нарушением секреции эритропоэтина, нарушение обмена железа, в том числе вследствие неадекватной продукции его ключевого регулятора – гепцидина. Несмотря на определенную общность, ведущие патогенетические механизмы, приводящие к АХЗ при злокачественных новообразованиях, воспалительных заболеваниях суставов и ВИЧ-инфекции, значимо отличаются:

- в развитии АХЗ у пациентов с солидными злокачественными новообразованиями наибольшее значение имеет увеличение секреции ИЛ-6 ($r = -0,88$), ФНО- α ($r = -0,77$) и гепцидина в сочетании с угнетением выработки эритропоэтина и угнетением эритропоэза;
- у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов в развитии АХЗ ключевое значение имеет увеличение секреции ФНО- α ($r = -0,7$), ИЛ-10 ($r = -0,64$), ИЛ-6 ($r = -0,63$), гиперпродукция гепцидина ($r = -0,6$) в сочетании с угнетением эритропоэза на фоне несоответствующего тяжести анемии синтеза эритропоэтина;
- у лиц с ВИЧ-инфекцией ведущую в развитии АХЗ роль играет повышение синтеза ФНО- α ($r = -0,88$), ИЛ-10 ($r = -0,75$), ИЛ-6 ($r = -0,62$) в сочетании со сниженной биологической активностью эритропоэтина, проявляющейся в нарушении эритропоэза, несмотря на повышение выработки эритропоэтина.

Вышеуказанные патогенетические механизмы суммированы в табл. 2.

Таким образом, на основании анализа существующих данных, а также результатов собственного клинического исследования можно предложить рабочий вариант классификации АХЗ с выделением основного патогенетического фактора анемии, однако надо иметь в виду, что различные механизмы могут сочетаться у одного пациента:

- 1) АХЗ с преимущественным дефицитом железа;
- 2) АХЗ с нарушениями регуляторных механизмов эритропоэза;
- 3) АХЗ с недостаточной продукцией или биологической доступностью эритропоэтина [9].

Таблица 2
Ведущие патогенетические механизмы развития АХЗ при разных видах патологии
Table 2
Leading pathogenetic mechanisms for the development of ACD in various types of pathology

Вид патологии	Ведущие механизмы развития АХЗ
Ревматические заболевания	Гиперпродукция гепцидина Увеличение секреции ИЛ-6 Подавление секреции эритропоэтина
Злокачественные новообразования	Увеличение секреции ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α Увеличение секреции гепцидина
ВИЧ-инфекция	Увеличение секреции ИЛ-6, ИНФ- γ , ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-10



Таким образом, получена необходимая база для создания нового научного направления – патогенетически обоснованной терапии анемии хронических заболеваний.

Новая классификация анемий исходит из потребностей практического здравоохранения, опираясь на большой объем накопленной информации (включая представленные выше данные собственных исследований). Не стараясь объять необъятное, мы сгруппировали анемии по этиопатогенетическому принципу.

Классификация анемий:

I. Дефицитные анемии

1. Железодефицитные (включая постгеморрагические)
2. Витамин В₁₂- и фолиеводефицитные
3. Редкие формы анемий (дефицит других витаминов и микроэлементов)

II. Анемии хронических заболеваний (анемии воспаления)

1. С нарушением метаболизма железа
2. С нарушением синтеза и биологической активности эритропоэтина
3. С нарушением других регуляторных механизмов эритропоэза (интерлейкины, интерфероны, ФНО)

III. «Гематологические» анемии

1. Со сниженной выработкой эритроцитов:
 - Связанные с деятельностью патологического клона в костном мозге
 - Связанные с проводимым лечением основного заболевания (химиотерапия, таргетная терапия, иммунотерапия)
 - Апластическая анемия
 - Миелодиспластические синдромы
2. С повышенным разрушением эритроцитов (гемолитические анемии, врожденные и приобретенные)

А. Неиммунные:

- Мембранопатии
- Ферментопатии
- Гемоглобинопатии
- Вазопатии и другие¹

Б. Иммунные:

- Аутоиммунные гемолитические анемии (с холодовыми и тепловыми антителами)
- Редкие формы (изоиммунные, аллоиммунные и пр.)

IV. Анемия критических состояний и острая постгеморрагическая анемия

Классификация дает возможность правильной «маршрутизации» пациента. Если дефицитные анемии может лечить врач общей практики, то АХЗ – доктор, курирующий основную патологию, осложнением которой является анемия. Что же касается «гематологических» анемий, то классификация может способствовать выделению основного патогенетического механизма, что должно помочь в оптимизации лечения [3].

¹ Болезнь Мошковиц, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, атипичный гемолитико-уремический синдром.

Несмотря на многообразие анемий, сегодня врач располагает не слишком большим арсеналом средств для коррекции этого состояния. Лечение пациентов с дефицитными анемиями сводится к назначению соответствующего препарата (содержащего железо, витамин В₁₂ или фолиевую кислоту), а лечение «гематологических» анемий находится в русле лечения основного заболевания (заболевания системы крови), включающего эритроцитсодержащие компоненты донорской крови. Особое место в лечении анемии занимают рекомбинантные человеческие эритропоэтины (рч-ЭПО) – эритропоэз-стимулирующие агенты (ЭСА). Широкий спектр биологической активности эритропоэтина позволяет предположить, что терапевтический потенциал рч-ЭПО пока используется не в полной мере, и, возможно, будут найдены новые сферы применения этих препаратов.

Прежде чем анализировать рч-ЭПО, следует поговорить об эритропоэтинах вообще. Термин «эритропоэтин», предложенный в 1948 году [10], происходит от греческого *erythro*, означающего «красный», и *poiein*, означающего «создавать» (в данном случае красные клетки крови или эритроциты). Эритропоэтин (ЭПО) – это гормон, вырабатываемый почками (у плода – печенью), представляет собой гликопротеин, который состоит из сахаристых компонентов, защищающих белок от деградации, а зрелый циркулирующий белок содержит 165 аминокислот [11]. Он является регулятором продукции циркулирующих эритроцитов для поддержания адекватного уровня тканевого кислородоснабжения.

Дефицит кислорода (гипоксия) запускает процессы, включающие ЭПО и его рецепторы, способствующие увеличению выработки эритроцитов, через факторы, индуцируемые гипоксией (HIF). Также было показано, что продукция ЭПО подавляется белками, связанными с воспалением (ФНО-α и ИЛ-1β); стало известно и о роли этих факторов в подавлении синтеза ЭПО при воспалительных заболеваниях [12]. Воздействие ЭПО на эритропоэз очевидно: оно уводит эритроидные клетки от апоптоза, имея конечной целью защиту адекватной оксигенации органов и тканей.

Дальнейшие исследования показали наличие у эндогенного ЭПО, помимо воздействия на эритропоэз, других свойств или функций, связанных с регулированием отдельных иммунологических процессов, а также ростовых и трофических [13].

Также появились данные о том, что ЭПО защищает мозг от неблагоприятных воздействий [14]. В экспериментальном исследовании культура клеток гиппокампа и кортикальных нейронов, подвергшихся воздействию ЭПО, была более устойчива к повреждающим факторам. Вслед за этим появились сведения, что ЭПО обладает способностью защищать миокард от ишемически-перфузионного повреждения [15]. Кроме того, ЭПО способен стимулировать ангиогенез и нейрогенез [16], может способствовать восстановлению скелетных мышц и выздоровлению от экспериментально вызванных повреждений.

Исследования на животных моделях доказали, что ЭПО и его рецепторная система участвуют в нейрорепротекции и ремоделировании тканей путем влияния на созревание клеток, деление и предотвращение апоптоза, защищает клетки головного мозга от гипоксического повреждения [17]. Это значит, что ЭПО способствует нормальной работе мозга и восстановительным функциям нервной системы. Исследования на доклинических моделях показывают, что активация рецептора ЭПО может способствовать нейронной пластичности и улучшать когнитивные функции [18]. ЭПО способен ингибировать апоптоз эндотелиальных клеток или стимулировать



их пролиферацию, выступая эндогенным стимулятором роста сосудов [19]. Согласно клиническим данным, повышенные уровни эндогенного ЭПО обнаруживаются в ЦНС и сыворотке крови новорожденных с энцефалопатией вследствие предполагаемой гипоксии – ишемии, а уровни в сыворотке крови связаны с тяжестью поражения головного мозга и степенью метаболического ацидоза. Связь между тяжестью предполагаемой гипоксии и величиной изменения уровней ЭПО также была продемонстрирована у взрослых [20].

Показано, что концентрация эндогенного человеческого ЭПО изменяется в зависимости от концентрации других белков, связанных с воспалением, возможно, действуя как острофазный реагент (например, С-реактивный белок). Пациенты с заболеваниями, провоцирующими воспаление, такими как сепсис или септический шок, а также пациенты с различными острыми воспалительными состояниями имеют значительно повышенные концентрации ЭПО [21].

Изучение моделей аутоиммунного энцефаломиелита и инсульта на животных убедительно свидетельствует о наличии у ЭПО противовоспалительных свойств. Применение экзогенного ЭПО снизило продукцию ишемически индуцированных провоспалительных цитокинов ФНО, ИЛ-6, следовательно, ЭПО ослабляет ишемически индуцированное воспаление, уменьшая гибель нейронов.

Таким образом, очевидны плейотропные эффекты эндогенного ЭПО. Он регулирует апоптоз эритроидных клеток, что обеспечивает поддержание оптимальных уровней тканевого насыщения кислородом. Кроме того, очевидно наличие у ЭПО иммунорегулирующих и трофических свойств. Уровень ЭПО может повышаться как противовоспалительная реакция на другие провоспалительные цитокины. Наконец, с другой стороны, ЭПО может действовать как защитный фактор для тканей, особенно нервной. Это лишь немногие из известных свойств ЭПО. Активные исследования продолжаются.

Человеческие рекомбинантные эритропоэтины – эритропоэз-стимулирующие агенты. История клинического применения ЭПО насчитывает около 40 лет. В 1985 году было доказано, что ЭПО может быть синтезирован рекомбинантным путем [22], а в 1987 году уже были опубликованы результаты клинического исследования, показавшего эффективность ЭПО как лекарственного препарата при лечении анемии у пациентов с почечной недостаточностью [23].

Человеческий рекомбинантный ЭПО представляет собой гликопротеин, состоящий из белковой и углеводной частей, общим весом 30 кДа. Белковая часть – это полипептид, состоящий из 165 аминокислот, он идентичен нативному эритропоэтину. Углеводная часть молекулы может быть различной, что влияет на биологическую активность молекулы, в частности, ЭСА-альфа по сравнению с другими ЭСА обладает меньшей степенью гликозилирования, что обеспечивает более высокую активность. Продуцент рекомбинантных ЭСА – культура яичников китайского хомячка [24].

ЭСА успешно применяются для коррекции анемии как у пациентов с немиелоидными онкогематологическими заболеваниями (лимфомами, хроническим лимфолейкозом, множественной миеломой), так и с солидными опухолями, получающих противоопухолевую химиотерапию (ХТ). Хорошо известно, что ЭСА способствуют повышению уровня гемоглобина, улучшению качества жизни пациента, снижают потребность в гемотрансфузиях, тем самым минимизируя риски, связанные с гемотрансфузионной терапией. Однако не удалось доказать положительное влияние

ЭСА на выживаемость онкологических пациентов. Напротив, появились опасения, что применение ЭСА может повысить вероятность неблагоприятного исхода вследствие прогрессии заболевания и увеличения частоты тромбоэмболических осложнений. Около 15 лет назад внимание исследователей, занимающихся проблемой применения ЭСА, привлекли результаты метаанализа большого числа клинических исследований, в которых, в частности, была предпринята попытка выявить связь между вероятностью летального исхода и фактом применения ЭСА [25–27]. Эти результаты суммированы в 3 больших исследованиях, которые на первый взгляд привели к настораживающим выводам. Так, в первом из них проанализированы результаты 53 клинических исследований, в которых приняли участие 13 933 пациента. Оказалось, что применение ЭСА может быть связано с увеличением риска летального исхода, но эти отличия не были статистически достоверны. Второе исследование показало похожие результаты. Примечательно, что часть включенных в метаанализ исследований продемонстрировала ухудшение выживаемости в группе пациентов, получавших ЭСА, а часть – улучшение; этих исследований примерно равное количество. Отдельные исследования, опубликованные после того, как стали известны результаты метаанализа, не смогли подтвердить отрицательное влияние применения ЭСА на исход заболевания [28, 35, 36]. С учетом противоречивости сведений и различий в дизайне исследований недавно был проведен метаанализ рандомизированных контролируемых исследований, направленный на оценку эффективности и безопасности применения ЭСА для лечения анемии у онкологических пациентов. Результаты исследования показали, что применение ЭСА у пациентов с метастатическими злокачественными новообразованиями и анемией, получающих ХТ и/или лучевую терапию (ЛТ), не оказывает отрицательного влияния на общую выживаемость, выживаемость без прогрессирования и частоту объективного ответа опухоли. Также не выявлено статистически значимого увеличения частоты развития венозных тромбоэмболических осложнений при соблюдении показаний к назначению ЭСА [37]. На сегодня убедительных данных, указывающих на то, что ЭСА могут ухудшать выживаемость, не существует. Действительно реальным является риск тромботических осложнений, связанных с применением ЭСА. Быстрый рост показателей красной крови, наличие тромбозов или эмболий в анамнезе, длительный период иммобилизации или ограниченной активности, а также длительное применение глюкокортикоидов могут способствовать этому. При наличии даже одного из этих факторов применение ЭСА возможно лишь с осторожностью, дополнительно проводится лечение антикоагулянтами и дезагрегантами. Вместе с тем в ретроспективной оценке данных Европейского регистра МДС (EUMDS) было показано, что медиана общей выживаемости в группе пациентов с МДС низкого риска, получавшей ЭСА, составила 44,9 месяца (95% ДИ 40,2–50,5) по сравнению с 34,8 месяца (28,6–39,2) в группе, не получавшей ЭСА. Пациенты без переливания эритроцитов при наличии или отсутствии воздействия ЭСА сохраняли значительно лучшее качество жизни, чем пациенты с переливанием эритроцитов, независимо от воздействия эритропоэтина (95% ДИ 0,06–0,03, $p < 0,0001$). Лечение ЭСА у пациентов с МДС низкого риска значительно улучшает общую выживаемость, если оно начинается до или вскоре после начала регулярной трансфузионной терапии [38].

Лечение анемии с помощью ЭСА рекомендуется пациентам, получающим ХТ, после коррекции дефицита железа и других основных причин анемии, помимо



злокачественного новообразования или его лечения. ЭСА назначают пациентам с симптоматической анемией, получающим ХТ или комбинированную ЛТ с ХТ и имеющим уровень гемоглобина <100 г/л (10 г/дл), а также пациентам с бессимптомной анемией, получающим ХТ и имеющим уровень гемоглобина <80 г/л (8 г/дл). Лечение ЭСА не рекомендуется пациентам, не получающим ХТ [29].

Особое значение имеет целевой уровень гемоглобина. Существуют руководства (стандарты) авторитетных международных организаций (ASCO, ESMO, ASH, EORTC), рекомендуемые целевой уровень гемоглобина (это может быть 110 или 120 г/л – 11–12 г/дл). Однако большинство экспертов (например, в последнем пересмотре критериев ESMO) считают целевым уровень гемоглобина 120 г/л (12 г/дл). Превышение указанного уровня сопровождается увеличением риска тромбозомболических осложнений.

Особое место занимают ЭСА в терапии миелодиспластического синдрома (МДС), что отражено в российских клинических рекомендациях по лечению МДС и миелодиспластических/миелопролиферативных новообразований (МДС/МПН) [30, 31], рекомендациях NCCN (National Comprehensive Cancer Network – Национальная комплексная онкологическая сеть (США)) и других организаций. Миелодиспластические синдромы представляют собой гетерогенную группу клональных заболеваний системы крови, характеризующихся цитопенией, признаками дисмиелопоэза и высоким риском трансформации в ОМЛ. Анемия может быть единственным проявлением заболевания. Согласно приведенной выше обобщенной классификации анемий, у пациентов с МДС анемия имеет комплексный генез. Она связана с неэффективным эритропоэзом из-за деятельности патологического клона, а также зачастую имеет общие патогенетические черты с АХЗ. Удачное применение ЭСА может на каком-то этапе решить все проблемы пациента, связанные с заболеванием.

Выбор метода лечения пациента с МДС определяется группой риска, которая, в свою очередь, устанавливается по международной шкале, учитывающей глубину цитопении, процент бластов в костном мозге и кариотип. ЭСА рекомендованы пациентам из групп низкого и промежуточного риска при уровне гемоглобина менее 100 г/л. Для групп пациентов с МДС низкого риска, таким как рефрактерная анемия и рефрактерная анемия с избытком кольцевидных сидеробластов, применение ЭСА может быть эффективно в половине клинических ситуаций [32]. Заметим, что для пациентов с МДС особенно важно уменьшение количества гемотрансфузий, поскольку именно эти пациенты чаще страдают от перегрузки организма железом и требуют дополнительной хелаторной терапии.

Перед началом терапии ЭСА необходимо измерять концентрацию эндогенного ЭПО. Так, при его концентрации менее 500 МЕ/мл и частоте гемотрансфузий эритроцитсодержащих компонентов крови менее 2 доз в месяц эффективность ЭСА составляет около 60%. Напротив, при содержании ЭПО в сыворотке крови более 500 МЕ/мл терапия ЭСА малоэффективна. Также необходимо учитывать возможное наличие у пациентов дефицита железа и витаминов (B_{12} , фолиевой кислоты). ЭСА могут быть полезны и пациентам из групп высокого риска в качестве сопроводительной терапии при проведении ХТ или гипометилирующей терапии. NCCN рекомендует ЭСА лицам с МДС при рефрактерности к другим методам лечения в качестве паллиативной терапии.

Начальная доза ЭСА (препараты эпоэтина альфа или эпоэтина бета) составляет $30\text{--}40 \times 10^3$ МЕ в неделю, эквивалентная доза дарбэпоэтина альфа – $150\text{--}300$ мкг/неделю. Подкожное введение ЭСА предпочтительно, так как препарат медленнее выводится из организма человека. Эффект терапии ЭСА оценивается не ранее чем через 4 недели. Ниже приведены критерии реакции на терапию ЭСА; характерно, что уменьшение потребности в гемотрансфузиях трактуется как позитивный ответ на применение препарата.

Полная реакция:

- Нормализация уровня гематокрита.
Значительная (неполная) реакция: все критерии:

- Отсутствие необходимости в трансфузиях
- Повышение гематокрита $\geq 6\%$
- Достигнутый гематокрит $\geq 30\%$.

Незначительная реакция: любой из критериев:

- Уменьшение необходимости в трансфузиях по крайней мере на 50%
- Повышение гематокрита $\geq 6\%$, но гематокрит $< 30\%$
- Достигнутый гематокрит $\geq 30\%$, но повышение гематокрита $< 6\%$.

Необходимость коррекции анемии у пациентов с АХЗ очевидна. Повышение уровня гемоглобина тесно связано с качеством жизни пациентов и улучшает течение основного заболевания. Доказано, что риск смерти у пациентов с АХЗ возрастает параллельно с углублением анемии. Уровень эндогенного ЭПО у лиц с АХЗ обычно понижен относительно уровня, соответствующего глубине анемии. Известно, что у пациентов с ЖДА уровень эндогенного ЭПО может во много раз превышать норму, а у пациентов с АХЗ содержание ЭПО повышено незначительно. Пациенты с АХЗ с высоким уровнем ЭПО (больше 200 ед/л) имеют низкую вероятность ответа на ЭСА. Это верно для лиц с высоким уровнем провоспалительных цитокинов, высоким уровнем ферритина и абсолютным дефицитом железа [33]. Однако определение уровня эндогенного ЭПО до начала терапии ЭСА вовсе не обязательно, поскольку предсказать наступление клинко-гематологического эффекта на основании уровня эндогенного ЭПО далеко не всегда возможно. Действительно, низкий его уровень говорит о большей вероятности ответа на лечение. Однако нередко хороший ответ на применение ЭСА (в том числе полный гематологический ответ) может быть получен и у пациентов с высоким уровнем эндогенного ЭПО. Вероятно, это связано со способностью ЭСА преодолевать негативное влияние провоспалительных цитокинов на эритропоэз.

Помимо позитивного влияния ЭСА на уровень гемоглобина, эти препараты оказывают иммуномодулирующее действие, влияя на целый ряд цитокинов. Например, известно, что долговременное лечение ЭСА снижает уровень ФНО- α . При этом у пациентов, хорошо ответивших на ЭСА, снижен уровень ИЛ-10, ИЛ-12, ИНФ- γ и ФНО- α в сравнении с пациентами, ответившими плохо. Указанные цитокины играют важную роль в патогенезе целого ряда заболеваний, и воздействие на них положительно сказывается на течении основного заболевания.

Показанием для ЭПО-терапии пациента с АХЗ следует считать уровень гемоглобина меньше 100 г/л, и почти всегда требуется лечение ЭСА, если уровень гемоглобина меньше 80 г/л. ЭСА применяются в дозе $100\text{--}200$ МЕ/кг на 1 введение, что соответствует $10\text{--}12 \times 10^3$ МЕ 3 раза в неделю или $30\text{--}40 \times 10^3$ МЕ 1 или 2 раза в неделю. Дарбэпоэтин-альфа вводится в дозе 150 мкг 1 раз в неделю или 500 мкг 1 раз



в 3 недели. Скорость реакции на терапию ЭСА у пациентов с АХЗ варьирует, однако наблюдается дозозависимый эффект. Клинический эффект возникает не раньше чем через 4 недели от начала лечения, обычно же через 6 недель, возможно, позже.

Перед назначением ЭСА необходимо обследование. Важны данные полного клинического анализа крови, параметры обмена железа (диагностика функционального и абсолютного дефицита железа). Требуется выявить возможную кровопотерю и нарушение функции почек.

Назначение препаратов железа совместно с ЭСА обычно необходимо, однако пероральные препараты железа не увеличивает эффективность ЭСА. В то же время парентеральные препараты железа увеличивают частоту и скорость наступления ответа, улучшают качество жизни и позволяют уменьшить дозы ЭСА, необходимые для достижения целевого уровня гемоглобина.

Нами (исследование Рыбиной О.В.) предпринята попытка терапии анемии хронических заболеваний ЭСА у пациентов с патологией ЖКТ. Эпозтин-альфа был использован в 11 случаях при снижении уровня гемоглобина до 85 г/л и повышении ферритина более 100 нг/мл. Доза препаратов была рассчитана для каждого пациента в зависимости от веса тела и показателей крови [34].

У пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, осложненными АХЗ после введения ЭСА, наблюдалось повышение уровня эритроцитов ($p=0,043$), гемоглобина ($p=0,039$) и гематокрита ($p=0,043$). В этой группе также выявлено снижение уровня RDW-SD ($p=0,043$), что также может быть расценено как положительный маркер, указывающий на уменьшение разницы между наименьшим и наибольшим размером эритроцитов.

Таким образом, ЭСА эффективны для коррекции анемии и улучшения качества жизни пациентов с АХЗ. При этом целевой уровень гемоглобина не должен быть выше 120 г/л (12 г/дл). Определение уровня эндогенного эритропоэтина до начала терапии ЭСА обычно не обязательно.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует учитывать, что функция ЭПО не исчерпывается регуляцией эритропоэза. Результаты громадного количества исследований, указывающих на возможности нейропротекции при применении ЭСА у неврологических пациентов, необходимо внедрять в практическую деятельность. Они касаются широкого спектра заболеваний, включая ишемические и геморрагические повреждения головного мозга, его гипоксию, нейродегенеративные расстройства и многие другие. Добавление ЭСА к стандартной терапии с большой долей вероятности улучшит ее результаты.

Сложное, но отчетливое действие ЭПО против цитокинов, вызывающих и поддерживающих воспаление, открывает широкие возможности для лечения (пусть и вспомогательного) длительно текущих инфекционных и аутоиммунных процессов, которые плохо поддаются терапии. Необходимы конкретные клинические исследования в этом направлении.

Отдельным и важным аспектом расширения терапевтических возможностей ЭСА является их применение у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Улучшение трофики кардиомиоцитов на фоне ЭПО можно считать доказанным, ведутся широкомасштабные исследования, цель которых включить ЭСА в протоколы лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Итак, можно констатировать, что ЭПО является важнейшим элементом в сложных взаимосвязях, отвечающих за здоровье пациента, и играет заметную роль в патогенезе самого широкого круга заболеваний. Закономерным образом это открывает возможности для его широкого клинического применения. Имеющиеся сведения позволяют сделать обоснованное предположение, что показания к применению ЭСА будут неуклонно расширяться, что принесет несомненную пользу широкому контингенту пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity*. Geneva: World Health Organization, 2011. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/85839>. Date of access 03.03.2025.
2. *Guideline on haemoglobin cutoffs to define anaemia in individuals and populations*. Geneva: World Health Organization, 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
3. Rukavitsyn O.A., Sakhin V.T., Davydov D.V., et al. Anemia as a general medical problem: a review of the literature, data from our own research, and justification or the new classification. *Medical Bulletin of the N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital*. 2025;2:6–17. DOI: 10.53652/2782-1730-2025-6-2-6-17
4. Romanenko N.A., Bessmeltsev S.S., Alborov A.E., et al. Aspects of the pathogenesis of anemia in cancer patients. *Kazan medical journal*. 2019;100(6):950–957. DOI: 10.17816/KMJ2019-950
5. Rukavitsyn O.A. (ed.) (2024) *Hematology: national guidelines*. 2nd edition, expanded and revised. Moscow: GEOTAR-media.
6. Stuklov N.I., Kislyi N.D. (2022) *Textbook on hematology*. 2nd edition, expanded and revised. M.: Practical Medicine.
7. Arinkin M.I. (1928) *Clinic of diseases of blood and hematopoietic organs*. Leningrad: Practical Medicine.
8. Van Santen S., Van Dongen-Lases E.C., de Vegt F., et al. Hcpicidin and hemoglobin content parameters in the diagnosis of iron deficiency in rheumatoid arthritis patients with anemia. *Arthritis Rheum*. 2011;63(12):3672–3680. DOI: 10.1002/art.30623
9. Sakhin V.T., et al. Pathogenetic features of the development of anemia of chronic diseases in patients with malignant neoplasms and rheumatic pathology. *Oncohematology*. 2020;15(4):82–90.
10. Bonsdorff E., Jalavisto E. A humoral mechanism in anoxic erythrocytosis. *Acta Physiologica Scandinavica*. 1948;16(2–3):150–170. Available at: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1748-1716.1948.tb00535.x>
11. Fisher J.W. Landmark advances in the development of erythropoietin. *Experimental Biology and Medicine (Maywood, NJ)*. 2010;235(12):1398–1411. Available at: <http://dx.doi.org/10.1258/ebm.2010.010137>
12. Jelkmann W. Proinflammatory cytokines lowering erythropoietin production. *Journal of Interferon and Cytokine Research*. 1998;18(8):555–559. Available at: <http://dx.doi.org/10.1089/jir.1998.18.555>
13. Brines M., Cerami A. Erythropoietin-mediated tissue protection: Reducing collateral damage from the primary injury response. *Journal of Internal Medicine*. 2008;264(5):405–432. Available at: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2008.02024.x>
14. Morishita E., Masuda S., Nagao M., et al. Erythropoietin receptor is expressed in rat hippocampal and cerebral cortical neurons, and erythropoietin prevents in vitro glutamate-induced neuronal death. *Neuroscience*. 1997;76(1):105–116.
15. Calvillo L., Latini R., Kajstura J., et al. Recombinant human erythropoietin protects the myocardium from ischemia-reperfusion injury and promotes beneficial remodeling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003;100(8):4802–4806. Available at: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0630444100>
16. Iwai M., Cao G., Yin W., et al. Erythropoietin promotes neuronal replacement through revascularization and neurogenesis after neonatal hypoxia/ischemia in rats. *Stroke: A Journal of Cerebral Circulation*. 2007;38(10):2795–2803. Available at: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.483008>
17. Kato S., Aoyama M., Kakita H., et al. Endogenous erythropoietin from astrocyte protects the oligodendrocyte precursor cell against hypoxic and reoxygenation injury. *Journal of Neuroscience Research*. 2011;89(10):1566–1574. Available at: <http://dx.doi.org/10.1002/jnr.22702>
18. Kastner A., Grube S., El-Kordi A., et al. Common variants of the genes encoding erythropoietin and its receptor modulate cognitive performance in schizophrenia. *Molecular Medicine*. 2012;18:1029–1040. Available at: <http://dx.doi.org/10.2119/molmed.2012.00190>
19. Ashley R.A., Dubuque S.H., Dvorak B., et al. Erythropoietin stimulates vasculogenesis in neonatal rat mesenteric microvascular endothelial cells. *Pediatric Research*. 2002;51(4):472–478. Available at: <http://dx.doi.org/10.1203/00006450-200204000-00012>
20. Eckardt K.U., Boutellier U., Kurtz A., et al. Rate of erythropoietin formation in humans in response to acute hypobaric hypoxia. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md: 1985)*. 1989;66(4):1785–1788.
21. Abel J., Spannbruecker N., Fandrey J., et al. Serum erythropoietin levels in patients with sepsis and septic shock. *European Journal of Haematology*. 1996;57(5):359–363.
22. Jacobs K., Shoemaker C., Rudersdorf R., et al. Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. *Nature*. 1985;313(6005):806–10. DOI: 10.1038/313806a0
23. Eschbach J.W., Egrie J.C., Downing M.R., et al. Correction of the anemia of end-stage renal-disease with recombinant-human-erythropoietin – Results of a combined phase-I and phase-II clinical-trial. *New England Journal of Medicine*. 1987;316(2):73–78. Available at: <http://dx.doi.org/10.1056/nejm198701083160203>
24. Bhoopalan S.V., Huang L., Weiss M. Erythropoietin regulation of red blood cell production: from bench to bedside and back. *F1000Research*. 2020;9(Faculty Rev):1153.
25. Bohlius J., Schmidlin K., Brillant C., et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: A meta-analysis of randomized trials. *Lancet*. 2009;373:1532–1542.
26. Glaspy J., Crawford J., Vansteenkiste J., et al. Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: A study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes. *Br J Cancer*. 2010;102:301–315.



27. Hedenus M., Österborg A., Tomita D., et al. Effects of erythropoiesis-stimulating agents on survival and other outcomes in patients with lymphoproliferative malignancies: a study-level meta-analysis. *Leukemia & Lymphoma*. 2012;53(11):2151–2158. DOI: 10.3109/10428194.2012.684347
28. Tsuboi M., Ezaki K., Tobinai K., et al. Weekly administration of epoetin beta for chemotherapy-induced anemia in cancer patients: Results of multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Jpn J Clin Oncol*. 2009;39:163–168.
29. Aapro M., Beguin Y., Bokemeyer C., et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2018;29 (Suppl. 4):iv96–iv110. DOI: 10.1093/annonc/mdx758
30. Clinical recommendations: Myelodysplastic syndrome. Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. Year of approval (frequency of revision): 2024.
31. Practice Guideline. *J Natl Compr Canc Netw*. 2025 Mar;23(3):66–75. doi: 10.6004/jnccn.2025.0013. NCCN Guidelines® Insights: Myelodysplastic Syndromes, Version 2.2025.
32. Romanenko N.A., Gritsaev S.V., Bessmeltsev S.S. (2021) *Anemia in oncohematological and oncological diseases: pathogenesis, classification, clinic, therapy*. Moscow: Polissa Media Group LLC.
33. Sahin C.T., Kryukov E.V., Rukavitsyn O.A. (2020) *Anemia of chronic morbevanus*. Moscow: GEOTAR-media.
34. Rybina O.V., Sakhin V.T., Gubkin A.V., et al. Features of pathogenesis and ways of anemia correction in patients with diseases of the upper gastrointestinal tract. *Clinical medicine*. 2022;100(2–3):126–132. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-2-3-126-132>
35. Bohlius J., Tonia T., Nüesch E., et al. Effects of erythropoiesisstimulating agents on fatigue- and anaemia-related symptoms in cancer patients: systematic review and meta-analyses of published and unpublished data. *Br J Cancer*. 2014;111(1):33–45. DOI: 10.1038/bjc.2014.210
36. Glaser C.M., Millesi W., Kornek G.V., et al. Impact of hemoglobin level and use of recombinant erythropoietin on efficacy of preoperative chemoradiation therapy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50(3):705–15. DOI: 10.1016/S0360-3016(01)01488-2
37. Kononenko I.B., Snegovoy A.V., Lopatkin N.A. The impact of erythropoiesis-stimulating agent therapy on survival outcomes in patients with anemia associated with metastatic malignancies (a systematic review and meta-analysis). Research Institute of Urology and Interventional Radiology – a branch of National Medical Research Radiology Centre. 2025;15(3):12–24. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-3-12-24>
38. Garelius G., Kristin H., et al. Survival and quality of life in patients with lower risk myelodysplastic syndromes exposed to erythropoiesis – stimulating agents: an observational cohort study. *The Lancet Haematology*. 2025;12(2):e128–e137. DOI: 10.1016/S2352-3026(24)00350-8



Герез В.С.✉, Терещук С.В., Лыкова Н.Е.

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

Особенности работы врача-стоматолога в гематологическом стационаре

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: сбор материала, подготовка рукописи – Герез В.С., Лыкова Н.Е.; редактирование и одобрение – Терещук С.В.

Подана: 16.12.2025

Принята: 24.01.2026

Контакты: ab_raim@mail.ru

Резюме

Введение. Проанализированы особенности работы врача-стоматолога в гематологическом стационаре. Определение этих особенностей крайне важно, так как пациенты находятся на лечебных программах химиоиммунотерапии (а также таргетной терапии) и страдают комплексными нарушениями клеточного и гуморального иммунитета.

Цель. Сравнительная оценка патологических изменений полости рта у гематологических пациентов. Определение их особенностей, а также наиболее подходящих методов профилактики и лечения.

Материалы и методы. Проанализированы данные осмотров стоматологами 95 пациентов гематологического стационара.

Результаты. Абсолютное большинство (у 78% пациентов) составляют заболевания слизистой полости рта (стоматит), что является прямым следствием проводимого лечения. На втором месте (у 52% пациентов) были острые и хронические пульпиты, несколько реже встречались кариес и периодонтиты.

Заключение. Постулируется положение о необходимости постоянного стоматологического мониторинга в гематологическом стационаре. Это связано с необходимостью контроля наиболее вероятного источника инфекции у иммуноскомпрометированных пациентов.

Ключевые слова: химиоиммунотерапия, заболевания слизистой полости рта, гематологический стационар, иммуноскомпрометированный пациент



Gerez V.✉, Tereshchuk S., Lykova N.

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

Peculiarities of a Dentist's Work in a Hematology Hospital

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: data collection, manuscript preparation – Gerez V., Lykova N.; editing and approval – Tereshchuk S.

Submitted: 16.12.2025

Accepted: 24.01.2026

Contacts: ab_raim@mail.ru

Abstract

Introduction. The article analyzes the characteristics of a dentist's work in a hematology hospital. Identifying these characteristics is crucial, as patients undergo chemoimmunotherapy programs (as well as targeted therapy) and suffer from complex cellular and humoral immune disorders.

Purpose. To comparatively evaluate pathological changes in the oral cavity in hematological patients. To determine their characteristics and the most appropriate treatment methods.

Materials and methods. Dental examination data from 95 patients in a hematology hospital were analyzed.

Results. The vast majority (78% of patients) suffered from oral mucosal diseases (stomatitis), a direct consequence of the treatment. Acute and chronic pulpitis were the second most common (52% of patients), while caries and periodontitis were somewhat less common.

Conclusion. Continuous dental monitoring is required in a hematology hospital. This is due to the need to control the most likely source of infection in immunocompromised patients.

Keywords: chemoimmunotherapy, diseases of the oral mucosa, hematological hospital, immunocompromised patient

■ ВВЕДЕНИЕ

Гематологические пациенты являются сложным для курации контингентом, в том числе со стороны стоматолога. Комплексные нарушения клеточного и гуморального иммунитета у этой категории пациентов связаны как с активностью основного заболевания, так и с лечением. Гемобласты (острые и хронические лейкозы, лимфомы, множественная миелома) являются опухолями иммунокомпетентных тканей и закономерно приводят к нарушениям функционирования иммунной системы в целом. Проводимая терапия, в первую очередь цитостатические препараты и моноклональные антитела, вызывают уменьшение выработки нейтрофильных гранулоцитов и нарушения в функционировании антителопродуцирующих клеток иммунной системы, что манифестирует нарушениями клеточного и гуморального иммунитета соответственно.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Описать особенности патологии полости рта у пациентов с заболеваниями системы крови, находящихся на программном лечении. Определить частоту патологических изменений в полости рта. Сформулировать возможные пути профилактики и лечения патологии полости рта у онкогематологических пациентов.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты обращения к стоматологу (консультации) 95 пациентов гематологического стационара. Данные осмотра тщательно документировались. Полученный материал подвергнут статистической обработке.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проанализировав 95 консультаций пациентов гематологического центра ГВКГ им. Н.Н. Бурденко с заболеваниями системы крови (лимфомами, острыми и хроническими лейкозами, множественной миеломой), находящихся на курсах или после перенесенных курсов химиоиммунотерапии (таргетной терапии), мы обнаружили следующую распространенность стоматологических заболеваний: на первом месте (78%) были заболевания слизистой полости рта, на втором – 52% – острые и хронические пульпиты, у 11% пациентов наблюдались хронические (и в стадии обострения) периодонтиты. У 33% пациентов был обнаружен кариес.

Особенностями пульпитов являлось то, что визуально имелась малая площадь поражения коронковой части (менее 1/4 величины коронковой части). Особенностью кариесов была локализация: более 80% кариеса располагалось в пришеечной области и с апроксимальных поверхностей коронковой части зубов.

Рентгенологическая картина хронических гранулирующих периодонтитов характеризовалась более нечеткими и размытыми контурами, так как процессы деструкции преобладают над процессами ограничения из-за дефектов в иммунной системе. При хроническом гранулематозном периодонтите кортикальная пластинка вокруг очага могла отсутствовать или быть неполной. Это может быть связано с общей тенденцией к остеопорозу и нарушению процессов отграничения.

Особенностью стоматитов у таких пациентов являлись слабо выраженные признаки воспалительных реакций (покраснение, боль, отек, инфильтрация). При этом преобладало некротизирование тканей. Стоматиты протекали со множественными кровоизлияниями в слизистую оболочку полости рта.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стоматологическая помощь у гематологических пациентов сопряжена с определенными рисками. В условиях тромбоцитопении даже минимальная травма слизистой при снятии слепков, а также экстракция зубов может привести к длительному и стойкому кровотечению. При нейтропении организм не может адекватно бороться с инфекцией, что особенно верно для полости рта. Поэтому крайне важны гемостатические средства и антибактериальная профилактика. Очень частым осложнением лечения в гематологической практике является стоматит, осложняющий нейтропению [1]. Бактерии могут попасть в кровяное русло даже при незначительных манипуляциях (обточка зубов под коронки, удаление зубных и поддесневых зубных



отложений, хронические периодонтиты). Они могут вызвать сепсис у этой категории пациентов. Сама конструкция зубных протезов способна стать очагом хронической инфекции и источником для распространения бактерий (плохое прилегание протеза). Кроме того, нарушения в свертывающей системе крови, частые для гематологических пациентов, могут приводить к нарушениям в кровоснабжении мягких тканей полости рта и, как следствие, к очагам некроза [2].

С учетом серьезности инфекционной составляющей для данного контингента пациентов крайне необходим постоянный мониторинг состояния полости рта и своевременная санация очагов хронической инфекции. Периодичность и методология такого мониторинга могли бы стать предметом научного исследования. Адекватная стоматологическая помощь пациентам с заболеваниями системы крови очень важна и может улучшить результаты лечения этих сложных заболеваний.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rukavitsyn O.A. (ed.) (2024) *Hematology: National Guidelines*. Moscow: GEOTAR-media. 2nd edition, revised and enlarged.
2. Rukavitsyn O.A., Ignatiev S.V. (ed.) (2024) *The Hemostasis System. Theoretical Foundations and Clinical Practice: National Guidelines*. Moscow: GEOTAR-media.



Раимжанов А.Р.
Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева,
Бишкек, Кыргызстан

Высокогорная климатотерапия пациентов с железодефицитной анемией

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 10.12.2025
Принята: 12.02.2026
Контакты: ab_raim@mail.ru

Резюме

В процессе 40-дневной высокогорной адаптации пациентов с железодефицитной анемией значительно уменьшились проявления анемического, сидеропенического синдромов, постепенно и неуклонно возросло количество эритроцитов, ретикулоцитов и содержание гемоглобина в эритроците, произошли сдвиги кислотных эритрограмм вправо за счет появления молодых, сверхстойких эритроцитов, активизация эритроидного ростка костного мозга за счет увеличения полихроматофильных и оксифильных нормоцитов, увеличение концентрации железа с одновременным снижением общей и латентной железосвязывающей способности сыворотки крови. На основании многолетнего опыта высокогорной климатотерапии (ВГКТ) делается вывод о том, что она полезна значительной части пациентов с железодефицитной анемией (ЖДА).

Ключевые слова: железодефицитная анемия, анемический синдром, сидеропенический синдром, эритроциты, ретикулоциты, кислотная эритрограмма, обмен железа, миелограмма, высокогорная климатотерапия

Raimzhanov A.
Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyzstan

High-Altitude Climatotherapy of Patients with Iron Deficiency Anemia

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 10.12.2025
Accepted: 12.02.2026
Contacts: ab_raim@mail.ru

Abstract

During the 40-day high-altitude adaptation period, manifestations of anemic and sideropenic syndromes significantly decreased, with a gradual and steady increase in red



blood cell and reticulocyte counts and hemoglobin levels. A shift in acidic erythrograms was observed due to the development of young, highly stable red blood cells, activation of the erythroid lineage in the bone marrow, and an increase in polychromatophilic and oxyphilic normocytes. Iron concentrations increased, while the total and latent iron-binding capacity of the serum decreased. Based on many years of experience with high-altitude climatotherapy (HACT), it is concluded that it is beneficial for a significant proportion of patients with iron deficiency anemia (IDA).

Keywords: iron-deficit anemia, anemic syndrome, sideropenic syndrome, erythrocytes, reticulocytes, acid erythrogram, iron metabolism, myelogram, high-altitude climatotherapy

■ ВВЕДЕНИЕ

Железодефицитная анемия (ЖДА) – широко распространенная форма анемии, которая возникает при недостатке содержания железа в сыворотке крови, костном мозге и в органах депо, в результате чего нарушается образование гемоглобина и эритроцитов, и проявляется гипохромной микроцитарной анемией и трофическими расстройствами в тканях [1]. По данным ВОЗ (2008), ЖДА выявлена у 1,8 млрд (25%) жителей земного шара, что делает ее самым распространенным заболеванием среди 38 наиболее часто встречающихся. А латентный дефицит железа (ЛДЖ) встречается у каждого третьего жителя Земли – это 3,6 млрд чел. (ВОЗ, 2008). Исследования сотрудников Кыргызского научного центра гематологии [2] показали, что распространенность ЖДА у женщин детородного возраста, проживающих в условиях низкогогорья (1760–1000 м), составляет 60–70%, у беременных – 90–100%, в среднегорных районах – у 50–60%, а в высокогорных – у 40–50% жителей.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить эффективность высокогорной климатотерапии у пациентов с ЖДА.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Высокогорную климатотерапию (ВГКТ) получали 48 пациентов с ЖДА, у 40 из которых было среднетяжелое, а у 8 тяжелое течение.

Основной причиной развития дефицита железа у 36 пациентов женского пола явились обильные и продолжительные (5–10 дней) менструации, переходящие в 2 случаях в маточные кровотечения. У 10 пациентов наряду с обильными мenses был найден также кровоточащий геморрой. Таким образом, у 2/3 обследуемых пациентов причиной анемизации являлись кровопотери, что согласуется с литературными данными [3].

У части пациентов анемии были связаны: у 3 пациентов – с полипозом толстой кишки, у 4 ирригоскопически выявлен хронический колит. Ранее 29 пациентов лечились кратковременно препаратами железа внутрь, 3 – парентерально, а 15 человек, кроме того, получали по 1–2 гемотрансфузии. Однако проведенные лечебные мероприятия вызвали лишь кратковременный эффект. У всех пациентов были проявления анемического и сидеропенического синдромов. После фонового обследования



Рис. 1. Высокогорная научная, лечебная и учебная база КГМА им. академика А.Р. Раимжанова (перевал Туя-Ашу, 3200 м)
Fig. 1. High-mountain scientific, medical and educational base of the KSMA named after Academician A.R. Raimzhanov (Tuya-Ashu pass, 3200 m)

в г. Бишкеке (760 м) пациенты на спецтранспорте перевозились в высокогорный стационар (пер. Туя-Ашу, 3200 м) (рис. 1), где 40 чел. со среднетяжелым течением в горах не получали, а 8 тяжелых пациентов принимали гино-тардиферон по 1 таблетке 1 раз в день.

На ВГКТ направляли пациентов с разной степенью тяжести ЖДА. Абсолютно противопоказано направление пациентов, страдающих нарушениями ритма сердца, с хронической сердечной недостаточностью и гипертонической болезнью высокого риска III ст.

В условиях предгорья проведены полноценные клинико-лабораторные исследования 48 пациентов с ЖДА, из которых у 40 установлено среднетяжелое, а у 8 – тяжелое течение.

Всем пациентам проведены нижеследующие лабораторные исследования:

1. Общий анализ крови с подсчетом ретикулоцитов и тромбоцитов в условиях г. Бишкека (760 м) и на 3, 20 и 40-й дни высокогорной адаптации (пер. Туя-Ашу, 3200 м) и на 2–3-й дни после возвращения в г. Бишкек.
2. Кислотная эритрограмма в условиях предгорья, затем на 20-й и 40-й дни пребывания в горах.
3. Обмен железа до и в конце высокогорной климатотерапии, железо сыворотки крови, общая и латентная железосвязывающая способность сыворотки, процент насыщения трансферрина железом и ферритин.
4. Парциальная эритроблостограмма до гор и на 40-й день.

Методика проведения высокогорной климатотерапии приведена на рис. 2.

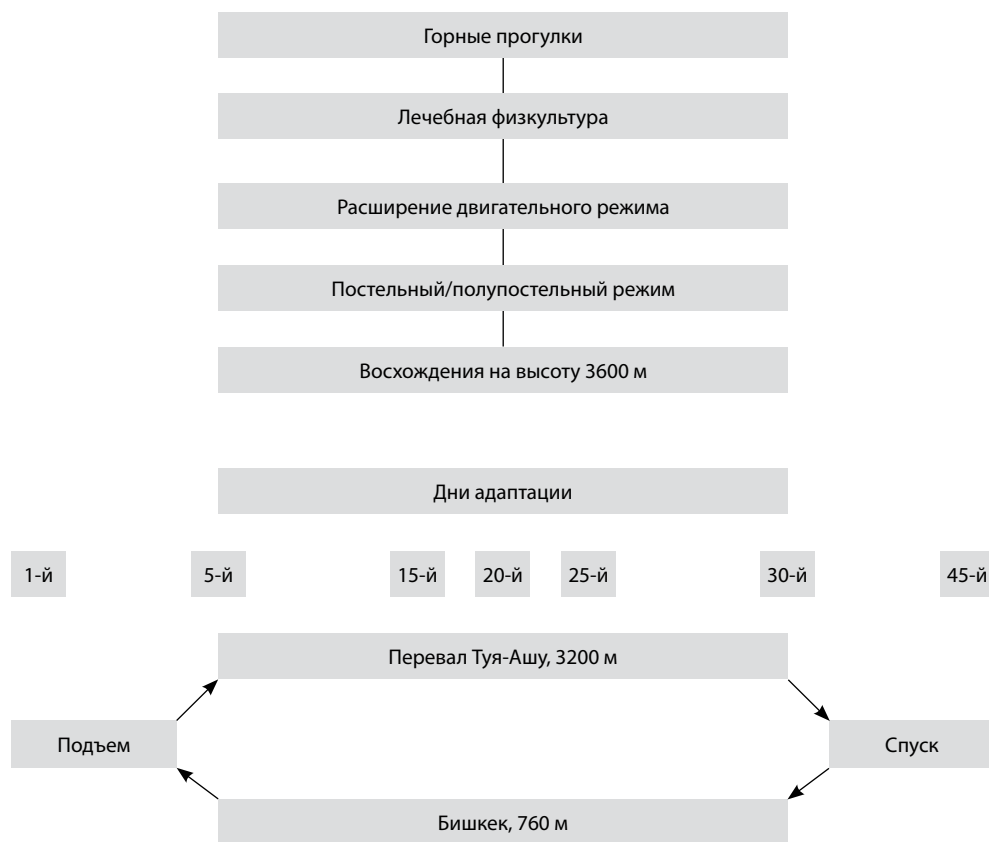


Рис. 2. Методика проведения горноклиматического лечения
Fig. 2. Methodology for mountain climatic treatment

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Отмечено заметное улучшение общего состояния пациентов с ЖДА начиная с 20-го дня и особенно в последние 10–15 дней высокогорной адаптации. У подавляющего большинства пациентов проявления анемического синдрома исчезли, и лишь у 8 тяжелых пациентов сохранялись легкие проявления астенизации. Почти все пациенты стали подвижными, у них нормализовались настроение, сон и аппетит. После возвращения в г. Бишкек у большинства пациентов улучшилось качество жизни. Они без особого труда выполняли все домашние дела, вернулись к своим прежним работам.

Исходное содержание гемоглобина у пациентов с ЖДА в среднем составляло $82,4 \pm 2,55$ г/л, колеблясь от 50 до 110 г/л. Количество красных кровяных клеток в среднем равнялось $3,80 \pm 0,09 \times 10^{12}$ /л, варьируя от 2,0 до $4,5 \times 10^{12}$ /л. Число ретикулоцитов у них колебалось от 5,0 до 15,1‰, равняясь в среднем $5,69 \pm 0,66$ ‰ (см. таблицу).

Следует отметить, что уже с первых дней пребывания в условиях высокогорья отмечались небольшие положительные сдвиги показателей красной крови. Более

существенные изменения выявлены к концу второй десятидневки. Так, на 20-й день число эритроцитов выросло на 25,2% ($P < 0,05$), а гемоглобина – на 34% ($P < 0,05$). Это сопровождалось выраженным ретикулоцитозом ($16,06 \pm 2,58\%$), что в 3 раза превышало исходный уровень ($P < 0,05$). Еще более заметные изменения со стороны эритропоэза наблюдались в конце четвертой декады высокогорной адаптации: число красных кровяных клеток возросло до $5,06 \pm 0,11 \times 10^{12}/л$, что на 33,4% ($P < 0,05$) выше исходных величин. Особенно значительное увеличение претерпело содержание гемоглобина: на 40-й день адаптации – до $134,8 \pm 3,55$ г/л, что на 64% ($P < 0,001$) превышает фоновые данные. И в то же время количество ретикулоцитов значительно (в 1,5 раза) снизилось, хотя на 21% превышало фоновые значения.

40-дневная адаптация к высокогорью вызвала значительные сдвиги качественного состава эритроцитов. Так, в течение первых 20 дней высокогорной адаптации выявлено заметное снижение процента пониженностойких и среднестойких эритроцитов с одновременным увеличением количества повышенностойких и появлением сверхстойких эритроцитов. И, естественно, эти сдвиги вызвали изменение формы кислотных эритрограмм, которые принимали более пологий двугорбый, удлиненный вид и протягивались до 11–12,5 мин.

К 40-му дню пребывания в горах кривая кислотной эритрограммы незначительно сдвинулась влево, продолжительность гемолиза сократилась до 10 мин за счет небольшого нарастания количества пониженно- и среднестойких и незначительного уменьшения числа повышенностойких эритроцитов.

Обмен железа изучался нами у 10 пациентов с ЖДА. При этом фоновое содержание железа сыворотки крови в среднем равнялось $9,0 \pm 0,74$ с колебаниями от 7,2 до 10,5 мкмоль/л (см. таблицу). Эти цифры почти в 3 раза меньше, чем у здоровой контрольной группы ($P < 0,05$). Общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС) в условиях предгорья варьировала в пределах 75,6 и 110,2, составляя в среднем $91,8 \pm 6,44$ мкмоль/л, что на 24% превысило данные контрольной группы ($P > 0,5$). Латентная железосвязывающая способность сыворотки (ЛЖСС) достоверно (на 66%, $P < 0,05$) превышала показатели здоровых лиц. В то же время обнаружено резкое снижение процента насыщения трансферрина железом – до $10,2 \pm 1,36\%$, что в 3,4 раза ниже соответствующего показателя у здоровых обследуемых ($P < 0,05$); ферритин сыворотки крови почти в 4 раза меньше ($22,3 \pm 3,20$ нг/мл) показателей здоровой контрольной группы ($85,3 \pm 5,9$ нг/мл) ($P < 0,05$).

Указанные особенности обмена железа у наших пациентов вполне соответствуют данным литературы [4–6].

Повторное исследование обмена железа у этих пациентов в конце 40-дневного пребывания в условиях высокогорного стационара выявило достоверное увеличение содержания железа, превышавшего исходные значения на 54% ($P < 0,001$).

Изучение эритроидного роста костного мозга в г. Бишкеке (760 м) выявило у исследуемых пациентов нарушение гемоглобинизации эритрокариоцитов, увеличение количества базофильных нормоцитов, что свидетельствует об неэффективном эритропоэзе [7, 8].

Одновременно замечено достоверное снижение общей (76% от исх., $P < 0,005$) и латентной (68% от фона, $P < 0,005$) железосвязывающей способности сыворотки. Процент насыщения трансферрина в 2 раза возрос по сравнению с фоновыми величинами ($P < 0,005$); ферритин сыворотки в 1,8 раза превысил исходный уровень ($P < 0,005$).



**Динамика показателей обмена железа ($M \pm m$) у пациентов с железодефицитной анемией в условиях высокогорья (пер. Туя-Ашу, 3200 м)
Dynamics of iron metabolism parameters ($M \pm m$) in patients with iron deficiency anemia in high-altitude conditions (Tuya-Ashu pass, 3200 m)**

Показатели	Здоровая (контрольная) группа (39 чел.)		Пациенты с железодефицитной анемией (10 чел.)	
	Исходные величины (Бишкек, 760 м)	40-й день адаптации (пер. Туя-Ашу, 3200 м)	Исходные величины (Бишкек, 760 м)	40-й день адаптации (пер. Туя-Ашу, 3200 м)
Железо сыворотки крови (мкмоль/л)	26,8±1,98	28,5±2,67	9,0±0,74**	13,9±0,57*
Общая железосвязывающая способность сыворотки крови (ОЖСС) (мкмоль/л)	74,0±3,37	89,7±3,78*	91,8±6,44	70,0±3,27
Латентная железосвязывающая способность сыворотки (ЛЖСС) (мкмоль/л)	50,9±3,72	49,7±2,71	81,7±6,20**	56,1±3,53*
Процент насыщения трансферрина железом	35,1±3,42	33,3±1,86	10,2±1,36**	20,1±1,46*
Ферритин сыворотки крови (нг/мл) (10 чел.)	85,3±5,9	90,5±6,1	22,3±3,20**	39,5±3,6*

Примечание: * изменения достоверны по отношению к исходным величинам; ** отличия достоверны по сравнению со здоровыми лицами.

Улучшение созревания эритроидных элементов костного мозга пациентов с ЖДА в условиях высокогорья особенно заметно при подсчете парциальных эритробластограмм.

Следует отметить, что как полихроматофильные, так и, особенно, оксифильные нормоциты относятся к гемоглобинсодержащим клеткам костного мозга, и поэтому даже незначительное увеличение их числа указывает на активизацию эритроидного роста костного мозга.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наряду с полной перестройкой функции органов кровообращения, дыхания, коры надпочечников в условиях высокогорной гипоксии происходит активизация кроветворения, вероятно, за счет повышения выработки эритропоэтина [9, 10]. С другой стороны, улучшается всасывание железа в желудочно-кишечном тракте, не только в 12-перстной кишке и всем тонком кишечнике, но и даже в толстом отделе, включая область слепой кишки [11]. Поэтому 40-дневная ВГКТ вызывает повышение уровня гемоглобина, ретикулоцитов с заметным ростом количества молодых сверхстойких эритроцитов с приростом числа гемоглобинсодержащих (оксифильных) нормоцитов костного мозга, что обуславливает значительное улучшение общего состояния пациентов, исчезновение явления анемического и сидеропенического синдромов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Stuklov N.I., Semenova E.N. Iron deficiency anemia. Modern diagnostic and treatment tactics, criteria for therapy effectiveness. *Clinical medicine*. 2015;(12):61–67. (in Russian)
2. Raimzhanov A.R. *High-mountain climatotherapy of patients with iron deficiency anemia*. 2018. (in Russian)
3. Tikhomirov A.L., Sarsaniya S.I. Rational therapy and modern principles of diagnostics of iron deficiency conditions in obstetric and gynecological practice. *Farmateka*. 2009;1:32–39. (in Russian)
4. Bakhramov S.M., Bakhramov B.S., et al. *Iron deficiency anemia. Clinical guidelines*. 2020. 34 p. (in Russian)
5. Andreeva E.N., Sheremetyeva E.V. Iron deficiency states in metabolically burdened women at the progravid stage. *Bulletin of reproductive health*. 2025;(1):25–31. (in Russian)
6. Andreeva E.N., Polyakova O.A., et al. The problem of iron deficiency and iron deficiency anemia. *Bulletin of reproductive health*. 2025. Available at: <https://www.viz-endajournals.ru>jour>article>view>. (in Russian)
7. Pavlov A.D., Morshchakova E.F., Rummyantsev A.G. *Erythropoiesis. Erythropoietin. Iron*. Moscow: GEOTFR-Media; 2011. (in Russian)
8. Nemeth E. Iron regulation and erythropoiesis. *Curr. Opin. Hematol*. 2008 May;15(3):169–175. (in Russian)
9. Meshcheryakova L.M., Levina V.A., et al. Basic mechanisms of iron regulation and metabolism and their clinical significance. *Educational lectures, reviews*. 2015;(3):67–71. (in Russian)
10. Weiss G., Houston T., Kastner S., et al. Regulation of cellular iron metabolism by erythropoietin. *Blood*. 1997;89(2):680–7.
11. Reynafarje C., Lozano R., Valdivieso J. The polycythemia of high altitudes: iron metabolism and related aspect. *Blood*. 1959;14(4):433–455.