

Международный научно-практический журнал

ГЕМАТОЛОГИЯ ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ

2026, том 12, № 2

Восточная
Европа

Hematology Transfusiology Eastern Europe

International scientific journal

2026, volume 12, number 2



Водопад Кавасан (центральная часть Филлипин) – самый известный водопад на острове Себу.

Находится в 115-ти километрах от столицы острова.

Состоит из множества порогов, которые растянуты по руслу реки Матутинао.

Знаменит своей кристально-чистой ярко-бирюзовой водой из горных источников и окружен густыми тропическими джунглями.

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



9 772411 896008



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

Международный научно-практический журнал

ГЕМАТОЛОГИЯ ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ

International scientific journal

Восточная
Европа

HEMATOLOGY TRANSFUSIOLOGY

Hematologija Transfusiologija Vostochnaja Evropa

gemtrans.recipe.by

2026, том 12, № 2

2026, volume 12, № 2

Основан в 2015 г.

Founded in 2015

БЕЛАРУСЬ

Журнал зарегистрирован

в Министерстве информации Республики Беларусь
Регистрационное свидетельство № 1763

Учредители:

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

Редакция:

Директор Евтущенко Л.А.

Заместитель главного редактора Глушук В.А.

Руководитель службы рекламы и маркетинга Коваль М.А.

Заведующий редакционно-корректорским бюро Лейман А.В.

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 «Кризитив Сервис Бэнд»,
ООО «Екатеринбург-ОПТ», ООО «Глобалпресс»

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

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

Подписано в печать: 12.06.2026

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.

Head of the editorial and proofreading bureau Leiman N.

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 "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 12.06.2026

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

Редакционная коллегия

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

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

Капланов Камиль Даниялович, 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" (Киров)

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

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

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

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

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

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

Международный научно-практический журнал

ГЕМАТОЛОГИЯ ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ

International scientific journal

HEMATOLOGY TRANSFUSIOLOGY

Hematologija Transfusiologija Vostochnaja Evropa

gemtrans.recipe-russia.ru

Восточная
Европа

2026, том 12, № 2

2026, volume 12, № 2

Основан в 2015 г.

Founded in 2015

РОССИЯ

Журнал зарегистрирован

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

Учредитель и издатель

ООО «Вилин – Профессиональные издания»

Адрес редакции и издателя:

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

Директор

Сакмаров А.В.

Главный редактор

Рукавицын О.А.

Подписка

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

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

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца

Цена свободная

Подписано в печать: 12.06.2026

Дата выхода в свет: 22.06.2026

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, Avtozemzavod village, 1A, office 413
E-mail: gemtrans@recipe.by

Editorial office

Director Sakmarov A.

Editor-in-chief

Rukavitsyn O.A.

Subscription

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

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

The frequency of journal is 1 time in 3 months

The price is not fixed

Sent for the press 12.06.2026

Release date 22.06.2026

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

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

Peer-Reviewed Edition

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

The journal is included in the databases 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***Зюзин В.С.*

Оценка прогностической эффективности модели стратификации риска трансфузионной терапии в кардиохирургии 157

Мамедов Э.А., Кумукова И.Б., Сажин А.В.

Коррекция анемии без трансфузий эритроцитсодержащих компонентов донорской крови у пациентов с колоректальным раком 166

*Данилова И.Н., Ковтунова М.Е., Назарова Е.Л.,**Шерстнев Ф.С., Сухорукова Э.Е.*

Алгоритм прогнозирования дефицита железа у регулярных доноров крови и ее компонентов с разными видами донаций 175

*Ала А. Разак Аль Хаззар,**Сара Анмар Абдул Мохсин,**Мустафа Т. Ради, Савсан Салих Альхарун*

Оценка уровня пируваткиназы у пациентов с серповидноклеточной анемией в Басре 185

*Иванова Д.Д., Барях Е.А., Мисюрин Е.Н.,**Савосина Н.А., Толстых Т.Н., Чуднова Т.С.,**Журавлева Ю.А., Лебедев Д.В., Кочнева О.Л.,**Мингалимов М.А., Шимановская Л.Т.,**Зотина Е.Н., Степошина Д.Д., Коршунова М.А.,**Саракаева З.Т., Поляков Д.С., Макешова А.Б.*

Оптимизация терапии первой линии у пациентов с распространенными стадиями классической лимфомы Ходжкина: эффективность и токсичность протоколов N-AVD в сравнении с eBEACOPP в рамках одноцентрового нерандомизированного проспективного клинического исследования по типу случай – контроль. Первые результаты 193

*Пашкина Е.А., Актанова А.А.,**Пронкина Н.В., Боева О.С.,**Скачков И.П., Денисова В.В., Козлов В.А.*

Изменения в соотношении гемопоэтических стволовых и прогениторных клеток CD34+, происходящих из костного мозга, при гемобластозах 208

*Захаров С.Г., Митина Т.А., Захарова А.В.,**Демакова Н.А., Чуксина Ю.Ю.*

Ритуксимаб как потенциальная терапия первой линии при иммунной тромбоцитопении 216

Обзоры. Лекции*Зуховицкая Е.В., Пинчук В.Ю.,**Искров И.А.*

Связь AL-амилоидоза и множественной миеломы: необходимость ранней диагностики и агрессивной терапии в современной клинической практике 223

*Северук Т.А., Дзядзько А.М.,**Яхновец Е.М.*

Периоперационный менеджмент антикоагулянтной и антиагрегантной терапии: современные алгоритмы и клинические подходы 232

Врачебная практика*Кабаева Е.Н., Цвирко Д.Г.,**Искров И.А., Зуховицкая Е.В.,**Шашок Л.В., Богомолов А.Н.*

Врожденные дефекты фибриногена у женщин репродуктивного возраста 253

*Толстых Т.Н., Мисюрин Е.Н., Барях Е.А.,**Коршунова М.А., Гришина Е.Ю.,**Каримова Е.А., Иванова Д.Д.,**Кочнева О.Л., Мингалимов М.А.,**Чуднова Т.С., Шимановская Л.Т.,**Зотина Е.Н., Макешова А.Б.*

Аллогенная трансплантация костного мозга и эндопротезирование тазобедренного сустава у пожилой пациентки с острым миелоидным лейкозом: собственное клиническое наблюдение и обзор литературы 259

История и современность*Гольдинберг Б.М.*

Феномен белорусской колеи в истории Центрального института переливания крови (к 100-летию организации): обзор литературы 269

Original Research. Scientific Publications*Zyuzin V.*

Evaluation of the Prognostic Effectiveness of the Risk Stratification Model of Transfusion Therapy in Cardiac Surgery 158

Mamedov E., Kumukova I., Sazhin A.

Correction of Anemia without Red Blood Cell Transfusions in Patients with Colorectal Cancer 167

Danilova I., Kovtunova M., Nazarova E., Sherstnev Ph., Sukhorukova E.

An Algorithm for Predicting Iron Deficiency in Regular Donors of Blood and its Components with Different Types of Donations 176

*Ala'a A. Razak Al Khazzar,**Sara Anmar Abdul Mohsin,**Mustafa T. Radi, Sawzan Salih Alharoon*

Assessment of Pyruvate Kinase Level in Sickle Cell Disease Patients in Basrah 184

Ivanova D., Baryakh E., Misyurina E., Savosina N., Tolstykh T., Chudnova T., Zhuravleva Yu., Lebedev D., Kochneva O., Mingalimov M., Shimanovskaya L., Zotina E., Steposhina D., Korshunova M., Sarakaeva Z., Polyakov D., Makeshova A.

Optimization of First-Line Therapy in Patients with Advanced Stages of Classical Hodgkin's Lymphoma: Efficacy and Toxicity of N-AVD Protocols Compared with eBEACOPP in a Single-Center, Non-Randomized Prospective Case Control Clinical Trial. First Results 194

Pashkina E., Aktanova A., Pronkina N., Boeva O., Skachkov I., Denisova V., Kozlov V.

Changes in the Ratio of Bone Marrow-Derived Hematopoietic Stem and Progenitor Cells CD34+ in Hemoblastoses 209

Zakharov S., Mitina T., Zakharova A., Demakova N., Chuksina Y.

Rituximab as a Potential First-Line Therapy for Immune Thrombocytopenia 217

Reviews. Lectures*Zukhovitskaya E., Pinchuk V., Iskrov I.*

The Relationship between AL-Amyloidosis and Multiple Myeloma: the Need for Early Diagnosis and Aggressive Therapy in Modern Clinical Practice 224

Seuruk T., Dzyadzko A., Yakhnovets E.

Perioperative Management of Anticoagulant and Antiplatelet Therapy: Modern Algorithms and Clinical Approaches 233

Practice*Kabaeva E., Tsvirko D., Iskrov I.,**Zukhovitskaya E., Shashok L.,**Bogomolov A.*

Congenital Defects of Fibrinogen in Women of Reproductive Age 254

Tolstykh T., Misyurina E., Baryakh E., Korshunova M., Grishina E., Karimova E., Ivanova D., Kochneva O., Mingalimov M., Chudnova T., Shimanovskaya L., Zotina E., Makeshova A.

Allogeneic Bone Marrow Transplantation and Hip Arthroplasty in an Elderly Patient with Acute Myeloid Leukemia: a Case Report and Literature Review 260

History and Modernity*Gol'dinberg B.*

The Phenomenon of Belarusian Path Dependence in the History of the Central Institute of Blood Transfusion (on the 100th Anniversary of its Foundation): a Literature Review 270



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.12.2.003>



Зюзин В.С.

Федеральный центр высоких медицинских технологий, Калининград, Россия

Оценка прогностической эффективности модели стратификации риска трансфузионной терапии в кардиохирургии

Конфликт интересов: не заявлен.

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

Финансирование: у исследования не было спонсорской поддержки.

Подана: 27.01.2026

Принята: 21.03.2026

Контакты: zuruss@mail.ru

Резюме

Введение. В кардиохирургии частота периоперационных гемотрансфузий варьируется в диапазоне 40–90%. Использование аллогенной крови сопряжено с повышенным риском осложнений и само по себе может являться независимым фактором неблагоприятного исхода. Одним из подходов к сокращению избыточных трансфузий служит внедрение моделей стратификации риска, позволяющих на основе клинических данных прогнозировать потребность конкретного пациента в компонентах крови. При этом критически важно регулярно оценивать точность и прогностическую ценность таких моделей в различных клинических условиях и группах пациентов.

Цель. Оценить дискриминативную и калибровочную способность модели TRACK для прогнозирования трансфузии компонентов донорской крови у взрослых кардиохирургических пациентов ФГБУ «Федеральный центр высоких медицинских технологий» Минздрава РФ, г. Калининград (далее – Центр).

Материалы и методы. Настоящее исследование включало пациентов старше 18 лет, подвергшихся экстренным или плановым оперативным вмешательствам на открытом сердце в хронологических рамках с 1 января 2025 года по 31 декабря 2025 года. В качестве конечной точки рассматривалась трансфузия аллогенной крови, под которой подразумевалось клиническое использование одной или более единицы эритроцитсодержащих компонентов, любого типа плазмы либо концентрата в период госпитализации. Оценка дискриминативной способности осуществлялась методом AUC-ROC, калибровка модели проверялась посредством теста Хосмера – Лемешова. При проведении описательного анализа категориальные переменные представлялись в виде абсолютных значений и процентных долей, количественные – в форме средних значений и стандартных отклонений. Статистическая обработка данных выполнена с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2010.

Результаты. После удаления пациентов, попавших под критерии исключения, в моноцентрическое наблюдательное ретроспективное исследование были включены 211 пациентов. Точность прогнозирования трансфузий составила 0,88. Тест Хосмера – Лемешова продемонстрировал систематические ошибки калибровки. В зонах низкого риска модель завышала вероятность трансфузии, в зонах высокого риска – занижала.

Заключение. Модель TRACK продемонстрировала удовлетворительную дискриминативную, но неприемлемую калибровочную способность в условиях Центра. Ее можно использовать для выделения различных групп риска пациентов по вероятности применения трансфузионной терапии, а также с целью внедрения стратегий менеджмента крови пациентов и планирования ресурсов компонентов донорской крови.

Ключевые слова: минимизация необоснованных трансфузий в кардиохирургии, менеджмент крови пациентов, модель TRACK

Zyuzin V.

Federal Center for High Medical Technologies, Kaliningrad, Russia

Evaluation of the Prognostic Effectiveness of the Risk Stratification Model of Transfusion Therapy in Cardiac Surgery

Conflict of interest: nothing to declare.

Gratitude: the author would like to thank Georgy Nikolaevich Antipov, MD, Head of the Cardiac Surgery Department No. 2 of the Federal State Budgetary Institution "FTSVMT" for his help in statistical data processing.

Financing: the study had no sponsorship.

Submitted: 27.01.2026

Accepted: 21.03.2026

Contacts: zuruss@mail.ru

Abstract

Introduction. In cardiac surgery, the frequency of perioperative hemotransfusions varies in the range of 40–90%. The use of allogeneic blood is associated with an increased risk of complications and may itself be an independent factor in an unfavorable outcome. One of the approaches to reducing excessive transfusions is the introduction of risk stratification models that allow predicting the need for blood components of a particular patient based on clinical data. At the same time, it is critically important to regularly evaluate the accuracy and prognostic value of such models in various clinical settings and patient groups.

Purpose. To evaluate the discriminative and calibration ability of the TRACK model for predicting transfusion of donated blood components in adult cardiac surgery patients of the Federal State Budgetary Institution Federal Center for High Medical Technologies of the Ministry of Health of the Russian Federation Kaliningrad (hereinafter referred to as the Center).

Materials and methods. The present study included patients over the age of eighteen who underwent emergency or planned open-heart surgery chronologically from January 1, 2025 to December 31, 2025 inclusive. Transfusion of allogeneic blood was considered as the endpoint, which meant the clinical use of one or more units of erythrocyte-containing components, any type of plasma or concentrate during hospitalization. The discrimination capability was assessed using the AUC ROC method, and the calibration of the model was verified using the Hosmer – Lemeshov test. During the descriptive analysis, categorical



variables were presented in the form of absolute values and percentages, quantitative in the form of averages and standard deviations. Statistical data processing was performed using Microsoft Excel 2010 software.

Results. After removing the patients who fell under the exclusion criteria, 211 patients were included in a monocentric, observational retrospective study. The accuracy of transfusion prediction was 0.88. The Hosmer – Lemeshov test demonstrated systematic calibration errors. In low-risk areas, the model overestimated the probability of transfusion, while in high-risk areas it underestimated it.

Conclusion. The TRACK model has demonstrated satisfactory discriminatory but unacceptable calibration capability in a Center setting. It can be used to identify different risk groups of patients based on the likelihood of using transfusion therapy, as well as to implement patient blood management strategies and resource planning for donated blood components.

Keywords: minimizing unjustified transfusions in cardiac surgery, patient blood management, TRACK model

■ ВВЕДЕНИЕ

В кардиохирургической практике частота периоперационных гемотрансфузий демонстрирует значительную вариабельность, составляя от 40 до 90% случаев. Такой разброс обусловлен как особенностями кардиохирургического вмешательства, так и исходной тяжестью состояния пациента [1, 2].

Несмотря на то что трансфузионная терапия в отдельных клинических ситуациях остается жизненноспасающей процедурой, применение аллогенной крови ассоциировано с ростом долгосрочной летальности и может выступать самостоятельным фактором риска развития послеоперационных осложнений [3–5]. В связи с этим рациональное использование аллогенных компонентов крови рассматривается как один из ключевых критериев качества кардиохирургической помощи. Для оптимизации принятия решений о трансфузии разработаны модели стратификации риска, позволяющие прогнозировать применение компонентов донорской крови в интра- и послеоперационном периоде. Однако их внедрение требует регулярной проверки качества и прогностической эффективности в различных клинических когортах.

Согласно недавнему систематическому обзору и метаанализу, к настоящему моменту опубликовано 9 исследований по разработке подобных моделей и проведено 27 исследований по их внешней валидации. Лишь 2 модели прошли внешнюю валидацию не менее 5 раз: Transfusion Risk Understanding Scoring Tool (TRUST) и Transfusion Risk and Clinical Knowledge (TRACK) [6].

Ранее уже предпринимались попытки оценить применимость модели TRUST в когорте кардиохирургических пациентов нашего Центра [7].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить дискриминативную и калибровочную способность модели TRACK для прогнозирования трансфузии компонентов донорской крови у взрослых кардиохирургических пациентов ФГБУ «Федеральный центр высоких медицинских технологий» Минздрава РФ, г. Калининград (далее – Центр).

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для каждого пациента рассчитывался балл по шкале TRACK. Возраст старше 65 лет давал 6 баллов, женский пол – 4 балла, масса тела менее 60 кг для женщин и менее 85 кг для мужчин – по 2 балла соответственно, предоперационный гематокрит – по 1 баллу за каждое значение менее 40 г/л, комбинированная операция – 7 баллов. Соотношение баллов и риска трансфузии приведено в табл. 1.

Точка отсечения 13 баллов: традиционно используется для разделения пациентов на группы низкого и высокого риска. При достижении этого порога вероятность трансфузии составляет 60%.

Точка отсечения 22 балла: считается наиболее специфичным индикатором критической потребности в крови. Пациенты с таким баллом почти гарантированно (92%) потребуют трансфузии [8].

Критериям включения в исследование соответствовали пациенты старше 18 лет, перенесшие экстренные и плановые оперативные вмешательства на открытом сердце, которые были проведены в период с 1 января 2025 по 31 декабря 2025 года. К таким вмешательствам относили как изолированные, так и различное сочетание аортокоронарных шунтирований, пластики и/или протезирования клапанов сердца, хирургию аорты. Под критерии исключения попадали пациенты с массивной кровопотерей, кровотечением по внесердечным причинам, неполными данными, педиатрические пациенты. Демографические, клинические и лабораторные данные, а также информация о трансфузиях извлекались из медицинской информационной системы (МИС), действующей в Центре с января 2024 года. Конечной точкой считалась трансфузия аллогенной крови. Под трансфузией аллогенной крови понималось клиническое применение одной или более единицы эритроцитсодержащих компонентов, любого вида плазмы или концентрата на протяжении всей длительности госпитализации. Протокол исследования приведен в табл. 2.

Статистическая обработка данных. Показатели с нормальным распределением представлены в виде среднего значения по выборке и его стандартного отклонения ($X \pm sd$). При распределении, отличающемся от нормального, для оценки статистически достоверной разницы между номинативными показателями использовали метод X^2 (Chi square). Для оценки диагностической значимости показателя использовали AUC (Area Under Curve). При интервале AUC в диапазоне 0,9–1,0 значимость рассматривалась как «отличная», 0,8–0,9 – «очень хорошая», 0,7–0,8 – «хорошая», 0,6–0,7 – «средняя», 0,5–0,6 – «неудовлетворительная».

Таблица 1
Соотношение баллов шкалы TRACK и риска трансфузии
Table 1
Ratio of TRACK scale scores and transfusion risk

Баллы по шкале TRACK	Группа риска	Вероятность трансфузии
0	Минимальный риск	~21%
<6	Низкий риск	31%
1–12	Низкий/умеренный риск	<60%
≥13	Высокий риск	~60%
≥22	Очень высокий риск	92%



Таблица 2

Протокол исследования «Оценка прогностической эффективности инструмента стратификации риска трансфузионной терапии в кардиохирургии»

Table 2

Protocol of the study "Evaluation of the prognostic effectiveness of a risk stratification tool for transfusion therapy in cardiac surgery"

Цель исследования	Изучить и оценить дискриминативную и калибровочную способность данной модели для пациентов Центра
Актуальность исследования	Внешняя валидация различных моделей показала противоречивые результаты
Дизайн	Моноцентрическое наблюдательное ретроспективное исследование
Критерии включения	■ Пациенты старше 18 лет; ■ экстренные и плановые оперативные вмешательства на открытом сердце за 2025 год; ■ изолированные и различное сочетание аортокоронарных шунтирований, пластик и/или протезирований клапанов сердца, хирургия аорты
Критерии исключения	Пациенты: ■ с массивной кровопотерей; ■ с изначальной патологией гемостаза; ■ с кровотечением по внесердечным причинам; ■ с неполными данными
Исследуемые группы	Пациенты, соответствующие критериям включения, оставшиеся после удаления попавших под критерии исключения
Измерения (переменные)	■ Возраст; ■ пол; ■ масса тела; ■ уровень предоперационного гематокрита; ■ наличие либо отсутствие комбинированного оперативного вмешательства
Статистические вопросы	Обладает ли данная модель прогностической точностью для пациентов Центра?

Оценка калибровки проводилась с помощью теста Хосмера – Лемешова. Различия показателей между группами определялись как статистически значимые при $p < 0,05$. Статистический анализ выполнен с использованием Microsoft Excel 2010.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В течение периода исследования было выполнено 827 кардиохирургических вмешательств. После удаления пациентов, попавших под критерии исключения, в моноцентрическое наблюдательное ретроспективное исследование были включены 211 пациентов. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Антропометрические, демографические и клинические данные целевой популяции представлены в табл. 3.

Наличие трансфузии кодировалось цифрой «1», отсутствие – «0». Все пациенты были разделены на 5 групп (квинтили). Пациенты были отсортированы по возрастанию прогностических баллов, затем разделены на 5 групп, для каждой из которых была вычислена наблюдаемая и прогнозируемая вероятность трансфузии в % (табл. 4).

На основе вычисленных данных построен калибровочный график, отображающий связь между прогнозируемыми и фактическими трансфузиями (рис. 2).

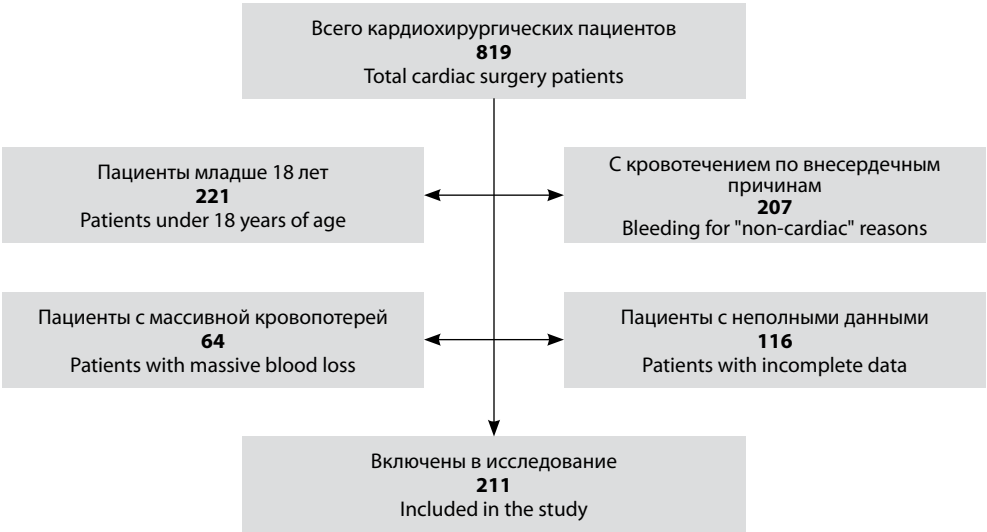


Рис. 1. Дизайн исследования
Fig. 1. Research design

Таблица 3
Антропометрические, демографические и клинические данные целевой популяции
Table 3
Anthropometric, demographic, and clinical data of the target population

Показатели	Значения
Возраст	63±7
Рост	174±10
ИМТ (кг/м²)	24,7±11
Мужской пол	136 (65%)
Женский пол	75 (35%)
Сочетанное вмешательство	54

Примечание: категориальные значения выражены в виде абсолютных чисел или процентов, переменные – в виде среднего ± стандартное отклонение.

Таблица 4
Наблюдаемая частота и прогнозируемая вероятность трансфузий по шкале TRACK
Table 4
The observed frequency, the predicted probability of transfusions of the TRACK scale

Группа риска (квинтиль)	Кол-во пациентов	Пациенты с трансфузией	Наблюдаемая частота трансфузии, %	Прогнозируемый риск, %
1	42	2	4,76	26,24
2	43	4	9,3	57,98
3	42	6	14,29	60
4	42	19	45,24	72,45
5	42	25	59,52	76,76

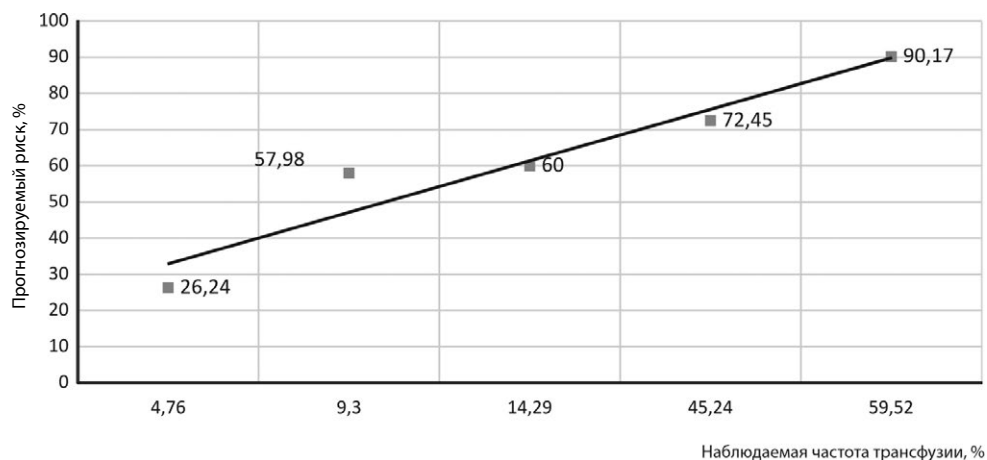


Рис. 2. Калибровочный график, отображающий связь между прогнозируемыми и фактическими трансфузиями. Точки выше и ниже линии указывают на занижение и завышение риска соответственно

Fig. 2. Calibration graph showing the relationship between predicted and actual transfusions. Points above and below the line indicate underestimation and overestimation of risk, respectively

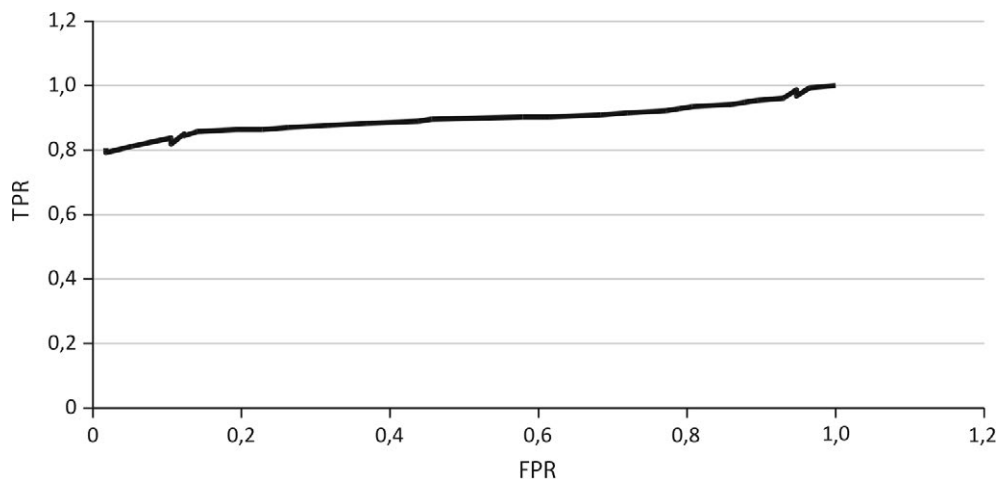


Рис. 3. ROC-кривая для шкалы TRACK. По оси x отложены значения FPR, по оси y – TPR

Fig. 3. ROC curve for the TRACK scale. The x-axis shows the FPR values, the y-axis shows the TPR values

Для каждого прогностического балла были рассчитаны показатели, когда трансфузия была спрогнозирована и потребовалась, – True positive rate (TPR), а также когда трансфузия не понадобилась, но была спрогнозирована – False positive rate (FPR). На основе значений FPR и TPR построена ROC-кривая (рис. 3) и рассчитана площадь под кривой (AUC-ROC).

Вычисленная суммарная статистика хи-квадрата составила 110,98.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Ключевой этап валидации – это оценка дискриминативной способности модели с помощью вычисления площади под ROC-кривой (AUC-ROC). ROC-кривая графически показывает изменение соотношений между пациентами, которым трансфузия была спрогнозирована и потребовалась (TPR), и пациентами, которым трансфузия не понадобилась, но была спрогнозирована (FPR). Значение AUC-ROC отражает, насколько удовлетворительно модель отличает эти группы пациентов между собой. В оригинальной статье AUC-ROC составила 0,81 (95% ДИ 0,78; 0,83), в нашем исследовании AUC-ROC – 0,88. Полученное значение может интерпретироваться как очень хорошая способность ранжировать пациентов по риску трансфузии. На самом деле наблюдаемая частота трансфузий возрастает от первого (4,76%) к пятому (59,52%) квинтилю. Пациенты, отнесенные к высшим квинтилям, получали трансфузии чаще (табл. 4).

Тест Хосмера – Лемешова выявил значимое несоответствие между прогнозируемыми и наблюдаемыми частотами трансфузии ($HL=110,98$, $df=3$, $p<0,001$). Это указывает на плохую калибровку модели TRACK в исследуемой популяции. Калибровочный график визуализирует локальные отклонения, которые могут быть в целом статистически незначимыми, но иметь клиническое значение. В идеале все точки должны лежать на прямой данного графика. В нашем случае точки лежат выше и ниже (рис. 2). Это означает, что модель продемонстрировала систематические ошибки калибровки. Наибольшее завышение наблюдалось в зоне умеренного прогнозируемого риска (второй и третий квинтили), где модель наиболее значительно завышала риск (примерно в 6 раз). В зоне очень высокого прогнозируемого риска (пятый квинтиль) расхождение между наблюдаемой и прогнозируемой частотой трансфузий также велико, но относительное завышение меньше (в 1,28 раза). Таким образом, несмотря на неудовлетворительную калибровку, модель хорошо справляется как ранжирующий инструмент.

Это может быть обусловлено рестриктивной трансфузионной тактикой, различиями в хирургической и анестезиологической практике Центра, современными стандартами оказания кардиохирургической помощи по сравнению с исторической когортой модели.

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

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Модель TRACK продемонстрировала удовлетворительную дискриминативную способность, но неприемлемую калибровку. Систематическое завышение риска трансфузий делает невозможным ее прямое использование для прогнозирования абсолютного риска трансфузий в условиях Центра. Однако она может быть полезна для стратификации пациентов по относительному риску. Ее можно использовать для выделения различных групп риска применения аллогенной крови с целью внедрения стратегий менеджмента крови пациентов и планирования ресурсов компонентов донорской крови.



■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Raphael J., Mazer C.D., Wilkey A., et al. Corrigendum to 'Society of Cardiovascular Anesthesiologists (SCA) Clinical Practice Improvement (CPI) Advisory for Management of Perioperative Bleeding and Hemostasis in Cardiac Surgery Patients. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2019;33:840–841.
2. Zhang Q., Zhao W., Gao S., et al. Quality Management of a Comprehensive Blood Conservation Program During Cardiopulmonary Bypass. *The Annals of thoracic surgery*. 2022;114(1):142–150.
3. Shi J., Meng M., Sa R., et al. Blood transfusion is correlated with elevated adult all-cause mortality and cardiovascular mortality in the United States: NHANES 1999 to 2018 population-based matched propensity score study. *Clinics*. 2024;79:370–379.
4. Applefeld W.N., Ford V.J., Cortes-Puch I., et al. Risks of Restrictive Versus Liberal Red Blood Cell Transfusion Strategies in Patients With Cardiovascular Disease: An Updated Meta-Analysis. *Circulation. Cardiovascular quality and outcomes*. 2024;17(6):010957.
5. Carson J.L., Brooks M.M., Hébert P.C., et al. Restrictive or Liberal Transfusion Strategy in Myocardial Infarction and Anemia. *New Engl. J. Med*. 2023;389(26):2446–2456. doi:10.1056/NEJMoa2307983
6. Van den Eynde R., Vrancken A., Foubert R., et al. Prognostic models for prediction of perioperative allogeneic red blood cell transfusion in adult cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *Transfusion*. 2025;65(2):397–409.
7. Zyuzin V.S. Validation of the prognostic effectiveness of risk stratification tools for transfusion therapy in cardiac surgery. *Transfusiology*. 2025;2:144–154. (in Russ.)
8. Ranucci M., Castelvechio S., Frigiola A., et al. Predicting transfusions in cardiac surgery: the easier, the better: the Transfusion Risk and Clinical Knowledge score. *Vox sanguinis*. 2009;96(4):324–332. <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2009.01160.x>



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 Дмитрия 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: 18.02.2026

Принята: 21.03.2026

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 и коррекции анемии без трансфузий донорских эритроцитов у пациентов с колоректальным раком, 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 (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 сравнения 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 всего в группе ТЭСК было статистически значимо больше осложнений ($p < 0,001$).

Заключение. Коррекция анемии без трансфузий донорских эритроцитов является безопасной и способствует 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 Red Blood Cell Transfusions 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: 18.02.2026

Accepted: 21.03.2026

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 широкая: 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].

На сегодня существует 2 трансфузионные тактики при коррекции анемии у пациентов с КРР – либеральная и рестриктивная. Рестриктивная трансфузионная тактика подразумевает назначение препаратов железа с целью коррекции ЖДА. При рестриктивной тактике трансфузии эритроцитсодержащих компонентов крови (ТЭСК) проводятся при кровотечениях или значениях гемоглобина ниже 70 г/л и отсутствии возможности коррекции препаратами железа. Либеральная трансфузионная тактика включает в себя проведение ТЭСК с целью достижения целевых значений 90–100 г/л и выше. Безопасность либеральной трансфузионной тактики 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. 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», являющемся 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 (группа ТЭСК), 129 пациентов получали терапию препаратами железа или не получали антианемическую терапию (группа 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 у которых сопровождалось кровотечением; пациенты, у которых не удалось отследить поздний послеоперационный период (до 90 дней).

Проведена оценка количества пациентов в каждой из групп пациентов за 2022–2025 гг. Проанализированы количество стационарных койко-дней, количество часов, проведенных в ОРИТ, и общее число осложнений в обеих группах. Были изучены интраабдоминальные, экстраабдоминальные и раневые осложнения. Результаты отражены в виде таблиц и 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 проводились ТЭСК (n=43). В 2023 г. количество пациентов, не получавших ТЭСК, значительно увеличилось (n=64) и было больше, чем 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

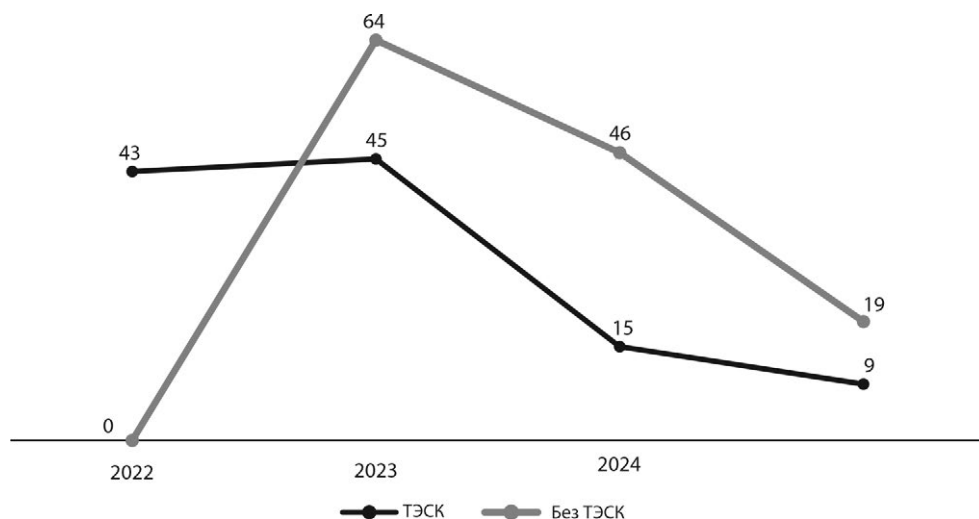


Рис. 1. Количество пациентов в исследуемых группах за 2022–2025 гг.

Fig. 1. Number of patients in 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	

количество пациентов в группе ТЭСК (рис. 1). За первое полугодие 2025 г. лишь 9 пациентам проведена коррекция анемии в периоперационном периоде путем ТЭСК.

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, коррекция анемии которым 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. Таким образом, мы видим уменьшение количества койко-дней в группе без ТЭСК.

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 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.

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 уменьшение количества пациентов с послеоперационными осложнениями. За 2022 г. было 15 пациентов, за 2023 г. – 31 пациент, за 2024 г. – 15 пациентов и за первое полугодие 2025 г. – 4 пациента.

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. 2).

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	

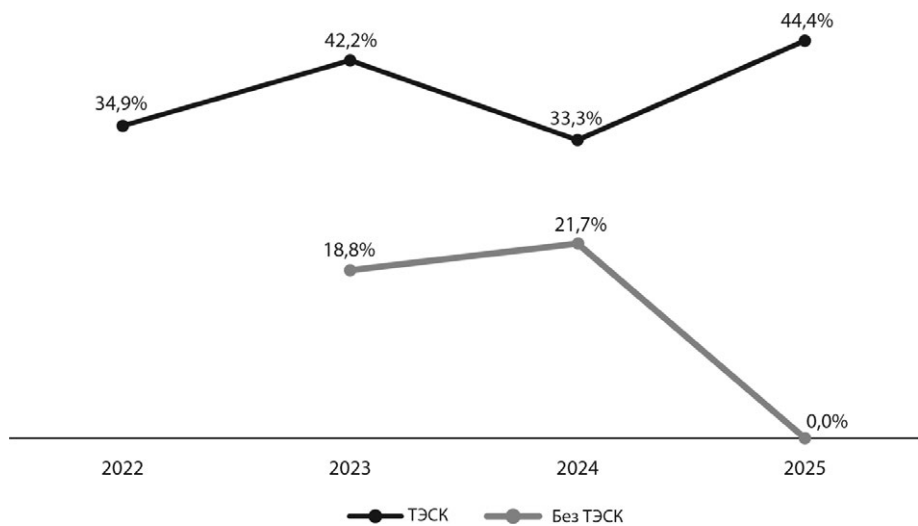


Рис. 2. Процентное соотношение перенесших осложнения пациентов в исследуемых группах за 2022–2025 гг.

Fig. 2. 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%)	

При сравнительном анализе 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 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 пациента, в 2024 г. – 46 пациентов и в первом полугодии 2025 г. – 19 пациентов.

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



Медиана длительности госпитализации в группе ТЭСК за 2022 г. составила 14 дней, ежегодно отмечалось уменьшение количества стационарных койко-дней, и в 2025 г. медиана составила 11 дней. В группе без ТЭСК с 2023 г. медиана количества койко-дней составила 10,5 дня, 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. Количество часов в ОРИТ уменьшалось с каждым годом. В группе ТЭСК с 2022 по 2025 г. количество часов в ОРИТ уменьшилось с 63,45 до 23,78 часа. Пациенты в группе без ТЭСК в 2023 г. в среднем получали лечение в ОРИТ 9,18 часа, а в 2025 г. – 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%.

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 обсуждении вопроса выбора между рестриктивной и либеральной трансфузионными тактиками главную роль играет менеджмент крови пациента [12]. В 2012 г. он был опубликован Национальным правительственным агентством Австралии по управлению кровью (National Blood Authority). Состоящий из 6 модулей и отражающий современные подходы к трансфузионной терапии, менеджмент крови пациента завоевал авторитет ученых и врачей по всему миру. Сегодня рестриктивная трансфузионная тактика у пациентов онкологического профиля с хроническими анемиями активно внедряется в клиническую практику и находит 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, эритропоэстимулирующие агенты, перспективные направления (ингибиторы гепсидина, активаторы эритропоэтиновых рецепторов) [13]. Рекомендовано проведение исследований, сравнивающих медикаментозную антианемическую коррекцию анемии 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, Jullumstrø 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. *National blood authority Australia*. Available at: <https://www.blood.gov.au/module-2-perioperative-patient-blood-management-guidelines>
13. 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.2026.12.2.005>
УДК 616-079.3



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

Алгоритм прогнозирования дефицита железа у регулярных доноров крови и ее компонентов с разными видами донаций

Конфликт интересов: не заявлен.

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

Подана: 10.04.2026

Принята: 15.05.2026

Контакты: kovtunova@niigpk.ru

Резюме

Введение. Частые донации крови и гемокомпонентов могут приводить к развитию железодефицитных состояний у доноров вследствие повторных потерь гемоглобинового железа. В связи с тем, что медицинское освидетельствование доноров не предусматривает оценку параметров феррокинетики и нарушение обмена железа у них выявляется на стадии манифестации при снижении концентрации гемоглобина, практически важным является вопрос разработки комплекса мер, направленных на прогнозирование и профилактику дефицита этого микроэлемента на этапе клинико-лабораторного обследования.

Цель. Разработать алгоритм прогнозирования дефицита железа у регулярных доноров крови и ее компонентов с разными видами донаций.

Материалы и методы. В исследование включены 511 регулярных доноров, в том числе 133 – цельной крови, 189 – со смешанными донациями, 99 – тромбоцитов, 90 – плазмы. Группа сравнения сформирована из 158 первичных доноров. Все обследованные прошли медицинское освидетельствование и были допущены к донации. Проанализирована взаимосвязь возникновения железодефицита с такими факторами, как пол, возраст, индекс массы тела, вид донаций, их количество за все время донорства и за последние 3 года, частота процедур за предыдущий год, донорский стаж, концентрация гемоглобина. Дефицит железа устанавливали при содержании сывороточного ферритина менее 26 нг/мл. Статистическую обработку данных выполняли в программах Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics 26.

Результаты. Методом многофакторного логистического регрессионного анализа оценили зависимость возникновения дефицита железа у доноров от изучаемых факторов. Установили, что шанс его развития был выше в 2,7 раза при эксфузиях цельной крови ($p < 0,001$), в 2,2 раза – при смешанном донорстве ($p = 0,026$), возрастал на 5% при увеличении числа донаций на 1 за последние 3 года ($p < 0,001$), снижался на 2% и 6% при повышении возраста доноров на 1 год ($p = 0,045$) и значений

гемоглобина на 1 г/л ($p < 0,001$) соответственно, был ниже в 4,3 раза у сдававших плазму ($p = 0,003$). Для определения вероятности возникновения дефицита железа (Р) полученную зависимость с учетом коэффициентов регрессии представили в виде формулы. С помощью ROC-анализа выявили эффективный диагностический порог Р, соответствующий 49,6%. При $P \geq 49,6\%$ можно сделать вывод о высоком риске появления железодефицита. На основании прогностической модели и оптимального порогового значения разработали алгоритм прогнозирования дефицита железа у регулярных доноров крови и ее компонентов с разными видами донаций.

Заключение. При проведении медицинского освидетельствования регулярных доноров целесообразно оценивать у них вероятность развития дефицита железа по предложенной формуле, в первую очередь при эксфузиях цельной крови и смешанных донациях. В случае определения высокого риска его возникновения необходимо принять соответствующие меры.

Ключевые слова: донорство, дефицит железа, прогностическая модель, алгоритм прогнозирования, виды донорства, показатели феррокинетики

Danilova I., Kovtunova M.✉, Nazarova E., Sherstnev Ph., Sukhorukova E.
Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medical Biological Agency, Kirov, Russia

An Algorithm for Predicting Iron Deficiency in Regular Donors of Blood and its Components with Different Types of Donations

Conflict of interest: nothing to declare.

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

Submitted: 10.04.2026

Accepted: 15.05.2026

Contacts: kovtunova@niigpk.ru

Abstract

Introduction. Frequent donations of blood and blood components can lead to the development of iron deficiency in donors due to repeated losses of hemoglobin iron. Since the medical examination of donors does not include an assessment of ferrokinetic parameters, and iron metabolism disorders are detected in them at the manifestation stage with a decrease in hemoglobin concentration, the issue of developing a set of measures aimed at predicting and preventing deficiency of this microelement at the stage of clinical and laboratory examination is of practical importance.

Purpose. To develop an algorithm for predicting iron deficiency in regular donors of blood and its components with different types of donations.

Materials and methods. The study included 511 regular donors, including 133 whole blood donors, 189 mixed donors, 99 platelet donors, and 90 plasma donors. The comparison group consisted of 158 first-time donors. All participants underwent



a medical examination and were allowed to donate. We analyzed the relationship between the occurrence of iron deficiency and factors such as gender, age, body mass index, type of donations made, quantity of donations during the donor practice and over the previous 3 years, frequency of procedures over the past year, donor experience, and hemoglobin concentration. Iron deficiency was defined as serum ferritin levels less than 26 ng/ml. Statistical data processing was performed using Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics 26.

Results. Using multivariate logistic regression analysis, we assessed the dependence of the occurrence of iron deficiency in donors on the predictors studied. It was found that the chance of its development was 2.7 times higher with whole blood exfusions ($p < 0.001$), 2.2 times higher with mixed donation ($p = 0.026$), and increased by 5% with an increase in the number of donations by 1 over the past 3 years ($p < 0.001$), decreased by 2% and 6% with an increase in the age of donors by 1 year ($p = 0.045$) and Hb values by 1 g/l ($p < 0.001$), respectively, and was 4.3 times lower in those who donated plasma ($p = 0.003$). To determine the probability of iron deficiency (P), obtained dependence, considering the regression coefficients, was presented in the formula. Using ROC analysis, an effective diagnostic threshold P was established, corresponding to 49.6%. At $P \geq 49.6\%$ a conclusion can be made about a high risk of iron deficiency. Based on the predictive model and optimal threshold value, an algorithm was developed for predicting iron deficiency in regular donors of blood and its components with different types of donations.

Conclusion. When conducting a medical examination of donors, it is advisable to assess their likelihood of developing iron deficiency using the proposed formula, primarily during whole blood exfusions and mixed donations. If a high risk of its occurrence is identified, appropriate measures must be taken.

Keywords: donation, iron deficiency, prognostic model, forecasting algorithm, types of donations, indicators of ferrokinetic

■ ВВЕДЕНИЕ

Донации крови и гемокомпонентов сопровождаются потерей гемоглобинового железа и могут приводить к возникновению железодефицитных состояний (ЖДС) у доноров [1, 2]. Известно, что наиболее частым медицинским отводом от донорства является обусловленное дефицитом железа (ДЖ) снижение концентрации гемоглобина (Hb), а временное отстранение по этой причине негативно влияет на мотивацию и возврат доноров к выполнению донорской функции [3–5]. Изучение обмена железа, а также критериев риска развития ЖДС у лиц, регулярно сдающих кровь и ее компоненты, актуально и необходимо для сохранения их здоровья и поддержания стабильного, способного к донорству контингента. В настоящее время медицинское освидетельствование доноров не включает оценку параметров феррокинетики. Поэтому представляется практически важной и необходимой разработка универсального способа прогнозирования риска возникновения ДЖ с учетом данных, полученных на этапе клинико-лабораторного обследования доноров. Использование рационального алгоритма его профилактики у регулярных доноров крови и ее компонентов при разных видах донорства позволит своевременно выявить нарушение обмена железа и предпринять соответствующие меры по предотвращению ЖДС,

тем самым сохранить донорский потенциал и регулярность донаций, что особенно важно для адекватного и стабильного обеспечения медицинских учреждений гемокомпонентами и спасения многих жизней как в обычных, так и чрезвычайных ситуациях.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать алгоритм прогнозирования дефицита железа у регулярных доноров крови и ее компонентов с разными видами донаций.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 669 доноров, прошедших медицинское освидетельствование и допущенных к донорству, в том числе 511 регулярно сдававших цельную кровь и гемокомпоненты и 158 первичных. Критерием включения в исследование регулярных доноров считали интервал от предыдущей донации, не превышающий 120 дней, и отсутствие временных медицинских отводов на протяжении не менее 3 последних лет. При формировании базы данных включали сведения о поле, возрасте, росте и весе для расчета индекса массы тела (ИМТ), о виде осуществленных донаций (цельная кровь, тромбоциты, плазма, смешанные эксфузии, первичная кроводача), их количестве за все время донорства и за предшествующие 3 года, частоте процедур за последний год, донорском стаже, а также значения показателей гемограммы.

Для оценки запасов железа в организме исследовали содержание сывороточного ферритина (СФ) с помощью сопоставимых по точности и эффективности иммунорадиометрического и иммунотурбидиметрического методов [6]. Материалом для лабораторных исследований служила периферическая кровь, полученная при обследовании доноров. В качестве критерия для установления ДЖ принимали пороговое значение, соответствующее 26 нг/мл [7].

Статистическую обработку результатов выполняли в программах Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics 26. Поиск различий количественных переменных проводили с помощью t-критерия Стьюдента [8]. Сравнение номинальных переменных осуществляли с использованием критерия χ^2 Пирсона [9]. Степень различий представляли в виде разницы средних (MD) и отношения шансов (OR) с 95%-м доверительным интервалом (95% CI). Построение прогностической модели определения вероятности возникновения ДЖ выполняли методом многофакторного логистического регрессионного анализа. Отбор предикторов осуществляли путем пошагового исключения на основании статистики Вальда с проверкой на мультиколлинеарность. Взаимосвязь между зависимым бинарным показателем (наличие и отсутствие ДЖ), независимыми количественными и категориальными переменными описывали математическим выражением, исходя из коэффициентов регрессии. Диагностическую эффективность модели оценивали с помощью ROC-анализа. Оптимальное значение в точке отсечения cut-off вычисляли по методу Юдена [10, 11]. Критический уровень статистической значимости определен для $p < 0,05$ [12].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди регулярных доноров обследованы 80 мужчин и 53 женщины, участвовавших только в донациях цельной крови, 109 мужчин и 80 женщин, сдававших кровь, тромбоциты и плазму, 46 мужчин и 53 женщины, сдававших тромбоциты, 45 мужчин



и 45 женщин, выполнявших плазмадачи. Из числа первичных доноров – здоровых лиц, никогда ранее не принимавших участия в донорстве, – в исследование включены 72 мужчины и 86 женщин.

У всех доноров концентрации Hb находились в пределах допустимых значений нормы [13] и составляли у мужчин 130–179 (Me – 146) г/л, у женщин – 120–159 (Me – 133) г/л. Возраст у обследованных варьировал от 18 до 61 (Me – 36) года. ИМТ колебался от 18,5 до 38,3 (Me – 24,9) кг/м² у мужчин и от 18,1 до 40,3 (Me – 26,0) кг/м² у женщин. Медиана донорского стажа у регулярных доноров составила 7 лет.

В связи с тем, что потеря гемоглобинового железа при донациях крови и гемокомпонентов характеризуется накопительным эффектом, определяли общее количество процедур и их частоту за предыдущий год. Учитывая, что наибольшая приверженность донорству прослеживается после 2 лет донорского стажа [14, 15], и исходя из собственного опыта, свидетельствующего, что доноры наиболее активно участвуют в донациях в течение трехлетней донорской практики, определяли количество эксфузий за последние 3 года. Данные отражены в табл. 1.

Для установления влияния изучаемых факторов на риск возникновения ДЖ провели однофакторный анализ данных. Оценили частоту развития ДЖ в зависимости от пола и возраста доноров, ИМТ, концентрации Hb в крови, вида донаций, их количества за все время донорской практики и за последние 3 года, интенсивности выполнения процедур в течение предыдущего года, донорского стажа. В качестве критерия для установления ДЖ у доноров приняли пороговое значение СФ, соответствующее 26 нг/мл и свидетельствующее о развитии ЖДС. В ходе проведенного исследования сниженные концентрации СФ диагностировали у 269 (52,6%) регулярных доноров, в том числе у 143 (51,1%) мужчин и 126 (54,5%) женщин. Факторами, значительно обуславливающими риск возникновения ДЖ у доноров, оказались женский пол (OR=1,45, 95% CI 1,06–1,96; p=0,020), участие в смешанном донорстве (OR=3,15, 95% CI 2,21–4,49; p<0,001) и эксфузиях цельной крови (OR=1,72, 95% CI 1,17–2,53; p=0,007), более низкие концентрации Hb (MD=6,20, 95% CI 4,53–7,87; p<0,001), осуществление большего количества донаций на протяжении предыдущих 3 лет (MD=2,99, 95% CI 1,30–4,68; p=0,001) и за последний год (MD=0,88, 95% CI 0,27–1,49; p=0,005). При этом ДЖ в 4,8 раза реже регистрировали у доноров плазмы (OR=0,21, 95% CI 0,12–0,37; p<0,001). У лиц с железодефицитом наблюдалось близкое к статистически значимому уменьшение величины ИМТ (MD=0,64, 95% CI –0,01...

Таблица 1
Количество донаций у регулярных доноров
Table 1
Quantity of donations from regular donors

Группы доноров	Количество донаций: Me (Q ₁ –Q ₃)					
	Общее		За последние 3 года		За последний год	
	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.
Цельной крови	11 (4–19)	9 (2–20)	7 (4–10)	7 (2–9)	3 (2–4)	3 (2–3)
Со смешанными донациями	37 (21–58)	62 (40–78)	19 (14–25)	20 (13–26)	7 (5–9)	6 (4–8)
Тромбоцитов	34 (23–54)	39 (23–73)	20 (13–26)	20 (14–24)	7 (6–10)	7 (4–9)
Плазмы	66 (45–79)	65 (41–88)	20 (15–28)	20 (14–24)	8 (6–10)	7 (6–9)

1,30; $p=0,055$). При оценке частоты выявления ДЖ в зависимости от возраста обследованных, общего количества донаций за все время донорства и донорского стажа, участия в тромбоцитopherезах значительных различий не получено.

В настоящее время в практическую деятельность медицинских учреждений активно внедряются цифровые технологии, разрабатываются прогностические модели, которые реализуются в виде программного продукта. Для определения возможности прогнозирования ДЖ у регулярных доноров крови и ее компонентов с учетом вышеуказанных предикторов провели многофакторный анализ данных методом бинарной логистической регрессии. За исход (зависимую переменную) принимали наличие ДЖ с концентрациями СФ менее 26 нг/мл. В результате пошагового отбора факторов методом исключения на основании статистики Вальда с проверкой на мультиколлинеарность была получена логистическая функция (1), включающая в себя 6 значимых предикторов (табл. 2).

Исходя из значений коэффициентов регрессии, донации цельной крови, участие в смешанном донорстве и число эксфузий за последние 3 года расценены как факторы, увеличивающие вероятность возникновения ДЖ (Р). Возраст, концентрация Hb и выполнение плазмаферезов имели обратную связь с его появлением. Так, шанс развития ДЖ оказался выше в 2,7 раза у доноров крови, в 2,2 раза – при смешанном донорстве, возрастал на 5% при увеличении количества донаций на 1 за последние 3 года и был ниже в 4,3 раза у сдававших плазму, уменьшался на 2% и 6% при повышении возраста доноров на 1 год и значений Hb на 1 г/л соответственно. Осуществление тромбоцитopherезов не оказывало существенного влияния на риск появления ДЖ ($p=0,637$). Наблюдаемая зависимость описывается следующим уравнением (1):

$$P = \frac{1}{1+e^{-z}} \times 100\%,$$

$$z = 0,98 \times X_{\text{кр}} + 0,79 \times X_{\text{см}} - 0,18 \times X_{\text{тр}} - 1,47 \times X_{\text{пл}} + 0,05 \times X_{\text{кол}} - 0,02 \times X_{\text{возр}} - 0,06 \times X_{\text{hb}} + 7,62,$$

где Р – вероятность возникновения ДЖ (в %),

z – показатель степени в логистической функции,

$X_{\text{кр}}$ – донорство цельной крови (0 – не участвовал, 1 – участвовал),

$X_{\text{см}}$ – смешанное донорство крови и ее компонентов (0 – не участвовал, 1 – участвовал),

$X_{\text{тр}}$ – донорство тромбоцитов (0 – не участвовал, 1 – участвовал),

$X_{\text{пл}}$ – донорство плазмы (0 – не участвовал, 1 – участвовал),

$X_{\text{кол}}$ – количество донаций за последние 3 года,

$X_{\text{возр}}$ – возраст (лет),

X_{hb} – концентрация Hb (г/л),

e – число Эйлера, математическая константа ($\approx 2,71828$),

7,62 – константа (интерсепт).

Разработанная прогностическая модель является статистически значимой ($p<0,001$) и в соответствии со значением коэффициента детерминации Найджелкера учитывает 27% дисперсии вероятности развития ДЖ.

Для оценки диагностической эффективности полученной модели проведен ROC-анализ. Полученная ROC-кривая представлена на рис. 1.

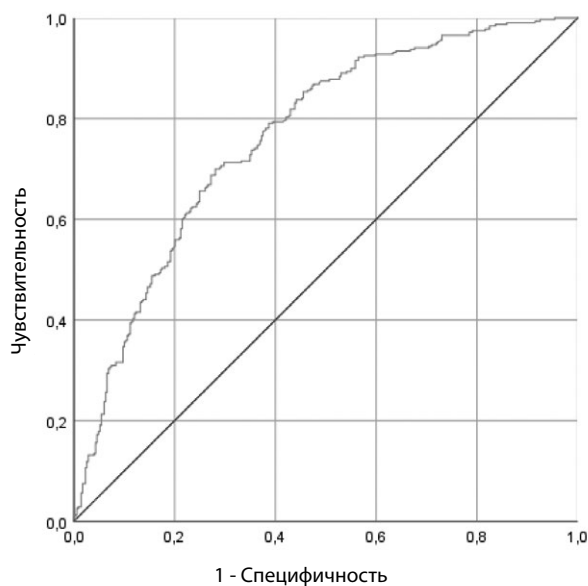


Рис. 1. ROC-кривая, характеризующая прогноз возникновения дефицита железа в зависимости от значения логистической функции P

Fig. 1. ROC curve characterizing the prognosis of iron deficiency depending on the value of the logistic function P

Таблица 2

Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа предикторов развития дефицита железа у доноров крови и ее компонентов

Table 2

Results of a multifactorial logistic regression analysis of predictors of iron deficiency in blood donors and its components

Предиктор	Коэффициент $B \pm SE$	χ^2 Вальда	p	OR (95% CI)
Донорство цельной крови	$0,98 \pm 0,28$	12,57	<0,001	2,68 (1,55–4,61)
Смешанное донорство	$0,79 \pm 0,36$	4,97	0,026	2,21 (1,10–4,43)
Донорство тромбоцитов	$-0,18 \pm 0,39$	0,22	0,637	0,83 (0,39–1,78)
Донорство плазмы	$-1,47 \pm 0,50$	8,80	0,003	0,23 (0,13–0,74)
Количество донаций за 3 года	$0,05 \pm 0,01$	15,33	<0,001	1,06 (1,03–1,08)
Возраст (лет)	$-0,02 \pm 0,01$	4,01	0,045	0,98 (0,97–1,00)
Hb (г/л)	$-0,06 \pm 0,01$	46,70	<0,001	0,95 (0,93–0,96)
Константа	$7,62 \pm 1,21$	39,75	<0,001	–

Площадь под ROC-кривой (Area Under Curve – AUC), соответствующая взаимосвязи прогноза риска развития ДЖ и значения логистической регрессионной функции, составила $0,76 \pm 0,02$ (95% CI 0,73–0,80), $p < 0,001$. Оптимальное пороговое значение функции P в так называемой точке cut-off, вычисленное по методу Юдена, соответствовало величине 49,6%. При $P \geq 49,6\%$ можно сделать вывод о высокой вероятности развития ДЖ у донора, при $P < 49,6\%$ – о низком риске его возникновения.

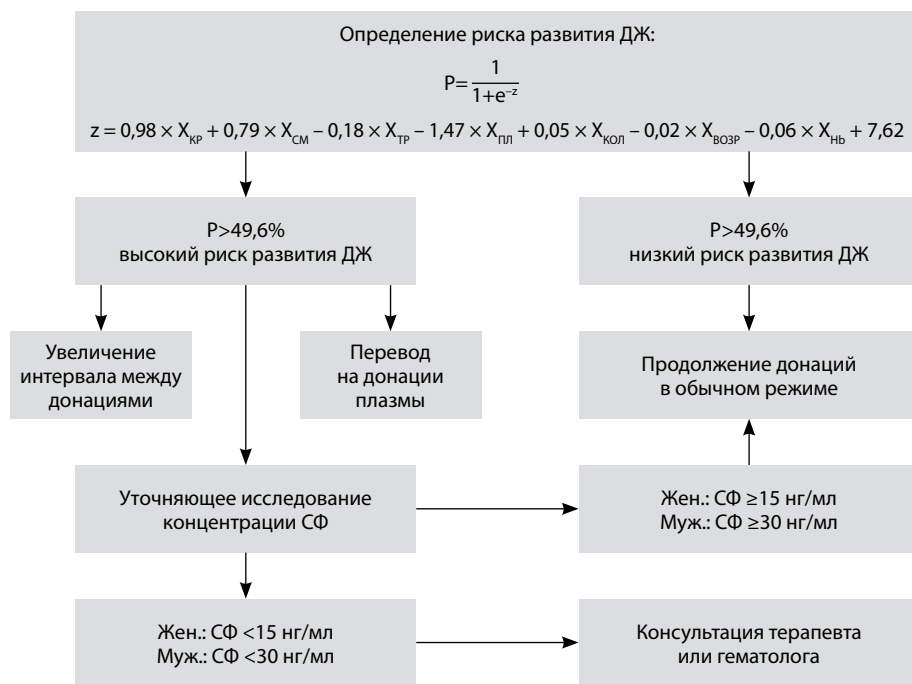


Рис. 2. Алгоритм прогнозирования дефицита железа у регулярных доноров крови и ее компонентов с разными видами донаций
Fig. 2. An algorithm for predicting iron deficiency in regular donors of blood and its components with different types of donations

Данный метод обладает чувствительностью 71,3% и специфичностью 70,2%, его диагностическая эффективность составляет 70,7%.

Проверку прогностической точности модели выполнили на тестовой выборке, включающей 40 доноров, данные которых не использовались в ее разработке. Чувствительность модели подтверждена и соответствует 73,7%. На данный способ прогнозирования возникновения ДЖ у регулярных доноров крови и ее компонентов получен патент на изобретение № 2835749 от 03.03.2025 [16].

На основании прогностической модели и оптимального порогового значения определения риска возникновения ДЖ разработали алгоритм его прогнозирования у регулярных доноров крови и ее компонентов с разными видами донаций (рис. 2). Данный алгоритм может быть использован на этапе клиничко-лабораторного обследования доноров для предупреждения развития у них ЖДС. В случае определения по формуле высокой вероятности возникновения ДЖ ($P \geq 49,6\%$) следует принять меры по его профилактике: увеличить интервал между донациями или, при желании донора, перевести на донации плазмы, которые, по нашим данным, не приводят к значительному уменьшению запасов железа. По возможности рекомендуется провести уточняющее определение содержания СФ для установления железодефицита. Нижняя граница референсного диапазона концентраций СФ, установленной нами с помощью иммунорадиометрического метода, а также рекомендуемого



производителями иммунохимических тестов, у мужчин составляет 30,0 нг/мл, у женщин – 15,0 нг/мл [17, 18]. При выявлении сниженных значений этого параметра для адекватного и более быстрого восстановления запасов железа в организме рекомендовать донорам обратиться за консультацией к терапевту или гематологу. Кроме того, для сохранения положительного отношения и приверженности этих лиц регулярному донорству необходимо объяснить причины возникновения недостатка микроэлемента и способы его восполнения, обосновать принятие мер по предотвращению и устранению ДЖ с целью мотивации к последующим донациям без нанесения ущерба здоровью доноров.

■ ВЫВОДЫ

1. Значимыми факторами, связанными с развитием дефицита железа у регулярных доноров крови и ее компонентов, являются вид выполненных донаций, а именно эксфузии цельной крови и смешанное донорство, их количество за последние 3 года, более молодой возраст доноров и более низкие концентрации гемоглобина.
2. Предложена прогностическая модель, позволяющая рассчитать вероятность возникновения дефицита железа у различных категорий доноров, вычислено оптимальное пороговое значение для определения риска его развития.
3. Научно обоснован алгоритм прогнозирования дефицита железа у регулярных доноров крови и ее компонентов при разных видах донорства.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rogachevsky O.V., Zhiburt E.B., Chemodanov I.G., et al. Iron deficiency anemia in blood donors. *Clinical pharmacology and therapy*. 2018;3(27):4–9. (In Russian)
2. Grishina G.V., Krobnetis I.I., Kasyanov A.D., et al. Detection and prevention of iron deficiency in blood (blood component) donors. *Medicine of extreme situations*. 2023;4(25):168–173. doi:10.47183/mes.2023.055 (In Russian)
3. Zaytseva G.A., Kovtunova M.E., Isaeva N.V., et al. (2015) *Medical and social characteristics of donor personnel: a teaching aid*. Kirov. (In Russian)
4. Clement M., Shehu E., Chandler T. The impact of temporary deferrals on future blood donation behavior across the donor life cycle. *Transfusion*. 2021;6(61):1799–1808. doi: 10.1111/trf.16387
5. Spekman M.L.C., van Tilburg T.G., Merz E.M. Do deferred donors continue their donations? A large-scale register study on whole blood donor return in the Netherlands. *Transfusion*. 2019;12(59):3657–3665. doi: 10.1111/trf.15551
6. Garcia-Casal M.N., Peña-Rosas J.P., Urrechaga E., et al. Performance and comparability of laboratory methods for measuring ferritin concentrations in human serum or plasma: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2018;13(5):e0196576. doi: 10.1371/journal.pone.0196576
7. AABB. Updated Strategies to Limit or Prevent Iron Deficiency in Blood Donors, 2017. Available at: https://www.aabb.org/docs/default-source/default-document-library/resources/association-bulletins/ab17-02-revised.pdf?sfvrsn=d7e2bfe8_8
8. Grijbovski A.M., Ivanov S.V., Gorbatova M.A. Analysis of quantitative data in two independent samples using Statistica and SPSS software: parametric and non-parametric tests. *Science and healthcare*. 2016;2:5–28. (In Russian)
9. Grijbovski A.M., Ivanov S.V., Gorbatova M.A. Analysis of nominal and ordinal data using Statistica and SPSS software. *Science and healthcare*. 2016;6:5–39. (In Russian)
10. Kovalev A.A., Kuznetsov B.K., Yatchenko A.A., et al. Assessment of the quality of a binary classifier in research. *Health and Ecology Issues*. 2020;4(66):105–113. (In Russian)
11. Belyaev A.M., Mikhlin A.E., Rogachev M.V. (2023) *ROC-analysis and logistic regression in MedCalc: a tutorial for doctors and students in the system of higher and additional education*. St. Petersburg. (In Russian)
12. Grijbovski A.M., Gvozdeckii A.N. Interpretation of and alternatives to p-values in biomedical sciences. *Human ecology*. 2022;29(3):209–218. doi:10.17816/humeco97249 (In Russian)
13. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated October 28, 2020 No. 1166n "On approval of the procedure for donors to undergo a medical examination and a list of medical contraindications (temporary and permanent) for donating blood and (or) its components and the period of exemption to which a person is subject, in the presence of temporary medical indications, from donating blood and (or) its components". (In Russian)
14. Moor Y.V., Khalzov K.V., Pospelova T.I. (2020) *Effective donation of blood and its components*. Novosibirsk: Science. (In Russian)
15. Gol'dinberg B.M., Karpenko F.N. Donor Activity as an Integral Indicator for Studying the Problems of Modern Blood Donation. *Hematology Transfusiology Eastern Europe*. 2025;4(11):506–518. doi: 10.34883/PI.2025.11.4.007 (In Russian)
16. Patent No. 2835749 Russian Federation. Method for predicting the risk of developing iron deficiency in donors of blood and its components: No. 2024118392: declared 02.07.2024: published 03.03.2025 / I.N. Danilova, M.E. Kovtunova, E.L. Nazarova, E.E. Sukhorukova, Ph.S. Sherstnev, A.L. Poptsov, T.V. Krivokorytova; applicant The Federal State Financed Scientific Institution Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medical Biological Agency (In Russian).
17. Karpova M.V. *Characteristics of functional disorders in donors with temporary deferral due to a decrease in the level of hemoglobin in the blood: author's abstract*. dis. ... candidate of medical sciences: 14.01.21. St. Petersburg, 2012.
18. Ferritin, Gen. 4. Instructions for the reagent kit for in vitro diagnostics and quantitative determination of ferritin in human serum and plasma on Roche/Hitachi Cobas C analyzers. 2017-06, V 4.0. Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany; 2017.



Ala'a A. Razak Al Khazzar¹✉, Sara Anmar Abdul Mohsin¹, Mustafa T. Radi²,
Sawsan Salih Alharoon¹

¹ College of Medicine, University of Basrah, Basrah, Iraq

² Basrah Health Directorate, Basrah, Iraq

Assessment of Pyruvate Kinase Level in Sickle Cell Disease Patients in Basrah

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Ala'a A. Razak Al Khazzar – conceptualization, data curation, investigation, methodology, project administration, resources, software, writing – original draft and writing – review & editing; Sara Anmar Abdul Mohsin – conceptualization, data curation, investigation, methodology, project administration, resources, software, validation, visualization, writing – review & editing; Mustafa T. Radi – conceptualization, data curation, investigation, project administration, resources, software, validation, visualization, writing – original draft and writing – review & editing; Sawsan Salih Alharoon – conceptualization, project administration, resources, software, supervision, validation, visualization, writing – original draft and writing – review & editing.

Submitted: 22.01.2026

Accepted: 21.03.2026

Contacts: alaa.abood@uobasrah.edu.iq

Abstract

Introduction. Anemia, red cell sickling, and aberrant hemoglobin polymerisation are all symptoms of sickle cell disease. While increased pyruvate kinase activity may improve red cell function, lower 2,3-diphosphoglycerate, and restore energy balance, altered metabolism exacerbates deformability.

Purpose. In Basrah, this research sought to assess pyruvate kinase activity in sickle cell disease patients, sickle cell trait carriers, and healthy persons.

Materials and methods. Between October 2024 and August 2025, a comparative case-control research was carried out at Al Basrah Hereditary Blood Disease Centre in Basrah, Iraq, to measure the pyruvate kinase activity of red blood cells. A total of 100 participants were recruited: 30 individuals with sickle cell disease (HbSS), 30 carriers of sickle cell trait (HbAS), and 40 healthy controls (HbAA). Pyruvate kinase activity was assessed using a quantitative Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), and clinical and laboratory data were acquired.

Results. Age and gender were statistically similar across the groups ($p=0.923$, $p=0.803$). Splenectomy (10%, $p=0.027$) and hydroxyurea administration (16.7%) were only seen in HbSS, which necessitated a higher frequency of transfusions (4.23 ± 1.02 units/year). HbSS exhibited markedly reduced hemoglobin (8.89 g/dL, $p=0.001$), red blood cell count ($3.41 \times 10^{12}/L$, $p=0.001$), packed cell volume (24.56%, $p=0.001$), and pyruvate kinase activity (42.47 ng/mg, $p=0.021$), with elevated reticulocyte levels (9.95%, $p=0.001$) and white blood cell count ($10.55 \times 10^9/L$, $p=0.027$). Deficiency in pyruvate kinase was nonexistent in HbAA, 3.4% in HbAS, and 6.7% in HbSS. Pyruvate kinase activity was lower with hydroxyurea ($p=0.047$), greater with splenectomy ($p=0.044$), and positively linked with HbS% in HbSS ($r=0.488$, $p=0.012$).

Conclusion. In sickle cell disease, particularly HbSS, pyruvate kinase deficiency is associated with severity, splenic status, and therapy, suggesting that it may serve as a biomarker for risk assessment, disease surveillance, and treatment recommendations.



Keywords: sickle cell disease, adenosine triphosphate, pyruvate kinase, diphosphoglycerate, anemia

Ала А. Разак Аль Хаззар¹✉, Сара Анмар Абдул Мохсин¹, Мустафа Т. Ради²,
Савсан Салих Альхарун¹

¹ Медицинский колледж Университета Басры, Басра, Ирак

² Управление здравоохранения Басры, Басра, Ирак

Оценка уровня пируваткиназы у пациентов с серповидноклеточной анемией в Басре

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Ала А. Разак Аль Хаззар – концептуализация, обработка данных, исследование, методология, администрирование проекта, ресурсы, программное обеспечение, написание оригинального проекта, рецензирование и редактирование; Сара Анмар Абдул Мохсин – концептуализация, обработка данных, исследование, методология, администрирование проекта, ресурсы, программное обеспечение, валидация, визуализация, написание – обзор и редактирование; Мустафа Т. Ради – концептуализация, сбор данных, исследование, администрирование проекта, ресурсы, программное обеспечение, проверка, визуализация, написание – первоначальный проект и письменная форма – обзор и редактирование; Савсан Салих Альхарун – разработка концепции, администрирование проекта, ресурсы, программное обеспечение, надзор, валидация, визуализация, написание – первоначальный проект и написание – рецензирование и редактирование.

Подана: 22.01.2026

Принята: 21.03.2026

Контакты: alaa.abood@uobasrah.edu.iq

Резюме

Введение. Анемия, серповидная трансформация эритроцитов и аномальная полимеризация гемоглобина – ключевые признаки серповидноклеточной анемии. Повышенная активность пируваткиназы может улучшить функцию эритроцитов, снизить уровень 2,3-дифосфоглицерата и восстановить энергетический баланс, однако нарушенный метаболизм усугубляет деформируемость клеток.

Цель. В Басре настоящее исследование было направлено на оценку активности пируваткиназы у пациентов с серповидноклеточной анемией, носителей гена серповидноклеточной анемии и здоровых лиц.

Материалы и методы. С октября 2024 по август 2025 г. в Центре наследственных заболеваний крови Аль-Басра (Басра, Ирак) проводилось сравнительное кейс-контрольное исследование для измерения активности пируваткиназы в эритроцитах. В исследование включено 100 участников: 30 человек с серповидноклеточной анемией (HbSS), 30 носителей серповидноклеточного гена (HbAS) и 40 здоровых контрольных лиц (HbAA). Активность пируваткиназы определяли с помощью количественного иммуноферментного анализа (ИФА), а также собирали клинические и лабораторные данные.

Результаты. Возраст и пол были статистически сходными между группами ($p=0,923$; $p=0,803$). Спленэктомия (10%, $p=0,027$) и терапия гидроксией (16,7%) наблюдались только в группе HbSS, которая также требовала более частых переливаний крови ($4,23 \pm 1,02$ единицы/год). В группе HbSS отмечено значительное снижение гемоглобина (8,89 г/дл, $p=0,001$), количества эритроцитов ($3,41 \times 10^{12}/л$, $p=0,001$), гематокрита (24,56%, $p=0,001$) и активности пируваткиназы (42,47 нг/мг, $p=0,021$),

а также повышение уровня ретикулоцитов (9,95%, $p=0,001$) и лейкоцитов ($10,55 \times 10^9/\text{л}$, $p=0,027$). Дефицит пируваткиназы отсутствовал в группе HbAA, составил 3,4% в HbAS и 6,7% в HbSS. Активность пируваткиназы была ниже при терапии гидроксидуреей ($p=0,047$), выше после спленэктомии ($p=0,044$) и положительно коррелировала с процентом HbS в HbSS ($r=0,488$, $p=0,012$).

Выводы. У пациентов с серповидноклеточной анемией, особенно HbSS, дефицит пируваткиназы ассоциирован с тяжестью заболевания, статусом селезенки и терапией, что предполагает его потенциал как биомаркера для оценки риска, мониторинга заболевания и рекомендаций по лечению.

Ключевые слова: серповидноклеточная анемия, аденозинтрифосфат, пируваткиназа, дифосфоглицерат, анемия

■ INTRODUCTION

Sickle cell disease (SCD) is a severe condition defined by a single-nucleotide mutation in the β -globin chain, resulting in the synthesis of an aberrant form of hemoglobin (Hb): hemoglobin S (HbS). HbS undergoes polymerisation during deoxygenation, resulting in the sickling of red blood cells (RBCs). Sickled red blood cells exhibit reduced deformability, resulting in vasoocclusion and hemolytic anemia. Further contributing to the intricate pathophysiology of sickle cell disease are enhanced red cell adhesion, endothelial dysfunction, inflammation, oxidative stress, hemostatic activation, and rheological abnormalities [1].

Factors influencing sickling include RBC metabolic intermediates, namely the concentrations of 2,3-diphosphoglycerate (2,3-DPG) and adenosine triphosphate (ATP). Elevated intracellular 2,3-DPG concentrations reduce oxygen affinity, facilitating the polymerisation of HbS during deoxygenation and thereby inducing sickling. ATP is essential for preserving the integrity and deformability of red blood cell membranes, with about 50% of the cell's ATP produced in the last phase of glycolysis, which is catalysed by pyruvate kinase (PK) [2].

Reduced ATP levels have been shown in SCD mice, and ATP depletion has been linked to a higher quantity of irreversibly sickled cells. It's interesting to note that these metabolic alterations closely resemble important metabolic alterations seen in PK deficiency, a rare genetic glycolytic enzymopathy linked to nonspherocytic hemolytic anemia and brought on by mutations in the PKLR gene [3].

Erythrocyte pyruvate kinase (PKR) is the red blood cell-specific isoform of the essential glycolytic enzyme pyruvate kinase. While producing adenosine triphosphate (ATP) from adenosine diphosphate, PKR catalyses the last and rate-limiting step of glycolysis from phosphoenol-pyruvate to pyruvate. While PKR activation increases RBC lifespan and Hb levels, decreasing PKR activity causes anemia in people with pyruvate kinase deficiency [4].

Enhanced PKR activity is anticipated to diminish the synthesis of 2,3-DPG and augment the creation of ATP inside red blood cells. PKR is a rational target for SCD treatment, since a reduction in 2,3-DPG levels would enhance hemoglobin's affinity for oxygen, hence decreasing the likelihood of hemoglobin S polymerisation and red blood cell sickling [5, 6].



Moreover, the increase in ATP generation may improve overall erythrocyte function and vitality. Decreased ATP levels in RBCs negatively impact ion homeostasis, leading to cellular dehydration [7], membrane damage, and compromised RBC deformability, all of which contribute to the pathophysiological characteristics of SCD. Mitigating these detrimental consequences, an increase in ATP production via PKR activation in sickle RBCs might possibly have the dual advantage of alleviating the chronic anemia linked to SCD and decreasing the frequency of VOC [8, 9].

The potential of PK activators to target important pathophysiological elements of sickle cell disease (SCD) makes them a potentially new treatment approach. So this study aimed to assess activity of the enzyme pyruvate kinase among patients with sickle cell disease in Basrah, which is the target for novel therapies.

■ MATERIALS AND METHODS

A comparative case – control study was conducted at AlBasrah Hereditary Blood Disease Center, for the duration between October 2024 and August 2025. The participants were divided into three groups.

- Group 1: 30 Patients with confirmed sickle cell disease HbSS under follow-up at the Center.
- Group 2: 30 patients with confirmed sickle cell trait (HbAS), identified through family screening.
- Group 3: 40 healthy controls with normal hemoglobin electrophoresis/HPLC.

Patients in the HbSS and HbAS groups were eligible if they had a confirmed diagnosis by hemoglobin electrophoresis or HPLC, were clinically stable for at least 14 days without vaso-occlusive crisis, infection, or hospitalisation, and provided informed consent or assent. They were excluded if they had advanced liver or kidney disease or if their blood samples were grossly hemolyzed. Healthy controls were recruited from patients' family members matched by age and sex. They were included if they had a normal complete blood count, normal HPLC, were clinically well with no acute illness in the preceding 14 days, and had not received a transfusion within the past 12 weeks for any other cause. Consecutive eligible SCD patients were recruited until the target sample size was reached.

Data were collected using a structured case report form during a single clinical visit. Demographic and clinical variables included age, sex, and contact information. For patients with sickle cell disease or trait, additional clinical data were obtained, including SCD genotype, age at diagnosis, history of hydroxyurea use (dose and duration), transfusion history within the preceding 12 months (dates and number of units), splenectomy status, and comorbidities such as asthma, diabetes, chronic kidney disease (CKD), and hepatitis B or C. Vital signs, including temperature and pulse, were recorded at the time of blood sampling.

Laboratory investigations performed during the same visit included a complete blood count (CBC) with reticulocyte count. Hemoglobin electrophoresis or high-performance liquid chromatography (HPLC) was used to determine HbS%, HbF%, and HbA2%, either on the day of sampling or from the most recent test within the preceding three months, provided the patient was clinically stable.

The plasma samples were collected using EDTA tubes, then centrifuged and stored at –80 C for a duration of 6 months.

The red blood cell pyruvate kinase (PK) activity was measured using a commercial human PK enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (MyBioSource, Cat. No. MBS161759). This is a quantitative sandwich ELISA specific for human PK. The kit had a standard curve range of 0.5–100 ng/ml with a sensitivity of 0.27 ng/ml, and intra- and inter-assay coefficients of variation were <8% and <10%, respectively. To establish a reference range, PK activity among healthy controls was analysed, and the 2.5th and 97.5th percentiles of the distribution were calculated to define the central 95% reference interval and its between (11.84–70.0 ng/ml).

Data were entered and analyzed using statistical software such as SPSS version 26. Descriptive statistics were presented as means and standard deviations for normally distributed continuous variables, medians and interquartile ranges for skewed data, and frequencies with percentages for categorical variables. Group comparisons for continuous variables were conducted using one-way ANOVA. Chi-square test was used for categorical data. Pearson correlation coefficients were used to assess the relationships between RBC PK levels and other continuous variables. A p-value <0.05 was considered statistically significant.

The study protocol was reviewed and approved by the Ethical Committee of the University of Basrah, College of Medicine. Written informed consent or assent was obtained in Arabic from all participants, and in the case of minors, consent was provided by a parent or legal guardian. All collected data were anonymised using coded identifiers to ensure confidentiality and participant privacy.

■ RESULTS

The demographic characteristics of the study groups are presented in Table 1. Age and gender were comparable across groups (p-value > 0.05). Splenectomy (10%) and hydroxyurea use (16.7%) were observed exclusively in the HbSS group, while the mean annual transfusion frequency was significantly higher in HbSS (4.23±1.02 units/year).

Hematological and biochemical parameters (Table 2) revealed significantly lower Hb, RBC count, PCV, and PK activity in HbSS compared with HbAS and HbAA (p-value <0.05), while reticulocyte percentage and WBC count were markedly higher in HbSS (p-value <0.05).

Table 1
Demographic and clinical characteristics of study participants by genotype

Variables	Group 1 (SS=30)	Group 2 (AS=30)	Group 3 (AA=40)	p-value
Age (years, mean±SD)	6.33±3.9	6.1±4.01	6.86±3.96	0.923
Gender				
Male, n (%)	16 (53.3)	18 (60.0)	21 (52.5)	0.803
Female, n(%)	14 (46.7)	12 (40.0)	19 (47.5)	
Splenectomy, n (%)	3 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.027
Treatment with hydroxyurea n(%)	5 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
Frequency of Blood transfusion (units/ year, mean±SD)	4.23±1.02	0.0±0.0	0.0±0.0	NA



Table 2
Hematological and biochemical parameters across genotypes

Variables	Group 1 (SS=30)	Group 2 (AS=30)	Group 3 (AA=40)	p-value
Hb (g/dL)	8.89±2.53	12.25±1.19	11.54±1.5	0.001
Retic (%)	9.95±1.47	1.93±0.93	1.63±0.61	0.001
RBC (×10 ¹² /L)	3.41±1.01	4.98±0.59	4.47±0.46	0.001
WBC (×10 ⁹ /L)	10.55±5.15	7.63±1.03	7.8±3.44	0.027
PCV (%)	24.56±7.38	35.69±8.07	32.68±4.01	0.001
PK (ng/mg)	42.47±4.47	26.87±3.49	31.93±3.41	0.021

Table 3
Prevalence of PK deficiency by genotype

Variables	Group 1 (SS=30)	Group 2 (AS=30)	Group 3 (AA=40)
PK deficiency, n (%)	2 (6.7)	1 (3.4)	0 (0.0)
Normal PK level, n (%)	28 (93.3)	29 (96.6)	40 (100.0)

Table 4
Correlation between PK activity and hematologic variables by genotype

Pk level	Group 1 (SS=30)		Group 2 (AS=30)		Group 3 (AA=40)	
	R	P-value	R	P-value	R	P-value
Hb S (%)	0.488	0.012	0.394	0.031	0.000	1.000
Hb (g/dL)	0.108	0.568	0.084	0.660	-0.172	0.289
Retic (%)	0.095	0.618	0.066	0.729	0.190	0.241
RBC (×10 ¹² /L)	0.015	0.938	-0.061	0.747	-0.082	0.614
WBC(×10 ⁹ /L)	-0.229	0.223	-0.205	0.277	-0.026	0.874
PCV (%)	-0.102	0.593	-0.093	0.624	-0.068	0.676
MCHC (g/dL)	-0.064	0.743	0.057	0.768	-0.296	0.064

Table 5
Comparison of PK activity based on clinical subgroups among SS group 1

Variables		Pk level	p-value
Hydroxyurea	Yes	41.01±24.16	0.047
	No	49.78±27.69	
Splenectomy	Yes	53.03±24.6	0.044
	No	41.30±19.4	
Blood transfusion	≥4	42.26±24.6	0.941
	<4	42.99±25.7	
H, g/dL	<9 g/dL	50.08±24.8	0.020
	≥9 g/dL	38.08±23.9	
Reticulocyte, %	<10 %	41.42±25.06	0.007
	≥10 %	44.06±24.6	

The prevalence of PK deficiency (Table 3) was 6.7% in HbSS and 3.4% in HbAS, with no cases among HbAA controls.

Correlation analysis (Table 4) showed that PK activity was positively correlated with HbS% in HbSS patients ($r=0.488$, $p\text{-value}=0.012$) and correlated to a lesser extent with HbS% in HbAS ($r=0.394$, $p=0.031$). Other correlations were weak and not statistically significant.

Among HbSS patients (Table 5), PK activity was significantly lower in those receiving hydroxyurea ($p\text{-value}=0.047$) and higher in splenectomized patients ($p\text{-value}=0.044$). Higher PK activity was also associated with Hb <9 g/dL ($p\text{-value}=0.020$) and reticulocyte percentage $\geq 10\%$ ($p=0.007$), while transfusion burden showed no significant association ($p\text{-value}=0.941$).

■ DISCUSSION

Sickle cell disease (SCD), especially in its homozygous form (HbSS), remains a globally significant genetic disorder characterized by chronic hemolysis, anemia, end-organ damage and increased morbidity. Understanding biochemical modifiers – such as red cell enzyme activities – that may contribute to the heterogeneity of disease severity is of high clinical importance [10]. Pyruvate kinase (PK), a key glycolytic enzyme, plays a foundational role in maintaining red cell ATP and membrane integrity; reduced PK activity may exacerbate hemolytic anemia and influence complications in SCD [11]. Given that treatment options (e.g. hydroxyurea), transfusion, and splenic function are already known to modulate disease course, studying PK activity in relation to genotype, clinical status, and hematologic markers can yield insights that might help in individualizing management and in prognostic stratification.

The SS genotype group had markedly reduced levels of hemoglobin, RBC count, packed cell volume (PCV), and PK activity compared to the AS and AA control groups ($p < 0.05$ for each). In contrast, the reticulocyte percentage and white blood cell count (WBC) were considerably raised in HbSS, indicating increased erythropoietic activity and inflammatory or stress reactions. The frequency of PK insufficiency was 6.7% in HbSS and 3.4% in HbAS, with no instances identified among AA controls. PK activity exhibited a significant correlation with HbS % in HbSS ($r=0.488$, $p=0.012$) and a weaker correlation in HbAS ($r=0.394$, $p=0.031$). In the HbSS cohort, reduced PK activity was substantially correlated with hydroxyurea therapy, whereas elevated PK activity was seen in splenectomized individuals and those with Hb <9 g/dL and a reticulocyte count $\geq 10\%$. The transfusion load, however, did not exhibit a significant correlation with PK levels.

These findings both support and clarify findings in the body of previous research. According to earlier research, SCD patients had less PK activity than healthy controls [11, 12]. The 6.7% rate of PK deficiency in HbSS seen in this research significantly exceeds the minimal baseline rates documented in general populations (typically $<0.01\%$), indicating that the pathological environment in SCD may reveal latent enzyme deficiencies or diminish residual PK activity. The positive link between PK activity and HbS% aligns with the results of Rab et al. [13], who noted that an increased sickle hemoglobin load correlates with biochemical indicators of hemolysis and metabolic disruption.

The correlation between hydroxyurea administration and reduced PK activity in this population may first seem paradoxical, considering hydroxyurea's function in alleviating



hemolysis and enhancing HbF levels. Nevertheless, hydroxyurea may indirectly change red cell metabolism in ways that impact enzyme stability or expression, or it may decrease erythropoiesis or reticulocyte production, decreasing the percentage of young red cells that may have greater PK activity. Various investigations have shown inconsistent effects of hydroxyurea on red cell metabolic enzymes, influenced by duration, dosage, and the patient's initial condition [14]. The elevated PK activity in splenectomized patients is credible, as splenectomy diminishes red cell destruction and extends red cell lifespan; older red cells may retain greater PK activity or enable the accumulation of cells with higher activity than would persist in a non-splenectomized condition [5, 15].

The correlation between elevated PK activity and more severe anemia (Hb<9 g/dL) alongside an increased reticulocyte percentage ($\geq 10\%$) aligns with the principle of compensatory erythropoiesis: when haemoglobin levels are diminished, the bone marrow enhances reticulocyte production; reticulocytes, being immature red blood cells, typically exhibit heightened metabolic enzyme activity, which may artificially elevate measured PK levels. High reticulocyte counts were associated with metabolic resistance to hemolysis [16], which is consistent with results from other populations. Conversely, unlike many findings [17, 18], transfusion frequency in this research did not correlate with PK activity. Transfused red blood cells may dilute the patient's endogenous erythrocytes, obscuring enzyme deficits, or the limited variability in transfusion exposure within this sample may have restricted the identification of an effect.

This research was limited by its modest sample size and single-center methodology, potentially impacting generalisability. Moreover, dependence on cross-sectional measures limits the capacity to determine causal links between PK activity and clinical outcomes.

■ CONCLUSION

PK deficit is present in a non-trivial proportion of patients with SCD, especially HbSS, correlates with recognised indicators of disease severity, and is influenced by splenic status and therapy. These observations indicate that PK activity measurement may function as an additional biomarker in SCD evaluations, aiding in the stratification of patients for risk or in monitoring therapeutic responses. Regular evaluation of pyruvate kinase activity in individuals with sickle cell disease may assist in identifying those at increased risk of severe anemia and associated consequences. Extensive multicenter and longterm research are required to verify these results and investigate treatment implications.

■ REFERENCES

1. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1561–1573.
2. Rab MAE, van Oirschot BA, Bos J, et al. Rapid and reproducible characterization of sickling during automated deoxygenation in sickle cell disease patients. *Am J Hematol*. 2019; 94(5):575–584.
3. Grace RF, Zanella A, Neufeld EJ, et al. Erythrocyte pyruvate kinase deficiency: 2015 status report. *Am J Hematol*. 2015;90(9):825–830.
4. Grace RF, Mark Layton D, Barcellini W. How we manage patients with pyruvate kinase deficiency. *Br J Haematol*. 2019;184(5):721–734.
5. Koralkova P, van Solinge WW, van Wijk R. Rare hereditary red blood cell enzymopathies associated with hemolytic anemia - pathophysiology, clinical aspects, and laboratory diagnosis. *Int J Lab Hematol*. 2014;36(3):388–97.
6. Bianchi P, Fermo E, Glader B, et al; with the endorsement of EuroBloodNet, the European Reference Network in Rare Hematological Diseases. Addressing the diagnostic gaps in pyruvate kinase deficiency: Consensus recommendations on the diagnosis of pyruvate kinase deficiency. *Am J Hematol*. 2019;94(1):149–161.
7. Gallagher PG. Disorders of erythrocyte hydration. *Blood*. 2017;130(25):2699–2708.
8. Weiss E, Cytak UM, Rees DC, et al. Deoxygenation-induced and Ca(2+) dependent phosphatidylserine externalisation in red blood cells from normal individuals and sickle cell patients. *Cell Calcium*. 2012;51(1):51–6.

9. Soupene E, Kuypers FA. Identification of an erythroid ATP-dependent aminophospholipid transporter. *Br J Haematol*. 2006;133(4):436–8.
10. Inusa BPD, Hsu LL, Kohli N, et al. Sickie Cell Disease-Genetics, Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatment. *Int J Neonatal Screen*. 2019 May 7;5(2):20.
11. Traets MJM, Bos JF, van der Veen S, et al. Pyruvate Kinase Function Correlates With Red Blood Cell Properties and Clinical Manifestations in Sickie Cell Disease. *Am J Hematol*. 2025 May;100(5):785–796. doi: 10.1002/ajh.27644. Epub 2025 Feb 21. Erratum in: *Am J Hematol*. 2025 Aug;100(8):1471.
12. Grace RF, Glader B. Red Blood Cell Enzyme Disorders. *Pediatr Clin North Am*. 2018 Jun;65(3):579–595.
13. Rab MAE, Bos J, van Oirschot BA, et al. Decreased activity and stability of pyruvate kinase in sickie cell disease: a novel target for mitapivat therapy. *Blood*. 2021;137(21):2997–3001.
14. Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. Sickie cell disease. *Lancet*. 2017 Jul 15;390(10091):311–323.
15. Kasar M, Boğa C, Yeral M, et al. Clinical significance of circulating blood and endothelial cell microparticles in sickie-cell disease. *J Thromb Thrombolysis*. 2014;38(2):167–75.
16. Brousse V, Makani J, Rees DC. Management of sickie cell disease in the community. *BMJ*. 2014 Mar 10;348:g1765.
17. Roberson RS, Bennett-Guerrero E. Impact of red blood cell transfusion on global and regional measures of oxygenation. *Mt Sinai J Med*. 2012 Jan-Feb;79(1):66–74.
18. Enegele OA, Anjum F. Pyruvate Kinase Deficiency. [Updated 2023 Apr 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560581/>



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.12.2.007>



Иванова Д.Д.^{1,2}✉, Барях Е.А.¹⁻³, Мисюрин Е.Н.^{1,2}, Савосина Н.А.¹, Толстых Т.Н.^{1,2}, Чуднова Т.С.^{1,2}, Журавлева Ю.А.¹, Лебедев Д.В.¹, Кочнева О.Л.^{1,2}, Мингалимов М.А.^{1,2}, Шимановская Л.Т.¹, Зотина Е.Н.^{1,2}, Степошина Д.Д.², Коршунова М.А.², Саракеева З.Т.¹, Поляков Д.С.¹, Макешова А.Б.^{1,2}

¹ Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Оптимизация терапии первой линии у пациентов с распространенными стадиями классической лимфомы Ходжкина: эффективность и токсичность протоколов N-AVD в сравнении с eBEACOPP в рамках одноцентрового нерандомизированного проспективного клинического исследования по типу случай – контроль. Первые результаты

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн – Иванова Д.Д., Барях Е.А.; сбор и обработка данных – все авторы; предоставление материалов исследования – все авторы; анализ и интерпретация данных – Иванова Д.Д., Барях Е.А.; подготовка рукописи – Иванова Д.Д., Барях Е.А.; окончательное одобрение рукописи – все авторы.

Подана: 24.02.2026

Принята: 15.05.2026

Контакты: doc.ivanovadd@gmail.com

Резюме

Цель. Оценить эффективность и токсичность протокола N-AVD в сравнении с eBEACOPP у пациентов с впервые диагностированной классической лимфомой Ходжкина (кЛХ) с распространенными стадиями заболевания.

Материалы и методы. С января 2024 по декабрь 2025 г. в проспективное исследование включено 48 пациентов, получивших терапию по протоколу N-AVD и 32 – eBEACOPP.

Медиана возраста в группе N-AVD составила 34 года (диапазон 18–60), мужчин – 25 (52%), женщин – 23 (48%); в группе eBEACOPP – 36 лет (диапазон 18–59), мужчин – 14 (44%), женщин – 18 (56%). Распространенные стадии заболевания наблюдались в 56% случаев (n=27) в группе N-AVD, в 81% (n=26) – eBEACOPP. Результаты оценены у 31 пациента, который завершил лечение по протоколу N-AVD, и 25 пациентов – eBEACOPP.

Результаты. Полный метаболический ответ (ПМО) достигнут у 97% пациентов (n=30), частичный метаболический ответ (ЧМО) – у 3% (n=1), получивших N-AVD, у 23 пациентов (92%), получивших eBEACOPP, достигнут ПМО, у 2 пациентов (8%) констатировано прогрессирование заболевания.

При медиане наблюдения 12 месяцев 1-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) в группе N-AVD составила 100%, eBEACOPP – 86,8%, 1-летняя общая выживаемость (ОВ) в группе N-AVD – 100%, eBEACOPP – 96,7%. Непосредственная токсичность оценивалась в зависимости от числа циклов и была значимо выше в группе eBEACOPP. Наиболее часто отмечалась гематологическая токсичность III–IV степени в группе eBEACOPP: лейкопения – 100%, анемия – 12%, тромбоцитопения – 5,8%. Осложнения лечения, которые привели к смене терапии в группе eBEACOPP, наблюдались в 15% случаев (n=4).

Заключение. В настоящем исследовании продемонстрированы высокая эффективность и приемлемая токсичность протокола N-AVD по сравнению с eBEACOPP у пациентов с распространенными стадиями заболевания кЛХ, что может быть внедрено в реальную клиническую практику.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, ниволумаб, PD-1, иммунотерапия

Ivanova D.^{1,2}✉, Baryakh E.^{1–3}, Misyurina E.^{1,2}, Savosina N.¹, Tolstykh T.^{1,2}, Chudnova T.^{1,2}, Zhuravleva Yu.¹, Lebedev D.¹, Kochneva O.^{1,2}, Mingalimov M.^{1,2}, Shimanovskaya L.¹, Zotina E.^{1,2}, Steposhina D.², Korshunova M.², Sarakaeva Z.¹, Polyakov D.¹, Makeshova A.^{1,2}

¹ Moscow Clinical Research Center Hospital 52 of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Optimization of First-Line Therapy in Patients with Advanced Stages of Classical Hodgkin's Lymphoma: Efficacy and Toxicity of N-AVD Protocols Compared with eBEACOPP in a Single-Center, Non-Randomized Prospective Case Control Clinical Trial. First Results

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contributions: concept and design – Ivanova D., Baryakh E.; data collection and processing – all authors; provision of research materials – all authors; data analysis and interpretation – Ivanova D., Baryakh E.; preparation of the manuscript – Ivanova D., Baryakh E.; final approval of the manuscript – all authors.

Submitted: 24.02.2026

Accepted: 15.05.2026

Contacts: doc.ivanovadd@gmail.com

Abstract

Purpose. To evaluate the efficacy and toxicity of the N-AVD protocol in comparison with eBEACOPP in patients with newly diagnosed classical Hodgkin's lymphoma (cHL) with advanced stages of the disease.

Materials and methods. From January 2024 to December 2025, the prospective study included 48 patients who received therapy according to the N-AVD and 32 – eBEACOPP protocols.



The median age in the N-AVD group was 34 years (range 18–60), men – 25 (52%), women – 23 (48%); in the eBEACOPP group – 36 years (range 18–59), men – 14 (44%), women – 18 (56%). Advanced stages of the disease were observed in 56% of cases (n=27) in the N-AVD group, and in 81% (n=26) – eBEACOPP. The results were evaluated in 31 patients who completed treatment using the N-AVD protocol and 25 patients with eBEACOPP.

Results. Complete metabolic response (PMR) was achieved in 97% of patients (n=30), partial metabolic response (PMR) – in 3% (n=1) who received N-AVD, in 23 patients (92%) who received eBEACOPP, achieved PMR, in 2 patients (8%) it was stated progression of the disease.

With a median follow-up of 12 months, the 1-year progression-free survival (PFS) in the N-AVD group was 100%, eBEACOPP was 86.8%, and the 1-year overall survival (S) in the N-AVD group was 100%, and eBEACOPP was 96.7%. The immediate toxicity was assessed depending on the number of cycles and was significantly higher in the eBEACOPP group. Grade III–IV hematological toxicity was most often observed in the eBEACOPP group: leukopenia – 100%, anemia – 12%, thrombocytopenia – 5.8%. Treatment complications that led to a change of therapy in the eBEACOPP group were observed in 15% of cases (n=4).

Conclusion. The present study demonstrates the high efficacy and acceptable toxicity of the N-AVD protocol compared with eBEACOPP in patients with advanced stages of cHL disease, which can be implemented in real clinical practice.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, nivolumab, PD-1, immunotherapy

■ ВВЕДЕНИЕ

Классическая лимфома Ходжкина является одной из самых частых злокачественных опухолей у молодых пациентов, пик заболеваемости приходится на 15–35 лет [1, 2]. За последние десятилетия ЛХ стала высококурабельным заболеванием у пациентов не только с локальными, но и с распространенными стадиями [3]. Благодаря применению химиолучевой терапии удалось улучшить результаты терапии первой линии и излечить более 80% пациентов [4].

В РФ для лечения впервые диагностированной КЛХ используют протоколы ABVD с последующей консолидирующей лучевой терапией, BV-AVD (для локальных стадий благоприятный прогноз, а также пожилых пациентов) и eBEACOPP, BEACOPP-14/ EACODD-14 (для распространенных стадий) [5].

В нескольких рандомизированных исследованиях протокол eBEACOPP, разработанный немецкой группой по изучению лимфомы Ходжкина, продемонстрировал более высокую эффективность у пациентов с распространенными стадиями заболевания по сравнению с ABVD, обеспечив излечение большинства пациентов [4]. По данным исследования GHSG HD9, продемонстрировано преимущество eBEACOPP перед ABVD, 10-летняя безрецидивная выживаемость составила 82 и 64%, ОВ 86 и 75% соответственно. Эти результаты поставили под сомнение эффективность ABVD в качестве стандарта лечения пациентов с распространенными стадиями заболевания [4, 6].

В то же время применение интенсивных схем лечения сопряжено с риском развития гематологической токсичности и тяжелых инфекционных осложнений. По данным рандомизированных исследований, на фоне терапии eBEACOPP частота развития лейкопении III–IV ст. наблюдается в 91%, анемии III–IV ст. – 28%, тромбоцитопении III–IV ст. – 70%, инфекций III–IV ст. – 22% [7, 8].

Развивающиеся осложнения нередко приводят к увеличению интервалов между курсами химиотерапии, вынужденной дезэскалации или полному прекращению лечения, тем самым снижая эффективность.

Помимо высокой гематологической токсичности и фебрильной нейтропении, серьезной проблемой при лечении пациентов с распространенными стадиями ЛХ является легочная токсичность, связанная с химиотерапией, включающей блеомицин [9]. Смертность от блеомицин-ассоциированного пневмонита достигает 4,2 и 24% у пациентов с развившимся легочным синдромом [9–11].

Кроме того, при проведении интенсивного лечения риск развития вторичных злокачественных новообразований составляет 6%, из которых половина случаев приходится на острые миелоидные лейкозы [12, 13]. Применение антрациклинов может также вызывать дозозависимую кардиотоксичность и рак молочной железы, который увеличивается в 1,5 раза при кумулятивной дозе доксорубицина >200 мг/м² [14].

Гонадотоксичность является одним из частых поздних осложнений, значительно ухудшающих качество жизни пациентов [15, 16]. Нарушение репродуктивной функции при проведении BEACOPP-подобных режимов наблюдается как у мужчин, так и у женщин, в связи с чем оправдано выполнение криоконсервации сперматозоидов и яйцеклеток перед инициацией терапии [15, 16]. Сложности при проведении заготовки биологического материала часто связаны с ограниченным временем перед началом противоопухолевого лечения и выраженной опухолевой интоксикацией.

Ключевой проблемой современной терапии лимфомы Ходжкина является сохранение баланса между высокой результативностью и низкой токсичностью.

Стоит отметить, что эффективность лечения пациентов в научно-исследовательских центрах, а также в рамках клинических исследований, проводящих терапию со строгим соблюдением схем и режимов противоопухолевых протоколов, выше, чем в условиях реальной клинической практики [17, 18].

Кроме того, неселектированная популяция пациентов с ЛХ более гетерогенна в отношении возраста, общесоматического статуса, коморбидности и органных дисфункций, чем в рандомизированных исследованиях, где имеются строгие критерии включения и исключения [17, 19].

Включение моноклонального антитела анти-CD-30 – брентуксимаба ведотина (БВ) позволило достичь успехов в терапии первой линии кЛХ и значительно улучшило прогноз заболевания [20, 21].

В России БВ был зарегистрирован в 2016 г. для терапии рецидивирующего/рефрактерного течения кЛХ.

Применение БВ у пациентов с р/р кЛХ открыло перспективы для его применения в терапии первой линии. В рандомизированном исследовании III фазы ECHELON-1 была продемонстрирована высокая эффективность и приемлемая токсичность протокола BV-AVD перед ABVD, 7-летняя ВБП составила 82,3% (95% ДИ 79,1–85,0) против 74,5% (95% ДИ 70,8–77,7; ОР 0,68 (95% ДИ 0,53–0,86); p = 0,001). 7-летняя ОВ составила



93,5% (95% ДИ 91,1–95,2) с BV+AVD и 88,8% (95% ДИ 85,8–91,1) с ABVD. Частота развития фебрильной нейтропении в группе BV-AVD наблюдалась в 28% случаев (4% ≥ 3 -й степени) и 20% случаев (1% ≥ 3 -й степени) – ABVD [21]. Вторичные злокачественные новообразования были зарегистрированы у 5% пациентов с BV+AVD и 6% пациентов с ABVD.

Таким образом, комбинация BV с AVD показала преимущество над ABVD как в выживаемости без прогрессирования, так и в общей выживаемости, в связи с чем применение схемы ABVD для распространенных стадий КЛХ нецелесообразно.

Введение в клиническую практику ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ) позволило совершить революцию в лечении КЛХ.

Одними из наиболее изученных противоопухолевых агентов являются ниволумаб и пембролизумаб, которые воздействуют на рецепторы PD-1 (programmed cell death protein 1). Белок запрограммированной клеточной гибели-1 (programmed cell death protein 1 – PD-1) – мембранный рецептор, экспрессируется на поверхности уже активированных Т-лимфоцитов и осуществляет регуляцию иммунного ответа на эффекторной стадии. PD-1 имеет лиганды программируемой клеточной гибели PD-L1 (programmed cell death ligand 1) и PD-L2 (programmed cell death ligand 2), которые могут находиться на поверхности как АПК, так и опухолевых клеток [22, 23]. Экспрессия PD-1 возрастает вместе со связыванием и активацией Т-клеточного рецептора (T-cell receptor – TCR). ИКТ блокируют сигнальные пути PD-1/PD-L1, предотвращая ингибирование Т-клеток, тем самым приводя к реализации противоопухолевого иммунного ответа [23].

Эффективность ИКТ была впервые продемонстрирована в исследованиях II фазы CheckMate 205 (ниволумаб) [24] и KEYNOTE-087 (пембролизумаб) [25], в которые были включены пациенты с р/р КЛХ.

В настоящее время ИКТ широко применяются не только в лечении рефрактерной/рецидивирующей КЛХ, но и в терапии первой линии.

Так, в международном рандомизированном исследовании SWOG S1826 доказана эффективность и безопасность протокола N-AVD в сравнении с BV-AVD [26]. В настоящее время данные о применении ингибиторов иммунных контрольных точек при инициации терапии КЛХ в РФ ограничены.

В связи с вышеизложенным представляется актуальным проведение сравнительного анализа результатов лечения и оценки токсичности протоколов N-AVD и eVEACOPP в российской популяции пациентов.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В одноцентровое проспективное исследование включены данные 48 пациентов с впервые диагностированной КЛХ, получивших терапию по протоколу N-AVD, и 32 – eVEACOPP в период с января 2024 по декабрь 2025 г. в отделении гематологии и химиотерапии ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ».

Критериями включения в исследование являлись: возраст ≥ 18 –60 лет, впервые верифицированная КЛХ, отсутствие ранее проведенной химиолучевой терапии, распространенные стадии заболевания в соответствии с критериями GHSg (III–IV по Ann Arbor, IIb группа неблагоприятного прогноза), функциональный статус по шкале Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG) 0–4. Все пациенты до начала инициальной терапии подписали

информированное добровольное согласие. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ» № 4/25 от 31.01.2024. Протокол N-AVD включал в себя: ниволумаб 3 мг/кг массы тела (максимальная доза не более 240 мг), доксорубицин 25 мг/м², винбластин 6 мг/м², дакарбазин 375 мг/м² в 1-й и 15-й дни 28-дневного цикла, суммарно 6 курсов. Пациенты в группе eBEACOPP получили стандартные дозы химиопрепаратов: циклофосфамид 1250 мг/м² в день 1, доксорубицин 35 мг/м² в день 1, этопозид 200 мг/м² в дни 1–3, дакарбазин 250 мг/м² в дни 1–2, блеомицин 10 мг/м² в день 8, винкристин 1,4 мг/м² в день 8, преднизолон 40 мг/м² в дни 1–14, суммарно 6 курсов 21-дневного цикла. Лучевая терапия после завершения 6 циклов в обеих группах проводилась на резидуальные опухолевые массы >3 см, суммарная очаговая доза (СОД) составляла 30 Гр.

Первичной конечной точкой исследования являлась токсичность, связанная с терапией в соответствии с NCI CTCAE v. 5, вторичными конечными точками – общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования.

Для оценки эффективности терапии после 2 курсов N-AVD выполнялась КТ, в дальнейшем после 4 и 6 циклов – ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой. Оценку ответа выполняли с использованием критериев LYRIC (Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria). Ответ на терапию в группе eBEACOPP оценивался по результатам ПЭТ/КТ после 2, 4, 6 курсов. Тип и степень токсичности проводимой терапии регистрировали в соответствии с NCI CTCAE v. 5.

Статистический анализ выполнен с применением программного обеспечения для обработки данных Python 3.11. Для построения кривой ВБП использовался метод Каплана – Майера. Для расчета ВБП продолжительность жизни пациентов определяли как время от даты начала терапии до прогрессирования, развития рецидива или летальности по любой причине. ОВ рассчитывали как время от начала терапии до смерти от любой причины и цензурировали датой последнего контакта с пациентом.

Анализ полученных результатов исследования выполнен по состоянию на 23.12.2025.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана возраста в группе N-AVD составила 34 года (диапазон 18–60), мужчин 25 (52%), женщин 23 (48%); в группе eBEACOPP – 36 лет (диапазон 18–59), мужчин 14 (44%), женщин 18 (56%). У подавляющего большинства пациентов был диагностирован вариант нодулярного склероза ЛХ, в группе N-AVD – 94% (n=45), в группе eBEACOPP – 97% (n=31). Распространенные стадии заболевания наблюдались в 56% случаев (n=27) в группе N-AVD, в 81% (n=26) – eBEACOPP. В 27% случаев (n=13) отмечалась большая опухолевая масса в группе N-AVD, 28% (n=9) – eBEACOPP.

В соответствии с международным прогностическим индексом для распространенных стадий кЛХ (IPS, индекс Hasenclever) низкий риск (0–3 балла) зарегистрирован у 17 (63%) пациентов, высокий (4–7 баллов) – у 10 (37%) в группе N-AVD; низкий риск (0–3 балла) зарегистрирован у 21 (81 %) пациента, высокий (4–7 баллов) – у 5 (19%) в группе eBEACOPP.

Характеристики пациентов представлены в табл. 1.



Таблица 1
Исходные характеристики пациентов, получивших противоопухолевую терапию по программе N-AVD и eBEACOPP

Table 1
Initial characteristics of patients who received antitumor therapy under the N-AVD and eBEACOPP program

Основные характеристики	N-AVD n=48 (%)	eBEACOPP n=32 (%)	p-значение
Медиана возраста (диапазон), лет	34 (18–60)	36 (18–59)	0,536
Женщины, n (%)	23 (48%)	18 (56%)	0,503
Мужчины, n (%)	25 (52%)	14 (44%)	0,503
Bulky disease ≥10 см, n (%)	13 (27%)	9 (28%)	1,0
Статус по шкале ECOG, n (%): 0–1 балл ≥2 баллов	36 (75%) 12 (25%)	24 (75%) 8 (25%)	0,459 0,459
Гистохимический вариант классической лимфомы Ходжкина, n (%): NS I–II смешанно-клеточный с лимфоидным истощением	45 (94%) 2 (4%) 1 (2%)	31 (97%) 0 1 (3%)	1,0 1,0 1,0
Стадия по Ann Arbor, n (%): IIB – неблагоприятный прогноз III IV	21 (44%) 8 (17%) 19 (39%)	6 (19%) 11 (34%) 15 (47%)	0,651 0,888 0,927
В-симптомы, n (%)	38 (79%)	22 (69%)	1,0
Международный прогностический индекс, n (%): 0–3 4–7	17 (63%) 10 (37%)	21 (81%) 5 (19%)	0,187 1,0

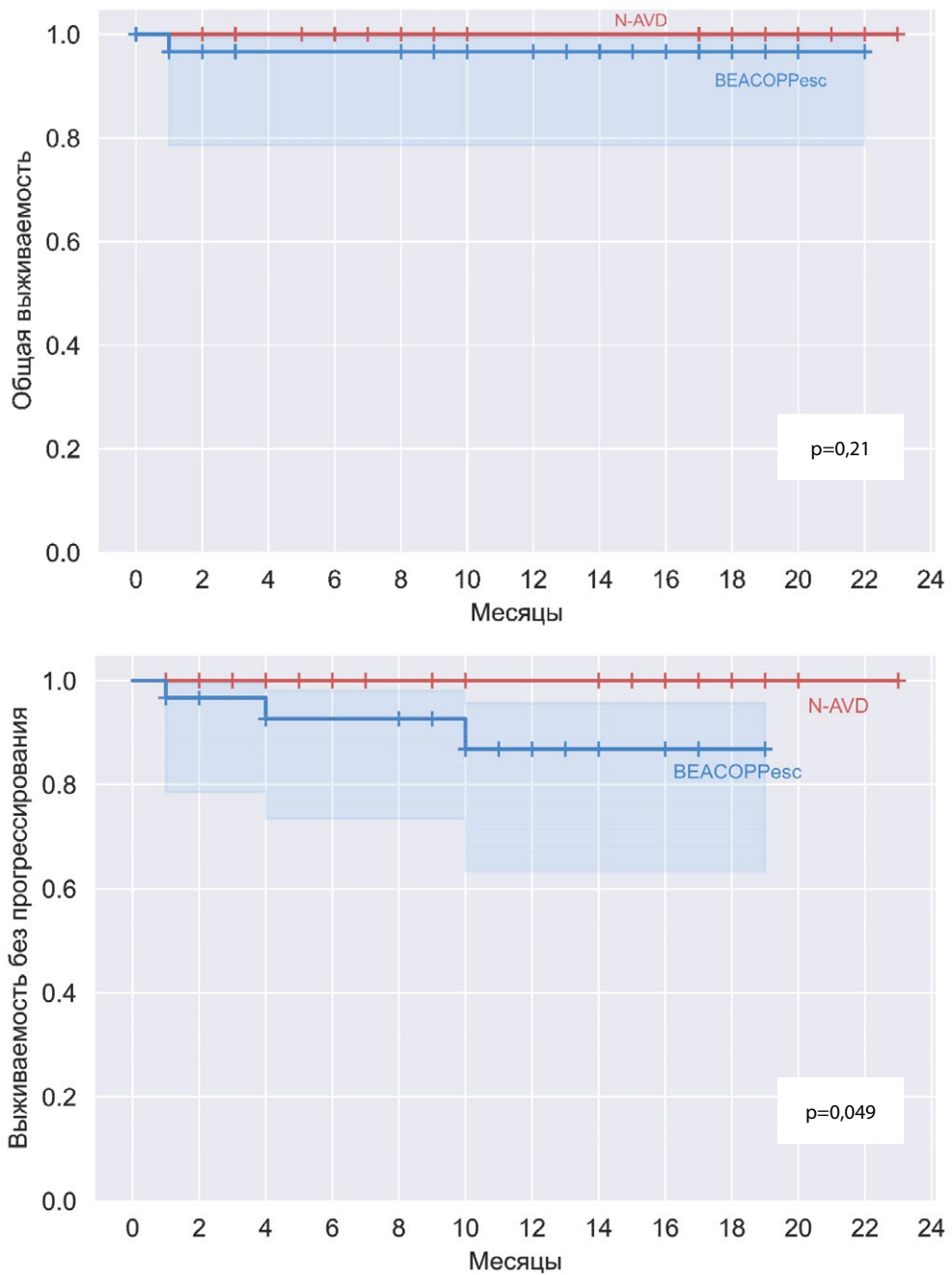
Полный метаболический ответ (ПМО) достигнут у 97% пациентов (n=30), частичный метаболический ответ (ЧМО) – у 3% (n=1), получивших N-AVD, у 23 пациентов (92%) – eBEACOPP, у 2 пациентов (8%) констатировано прогрессирование заболевания.

Эффективность терапии

Все пациенты, получившие не менее 1 цикла, были включены в анализ безопасности и эффективности терапии.

При оценке эффективности протокола N-AVD среди пациентов, завершивших лечение (n=31), ПМО достигнут у 97% (n=30), в 1 случае – ЧМО. Одному пациенту с сохраняющейся метаболической активностью в селезенке после 6 циклов N-AVD выполнена диагностическая спленэктомия. Специфическое поражение не выявлено. В группе eBEACOPP 25 пациентов завершили лечение. ПМО достигнут у 23 пациентов (92%), у 2 пациентов (8%) констатировано прогрессирование заболевания. Лучевая терапия в группе eBEACOPP проведена 12 пациентам (48%); в группе N-AVD – 5 пациентам (16%).

В целях гонадопротекции до начала терапии выполнена криоконсервация яйцеклеток/сперматозоидов: n=20 (45%) – N-AVD; n=29 (45%) – eBEACOPP.



Общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) пациентов с классической лимфомой Ходжкина, получивших противоопухолевую терапию по программе N-AVD и eBEACOPP
Overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) of patients with classical Hodgkin's lymphoma who received antitumor therapy under the N-AVD and eBEACOPP program



При медиане наблюдения 12 месяцев 1-летняя ВБП в группе N-AVD составила 100% (95% ДИ 100%, 100%), eBEACOPP – 86,8% (95% ДИ 63,4–95,7%) ($p=0,0494$), 1-летняя общая выживаемость (ОВ) в группе N-AVD – 100%, eBEACOPP – 96,7% ($p=0,211$) (см. рисунок).

Анализ безопасности

Анализ гематологической (табл. 2) и негематологической токсичности (табл. 3) проводили после каждого цикла. Среди пациентов, получивших N-AVD, гематологическая токсичность (нейтропения III–IV ст.) развивалась в 14% случаев по сравнению со 100% при терапии eBEACOPP ($p<0,001$). Всем пациентам, получившим eBEACOPP, потребовалось назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). Препараты Г-КСФ на разных этапах лечения назначались 11 (23%) пациентам в группе N-AVD. Анемия III–IV степени была зарегистрирована в группе eBEACOPP в 10% случаев, тромбоцитопения III–IV ст. – в 9% случаев. Случаев анемии и тромбоцитопении III–IV ст. в группе N-AVD не наблюдалось ($p<0,001$).

Негематологическая токсичность в виде фебрильной нейтропении была статистически значимо выше в группе пациентов, получивших eBEACOPP, по сравнению с N-AVD: 19 эпизодов (12%) против 1 ($p=0,001$). Пневмония, потребовавшая назначения антибактериальной терапии, зарегистрирована в группе N-AVD в 2% случаев ($n=2$), 6% – eBEACOPP ($n=7$). Токсический гепатит I–II степени в группе eBEACOPP развился у 11 (37%) пациентов и был купирован гепатопротекторной терапией.

Таблица 2
Гематологическая токсичность противоопухолевых программ N-AVD и eBEACOPP в зависимости от количества циклов
Table 2
Hematological toxicity of N-AVD and eBEACOPP anticancer programs depending on the number of cycles

Тип и степень тяжести по CTCAE	Противоопухолевая программа		p-значение
	N-AVD	eBEACOPP	
Количество циклов, n	265	157	
Нейтропения III–IV степени, n (%)	67 (14)	157 (100)	<0,001
Анемия III–IV степени, n (%)	0	21 (10)	<0,001
Тромбоцитопения III–IV степени, n (%)	0	12 (9)	<0,001

Таблица 3
Негематологическая токсичность противоопухолевых программ N-AVD и eBEACOPP в зависимости от количества циклов
Table 3
Non-hematological toxicity of N-AVD and eBEACOPP anticancer programs depending on the number of cycles

Тип и степень тяжести по CTCAE	Противоопухолевая программа		p-значение
	N-AVD	eBEACOPP	
Гепатотоксичность любой степени, n (%)	25 (15)	27 (11)	0,020
Пневмония III степени, n (%)	2 (2)	7 (6)	0,029
Колит III степени, n (%)	1 (1)	2 (2)	0,646
Фебрильная нейтропения III–IV степени, n (%)	1 (1)	19 (12)	<0,001

Следует отметить 3 случая развития тяжелых инфекционных осложнений в группе eBEACOPP (кломидиальный колит, инфекция мягких тканей), в связи с чем проведена деэскалация протокола до ABVD. У 1 пациентки 42 лет на 10-е сутки 2-го цикла eBEACOPP развилась острая кардиотоксичность и полиорганная недостаточность, повлекшие за собой перевод в отделение реанимации и последующую деэскалацию терапии до BV-AVD. У второй пациентки 40 лет на 10-е сутки 6-го курса eBEACOPP развился острый инфаркт миокарда.

Через 10 месяцев после завершения лечения у пациента 32 лет, который получил комбинированную химиолучевую терапию из группы eBEACOPP, был выявлен В-острый лимфобластный лейкоз, рефрактерный к проводимой терапии, и при повторном иммунофенотипировании верифицированный как острый бифенотипический лейкоз.

Также у 1 пациентки 40 лет в группе eBEACOPP констатирован летальный исход на 10-е сутки 3-го цикла от фульминантного течения сепсиса. На момент смерти у пациентки был достигнут ПМО после 2 циклов. Возможным отягчающим фактором явился имеющийся у пациентки компенсированный цирроз печени неясной этиологии.

Среди иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ) в группе N-AVD наблюдались гипотиреоз II ст. – 5% (n=2), колит – 2% (n=1) и токсический гепатит II ст. – 8% (n=4).

У мужчины 53 лет после 5-го цикла N-AVD при выполнении контрольного анализа крови диагностирован манифестный гипотиреоз (повышение ТТГ до 73,09 мМЕ/мл, снижение Т4 св. <3,86), клинически незначимый. Второй случай развития гипотиреоза зарегистрирован у женщины 34 лет в процессе 4-го цикла N-AVD (повышение ТТГ до 70,28 мМЕ/мл, снижение Т4 св. <3,86). Обоим пациентам потребовалась заместительная гормональная терапия левотироксином натрия.

Клинически незначимый гипотиреоз был выявлен благодаря мониторингу гормонов щитовидной железы (ТТГ, Т3, Т4) перед каждым введением ниволумаба.

Еще одним иоНЯ был колит IV ст. у мужчины 32 лет, который развился в процессе 5-го цикла N-AVD. У пациента наблюдалось снижение массы тела более чем на 10% (вес в дебюте заболевания 120 кг, в процессе всех циклов снижение до 100 кг). Осложнение купировано отменой введения ниволумаба и назначением глюкокортикоидов (преднизолон 1 мг/кг). Шестой цикл терапии проведен по протоколу AVD.

Признаки гепатотоксичности с бессимптомным повышением активности аминотрансфераз II степени тяжести были купированы назначением стандартной гепатопротективной терапии и только в 1 случае послужили причиной увеличения междукурсового интервала на 4 дня после 5-го цикла.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время программы терапии, разработанные для распространенных стадий КЛХ, позволяют добиться полных ремиссий у 80% пациентов [4, 27, 28]. В случае развития первичной рефрактерности или рецидива заболевания требуется проведение высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. При этом стойкой ремиссии удается достичь лишь у 40–50% пациентов [29–31]. Таким образом, на этапе инициации терапии



требуется тщательный выбор протокола лечения с точки зрения не только ее высокой эффективности, но и безопасности без снижения качества жизни пациентов [32].

Несмотря на низкую токсичность, применение схемы ABVD для распространенных стадий не показало свое преимущество перед интенсивными программами химиотерапии [33].

До недавнего времени eBEACOPP являлся золотым стандартом лечения и обеспечивал лучшие показатели ВБП. Эти данные подтверждены в проведенном метаанализе рандомизированных исследований, где было продемонстрировано преимущество eBEACOPP в сравнении с ABVD, 5-летняя ВБП 95 против 88% соответственно [33].

В то же время токсичность при применении интенсивных схем лечения сокращает продолжительность и качество жизни пациентов [7]. В связи с этим приоритетной задачей на сегодняшний день является сохранение высокой эффективности и минимальной ранней и поздней токсичности.

С поиском новых стратегий лечения кЛХ немецкой группой по изучению ЛХ было инициировано ПЭТ-2 адаптированное рандомизированное исследование III фазы HD21 для пациентов с распространенными стадиями заболевания. Дизайн исследования включал рандомизацию: 4 или 6 циклов eBEACOPP (n=749) или BrECADD (n=751) и консолидирующая лучевая терапия в зависимости от результатов ПЭТ-2 [34]. По результатам исследования 4-летняя ВБП у пациентов, получавших лечение по протоколу BrECADD, составила 94,3% (95% ДИ 92,6–96,1), тогда как в группе eBEACOPP – 90,9% (88,7–93,1; ОР 0,66 (95% ДИ 0,45–0,97); p=0,035). 4-летняя ОВ составила 98,6% (95% ДИ 97,7–99,5) в группе BrECADD и 98,2% (97,2–99,3) – eBEACOPP. В группе BrECADD токсичность 3–4-й степени была статистически значимо ниже (42 против 59% с BEACOPP; p<0,0001). Также зависимость от гемотрансфузий (8 против 22% трансфузии эритроцитарной взвеси, 6 против 13% трансфузии тромбоконцентрата) и частота развития сенсорной полинейропатии (38 против 49%) были ниже в группе BrECADD, чем при eBEACOPP. Как и в большинстве современных исследований, проведен анализ фертильности у мужчин и у женщин. Уровень фолликулоestimлирующего гормона (ФСГ) после завершения терапии у мужчин и женщин в группе BrECADD был нормальным по сравнению с аномальными средними уровнями ФСГ в группе eBEACOPP. В связи с положительным результатом ПЭТ-консолидирующая лучевая терапия была проведена 112 пациентам (15%) в группе eBEACOPP и 104 пациентам (14%) – BrECADD.

Результаты данного исследования свидетельствуют, что протокол BrECADD может быть альтернативой eBEACOPP в терапии распространенных стадий у молодых пациентов.

Однако стоит отметить, что данная схема лечения применима только для соматически сохранных пациентов и практически нереализуема в условиях городского здравоохранения ввиду ее высокой стоимости, не покрываемой существующими тарифами МЭС в рамках ОМС и ВМП2, онкология.

Гиперэкспрессия лиганда PD-L1 на поверхности клеток Березовского – Рид-Штернбрга вызывала большой интерес и открыла новые возможности в терапии ЛХ с использованием ИКТ [35]. Иммунотерапевтическая стратегия лечения с включением ингибиторов PD-1 является безопасной и приводит к стойким и длительным ремиссиям заболевания [24–26]. Так, в рандомизированном исследовании III фазы SWOG

S1826 было продемонстрировано преимущество N-AVD перед BV-AVD в отношении эффективности и безопасности [26]. Дизайн исследования включал рандомизацию: 6 циклов N-AVD (n=496) и 6 циклов BV-AVD (n=498). При медиане наблюдения 3,1 года 3-летняя ВБП в возрасте 18–60 лет составила 91% в группе N-AVD против 85% – BV-AVD (ОР 0,61; 95% ДИ 0,38–0,96, $p<0,0001$). В подгрупповом анализе у пациентов с III–IV ст. 3-летняя ВБП в группе N-AVD составила 93 и 89%, в группе BV-AVD – 86 и 80% (ОР 0,55; 95% ДИ 0,36–0,83). Кроме того, пациенты с высоким международным прогностическим индексом (МПИ) 4–7 баллов в группе N-AVD продемонстрировали лучшие показатели 3-летней ВБП – 87% против BV-AVD – 77% (ОР 0,57; 95% ДИ 0,33–0,97) соответственно. 3-летняя ОВ в группе BV-AVD составила 97%, в группе N-AVD – 98% (ОР 0,48; 95% ДИ 0,20–1,15, $p=0,092$). Бессобытийная выживаемость была выше в группе N-AVD при сравнении с BV-AVD (ОР 0,56; 95% ДИ 0,41–0,78, $p=0,0004$). В группе BV-AVD зарегистрировано 15 летальных исходов (6 – нежелательные явления), в то время как при терапии N-AVD – 8 (3 – от нежелательных явлений).

Среди пациентов, получивших N-AVD, нейтропения $\geq$ III степени развилась у 48% по сравнению с 26% при терапии BV-AVD. Однако всем пациентам, получившим BV-AVD, потребовалось назначение гранулоцитарного КСФ, в то время как в группе N-AVD – только в 56% случаев. Периферическая сенсорная нейропатия любой степени была статистически значимо выше в группе пациентов, получивших BV-AVD, по сравнению с N-AVD, 56 против 29% ($p=0,001$) соответственно. Нарушения функции щитовидной железы наблюдались чаще в группе N-AVD (гипотиреоз – 7%, гипертиреоз – 3%), чем после BV-AVD (гипотиреоз – 0,01%, гипертиреоз 0%). Лучевую терапию на метаболитически активные опухолевые массы в обеих группах получили 7 пациентов.

При сравнении N-AVD со стандартными протоколами химиотерапии необходимо учитывать не только эффективность, но и более безопасный профиль токсичности, позволяющий провести лечение в амбулаторных условиях с соблюдением доз и интервалов между циклами.

Особенностью протокола N-AVD является возможность его применения не только у молодых пациентов, но и у пациентов старшей возрастной группы с выраженной коморбидностью и тяжелым соматическим статусом. Реализация N-AVD в большинстве случаев проводится в условиях дневного стационара, тогда как схема eBEACOPP требует длительных инфузий противоопухолевых препаратов и госпитализаций в стационар в связи с развитием инфекционных осложнений на фоне нейтропении. Таким образом, при интенсификации терапии у пациентов трудоспособного возраста снижается качество жизни в связи с необходимостью частых и продолжительных госпитализаций, а также изменениями в их профессиональной и социальной деятельности.

Основываясь на данных рандомизированного исследования SWOG S1826 [26], нами был инициирован исследовательский протокол, предполагающий проведение 6 циклов N-AVD или 6 циклов eBEACOPP.

Данные проспективного исследования в российской когорте пациентов подтверждают высокую эффективность и приемлемый профиль токсичности терапии по протоколу N-AVD, что согласуется с результатами международных исследований.

В исследуемых нами группах выявлены значимые различия в ВПБ ($p=0,0494$).

Анализ безопасности продемонстрировал преимущество протокола N-AVD по сравнению с eBEACOPP.



Как известно, при применении ингибиторов иммунных контрольных точек развивается большой спектр иоНЯ, однако большинство из них не являются тяжелыми и не требуют отмены противоопухолевой терапии [24, 25]. Лабораторный мониторинг показателей общего и биохимического анализов крови, а также гормонов щитовидной железы (ТТГ, Т3, Т4) перед каждым введением ниволумаба позволил выявить иоНЯ уже до клинических проявлений и своевременно провести заместительную гормональную и симптоматическую терапию.

В настоящее время прямых сравнительных исследований N-AVD, eBEACOPP и BrECADD нет, что не позволяет ответить на вопрос: какая схема наиболее эффективна для пациентов с распространенными стадиями КЛХ?

В поисках ответа на этот вопрос Andrea Visentin и соавт. в июне 2025 г. опубликовали данные метаанализа и непрямого сравнения 3 ведущих протоколов терапии ЛХ, в котором было продемонстрировано преимущество BrECADD перед N-AVD и eBEACOPP, 3-летняя ВБП составила 94,5 против 90% ($p < 0,0001$) [36]. Следует учитывать, что это было достигнуто благодаря ПЭТ-адаптированному подходу и комбинации БВ с высокоинтенсивной схемой лечения. Существенной разницы в 3-летней ОБ в 3 протоколах не наблюдалось. При анализе безопасности было показано, что цитопения >3 -й степени и фебрильная нейтропения были выше в группе eBEACOPP и BrECADD, чем в N-AVD, 90 и 35%, 87 и 28%, 48 и 6% соответственно. Нейропатия >3 -й степени была выше в группе eBEACOPP, чем BrECADD и N-AVD ($p < 0,001$).

Вышеизложенное свидетельствует, что N-AVD и BrECADD занимают лидирующие позиции в терапии первой линии КЛХ для распространенных стадий. Стоит отметить, что более интенсивные протоколы (BrECADD, eBEACOPP, BEACOPP-14, EACODD-14) могут быть реализуемы только для молодых, соматически сохраненных пациентов. Тогда как схема N-AVD применима вне зависимости от возраста и имеющейся тяжелой сопутствующей патологии. Большой спектр иоНЯ, связанный с применением ИКТ, требует взвешенного подхода к выбору инициальной терапии. Кроме того, данные о долгосрочных результатах использования ингибиторов PD-1 в терапии первой линии КЛХ в реальной клинической практике отсутствуют.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Протокол N-AVD демонстрирует высокую эффективность, хорошую переносимость и возможность выполнения в полном объеме у всех пациентов с распространенными стадиями заболевания вне зависимости от соматического статуса. Для подтверждения полученных результатов и анализа отдаленных результатов лечения необходим более длительный период наблюдения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ward E., DeSantis C., Robbins A., Kohler B., Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.* 2014;64:83–103. doi: 10.3322/caac.21219
2. Gloeckler Ries L.A., Reichman M.E., Lewis D.R., Hankey B.F., Edwards B.K. Cancer survival and incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Oncologist.* 2003;8:541–552. doi: 10.1634/theoncologist.8-6-541
3. Rossi C., Casasnovas R.O. How to treat advanced Hodgkin lymphoma? *Curr Opin Oncol.* 2024 Sep 1;36(5):339–345. Epub 2024 Jun 25. PMID: 39007300. doi: 10.1097/CCO.0000000000001070
4. Engert A., Diehl V., Franklin J., et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol.* 2009;27(27):4548–54. doi: 10.1200/JCO.2008.19.8820
5. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Hodgkin's lymphoma in adults. 2024. (in Russian)

6. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 2003;348(24):2386–95. doi: 10.1056/NEJMoa022473
7. Skoetz N, Will A, Monsef I, Brillant C, Engert A, von Tresckow B. Comparison of first-line chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for people with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 May 25;(5):CD007941. PMID: 28541603; PMCID: PMC6481581. doi: 10.1002/14651858.CD007941.pub3
8. Engel C, Loeffler M, Schmitz S, Tesch H, Diehl V. Acute hematologic toxicity and practicability of dose-intensified BEACOPP chemotherapy for advanced stage Hodgkin's disease. German Hodgkin's Lymphoma Study Group (GHSG). *Ann Oncol*. 2000 Sep;11(9):1105–14. PMID: 11061603. doi: 10.1023/a:1008301225839
9. William G. Martin, Kay M. Ristow, Joseph P. Colgan, Thomas M. Habermann, Stephen M. Ansell. Bleomycin Pulmonary Toxicity Does Impact on Hodgkin's Disease Outcome. *Blood*. 2004;104(issue 11):1318. ISSN 0006-4971. doi: 10.1182/blood.V104.11.1318.1318
10. Haverkamp H, Böhl B, Eichenauer DA, Sasse S, Fuchs M, Borchmann P, Diehl V, Engert A, von Tresckow B. Impact of Bleomycin and Vincristine Dose Reductions in Patients With Advanced Hodgkin Lymphoma Treated With BEACOPP: An Analysis of the German Hodgkin Study Group HD12 and HD15 Trials. *J Clin Oncol*. 2015 Aug 1;33(22):2430–6. Epub 2015 Jun 22. PMID: 26101245. doi: 10.1200/JCO.2014.60.4264
11. Alaa Eldein Yahia, Abdullah Alsakaf, Hassan Alshehri, Nawal F Alshehry, Abdullah M. Alrajhi, Bilal Albtoosh, Tahani Alhaloully, Mohammed S Alnoamani, Muhed Alhumaid, Kiamal Alzahrani, Mohammed Marei, Ibraheem H Motabi, Imran K Tailor. Bleomycin Induced Lung Toxicity in Hodgkin Lymphoma Patients Treated with ABVD Regimen- a Single Center Experience from Riyadh, Saudi Arabia. *Blood*. 2024;144(Supplement 1): 6374. doi: 10.1182/blood-2024-203962
12. André MPE, Carde P, Viviani S, Bellei M, Fortpied C, Hutchings M, Gianni AM, Brice P, Casasnovas O, Gobbi PG, Zinzani PL, Dupuis J, Iannitto E, Rambaldi A, Brière J, Clément-Filliatre L, Heczko M, Valagussa P, Douxfils J, Depaus J, Federico M, Mounier N. Long-term overall survival and toxicities of ABVD vs BEACOPP in advanced Hodgkin lymphoma: A pooled analysis of four randomized trials. *Cancer Med*. 2020 Sep;9(18):6565–6575. Epub 2020 Jul 25. PMID: 32710498; PMCID: PMC7520354. doi: 10.1002/cam4.3298
13. Eichenauer DA., Thielen I., Haverkamp H., et al. Therapy related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients with Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. *Blood*. 2014;123(11):1658–64. doi: 10.1182/blood.201307512657
14. Neppelenbroek SIM, Geurts YM, Aleman BMP, Lugtenburg PJ, Rademakers SE, de Weijer RJ, Schippers MGA, Ta BD, Plattel WJ, Zijlstra JM, van der Maazen RWM, Nijziel MR, Ong F, Schimmel EC, Posthuma EFM, Kersten MJ, Böhmer LH, Müller K, Koene HR, Te Boome LCJ, Bilgin YM, de Jongh E, Janus CPM, van Leeuwen FE, Schaapveld M. Doxorubicin Exposure and Breast Cancer Risk in Survivors of Adolescent and Adult Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2024 Jun 1;42(16):1903–1913. Epub 2024 Feb 15. PMID: 38359378; PMCID: PMC11191044. doi: 10.1200/JCO.23.01386
15. Ferdinandus J, Schneider G, Moccia A, Greil R, Hertzberg M, Schaub V, Hüttmann A, Keil F, Dierlamm J, Hänel M, Novak U, Meissner J, Hellmuth JC, Mathas S, Zijlstra JM, Fossà A, Viardot A, Hertenstein B, Martin S, Giri P, Kamper P, Molin D, Jablonski J, Damaschin C, Robertz AS, Rosenbrock J, Fuchs M, Borchmann P, Behringer K. Fertility in patients with advanced-stage classic Hodgkin lymphoma treated with BrECADD versus eBEACOPP: a secondary analysis of the multicentre, randomised, parallel, open-label, phase 3 HD21 trial. *Lancet Oncol*. 2025 Aug;26(8):1081–1090. Epub 2025 Jul 10. PMID: 40652943. doi: 10.1016/S1470-2045(25)00262-1
16. Michał Sieniawski, Thorsten Reineke, Lucia Nogova, Andreas Josting, Beate Pfister, Volker Diehl, Andreas Engert, Fertility in male patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with BEACOPP: a report of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood*. 2008;111(Issue 1):71–76. ISSN 0006-4971. doi: 10.1182/blood-2007-02-073544
17. Allison Winter, Nicholas Liu, Andy Surinach, Michelle Fanale, Kristina S. Yu, Mayur Narkhede. Real-World Patient Characteristics, Treatment Patterns, and Outcomes for Patients With Stage III or IV Classic Hodgkin Lymphoma Treated With Frontline ABVD: A Retrospective Database Review in the United States. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2023;23(Issue 7):527–534. ISSN 2152-2650. doi: 10.1016/j.clml.2023.03.015
18. Klonoff D.C. The expanding role of real-world evidence trials in health care decision making. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;(14):174–179. doi: 10.1177/1932296819832653
19. Tycel J. Phillips, Kristina Yu-Iseberg, Nicholas Liu, Andy Surinach, Carlos Flores, Julie Lisano, Michelle A. Fanale, John M. Burke. Real-World Characteristics of Patients with Classical Hodgkin Lymphoma Receiving Frontline Brentuximab Vedotin with Chemotherapy: A Retrospective Analysis with Propensity Score Matching. *Blood*. 2020;136(Supplement 1):3–4. ISSN 0006-4971. doi: 10.1182/blood-2020-140534
20. Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012;30(18):2183–2189. doi: 10.1200/JCO.2011.38.0410
21. Stephen M. Ansell, et al. Seven-year overall survival analysis from ECHELON-1 study of A+AVD versus ABVD in patients with previously untreated stage III/IV classical Hodgkin lymphoma. *JCO*. 2024;42:7053–7053. doi: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.7053
22. Ljunggren H-G, Jonsson R, Höglund P. Seminal immunologic discoveries with direct clinical implications: The 2018 Nobel Prize in Physiology or Medicine honours discoveries in cancer immunotherapy. *Scand J Immunol*. 2018;88:e12731. doi: 10.1111/sji.12731
23. LaFleur MW, Muroyama Y, Drake CG, Sharpe AH. Inhibitors of the PD-1 Pathway in Tumor Therapy. *J Immunol*. 2018 Jan 15;200(2):375–383. PMID: 29311378; PMCID: PMC5924692. doi: 10.4049/jimmunol.1701044
24. Armand P, Engert A, Younes A, Fanale M, Santoro A, Zinzani PL, Timmerman JM, Collins GP, Ramchandren R, Cohen JB, De Boer JP, Kuruvilla J, Savage KJ, Trneny M, Shipp MA, Kato K, Sumbul A, Farsaci B, Ansell SM. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. *J Clin Oncol*. 2018 May 10;36(14):1428–1439. Epub 2018 Mar 27. doi: 10.1200/JCO.2017.76.0793. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2018 Sep 10;36(26):2748. PMID: 29584546; PMCID: PMC6075855. doi: 10.1200/JCO.2018.79.3547
25. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, Armand P, Johnson NA, Brice P, Radford J, Ribrag V, Molin D, Vassilikopoulos TP, Tomita A, von Tresckow B, Shipp MA, Zhang Y, Ricart AD, Balakumaran A, Moskowitz CH. KEYNOTE-087. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017 Jul 1;35(19):2125–2132. Epub 2017 Apr 25. PMID: 28441111; PMCID: PMC5791843. doi: 10.1200/JCO.2016.72.1316
26. Herrera AF, LeBlanc M, Castellino SM, Li H, Rutherford SC, Evens AM, Davison K, Punnett A, Parsons SK, Ahmed S, Casulo C, Bartlett NL, Tusciano JM, Mei MG, Hess BT, Jacobs R, Saeed H, Torka P, Hu B, Moskowitz C, Kaur S, Goyal G, Forlenza C, Doan A, Lambale A, Kumar P, Chowdhury S, Brinker B, Sharma N, Singh A, Blum KA, Perry AM, Kovach AE, Hodgson D, Constine LS, Shields LK, Prica A, Dillon H, Little RF, Shipp MA, Crump M, Kahl B, Leonard JP, Smith SM, Song JY, Kelly KM, Friedberg JW. Nivolumab+AVD in Advanced-Stage Classic Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2024 Oct 17;391(15):1379–1389. PMID: 39413375; PMCID: PMC11488644. doi: 10.1056/NEJMoa2405888
27. Diehl V., Franklin J., Pfreundschuh M., et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 2003;348(24):2386–95. PMID: 12802024. doi: 10.1056/NEJMoa022473
28. Canellos G. P., Anderson J. R., Propert K. J., et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med*. 1992;327(21):1478–84. PMID: 1383821. doi: 10.1056/NEJM199211193272102



29. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: A randomised trial. *Lancet*. 2002;359:2065–2071.
30. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH: Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: Results of a BNLI randomised trial. *Lancet*. 1993;341:1051–1054.
31. André M, Henry-Amar M, Pico J. L., et al. Comparison of high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation with conventional therapy for Hodgkin's disease induction failure: a case-control study. Société Française de Greffe de Moelle. *J Clin Oncol*. 1999;17(1):222–9. PMID: 10458237. doi: 10.1200/JCO.1999.17.1.222
32. Shebunyaeva Ya.Yu., Nechunaeva I.N., Voroncova E.V., Vojtko M.S., Pospelova T.I. Assessment of the quality of life of patients with Hodgkin's lymphoma at the onset of the disease and after undergoing chemoradiotherapy. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2023;1(1):64–76. doi: 10.31549/2542-1174-2023-7-1-64-76. (in Russian)
33. Skoetz N, Trelle S, Rancea M, et al. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2013;14(10):943–52. doi: 10.1016/s1470-2045(13)70341-3
34. Borchmann Peter, et al. Assessing the efficacy and tolerability of PET-guided BrECADD versus eBEACOPP in advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma (HD21): a randomised, multicentre, parallel, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 404(Issue 10450):341–352.
35. Yokosuka T., Takamatsu M., Kobayashi-Imanishi W. et al. Programmed cell death 1 forms negative costimulatory micro clusters that directly inhibit T cell receptor signaling by recruiting phosphatase SHP2. *J Exp Med*. 2012;209(6):1201–17. PMID: 22641383. doi: 10.1084/jem.20112741
36. Andrea Visentin, Alessandro Cellini, Francesco Angotzi, Andrea Serafin, Arianna Bevilacqua, Mattia D'Antiga, Nicolò Danesin, Greta Scapinello, Sabrina Manni, Fabrizio Vianello, Francesco Piazza, Livio Trentin. Brecadd: the optimal treatment for advanced-stage hodgkin lymphoma – a metanalysis and an indirect comparison with individual patient data extraction. Abstract release date: 05/14/25. EHA Library. Visentin A. 06/12/2025; 4159304; S227.



Пашкина Е.А.^{1,2}✉, Актанова А.А.^{1,2}, Пронкина Н.В.¹, Боева О.С.¹, Скачков И.П.¹,
Денисова В.В.¹, Козлов В.А.¹

¹ Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии, Новосибирск, Россия

² Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

Изменения в соотношении гемопоэтических стволовых и прогениторных клеток CD34+, происходящих из костного мозга, при гемобластозах

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Пашкина Е.А.; сбор данных, статистическая обработка, интерпретация данных – Актанова А.А.; сбор материала, анализ данных – Пронкина Н.В.; анализ данных, статистическая обработка – Боева О.С.; сбор материала, написание текста – Скачков И.П.; сбор данных, обработка – Денисова В.В.; концепция и дизайн исследования, редактирование – Козлов В.А.

Финансирование: выполнено при финансовой поддержке от Правительства Новосибирской области, соглашение № МЛ-1 от 26 октября 2023 г.

Подана: 17.02.2026

Принята: 21.03.2026

Контакты: pashkina.e.a@yandex.ru

Резюме

Введение. CD34+ клетки представляют собой популяцию стволовых гемопоэтических и прогениторных клеток, играющих ключевую роль в поддержании нормального кроветворения. Анализ субпопуляционного состава и уровня дифференцировки CD34+ клеток позволяет выявить нарушения в нормальном процессе созревания клеток крови, что может наблюдаться при гемобластозах вследствие как самого заболевания, так и проводимой терапии.

Цель. Провести сравнительный анализ содержания гемопоэтических стволовых клеток и прогениторов в костном мозге у пациентов с гемобластозами.

Материалы и методы. В качестве материала для исследования служили образцы костного мозга пациентов с гемобластозами (n=22), а именно 12 пациентов с множественной миеломой (ММ), 5 пациентов с В-клеточным острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) и 5 пациентов с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ), в качестве контроля использовались клетки костного мозга условно здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами, включенными в исследование.

Методом проточной цитометрии в образцах определялось относительное содержание плюрипотентных гемопоэтических стволовых клеток как Lin-CD34+CD38-CD45RA-CD90+; общих мультипотентных предшественников по фенотипу Lin-CD34+CD38-CD45RA-CD90-; общих предшественников лимфоцитов – Lin-CD34+CD38+CD45RA+CD90-; миелоидных и мегакариоцитарно-эритроидных предшественников как Lin-CD34+CD38+CD45RA-CD10-; гранулоцитарно-моноцитарных предшественников – Lin-CD34+CD38+CD45RA+CD10-; а также предшественников В- и NK-клеток Lin-CD34+CD38+CD45RA+CD10+ в образцах костного мозга.



Результаты. Установлено, что у всех групп пациентов повышено количество плюрипотентных гемопоэтических стволовых клеток. В случае ММ была выявлена тенденция к снижению общего количества CD34+ клеток среди популяции Lin-, а также снижение относительного количества общих лимфоидных предшественников среди CD34+CD38+ клеток. В случае ОЛЛ наблюдались тенденция к снижению доли мультипотентных предшественников, а также снижение доли общих лимфоидных предшественников, тогда как в случае ОМЛ наблюдается снижение мультипотентных предшественников по сравнению со здоровыми донорами.

Заключение. У пациентов с гемобластозами, а именно ММ, ОЛЛ и ОМЛ, наблюдаются изменения в субпопуляционном составе гемопоэтических стволовых и прогениторных клеток.

Ключевые слова: гемопоэтическая стволовая клетка, прогениторные клетки, гемобластоzy, множественная миелома, острый лимфобластный лейкоз, острый миелобластный лейкоз

Pashkina E.^{1,2}, Aktanova A.^{1,2}, Pronkina N.¹, Boeva O.¹, Skachkov I.¹, Denisova V.¹, Kozlov V.¹

¹ Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russia

² Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Changes in the Ratio of Bone Marrow-Derived Hematopoietic Stem and Progenitor Cells CD34+ in Hemoblastoses

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design, editing, material collection, processing, and writing – Pashkina E.; data collection, statistical processing, and data interpretation – Aktanova A.; material collection and data analysis – Pronkina N.; data analysis and statistical processing – Boeva O.; data collection and writing – Skachkov I.; data collection and processing – Denisova V.; study concept, design, and editing – Kozlov V.

Submitted: 17.02.2026

Accepted: 21.03.2026

Contacts: pashkina.e.a@yandex.ru

Abstract

Introduction. CD34+ cells represent a population of hematopoietic stem and progenitor cells that play a key role in maintaining normal hematopoiesis. Analysis of the subpopulation composition and differentiation level of CD34+ cells allows us to identify disturbances in the normal process of blood cell maturation, which can be observed in hematological malignancies, both as a consequence of the disease itself and the treatment.

Purpose. To conduct a comparative analysis of the content of hematopoietic stem cells and progenitors in the bone marrow of patients with hematological malignancies.

Materials and methods. The study material included bone marrow samples from patients with hemoblastoses (n=22), namely 12 patients with multiple myeloma (MM), 5 patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL), and 5 patients with acute myeloid leukemia (AML). Bone marrow cells from conditionally healthy donors, matched by gender and age to the patients included in the study, were used as a control.

Flow cytometry was used to determine the relative content of pluripotent hematopoietic stem cells in the samples as Lin-CD34+CD38-CD45RA-CD90+; common multipotent progenitors by phenotype Lin-CD34+CD38-CD45RA-CD90-; common lymphocyte progenitors - Lin-CD34+CD38+CD45RA+CD90-; Myeloid and megakaryocytic-erythroid progenitors as Lin-CD34+CD38+CD45RA-CD10-; granulocyte-monocyte progenitors - Lin-CD34+CD38+CD45RA+CD10-; as well as B- and NK-cell progenitors Lin-CD34+CD38+CD45RA+CD10+ in bone marrow samples.

Results. It was found that the number of pluripotent hematopoietic stem cells was increased in all patient groups. In the case of MM, a tendency toward a decrease in the total number of CD34+ cells among the Lin- population, as well as a decrease in the relative number of common lymphoid progenitors among CD34+CD38+ cells, was revealed. In the case of ALL, a tendency toward a decrease in the proportion of multipotent progenitors, as well as a decrease in the proportion of common lymphoid progenitors, was observed, whereas in the case of AML, a decrease in multipotent progenitors was observed compared to healthy donors.

Conclusion. Thus, patients with hematologic malignancies, namely MM, ALL, and AML, exhibit changes in the subpopulation composition of hematopoietic stem and progenitor cells.

Keywords: hematopoietic stem cell, progenitor cells, hematologic malignancies, multiple myeloma, acute myeloblastic leukemia, acute myeloid leukemia

■ ВВЕДЕНИЕ

Среди всех сотен видов онкологических заболеваний гемобластозы (лейкозы и лимфомы) являются четвертыми по распространенности в мире и встречаются примерно в 6,5% от всех случаев данных заболеваний [1]. Несмотря на то, что наибольший риск развития гемобластоза наблюдается в пожилом возрасте, у детей, подростков и молодых взрослых лейкозы являются причиной большего числа смертей, чем любой другой вид онкологии [2]. Причиной развития гемобластозов является мутационный процесс в гемопоэтических клетках, приводящий к неограниченному росту определенного клона клеток. Костный мозг при ряде гемобластозов может выступать в качестве ниши, создающей и поддерживающей в дальнейшем опухолевое микроокружение [3, 4]. Полученные в последние годы данные меняют устоявшиеся взгляды на гемопоэз и позволяют рассматривать его как сложный процесс, происходящий в условиях динамического равновесия, чувствительный к факторам микроокружения, способный тонко, а не скачкообразно и строго иерархически реагировать на развивающиеся изменения в микроокружении [5]. Следовательно, оценка профиля гемопоэтических стволовых и прогениторных клеток может способствовать выявлению молекулярных и клеточных механизмов, а также факторов, обуславливающих гемопоэтические перестройки при патологических состояниях (заболеваниях крови, инфекционных процессах, после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и т. д.), и развитию стратегий коррекции гемопоэза при различных патологических процессах.



■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнительный анализ содержания гемопоэтических стволовых клеток и прогениторов в костном мозге у пациентов с гемобластозами.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве материала для исследования использовались образцы аспирата костного мозга, полученные для диагностических целей. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и было одобрено местным этическим комитетом Научно-исследовательского института фундаментальной и клинической иммунологии (протокол № 145, 4 апреля 2024 г.). Все лица, включенные в исследование, подписали информированное согласие, одобренное этическим комитетом НИИФКИ. Всего в исследование вошло 19 пациентов, из них 12 пациентов с множественной миеломой (ММ), 5 с В-клеточным острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) и 5 с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), а также 5 соматически здоровых доноров.

Процентное содержание опухолевых клеток в костном мозге оценивалось методом проточной цитометрии с помощью проточного цитометра FACS Canto II (BD, USA).

В случае гемобластозов оценка была проведена по маркерам:

- ММ – плазматические клетки определялись как CD38+/CD138+++, моноклональные атипичные плазматические клетки оценивались как экспрессирующие CD56, CD81, CD27, CD117;
- ОМЛ – содержание миелобластов и незрелых атипичных моноцитов оценивалось по маркерам CD45, CD34, CD19, CD10, CD38, CD3, CD4, CD8, CD16, CD56, CD117, CD13, CD33, CD15, HLA-DR, CD64, CD14, CD7;
- ОЛЛ – содержание бластных клеток, в том числе атипических, оценивалось по маркерам CD45, CD58, CD34, CD19, CD10, CD20, CD38, CD81, CD22.

Для оценки CD34+ гемопоэтических стволовых клеток и прогениторов использовались следующие антитела: CD10 PE (BioLegend, США), CD34 APC (BioLegend, США), CD38 PE-Cy7 (ElabScience, Китай), CD45RA PerCP (ElabScience, Китай), CD90 APC-Cy7 (Cloud-Clone Corp., США), Lin (коктейль CD3/14/16/19/20/56) FITC (BioLegend, США). После окраски антителами клетки анализировались с помощью проточного цитофлуориметра LongCyte (Challenbio, Китай) с использованием программного обеспечения ModelFlow. Клетки-предшественники типировали по поверхностным маркерам следующим образом: плюрипотентные гемопоэтические стволовые клетки (ПГСК) Lin-CD34+CD38-CD45RA-CD90+; общие мультипотентные предшественники (ОМПП) Lin-CD34+CD38-CD45RA-CD90-; общие предшественники лимфоцитов (ОЛП) Lin-CD34+CD38+CD45RA+CD90-; миелоидные и мегакариоцитарно-эритроидные предшественники (ОМП-МЭП) Lin-CD34+CD38+CD45RA-CD10-; гранулоцитарно-моноцитарные предшественники (ГМП) Lin-CD34+CD38+CD45RA+CD10-; предшественники В- и NK-клеток (BNKP) Lin-CD34+CD38+CD45RA+CD10+.

Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ GraphPad Prism с применением непараметрического критерия Краскела – Уоллиса. При значимом результате ($p < 0,05$) использовался тест Данна для попарного сравнения групп.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов и здоровых лиц, включенных в исследование, представлена в таблице. Процент атипичных клеток варьировал в различных группах пациентов с разным диагнозом.

В первую очередь мы провели оценку доли CD34+ гемопоэтических клеток (рис. 1а). Достоверных различий по относительному количеству этих клеток у пациентов и доноров получено не было, однако имелась тенденция к уменьшению доли CD34+ у пациентов с ММ по сравнению со здоровым контролем.

Далее мы оценили относительное количество клеток, сохраняющих плюрипотентность, среди Lin-CD34+ клеток. Доля CD34+CD38– клеток практически не отличалась у пациентов и условно здоровых доноров (рис. 1b). Также нами была проведена оценка доли CD34+ клеток, начавших процесс дифференцировки, среди Lin-CD34+ клеток (рис. 1с). Было показано, что у пациентов и у доноров нет различий по соотношению данных клеток. Следовательно, доля клеток, сохраняющих плюрипотентность, и доля вступивших в дифференцировку клеток у условно здоровых лиц и у пациентов с гемобластозами сопоставима.

Также нами была проведена оценка основных субпопуляций CD34+ клеток с целью оценки профиля гемопоэтических стволовых и прогениторных клеток. В первую очередь мы оценили относительное количество плюрипотентных истинных гемопоэтических стволовых клеток (ПГСК), или гемоцитобластов, среди CD34+CD38– клеток костного мозга (рис. 1d). Было показано, что у всех пациентов доля данных клеток значительно выше, чем у условно здоровых лиц.

Мы также оценили количество мультипотентных клеток клеток-предшественников, не способных к самообновлению и начавших процесс дифференцировки, среди CD34+CD38– плюрипотентных клеток (рис. 1е). Было показано, что доля данных клеток снижена у пациентов с ОМЛ, в то время как у пациентов с ММ и ОЛЛ достоверных различий по сравнению с контрольной группой не наблюдалось. Однако у пациентов с ОЛЛ наблюдалась тенденция к снижению доли данных клеток.

Следующим этапом мы оценивали относительное количество различных клеток-прогениторов. Количество общих лимфоидных предшественников было снижено у пациентов с лейкозами, а именно ММ и ОЛЛ, по сравнению с контрольной группой (рис. 1f). При этом у пациентов с ОМЛ количество данных клеток было сопоставимо с долей данных клеток у условно здоровых лиц.

В случае общего миелоидного предшественника, дающего начало как мегакариоцитам, так и эритроцитам и гранулоцитам, достоверных различий по доле данных

Характеристика пациентов
Characteristics of patients

Пациенты	n	Средний возраст	Пол (м/ж)	Процент атипичных клеток в костном мозге
Доноры	5	45,6±5,12	3/2	0%
ММ	12	59,8±1,77	8/4	2,4±1,68%
ОЛЛ	5	42,0±9,84	2/3	11,0±7,81%
ОМЛ	5	55,7±5,34	3/2	24,9±14,89%

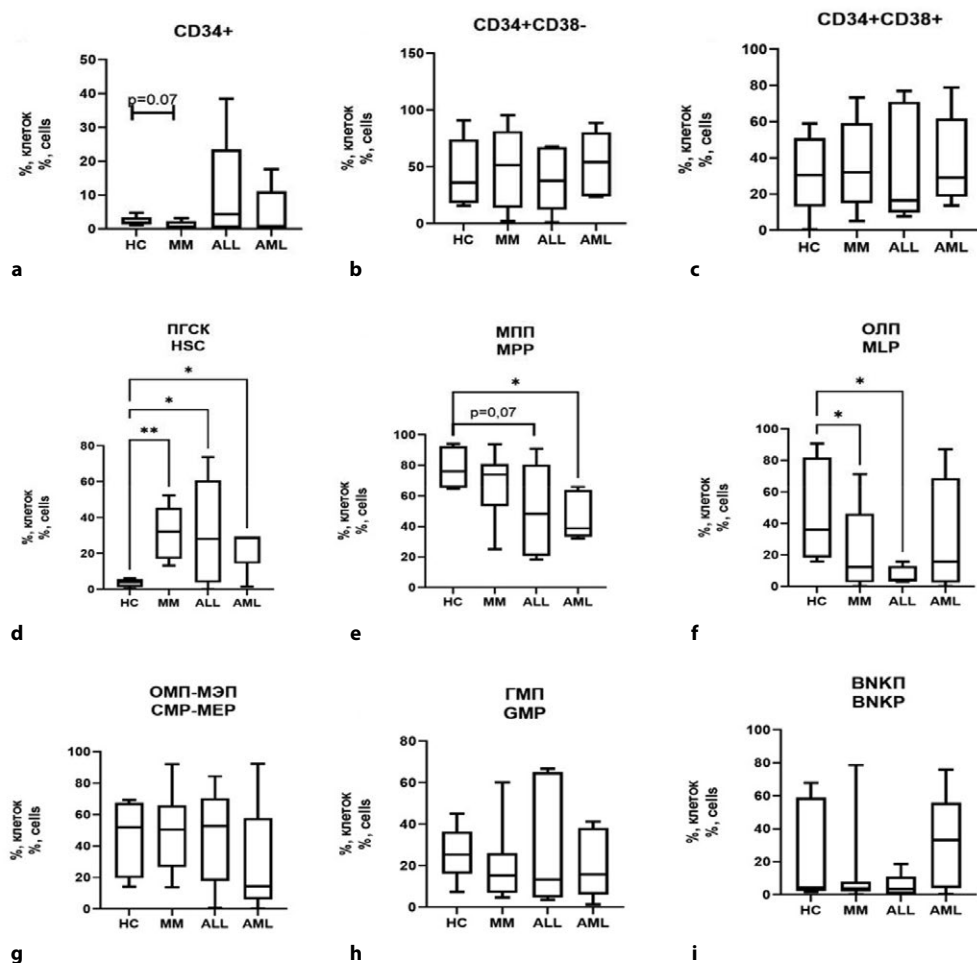


Рис. 1. Относительное количество гемопоэтических стволовых и прогениторных клеток костного мозга у пациентов с гемобластозами и условно здоровых лиц: а – доля CD34+ гемопоэтических клеток среди Lin- клеток костного мозга; б – доля CD38- клеток среди CD34+ клеток; в – доля CD38+ клеток среди CD34+ клеток; д – доля ПГСК среди CD34+CD38- клеток; е – доля МПП среди CD34+CD38- клеток; ф – доля ОЛП среди CD34+CD38+; г – доля ОМП-МЭП среди CD34+CD38+; г – доля ГМП среди CD34+CD38+; и – доля BNKP среди CD34+CD38+

Fig. 1. Relative number of hematopoietic stem and progenitor cells in bone marrow in patients with hemoblastoses and conditionally healthy individuals: а – proportion of CD34+ hematopoietic cells among bone marrow Lin- cells; б – proportion of CD38- cells among CD34+ cells; в – proportion of CD38+ cells among CD34+ cells; д – proportion of HSC among CD34+CD38- cells; е – proportion of MPP among CD34+CD38- cells; ф – proportion of MLP among CD34+CD38+; г – proportion of CMP-MEP among CD34+CD38+; г – proportion of GMP among CD34+CD38+; и – proportion of BNKPs among CD34+CD38+

Примечания: HC – здоровый контроль, MM – множественная миелома (MM), ALL – острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), AML – острый миелобластный лейкоз (ОМЛ); * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

клеток у пациентов с гемобластозами по сравнению с контрольной группой обнаружено не было (рис. 1g). Кроме того, не наблюдалось различий по относительному количеству общих предшественников гранулоцитов и моноцитов (миелобластов) (рис. 1h) и предшественников В- и NK-клеток (рис. 1i) среди CD34+CD38+ клеток костного мозга у пациентов с гемобластозами по сравнению с условно здоровыми лицами контрольной группы.

Таким образом, у пациентов с гемобластозами наблюдаются изменения в профиле CD34+ гемопоэтических стволовых клеток и прогениторов среди клеток костного мозга. Следует отметить, что наблюдаемые изменения различаются у пациентов с различными диагнозами.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные выше результаты свидетельствуют об изменении в субпопуляционном составе гемопоэтических стволовых и прогениторных клеток при гемобластозах. Было показано, что у всех групп пациентов повышено количество ПГСК, характеризующихся высокой способностью к самообновлению и необходимых для долгосрочного восстановления кроветворения при проведении процедуры трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Ранее при получении предварительных результатов нами уже было показано аналогичное изменение на меньшей выборке пациентов [6]. Возможно, повышение доли данных клеток связано с заполнением костномозговых ниш атипичными клетками и нарушением процесса дифференцировки. Следовательно, при гемобластозах CD34+ гемопоэтические клетки в большей степени сохраняют фенотип ПГСК, а не переходят к дифференцировке в том или ином направлении, что может замедлять процесс кроветворения.

В случае ММ мы также наблюдали тенденцию к снижению общего количества CD34+ клеток среди популяции Lin-, а также снижению относительного количества ОЛП среди CD34+CD38+ клеток. Возможно, снижение количества ОЛП связано с заполнением ниши в костном мозге для данных клеток опухолевыми плазматическими клетками CD38+CD138+++. Согласно литературным данным, у пациентов с ММ уже наблюдались изменения в процессе гемопоэза [7], однако наблюдаемые изменения выражались в снижении ОМП-МЭП, что ассоциировалось авторами с развитием анемии у данной группы пациентов. Также в данном исследовании было показано, что в модели ксенографта трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от пациентов с ММ мышам NOG показала еще более улучшенную приживаемость и нормальную дифференцировочную способность ГСК при множественной миеломе при сравнении со здоровыми лицами, что подтверждается и нашими данными о повышении доли ПГСК при ММ. Следовательно, согласно полученным нами и литературным данным, при ММ наблюдается изменение процессов кроветворения, однако наблюдаемые нарушения связаны с формированием опухолевого микроокружения, вызванного множественной миеломой, и является обратимым.

В случае ОЛЛ наблюдалась тенденция к снижению МПП, а также снижение доли ОЛП, что так же, как и при ММ, может быть связано с заполнением ниши атипичными клетками или влиянием проводимой терапии. Возможно также влияние на костномозговую нишу и формирование микроокружения так называемых стволовых клеток лейкемии (СКЛ), обладающих фенотипом CD34+CD38- [8]. Однако в работе Jiang и соавт. [9] отрицается наличие подобных клеток при ОЛЛ, а также утверждается,



что экспрессия CD34 и CD38 при В-клеточном остром лимфобластном лейкозе обратима и не имеет иерархической организации, что может приводить к изменениям фенотипа.

В случае ОМЛ наблюдается снижение МПП среди CD34+CD38- клеток по сравнению со здоровыми донорами. Следует отметить, что при ОМЛ показано существование СКЛ с фенотипом CD34+CD38- [10, 11]. Следовательно, вероятно влияние СКЛ на формирование ниши для МПП и, как следствие, нарушение дифференцировки ГСК в сторону МПП.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с множественной миеломой, острым лимфобластным лейкозом и острым миелобластным лейкозом наблюдаются изменения в субпопуляционном составе гемопоэтических стволовых и прогениторных клеток, что может свидетельствовать о влиянии заболевания и проводимой терапии на процесс гемопоэза.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Motais B., Charvátová S., Hrdinka M., Šimíček M., Jelínek T., Ševčíková T., Kořístek Z., Hájek R., Bagó J.R. A Bird's-Eye View of Cell Sources for Cell-Based Therapies in Blood Cancers. *Cancers (Basel)*. 2020;12(5):1333. doi: 10.3390/cancers12051333
2. Deshantri A.K., Varela Moreira A., Ecker V., Mandhane S.N., Schiffelers R.M., Buchner M., Fens M.H.A.M. Nanomedicines for the treatment of hematological malignancies. *J Control Release*. 2018;287:194–215. doi: 10.1016/j.jconrel.2018.08.034
3. Rugal V., Bessmeltsev S., Semenova N., Gritsaev S., Kostroma I., Erukashvili N., Chubar A., Ivolgin D. Characteristics of bone marrow microenvironment in multiple myeloma before and after treatment. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2019;39(1):112–118. (in Russian)
4. Christopherson K.W., Paganessi L.A., Rhoades D.R., Dillon H.M., Gezer S., Larson M.L., Fung H.C., Gregory S.A. Abnormally high levels of circulating CD34+CD38-, CD34+CD38+, and CD10+ hematopoietic stem and progenitor cells in the peripheral blood of B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) patients suggest the presence of additional therapeutic target cells. *Blood*. 2007;110(11):4711. doi: 10.1182/blood.V110.11.4711.4711
5. SHeveleva O., Lyadova I. Hematopoietic stem cell and the initial stages of hematopoiesis: research methods and modern concepts. *Ontogenesis*. 2022;53(6):419–436. doi: 10.31857/S0475145022060076
6. Pashkina E., Aktanova A., Bykova M., Skachkov I., Pronkina N., Denisova V., Kozlov V. Assessment of the subpopulation composition of CD34+ pluripotent hematopoietic stem cells in hemoblastosis. *Russian Journal of Immunology*. 2025;28(3):805–810. doi: 10.46235/1028-7221-17198-SPO
7. Bruns I., Cadeddu R.P., Brueckmann I., Fröbel J., Geyh S., Büst S., Fischer J.C., Roels F., Wilk C.M., Schildberg F.A., Hünerlitürkoglu A.N., Zilkens C., Jäger M., Steidl U., Zohren F., Fenk R., Kobbe G., Brors B., Cibere A., Schroeder T., Trumpp A., Haas R. Multiple myeloma-related deregulation of bone marrow-derived CD34(+) hematopoietic stem and progenitor cells. *Blood*. 2012;120(13):2620–30. doi: 10.1182/blood-2011-04-347484
8. Dander E., Palmi C., D'Amico G., Cazzaniga G. The bone marrow niche in B-cell acute lymphoblastic leukemia: the role of microenvironment from pre-leukemia to overt leukemia. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(9):4426. doi: 10.3390/ijms22094426
9. Jiang Z., Deng M., Wei X., Ye W., Xiao Y., Lin S., Wang S., Li B., Liu X., Zhang G., Lai P., Weng J., Wu D., Chen H., Wei W., Ma Y., Li Y., Liu P., Du X., Pei D., Yao Y., Xu B., Li P. Heterogeneity of CD34 and CD38 expression in acute B lymphoblastic leukemia cells is reversible and not hierarchically organized. *J Hematol Oncol*. 2016;9(1):94. doi: 10.1186/s13045-016-0310-1
10. Reuvekamp T., Ngai L.L., den Hartog D., Carbaat-Ham J., Fayed M.M.H.E., Scholten W.J., Mocking T.R., Chitu D.A., Pabst T., Klein S.K., Stussi G., Griskevicius L., Breems D., van Lameren-Venema D., Boersma R., Ossenkoppele G.J., van de Loosdrecht A.A., Bachas C., Huls G., de Leeuw D.C., Cloos J. CD34+CD38- leukemia stem cells predict clinical outcomes in acute myeloid leukemia patients treated non-intensively with hypomethylating agents. *Leukemia*. 2025;39(4):972–975.
11. Zeijlemaker W., Grob T., Meijer R., Hanekamp D., Kelder A., Carbaat-Ham J.C., Oussoren-Brockhoff Y.J.M., Snel A.N., Veldhuizen D., Scholten W.J., Maertens J., Breems D.A., Pabst T., Manz M.G., van der Velden V.H.J., Slomp J., Preijers F., Cloos J., van de Loosdrecht A.A., Löwenberg B., Valk P.J.M., Jongen-Lavrencic M., Ossenkoppele G.J., Schuurhuis G.J. CD34+CD38- leukemic stem cell frequency to predict outcome in acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2019;33(5).



Захаров С.Г.¹, Митина Т.А.¹✉, Захарова А.В.¹, Демакова Н.А.², Чуксина Ю.Ю.¹

¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

² Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия

Ритуксимаб как потенциальная терапия первой линии при иммунной тромбоцитопении

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Захаров С.Г.; концепция и дизайн исследования, редактирование, обработка, написание текста – Митина Т.А., Демакова Н.А.; концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, написание текста – Захарова А.В., Чуксина Ю.Ю.

Подана: 02.04.2026

Принята: 29.05.2026

Контакты: hematologymoniki@mail.ru

Резюме

Введение. Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) представляет собой редкое орфанное аутоиммунное заболевание, которое характеризуется изолированной тромбоцитопенией различной степени выраженности. Одним из клинически обоснованных вариантов терапии ИТП в настоящее время является применение ритуксимаба. С учетом гетерогенности патогенетических механизмов ИТП и индивидуальной вариабельности ответа на терапию существует необходимость в проведении исследований, направленных на уточнение оптимального позиционирования ритуксимаба в терапевтических схемах.

Цель. Провести анализ эффективности терапии ритуксимабом у пациентов с ИТП.

Материалы и методы. Проведен анализ эффективности лечения ритуксимабом 30 пациентов с ИТП, у которых была зафиксирована потеря ответа на предшествующую терапию. Статистическую обработку проводили с помощью GraphPad Prism 9. Значимость различий до и после терапии оценивали с использованием критерия Вилкоксона. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$. Оценивали двусторонний уровень значимости.

Результаты. Анализ эффективности ритуксимаба среди пациентов с ИТП показал объективный ответ у 70% пациентов. Исследование характера ответа среди пациентов с ИТП с различным уровнем тромбоцитов продемонстрировало достоверное повышение уровня тромбоцитов ($p < 0,0001$). Анализ ответа на терапию ритуксимабом показал, что среди пациентов с ИТП без антител к тромбоцитам не наблюдается ответа на проводимую терапию, тогда как у пациентов с антителами к тромбоцитам выявлен ответ на проводимую терапию. Это подтверждает патогенетическую роль В-клеточного звена иммунитета в развитии ИТП и обоснованность применения анти-В-клеточной терапии.

Заключение. Ритуксимаб может быть эффективен в качестве терапии первой линии у пациентов с высоким титром антитромбоцитарных антител.

Ключевые слова: первичная иммунная тромбоцитопения, ритуксимаб, моноклональные антитела



Zakharov S.¹, Mitina T.¹✉, Zakharova A.¹, Demakova N.², Chuksina Y.¹

¹ M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

² Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

Rituximab as a Potential First-Line Therapy for Immune Thrombocytopenia

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design, editing, data collection, processing, and writing – Zakharov S.; study concept and design, editing, processing, and writing – Mitina T., Demakova N.; study concept and design, editing, data collection, and writing – Zakharova A., Chuksina Y.

Submitted: 02.04.2026

Accepted: 29.05.2026

Contact: hematologymoniki@mail.ru

Abstract

Introduction. Primary immune thrombocytopenia (ITP) is a rare, orphan autoimmune disease characterized by isolated thrombocytopenia of varying severity. Currently, the use of rituximab represents one of the clinically validated therapeutic options for ITP. Given the heterogeneity of the pathogenetic mechanisms underlying ITP and the individual variability in therapeutic response, there is a need for research aimed at refining the optimal positioning of rituximab within therapeutic regimens.

Purpose. To analyze the efficacy of rituximab therapy in patients with ITP.

Materials and methods. An analysis was conducted on the efficacy of rituximab treatment in 30 patients with ITP who had experienced a loss of response to prior therapy. Statistical analysis was performed using GraphPad Prism 9. The significance of differences before and after therapy was assessed using the Wilcoxon signed-rank test. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. A two-sided level of significance was evaluated.

Results. An analysis of the efficacy of rituximab among patients with ITP demonstrated an objective response in 70% of cases. An investigation into the nature of the response among ITP patients with varying platelet counts demonstrated a statistically significant increase in platelet levels ($p < 0.0001$). An analysis of the response to rituximab therapy revealed that, among ITP patients lacking anti-platelet antibodies, no response to the administered treatment was observed; conversely, patients possessing anti-platelet antibodies demonstrated a response to the therapy. This supports the pathogenetic role of B-cell immunity in ITP development and the rationale for anti-B-cell therapy.

Conclusion. Rituximab may be effective as first-line therapy in patients with high titers of antiplatelet antibodies.

Keywords: primary immune thrombocytopenia, rituximab, monoclonal antibodies

■ ВВЕДЕНИЕ

Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) характеризуется как заболевание с аутоиммунным патогенезом, манифестирующим как изолированная тромбоцитопения различной степени выраженности, которая ассоциирована с геморрагическим

синдромом, как правило, коррелирующим с количеством тромбоцитов [1, 2]. Патофизиологические механизмы ИТП включают продукцию аутоантител к тромбоцитарным и мегакариоцитарным гликопротеинам, активацию Т-лимфоцитов, нарушение толерантности Т- и В-клеток [3, 4]. С учетом полученных данных по активации В-клеточного звена иммунитета у пациентов с ИТП выявлены выраженные нарушения количественных параметров клеточного адаптивного иммунитета и функциональной активности лимфоцитов и моноцитов периферической крови, играющие важную роль в иммунопатогенезе заболевания [5]. Представляется обоснованным применение ритуксимаба в качестве препарата, вызывающего деплецию В-лимфоцитов при значимом уровне антитромбоцитарных антител [6–8]. В нашей работе мы применяли ритуксимаб согласно действующим клиническим рекомендациям в качестве третьей линии терапии у резистентных пациентов [9]. Однако обосновано применение этого препарата и на более ранних этапах терапии [10]. С целью обоснования такого предположения мы провели анализ эффективности терапии ритуксимабом, применявшимся у наших пациентов в зависимости от уровня антитромбоцитарных антител.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнительный анализ эффективности терапии ритуксимабом среди пациентов с ИТП.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования послужили данные 30 пациентов (12 мужчин и 18 женщин) в возрастном диапазоне от 18 до 85 лет, медиана возраста составила 57,5 года.

В исследуемую группу вошли пациенты с иммунной тромбоцитопенией, которые потеряли ответ на предшествующую терапию второй линии с применением агонистов тромбопоэтиновых рецепторов первого поколения и были переведены на третью линию лечения – терапию моноклональным антителом ритуксимабом.

Схема терапии ритуксимабом предусматривала внутривенное капельное введение препарата в стандартной дозе 375 мг/м^2 один раз в неделю; общий курс лечения составил четыре недели введения препарата. Оценивали уровень тромбоцитов периферической крови у пациентов до и после лечения ритуксимабом в зависимости от их исходного уровня, а также от наличия либо отсутствия антитромбоцитарных антител.

Статистическую обработку проводили с помощью GraphPad Prism 9. Значимость различий до и после терапии оценивали с использованием критерия Вилкоксона. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$. Оценивали двусторонний уровень значимости.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе исследования был проведен анализ изменений уровня тромбоцитов у пациентов до и после терапии препаратом ритуксимаб (табл. 1). Так, анализ показал, что медиана уровня тромбоцитов до начала терапии ритуксимабом составила $20 \times 10^9/\text{л}$ [Q25–Q75: $7\text{--}40 \times 10^9/\text{л}$], $p < 0,0001$. Медиана уровня тромбоцитов после терапии ритуксимабом составила $56 \times 10^9/\text{л}$ [Q25–Q75: $26\text{--}90 \times 10^9/\text{л}$], $p < 0,0001$.



В ходе исследования были проанализированы результаты терапии ритуксимабом у 30 пациентов с низким уровнем тромбоцитов, которые не отвечали на предыдущую терапию первой линии преднизолоном и второй линии ромиплостимом или элтромбопагом.

После лечения 9 пациентов (30%) не достигли желаемого уровня тромбоцитов, который составлял менее $30 \times 10^9/\text{л}$. У 16 пациентов (53,3%) был зафиксирован ответ на терапию, т. е. уровень тромбоцитов повысился до значения выше $50 \times 10^9/\text{л}$, но не достиг $100 \times 10^9/\text{л}$, у 5 пациентов (16,7%) был достигнут полный ответ на лечение, уровень тромбоцитов повысился до $100 \times 10^9/\text{л}$ и выше (табл. 2).

Таким образом, нами отмечена высокая эффективность препарата ритуксимаб у всех пациентов.

Далее вторым этапом исследования стало разделение пациентов на группы в зависимости от их исходного уровня тромбоцитов до лечения. В каждой группе была подсчитана медиана уровня тромбоцитов.

Пациенты были разделены на две группы:

- 1) первая группа: уровень тромбоцитов составлял от 0 до $29 \times 10^9/\text{л}$;
- 2) вторая группа: уровень тромбоцитов находился в пределах от 30 до $49 \times 10^9/\text{л}$.

Установлено, что до лечения ритуксимабом у 23 пациентов (76,667%) в 1-й группе уровень тромбоцитов находился в диапазоне от 0 до $29 \times 10^9/\text{л}$, медиана уровня тромбоцитов составила 19 [17–23] $\times 10^9/\text{л}$, у 7 пациентов (23,333%) (2-я группа) уровень тромбоцитов находился в диапазоне от 30 до $49 \times 10^9/\text{л}$, медиана уровня тромбоцитов соответствовала 33,5 [31,75–36,25] $\times 10^9/\text{л}$, что выявило высокую степень статистических различий между группами ($p < 0,0001$) (табл. 3).

Таким образом, в группе исследуемых преобладали пациенты с очень низкими количественными показателями тромбоцитов.

Третий этап исследования включал оценку изменений уровня тромбоцитов у пациентов из указанных групп по сравнению с их исходным уровнем после лечения ритуксимабом. Для этого была рассчитана медиана уровня тромбоцитов (табл. 4).

Таблица 1
Сравнительная оценка уровня тромбоцитов периферической крови у 30 пациентов до и после терапии ритуксимабом, Me [Q25–Q75]

Table 1
Comparative assessment of peripheral blood platelet levels in 30 patients before and after therapy with rituximab, Me [Q25–Q75]

Уровень тромбоцитов до начала терапии ритуксимабом, $\times 10^9/\text{л}$	Уровень тромбоцитов после терапии ритуксимабом, $\times 10^9/\text{л}$	p-value
22 [17–29]	56 [26–90]	<0,0001

Таблица 2
Частота ответов на терапию ритуксимабом
Table 2
Response rates to rituximab therapy

Характеристика ответа	Количество пациентов	Процент ответа
Нет ответа (тромбоциты ниже $50 \times 10^9/\text{л}$)	9	30%
Ответ (тромбоциты выше $50 \times 10^9/\text{л}$)	16	53,3%
Полный ответ (тромбоциты выше $100 \times 10^9/\text{л}$)	5	16,7%

Таблица 3
Оценка уровня тромбоцитов периферической крови у пациентов с ИТП до начала терапии ритуксимабом, Ме [Q25–Q75]
Table 3
Peripheral blood platelet count in patients with ITP before initiation of rituximab therapy, Me [Q25–Q75]

Диапазон исходного уровня тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	Количество пациентов	%	Me [Q25–Q75]
0–29	23	76,667	19 [17–23]
30–49	7	23,333	33,5 [31,75–36,25]

Таблица 4
Оценка уровня тромбоцитов периферической крови у пациентов с ИТП до и после терапии ритуксимабом, Ме [Q25–Q75]
Table 4
Peripheral blood platelet counts in patients with ITP before and after rituximab therapy, Me [Q25–Q75]

Диапазон исходного уровня тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	До терапии ритуксимабом	После терапии ритуксимабом	P-value
0–29	19 [17–23]	45 [24–67]	<0,0001
30–49	33,5 [31,75–36,25]	109 [106–112,5]	<0,0001

У пациентов обеих групп, независимо от диапазона исходного количества тромбоцитов, отмечено статистически значимое повышение уровня тромбоцитов ПК после лечения ритуксимабом (табл. 4).

У пациентов 1-й группы с диапазоном исходного уровня тромбоцитов от 0 до $29 \times 10^9/\text{л}$ после проведенного лечения медиана уровня тромбоцитов составила 45 [24–67] $\times 10^9/\text{л}$, что соответствовало достижению частичного ответа, близкого к критериям ответа (тромбоциты $50 \times 10^9/\text{л}$).

У пациентов 2-й группы (с более высоким диапазоном исходного числа тромбоцитов от 30 до $49 \times 10^9/\text{л}$) медиана уровня тромбоцитов после проведенного лечения составила 109 [106–112,5] $\times 10^9/\text{л}$, что соответствовало критериям полного ответа на терапию.

В ходе дальнейшего исследования пациентов разделили на группы в зависимости от наличия или отсутствия антител к антигенам тромбоцитов. У 9 пациентов из 30 (29,4%) не было выявлено антител к антигенам тромбоцитов в сыворотке крови, у остального 21 пациента (70,6%) были обнаружены антитела к тромбоцитам в титре выше 200%.

Таблица 5
Оценка уровня тромбоцитов периферической крови у пациентов с ИТП без антител к тромбоцитам до и после терапии ритуксимабом, Ме [Q25–Q75]
Table 5
Peripheral blood platelet counts in patients with ITP without platelet antibodies before and after rituximab therapy, Me [Q25–Q75]

Пациенты с ИТП без антител к антигенам тромбоцитов, n	Количество тромбоцитов до терапии ритуксимабом, $\times 10^9/\text{л}$	Количество тромбоцитов после терапии ритуксимабом, $\times 10^9/\text{л}$	p-value
9 (29,4%)	14 [12–17]	20 [17–24]	>0,005



Таблица 6
Оценка уровня тромбоцитов периферической крови у пациентов с ИТП с антителами к тромбоцитам до и после терапии ритуксимабом, Me [Q25–Q75]
Table 6
Peripheral blood platelet counts in patients with ITP and platelet antibodies before and after rituximab therapy, Me [Q25–Q75]

Пациенты с ИТП без антител к антигенам тромбоцитов, n	Количество тромбоцитов до терапии ритуксимабом, $\times 10^9/\text{л}$	Количество тромбоцитов после терапии ритуксимабом, $\times 10^9/\text{л}$	p-value
21 (70,6%)	27 [21,75–31,25]	79 [56–102]	<0,0001

При анализе влияния ритуксимаба на количество тромбоцитов ПК установлено, что в группе пациентов без антител к тромбоцитам не наблюдалось ответа на проводимую терапию (табл. 5). Медиана количества тромбоцитов после терапии у этих пациентов составила 20 [17–24] $\times 10^9/\text{л}$, тогда как в группе пациентов с антителами к тромбоцитам медиана уровня тромбоцитов составила 79 [56–102] $\times 10^9/\text{л}$, что соответствовало достижению ответа на проводимую терапию и свидетельствовало о хорошей эффективности препарата (табл. 6).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Наши результаты напрямую подтверждают аутоиммунную природу первичной иммунной тромбоцитопении. Наличие специфических антител против собственных тромбоцитов – это классический признак течения аутоиммунного заболевания. Отсутствие ответа на анти-В-клеточную терапию у пациентов без антител дополнительно подтверждает, что именно аутоиммунный механизм лежит в основе заболевания у большинства пациентов. Одним из аргументов в пользу нашей концепции назначения ритуксимаба в первую линию терапии иммунной тромбоцитопении является тот факт, что активированные тромбоциты экспрессируют повышенный уровень CD40L (лиганд к CD40 – CD154), при взаимодействии с CD40 на В-лимфоцитах может индуцироваться процесс образования антитромбоцитарных антител. Ритуксимаб демонстрирует клинически значимый ответ у 70% пациентов с ИТП, включая 16,7% полных ответов. Эти данные согласуются с результатами крупных метаанализов и международных исследований, где общий ответ на ритуксимаб варьировал от 60 до 80%, а полные ремиссии достигались у 15–25% пациентов. Наличие высокого титра анти-тромбоцитарных антител выше 200% на этапе диагностики может быть основанием для применения анти-В-клеточной терапии в первой линии у пациентов с ИТП.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При оценке эффективности ритуксимаба в исследуемой когорте пациентов с ИТП (n=30) общий ответ на терапию был зарегистрирован у 21 человека (70,0%). При этом частота достижения полного ответа составила 16,7% (n=5).

Качество ответа на терапию ритуксимабом зависит от исходного уровня тромбоцитопении: чем меньше исходное количество тромбоцитов, тем менее выражен ответ на терапию.

При отсутствии у пациентов с ИТП антитромбоцитарных антител не получено ответа на терапию ритуксимабом, в то время как пациенты с наличием выявляемого

титра антител к тромбоцитам демонстрировали хорошую эффективность этого препарата. Таким образом, наличие антитромбоцитарных антител является показанием для проведения терапии ритуксимабом. Данные исследования подчеркивают необходимость более глубокого изучения иммунопатогенеза данного заболевания и являются основой для индивидуализации терапевтических стратегий.

Определение уровня антитромбоцитарных антител мы рекомендуем проводить до начала какой-либо терапии, поскольку применение глюкокортикостероидов или внутривенных иммуноглобулинов может исказить результаты исследования за счет влияния на уровень и активность аутоантител.

Фактически титр антитромбоцитарных антител $\geq 200\%$ может выступать в качестве важного лабораторного и прогностического маркера, обосновывающего назначение ритуксимаба в качестве терапии первой линии у отдельной категории пациентов с иммунной тромбоцитопенией. Мы можем рекомендовать диагностику антитромбоцитарных антител до назначения лечения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zotova I.I., Gritsaev S.V., Shilova E.R., et al. Thrombopoietin receptor agonists in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (primary immune thrombocytopenia): efficacy and safety in daily clinical practice. *Clinical oncohematology*. 2017;10(1):93–100. DOI:10.21320/2500-2139-2017-10-1-93-100
2. Ptushkin V.V., Vinogradova O.Yu., Pankrashkina M.M., et al. Thrombopoietin receptor agonists in the treatment of chronic resistant primary immune thrombocytopenia: efficacy and safety in daily clinical practice. *Therapeutic archive*. 2018;90(7):70–76. DOI: 10.26442/terarkh201890770-76
3. Semple J.W., Rebetz J., Maouia A., et al. An update on the pathophysiology of immune thrombocytopenia. *Current Opinion in Hematology*. 2020;27(6):423–429. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000612
4. Ibragimova G.M., et al. Diagnosis and treatment of immune thrombocytopenia. An overview of current data. *Journal of Humanities and Natural Sciences*. 2023;5:157–163.
5. Chuksina Y.Y., Zakharov S.G., Mitina T.A. Features of the subpopulation composition and functional activity of peripheral blood lymphocytes and monocytes in patients with primary autoimmune thrombocytopenia. *Oncohematology*. 2025;20(3):76–83.
6. Gracie C., Zaidi A., Doobaree U., et al. *Comparison of standard and low-dose rituximab in primary immune thrombocytopenia (ITP): data from the UK ITP registry*. Presented at European Hematology Association (EHA) Stockholm 2018. Available from: <https://library.ehaweb.org/eha/2018/Stockholm/214599/caitlin>
7. Chen Y., et al. Long-term efficacy and safety of low-dose rituximab in immune thrombocytopenia: a multicentre, prospective, open-label, randomised controlled trial. *Annals of Hematology*. 2026;105(4):140.
8. Ni X., et al. Single-dose versus low-dose rituximab in corticosteroid-resistant or relapsed ITP: A multicenter, randomized, controlled study. *American Journal of Hematology*. 2022;97(4):440–447.
9. Vinogradova O.Y., et al. Primary immune thrombocytopenia and thrombopoietin receptor agonists: the possibility of discontinuation of treatment when a stable complete platelet response is achieved. *Clinical oncohematology. Basic research and clinical practice*. 2023;16(4):413–425.
10. Ruggeri M., et al. Rituximab in immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2023;21(7):1687–1700.



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.12.2.012>



Зуховицкая Е.В.¹✉, Пинчук В.Ю.², Искров И.А.³

¹ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

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

³ Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

Связь AL-амилоидоза и множественной миеломы: необходимость ранней диагностики и агрессивной терапии в современной клинической практике

Конфликт интересов: не заявлен.

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

Подана: 28.04.2026

Принята: 29.05.2026

Контакты: gematolog.zuch@gmail.com

Резюме

Цель. Оценить взаимосвязь AL-амилоидоза и множественной миеломы как проявлений единого плазмоклеточного процесса, а также обосновать необходимость ранней диагностики и применения агрессивных терапевтических стратегий в современной клинической практике.

Материалы и методы. Проведен аналитический обзор современных литературных данных, включая клинические исследования, рекомендации международных экспертных групп и результаты применения инновационных методов терапии. Проанализированы молекулярно-биологические особенности AL-амилоидоза и множественной миеломы, диагностические подходы, включая концепцию «organ-first detection», а также эффективность современных терапевтических стратегий, включая комбинированную терапию, аутологичную трансплантацию стволовых клеток, CAR-T-клеточную терапию и биспецифические антитела.

Результаты. Установлено, что AL-амилоидоз и множественная миелома представляют собой континуум плазмоклеточной патологии, отличающийся преимущественно биофизическими свойствами продуцируемых легких цепей и степенью клональной экспансии. Ранняя диагностика на основе органных маркеров (кардиальных, ренальных, гематологических) позволяет выявлять заболевание на доклинических стадиях. Показано, что современные терапевтические подходы, направленные на быстрое и глубокое подавление патологического клона, включая схемы с анти-CD38-антителами и инновационные иммунотерапевтические методы, значительно улучшают гематологические и органные ответы.

Ключевые слова: AL-амилоидоз, множественная миелома, плазмоклеточные дискразии, ранняя диагностика, свободные легкие цепи, CAR-T-терапия, биспецифические антитела, иммунотерапия

Zukhovitskaya E.¹✉, Pinchuk V.², Iskrov I.³

¹ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

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

³ Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

The Relationship between AL-Amyloidosis and Multiple Myeloma: the Need for Early Diagnosis and Aggressive Therapy in Modern Clinical Practice

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Zukhovitskaya E. – concept, design and writing of the article, data collection and processing, analysis and interpretation of results, preparation of the article for publication; Iskrov I. – significant contribution to the idea and design of the study, interpretation of data, writing of the article, final approval of the version of the article for publication; Pinchuk V. – provision of research materials, participation in writing the article, a critical revision of the article in terms of significant intellectual content.

Submitted: 28.04.2026

Accepted: 29.05.2026

Contacts: gematolog.zuch@gmail.com

Abstract

Purpose. To evaluate the relationship between AL amyloidosis and multiple myeloma as manifestations of a single plasma cell disorder and to substantiate the need for early diagnosis and the use of aggressive therapeutic strategies in modern clinical practice.

Materials and methods. An analytical review of current literature was performed, including clinical trials, international expert guidelines, and data on novel therapeutic approaches. Molecular and biological features of AL amyloidosis and multiple myeloma were analyzed, as well as diagnostic strategies, including the "organ-first detection" concept. The effectiveness of contemporary treatment modalities was evaluated, including combination regimens, autologous stem cell transplantation, CART-cell therapy, and bispecific antibodies.

Results. AL amyloidosis and multiple myeloma represent a continuum of plasma cell disorders, differing primarily in the biophysical properties of produced light chains and the degree of clonal expansion. Early diagnosis based on organ-specific biomarkers (cardiac, renal, and hematologic) enables detection at preclinical stages. Modern therapeutic approaches aimed at rapid and deep suppression of the pathological clone, including anti-CD38-based regimens and innovative immunotherapeutic strategies, significantly improve both hematologic and organ responses.

Keywords: AL amyloidosis, multiple myeloma, plasma cell dyscrasias, early diagnosis, free light chains, CART-cell therapy, bispecific antibodies, immunotherapy

■ ВВЕДЕНИЕ

AL-амилоидоз и множественная миелома (ММ) представляют собой две клинические манифестации единого патологического процесса – клональной пролиферации плазматических клеток с продукцией моноклональных легких цепей иммуноглобулинов [1, 2].



В основе AL-амилоидоза лежит отложение амилоидных фибрилл в тканях и органах, сформированных из легких цепей, тогда как MM характеризуется инфильтрацией костного мозга клональными плазматическими клетками и органным поражением вследствие опухолевой массы и парапротеинемии [3, 4]. Современные данные свидетельствуют о тесной биологической и клинической взаимосвязи этих состояний: до 15% пациентов с AL-амилоидозом имеют диагностированную MM, а у 30% пациентов с MM выявляются субклинические амилоидные отложения [5, 6]. Эта перекрестная патология требует пересмотра традиционных диагностических и терапевтических алгоритмов.

Ключевым объединяющим фактором этих состояний является патологический клон плазматических клеток [7]. Различие между AL-амилоидозом и MM определяется не столько качественными характеристиками плазматического клона, сколько количественной экспансией и биофизическими свойствами продуцируемых легких цепей [8]. С этой точки зрения AL-амилоидоз следует рассматривать не как осложнение MM, а как альтернативный фенотип плазмоклеточной дискразии [1]. Главная проблема современной практики – раздельное восприятие этих состояний и поздняя диагностика.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить взаимосвязь AL-амилоидоза и множественной миеломы как проявлений единого плазмоклеточного процесса, а также обосновать необходимость ранней диагностики и применения агрессивных терапевтических стратегий в современной клинической практике.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен аналитический обзор современных литературных данных, включая клинические исследования, рекомендации международных экспертных групп и результаты применения инновационных методов терапии. Проанализированы молекулярно-биологические особенности AL-амилоидоза и множественной миеломы, диагностические подходы, включая концепцию «organ-first detection», а также эффективность современных терапевтических стратегий, включая комбинированную терапию, аутологичную трансплантацию стволовых клеток, CAR-T-клеточную терапию и биспецифические антитела.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Молекулярно-биологические основы различий AL-амилоидоза и MM

Цитогенетический профиль является одним из ключевых факторов, определяющих фенотип заболевания. Для AL-амилоидоза характерна транслокация t(11;14) (q13;q32), которая встречается значительно чаще, чем при MM. Она ассоциируется с небольшим плазматическим клоном, но высокой секреторной активностью и выраженной продукцией легких цепей. Данная аномалия также связана с повышенной чувствительностью к ингибиторам BCL-2. В противоположность этому при MM преобладают нарушения высокого риска (del(17p), t(4;14), t(14;16), gain(1q)), определяющие агрессивное течение заболевания за счет усиленной пролиферации и геномной нестабильности [6].

Данные секвенирования нового поколения показывают, что AL-амилоидоз характеризуется относительно низкой мутационной нагрузкой, тогда как MM отличается выраженной генетической гетерогенностью и вовлечением сигнальных путей (KRAS, NRAS, BRAF) [4].

Ключевое отличие AL-амилоидоза заключается в свойствах продуцируемых легких цепей. При AL они обладают способностью к неправильному сворачиванию и формированию амилоидных фибрилл. Это определяется особенностями вариабельного региона и соматическими мутациями. Особенно часто при AL встречаются λ -цепи, обладающие повышенной амилоидогенностью. Их структурная нестабильность способствует формированию β -складчатых структур и быстрому отложению в тканях. В отличие от этого, легкие цепи при MM, как правило, более стабильны [7]. Таким образом, именно качество легкой цепи, а не ее количество, во многом определяет клинический фенотип заболевания.

При AL-амилоидозе плазматические клетки характеризуются выраженным секреторным фенотипом с преимущественной продукцией свободных легких цепей. Это связано с нарушением процессов сворачивания белков и стрессом эндоплазматического ретикулула [8]. В MM основная продукция представлена интактными иммуноглобулинами, а клиническая картина определяется опухолевой массой и поражением костного мозга [6].

Ранняя диагностика: концепция «organ-first»

Одним из ключевых направлений последних исследований является улучшение ранней диагностики органного поражения [4]. Ранняя диагностика MM и AL-амилоидоза критически важна, поскольку органное повреждение при этих заболеваниях часто начинается за месяцы или годы до постановки диагноза. Такими ранними маркерами органного повреждения при MM и AL-амилоидозе являются:

- Кардиальные ранние маркеры: NT-proBNP – один из самых ранних маркеров кардиального вовлечения, повышается раньше клинической сердечной недостаточности, и высокочувствительный тропонин-T/тропонин-I, которые коррелируют с прогнозом [9]. В этой связи новые эхокардиографические схемы, включая 2D-speckle tracking (современный метод эхокардиографии, позволяющий количественно оценивать деформацию (strain) миокарда и выявлять скрытую дисфункцию сердца до появления снижения фракции выброса), показали высокую диагностическую точность для выявления амилоидной кардиомиопатии у пациентов с MM и AL-амилоидозом (чувствительность и специфичность до 90%) [10]. Помимо этого, глобальная продольная деформация сердца (GLS-Global Longitudinal Strain) способствует выделению пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода.
- Ранние ренальные маркеры повреждения: альбуминурия – появляется до снижения СКФ, β_2 -микроглобулин и цистатин C, который более чувствителен к раннему снижению функции почек [11].
- Гематологические ранние маркеры: κ/λ свободные легкие цепи – ключевой ранний тест. Нормальное соотношение: $\kappa/\lambda=0,26-1,65$. Отклонение указывает на плазмоклеточную дискразию. иммунофиксация сыворотки мочи [4].
- Неврологические ранние маркеры: периферическая нейропатия – часто начинается с парестезий стоп.
- Автономная дисфункция: ортостатическая гипотензия, эректильная дисфункция.



Поэтому сейчас активно обсуждается концепция «organ-first detection» – диагностика через ранние признаки органного поражения. Несмотря на это, клинические данные свидетельствуют, что средняя задержка диагностики AL остается значительной (в среднем 6 месяцев и более), что приводит к выраженному органному повреждению к моменту постановки диагноза [5]. Поэтому актуальной является концепция «двустороннего скрининга». У каждого пациента с впервые выявленной ММ – обязательный скрининг на амилоидное поражение (NT-proBNP, тропонин, альбуминурия, биопсия при подозрении). У каждого пациента с AL-амилоидозом – агрессивная оценка миеломных критериев [7].

Современные подходы к терапии

Современные терапевтические схемы для AL-амилоидоза и ММ пересекаются, так как оба заболевания обусловлены патологическим клоном плазматических клеток. Комбинированные режимы на основе бортезомиба, циклофосфана, дексаметазона и даратумумаба (DaraCyBorD) являются общепринятой индукционной терапией для AL-амилоидоза с тяжелым органным вовлечением, включая кардиальный компонент [12]. В ММ современные клинические исследования демонстрируют преимущества «четырёхкомпонентных» схем (quadruplet), включающих анти-CD38-мишени, ингибиторы протеасом и иммуномодуляторы (IMiD) [13]. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) остается важной опцией для тщательно отобранных пациентов. Традиционно AL-амилоидоз лечили более осторожно из-за органной дисфункции. Однако современные данные демонстрируют, что необходимы более агрессивные подходы:

- быстрая глубокая гематологическая ремиссия напрямую коррелирует с выживаемостью;
- отсрочка терапии при «маленьком клоне» недопустима;
- даже при низком плазматическом клоне токсичность легких цепей может быть фатальной.

Необходимо придерживаться точки зрения, что интенсивность терапии должна определяться не размером клона, а степенью органной угрозы. Это означает как можно более раннее применение комбинированных схем, а не поэтапную эскалацию.

Таблица 1
Основные исследования BCMA-направленной CAR-T
Table 1
Basic studies of CAR-T directed WHMA

Препарат	Ключевое исследование	Популяция	ORR	≥CR	mPFS	Особенности
Ide-cel (idecabtagene vicleucel)	KarMMa	≥3 линии терапии	73%	33%	8–9 мес.	Первая одобренная CAR-T при ММ
Ide-cel (ранние линии)	KarMMa-3	2–4-я линии	71%	39%	13 мес.	Лучше PFS vs стандарт
Cilta-cel (ciltacabtagene autoleucel)	CARTITUDE-1	≥3 линии	97–98%	80%	34 мес.	Очень глубокие MRD-ответы
Cilta-cel	CARTITUDE-4	1–3-я линии	85%	73%	↑ vs стандарт	Раннее применение улучшает PFS

Новые направления исследований включают клеточные и антительные подходы, такие как CAR-T-терапия, нацеленная на BCMA (B-cell maturation antigen), и биспецифические антитела, которые активно изучаются как для ММ, так и для AL-амилоидоза в условиях рецидива или рефрактерности (RR) [14]. Эти методы обеспечивают длительные ремиссии у ряда пациентов и могут изменить стандарт лечения в ближайшие годы. CAR-T-терапия – потенциал «функционального излечения».

Оба препарата демонстрируют высокие показатели общего ответа (ORR >70–90% при RRMM) и значительную частоту глубокой MRD-негативности. При раннем применении (2–3-я линия) эффект значительно выраженнее. CAR-T становится не только salvage-терапией, а стратегией изменения естественного течения болезни [15, 16].

Основные исследования BCMA-направленной CAR-T представлены в табл. 1.

Место CAR-T при ММ

CAR-T постепенно смещается в более ранние линии терапии:

- Пациенты с высоким цитогенетическим риском – CAR-T не как «последний шанс», а как стратегия изменения естественного течения болезни уже во 2–3-й линии.
- Ранний рецидив после трансплантации.
- Пациенты с агрессивным экстрамедуллярным поражением.
- Применение CAR-T на 2–3-й линии может быть стратегически оправданным, а не только после 4–5-й линии. Стратегия «глубокий дебалкинг» → CAR-T.

Оптимальный результат достигается при минимальной опухолевой массе перед инфузией CAR-T. Это требует правильного выбора bridging-терапии.

CAR-T-потенциал функционального контроля заболевания

При достижении устойчивой MRD-негативности >2 лет можно говорить о новой концепции – длительной иммунологической ремиссии без постоянной терапии [17].

Место биспецифических антител в лечении ММ [18]

1. Пациенты без доступа к CAR-T (главное преимущество – немедленная доступность).
2. Мост к CAR-T (используются для контроля заболевания во время производства CAR-T).
3. После CAR-T.
4. У пожилых пациентов, где риск тяжелой нейротоксичности нежелателен.

Алгоритм лечения ММ в 2026 г.

Диагноз ММ → оценка риска трансплантабельности.

Если кандидат на ауто-ТГСК:

1. Индукция quadruplet (Dara-VRd/KRd).
2. Трансплантация.
3. Поддержка (Len ± Dara).
4. При раннем рецидиве – комбинации PI/IMiD и CAR-T во 2–3-й линии.
Если не кандидат на ауто-ТГСК, использовать схемы с Dara (Dara-VCD/VMP).
Поздний рецидив:
 - CAR-T, если доступна.
 - Bispecific как bridge или после CAR-T.
 - Смена антигена (BCMA → GPRC5D → FcRH5).

**Таблица 2****Роль биспецифических антител в лечении ММ****Table 2****The role of bispecific antibodies in multiple myeloma treatment**

Препарат	Мишень	Исследование	Фаза	Кол-во пациентов	ORR	≥CR	PFS	Особенности
Teclistamab	BCMA × CD3	MajesTEC-1	I/II	165	63%	39–46%	11 мес.	Медиана 5 линий терапии
Elranatamab	BCMA × CD3	MagnetisMM-3	II	123	61%	35%	17 мес.	MRD-негативность: 31%
Talquetamab	GPRC5D × CD3	MonumentAL-1	I	167	43%	33%	13 мес.	Эффективен после BCMA

Роль биспецифических антител в лечении ММ представлена в табл. 2.

CAR-T-клеточная терапия при AL-амилоидозе

Одним из первых специализированных исследований для AL-амилоидоза является NEXICART 2 (phase 1/2). Результаты: 70% пациентов достигли полного гематологического ответа, время до ответа: 7–15 дней, снижение dFLC: ≈96–100%, органы ответы примерно у 50% пациентов, CRS преимущественно низкой степени, нейротоксичность не наблюдалась. Также на момент анализа не было зарегистрировано гематологических рецидивов [19].

Биспецифические антитела при AL-амилоидозе

Большинство данных по ним получено при ММ, однако несколько ранних исследований и кейс-серий демонстрируют их потенциал и при AL-амилоидозе. Основные наблюдения: быстрый гематологический ответ, выраженное снижение свободных легких цепей, управляемый CRS, возможность применения у пациентов, не подходящих для CAR-T [20].

Иммунотерапия потенциально способна изменить естественное течение AL-амилоидоза за счет быстрого и глубокого подавления патологического плазмоклеточного клона, особенно в рецидивирующих и рефрактерных случаях. Ранние клинические данные демонстрируют высокую частоту гематологических ответов, быстрое снижение свободных легких цепей и потенциальное улучшение функции органов. Однако из-за ограниченного количества пациентов и высокой уязвимости этой популяции необходимы дальнейшие клинические исследования для определения оптимальной последовательности терапии и критериев отбора пациентов.

Алгоритм лечения AL-амилоидоза в 2026 г.

1-я линия:

- Dara-СуВорD;
 - ± аутологичная трансплантация стволовых клеток.
- Рецидив/рефрактерность (RR):
- IMiD-схемы;
 - анти-CD38-комбинации;
 - иммунотерапевтические стратегии.

Таблица 3
Основная токсичность CAR-T
Table 3
Main toxicity of CAR-T

Токсичность	Частота	Комментарий
CRS	70–95% (чаще 1–2-й ст.)	Обычно управляемый
ICANS	3–20%	Реже при cilta-cel
Цитопении	Часто	Могут быть длительными
Инфекции	Значимы	Важна профилактика

Таблица 4
Основная токсичность биспецификов
Table 4
Basic toxicity of bispecific

Токсичность	Частота
CRS (в основном 1–2-й ст.)	50–70%
ICANS	3%
Инфекции	До 70%
Цитопении	Частые

CAR-T показания: RRAL, сохранная кардиальная функция, неэффективность анти-CD38-терапии. Преимущества: глубокий гематологический ответ, быстрое снижение FLC. Ограничения CAR-T: доступность, токсичность CRS.

Биспецифики – потенциальные показания: RRAL, bridge к CAR-T, пациенты, не подходящие для CAR-T. Преимущества: off-the-shelf, быстрый старт терапии.

Основная токсичность CAR-T представлена в табл. 3. Основная токсичность биспецификов – в табл. 4.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современной клинической практике назрела необходимость перехода от традиционного нозологического подхода к биологической модели заболевания, в которой AL-амилоидоз и MM рассматриваются как континуум плазмоклеточной патологии с различными фенотипическими проявлениями, но единым терапевтическим приоритетом – максимально ранним и глубоким подавлением патологического клона.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Merlini G., Comenzo R.L. Systemic light chain amyloidosis: an update for treating physicians. *Blood*. 2021;137(16):1989–2002.
2. Kumar S.K., Callander N.S., Hillengass J., et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17046.
3. Wechalekar A.D., Gillmore J.D., Hawkins P.N. Systemic amyloidosis. *Lancet*. 2016;387(10038):2641–2654.
4. Gertz M.A. Immunoglobulin light chain amyloidosis diagnosis and treatment algorithm 2021. *Blood Cancer Journal*. 2021;11:90.
5. Dispenzieri A. Amyloidosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020;2020(1):1–12.
6. Rajkumar S.V. Multiple myeloma: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology*. 2024.
7. Merlini G., Bellotti V. Pathogenesis and treatment of AL amyloidosis. *Nature Reviews Nephrology*. 2018;14:441–457.
8. Seldin D.C., Sancharawala V. Amyloid light-chain amyloidosis: advances in diagnosis and therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(11):1320–1331.



9. Dispenzieri A., et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *Blood*. 2004;104:1881–1887.
10. Phelan D., et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using speckle-tracking echocardiography in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1449–1457.
11. Palladini G., et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2014;32:159–165.
12. Hawkins P.N., Kastiris E., Palladini G., et al. Efficacy and safety of daratumumab in AL amyloidosis. *New England Journal of Medicine*. 2021; 385:46–58.
13. San Miguel J.F., Dimopoulos M.A., Usmani S.Z., et al. Daratumumab plus standard therapy for multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2019;380:2104–2115.
14. Ho P.J., Li E.W. A new era in myeloma: the advent of CAR-T cells and bispecific antibodies. *Intern Med J*. 2025;55:714–721.
15. Nina Shah, et al. Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma (KarmMa). *N Engl J Med*. 2021;384:705–716.
16. Saad Z. Usmani, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a BCMA-directed CAR-T therapy. *Lancet*. 2021;398:314–324.
17. Amrita Krishnan, et al. CAR T-cell therapy in multiple myeloma: current status and future directions. *Blood*. 2022;140(2):129–139.
18. Hang Quach, et al. Bispecific antibodies in multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023;20:25–40.
19. Cohen A.D., et al. Early clinical experience of BCMA-directed CAR-T therapy in AL amyloidosis (NEXICART-2 study). *Blood*. 2023.
20. Kastiris E., et al. Bispecific antibodies in AL amyloidosis: emerging clinical evidence. *Blood*. 2023.



Севрук Т.А.✉, Дзядзько А.М., Яхновец Е.М.

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

Периоперационный менеджмент антикоагулянтной и антиагрегантной терапии: современные алгоритмы и клинические подходы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Севрук Т.А. – концепция, дизайн, написание текста, редактирование, систематический поиск; Дзядзько А.М., Яхновец Е.М. – концепция, дизайн, систематический поиск.

Подана: 11.03.2026

Принята: 20.05.2026

Контакты: sevrunkt@mail.ru

Резюме

Периоперационное ведение пациентов, получающих антитромботическую терапию, представляет собой сложную клиническую задачу, требующую баланса между риском тромboэмболических осложнений и риском интра- и послеоперационных кровотечений. В данной статье проанализированы современные международные рекомендации (ACC/AHA, ESC, ASRA) и данные рандомизированных клинических исследований, касающиеся тактики ведения пациентов, получающих антиагреганты и антикоагулянты. Подробно рассмотрены вопросы оценки индивидуальных рисков тромбоза и кровотечения, алгоритмы отмены и возобновления терапии, стратегии мост-терапии и подходы к коррекции геморрагических осложнений. Особое внимание уделено применению специфических и неспецифических антидотов и ведению пациентов при хирургических вмешательствах. Статья предназначена для хирургов, анестезиологов-реаниматологов, кардиологов и терапевтов.

Ключевые слова: периоперационный период, антикоагулянты, антиагреганты, мост-терапия, кровотечение, тромбоз, рекомендации



Seuruk T.✉, Dzyadzko A., Yakhnovets E.

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

Perioperative Management of Anticoagulant and Antiplatelet Therapy: Modern Algorithms and Clinical Approaches

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Seuruk T. – concept, design, writing, editing, systematic search; Dzyadzko A., Yakhnovets E. – concept, design, systematic search.

Submitted: 11.03.2026

Accepted: 20.04.2026

Contacts: sevrunkt@mail.ru

Abstract

Perioperative management of patients receiving antithrombotic therapy is a complex clinical task requiring a balance between the risk of thromboembolic complications and the risk of intra- and postoperative bleeding. This article analyzes current international recommendations (ACC/AHA, ESC, ASRA) and data from randomized clinical trials regarding management tactics for patients receiving antiplatelet agents and anticoagulants. The issues of assessing individual risks of thrombosis and bleeding, algorithms for canceling and resuming therapy, bridge therapy strategies and approaches to correcting hemorrhagic complications are considered in detail. Special attention is paid to the use of specific and non-specific antidotes and the management of patients during surgical interventions. The article is intended for surgeons, intensive care anesthesiologists, cardiologists, and internists.

Keywords: perioperative period, anticoagulants, antiplatelet agents, bridging therapy, bleeding, thrombosis, recommendations

■ ВВЕДЕНИЕ

Современная медицинская практика демонстрирует неуклонный рост применения антитромботических лекарственных препаратов в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно данным регистров, около 10–20% пациентов, получающих антикоагулянты, ежегодно подвергаются хирургическим вмешательствам или инвазивным процедурам. Параллельно с расширением показаний к антитромботической терапии отмечается увеличение частоты связанных с ней геморрагических осложнений, что особенно актуально в хирургической практике. Неоптимальное проведение антитромботической терапии ассоциировано с повышением риска периоперационных осложнений. Последние обновления международных рекомендаций подчеркивают необходимость персонализации подхода к каждому пациенту с учетом конкретной клинической ситуации и планируемого хирургического вмешательства.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представить систематизированный анализ современных подходов к периоперационной антитромботической терапии, основанный на последних клинических рекомендациях и доказательных данных.

■ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Современные антитромботические препараты подразделяются на две основные группы с различными точками приложения в каскаде гемостаза: антиагреганты – ингибиторы функции тромбоцитов, блокирующие клеточное звено гемостаза, и антикоагулянты – ингибиторы факторов свертывания крови, воздействующие преимущественно на плазменное звено гемостаза.

На рис. 1 представлена схема каскада коагуляции.

Антиагреганты

Антиагреганты воздействуют на клеточное звено, которое представлено тромбоцитами. Антиагреганты блокируют рецепторы, расположенные на поверхности тромбоцитов, предотвращая их агрегацию. Основными мишенями антиагрегантов являются следующие рецепторы:

- ЦОГ-1 (ацетилсалициловая кислота (АСК));
- P2Y₁₂ (клопидогрел, прасугрел, тикагрелор);
- GPIIb/IIIa (абциксимаб, тирофибан, эптифибатид).

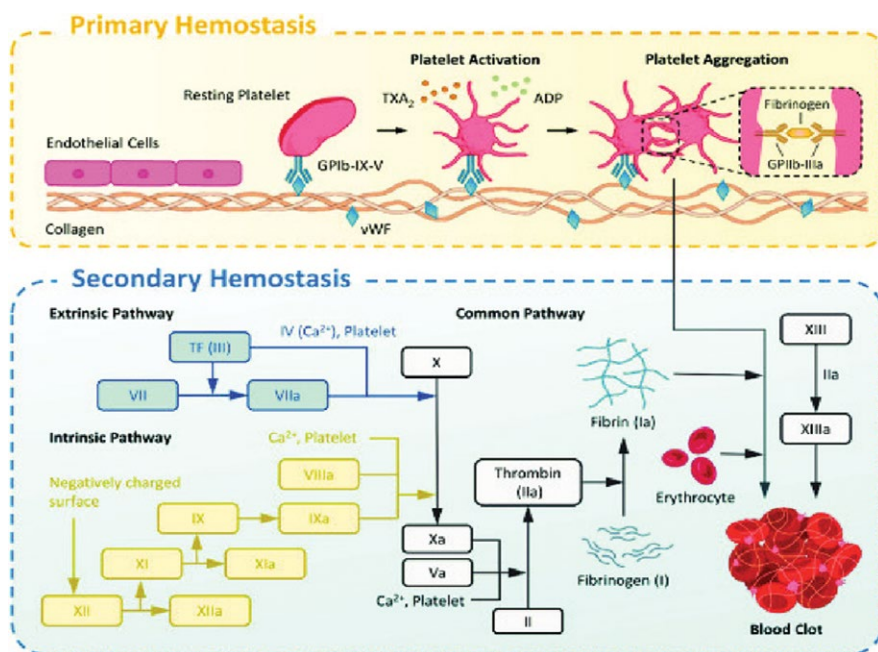


Рис. 1. Схема каскада коагуляции с выделением клеточного и плазменного звеньев гемостаза
Fig. 1. Diagram of the coagulation cascade with isolation of cellular and plasma units of hemostasis



Для мониторинга агрегации тромбоцитов используется агрегатометрия, с помощью которой оценивают функциональную активность тромбоцитов.

Ингибиторы циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1): АСК необратимо ингибирует ЦОГ-1, подавляя синтез тромбоксана A₂ и снижая агрегацию тромбоцитов на 95–99% в течение 7–10 дней (время обновления тромбоцитов). Следует помнить, что у 20–30% пациентов развивается «аспиринорезистентность» за счет повышенного обновления тромбоцитов (полиморфизм ЦОГ-1).

На рис. 2 представлен механизм действия ингибиторов ЦОГ-1.

Ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов: клопидогрел, прасугрел, тикагрелор – блокируют связывание АДФ с P2Y₁₂-рецепторами, подавляя активацию GPIIb/IIIa и дегрануляцию тромбоцитов, в результате чего происходит снижение агрегации.

Клопидогрел является пролекарством. Около 15% клопидогрела превращается в активный метаболит ферментами системы цитохрома P450 в печени. Активный метаболит необратимо связывается с тромбоцитарным рецептором P2Y₁₂, блокируя агрегацию тромбоцитов. У 30% пациентов, получающих клопидогрел, может развиваться резистентность и, соответственно, недостаточный эффект (полиморфизм CYP2C19).

Прасугрел также является пролекарством. Быстро метаболизируется в кишечнике до тиолактона, который позже превращается в активный метаболит под действием изоферментов цитохрома P450. Активный метаболит необратимо связывается с рецепторами P2Y₁₂, вызывая их необратимое блокирование, пока не обновятся тромбоциты.

Тикагрелор быстро всасывается в кишечнике и не требует биотрансформации. Он обратимо связывается с P2Y₁₂-рецепторами, предотвращая активацию и агрегацию тромбоцитов. За счет обратимого связывания с рецепторами имеется возможность быстро восстановить функцию тромбоцитов.

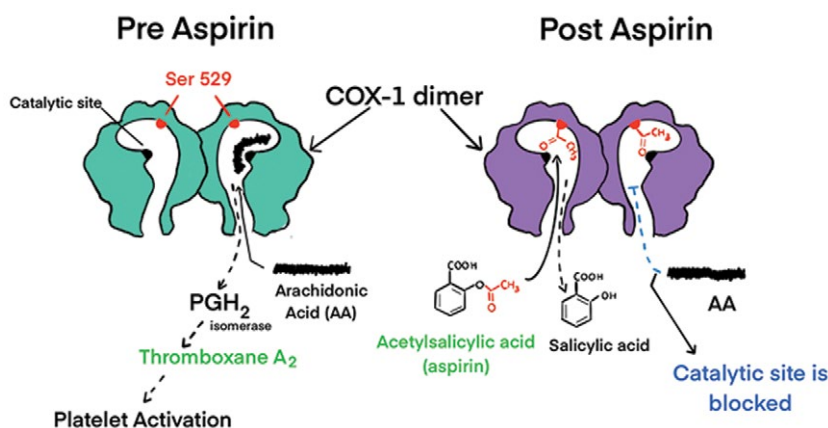


Рис. 2. Механизм ингибирования АСК каталитического центра циклооксигеназы-1, предотвращающего образование тромбоксана A₂ и агрегацию тромбоцитов
Fig. 2. The mechanism of ASA inhibition of the cyclooxygenase-1 catalytic center, which prevents the formation of thromboxane A₂ and platelet aggregation

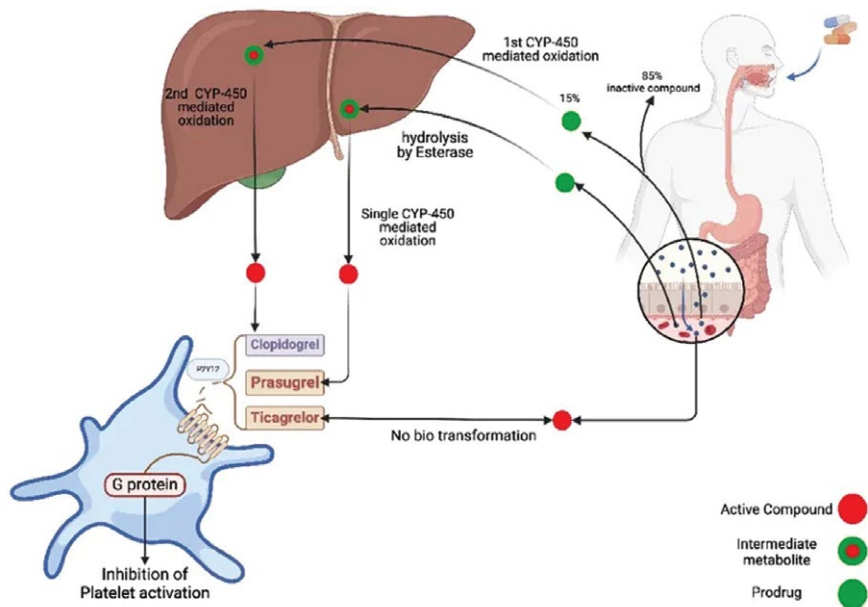


Рис. 3. Механизм действия ингибиторов P2Y12
Fig. 3. Mechanism of action of P2Y12 inhibitors

На рис. 3 представлен механизм действия ингибиторов P2Y12-рецепторов. В табл. 1 представлено сравнение фармакологических свойств ингибиторов P2Y12.

Ингибиторы GPIIb/IIIa (абциксимаб, тирофибан, эптифибатид) блокируют финальный путь агрегации тромбоцитов через связывание с фибриногеном. Ингибиторы GPIIb/IIIa блокируют более 80% рецепторов, что предотвращает образование фибриногеновых мостиков между тромбоцитами и препятствует формированию тромбоцитарной пробки. Препараты вводятся парентерально и имеют короткий период полувыведения, что позволяет быстро возвращать функцию тромбоцитов. Но, несмотря на это, антиагрегантный эффект может сохраняться дольше из-за медленной диссоциации рецептора и лиганда (риск кровотечений).

Таблица 1
Сравнение ингибиторов P2Y12
Table 1
Comparison of P2Y12 inhibitors

Препарат	Тип действия	Особенности метаболизма	T 1/2	Клинический эффект	Почечная экскреция
Клопидогрел	Необратимое связывание (5–7 дней)	Требуется активация CYP2C19 (аллель *2 → резистентность)	6–8 часов	Пик эффекта через 3–7 дней	50%
Прасугрел	Необратимое связывание (5–7 дней)	Быстрая активация (эстеразы)	7–8 часов	Максимальный эффект через 30 мин	70%
Тикагрелор	Обратимый (3–5 дней)	Прямое действие (не требует активации)	7–8 часов	Быстрое начало/прекращение	25%

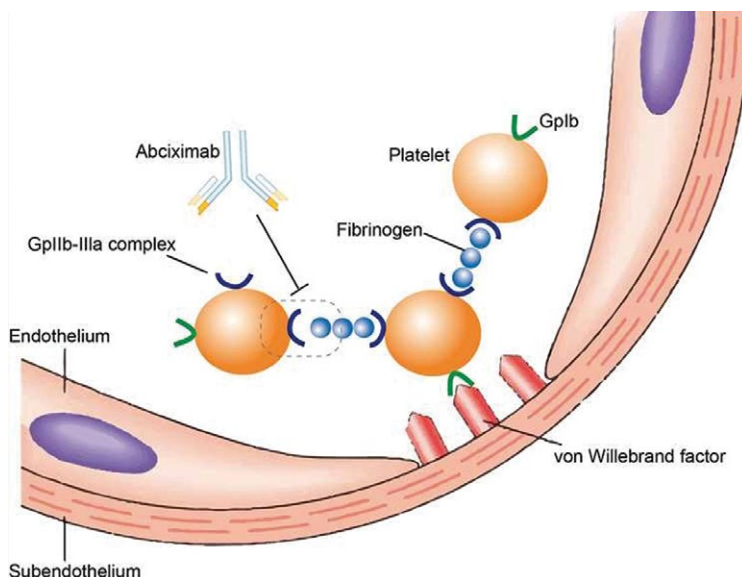


Рис. 4. Механизм действия ингибиторов GPIIb/IIIa
Fig. 4. Mechanism of action of GPIIb/IIIa inhibitors

Таблица 2
Сравнение ингибиторов GPIIb/IIIa
Table 2
Comparison of GPIIb/IIIa inhibitors

Препарат	T 1/2	Путь введения	Время восстановления
Абциксимаб	10–30 мин	в/в	24–48 ч
Тирофибан	2 ч	в/в	4–8 ч
Эптифибатид	2,5 ч	в/в	6–12 ч

На рис. 4 представлен механизм действия ингибиторов GPIIb/IIIa. В табл. 2 представлено сравнение фармакологических свойств ингибиторов GPIIb/IIIa.

Антикоагулянты

Антикоагулянты – лекарственные препараты, действующие на плазменное звено гемостаза. Они подавляют активность факторов свертывания плазмы крови, тем самым препятствуя тромбообразованию. Представлены следующими группами в зависимости от механизма действия:

- 1) антагонисты витамина К (варфарин) – ингибируют синтез витамин К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X);
- 2) новые или прямые оральные антикоагулянты (НОАК, ПОАК):
 - ингибиторы тромбина (дабигатран) – прямое ингибирование фактора IIa;
 - ингибиторы фактора Xa (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан);
- 3) гепарины:
 - нефракционированный гепарин (НФГ) – ингибирует тромбин через антитромбин III;

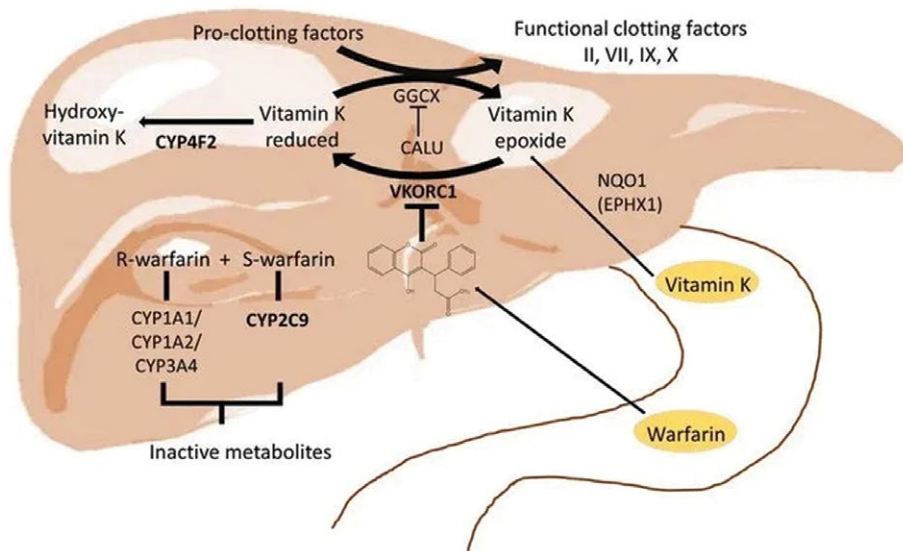


Рис. 5. Механизм действия АВК
Fig. 5. Mechanism of action of vitamin K antagonists

■ низкомолекулярные гепарины (НМГ) – преимущественное ингибирование Ха-фактора;

4) фондапаринукс – пентасахарид, селективный ингибитор Ха-фактора.

Антагонисты витамина К (АВК) (варфарин) блокируют γ -карбоксилирование витамин К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X) и антикоагулянтных белков (C, S).

Варфарин ингибирует эпоксидредуктазу витамина К VKORC1 – фермент, отвечающий за регенерацию восстановленного витамина К. Не снижая уровня витамина К, препарат блокирует γ -карбоксилирование остатков глутаминовой кислоты в факторах свертывания крови. Это приводит к синтезу биологически неактивных факторов свертывания крови II, VII, IX и X, а также белков C и S.

Варфарин не влияет на уже циркулирующие факторы свертывания крови, поэтому полный антикоагулянтный эффект откладывается до тех пор, пока существующие факторы не разрушатся, на это требуется 3–5 дней. Период полувыведения разных факторов составляет от 4 до 96 часов: фактора VII – 4–6 часов, фактора IX – 15–30 часов, фактора X – 24–40 часов, в последнюю очередь снижается содержание фактора II (протромбина) – 48–96 часов. На рис. 5 представлен механизм действия АВК.

Варфарин имеет узкое терапевтическое окно, требует мониторинга международного нормализованного отношения (МНО) и известен многочисленными лекарственными и пищевыми взаимодействиями с витамин К-содержащими продуктами. В табл. 3 представлены клинически значимые комбинации взаимодействий.

Активность препарата контролируется с помощью МНО – протромбинового отношения, полученного с эталоном тромбопластина, имеющего международный индекс чувствительности = 1,0. МНО = (ПВ пациента / ПВ контроля), терапевтический



Таблица 3
Клинически значимые комбинации с АВК
Table 3
Clinically significant combinations with vitamin K antagonists

Группа препаратов	Пример	Эффект
Антибиотики	Ципрофлоксацин	↑ МНО в 2–3 раза
Противосудорожные	Карбамазепин	↓ МНО на 40%
Фитотерапия	Зверобой	↓ эффекта на 60%

диапазон колеблется от 2,0 до 3,0. Препарат обладает 100% биодоступностью. Период полувыведения составляет 36–42 часа, необходимых для ресинтеза новых факторов свертывания. Препарат метаболизируется ферментными системами CYP2C9 (90%) и CYP3A4 (10%).

Новые, или прямые, оральные антикоагулянты

Ингибиторы фактора IIa (тромбина): наиболее известный представитель группы препаратов – дабигатран этексилат, является пролекарством, которое преобразуется в активный дабигатран сразу после приема внутрь. Препарат блокирует превращение фибриногена в фибрин, активацию тромбоцитов через PAR-1 и аутокаталитическую активацию V, VIII, XI факторов.

Ингибиторы фактора Xa (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, бетриксабан) конкурентно блокируют активный центр Xa-фактора. Тем самым они нарушают формирование протромбиназного комплекса. Прямые пероральные антикоагулянты обладают быстрым началом действия и коротким периодом полувыведения.

На рис. 6 представлен механизм действия прямых пероральных антикоагулянтов. В табл. 4 представлены фармакодинамические различия НОАК.

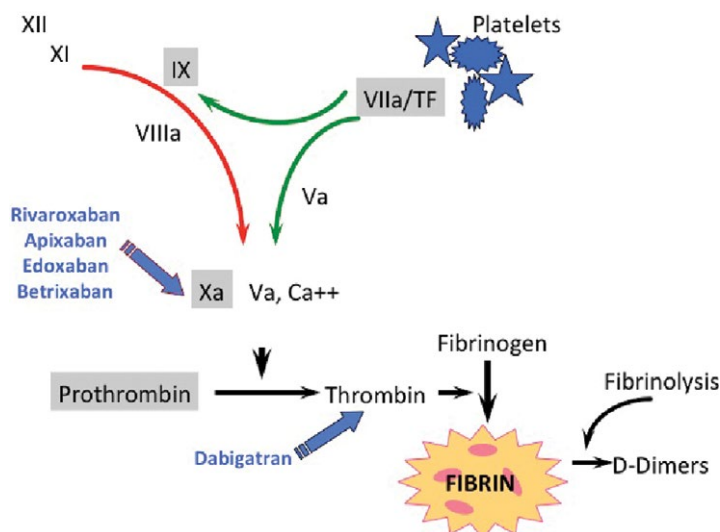


Рис. 6. Механизм действия прямых пероральных антикоагулянтов
Fig. 6. Mechanism of action of direct oral anticoagulants

Таблица 4
Фармакодинамические различия НОАК
Table 4
Pharmacodynamic differences of new oral anticoagulants

Параметр	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан	Эдоксабан
Механизм	Прямой ингибитор IIa-фактора (тромбина)	Прямой ингибитор Ха-фактора	Прямой ингибитор Ха-фактора	Прямой ингибитор Ха-фактора
Биодоступность	6%	80%	50%	62%
T _{max}	1–2 ч	2–4 ч	3–4 ч	1–2 ч
T _{1/2}	12–14 ч	5–9 ч	8–15 ч	10–14 ч
Почечные противопоказания	CrCl <30 мл/мин	CrCl <15 мл/мин	CrCl <15 мл/мин	CrCl <15 мл/мин
Почечная экскреция	80%	35%	25%	50%
Связывание с белками	35%	92–95%	87%	55%

Прямые пероральные антикоагулянты не требуют рутинного мониторинга благодаря предсказуемой фармакокинетике и фармакодинамике. В то же время существуют ситуации, когда мониторинг оправдан: кровотечение при срочной операции, почечная недостаточность, экстремальные значения массы тела, рецидив тромбоза при соблюдении терапевтического режима, необходимость проведения тромболизиса для лечения острого ишемического инсульта или для терапии других состояний. Стандартного коагуляционного теста для определения уровня концентрации, подходящего для всех НОАК, на сегодня нет. Используются специально разработанные коагуляционные тесты для количественной оценки уровня НОАК в плазме. Тест разбавленного тромбинового времени (dTT), а также хромогенный анализ экарина (ECA) показывают прямую линейную зависимость от концентраций дабигатрана и подходят для количественной оценки. Калиброванные хромогенные анализы анти-Ха используются для определения уровня концентрации апиксабана и ривароксабана. Анти-Ха-активность обязательно должна быть калибрована под конкретный препарат в терапевтическом диапазоне: для ривароксабана 100–300 нг/мл и для апиксабана 150–400 нг/мл.

В табл. 5 представлен лабораторный мониторинг прямых пероральных антикоагулянтов.

Таблица 5
Лабораторный мониторинг прямых пероральных антикоагулянтов [5]
Table 5
Laboratory monitoring of direct oral anticoagulants [5]

Тест	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан	Эдоксабан
АЧТВ	V	X	X	?
ТВ	V	X	X	X
ЭХТ	V	X	X	X
Анти-Ха	X	V	V	V
ПВ	X	V	X	V
МНО	X	X	X	X



Парентеральные антикоагулянты

Нефракционированный гепарин – это природный антикоагулянт, получаемый из слизистой оболочки кишечника свиней или легких крупного рогатого скота. Представляет собой гетерогенную смесь молекул разного размера (от 3 до 30 тыс. Да). НФГ связывается с антитромбином III и ингибирует тромбин, также дополнительно ингибирует IXa, Xa, XIa, XIIa за счет длинной цепи. Период полувыведения НФГ – около 1–2 часов. Необходимо обязательно проводить лабораторный мониторинг, используется активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), активное время свертывания крови (АСТ), а также тест на активность гепарина в плазме (анти-Xa) – более точный и прямой метод. Стоит помнить о риске развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ), который составляет 3–5%. Специфическим антидотом НФГ является протамина сульфат, который прочно связывается с гепарином, образуя неактивный комплекс и вызывая 100% нейтрализацию НФГ.

Низкомолекулярные гепарины (НМГ): эноксапарин, дальтепарин, надропарин – являются фрагментами НФГ, полученными путем деполимеризации, в связи с чем они имеют меньший размер молекул. Преимущественно ингибируют фактор Xa и не связывают тромбин, так как имеют более короткие цепи. Характеризуются хорошо прогнозируемым ответом, более предсказуемой фармакокинетикой, чем у НФГ, и более низким риском ГИТ. Но существует риск кумуляции при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин. Период полувыведения составляет 4–6 часов. Мониторинг проводится с помощью теста анти-Xa. Специфическим антидотом также является протамина сульфат, но необходимо помнить, что он нейтрализует только 60%.

Фондапаринукс является синтетическим пентасахаридом, который селективно связывается с антитромбином III, что приводит к ингибированию только Xa. Не вызывает ГИТ. Мониторинг его активности не требуется. Период полувыведения составляет 17–21 час в зависимости от почечной функции. Специфической антидотной терапии на сегодня нет.

В табл. 6 представлена сравнительная фармакокинетика антикоагулянтов.

Таблица 6
Сравнительная фармакокинетика антикоагулянтов
Table 6

Comparative pharmacokinetics of anticoagulants

Параметр	НФГ	НМГ (эноксапарин)	Фондапаринукс
Путь введения	п/к, в/в	п/к	п/к
Начало действия	Немедленно (в/в)	1–2 ч	2–4 ч
T 1/2	1–2 ч	4–6 ч	17–21 ч
Почечная элиминация	Нет	Да (40–60%)	Да (77%)
Почечная недостаточность, СКФ (мл/мин):			
■ 30–50	Без коррекции	Коррекция дозы	С осторожностью
■ <30	Препарат выбора	Противопоказаны	Противопоказаны
Мониторинг	АЧТВ 1,5–2,5; анти-Xa 0,3–0,7 МЕ/мл	Анти-Xa (через 4 ч после инъекции): ■ профилактика: 0,2–0,5 МЕ/мл; ■ лечение: 0,6–1,0 МЕ/мл	Не требуется
Антидот	Протамина (100%)	Протамина (60%)	Нет

■ ОЦЕНКА ПЕРИОПЕРАЦИОННЫХ РИСКОВ

Перед планируемым хирургическим вмешательством необходима комплексная оценка индивидуального риска тромбоза и риска кровотечения от процедуры.

Оценка риска кровотечения

Согласно рекомендациям ESC/EACTS [1], все вмешательства по риску кровотечения классифицируются на три группы: высокого, умеренного и низкого риска. В табл. 7 представлена классификация инвазивных процедур по риску кровотечений.

Для оценки риска кровотечения у пациента с фибрилляцией предсердий (ФП), получающих антикоагулянты, используется шкала HAS-BLED (представлена в табл. 8). Эта шкала помогает при принятии решения о дозе мост-терапии или отказе от нее.

Таблица 7
Классификация инвазивных процедур по риску кровотечений (ESC/EACTS)
Table 7
Classification of invasive procedures by bleeding risk (ESC/EACTS)

Категория риска	Тип процедур	Примеры
Высокий (>5%)	Кардиохирургические	Протезирование клапанов, АКШ, хирургия аорты
	Нейрохирургические	Краниотомия, установка вентрикулоперитонеального шунта
	Ортопедические	Эндопротезирование суставов, спинальная хирургия с инструментарием
	Абдоминальные	Панкреатодуоденальная резекция, гемигепатэктомия
	Инвазивные/эндоскопические	Биопсия печени/почки, ЭРХПГ со сфинктеротомией, EMR/ESD
Умеренный (2–5%)	Общие хирургические	Холецистэктомия, резекция кишечника, ТУРП
	Эндоскопические	Полипэктомия толстой кишки, дилатация пищевода, гастростомия (PEG)
	Интервенционные	Коронарная ангиография (без стентирования), периферические эндопроцедуры
	Стоматологические	Удаление ретинированных зубов, костная пластика
Низкий (<2%)	Поверхностные операции	Геморроидэктомия, иссечение кожных образований, катарактальная хирургия
	Диагностические процедуры	Биопсия кожи, пункция плевральной полости, стерильная пункция
	Эндоскопические	Гастроскопия/колоноскопия без биопсии, капсульная эндоскопия
	Минимально инвазивные	Лапароскопическая диагностика, артроскопия

Таблица 8
Оценка риска кровотечения при процедуре HAS-BLED (ESC 2023/2025)
(для пациентов с фибрилляцией предсердий на антикоагулянтах)
Table 8
HAS-BLED bleeding risk assessment (ESC 2023/2025) (for patients with atrial fibrillation on anticoagulants)

Критерий	Балл
H – Гипертензия (АД >160 мм рт. ст.)	1
A – Нарушение функции почек/печени (1 балл за каждое)	1–2
S – Инсульт в анамнезе	1
B – Кровотечения в анамнезе	1
L – Лабильное МНО (если на варфарине)	1
E – Возраст >65 лет	1
D – Прием препаратов/алкоголя (НПВП, антиагреганты)	1

Интерпретация: 0–2 – низкий риск (1–2%/год); ≥3 – высокий риск (≥4%/год), избегать моста или использовать уменьшенные дозы НМГ.



Таблица 9

Шкала CHA₂DS₂-VASc + дополнительные критерии для оценки риска тромбоза при отмене антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий или механическими клапанами
Table 9

CHA₂DS₂-VASc scale + additional criteria for assessing the risk of thrombosis when anticoagulants are discontinued in patients with atrial fibrillation or mechanical valves

Критерий	Баллы
Механический клапан (митральный/двустворчатый)	3
ОКС/стентирование <1 мес.	2
Инсульт/ТИА <3 мес.	2
БТЭ <3 мес.	2
CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥6	1

C (congestive heart failure), сердечная недостаточность – 1 балл.

H (hypertension), артериальная гипертензия – 1 балл.

A (age) ≥75 лет – 2 балла.

D (diabetes mellitus), сахарный диабет – 1 балл.

S2 (stroke), перенесенный инсульт, или транзиторные ишемические атаки, или тромбоэмболии – 2 балла.

V (vascular disease), сосудистые заболевания, к примеру заболевания периферических артерий (атеросклероз сосудов нижних конечностей), инфаркт миокарда, атеросклероз аорты, – 1 балл.

A (age 65–74) – 1 балл.

Sc (sex), пол женский – 1 балл.

Интерпретация:

≥4 баллов → высокий риск → мост-терапия обязательна;

2–3 балла → умеренный риск → индивидуальное решение;

≤1 балла → низкий риск → отмена без моста.

Оценка риска тромбоза

В настоящее время основной акцент делается на персонализации подхода к каждому пациенту с учетом конкретной клинической ситуации и планируемого хирургического вмешательства.

Для оценки риска тромбозов у пациентов с фибрилляцией предсердий, механическими клапанами используется модифицированная шкала (представлена в табл. 9), учитывающая тип клапана, сроки инсульта / тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), показатели CHA₂DS₂-VASc. Оценка ≥4 баллов указывает на высокий риск, требующий рассмотрения мост-терапии.

Для пациентов, принимающих антиагреганты после стентирования и острого коронарного синдрома (ОКС), используется шкала BRIDGE-2 (табл. 10), учитывающая временной интервал от события, тип стента, локализацию и другие параметры. Значение оценки 5 и более баллов указывает на высокий ишемический риск.

■ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ АНТИАГРЕГАНТОВ

При плановых операциях или инвазивных вмешательствах важно решить:

- Продолжать ли принимать антитромботические препараты?
- Нужна ли мост-терапия?
- Когда возобновлять терапию?

Для этого надо понять, какой риск тромбоза существует у конкретного пациента (БТЭО, ФП, механический клапан), каков риск кровотечения с точки зрения планируемой операции и факторов пациента и какой конкретно антитромботический препарат принимается, учитывая особенности фармакодинамики и фармакокинетики.

Таблица 10
Шкала BRIDGE-2 (модифицированная, 2024) для пациентов на антиагрегантах
Table 10
BRIDGE-2 scale (modified, 2024) for patients on antiplatelet drugs

Критерий	Баллы
ОКС/стентирование <1 мес.	4
Стент ЛКА / множественные стенты	3
ОКС/стентирование 1–3 мес.	2
ИБС + низкая ФВ ЛЖ (<35%)	2
Стеноз >50% нестентированных коронарных артерий	1
Сахарный диабет + ИБС	1

Интерпретация:
≥5 баллов: обязательная мост-терапия;
3–4 балла: индивидуальное решение;
≤2 баллов: отмена без моста.

Ингибиторы ЦОГ-1 (АСК)

При плановом вмешательстве у пациентов, находящихся на приеме ингибиторов ЦОГ-1, необходимо оценить риск тромбоза. Если риск тромбоза низкий, то рекомендуется отмена ингибиторов ЦОГ-1 за 5–7 дней до оперативного вмешательства. При высоком риске тромбоза рекомендуется продолжить прием в прежней дозировке.

Также необходимо оценить риск кровотечения во время предстоящего хирургического вмешательства. При умеренном и низком риске кровотечения рекомендуется продолжить прием ингибиторов ЦОГ-1. При умеренном и высоком риске кровотечения при полостных, ортопедических, нейрохирургических операциях решение принимается индивидуально с учетом баланса между тромбозом и кровотечением. Возобновление терапии начинают через 24 часа после операции при отсутствии кровотечения.

Ингибиторы P2Y12 (клопидогрел, прасугрел, тикагрелор)

У пациентов, принимающих ингибиторы P2Y12 при высоком риске тромбоза, рекомендуется при наличии возможности откладывать операцию на:

- ≥30 дней после имплантации голометаллического стента (BMS);
- ≥3–6 месяцев после имплантации стента с лекарственным покрытием (DES).

Если операция срочная, то необходимо проведение мост-терапии. Клопидогрел отменяется за 5 дней до операции, тикагрелор – за 3–5 дней и за 7 дней – прасугрел. Этого времени достаточно для восстановления функции тромбоцитов. Мост-терапия и отмена препаратов не требуются при операциях с низким риском кровотечения (в стоматологии, в эндоскопии, когда не выполняется биопсия, при хирургическом лечении катаракты) .

При высоком тромботическом риске препаратами выбора для проведения мост-терапии являются ингибиторы GPIIb/IIIa (эптифибатид, тирофибан). Они вводятся внутривенно, имеют короткий период полувыведения, что делает их управляемыми и безопасными. Начинается мост-терапия за 48 часов до операции.



Таблица 11

Схемы мост-терапии (ESC/EACTS 2023, ACC/AHA 2024) ингибиторами GPIIb/IIIa

Table 11

Bridge therapy schemes (ESC/EACTS 2023, ACC/AHA 2024) GPIIb/IIIa inhibitors

Препарат	Схема применения	Отмена
Эптифибатид	В/в инфузия (2 мкг/кг/мин)	Начать за 48 ч до операции → отмена за 4–6 ч до разреза
Тирофибан	В/в инфузия (0,1 мкг/кг/мин)	Начать за 48 ч → отмена за 4–6 ч до операции

В табл. 11 представлены схемы мост-терапии ингибиторами GPIIb/IIIa.

Также можно использовать внутривенный ингибитор P2Y₁₂ – кангрелор, который вызывает быстрое, предсказуемое и дозозависимое ингибирование тромбоцитов, вызванное аденозиндифосфатом (АДФ), с быстрым прекращением действия независимо от функции почек или печени. Кангрелор назначают через 48 часов после отмены перорального P2Y₁₂ (через 3–4 дня для пациентов, прекративших прием прасугрела). Кангрелор вводят за 1–6 часов до операции в дозе 0,75 мкг/кг/мин без болюса.

Терапию ингибиторами P2Y₁₂ следует возобновить по возможности в течение 48 часов после оперативного вмешательства, как только это будет безопасно с точки зрения кровотечения.

Важно помнить, что решение о проведении мост-терапии принимается на основе оценки индивидуальных рисков. Современные тенденции – минимизировать перемены в двойной антитромбоцитарной терапии, особенно у пациентов с DES последнего поколения.

Тактика при кровотечении на фоне приема антиагрегантов

При кровотечениях на фоне приема антиагрегантов тактика зависит от степени тяжести кровотечения. При стабильном состоянии, отсутствии гемодинамических сдвигов и снижения уровня гемоглобина достаточно наблюдения без отмены препарата (при высоком риске тромбоза). При снижении уровня гемоглобина на 20–30 г/л рекомендованы отмена антиагрегантов, трансфузия препаратов крови при необходимости (эритроциты при снижении гемоглобина ниже 80 г/л и тромбоконцентрат – при уровне тромбоцитов $<50 \times 10^9/\text{л}$).

При развитии геморрагического шока необходимы экстренные меры. В первую очередь для восстановления агрегационной функции отменяются антиагреганты, назначается трансфузия 1–2 доз тромбоконцентрата, при этом не принимается во внимание число тромбоцитов. На сегодня антидотной терапии не существует.

Также рекомендовано введение десмопрессина (DDAVP) в дозировке 0,3 мкг/кг в/в. Десмопрессин стимулирует выброс фактора VIII и vWF, тем самым улучшает функцию тромбоцитов. С целью ингибирования фибринолиза используется транексамовая кислота в дозе 1 г в/в.

При кровотечениях на фоне приема тикагрелора (в крайних случаях) может быть эффективен гемодиализ, так как тикагрелор частично выводится почками.

При жизнеугрожающих кровотечениях на фоне приема эпителифатида/тирофибана (ингибиторов GPIIb/IIIa) достаточно отменить препарат, так как он имеет короткий период полувыведения ($T_{1/2}$ – 2–4 ч). При кровотечении на фоне абциксимаба (ингибитора GPIIb/IIIa) корректирующий эффект может быть получен от введения одной дозы тромбоцитов (1 доза = 3×10^{11} кл).

■ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

Антагонисты витамина К (варфарин)

При планировании хирургического вмешательства у пациентов, находящихся на терапии варфарином, необходимо оценить риск кровотечения. При низком риске развития кровотечения и при МНО в терапевтическом диапазоне рекомендовано проведение хирургического вмешательства без отмены варфарина.

При высоком и умеренном риске кровотечения оценивается риск тромбоза. Низкий риск тромбоза позволяет отменить АВК без проведения мост-терапии. Например, у пациентов с ФП, но без тромбоэмболий в анамнезе, хронической венозной тромбоэмболии (ВТЭ) без рецидивов тромбоза более 12 месяцев.

При высоком риске требуется проведение мост-терапии. Например, у пациентов с механическим митральным клапаном, аортальным клапаном старого поколения, ФП с $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 6$ и инсультом в анамнезе, ВТЭ давностью менее 3 мес., АФС с тройной позитивностью антител.

Мост-терапия начинается за 2–3 дня до оперативного вмешательства, проводится НМГ или НФГ в зависимости от риска кровотечения. При высоком риске рекомендовано проведение НФГ в дозе 80 ЕД/кг болюс + 18 ЕД/кг/ч с обязательным мониторингом АЧТВ, АСТ или анти-Ха. Прекращение терапии необходимо за 4–6 часов до операции.

При умеренном или высоком риске кровотечения мост-терапия может проводиться НМГ (эноксапарин 1 мг/кг 2 раза в день подкожно с клиренсом креатинина ≥ 30 мл/мин или при клиренсе креатинина < 30 мл/мин 1,5 мг/кг подкожно 1 раз в день). Контроль осуществляется мониторингом анти-Ха через 4 часа после инъекции. Отмена НМГ осуществляется за 24 часа до операции при высоком риске кровотечения и за 12 часов – при низком риске. При риске ГИТ препаратом выбора является фондапаринукс в дозе 7,5 мг 1 раз в день, мониторинг не требуется. Отмена проводится в зависимости от риска кровотечения: низкий риск кровотечения – за 24 часа, средний риск – за 36–48 часов, высокий риск – за 72 часа. Мост-терапию возобновляют через 48–72 часа после операции, а АВК – в день операции, если нет признаков кровотечения.

В табл. 12 представлены схемы мост-терапии при приеме АВК.

Алгоритм действий при кровотечениях на фоне АВК

Реверсия антикоагулянтов в условиях экстренной или срочной хирургии остается важным компонентом периоперационного ведения пациентов, получающих антикоагулянтную терапию.

Традиционный подход предполагает полную нейтрализацию антикоагулянта перед началом оперативного вмешательства, что снижает риск кровотечения,

Таблица 12
Схемы мост-терапии при приеме АВК

Table 12
Bridge therapy schemes for taking vitamin K antagonists

Препарат	Дозировка	Мониторинг
НФГ	80 ЕД/кг болюс + 18 ЕД/кг/ч	АЧТВ (1,5–2,5х), анти-Ха
НМГ	Эноксапарин 1 мг/кг 2 р/д	Анти-Ха (0,5–1 МЕ/мл) 4 ч после инъекции
Фондапаринукс (при риске ГИТ)	7,5 мг 1 р/д	Не требуется



но может создавать условия для тромботических осложнений, особенно у пациентов с высоким исходным тромботическим риском. В подобных случаях может проводиться частичная нейтрализация с помощью меньшей дозы, с возможностью введения повторных доз при необходимости.

КПК (концентрат протромбинового комплекса) остается препаратом выбора для быстрой коррекции антикоагуляции благодаря быстрому действию и меньшему объему инфузии по сравнению со свежезамороженной плазмой (СЗП). Стратегия частичной нейтрализации подразумевает тактику использования препарата «КПК в резерве». Такая тактика включает:

- проведение оперативного вмешательства при слегка повышенном МНО;
- наличие приготовленного КПК, доступного к немедленному введению в дозе 25 МЕ/кг при возникновении признаков клинически значимого кровотечения;
- динамический контроль коагуляционного статуса с помощью лабораторных и/или прикроватных методов (МНО, ROTEM, ТЭГ).

Клинические ситуации, при которых есть смысл рассматривать такую стратегию, включают: срочные хирургические вмешательства средней сложности; хирургические вмешательства у пациентов с механическими клапанами, недавними ТГВ/ТЭЛА или высоким кардиоэмболическим риском; вмешательства, при которых риск кровотечения не критичен и поддается контролю.

Алгоритм ведения пациентов с кровотечениями на фоне приема АВК зависит в первую очередь от степени и тяжести кровотечения. При легкой степени достаточно временно отменить АВК, провести мониторинг МНО и назначить пероральный прием витамина К в дозе 1–2 мг при МНО более 4,5.

При умеренном кровотечении рекомендовано внутривенно ввести витамин К 5 мг, эффект наступает через 6–12 часов. При прогрессировании кровотечения вводится КПК в дозе 25 МЕ/кг, коррекция наступает через 15 минут. При отсутствии КПК вводится СЗП.

В случае развития гиперфибринолиза необходимо введение транексамовой кислоты в дозе 1 г в/в.

При развитии тяжелого и жизнеугрожающего кровотечения необходимы экстренные меры. Препаратом выбора для терапии кровотечения в данной ситуации является КПК в дозе 25–50 МЕ/кг внутривенно болюсно, коррекция МНО наступает в течение 15 минут. Также необходимо введение витамина К в дозе 10 мг в/в медленно за 20 минут. При неэффективности КПК можно рассмотреть введение rFVIIa (рекомбинантный фактор VIIa) в дозе 90 мкг/кг, но необходимо помнить о высоком тромботическом риске. Также при тяжелых кровотечениях вводится транексамовая кислота в дозе 1 г в/в, повторно через 8 часов в дозе 1 г в/в. В случае отсутствия КПК вводится СЗП в дозе 10–15 мл/кг. В табл. 13 представлены препараты и дозировки, используемые при кровотечениях на фоне приема АВК.

Возобновление приема антикоагулянтов после остановки кровотечения зависит от риска тромбоза. При высоком риске рекомендуется возобновление терапии через 24–48 часов после остановки кровотечения, рекомендуется назначить НМГ или НФГ с постепенным переходом на АВК. При низком риске рекомендуется возобновление терапии через 72 часа.

В настоящее время СЗП для коррекции кровотечений на фоне приема АВК рекомендована только при отсутствии КПК. В табл. 14 представлено сравнение СЗП и КПК для коррекции кровотечений на фоне приема АВК.

Таблица 13
Дозировки препаратов при кровотечении на фоне АВК
Table 13
Dosages of drugs for bleeding on the background of vitamin K antagonists

Препарат	Доза	Применение
Концентрат протромбинового комплекса	25–50 МЕ/кг	Коррекция МНО за 15 мин
Витамин К	1–10 мг	В/в (критично) или перорально (легкие случаи)
Свежезамороженная плазма	10–15 мл/кг (если КПК отсутствует)	Требуется разморозки, большой объем
Рекомбинантный фактор VIIa	90 мкг/кг	Только при резистентности к КПК
Транексамовая кислота	1 г → 1 г / 8 ч	Все тяжелые кровотечения

Таблица 14
Сравнение свежемороженой плазмы и концентрата протромбинового комплекса для коррекции кровотечений на фоне приема АВК
Table 14
Comparison of freshly frozen plasma and prothrombin complex concentrate for the correction of bleeding while taking vitamin K antagonists

Параметр	Свежезамороженная плазма	Концентрат протромбинового комплекса
Состав	Все факторы свертывания (II, VII, IX, X), антикоагулянтные белки (протеины C, S, анти-тромбин)	Высокоочищенные факторы II, VII, IX, X (в некоторых препаратах – протеин C/S). Стандартизированный состав (точная дозировка факторов)
Концентрация факторов	Физиологическая (1 МЕ/мл каждого)	Высокая (в 25 раз выше, чем в СЗП)
Скорость коррекции МНО	6–24 ч (требуется разморозка, инфузия больших объемов)	15–30 мин (быстрая нормализация МНО)
Объем введения	10–15 мл/кг (≈600–1000 мл для взрослого)	25–50 МЕ/кг (≈1500–3000 МЕ, объем 50–100 мл)
Риск перегрузки объемом	Высокий (ТПОН, ОПСС)	Минимальный
Вирусная безопасность	Риск (несмотря на карантинизацию)	Высокая степень очистки (вирусная инаktivация)
Побочные реакции	Аллергия, TRALI, гемолиз	Редко (гипотония, тромбозы)
Показания	- Дефицит множественных факторов (ДВС, печеночная недостаточность) - Отсутствие КПК	Лечение кровотечений и периоперационная профилактика кровотечений, вызванных приобретенным дефицитом факторов свертывания протромбинового комплекса, таким как дефицит, вызванный лечением или передозировкой АВК, когда требуется быстрая коррекция дефицита. Лечение кровотечений и периоперационная профилактика при врожденном дефиците витамина К-зависимых факторов свертывания крови II и X, когда нет в наличии очищенного специфического препарата фактора свертывания
Противопоказания	Гиперволемиа, тяжелая сердечная недостаточность	Тромбозы в анамнезе (относительное)
Стоимость	Низкая	Высокая



Антикоагулянты НФГ, НМГ, фондапаринукс

К общим принципам относится акцент на индивидуальной оценке риска. Мост-терапия для большинства пациентов на НМГ не требуется [18].

Фондапаринукс полностью исключен из схем мост-терапии из-за длительного периода полувыведения ($T_{1/2}$ – 17–21 час), который при почечной недостаточности удлиняется еще больше.

В табл. 15 указан алгоритм перед плановым вмешательством у пациентов, принимающих НФГ, НМГ, фондапаринукс.

Кровотечения на фоне приема НФГ

При легком и умеренном кровотечении рекомендовано немедленно прекратить инфузию НФГ, провести лабораторный мониторинг, при необходимости трансфузию компонентов крови. Если кровотечение прогрессирует, рекомендовано введение антидота – протамина сульфата в дозе 0,5 мг / 100 ЕД в/в (макс. 50 мг).

При тяжелом и жизнеугрожающем кровотечении необходимы экстренные меры, проведение антидотной терапии. Протамина сульфат вводится в дозе 1 мг / 100 ЕД НФГ (макс. 50 мг за 10 мин). В табл. 16 указаны дозы протамина сульфата в зависимости от последней дозы НФГ. По результатам лабораторного мониторинга через 10 минут может быть повторено введение протамина сульфата в дозе 0,5 мг / 100 ЕД в/в. При развитии гиперфибринолиза назначается транексамовая кислота в дозе 1 г в/в, компоненты крови вводятся при необходимости.

Важно помнить, что максимальная разовая доза составляет 50 мг. Протамина сульфат связывается с гепарином, образуя неактивный комплекс. Необходимо учитывать, что избыток протамина сульфата начинает действовать как самостоятельный антикоагулянт, что может приводить к развитию коагулопатии и тромбоцитопатии. Также необходимо помнить о риске анафилаксии у пациентов с аллергией на рыбу и инсулин.

Таблица 15
Алгоритм перед плановым вмешательством у пациентов, принимающих НФГ, НМГ, фондапаринукс

Table 15

Algorithm before elective intervention in patients taking NPH, NMH, fondaparinux

Препарат	Время отмены	Мост-терапия (при высоком риске тромбоза)
НФГ (в/в)	За 4–6 ч до операции	Не требуется (короткий $T_{1/2}$)
НМГ	За 24 ч (профил. доза)	Лечебная доза НМГ за 48 ч до операции, затем переход на НФГ
	За 12 ч (леч. доза)	НФГ
Фондапаринукс	За 36–48 ч и за 72 ч при СКФ <50 мл/мин) [5]	Не применяется (длительный $T_{1/2}$)

Таблица 16

Дозировка протамина сульфата в зависимости от времени последнего приема НФГ

Table 16

The dosage of protamine sulfate depends on the time of the last intake of NPH

Ситуация	Доза	Примечания
Последняя доза НФГ <30 мин	1 мг / 100 ЕД	Коррекция 100% активности
Последняя доза 30–120 мин	0,5 мг / 100 ЕД	Коррекция 50% активности
Последняя доза >2 ч	0,25 мг / 100 ЕД	Коррекция 25% активности

Таблица 17
Дозировка протамина сульфата в зависимости от времени последней дозы НМГ
Table 17
Dosage of protamine sulfate depending on the time of the last dose of NMH

Время после последней дозы	Доза протамина	Эффективность
<8 ч	1 мг / 1 мг НМГ 1 мг / 100 МЕ НМГ	Нейтрализация 90%
8–12 ч	0,5 мг / 1 мг НМГ 0,5 мг / 100 МЕ НМГ	Нейтрализация 60%
>12 ч	0,25 мг / 1 мг НМГ 0,25 мг / 100 МЕ НМГ	Нейтрализация 30%

Тактика при кровотечениях на фоне НМГ

При легком и умеренном кровотечении необходимо немедленно прекратить введение НМГ, при возможности провести лабораторный мониторинг (анти-Ха-активность) и при необходимости провести трансфузию компонентов крови.

При тяжелом и угрожающем жизни кровотечении рекомендовано проведение антидотной терапии. Вводится протамина сульфат в дозе 1 мг на 1 мг для эноксапарина или 1 мг на 100 МЕ далтепарина и надропарина кальция (макс 50 мг), медленно за 10 минут. В табл. 17 указана дозировка протамина сульфата в зависимости от времени последней дозы НМГ. При неэффективности через 30 минут возможно повторное введение антидота в дозе 0,5 мг на 1 мг НМГ или на 100 МЕ НМГ. При гиперфибринолизе дополнительно вводится транексамовая кислота 1 г в/в. Только при развитии резистентности к проводимой терапии возможно рассмотреть введение rFVIIa (90 мкг/кг), но необходимо помнить о высоком тромботическом риске.

Алгоритм лечения кровотечения при приеме фондапаринукса

При кровотечении на фоне приема фондапаринукса необходимо прекратить введение препарата, период полувыведения которого составляет 17–21 час и может увеличиваться при печеночной недостаточности. При необходимости проводится трансфузия компонентов крови.

Специфической антидотной терапии нет. В качестве альтернативы рекомендован КПК, который содержит активированные факторы свертывания (II, VII, IX, X), благодаря чему он обходит блокаду анти-Ха. Рекомендовано введение в дозировке 20–50 МЕ/кг в/в (макс. 200 МЕ/кг/сут). При резистентности к проводимой терапии назначается rFVIIa в дозе 90 мкг/кг в/в. Повторное введение при необходимости осуществляют через 2 часа, при этом следует помнить о высоком тромбогенном риске, который связан с прямой активацией тканевого фактора.

Также назначается транексамовая кислота в дозе 1 г в/в струйно, затем 1 г каждые 8 часов (макс. 3 г/сут) .

Гемодиализ при кровотечениях на фоне приема фондапаринукса неэффективен, так как фондапаринукс связывается с белками плазмы и не фильтруется.

■ НОАК

Для большинства пациентов на НОАК мост-терапия не нужна. НОАК имеют короткий период полувыведения (Т 1/2 – 12–17 часов), поэтому достаточно отмены



за 24–48 часов до инвазивной процедуры в зависимости от риска кровотечения и функции почек.

Возобновление терапии рекомендовано через 24–48 часов после инвазивного вмешательства, если гемостаз достигнут. В табл. 18 представлены рекомендации по отмене НОАК.

Мост-терапия рекомендована только при очень высоком риске тромбоза. Например, у пациентов с механическим клапаном сердца (особенно митральным или со старыми моделями клапанов), недавними венозными тромбозами (<3 мес.), тромбофилией с тромбозом в анамнезе.

Схема мост-терапии включает отмену НОАК за 48 часов до процедуры. Мост-терапия проводится НМГ/НФГ за 24 часа до инвазивного вмешательства: при приеме эноксапарина – в дозе 1 мг/кг 2 раза в день, далтепарина – 100 МЕ/кг 2 раза в день, НФГ (если CrCl <30 мл/мин) проводится в/в инфузия с остановкой за 4–6 часов до операции. Последняя доза НМГ вводится за 24 часа до процедуры. Терапия НОАК возобновляется при стабильном гемостазе через 48–72 часа после операции.

Алгоритм лечения кровотечения при приеме НОАК

При незначительном кровотечении рекомендовано наблюдение и лабораторный мониторинг.

При жизнеугрожающем кровотечении необходимо прекращение приема НОАК. Период полувыведения составляет 5–15 часов и зависит от почечной функции. Если последний прием НОАК был менее 2 часов назад, рекомендовано использование активированного угля. При продолжающемся кровотечении используется специфический антидот. Для дабигатрана (ингибитор IIa-фактора) антидотом является идаруцизумаб, моноклональное антитело, которое связывает дабигатран. Вводится в дозе 5 г в/в (2 инфузии по 2,5 г с интервалом 15 минут). Эффект нейтрализации наступает через минуты и сохраняется 24 часа. Для ингибиторов Ха-факторов (апиксабан, ривароксабан, эдоксабан) антидотом является андексанет альфа – рекомбинантный

Таблица 18
Рекомендации по отмене НОАК

Table 18
Recommendations for the abolition of new oral anticoagulants

Риск кровотечения	Прекращение НОАК
Низкий риск (малые процедуры: стоматология, кожная биопсия)	Пропуск 1 дозы (24 ч)
Умеренный риск (эндоскопия с биопсией, кардиостимулятор)	48 ч (CrCl ≥30 мл/мин)
Высокий риск (нейрохирургия, спинальная анестезия)	72–96 ч (CrCl <30 мл/мин)

Таблица 19
Дозировка андексанета альфа

Table 19
Dosage of andexanet alpha

Параметр	Дозировка
Если последняя доза ≤10 мг или >8 ч назад	400 мг в/в болюсно (30 мг/мин), затем 480 мг инфузия за 2 ч
Если последняя доза >10 мг или ≤8 ч назад	800 мг в/в болюсно, затем 960 мг инфузия за 2 ч

модифицированный фактор Ха. Доза лекарственного препарата андексанета альфа зависит от времени и дозы последнего введения. В табл. 19 представлены дозировки препарата. Эффект выявляется в течение 5 минут, но присутствует риск тромбоза через 12–24 часа, требуется мониторинг.

Альтернативой при отсутствии антидотной терапии является КПК в дозе 25 МЕ/кг. Препарат может применяться для нейтрализации всех НОАК, однако является менее специфичным. Риск тромбоза составляет 5–10%. Только при развитии рефрактерных кровотечений применяется rFVIIa в дозе 90 мкг/кг, сопровождающейся высоким тромбогенным риском.

Рекомендовано введение транексамовой кислоты 1 г в/в каждые 8 ч (макс. 3 г/сут).

В экстренных случаях только при приеме дабигатрана можно рассмотреть использование гемодиализа, при проведении которого удаляется до 60% препарата за 2–3 часа.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Периоперационное ведение пациентов, получающих антитромботическую терапию, требует персонализированного подхода, основанного на тщательной оценке индивидуального баланса между риском тромбоза и риском кровотечения. Современные тенденции смещаются в сторону более коротких перерывов в терапии, отказа от рутинной мост-терапии (особенно для НОАК) и активного использования специфических антидотов для управления жизнеугрожающими кровотечениями. Ключевое значение для обеспечения безопасности пациента имеет четкое междисциплинарное взаимодействие между хирургом, анестезиологом-реаниматологом и кардиологом.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Douketis J.D., et al. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy. *Chest*. 2022;162(5):e207–e243.
2. Khan H., et al. Aspirin Resistance in Vascular Disease: A Review Highlighting the Critical Need for Improved Point-of-Care Testing and Personalized Therapy. *JMS*. 2022;23(19):11317.
3. Bigagli E., et al. Oral P2Y12 Inhibitors: Victims or Perpetrators? A Focused Review on Pharmacokinetic, Clinically Relevant Drug Interactions. *Eur Cardiol*. 2025;20:e17.
4. Nguyen T.A., Diodati J.G., Pharand C. Resistance to clopidogrel: A review of the evidence. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(8):1157–1164.
5. Steffel J., et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *EP Europace*. 2021;23(10):1612–1676.
6. Sabor L., et al. Heparin-calibrated chromogenic anti-Xa assays are not suitable to assess the presence of significant direct factor Xa inhibitors levels. *Thrombosis Research*. 2017;156:36–38.
7. Martinuzzo M.E., et al. Concentration Estimation of Apixaban and Rivaroxaban in Plasma From Patients Through Heparin-Calibrated Anti-Xa Assay Generated Different Results by Using 3 Reagent/Calibrators/Instrument Systems. *Int J Lab Hematology*. 2025;47(5):931–937.
8. Casselman F.P.A., et al. 2024 EACTS/EACTAIC Guidelines on patient blood management in adult cardiac surgery in collaboration with EBSCP. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2025;67(5):e3ae352.
9. Halvorsen S., et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *European Heart Journal*. 2022;43(39):3826–3924.
10. <https://www.seslhd.health.nsw.gov.au/sites/default/files/documents/Guidelines-on-perioperative-management-of-anticoagulant-and-antiplatelet-agents.pdf>.
11. Sullivan A.E., et al. Bridging Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;78(15):1550–1563.
12. Aldhaeefi M., et al. Practical Guide for Anticoagulant and Antiplatelet Reversal in Clinical Practice. *Pharmacy*. 2023;11(1):34.
13. Desborough M.J.R., et al. Desmopressin for treatment of platelet dysfunction and reversal of antiplatelet agents: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2017;15(2):263–272.
14. Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10210):1713–1723.
15. Sharif-Rad J., et al. An Updated Review on Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors as Antiplatelet Agents: Basic and Clinical Perspectives. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2023;30(2):93–107.
16. https://www.cec.health.nsw.gov.au/_data/assets/pdf_file/0005/917807/DOAC-guidelines.pdf.
17. Tran H.A., et al. 2025 Guidelines for direct oral anticoagulants: a practical guidance on the prescription, laboratory testing, peri-operative and bleeding management. *Internal Medicine Journal*. 2025;55(7):1174–1183.
18. Douketis J.D., Spyropoulos A.C., Kaatz S., et al. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;373(9):823–833.



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.12.2.014>
УДК 616.153.962.4-053.1-053.6-055.2



Кабаева Е.Н.¹✉, Цвирко Д.Г.¹, Искров И.А.¹, Зуховицкая Е.В.², Шашок Л.В.³, Богомолов А.Н.⁴

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

² Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

³ Минский клинический консультативно-диагностический центр, Минск, Беларусь

⁴ Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Врожденные дефекты фибриногена у женщин репродуктивного возраста

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Кабаева Е.Н. – концепция и дизайн публикации, систематический анализ литературы, написание текста; Цвирко Д.Г. – концепция публикации, редактирование, поиск литературы; Искров И.А. – концепция и дизайн публикации, Зуховицкая Е.В. – концепция публикации, редактирование, поиск литературы; Шашок Л.В. – концепция и дизайн публикации, редактирование, написание резюме; Богомолов А.Н. – концепция публикации, редактирование, поиск литературы.

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

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

Подана: 17.03.2026

Принята: 15.05.2026

Контакты: kate_kabaeva@mail.ru

Резюме

В статье представлены данные о наследственном дефиците фибриногена – редкой наследственной коагулопатии у женщин репродуктивного возраста, которые наблюдаются в Республиканском центре патологии гемостаза и родоразрешаются в РНПЦ «Мать и дитя». Изложены основные проблемы, возникающие у таких женщин во время беременности и родоразрешения, описаны методы диагностики и тактика гемостатической и профилактической терапии. Подчеркивается необходимость ведения таких женщин мультидисциплинарной командой специалистов, включающей гематолога-гемостазиолога, акушера-гинеколога, анестезиолога-реаниматолога, неонатолога. Данная публикация посвящена вопросам диагностики врожденных дефектов системы гемостаза и рациональной акушерской тактики ведения таких пациенток.

Ключевые слова: врожденный дефицит фибриногена, гипофибриногенемия, афибриногенемия, репродукция, беременность, родоразрешение

Kabaeva E.¹✉, Tsvirko D.¹, Iskrov I., Zuchovitskaya E.², Shashok L.³, Bogomolov A.⁴

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

² Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

³ Minsk Clinical Consultation and Diagnostic Center, Minsk, Belarus

⁴ Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus

Congenital Defects of Fibrinogen in Women of Reproductive Age

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Kabaeva E. – concept and design of the publication, systematic analysis of the literature, writing of the text; Tsvirko D. – publication concept, editing, literature search; Iskrov I. – concept and design of the publication; Zuchovitskaya E. – publication concept, editing, literature search; Shashok L. – publication concept and design, editing, resume writing; Bogomolov A. – publication concept, editing, literature search.

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

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

Submitted: 17.03.2026

Accepted: 15.05.2026

Contacts: kate_kabaeva@mail.ru

Abstract

The article presents the data of hereditary fibrinogen deficiency – a rare hereditary coagulopathy in women of reproductive age, who are observed in the Republican Center of the Pathology of Hemostasis, and they are delivered at the Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child". The main problems of such women during pregnancy and childbirth are outlined, diagnostic methods and tactics of hemostatic and preventive therapy are described. The need to manage such women by a multidisciplinary team of specialists, including a hematologist-hemostasiologist, obstetrician-gynecologist, anesthesiologist-resuscitator, and neonatologist is emphasized. This publication is devoted to the issues of diagnosing congenital defects of the hemostatic system and rational obstetric tactics for managing such patients.

Keywords: congenital fibrinogen deficiency, hypofibrinogenemia, afibrinogenemia, reproduction, pregnancy, delivery

Под термином «дисфибриногенемия» в настоящее время понимают группу заболеваний с нарушением гемостаза, обусловленным аномалиями в структуре молекулы фибриногена наследственного или приобретенного генеза вследствие изменения белковой или углеводной части молекулы фибриногена (FI) [1]. Выделяют количественное и качественное нарушение образования фибриногена [2–4]. К количественным относят гипофибриногению (уровень фибриногена менее 1,8 г/л) и афибриногению (уровень фибриногена менее 0,1 г/л) [5]. Врожденные и наследственные формы недостаточности фибриногена впервые были описаны в 1920 г. [6]. В дальнейшем был установлен наследственный характер заболевания и вариabельность тяжести его клинических проявлений [7].



Семейная афибриногенемия (отсутствие фибриногена в плазме крови) – редкое заболевание, которое наследуется по аутосомно-рецессивному типу [9]. Почти все пациенты с уровнем фибриногена в плазме ниже 0,15 г/л (15 мг%) – гомозиготы. У их родителей обычно обнаруживается умеренное снижение содержания фибриногена в плазме без каких-либо геморрагических проявлений. Кровоточивость при афибриногенемии обычно не очень резко выражена, микроциркуляторного типа. У некоторых пациентов плохо заживают раны, характерны спонтанные разрывы селезенки, костные кисты, меноррагии, разрывы кист яичников, послеродовые кровотечения [5].

Врожденные дисфибриногенемии – крайне редкие заболевания. Среди редких коагулопатий дефицит фибриногена встречается у 8–12% пациентов [4]. В каждом случае выявления а- или гипофибриногенемии врачу следует в первую очередь думать не о генетически обусловленном дефиците этого белка, а о более часто встречающихся в клинической практике приобретенных формах указанной патологии, обусловленных либо ДВС-синдромом, либо печеночной патологией [10]. Лишь при полном отсутствии каких-либо клинико-лабораторных признаков этих синдромов (тромбоцитопения потребления, повышение уровня Д-димеров и/или мономерного фибрина, дефицит антитромбина, протеинов С и S, полифакторный дефицит вследствие потребления или нарушения синтеза) и вызывающих их заболеваний становится правомочной диагностика наследственного нарушения синтеза фибриногена. Диагноз таких наследственных форм подтверждается стабильной, пожизненной недостаточностью фактора I, а также гипофибриногенемией у родителей и других кровных родственников пациента [9, 10].

Многие дисфибриногенемии, несмотря на нарушение свертываемости крови, не вызывают выраженную кровоточивость. Следует помнить, что при дисфибриногенемии возможны как геморрагические, так и тромботические осложнения, при которых заместительная терапия сочетается с гепаринотерапией и назначением аспирина в низких дозах [13]. На данный момент не вполне ясен механизм тенденции к тромбозам. У некоторых пациентов наблюдалось возрастание активации фрагментов протромбина или тромбин-антитромбинового комплекса, которое может указывать на повышенную генерацию тромбина (ДВС). Как было показано в эксперименте на мышах с дефицитом фибриногена, тромбообразование происходит очень быстро, но тромб остается нестабилен и имеет тенденцию к эмболизации – возможно, данный факт также объясняет склонность к тромбозам у пациентов с афибриногенемией [13]. Кроме того, в клинической картине могут присутствовать церебральные и мышечные кровоизлияния, гемартрозы (редко), спонтанные разрывы селезенки, плохо заживающие раны, костные кисты, меноррагии, разрывы кист яичников, послеродовые кровотечения, что обычно бывает при уровне фибриногена <0,5 г/л, или посттравматические.

Наследственная гипо- и афибриногенемия не имеет протективного эффекта относительно риска развития тромбозов, гипофибриногенемия может сочетаться с качественным дефектом структуры фибриногена вследствие миссенс-мутаций, что приводит к нарушению его антикоагулянтных свойств и определяет тромбогенность [13].

У беременных женщин с гипо- и афибриногенемией часты спонтанные выкидыши, кровотечения во время и после родов. Пациентки с дефектами фибриногена

относятся к группам риска по невынашиванию беременности, внутриутробной гибели плода, отслойкам плаценты, послеродовым кровотечениям. По мере прогрессирования беременности в организме возрастает оборот фибриногена и его потребление в интервиллезном пространстве [14]. Фибриноген необходим для развития цитотрофобласта и поддержания его инвазии в процессе беременности. Кроме того, он необходим для обеспечения достаточной стабильности плацентарно-децидуального региона [14]. При его дефекте страдает формирование фибриноидных слоев плаценты, состоящих из фибриногена, фибронектина, ламинина и FXIII. При установленном дефиците фибриногена пациентка должна находиться под наблюдением гематолога, который дает обоснованные рекомендации по ведению беременности, родоразрешению и ведению послеродового периода.

Для пациенток с этой патологией определение содержания фибриногена должно проводиться двумя методами – коагулологическим и антигенным. Это следует делать в динамике; дефицит должен своевременно восполняться инфузией фибриногена или плазмы [13, 14]. При дефиците фибриногена необходима количественная оценка его антигена. Для этого можно использовать метод ELISA либо метод тепловой преципитации. Необходимо сравнение этих показателей с количественным определением фибриногена методом Клаусса, который свидетельствует о функциональной активности белка [14].

Современным подходом в обследовании пациенток с патологией фибриногена – афибриногенемией, гипофибриногенемией и дисфибриногенемией – является определение мутаций в генах фибриногена: FGA, FGB, FGG. К настоящему времени известно около 100 вариантов мутаций гена этого белка [14].

В Республике Беларусь выявлено 3 взрослых пациента (Минск), из них 1 с тяжелым дефицитом и 2 легким дефицитом, и 4 детей, из них 1 ребенок – с тяжелым дефицитом, 3 – с нетяжелым дефицитом.

Как следует из изложенного, ведение беременных с дисфибриногенемией представляет сложную клиническую проблему. Приводим клинический случай. Пациентка М., 1996 г. р., обратилась к гематологу в августе 2018 г. по поводу изменений, выявленных в коагулограмме (снижение фибриногена <1 г/л, удлинение тромбинового времени (ТВ)) при подготовке к оперативному вмешательству в связи с кистой левого яичника. Со слов пациентки, каких-либо кровотечений никогда не было. Других оперативных вмешательств, экстракций зубов не отмечает. Акушерский анамнез: 2 потери беременности на сроке 5–6 нед. Во 2-ю беременность выявлено постоянно низкое (менее 1 г/л) содержание фибриногена при остальных показателях коагулограммы, нерезко отличающихся от референтных значений; при этом ей не переливались препараты, содержащие фибриноген. Коагулограмма: АЧТВ – 33,5 сек. (норма – 25–35 сек.), протромбиновое время – 17 сек. (11–17 сек.), тромбиновое время – 43 сек. (11–15 сек.), фибриноген – 0,8 г/л (2–4 г/л). Антитромбин III – 96% (80–120%).

Как и ожидалось, наиболее информативными из представленных показателей являлись данные тромбоэластометрии (ROTEM) в тесте FIBTEM; показатели СТ превысили референсные значения, что свидетельствовало о хронометрической гипокоагуляции, а показатели A10 в тесте FIBTEM не достигали референсных значений, что свидетельствовало о структурной гипокоагуляции и в целом характеризовало склонность к гипокоагуляции.



Пациентке было выполнено фармакокинетическое исследование с концентратом фибриногена. До выполнения теста с концентратом фибриногена был проведен тест с криопреципитатом (КП) в дозе 18 доз. До исследования АЧТВ и фибриноген не определялись в тесте. Через 1 ч. после введения 18 доз КП АЧТВ и фибриноген не определились в тесте. Через 6 ч. и 24 ч. после исследования АЧТВ и фибриноген по-прежнему не определились в тесте. Корректировки фибриногена не происходит, потому что в 1 дозе КП содержится около 160–250 мг фибриногена. Вес пациентки 70 кг, объем ОЦК 4200 мл (4,2 л). Для повышения уровня фибриногена на 2,0 г/л (от 0) необходимо: $2000 / 160 \times 4,2 = 52$ дозы КП или $2000 / 250 \times 4,2 = 32$ дозы КП. После введения концентрата фибриногена 3 г у пациентки коагулограмма была референтных значений.

Специфическая заместительная терапия показана при больших кровотечениях, а также во время и после хирургических вмешательств или родоразрешения либо концентратом фибриногена, либо свежезамороженной плазмой (1 л плазмы эквивалентен 2,0–3,0 г фибриногена), либо криопреципитатом [9]. Для обеспечения надежного гемостаза первая доза фибриногена должна составлять не менее 0,06 г/кг массы тела в сутки, что обеспечивает повышение концентрации этого белка в плазме пациента с 0 до 1,5 г/л. Повторные введения фибриногена делают через 2–3 дня, поскольку период полувыведения этого белка в плазме реципиента колеблется в пределах от 3 до 4,8 дня [9]. Поддерживающие дозы препарата, вводимые через каждые 3 дня, должны быть вдвое меньше первоначальной и составляют 0,03–0,04 г/кг массы тела [9]. Необоснованного введения плазмы и фибриногена следует избегать, поскольку у части пациентов с афибриногемиями и дисфибриногемиями это может вызвать появление антител [9].

Таким образом, может быть рекомендован следующий диагностический алгоритм выявления наследственной гипо-, афибриногемии или дисфибриногемии и ее дифференциации с приобретенными коагулопатиями (ДВС с коагулопатией потребления, печеночная коагулопатия): скрининг – гипокоагуляция (удлинение АЧТВ, ПВ, ТВ, снижение уровня фибриногена по Клауссу); дифференциация с ДВС и печеночной коагулопатией – отсутствие тромбоцитопении потребления, нормальный уровень активности антитромбина III, протеинов С и S, отсутствие полифакторного дефицита (ф. VII, V), отсутствие признаков гиперфибринолиза по ТЭМ (в EXTEM и APTEM). Следующий шаг: дифференциация гипо-, афибриногемии и дисфибриногемии – отношение уровня фибриногена в коагуляционном тесте (по Клауссу) и уровня антигена фибриногена (в норме 0,8–1,7, что характерно для гипо- и афибриногемии, при дисфибриногемии преобладает антиген), и, наконец, если происходит коррекция гипокоагуляции в ТВ путем добавления нормальной донорской плазмы – это гипо- или афибриногемия, отсутствие коррекции – дисфибриногемия, при которой коррекция достигается только дефибринированием плазмы пациента.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявление наследственной гипо-, афибриногемии или дисфибриногемии требует дифференциации этой редкой патологии гемостаза с чаще встречающимися приобретенными коагулопатиями (ДВС, патология печени) по приведенному выше алгоритму с последующим уточнением диагноза и диспансерным наблюдением у гематолога. Препаратом выбора для коррекции гипофибриногемии следует

считать фибриноген с целью поддержания плазменного уровня не менее 1 г/л. Перед родоразрешением и в послеродовом периоде должен быть обеспечен плазменный уровень фибриногена не менее 1,5 г/л. В качестве альтернативы концентрату фибриногена, особенно в экстренных ситуациях, могут быть использованы криопреципитат 2–4 дозы / 10 кг или СЗП 25 мл/кг с учетом рисков, связанных с их применением. При дисфибриногемии с наличием тромботических осложнений по данным семейного анамнеза целесообразно профилактическое применение низкомолекулярных гепаринов и ацетилсалициловой кислоты.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sturov V., Chuprova A., Antonov A., Anmut S. Hereditary dysfibrinogenemia: current state of the problem of clinical and laboratory diagnostics and targeted therapy. *Hematology and Transfusiology*. 2005;5:35–40.
2. Acharya S., Dimichele D.M. Rare inherited disorders of fibrinogen. *Haemophilia*. 2008;14:1151–1158.
3. Bevan D. Cryoprecipitate: no longer the best therapeutic choice in congenital fibrinogen disorders? *Thrombosis research*. 2009;124(2):12–15.
4. Peyvandi F., Moerloose P. Rare bleeding disorders. *Haemophilia*. 2012;18(4):148–153.
5. Yakovleva E., Surin V., Selivanova D., Sergeeva A. et al. Hereditary afibrinogenemia: literature review and clinical observations. *Therapeutic archive*. 2016;12:120–125.
6. Rabe F., Salomon E. Über-faserstoffmangel in Blute bei einem Falle von Haemophilie. *Arch Int Med*. 1920;95:2.
7. Neerman-Arbez M., Honsberger A., Antonarakis S.E., Morris M.A. Deletion of the fibrinogen alpha-chain gene (FGA) causes congenital afibrinogenemia. *J Clin Invest*. 1999;103:215–218.
8. Voitsekhovskiy V., Zabolotskikh T., Tseluyko S. Acquired coagulopathies caused by deficiency of K-vitamin-dependent blood coagulation factors. *Amur Medical Journal*. 2019;1(25):59–71.
9. Peyvandi F. Result of an international, multicenter pharmacokinetic trial in congenital fibrinogen deficiency. *Thrombosis research*. 2009;124(2):9–11.
10. Yakovleva E., Konyashina N., Gorgidze L., Lavrova P. et al. Hereditary hypofibrinogenemia: bleeding or thrombosis? *Hematology and transfusiology*. 2020;1. From 54.
11. Casini A., Blondon M., Lebreton A., Koegel G., Tintillier V., de Maistre E., Gautier Ph., Biron Ch., Neerman-Arbez M., de Moerloose Ph. Natural history of patients with congenital dysfibrinogenemia. *Blood*. 2015;125(43):553–561.
12. Iwaki T., Sandoval-Cooper M.J., Paiva M., Kobayashi T., Ploplis V.A., Castellino F.J. Fibrinogen stabilizes placental–maternal attachment during embryonic development in the mouse. *Am. J. Pathol*. 2002;160(3):1021–1034.
13. Bouvier S., Chea M., Ripart S., Hanss M., de Mazancourt Ph., Gris J.Ch. Successful pregnancy under fibrinogen substitution with heparin and aspirin in a woman with dysfibrinogenemia revealed by placenta abruption. *Thrombosis and haemostasis*. 2018;8;118(11):2006–2008. doi: 10.1055/s-0038-1673615. ISSN 0340-6245
14. Amri Y., Kallel Ch., Becheur M., Dabboubi R., Elloumi M., Belaaj H., Kammoun S., Messaoud T., de Moerloose Ph., Toumi N. El H. Hypodysfibrinogenemia: a novel abnormal fibrinogen associated with bleeding and thrombotic complications. *Clin. Chim. Acta*. 2016;460(1):55–62.



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.12.2.015>



Толстых Т.Н.^{1,2}✉, Мисюрина Е.Н.^{1,2}, Барях Е.А.^{1,2,3}, Коршунова М.А.², Гришина Е.Ю.¹, Каримова Е.А.¹, Иванова Д.Д.^{1,2}, Кочнева О.Л.^{1,2}, Мингалимов М.А.^{1,2}, Чуднова Т.С.^{1,2}, Шимановская Л.Т.¹, Зотина Е.Н.^{1,2}, Макешова А.Б.^{1,2}

¹ Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52
Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

² Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального
образования, Москва, Россия

Аллогенная трансплантация костного мозга и эндопротезирование тазобедренного сустава у пожилой пациентки с острым миелоидным лейкозом: собственное клиническое наблюдение и обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн – Толстых Т.Н., Мисюрина Е.Н.; предоставление материалов исследования – все авторы; анализ и интерпретация данных – все авторы; подготовка рукописи – Толстых Т.Н.; окончательное одобрение рукописи – Толстых Т.Н., Мисюрина Е.Н., Барях Е.А.

Финансирование: работа выполнена без спонсорской поддержки.

Благодарности: авторы выражают благодарность всему медицинскому персоналу отделений гематологии и трансплантации костного мозга ГКБ № 52 за участие в лечении пациентки.

Подана: 03.03.2026

Принята: 15.05.2026

Контакты: t.perestoronina@mail.ru

Резюме

Цель. Представить редкое клиническое наблюдение успешного комплексного лечения пациентки 67 лет с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) промежуточного риска и двусторонним коксартрозом, включающего таргетную терапию, ортопедическое вмешательство и аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Материалы и методы. Пациентке П., 67 лет, с впервые выявленным ОМЛ промежуточной группы риска (ELN-2017) и двусторонним коксартрозом III–II стадии проведено лечение в несколько этапов. Индукция ремиссии выполнена по схеме азациитидин+венетоклакс (10 курсов). После достижения МОБ-негативной ремиссии и стабилизации показателей крови выполнено тотальное эндопротезирование левого тазобедренного сустава. Консолидация ремиссии проведена с помощью алло-ТГСК от неродственного HLA-идентичного донора с режимом кондиционирования сниженной интенсивности (RIC).

Результаты. Полная гематологическая ремиссия достигнута после 1-го курса терапии. Эндопротезирование проведено без осложнений. Алло-ТГСК осложнилась снижением донорского химеризма (8% на +60-й день), что было скорректировано двукратной инфузией донорских лимфоцитов, а также развитием кожной формы

реакции «трансплантат против хозяина», купированной пульс-терапией метилпреднизолоном. При контрольном обследовании в ноябре 2025 г. констатирована стойкая ремиссия ОМЛ (МОБ-негативная) с полным донорским химеризмом (97,5%).

Заключение. Данное клиническое наблюдение демонстрирует эффективность и безопасность мультидисциплинарного подхода у пожилых пациентов с ОМЛ и тяжелой коморбидной патологией. Интеграция современной таргетной терапии, своевременного хирургического вмешательства и алло-ТГСК с RIC позволяет достичь длительной ремиссии и восстановить качество жизни.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, коксартроз, эндопротезирование тазобедренного сустава, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, гипометилирующая терапия, венетоклакс, пожилой возраст

Tolstykh T.^{1,2}✉, Misyurina E.^{1,2}, Baryakh E.^{1,2,3}, Korshunova M.², Grishina E.¹, Karimova E.¹, Ivanova D.^{1,2}, Kochneva O.^{1,2}, Mingalimov M.^{1,2}, Chudnova T.^{1,2}, Shimanovskaya L.¹, Zotina E.^{1,2}, Makeshova A.^{1,2}

¹ Moscow Clinical Scientific and Research Center, Hospital No. 52, Moscow, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Allogeneic Bone Marrow Transplantation and Hip Arthroplasty in an Elderly Patient with Acute Myeloid Leukemia: a Case Report and Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design – Tolstykh T., Misyurina E.; provision of research materials – all authors; analysis and interpretation of data – all authors; preparation of the manuscript – Tolstykh T.; final approval of the manuscript – Tolstykh T., Misyurina E., Baryakh E.

Submitted: 03.03.2026

Accepted: 15.05.2026

Contacts: t.perestoronina@mail.ru

Abstract

Purpose. To present a rare clinical case of successful complex treatment of a 67-year-old female patient with intermediate-risk acute myeloid leukemia (AML) and bilateral coxarthrosis, including targeted therapy, orthopedic surgery, and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT).

Materials and methods. Patient P., 67 years old, with newly diagnosed intermediate-risk AML (ELN-2017) and bilateral coxarthrosis stage III–II, underwent multi-stage treatment. Remission induction was performed using the azacitidine+venetoclax regimen (10 cycles). After achieving MRD-negative remission and stabilization of blood counts, total left hip arthroplasty was performed. Remission consolidation was carried out with allo-HSCT from an unrelated HLA-identical donor using a reduced-intensity conditioning (RIC) regimen.

Results. Complete hematological remission was achieved after the 1st therapy cycle. Arthroplasty was performed without complications. Allo-HSCT was complicated by



a decrease in donor chimerism (8% on day +60), which was corrected by two donor lymphocyte infusions, as well as the development of cutaneous graft-versus-host disease, managed with methylprednisolone pulse therapy. Follow-up examination in November 2025 confirmed sustained AML remission (MRD-negative) with full donor chimerism (97.5%).

Conclusion. This clinical case demonstrates the efficacy and safety of a multidisciplinary approach in elderly patients with AML and severe comorbidity. The integration of modern targeted therapy, timely surgical intervention, and allo-HSCT with RIC allows for achieving long-term remission and restoring quality of life.

Keywords: acute myeloid leukemia, coxarthrosis, hip arthroplasty, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, hypomethylating therapy, venetoclax, elderly

■ ВВЕДЕНИЕ

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) у пациентов пожилого возраста является одной из ключевых клинических проблем современной онкогематологии. Это связано с агрессивным биологическим поведением заболевания, высокой распространенностью сопутствующих соматических патологий и низкой эффективностью традиционных протоколов химиотерапии [1–3]. Эпидемиологические исследования демонстрируют, что медиана возраста на момент постановки диагноза достигает 68 лет, при этом пятилетняя общая выживаемость в группе старше 65 лет не превышает 10%, что обусловлено резистентностью к лечению и частыми рецидивами [4–6]. В Российской Федерации систематизированные данные о распространенности ОМЛ остаются фрагментарными. Согласно отчетам за 2020 г., общее число зарегистрированных случаев заболевания составило около 1 тыс., что соответствует показателю заболеваемости 1,3 на 100 тыс. населения [7]. В Москве в 2010 г. заболеваемость составила 2,9 случая на 100 тыс. населения (мужчины – 3,3; женщины – 2,6) с медианой возраста 65 лет. Максимальные показатели (8,0/100 тыс.) зафиксированы в возрастной группе 80–84 года [8].

Неблагоприятный прогноз у пожилых пациентов часто связан с наличием цитогенетических аберраций и предшествующей миелодисплазией [2]. Коморбидные состояния выявляются у 60–80% пациентов и включают сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, а также дегенеративные поражения крупных суставов, в частности коксартроз III–IV стадии [9–11]. Тяжелые ортопедические патологии увеличивают риск иммобилизационных осложнений (тромбоэмболия, нозокомиальная пневмония, пролежни), что требует одновременной интеграции противоопухолевой терапии и ортопедических вмешательств [12].

Сочетание ОМЛ с тяжелой ортопедической патологией предполагает мультидисциплинарный подход, однако подобные клинические наблюдения в литературе единичны. Так, Kim и соавт. продемонстрировали возможность успешного эндопротезирования тазобедренного сустава на фоне ремиссии гемобластоza без увеличения риска рецидива [13]. Тем не менее унифицированные алгоритмы ведения таких пациентов отсутствуют [14].

Интенсивная химиотерапия, являющаяся стандартом для молодых пациентов, у пожилых сопряжена с токсичностью IV степени в 40–60% случаев и 15–20% летальностью в первые 30 дней, что диктует необходимость поиска альтернативных подходов [3, 15]. Эпигенетическая терапия у пожилых пациентов с ОМЛ считалась более безопасной альтернативой интенсивной химиотерапии, где азацитидин или децитабин в качестве единственного агента приводили к улучшению клинических результатов, демонстрируя медиану общей выживаемости (ОВ) в пределах 8–10 месяцев [16–18]. Данные режимы ассоциировались с увеличением частоты полных ремиссий, сокращением времени до ответа (медиана – 1 месяц) и улучшением медианы ОВ при приемлемом профиле безопасности, несмотря на риск миелосупрессии, фебрильной нейтропении и необходимость проведения трансфузионной терапии [16–20]. Тем не менее ключевой нерешенной проблемой остается развитие резистентности и рецидивов после терапии венетоклаком. Прогрессирование заболевания ассоциируется с крайне неблагоприятным прогнозом (медиана ОВ – 2,4 месяца) независимо от последующего лечения [21], что актуализирует поиск стратегий для преодоления устойчивости. В этом контексте аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток (алло-ТГК), особенно с использованием режимов кондиционирования сниженной интенсивности (RIC), сохраняет потенциал для достижения длительных ремиссий у тщательно отобранных пациентов до 70 лет [22–24].

В данной статье мы представляем редкое клиническое наблюдение успешного комплексного лечения пациентки 67 лет с ОМЛ промежуточного риска и двусторонним коксартрозом, включающего таргетную терапию, эндопротезирование тазобедренного сустава и аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

■ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка П., 67 лет, в марте 2023 г. отметила появление выраженной общей слабости, одышки при минимальной физической нагрузке, повышение температуры тела до фебрильных значений, усиление болевого синдрома в левом тазобедренном суставе (хромота на левую ногу в течение 5 лет). Обследована у терапевта по месту жительства. В клиническом анализе крови выявлена цитопения (гемоглобин – 79 г/л, тромбоциты – $95 \times 10^9/\text{л}$) с лейкоцитозом ($37,8 \times 10^9/\text{л}$) и бластозом (43%). С подозрением на острый лейкоз госпитализирована в гематологическое отделение.

При физикальном осмотре: телосложение гиперстеническое, рост 164 см, масса тела 98 кг (индекс массы тела $36,4 \text{ кг}/\text{м}^2$ – ожирение II степени). Вторичные половые признаки развиты по женскому типу. Кожные покровы бледные, множественные петехии на нижних конечностях. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Выраженная хромота на левую ногу, ограничение движений в левом тазобедренном суставе.

В клиническом анализе крови (03.04.2023): гемоглобин 74 г/л, тромбоциты $79 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты $44,9 \times 10^9/\text{л}$ (бласты 62%, миелоциты 1%, палочкоядерные 1%, сегментоядерные 14%, моноциты 3%, лимфоциты 19%). Выполнена пункция костного мозга (03.04.2023), в которой выявлена инфильтрация опухолевыми клетками (56,4%) средних и крупных размеров, характеризующимися высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, округлыми ядрами с неровными контурами.



Отмечались признаки дисгранулоцитопоза (20% клеток с гипогрануляцией) и мегалобластоидности. При иммунофенотипическом исследовании выявлен опухолевый фенотип MPO+ CD13+ CD117+ CD33+ CD15- CD4+ CD38+ CD11c+ HLA-DR+ CD45+. По данным гистологического исследования костного мозга плотное расположение ядродержащих клеток, преимущественно бластного типа, с единичными митозами. Присутствовали скопления эритрокариоцитов, включая молодые формы, единичные зрелые гранулоциты и мегакариоциты.

Цитогенетический анализ выявил нормальный мужской кариотип (46,XY). С учетом женского фенотипа пациентки и данных анамнеза (обследование по поводу бесплодия в 1988 г.) это расценено как проявление синдрома полной нечувствительности к андрогенам (синдром Морриса). Молекулярно-генетическое исследование (расширенная панель для ОМЛ методами FISH и ПЦР) исключило рекуррентные аномалии: t(9;22)(q34;q11)/BCR::ABL1, t(8;21)(q22;q22)/RUNX1::RUNX1T1, inv(16)(p13q22)/CBFB::MYH11, t(15;17)(q24;q21)/PML::RARA, а также мутации генов NPM1, FLT3-ITD, CEBPA, IDH1, IDH2, KIT, RUNX1, ASXL1, TP53.

Рентгенография тазобедренных суставов выявила двусторонний коксартроз: слева – III стадии, справа – II стадии (по Kellgren – Lawrence). Отмечается сужение суставных щелей, субхондральный склероз, краевые остеофиты (рис. 1).

Таким образом, по совокупности полученных данных был сформулирован клинический диагноз: острый миелоидный лейкоз с нормальным кариотипом, без рекуррентных генетических аномалий, промежуточная группа риска (ELN-2017). Гипертоническая болезнь II стадии, II степени, риск ССО 3. Ожирение II степени (ИМТ 36,4 кг/м²). Двусторонний коксартроз II–III стадии.



Рис. 1. Рентгенограмма левого тазобедренного сустава пациентки П. до операции
Fig. 1. X-ray of the left hip joint of patient P. before surgery

Лечение

С учетом возраста и коморбидности инициирована терапия по схеме азациитидин (75 мг/м^2 подкожно, дни 1–7) в комбинации с венетоклаксом (400 мг перорально, дни 1–28). Для профилактики синдрома лизиса опухоли венетоклакс назначался с эскалацией дозы: 100 мг в 1-й день, 200 мг во 2-й день, далее по 400 мг ежедневно. Межкурсовой период после 1-го курса осложнился миелосупрессией IV-й степени, тромбозом глубоких вен левой нижней конечности (проводилась терапия низкомолекулярным гепарином). Всего с апреля 2023 по январь 2024 г. проведено 10 курсов. Клинико-гематологическая ремиссия констатирована после 1-го курса (май 2023 г.), МОБ-негативный статус подтвержден в марте 2024 г. Терапию переносила без тяжелых инфекционных осложнений, однако на фоне лечения развились тяжелая анемия и тромбоцитопения IV-й степени, что потребовало проведения заместительной трансфузионной терапии. Параллельно с лечением ОМЛ была выявлена необходимость хирургической коррекции тяжелого двустороннего коксартроза (III-я степень слева, II-я степень справа), значительно ограничивавшего мобильность пациентки. Однако с учетом треххростковой цитопении, обусловленной проведением специфической терапии, было принято решение воздержаться от проведения замены тазобедренного сустава. Пациентка обсуждена на консилиуме, с учетом сохраняющейся клинико-гематологической ремиссии, МОБ-негативной ремиссии решено воздержаться от последующей ХТ с целью восстановления показателей крови с последующим эндопротезированием. С января 2024 по октябрь 2024 г. противоопухолевая терапия не проводилась.



Рис. 2. Рентгенограмма левого тазобедренного сустава пациентки П. после тотального эндопротезирования

Fig. 2. X-ray of the left hip joint of patient P. after total arthroplasty



После стабилизации гематологических показателей (гемоглобин 93 г/л, тромбоциты $138 \times 10^9/\text{л}$) в августе 2024 г. выполнено тотальное эндопротезирование левого тазобедренного сустава протезом Sanamea с бесцементной фиксацией (рис. 2).

Хирургическое вмешательство проведено без осложнений, что позволило пациентке восстановить двигательную активность и снизить риски иммобилизационных осложнений в посттрансплантационном периоде.

Следующим этапом стала подготовка к аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, показанной в связи с промежуточной группой риска по ELN-2017 и высоким риском рецидива. В октябре 2024 г. перед проведением алло-ТКМ было проведено обследование, по результатам которого выявлена минимальная остаточная болезнь 0,09%.

Было показано возобновление противоопухолевой терапии по программе Aza+Ven14 (азациитидин $75 \text{ мг}/\text{м}^2$ подкожно, дни 1–7; венетоклак 400 мг перорально, дни 1–14) с целью bridge-терапии перед аллогенной ТСК. Кондиционирование осуществлено по редуцированному режиму (RIC) – флударабин ($180 \text{ мг}/\text{м}^2$) и бусульфан ($8 \text{ мг}/\text{кг}$) – с учетом возраста и коморбидного фона пациентки. Трансплантация выполнена 3 декабря 2024 г. с использованием клеток неродственного HLA-идентичного донора (10/10 по локусам A, B, C, DRB1, DQB1), группа крови донора AB(IV) Rh(+). Инфузия 6×10^6 CD34+ клеток прошла без осложнений, приживление трансплантата зафиксировано на +15-й день (тромбоцитарный росток – на +12-й день). Для профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) назначены циклоспорин, микофенолата мофетил и метотрексат. В посттрансплантационном периоде отмечались ожидаемые осложнения: миелотоксическая аплазия с развитием острого цистита, вызванного *Salmonella Istanbul*, купированного цефелимом/сульбактамом и фуразидином. На +60-й день выявлено снижение донорского химеризма до 8%, что потребовало двукратной инфузии донорских лимфоцитов (13 и 20 февраля 2025 г.) с последующим введением ронколейкина. На фоне иммуносупрессии развилась кожная форма РТПХ, проявившаяся зудящей эритематозной сыпью, успешно купированной пульс-терапией метилпреднизолоном. При обследовании в ноябре 2025 г. достигнута стойкая ремиссия ОМЛ (бласты – 1,6%, МОБ – отрицательно), химеризм составил 97,5%.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует успешный мультидисциплинарный подход к лечению пожилой пациентки с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) промежуточного риска и тяжелым двусторонним коксартрозом. Интеграция противоопухолевой терапии в комбинации гипометилирующих агентов с венетоклаком, эндопротезирования тазобедренного сустава и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток позволила достичь длительной ремиссии ОМЛ и восстановить функциональную мобильность, что имеет важное научно-практическое значение.

Эффективность комбинации азациитидина и венетоклакса подтверждается быстрым достижением полной гематологической ремиссии уже после первого курса терапии. Этот режим, рекомендованный для пожилых пациентов с промежуточным риском по шкале ELN-2017 [25], демонстрирует преимущества в снижении токсичности по сравнению с традиционной химиотерапией. В рандомизированном

исследовании VIALE-A комбинация венетоклакса с азациитидином показала значительное улучшение общей выживаемости (медиана 14,7 месяца) по сравнению с монотерапией азациитидином (9,6 месяца), что сделало ее стандартом лечения для пациентов, непригодных для интенсивной химиотерапии [16]. Подобные режимы обеспечивают высокую частоту полных ремиссий при приемлемом профиле безопасности, несмотря на риск миелосупрессии [20].

Решение о проведении эндопротезирования левого тазобедренного сустава после стабилизации гематологических показателей (гемоглобин 93 г/л, тромбоциты $138 \times 10^9/\text{л}$) демонстрирует рациональный подход к минимизации рисков. Хирургические вмешательства на фоне цитопении ассоциируются с повышенной частотой кровотечений, инфекций и тромбоэмболических осложнений [12, 26, 27]. В данном случае отсрочка операции до достижения устойчивой ремиссии и восстановления показателей крови позволила избежать интраоперационных осложнений и обеспечить успешную реабилитацию. Восстановление мобильности не только улучшило качество жизни пациентки, но и снизило риск иммобилизационных осложнений (пролежни, пневмония), которые могли бы усугубить течение посттрансплантационного периода. Этот аспект подчеркивает важность координации между онкогематологами и хирургами-ортопедами.

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток остается ключевым методом консолидации ремиссии у пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) промежуточного и высокого риска [5]. Алло-ТГСК у пожилых пациентов остается дискуссионным вопросом [28]. Проведение алло-ТГСК с режимом кондиционирования сниженной интенсивности (RIC) стало логичным завершением лечения нашей пациентки. Внедрение редуцированных режимов кондиционирования (RIC), таких как флударабин+бусульфан, расширило возможности применения алло-ТГСК у лиц старше 60 лет, ранее считавшихся непригодными для данной опции [29]. Применение RIC у пожилых пациентов позволяет достичь устойчивого донорского химеризма с меньшей токсичностью [24, 30]. Успешное приживление трансплантата (химеризм 97,5%) подтверждает эффективность данной стратегии. Однако развитие острой РТПХ кожи и снижение донорского химеризма до 8% на +60-й день отражают типичные риски алло-ТГСК. Инфузия донорских лимфоцитов (DLI) и применение ронколейкина, использованные у нашей пациентки, являются стандартными методами коррекции смешанного химеризма [31]. Успешное купирование кожной формы реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) с помощью пульс-терапии метилпреднизолоном подтверждает важность ранней диагностики и агрессивного управления осложнениями [32, 33]. Эти данные подчеркивают необходимость тщательного посттрансплантационного мониторинга.

Успешный исход подтверждает целесообразность персонализированного подхода, учитывающего биологические особенности заболевания и сопутствующие патологии.

Перспективным направлением является разработка унифицированных протоколов, интегрирующих эпигенетическую терапию, хирургические вмешательства и алло-ТГСК. Важным аспектом остается персонализация терапии с учетом молекулярно-генетических особенностей ОМЛ, что может повысить эффективность лечения и снизить частоту рецидивов.



■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический пример демонстрирует, что даже у пожилых пациентов с ОМЛ и тяжелыми коморбидностями достижение длительной ремиссии возможно при условии мультидисциплинарного подхода, тщательного планирования этапов лечения и своевременного управления осложнениями. Интеграция инновационных терапевтических стратегий с ортопедическими вмешательствами открывает новые горизонты в онкогематологии, подчеркивая важность персонализированной медицины в улучшении исходов у сложных пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mrózek K, Kohlschmidt J, Blachly JS, et al. Outcome prediction by the 2022 European LeukemiaNet genetic-risk classification for adults with acute myeloid leukemia: an Alliance study. *Leukemia*. 2023;37(4):788–798. doi: 10.1038/s41375-023-01846-8
2. Creutzig U, Zimmermann M, Reinhardt D, et al. Changes in cytogenetics and molecular genetics in acute myeloid leukemia from childhood to adult age groups. *Cancer*. 2016;122(24):3821–30. doi: 10.1002/cncr.30220
3. Kantarjian H, Ravandi F, O'Brien S, et al. Intensive chemotherapy does not benefit most older patients (age 70 years or older) with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2010;116(22):4422–9. doi: 10.1182/blood-2010-03-276485
4. Shallis RM, Wang R, Davidoff A, et al. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. *Blood Rev*. 2019;36:70–87. doi: 10.1016/j.blre.2019.04.005
5. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373(12):1136–52. doi: 10.1056/NEJMra1406184
6. Dombret H, Gardin C. An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia. *Blood*. 2016;127(1):53–61. doi: 10.1182/blood-2015-08-60452
7. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Shahzadova A.O. *Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality)*. M.: P.A. Gercen MNIIO; 2021.
8. Semochkin S.V., Tolstykh T.N., Arhipova N.V., et al. Clinical and epidemiological characteristics of acute myeloid leukemia in adults according to the Moscow municipal hematology departments. *Therapeutic archive*. 2015;87(7):26–32. doi: 10.17116/terarkh201587726-32
9. Tawfik B, Pardee TS, Isom S, et al. Comorbidity, age, and mortality among adults treated intensively for acute myeloid leukemia (AML). *J Geriatr Oncol*. 2016;7(1):24–31. doi: 10.1016/j.jgo.2015.10.182
10. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood*. 2006;107(9):3481–5. doi: 10.1182/blood-2005-09-3724
11. Laribi K, Sobh M, Ghez D, et al. Impact of age, functional status, and comorbidities on quality of life and outcomes in elderly patients with AML: review. *Ann Hematol*. 2021;100(6):1359–1376. doi: 10.1007/s00277-020-04375-x
12. Gupta V, Tallman MS, Weisdorf DJ. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adults with acute myeloid leukemia: myths, controversies, and unknowns. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(5):S102–S108. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.12.705
13. Kim JL, Park JH, Han SB, et al. Allogeneic Blood Transfusion Is a Significant Risk Factor for Surgical-Site Infection Following Total Hip and Knee Arthroplasty: A Meta-Analysis. *J Arthroplasty*. 2017;32(1):320–325. doi: 10.1016/j.arth.2016.08.026
14. Newman JM, George J, North WT, et al. Hematologic Malignancies Are Associated With Adverse Perioperative Outcomes After Total Hip Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2017;32(8):2436–2443.e1. doi: 10.1016/j.arth.2017.03.002
15. Sasaki K, Ravandi F, Kadia TM, et al. De novo acute myeloid leukemia: A population-based study of outcome in the United States based on the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database, 1980 to 2017. *Cancer*. 2021;127(12):2049–2061. doi: 10.1002/cncr.33458
16. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2020;383(7):617–629. doi: 10.1056/NEJMoa2012971
17. Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, et al. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Blood*. 2020 Jun 11;135(24):2137–2145. doi: 10.1182/blood.2020004856
18. De Bellis E, Imbergamo S, Candoni A, et al. Venetoclax in combination with hypomethylating agents in previously untreated patients with acute myeloid leukemia ineligible for intensive treatment: a real-life multicenter experience. *Leuk Res*. 2022;114:106803. doi: 10.1016/j.leukres.2022.106803
19. Pollyea DA, Amaya M, Strati P, et al. Venetoclax for AML: changing the treatment paradigm. *Blood Adv*. 2019;3(24):4326–4335. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000937
20. Wei AH, Loo S, Dayer N. How I treat patients with AML using azacitidine and venetoclax. *Blood*. 2025;145(12):1237–1250. doi: 10.1182/blood.2024024009
21. Maiti A, Rausch CR, Cortes JE, et al. Outcomes of relapsed or refractory acute myeloid leukemia after frontline hypomethylating agent and venetoclax regimens. *Haematologica*. 2021;106(3):894–898. doi: 10.3324/haematol.2020.252569
22. Pollyea DA, Winters A, McMahon C, et al. Venetoclax and azacitidine followed by allogeneic transplant results in excellent outcomes and may improve outcomes versus maintenance therapy among newly diagnosed AML patients older than 60. *Bone Marrow Transplant*. 2022;57(2):160–166. doi: 10.1038/s41409-021-01476-7
23. Bazarbachi A. Exciting times ahead for older patients with acute myeloid leukemia: azacitidine and venetoclax followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2022;57(2):147–148. doi: 10.1038/s41409-021-01474-9
24. Scott BL, Pasquini MC, Logan BR, et al. Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol*. 2017;35(11):1154–1161. doi: 10.1200/JCO.2016.70.7091
25. Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2022;140(12):1345–1377. doi: 10.1182/blood.2022016869
26. Newman JM, George J, North WT, et al. Hematologic Malignancies Are Associated With Adverse Perioperative Outcomes After Total Hip Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2017;32(8):2436–2443.e1. doi: 10.1016/j.arth.2017.03.002

27. Hohenberger P, Buchheidt D. Surgical interventions in patients with hematologic malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;55(2):83–91. doi: 10.1016/j.critrevonc.2005.03.004
28. Magliano G, Bacigalupo A. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia of the Elderly: Review of Literature and New Perspectives. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2020;12(1):e2020081. doi: 10.4084/MJHID.2020.081
29. McClune BL, Weisdorf DJ, Pedersen TL, et al. Effect of age on outcome of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia in first complete remission or with myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol*. 2010;28(11):1878–1887. doi: 10.1200/JCO.2009.25.4821
30. Hamadani M, Mohty M, Kharfan-Dabaja MA. Reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults with acute myeloid leukemia. *Cancer Control*. 2011;18(4):237–45. doi: 10.1177/107327481101800404
31. Schmid C, Labopin M, Nagler A, et al. Donor lymphocyte infusion in the treatment of first hematological relapse after allogeneic stem-cell transplantation in adults with acute myeloid leukemia: a retrospective risk factors analysis and comparison with other strategies by the EBMT Acute Leukemia Working Party. *J Clin Oncol*. 2017;35(16):1855–1863. doi: 10.1200/JCO.2016.70.3421
32. Jagasia M, Arora M, Flowers ME, et al. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2012;119(1):296–307. doi: 10.1182/blood-2011-06-364265
33. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(10):1143–1238. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.06.019



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.12.2.016>
УДК 15.38. (091) (470.44)



Гольдинберг Б.М.

б-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

Феномен белорусской колеи в истории Центрального института переливания крови (к 100-летию организации): обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 09.02.2026

Принята: 21.03.2026

Контакты: 6gkb-trfz@mcct.by

Резюме

Введение. Автор поднимает вопросы причинности создания в России первого в мире государственного института переливания крови, в то время как англичане, американцы и французы намного опережали ее в практическом применении переливания крови, а также мотивы масштабирования институционализма службы крови в БССР в 1930-х гг.

Цель. Показать закономерности становления институционализма службы крови в России и ее преемственность в Беларуси как феномен исторической колеи.

Материалы и методы. Материалами исследования стали архивные документы, вторичные источники государственных учреждений и научные публикации. Применены методы сравнительного анализа, историзма и историографии в изучении закономерностей становления и развития белорусского институционализма службы крови в тесной связи с мировой, советской и российской трансфузионной медициной в 1920–1930-х гг. с учетом политических, оборонных, социально-экономических и научно-технических условий.

Результаты. Показан целенаправленный вклад А.А. Богданова (Малиновского), уроженца Гродненской губернии и потомка по материнской линии мелкопоместного шляхетского рода Западного края Российской империи, в организации в 1926 г. первого в мире института переливания крови.

В процессе исторического институционализма советской службы крови в 1920–1930-х гг. проявился феномен колеи, которым была охвачена и белорусская трансфузиология начиная с 1932 г. Организатором создания институтов СК в БССР выступил российский ученый С.И. Спасокукоцкий, командированный в Минск в январе 1932 г. Центральным институтом переливания крови. По состоянию на начало 1941 г. в БССР работали 1 институт, 11 областных СПК, 11 межрайонных СПК, 40 кабинетов переливания крови в районных и участковых больницах. В периоде становления советской и белорусской трансфузиологии в 1930–1940-х гг. были впервые разработаны и внедрены в мировую клиническую практику уникальные методы заготовки и переливания крови. Опыт организации переливания крови совершенствовался как в гражданских учреждениях здравоохранения, так и в военно-полевой медицине.

Заключение. Первоначальный мотив создания Института переливания крови для обмена кровью между людьми с целью омоложения организма преобразился в институционализм жизнеобеспечения в критических состояниях, обусловленных кровопотерей или тяжелыми заболеваниями, в том числе в военно-полевых условиях. В процессе исторического институционализма советской службы крови в 1920–1930-х гг. проявился феномен колеи, которым была охвачена белорусская трансфузиология начиная с 1932 г.

Ключевые слова: Богданов, институт, переливание крови, феномен колеи

Gol'dinberg B.

6th City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

The Phenomenon of Belarusian Path Dependence in the History of the Central Institute of Blood Transfusion (on the 100th Anniversary of its Foundation): a Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 09.02.2026

Accepted: 21.03.2026

Contacts: 6gkb-trfz@mcct.by

Abstract

Introduction. The author raises questions regarding the reasons of establishing the world's first state institute of blood transfusion in Russia, while the British, Americans, and French were far ahead in the practical application of blood transfusion. The motives for scaling up the institutionalism of the blood service in the BSSR in the 1930s are also examined.

Purpose. To demonstrate the patterns of institutionalization of the blood service in Russia and its continuity in Belarus as a phenomenon of historical path dependence.

Materials and methods. The research materials included archival documents, secondary sources from state institutions, and scientific publications. Methods of comparative analysis, historicism, and historiography were applied to study the patterns of formation and development of the Belarusian institutionalism of the blood service in close connection with global, Soviet, and Russian transfusion medicine in the 1920–1930s, taking into account political, defense, socio-economic, and scientific-technical conditions.

Results. The purposeful contribution of A.A. Bogdanov (Malinovsky), a native of the Grodno Governorate and a descendant on his mother's side of a minor landed gentry family from the western region of the Russian Empire, to the organization of the world's first institute of blood transfusion in 1926 is demonstrated.

The phenomenon of path dependence, which also encompassed Belarusian transfusiology starting from 1932, manifested in the process of the historical institutionalization of the Soviet blood service in the 1920–1930s. The organizer for the creation of blood service



institutes in the BSSR was the Russian scientist S.I. Spasokukotsky, dispatched to Minsk in January 1932 by the Central Institute of Blood Transfusion. As of the beginning of 1941, the BSSR had 1 institute, 11 regional blood transfusion stations, 11 inter-district blood transfusion stations, and 40 blood transfusion rooms in district and local hospitals. During the formative period of Soviet and Belarusian transfusiology in the 1930–1940s, unique methods for blood procurement and transfusion were developed and introduced into global clinical practice for the first time. The experience in organizing blood transfusion was refined both in civilian healthcare institutions and in military field medicine.

Conclusion. The initial motive for creating the Institute of Blood Transfusion – exchanging blood between people for rejuvenation – transformed into an institutionalism of life support for patients in critical conditions caused by blood loss or severe diseases, including in military field settings. The phenomenon of path dependence, which encompassed Belarusian transfusiology starting from 1932, manifested in the process of the historical institutionalization of the Soviet blood service in the 1920–1930s.

Keywords: Bogdanov, institute, blood transfusion, path dependence phenomenon

■ ВВЕДЕНИЕ

В 1926 г. Советом труда и обороны СССР протоколом № 220 было принято решение о создании в Москве первого в мире Института переливания крови [25, 32].

Приоритеты применения донорской крови с учетом групповой совместимости принадлежат американцам Р. Оттенбергу (1907), Дж. Крайлу (1907), американскому экспедиционному корпусу в Европе во время Первой мировой войны (2017).

В мировой практике началом институализации трансфузиологии стала организация P.L. Oliver (1878–1944) в 1921 г. в Лондоне первой ячейки службы крови Британского Красного Креста, носившей название London Blood Transfusion Service. На учете находилось всего 25 доноров. С 1925 г. функционировал специальный комитет, ведающий делом переливания крови, в который кроме Британского Красного Креста были привлечены представители лечебных учреждений [43]. Изначально решение донорской проблемы сводилось к тому, чтобы заготавливать кровь от родственников пациентов и медицинского персонала. К 1939 г. была создана Ассоциация добровольных доноров крови, которая предоставляла донорам возможность участвовать в общественных мероприятиях и встречах. К тому времени по всей стране действовало более 50 донорских комиссий [43].

В Швейцарии первую небольшую группу доноров организовал в 1922 г. профессор медицины Clermont при хирургической клинике университета в Цюрихе [11].

Почему первой страной, создавшей государственный институт переливания крови, оказалась Россия, в которой безопасная трансфузия впервые была осуществлена лишь в 1919 г. [5], в то время как англичане, американцы и французы широко использовали переливание крови в ходе Первой мировой войны? И это при том, что и в 1920-х гг. в российских клиниках данный метод применялся в единичных случаях, хотя в западных уже считался обычным. Как в тех сложных условиях смогли найти на это новое и не очень подготовленное дело значительные средства? Какова была мотивация советского руководства масштабировать создание службы крови на региональных уровнях, в том числе в БССР?

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Показать закономерности становления институционализма службы крови в России и ее преемственность в Беларуси как феномен исторической колеи.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалами исследования стали архивные документы следующих государственных учреждений республики и Российской Федерации: Национального архива Республики Беларусь, Белорусского государственного архива научно-технической документации, Государственного архива Гродненской области, Государственного архива Российской Федерации.

Использованы материалы вторичных источников государственных учреждений: Национальной библиотеки Беларуси, Республиканской научной медицинской библиотеки, Республиканского музея истории медицины Беларуси, а также научные публикации, размещенные в базах данных PubMed и на других поисковых платформах: Web of Science, EBSCO, Google Scholar, ScenceDirect.

Применены методы сравнительного анализа, историзма и историографии в изучении закономерностей становления и развития белорусской службы крови в тесной связи с мировой, советской и российской трансфузионной медициной в 1920–1930-х гг. с учетом политических, оборонных, социально-экономических и научно-технических условий.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Организатор и директор Института переливания крови А.А. Богданов (настоящая фамилия – Малиновский) родился в 1873 г. в местечке Соколка Гродненской губернии вторым из шести детей и прожил раннее детство на белорусской земле (рис. 1).

Семья была шляхетско-разночинская. Отец, не окончив духовную семинарию у себя в Вологде, стал народным учителем в Соколке, а потом, уже будучи на гражданской службе, выдержал экзамены в Виленском учительском институте. Вскоре он



Рис. 1. Александр Александрович Богданов (Малиновский) (1873–1928)
Fig. 1. Alexander Alexandrovich Bogdanov (Malinovsky) (1873–1928)



стал заведовать городским училищем. Мать происходила из мелкопоместной шляхетской семьи Западного края Российской империи.

Гимназические годы Александр провел в Туле. В 1893 г. он поступил на естественное отделение Московского университета, но проучился там недолго. Через год его исключили за участие в запрещенной студенческой организации и выслали в Тулу. В 1895 г. поступил на медицинский факультет Харьковского университета, в 1899-м получил диплом врача и написал свою первую философскую книгу. В 1908 г. опубликовал свой первый научно-фантастический роман «Красная звезда». По сюжету на Марсе построен социализм, наука и технологии достигли невероятных вершин. Марсиане омолаживают организм с помощью обменных переливаний крови. Идея омоложения осталась с Богдановым на долгие годы, и через несколько лет он получил удивительную возможность проверить ее на практике с командой своих единомышленников.

Проблема борьбы со старением в конце XIX – в начале XX в. в европейской медицине муссировалась часто.

Так, в 1889 г. французский врач С.Е. Brown-Séquard (1817–1894) провел на себе эксперимент по омоложению несколькими подкожными инъекциями смесей вытяжек из яичек молодых собак и морских свинок. После эксперимента 72-летний Brown-Séquard почувствовал себя помолодевшим на 30 лет, из которых прожил только 5 лет. Несмотря на это, эксперимент стал в медицине основой применения заместительной гормональной терапии [45].

Список хирургов, практиковавших операции с целью омоложения, продолжают G.F. Lydston (1858–1923) из Чикаго (1914) [44]; швейцарский врач Paul Niehans (1882–1971) [46]; в 1910–1930-х гг. австриец Eugen Steinach (1861–1944) [45]. Книги Serge Voronoff (1866–1951), работавшего в Париже, активно публиковались в 1920-х гг. в СССР [31]. Профессор В.К. Кольцов (1872–1940) писал, что аналогичные опыты проводились в Москве в Институте экспериментальной биологии и в других лабораториях и клиниках страны (И.И. Иванов затеял пугающий проект по скрещиванию человека с обезьяной). Из-за многочисленных неудач и осложнений метод подвергся резкой критике и был запрещен [30]. Авторская концепция А.А. Богданова об обмене крови стала своего рода альтернативой дорогостоящему методу пересадки эндокринных желез, рассматривая кровь в качестве всеобщего посредника между тканями и органами в «жизнеобмене» [9].

В 1913 г. Богданов заново обосновал идею обмена кровью между людьми в своем главном философском произведении, посвященном разработке основ универсального научного знания, пригодного для общества будущего [10, 14].

Во время Первой мировой войны Богданов служил на фронте врачом. Тысячи операций, проведенные в военных госпиталях, продемонстрировали невиданную прежде эффективность переливания крови в борьбе с массивной кровопотерей и травматическим шоком. Появились новые методы ведения войны: химическое оружие, минометы, но это было совсем не тем прогрессом, о котором мечтал Богданов в «Красной звезде».

В декабре 1921 г. А.А. Богданов отправился в Лондон в составе советской торговой делегации. В это время в столице Великобритании уже появился первый в мире банк донорской крови. Богданов привез из Англии литературу, сыворотки для определения группы крови, аппарат для трансфузии (изготовленный

по собственным эскизам), иглы, резиновые трубки, реактивы [35]. В Москве он показывает это «богатство» коллегам: С.Л. Малолеткову, И.И. Соболеву и Д.А. Гудим-Левковичу. После изучения оборудования и инструментов, определения группы крови врачи-экспериментаторы начали опыты с обменными переливаниями, сначала в домашних условиях. С февраля 1924 по ноябрь 1925 г. было произведено 10 переливаний крови 11 человекам, среди которых были Богданов и Малолетков. Результаты Богданов сформулировал в отчете: «Наши опыты не являются еще достаточным доказательством для высказанных теоретических предвидений, но все же, я думаю, нечто нами доказано, а именно – что здесь есть что исследовать» [4].

В 1925 г. А.А. Богданов представил в Наркомздрав проект создания Института переливания крови. Проект получил поддержку наркома здравоохранения Н.А. Семашко и ученых медицинского факультета Московского университета. 26 февраля 1926 г. Совет труда и обороны принял решение о создании института [25]. Комиссия по коммунальному хозяйству города Москвы выделила под институт бывший дом купца Игумнова на Большой Якиманке. Ремонт продолжался до поздней осени 1926 г., на него ушло более половины выделенных на организацию института средств [32].

В октябре 1926 г. был сформирован постоянный, хотя еще и неполный, штат. Он включал терапевта, хирурга, невропатолога, окулиста, рентгенолога, венеролога. Медицинских сестер и сиделок на первых порах приглашали со стороны. Институт состоял из 3 отделений: лаборатории, операционной и стационара на 10 коек. В этом же году была произведена первая успешная операция по переливанию крови, а через 2 года количество трансфузий достигло 400 [4].

Для сдачи крови приходили рабочие, служащие, студенты-медики, врачи, рабфаковцы, безработные. За 1 донацию у донора брали от 400 до 750 мл крови, а иногда и больше, хотя такое количество крови решались брать только у людей крепкого и крупного телосложения. Каждое пятое переливание было обменным, т. е. донору частично возмещали потерю крови, предварительно взяв ее у пациента [4].

В марте 1928 г. Богданов, считавший себя иммунным к туберкулезу, предложил сделать обменное переливание студенту, страдавшему неактивной формой туберкулеза легких и перенесшему в прошлом малярию. Группа крови у них была одна и та же. Через 3 часа после переливания у Богданова началась тяжелая трансфузионная реакция. Через полторы недели борьбы за жизнь Александр Богданов скончался. До последних минут он проводил самонаблюдение и записывал симптомы болезни, в интересах науки отказываясь от врачебной помощи [32]. Дело жизни Александра Богданова намного пережило своего создателя и получило достойное продолжение, в том числе в Беларуси.

В процессе исторического институционализма советской службы крови (СК) проявился феномен колеи, которым была охвачена и белорусская трансфузиология начиная с 1932 г. Организатором создания институтов СК в БССР выступил российский ученый Сергей Иванович Спасокукоцкий (1870–1943), командированный в Минск в январе 1932 г. Центральным институтом переливания крови (ЦИПК) [16].

Несмотря на кадровые и финансовые трудности, 15 марта 1932 г. в Минске был создан Всебелорусский филиал Центрального института переливания крови (ВФ ЦИПК). Его директором по совместительству стал заведующий кафедрой общей хирургии Минского мединститута профессор С.М. Рубашов (1883–1957) [7]. В 1932 г. одновременно создаются 4 филиала ЦИПК: в Витебске, Бобруйске, Борисове



и Полоцке [6]. 12 ноября 1932 г. Совет Народных Комиссаров БССР (СНК БССР) по представлению Наркомздрава БССР принял решение о реорганизации ВФ ЦИПК в Белорусский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови (БИГПК).

Структура и функции учреждений по рекомендациям С.И. Спасокукоцкого основывались на предыдущем опыте советских институтов и станций переливания крови в период 1926–1931 гг. [21].

В инструкции Народного Комиссариата здравоохранения РСФСР 1928 г. излагались основные требования, предъявляемые к донору. В день взятия крови донор проходил измерение температуры тела, осмотр врача. Обязательно проверялась группа крови, по возможности определялось количество лейкоцитов и СОЭ, проводилась постановка реакции Вассермана на сифилис. Врач определял максимальный объем крови, который не должен был превышать 1% от массы тела донора (300–500 мл) и лишь для исключительно здоровых лиц мог быть повышен до 1,25% от массы тела донора.

Для консервирования крови применяли жидкость ЦИПК – 5% раствор цитрата для малого разведения (1:9) и глюкозо-цитратный консервант ЦИПК № 1 со сроками хранения до 15 суток [20, 23, 28].

Взятие крови у донора проводили с соблюдением правил асептики в специальных операционных боксах. Консервированную кровь необходимо было хранить при оптимальной постоянной температуре 6–8 °С в затемненном помещении (серийный выпуск компрессионных холодильников в СССР был налажен в 1939 г., но учреждения здравоохранения БССР ими не обеспечивались). Отсюда становится понятным, почему основным мотивом регулярных донаций была материальная выгода. Для восстановления кровопотери скудно питавшемуся донору выплачивалось 25 копеек за каждый 1 мл крови и выдавался месячный продовольственный паек [26].

Метод переливания крови стал применяться в качестве незаменимого средства при ряде заболеваний и допускаться в практику лечебной помощи. Врачи брали кровь у 3 или 4 человек и потом определяли наиболее подходящего донора. Применялась и утильная кровь, которую собирали от пациентов после кровопускания.

Наркомздравом БССР перед БИГПК были поставлены следующие задачи [21]: подготовка кадров гражданских и военных врачей; внедрение специального курса по переливанию крови на старших курсах мединститута; широкая популяризация переливания крови среди рабочих и врачей; организация донорских кадров; изготовление стандартных сывороток; организация филиалов в крупных районных центрах БССР.

В 1932 г. Рубашов издает первую в Беларуси брошюру по переливанию крови, которую написал на белорусском языке. В разделе «Доноры» автор обобщил литературные данные о донорстве, а также о 7 донорах в собственной практике 1931 г. [39].

В 1933–1936 гг. БИГПК возглавляла профессор Гинзбург Р.Е. (1889–1946) [6], которая внесла свой вклад в изучение посттрансфузионных осложнений [13].

В 1932–1933 гг. через курсы переливания крови в Минске прошло 500 врачей, было организовано обучение 140 студентов 5-го курса мединститута и специальный курс в Институте усовершенствования врачей, прочитаны лекции по радио и выпущены брошюры. Создана группа из 35 кадровых (платных) доноров (студенты, медперсонал, рабочие).

Если с октября 1930 по сентябрь 1933 г. в Минске было проведено 43 успешных переливания крови, то с октября по декабрь 1933 г. число переливаний достигло 69. Этому способствовало открытие в БИГПК лаборатории по изготовлению стандартных сывороток. В качестве сырья использовались кровь пациентов, полученная после кровопускания, экссудаты и транссудаты [28].

Развитие стационарной помощи происходило за счет открытия больниц (путем не столько строительства, сколько размещения в приспособленных помещениях), в том числе большей мощностью (до 40 коек). В имевшихся больницах ощущался недостаток медикаментов, инструментария, мягкого инвентаря, продуктов питания (даже хлеба), существовала проблема госпитализации, качественного лечения, ведения медицинской документации, взаимодействия с амбулаторными учреждениями [27].

В 1935 г. на приграничных с Польшей территориях (оккупированной Западной Белоруссии) были восстановлены 4 округа, в том числе и Мозырский, что ускорило создание в 1937 г. Мозырского филиала БИГПК.

В СССР за сравнительно короткий срок (с 1931 по 1937 г.) под руководством организатора здравоохранения, директора Института переливания крови проф. А.А. Багдасарова (1897–1961) развернули свою деятельность более 50 филиалов института, в том числе в БССР было открыто 10 учреждений службы крови (табл. 1).

Рост числа доноров в БССР в 1935 г. до 395 человек и в 1937 г. до 4953 человек еще не мог удовлетворить потребность стационаров в донорской крови. Актуальной оставалась тема повышения санитарной обороноспособности страны [42].

15 января 1938 г. сессия Верховного Совета СССР постановила утвердить образование в составе БССР 5 областей – Витебской, Гомельской, Минской, Могилевской и Полесской (с центром в городе Мозыре). Пересмотр территориального деления БССР стал продолжением политики разукрупнения административных территориальных единиц в рамках всего Советского Союза. Новый этап развития советского общества предполагал форсированное строительство социализма с индустриализацией и массовой коллективизацией. Прежние крупные госплановские области

Таблица 1
Хронология начала становления службы крови в БССР (1932–1937)
Table 1
Chronology of the Establishment of the Blood Service in the BSSR (1932–1937)

Год открытия	Официальное название	Административная принадлежность
1932	Всебелорусский филиал Центрального института переливания крови, Белорусский институт гематологии и переливания крови	Минск
1932	Филиал Белорусского института гематологии и переливания крови	Бобруйск
1932	Филиал Белорусского института гематологии и переливания крови	Борисов
1932	Филиал Белорусского института гематологии и переливания крови	Витебск
1932	Филиал Белорусского института гематологии и переливания крови	Полоцк
1933	Филиал Белорусского института гематологии и переливания крови	Гомель
1934	Филиал Белорусского института гематологии и переливания крови	Жлобин
1934	Филиал Белорусского института гематологии и переливания крови	Слуцк
1936	Филиал Белорусского института гематологии и переливания крови	Могилев
1937	Филиал Белорусского института гематологии и переливания крови	Мозырь



не способствовали реализации этих целей, так как в них формировалась местная элита, способная проявлять самостоятельность, осознавать и отстаивать интересы своих территорий перед союзным центром [1].

С 1937 по 1941 г. БИГПК руководил заслуженный врач БССР, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии Минского медицинского института И.М. Стельмашенок (1902–1976). Филиалы БИГПК были реорганизованы в областные и межрайонные станции переливания крови [2].

Полесский регион выделялся среди остальных территорий республики своими природными и экономическими условиями: высокой степенью лесистости и заболоченности земель, отсутствием крупных промышленных центров, неразвитой системой путей сообщения, что не позволяло эффективно выполнить основное предназначение создаваемого областного звена административно-территориального деления – «усилить конкретное, оперативное руководство районами» [2]. Решающую роль в образовании Полесской области сыграли задачи укрепления государственной границы [24] и, следовательно, значимости областной СПК.

В 1938 г. после завершения строительства районной больницы открылась СПК в Речице. В этом же году Рогачевский район вошел в состав Гомельской области, и создание районной СПК было актуально в связи со строительством районной больницы на 168 коек [3, 36].

Осенью 1939 г. произошло значительное событие в истории нашей страны – освобождение Западной Белоруссии и включение ее в состав БССР. Выполняя указ о взятии под защиту жизней населения и имущества белорусских и украинских земель, оторванных от БССР и УССР в 1921 г., на территорию Польши вошли войска Рабоче-Крестьянской Красной армии Киевского и Белорусского особых военных округов [40]. Для руководства действиями войск были созданы управления Украинского и Белорусского фронтов. В течение 6 дней Белорусский фронт практически не встречал сопротивления польской армии, поскольку ее главнокомандующий Рыдз-Смиглы распорядился в бои с Советами не вступать и противодействовать только в случае попытки разоружения. Но такие боевые соприкосновения происходили часто.

Например, вооруженные столкновения произошли в районах Молодечно, Лиды, Воложина, Щучина, Столина, Скиделя, Новогрудка, Гродно, Вильно, Августовского леса [34]. Белорусским фронтом с 17 по 30 сентября 1939 г. взято в плен 60 202 военнослужащих, из них 2066 офицеров [цит. по 38].

Согласно польским источникам, в Западной Беларуси зафиксировано около 40 случаев боевого соприкосновения пограничных патрулей, а также бои в полосе Белорусского фронта под Кобрином, Гродно, Вильно и Белостоком. Наиболее упорные бои развернулись в Гродно, где 15-й советский танковый корпус потерял 12 танков, 47 человек убитыми и 156 ранеными. Всего потери Белорусского фронта составили 996 человек убитыми и 2002 ранеными [37]. К 1 октября советские войска вышли к оговоренной с немецким командованием границе [34]. 28 сентября 1939 г. в Москве был подписан советско-германский договор о дружбе и границе.

Советская тактика гемотрансфузий раненым в войсковом районе была разработана на основании опыта боев в районе реки Халхин-Гол в 1939 г. [35]. На 2-м Съезде хирургов (1941) выступали Л.А. Ханин и Ю.Н. Мац с докладом «Опыт массовой заготовки консервированной крови для обеспечения лечебных учреждений белорусского фронта» [12]. С подобной темой на этом съезде выступили военные врачи

И.М. Левинтов и Л.Г. Гранов, представив доклад «Переливание крови раненым на Белорусском фронте в условиях госпиталя». Как сообщали авторы, 28% всех раненых было проведено переливание крови. Чаще переливалась доза в 400 см³ крови, в том числе и посмертной. Показания: шок – 10%, кровопотери – 12,8%, остановка кровотечения – 8,2%, сепсис – 16,5%, газовая гангрена – 37,6%, ожоги – 2,9%, в до- и послеоперационном периоде – 12%. Неблагоприятные реакции наблюдались чаще при переливании универсальной крови. Лучшие результаты получили от переливания при кровопотерях, шоке и в до- и послеоперационном периодах [12, 19].

С присоединением к БССР Западной Белоруссии число областей выросло сразу до 10: добавились Барановичская, Белостокская, Брестская, Вилейская и Пинская области. Вильно (Вильнюс) входил в состав БССР в течение 20 дней, но уже в следующем месяце его «подарили» Литве.

В западных регионах, входивших в состав Польши, переливание консервированной крови было редкостью и проводилось в основном в больших медицинских центрах Варшавы, Кракова, Познани [33]. Единичные гемотрансфузии происходили на периферии [15, 41]. Отсутствие в Польше института службы крови отрицательно сказалось на оказании медицинской помощи раненым во время войны 1939 г.

После вхождения западных областей в состав БССР в течение сентября 1939 – июня 1941 г. достигнуто: утверждение единого государственного здравоохранения; количественный рост прежде всего коек и врачей; открытие ряда ранее отсутствовавших учреждений по охране материнства и детства, внебольничной помощи, лечению и предупреждению социальных болезней; начато формирование санитарных учреждений и органов. В 1940 г. Наркомздравом БССР утверждается план организации 5 областных (Барановичская, Брестская, Белостокская, Вилейская и Пинская) и 27 районных станций и кабинетов переливания крови [18, 22].

Основные учреждения службы крови, дополнительно открытые в 1938–1940 гг., представлены в табл. 2.

К началу Великой Отечественной войны в СССР существовала хорошо организованная система СК, представленная 7 институтами, 170 станциями и 1778 кабинетами переливания крови [29]. По состоянию на начало 1941 г. в БССР работали 1 институт, 11 областных СПК, 11 межрайонных СПК, 40 кабинетов переливания крови в районных и участковых больницах (рис. 2).

Таблица 2
Хронология дополнительного развертывания учреждений службы крови в БССР (1938–1940)
Table 2
Chronology of the additional deployment of blood service facilities in the BSSR (1938–1940)

Год открытия	Официальное название	Административная принадлежность
1938	Станция переливания крови	Речица
1938	Станция переливания крови	Рогачев
1940	Станция переливания крови	Барановичи
1940	Станция переливания крови	Брест-Литовск
1940	Станция переливания крови	Гродно
1940	Станция переливания крови	Белосток
1940	Станция переливания крови	Вилейка
1940	Станция переливания крови	Пинск

На рис. 2 показана динамика создания белорусских учреждений СК, которая коррелирует с формированием социального института СК в СССР по типу историографического феномена колеи (табл. 3).

В период становления советской и белорусской трансфузиологии в 1930–1940 гг. были впервые разработаны и внедрены в мировую клиническую практику уникальные методы заготовки и переливания крови [17], которые представлены в табл. 4.

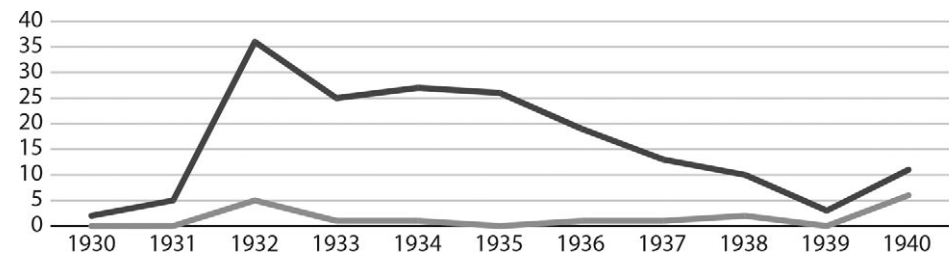


Рис. 2. Динамика становления службы крови как социального института в СССР (ряд 1 верхний) и БССР (ряд 2 нижний) в 1930–1940 гг.
Fig. 2. Dynamics of the Blood Service's Development as a Social Institution in the USSR (top row 1) and the BSSR (bottom row 2) in the 1930s and 1940s

Таблица 3
Динамика переливания крови в БССР в 1932–1940 гг. [8]
Table 3
Dynamics of blood transfusions in the BSSR in 1932–1940 [8]

Годы	Число переливаний кро- ви в Минске	Число переливаний крови в регионах БССР	Число всех пере- ливаний крови в БССР	Число перелива- ний крови в СССР
1932	103	64	167	2433
1933	124	240	364	4680
1934	260	628	888	12942
1935	388	768	1156	22166
1936	502	945	1447	48787
1937	881	1287	2168	72000
1938	1077	1690	2767	100000
1940	3450	5500	8950	220000
Всего	8936	14166	23102	633008

Таблица 4
**Разработка и внедрение новых трансфузионных методов заготовки и применения крови
в учреждениях здравоохранения СССР и БССР в 1930–1940 гг.**
Table 4
**Development and implementation of new transfusion methods for blood collection
and use in healthcare institutions of the USSR and the BSSR in 1930–1940**

Название метода	Авторство и год внедрения	Год внедрения в БССР
Заготовка и переливание посмертной крови	С.С. Юдин, 1930	А.Я. Гринглаз, 1933; С.Б. Корж, 1935
Заготовка и переливание плацен- тарной крови	М.С. Малиновский, 1934	С.Б. Корж, 1936; М.Л. Выдрин, 1938; Л.И. Канторович, 1940
Заготовка и переливание утиль- ной крови	С.И. Спасокукоцкий, 1935	С.М. Мелких, 1938

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первоначальный мотив создания Института переливания крови для обмена кровью между людьми с целью омоложения организма преобразился в институционализм жизнеобеспечения в критических состояниях, обусловленных кровопотерей или тяжелыми заболеваниями, в том числе в военно-полевых условиях. В процессе исторического институционализма советской службы крови в 1920–1930-х гг. проявился феномен колей, которым была охвачена белорусская трансфузиология начиная с 1932 г.

В довоенные годы в клиническую практику были внедрены различные виды переливания крови, обучены кадры медработников по их безопасному применению. Изучались вопросы консервирования крови, разрабатывались методы ее хранения и транспортировки. Все это позволило перейти к широкому внедрению научно обоснованного метода переливания крови.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Vitebsk region. Materials of the IX scientific and practical conference dedicated to the 85th anniversary of the Vitebsk region education. Available at: <https://yandex.by/search/?text=IX+Nauchno-prakticheskaya+konferenciya+«Vitebskij+kraj»&lr=157> (accessed: 18.10.2025). (in Russian)
2. Administrative-territorial division of Belarus – 2015. In: *Archives of Belarus*. Available at: <http://www.archives.gov.by/index.php?id=989746> (accessed: 18.10.2025). (in Russian)
3. *Administrative-territorial structure of the BSSR. The reference book is in 2 volumes*. V. 1 (1917–41). Mn.; 1985. 196 p.; V. 2 (1944–80). Mn.; 1987. 98 p. (in Russian)
4. Alexander Alexandrovich Bogdanov was a doctor. History. The most interesting things. VKontakte. Available at: https://vk.com/wall-26387811_921075 (accessed: 19.11.2025). (in Russian)
5. Andreev A.A., Ostroshko A.P., Shamov Vladimir Nikolaevich-surgeon, academician, Lieutenant General of the medical service. On the 135th anniversary of his birth. *Bulletin of Experimental and Clinical Surgery*. 2017;10(2):176. The State Archive of the Russian Federation (GA RF). F. 259. Op. 106. D. 6. L. 1. doi: 10.18499/2070-478X-2017-10-2-176 (in Russian)
6. Belarusian State Archive of Scientific and Technical Documentation (BGANTD). F. 235. Op.1 ud. D. 6, L. 1, 20. (in Russian)
7. BGA NTD. F. 235. Op.1 ud. D. 15. L. 3.
8. BGANTD. F. 235. Op. 1 ud. D. 17. L. 3.
9. Bogdanov A.A. *The struggle for vitality*. M.: Novaya Moskva; 1927. 97 p. (in Russian)
10. Bogdanov A.A. *Tectology (General organizational science)*. In 2 b. M.: Ekonomy; 1989. b.2. 352 p. (in Russian)
11. Bogomolova L.G., Nikolaeva L.K., Rafal'son D.I. *Donation*. L.: Medicina, Leningr.; 1984. 200 p.
12. *The second Congress of surgeons of Belarus. Medical Journal of the BSSR*. 1941;3:62–74. (in Russian)
13. Ginzburg R.E. *Complications of blood transfusion and prevention*. Irger Y.U.M., ed. *Trudy BIGPK*. 1937:91–97. (in Russian)
14. Gloveli G.D. A.A. Bogdanov as an encyclopedic scientist. *Scientific research of the Faculty of Economics*. 2024;16(4):158–190. doi: 10.38050/2078-3809-2024-16-4-158-190. (in Russian)
15. Goldshmidt. *Idishe dokterim vele prakticerin ict in Vilne*. Zamenbuh Vilne. Goldshmidt. N'yu-York; 1937. Available at: <https://berkovich-zametki.com/2007/Starina/Nomer4/Rafes1.htm> (accessed: 22.07.2025). (in Russian)
16. Gol'dinberg B.M. The contribution of S.I. Spasokukotsky and S.M. Rubashov to the organization of the Belarusian blood transfusion service. Materials of the IX Republican seminar of transfusiologists and hematologists with international participation in honor of the 90th anniversary of the Blood service of the Republic of Belarus: collection of scientific tr. RNPCT and MB. Minsk: GU RNPCT and MB.; 2023. 76 p. P. 26–27. (in Russian)
17. Gol'dinberg B.M., Klimovich O.V. The history of the organization and formation of the Belarusian transfusiology in 1923–1941. (to mark the 95th anniversary of the first blood transfusion in Belarus). *Hematology and transfusiology. Eastern Europe*. 2019;5(1):72–85. (in Russian)
18. Gol'dinberg B.M., Polyko V.L. *The history of the service of the series of the Baranovich region*. Minsk: Kolograd; 2023. 127 p. (in Russian)
19. Gol'dinberg B.M., Tret'yak D.S. The history of the formation and development of the Soviet security service in 1931–1940 as an institution of the strategic resource of the country's defense capability. In: Rasyuk E.D., Pasyukov V.V., ed. *Biotechnologies in transfusiology: from production to the patient*. RNPCT TIMB. Proceedings of the otv. nauch.-prakt. konf.-prakt. konf. with international participation. Russian Scientific Research Center for Transfusiology and Medical Biotechnologies. 2025;52:14. (in Russian)
20. Gol'dinberg B.M. Regional self-sufficiency in blood preservative. Actual problems of the development and production of blood substitutes and preservatives of the series. Materials of the international conference. Minsk, November 28 – December 1, 1994. P. 91–93. (in Russian)
21. Gol'dinberg B.M., Karpenko F.N., Klimovich O.V. *Blood Service of Belarus: yesterday, today, tomorrow*. Minsk: Kolograd; 2023. 326 p. (in Russian)
22. Gol'dinberg B.M., Polyko V.L. The establishment of a blood service in the western regions of Belarus. Edited by E.D. Rasyuk et al. RNPCT and MB. Materials of the IX Republican seminar of transfusiologists and hematologists with international participation in honor of the 90th anniversary of the Blood service of the Republic of Belarus: collection of scientific tr. RNPCT and MB. Minsk: GU RNPCT and MB.; 2023. 76 p. P. 24–25. (in Russian)
23. Gol'dinberg B.M., Klimovich O.V. The evolution of preservation of donated blood and erythrocyte components under positive temperature conditions (on the occasion of the 90th anniversary of the method's application in the Health Service of Belarus). *Hematology. Transfusiologists. Eastern Europe*. 2023;9(3):330–340. doi: 10/34883. (in Russian)
24. The State Archive of the Gomel region. F.1223, Op. 3. D. 34, L. 50. (in Russian)
25. The State Archive of the Russian Federation (GA RF). F. 259. Op. 106. D. 6. (in Russian)



26. Derzhavets M.A. Experience of blood transfusion in a regional hospital. *Modern problems of hematology and blood transfusion*. 1933;5-6:160-163. (in Russian)
27. Healthcare of the BSSR in the 1930s. Available at: <https://studfile.net/preview/5243768/page/5/> (accessed: 20.07.2024). (in Russian)
28. Irger YU.M. The use of blood preservation according to experimental data and in the clinic. Edited by Yu.M. Irger, I.M. Stelmashonka. Proceedings of the Belarusian Institute of Hematology and Blood Transfusion. V. II. Minsk: Gosizdat BSSR; 1938. 321 p. P. 7-13. (in Russian)
29. National Medical Examination Center for gematology of the Ministry of health of the Russian Federation. The History Center. Available at: <https://blood.ru/about/istoriya/istoriya-tsentra/> (accessed: 23.07.2025). (in Russian)
30. How they tried to "cross" humans and monkeys in the USSR: Professor Ilya Ivanov's creepy experiments on creating gorilloids. Available at: <https://dzen.ru/a/ZGaLA2XJ0kOMIHCG>. (in Russian)
31. About how a native of Voronezh invented the elixir of youth. Available at: <https://moe-online.ru/pro/pomnim/article/1171> (accessed: 07.09.2024). (in Russian)
32. Kamel'skih D.V., Serebryanyj R.S. Towards the history of the establishment of the Institute of Blood Transfusion: A.A. Bogdanov's contribution to the development of transfusiology in the country. *Problems of social hygiene, public health and the history of medicine*. 2025;33(1):134-139. doi: 10.32687/0869-866X-2025-33-1-134-139. (in Russian)
33. Rudovskogo R., Pabel'skogo S., eds. Clinical transfusiology. Warsaw: Polish Medical Publishing House; 1974. 516 p. (in Russian)
34. Korol'kov YU. To the shores of the Neman. Episodes of the Liberation Campaign in Western Belarus. Moscow; 1940. 40 p. (in Russian)
35. Mihel' D.V. Blood transfusion: Soviet Russia and the West (1918-1941). *Domestic notes*. 2006;28(1):157-174. (in Russian)
36. Abramenko M.E., Bordak S.N., et al. Essays on the history of healthcare in Gomel Region. Gomel: Gomel State Medical University; 2005. 136 p. (in Russian)
37. Order No. 5 of the Commander-in-Chief of the forces of the Belorussian Front, 21 September 1939. In: "You from Western, I from Eastern our Belarus...". September 1939.1956: Documents and materials. In 2 vols. Vol. 1. September 1939 - 1941. Minsk: Belarusian science; 2009. P. 16-17. (in Russian)
38. Krivosheeva G.F., ed. *Russia and the USSR in the wars of the XX century. Losses of the armed forces. Statistical research*. Moskva: OLMA-PRESS; 2001. 607 p. (in Russian)
39. Rubashoj S.M. *Blood transfusion*. Mn; 1932. 29 p. (in Russian)
40. Samovich A.L. A historic decision. September 1939 on the pages of Belarusian periodicals. *Belarusian thought*. 2016;9(9):24-31. (in Russian)
41. Svito F.I., Manulik A.B., Ivashkevich M.Z. *Blood service and donation in Minsk region*. Minsk; 2001. 259, [1] p. (in Russian)
42. Stel'mashonok I.M. *Blood transfusion*. Minsk: Gosizdat BSSR; 1939. 64 p. (in Russian)
43. Greater London Red Cross Blood Transfusion Service Records. Available at: <https://museumandarchives.redcross.org.uk/objects/14392> (accessed: 19.06.2018).
44. Stambler I. The unexpected outcomes of anti-aging, rejuvenation, and life extension studies: an origin of modern therapies. *Rejuvenation Research*. 2021;17(3):297-305 PMID 24524368. doi: 10.1089/rej.2013.1527
45. Schultheiss D., Enge R.M., Schultheiss D. G. Frank Lydston (1858-1923) revisited: Androgen therapy by testicular implantation in the early twentieth century. *World Journal of Urology*. 2003;21(5):356-363. doi: 10.1007/s00345-003-0370-z
46. Wright J.V. Dr. Paul Niehans. Cell Rejuvenation Therapy. *Green Medicine Newsletter*. 2019;4(11):1-4.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ, ПЛАНИРУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЮ В ЖУРНАЛАХ ИЗДАТЕЛЬСТВА «ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ИЗДАНИЯ»

С подробной версией и примерами оформления статьи можно ознакомиться на сайте **recipe.by**.

В журнале публикуются оригинальные статьи, описания клинических наблюдений, лекции и обзоры литературы.

Журнал рассматривает материалы от аспирантов, соискателей, докторантов, специалистов и экспертов.

Представление статьи в журнал подразумевает, что:

- статья не была опубликована ранее в другом журнале;
- статья не находится на рассмотрении в другом журнале;
- все соавторы согласны с публикацией текущей версии статьи.

Перед отправкой статьи на рассмотрение убедитесь, что в файле (файлах) содержится вся необходимая информация на русском и английском языках, указаны источники информации, размещенной в рисунках и таблицах, все цитаты оформлены корректно.

Параметры форматирования: Times New Roman, кегль – 12, междустрочный интервал – 1,5. Объем оригинального исследования, описания клинического случая – 30 000 знаков с пробелами (15–17 страниц), обзора, лекции – 50 000 знаков с пробелами (20–25 страниц). Количество рисунков и таблиц – не более 5 для каждой позиции. Количество литературных источников: для оригинального исследования, описания клинического случая – не более 30, обзора, лекции – не более 50. Допускается 10–15%-е отклонение от заданных объемов.

На титульном листе статьи размещаются (на русском и английском языках):

I. Имя автора (авторов)

На русском языке при указании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества (Иванов П.С.).

На английском языке при указании авторов статьи используется формат «Имя, инициал отчества, фамилия» (Ivan I. Ivanov). Фамилию на английском языке необходимо указывать в соответствии тем, как она была указана в ранее опубликованных статьях, или использовать стандарт BSI.

II. Информация об авторе (авторах)

В этом разделе перечисляются звание, должность, иные регалии. Здесь также указываются e-mail и телефон ответственного автора.

III. Аффiliation автора (авторов)

Аффiliation включает в себя официальное название организации, включая город и страну. Авторам необходимо указывать все места работы, имеющие отношение к проведению исследования.

Если в подготовке статьи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо указать принадлежность каждого автора к конкретному учреждению с помощью надстрочного индекса.

Необходимо официальное англоязычное название учреждения для блока информации на английском языке.

IV. Название статьи

Название статьи на русском языке должно соответствовать содержанию статьи. Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

V. Аннотация

Рекомендуемый объем структурированной аннотации для оригинальных исследований: 1000–2000 знаков с пробелами. Аннотация содержит следующие

разделы: Цель, Методы, Результаты, Заключение. Для обзорных статей и описаний клинических случаев требований к структуре резюме нет, его объем должен составлять не менее 1000 знаков с пробелами.

В аннотацию не следует включать впервые введенные термины, аббревиатуры (за исключением общеизвестных), ссылки на литературу.

VI. Ключевые слова

5–7 слов по теме статьи. Желательно, чтобы ключевые слова дополняли аннотацию и название статьи.

VII. Благодарности

В этом разделе указываются все источники финансирования исследования, а также благодарности людям, которые участвовали в работе над статьей, но не являются ее авторами.

VIII. Конфликт интересов

Автор обязан уведомить редактора о реальном или потенциальном конфликте интересов, включив информацию о конфликте интересов в соответствующий раздел статьи. Если конфликта интересов нет, автор должен также сообщить об этом. Пример формулировки: «Конфликт интересов: не заявлен».

Текст статьи

В журнале принят формат IMRAD (Introduction, Methods, Results, Discussion; Введение, Методы, Результаты, Обсуждение).

Рисунки

Рисунки должны быть хорошего качества, пригодные для печати. Все рисунки должны иметь подрисовочные подписи. Подрисовочная подпись должна быть переведена на английский язык.

Таблицы

Таблицы должны быть хорошего качества, пригодные для печати. Обязательны таблицы, пригодные для редактирования, а не отсканированные или в виде рисунков. Все таблицы должны иметь заголовки. Название таблицы должно быть переведено на английский язык.

Список литературы

В журнале используется Ванкуверский формат цитирования, который подразумевает отсылку на источник в квадратных скобках и последующее указание источников в списке литературы в порядке упоминания: [6].

При описании источника следует указывать его DOI, если его можно найти (для зарубежных источников удается это сделать в 95% случаев).

В ссылках на статьи из журналов должны быть обязательно указаны год выхода публикации, том и номер журнала, номера страниц.

В описании каждого источника должны быть представлены не более 3 авторов.

Ссылки должны быть верифицированы, выходные данные проверены на официальном сайте.

Списки литературы приводятся только на английском языке, без транслитерации. После описания русскоязычного источника в конце ссылки ставится указание на язык работы: (in Russian).

Для транслитерации имен и фамилий авторов в русскоязычных источниках, названий журналов следует использовать стандарт BSI.

Редакция журнала ведет переписку с ответственным (контактным) автором.

Редакция вправе отклонить статью без указания причины.