

Международный научно-практический журнал

ГЕМАТОЛОГИЯ ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ

2026, том 12, № 3

Восточная
Европа

Hematology Transfusiology Eastern Europe

International scientific journal

2026, volume 12, number 3



Бельдунчанский водопад – один из самых мощных и наиболее труднодоступных водопадов плато Пutorана, гигантского горного массива на северо-западе Красноярского края (Россия). Высота – 25–26 м, ширина – 50–70 м. Был открыт в 1957 году. Добраться до него чрезвычайно сложно, поэтому водопад видели считанные люди на планете.

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



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, № 3

2026, volume 12, № 3

Основан в 2015 г.

Founded in 2015

БЕЛАРУСЬ

Журнал зарегистрирован

в Министерстве информации Республики Беларусь
Регистрационное свидетельство № 1763

Учредители:

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

Редакция:

Директор Л.А. Евтушенко

Заместитель директора В.А. Глушук

Начальник отдела рекламы и маркетинга М.А. Коваль

Заведующий редакционно-корректорским бюро А.В. Лейман

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: 15.09.2026

Тираж 500 экз.

Заказ №

Формат 70х100 1/16 (165х240 мм)

Печать офсетная

16+

Отпечатано в типографии

«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».

Свидетельство о государственной регистрации издателя,

изготовителя, распространителя печатных изданий

№2/18 от 26.11.2013.

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

от 12.08.2013.

© «Гематология Трансфузиология Восточная Европа»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов

издания возможно только с обязательной ссылкой на источник.

© УП «Профессиональные издания», 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 L. Evtushenko

Deputy director V. Glushuk

Head of advertising and marketing department M. Koval

Head of the editorial and proofreading bureau A. Leiman

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 15.09.2026

Circulation is 500 copies

Order №

Format 70х100 1/16 (165х240 mm)

Litho

16+

Printed in printing house

© "Hematology Transfusiology Eastern Europe"

Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition

is possible only with an obligatory reference to the source.

© "Professional Editions" Unitary Enterprise, 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"; профессор кафедры Микробиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Вятский государственный университет» (Киров)

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

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

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

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

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

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

Международный научно-практический журнал

ГЕМАТОЛОГИЯ ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ

International scientific journal

HEMATOLOGY TRANSFUSIOLOGY

Hematologija Transfusiologija Vostochnaja Evropa

gemtrans.recipe-russia.ru

Восточная
Европа

2026, том 12, № 3

2026, volume 12, № 3

Основан в 2015 г.

Founded in 2015

РОССИЯ

Журнал зарегистрирован

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

Учредитель и издатель

ООО «Вилин – Профессиональные издания»

Адрес редакции и издателя:

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

Директор

Сакмаров А.В.

Главный редактор

Рукавицын О.А.

Подписка

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

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

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца

Цена свободная

Подписано в печать: 15.09.2026

Дата выхода в свет: 25.09.2026

Тираж 3000 экз.

Заказ №

Формат 70×100 1/16 (165×240 мм)

Печать офсетная

16+

Отпечатано в типографии

«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».

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

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

© «Гематология Трансфузиология Восточная Европа»

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

© ООО «Вилин – Профессиональные издания», 2026

RUSSIA

The journal is registered

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

Founder and Publisher

LLC "Vilin – Professional Editions"

Editorial and Publisher Address:

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

Editorial office

Director Sakmarov A.

Editor-in-chief

Rukavitsyn O.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 15.09.2026

Release date 25.09.2026

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 публикации**

Соловьев М.В., Менделеева Л.П.,
Соловьева М.В., Обухова Т.Н.,
Самойлова О.С., Давыдкин И.Л., Гриценко Т.А.,
Капранов К.Д., Капорская Т.С., Шелехова Т.В.,
Володичева Е.М., Поспелова Т.И.,
Скворцова Н.В., Беляева С.С., Грибанова Е.О.,
Накастоев И.М., Рехтина И.Г., Рачкова Н.Н.,
Киселева М.Я., Амдиев А.А.,
Константинова Т.С., Гайнуллина Г.Р.,
Кучма Г.Б., Лебедеко С.А., Савинова М.Т.,
Осюнихина С.М., Мартынова Е.В.,
Бахтина В.И., Меньшакова С.Н.,
Филатова Е.А., Ксензова Т.И.,
Шакиров И.И., Очирова О.Е.,
Алексеева А.Н., Воронова Е.В.,
Молостова В.З., Гломина Н.Н.,
Верхогляд И.С., Фролова М.В.,
Дианова О.А., Косинова М.В.,
Ольховик Т.И., Михалев М.А., Сычева Т.М.,
Давыдова Ж.А., Новокрещенова И.А.,
Дунаев Ю.А., Чагорова Т.В., Кунст М.А.,
Зотина Е.Н., Козьмина М.Н., Лапин В.А.,
Гвоздарева А.С., Кириллова Е.Г.,
Цинченко Я.Д., Байгишиева Н.Д.,
Тарасенко Е.В., Патракова Е.В.,
Борисенкова Е.А., Зинина Е.Е.,
Попова Н.Б., Степанова Н.И.,
Пантелеева О.Л., Шутылев А.А.,
Есефьева Н.Б., Соколова И.С.
Оценка цитогенетического риска
у пациентов с вновь диагностированной
множественной миеломой по данным
проспективного наблюдательного
российского исследования 292

Мисюрина Е.Н., Поляков Д.С.,
Солодовник А.А., Зотина Е.Н.,
Толстых Т.Н., Ахмадеева А.А.,
Якимец В.Н., Чуднова Т.С., Кесаева Л.А.,
Мкртчян А.С., Гришина Е.Ю.,
Бадаев Р.Ш., Барях Е.А., Марьян Д.С.,
Макешова А.Б., Пестов Н.Б.,
Рукавицын О.А., Мисюрин А.В.
Молекулярно-генетические
и цитогенетические предикторы
клинического течения впервые
диагностированной
множественной миеломы 309

Козич Ж.М., Климкович Н.Н., Руденкова Т.В.,
Красько О.В., Пугачева Ж.Н., Костюк С.А.,
Близин Д.А., Былицкая О.С.
Прогностическая значимость
молекулярных изменений
в генах клеточного цикла
при множественной миеломе 325

Чуднова Т.С., Мисюрина Е.Н.,
Барях Е.А., Толстых Т.Н.,
Мингалимов М.А., Макешова А.Б.,
Яцков К.В., Зотина Е.Н.,
Иванова Д.Д., Кочнева О.Л.
Влияние острого лимфобластного
лейкоза на длительность
персистенции SARS-CoV-2
у пациентов с COVID-19 337

Дмитриев В.В., Какунин А.М.
Диагностическая значимость
критериев выявления тромботической
микроангиопатии после аллогенной
трансплантации гемопоэтических
стволовых клеток у детей 347

Обзоры. Лекции

Цвирко Д.Г., Искров И.А., Кабаева Е.Н.,
Соколов-Воропаев А.А.
Диссеминированное внутрисосудистое
свертывание крови:
диагностика и лечение 361

Вершинин П.Ю.,
Вершинина А.Ч., Калачик О.В.
Плазмаферез в практике
нефрологического отделения 376

Иванова Д.Д., Абрамов И.С., Мисюрина Е.Н.,
Бодунова Н.А., Толстых Т.Н., Чуднова Т.С.,
Блинова М.С., Николаев С.Э.,
Мингалимов М.А., Савосина Н.А.,
Журавлева Ю.А., Лебедев Д.В., Кочнева О.Л.,
Шимановская Л.Т., Зотина Е.Н.,
Степошина Д.Д., Коршунова М.А.,
Саракаева З.Т., Поляков Д.С.,
Макешова А.Б., Барях Е.А.
Мутационный ландшафт и прогностическое
значение биомаркеров при классической
лимфоме Ходжкина: обзор литературы
и собственные данные 393

Врачебная практика*Чуприс Е.К.*

Терапевтический плазмообмен:
 взгляд со стороны детской
 интенсивной терапии 406

*Кабаева Е.Н., Цвирко Д.Г.,**Богомолов А.Н., Шашок Л.В.,**Зуховицкая Е.В., Дубовская С.В.*

Врожденные дефекты
 фибриногена у женщин
 репродуктивного возраста 427

*Морозова О.М., Кузьмич Е.А.,**Миланович Н.Ф., Веденеева Н.С., Усс А.Л.*

Повреждение почек вследствие
 лейкемической инфильтрации у пациента
 с хроническим лимфоцитарным лейкозом.
 Эффективность терапии акалабрутинибом.
 Случай из практики 433

*Колосков А.В., Чернова Е.В.,**Каралевич С.А.*

Приобретенный идиопатический
 комбинированный дефицит
 факторов свертывания крови:
 клинический случай 437

История и современность*Гольдинберг Б.М.*

Исторический очерк о группах крови
 системы ABO (к 125-летию открытия):
 обзор литературы 444

Original Research.

Scientific Publications

Solovev M., Mendeleeva L., Soloveva M., Obukhova T., Samoilova O., Davydkin I., Gritsenko T., Kaplanov K., Kaporskaya T., Shelehova T., Volodicheva E., Pospelova T., Skvortsova N., Belyaeva S., Gribanova E., Nakastoev I., Rekhtina I., Rachkova N., Kiseleva M., Amdiev A., Konstantinova T., Gainullina G., Kuchma G., Lebedenko S., Savinova M., Osyunihina S., Martynova E., Bakhtina V., Menshakova S., Filatova E., Ksenzova T., Shakirov I., Ochirova O., Alekseeva A., Voronova E., Molostvova V., Glonina N., Verkhoglyad I., Frolova M., Dianova O., Kosinova M., Olkhovik T., Mikhalev M., Sycheva T., Davydova Zh., Novokreshchenova I., Dunaev Y., Chagorova T., Kunst M., Zotina E., Kozmina M., Lapin V., Gvozdeva A., Kirillova E., Tsinchenko Y., Baygishieva N., Tarasenko E., Patrakova E., Borisenkova E., Zinina E., Popova N., Stepanova N., Panteleeva O., Shutylev A., Esefyeva N., Sokolova I.
Assessment of Cytogenetic Risk in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma Based on Data from a Prospective Observational Russian Study 294

Misyurina E., Polyakov D., Solodovnik A., Zotina E., Tolstykh T., Akhmadeeva A., Yakimets V., Chudnova T., Kesaeva L., Mkrtchan A., Grishina E., Badaev R., Baryakh E., Maryin D., Makeshova A., Rukavitsyn O., Misyurin A.
Molecular-Genetic and Cytogenetic Predictors of the Clinical Course of Newly Diagnosed Multiple Myeloma 311

Kozich Zh., Klimkovich N., Rudenkova T., Krasko O., Pugacheva J., Kostyuk S., Blizin D., Bylitskaya O.
Prognostic Significance of Molecular Alterations in Cell Cycle Genes in Multiple Myeloma 326

Chudnova T., Misyurina E., Baryakh E., Tolstykh T., Mingalimov M., Meskeshova A., Yatskov K., Zotina E., Ivanova D., Kochneva O.
The Impact of Acute Lymphoblastic Leukemia on the Duration of SARS-CoV-2 Persistence in Patients with COVID-19 338

Dmitriev V., Kakunin A.
Diagnostic Value of Criteria for the Detection of Thrombotic Microangiopathy after Allogeneic Bone Marrow Transplantation in Children 348

Reviews. Lectures

Tsvirko D., Iskrov I., Kabaeva E., Sokolov-Voropayev A.
Disseminated Intravascular Coagulation: Diagnosis and Treatment 362

Vershinin P., Vershinina A., Kalachyk O.
Plasmapheresis in Nephrological Department 377

Ivanova D., Abramov I., Misyurina E., Bodunova N., Tolstykh T., Chudnova T., Blinova M., Nikolaev S., Mingalimov M., Savosina N., Zhuravleva Yu., Lebedev D., Kochneva O., Shimanovskaya L., Zotina E., Steposhina D., Korshunova M., Sarakaeva Z., Polyakov D., Meskoshova A., Baryakh E.
The Mutational Landscape and Prognostic Significance of Biomarkers in Classical Hodgkin Lymphoma: A Literature Review and Original Data 394

Practice

Chupris E.
Therapeutic Plasma Exchange: A Perspective from Pediatric Intensive Care 407

Kabaeva E., Tsvirko D., Bogomolov A., Shashok L., Zuchovitskaya E., Dubovskaya S.
Congenital Defects of Fibrinogen in Women of Reproductive Age 428

*Marozava A.,
Kuzmich E.,
Milanovich N.,
Vedeneeva N., Uss A.*
Renal Injury due to Leukemic
Infiltration in a Patient
with Chronic
Lymphocytic Leukemia.
Efficacy of Acalabrutinib Therapy.
A Case Report 434

Koloskov A., Chernova E., Karalevich S.
Acquired Idiopathic Combined
Deficiency of Blood Clotting Factors:
Clinical Case 438

History and Modernity

Gol'dinberg B.
Historical Review of the ABO Blood Group
System (to the 125th Anniversary
of the Discovery): Literature Review 445



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.12.3.010>



Соловьев М.В.¹✉, Менделеева Л.П.¹, Соловьева М.В.¹, Обухова Т.Н.¹, Самойлова О.С.², Давыдкин И.Л.³, Гриценко Т.А.³, Капланов К.Д.⁴, Капорская Т.С.⁵, Шелехова Т.В.⁶, Володичева Е.М.⁷, Пospelова Т.И.⁸, Скворцова Н.В.⁸, Беляева С.С.⁹, Грибанова Е.О.¹, Накастоев И.М.¹, Рехтина И.Г.¹, Рачкова Н.Н.¹⁰, Киселева М.Я.¹¹, Амдиев А.А.¹¹, Константинова Т.С.¹², Гайнуллина Г.Р.¹³, Кучма Г.Б.^{13,46}, Лебеденко С.А.¹³, Савинова М.Т.¹⁴, Осюнихина С.М.¹⁵, Мартынова Е.В.¹⁶, Бахтина В.И.¹⁶, Меньшакова С.Н.¹⁷, Филатова Е.А.¹⁸, Ксензова Т.И.¹⁹, Шакиров И.И.¹⁹, Очирова О.Е.²⁰, Алексеева А.Н.²⁰, Воронова Е.В.²¹, Молостова В.З.²², Глонина Н.Н.²², Верхогляд И.С.²², Фролова М.В.²³, Дианова О.А.²⁴, Косинова М.В.²⁵, Ольховик Т.И.²⁶, Михалев М.А.²⁶, Сычева Т.М.²⁷, Давыдова Ж.А.²⁸, Новокрещенова И.А.²⁸, Дунаев Ю.А.²⁹, Чагорова Т.В.³⁰, Кунст М.А.³¹, Зотина Е.Н.³², Козьмина М.Н.³³, Лапин В.А.³⁴, Гвоздарева А.С.³⁴, Кириллова Е.Г.³⁵, Цинченко Я.Д.³⁵, Байгишиева Н.Д.³⁶, Тарасенко Е.В.³⁷, Патракова Е.В.³⁸, Борисенкова Е.А.³⁹, Зинина Е.Е.⁴⁰, Попова Н.Б.⁴⁰, Степанова Н.И.⁴¹, Пантелеева О.Л.⁴², Шутылев А.А.⁴³, Есефьева Н.Б.⁴⁴, Соколова И.С.⁴⁵

¹ Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия

² Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко, Нижний Новгород, Россия

³ Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

⁴ ММНКЦ имени С.П. Боткина, Москва, Россия (в период сбора данных работал в ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», Волгоград, Россия)

⁵ Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница, Иркутск, Россия

⁶ Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, Саратов, Россия

⁷ ООО «ССМЦ Регион № 2», Рязань, Россия (в период сбора данных работала в ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница», Тула, Россия)

⁸ Городская клиническая больница № 2, Новосибирск, Россия

⁹ Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа, Белгород, Россия

¹⁰ Брянская областная больница № 1, Брянск, Россия

¹¹ Республиканская клиническая больница имени Н.А. Семашко, Симферополь, Россия

¹² Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург, Россия

¹³ Оренбургская областная клиническая больница имени В.И. Войнова, Оренбург, Россия

¹⁴ Городская клиническая больница № 16, Казань, Россия

¹⁵ Республиканская клиническая больница № 4, Саранск, Россия

¹⁶ Красноярская краевая клиническая больница, Красноярск, Россия

¹⁷ Областная клиническая больница, Тверь, Россия

¹⁸ Амурская областная клиническая больница, Благовещенск, Россия

¹⁹ Областная клиническая больница № 1, Тюмень, Россия

²⁰ Республиканская клиническая больница имени Н.А. Семашко, Улан-Удэ, Россия

²¹ Тамбовская областная клиническая больница имени В.Д. Бабенко, Тамбов, Россия

-
- ²² Краевая клиническая больница имени профессора С.И. Сергеева, Хабаровск, Россия
- ²³ Вологодская областная клиническая больница, Вологда, Россия
- ²⁴ Кузбасский клинический онкологический диспансер имени М.С. Раппопорта, Кемерово, Россия (в период сбора данных работала в ГУАЗ «Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева», Кемерово, Россия)
- ²⁵ Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева, Кемерово, Россия
- ²⁶ Красноярская межрайонная клиническая больница № 7, Красноярск, Россия
- ²⁷ Александро-Мариинская областная клиническая больница, Астрахань, Россия
- ²⁸ Клиническая больница «РЖД-Медицина», Смоленск, Россия
- ²⁹ Архангельская областная клиническая больница, Архангельск, Россия
- ³⁰ Областной онкологический клинический диспансер, Пенза, Россия
- ³¹ Республиканская клиническая больница, Казань, Россия
- ³² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия (в период сбора данных работала в ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», Киров, Россия)
- ³³ Поликлиника № 2, Орел, Россия
- ³⁴ Областная клиническая больница, Ярославль, Россия
- ³⁵ Областная клиническая больница, Омск, Россия
- ³⁶ Республиканская клиническая больница, Махачкала, Россия
- ³⁷ Городская больница № 1 имени Н.И. Пирогова, Севастополь, Россия
- ³⁸ Вологодская областная клиническая больница № 2, Череповец, Россия
- ³⁹ Калужская областная клиническая больница, Калуга, Россия
- ⁴⁰ Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия
- ⁴¹ Городская больница № 4, Орск, Россия
- ⁴² Областная клиническая больница, Владимир, Россия
- ⁴³ Ордена «Знак Почета» Пермская краевая клиническая больница, Пермь, Россия
- ⁴⁴ Ульяновская областная клиническая больница, Ульяновск, Россия
- ⁴⁵ Коми республиканский онкологический диспансер, Сыктывкар, Россия
- ⁴⁶ Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия

Оценка цитогенетического риска у пациентов с вновь диагностированной множественной миеломой по данным проспективного наблюдательного российского исследования

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн – М.В. Соловьев, Л.П. Менделеева, Т.Н. Обухова, О.С. Самойлова, И.Л. Давыдкин, К.Д. Капланов, Т.С. Капорская, Т.В. Шелехова, Е.М. Володичева, Т.И. Поспелова, С.С. Беляева, Е.О. Грибанова, И.Г. Рехтина, А.А. Амдиев, Т.С. Константинова, С.А. Лебеденко, М.Т. Савинова, С.М. Осюнихина, В.И. Бахтина, С.Н. Меньшакова, Е.А. Филатова, И.И. Шакиров, О.Е. Очинова, Е.В. Воронова, В.З. Молостова, М.В. Фролова, М.В. Косинова, Т.И. Ольховик, Т.М. Сычева, И.А. Новокрещенова, Ю.А. Дунаев, Т.В. Чагорова, М.Н. Козьмина, В.А. Лапин, Е.Г. Кириллова, Н.Д. Байгишиева, Е.А. Борисенкова, Е.Е. Зинина, О.Л. Пантелеева, А.А. Шутылев, Н.Б. Есефьева; сбор и обработка данных – все авторы; предоставление материалов исследования – все авторы; анализ и интерпретация данных – М.В. Соловьев, Л.П. Менделеева, М.В. Соловьева, Т.Н. Обухова, Т.И. Поспелова, Н.В. Скворцова, И.Л. Давыдкин, Г.Б. Кучма, Е.Г. Кириллова, Т.А. Гриценко, Н.Н. Рачкова, М.Я. Киселева, Е.В. Мартынова, Т.И. Ксензова, А.Н. Алексеева, Н.Н. Глонина, И.С. Верхогляд, М.А. Михалев, Ж.А. Давыдова, Н.Б. Попова, И.С. Соколова; подготовка рукописи – М.В. Соловьев, Л.П. Менделеева, М.В. Соловьева, Т.Н. Обухова; окончательное одобрение рукописи – все авторы.

Финансирование: исследование не имело финансовой поддержки.



Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики: протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России. Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Благодарность: авторы выражают слова благодарности ассоциации содействия развитию гематологии, трансфузиологии и трансплантации костного мозга «Национальное гематологическое общество» в лице исполнительного директора Анухиной М.В.

Подана: 15.05.2026

Принята: 13.07.2026

Контакты: maxsolovej@mail.ru

Резюме

Введение. При ММ в опухолевой плазматической клетке выделяют иницирующие (первичные) и вторичные хромосомные нарушения. Флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) остается золотым стандартом для выявления цитогенетических аномалий у пациентов с миеломой. Определение понятия «абберации высокого риска» при ММ продолжает претерпевать изменения по мере накопления массива данных. Согласно рекомендациям IMS/IMWG, делецию 17p13 / мутацию TP53 следует рассматривать независимым фактором высокого риска. Выявление одной из транслокаций – t(4;14), t(14;16) или t(14;20) учитывается как фактор неблагоприятного прогноза только в сочетании с amp1q21 или del1p32. Частота встречаемости аномалий высокого риска согласно рекомендациям IMS/IMWG в реальной клинической практике рассмотрена фрагментарно.

Цель. Проанализировать спектр цитогенетических аббераций согласно классификации IMS/IMWG 2025, выявленных в российской популяции пациентов с ВД ММ, и определить их влияние на показатели ОБ.

Материалы и методы. В многоцентровое проспективное исследование с января 2015 по октябрь 2018 г. включено 3184 пациента (1339 мужчин и 1845 женщин) с впервые установленным диагнозом ММ из 40 регионов России в возрасте 24–90 лет. С целью определения группы риска 9% (n=280) пациентов в дебюте ММ проведено цитогенетическое исследование опухолевых плазматических клеток. Выполнено FISH-исследование CD138+ клеток с использованием ДНК-зондов для выявления транслокаций 14q32/IgH, делеций 17p13/TP53, 13q14 и в ряде случаев 1p32, амплификации 1q21. При обнаружении del17p13 / t(4;14), t(14;16) в сочетании с амплификацией 1q21 или делецией 1p32 / биаллельной делецией 1p32 или сочетания амплификации 1q21 и делеции 1p32 пациента относили к группе высокого цитогенетического риска согласно обновленным критериям IMS/IMWG 2025. Результаты исследования подвергали статистической обработке, анализ выживаемости проводили методом Каплана – Мейера.

Результаты. Среди 280 пациентов с ММ, которым в дебюте заболевания был выполнен цитогенетический анализ, в 243 (87%) случаях определена группа стандартного риска по классификации IMS/IMWG 2025 г. и у 37 (13%) пациентов – высокого риска. Наиболее частой аномалией высокого риска была делеция короткого плеча хромосомы 17p (del17p13), которая выявлялась у 23 (8,1%) пациентов. Сочетание del17p13 и t(4;14) обнаруживалось у 9 (3%) пациентов с ММ, еще в 2 (0,7%) случаях выявлялась комбинация del17p13 и t(14;16). Медиана ОБ всей группы пациентов с ММ, включенных в анализ, составила 60 месяцев (95% ДИ 41–75), при этом вероятность 5-летней ОБ оказалась равной 50%, а 10-летней – 31%. Медиана ОБ при установлении группы

стандартного цитогенетического риска была достоверно выше и составила 72 месяца (95% ДИ 47–80) против 29 месяцев (95% ДИ 17–34) в группе высокого риска ($p < 0,001$). При медиане наблюдения 88 месяцев медиана ОВ пациентов группы стандартного риска, получивших ауто-ТГСК, не была достигнута против 34 (95% ДИ 25–129) месяцев в группе высокого риска ($p < 0,001$). Результаты многофакторного анализа выживаемости по Коксу продемонстрировали, что только параметры цитогенетического риска явились независимым прогностическим фактором, оказывающим влияние на ОВ.

Заключение. Пациенты из группы высокого цитогенетического риска имели почти вдвое больший риск смерти по сравнению с группой стандартного риска ($HR=1,97$; 95% ДИ: 1,32–2,90; $p=0,0009$). Это указывает на высокую прогностическую ценность оценки цитогенетического профиля при ММ. Уникальность проведенного исследования заключается не только в анализе цитогенетических aberrаций высокого риска согласно новым критериям IMS/IMWG 2025 и их прогностическом влиянии на большую когорту пациентов в реальной клинической практике России, но и в попытке представить разнообразие выявляемых хромосомных аномалий. Целесообразно обратить внимание на низкую частоту выполнения цитогенетического исследования (9% пациентов) в реальной практике.

Ключевые слова: множественная миелома, цитогенетический риск, факторы прогноза, эпидемиологические исследования, реальная клиническая практика

Solovev M.¹, Mendeleeva L.¹, Soloveva M.¹, Obukhova T.¹, Samoilova O.², Davydkin I.³, Gritsenko T.³, Kaplanov K.⁴, Kaporskaya T.⁵, Shelehova T.⁶, Volodicheva E.⁷, Pospelova T.⁸, Skvortsova N.⁸, Belyaeva S.⁹, Gribanova E.¹, Nakastoev I.¹, Rekhtina I.¹, Rachkova N.¹⁰, Kiseleva M.¹¹, Amdiev A.¹¹, Konstantinova T.¹², Gainullina G.¹³, Kuchma G.^{13,46}, Lebedenko S.¹³, Savinova M.¹⁴, Osyunihina S.¹⁵, Martynova E.¹⁶, Bakhtina V.¹⁶, Menshakova S.¹⁷, Filatova E.¹⁸, Ksenzova T.¹⁹, Shakirov I.¹⁹, Ochirova O.²⁰, Alekseeva A.²⁰, Voronova E.²¹, Molostvova V.²², Glonina N.²², Verkhoglyad I.²², Frolova M.²³, Dianova O.²⁴, Kosinova M.²⁵, Olkhovik T.²⁶, Mikhalev M.²⁶, Sycheva T.²⁷, Davydova Zh.²⁸, Novokreshchenova I.²⁸, Dunaev Y.²⁹, Chagorova T.³⁰, Kunst M.³¹, Zotina E.³², Kozmina M.³³, Lapin V.³⁴, Gvozdeva A.³⁴, Kirillova E.³⁵, Tsinchenko Y.³⁵, Baygishieva N.³⁶, Tarasenko E.³⁷, Patrakova E.³⁸, Borisenkova E.³⁹, Zinina E.⁴⁰, Popova N.⁴⁰, Stepanova N.⁴¹, Panteleeva O.⁴², Shutylev A.⁴³, Esefyeva N.⁴⁴, Sokolova I.⁴⁵

¹ National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

² Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Nizhny Novgorod, Russia

³ Samara State Medical University, Samara, Russia

⁴ S.P. Botkin Medical Scientific and Clinical Center of the Moscow Health Department, Moscow, Russia (during the data collection period, he worked at the Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary, Volgograd, Russia)

⁵ Irkutsk Regional Clinical Hospital, holder of the Order "Badge of Honour", Irkutsk, Russia

⁶ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

⁷ SSMC Region No. 2, Ryazan, Russia (during the data collection period, she worked at the State Healthcare Institution of the Tula Region "Tula Regional Clinical Hospital", Tula, Russia)



- ⁸ City Clinical Hospital No. 2, Novosibirsk, Russia
- ⁹ Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joasaph, Belgorod, Russia
- ¹⁰ Bryansk Regional Hospital No. 1, Bryansk, Russia
- ¹¹ Republican Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Simferopol, Russia
- ¹² Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Yekaterinburg, Russia
- ¹³ Orenburg Regional Clinical Hospital named V.I. Voynov, Orenburg, Russia
- ¹⁴ City Clinical Hospital No. 16, Kazan, Russia
- ¹⁵ Republican Clinical Hospital No. 4, Saransk, Russia
- ¹⁶ Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia
- ¹⁷ Regional Clinical Hospital, Tver, Russia
- ¹⁸ Amur Regional Clinical Hospital, Blagoveshchensk, Russia
- ¹⁹ Regional Clinical Hospital No.1, Tyumen, Russia
- ²⁰ Republican Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Ulan-Ude, Russia
- ²¹ Tambov Regional Clinical Hospital named after V.D. Babenko, Tambov, Russia
- ²² Regional Clinical Hospital named Professor S.I. Sergeev, Khabarovsk, Russia
- ²³ Vologda Regional Clinical Hospital, Vologda, Russia
- ²⁴ Kuzbass Clinical Oncology Dispensary named after M.S. Rappoport, Kemerovo, Russia (during the data collection period she worked in Kuzbass Clinikal Hospital N.A. Belyaev, Kemerovo, Russia)
- ²⁵ Kuzbass Clinikal Hospital N.A. Belyaev, Kemerovo, Russia
- ²⁶ Krasnoyarsk city Clinical Hospital No. 7, Krasnoyarsk, Russia
- ²⁷ Alexandro-Mariinsky Regional Clinical Hospital, Astrakhan, Russia
- ²⁸ Branch Hospital at Smolensk Station of Russian Railways, Smolensk, Russia
- ²⁹ Arkhangelsk Regional Clinical Hospital, Arkhangelsk, Russia
- ³⁰ Regional Oncology Clinical Dispensary, Penza, Russia
- ³¹ Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia
- ³² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia (during the data collection period, she worked at the Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical and Biological Agency, Kirov, Russia)
- ³³ Polyclinic No. 2, Orel, Russia
- ³⁴ Regional Clinical Hospital, Yaroslavl, Russia
- ³⁵ Omsk Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia
- ³⁶ Republican Clinical Hospital, Makhachkala, Russia
- ³⁷ City Hospital no1 named N.I. Pirogov, Sevastopol, Russia
- ³⁸ Vologda Regional Clinical Hospital No. 2, Cherepovets, Russia
- ³⁹ Kaluga Regional Clinical Hospital, Kaluga, Russia
- ⁴⁰ Surgut District Clinical Hospital, Surgut, Russia
- ⁴¹ City Hospital No. 4, Orsk, Russia
- ⁴² Regional Clinical Hospital, Vladimir, Russia
- ⁴³ City Clinical Polyclinic No. 5, Perm, Russia
- ⁴⁴ Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russia
- ⁴⁵ Komi Republican Oncology Dispensary, Syktyvkar, Russia
- ⁴⁶ Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Assessment of Cytogenetic Risk in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma Based on Data from a Prospective Observational Russian Study

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design – Solovov M., Mendeleeva L., Obukhova T., Samoilova O., Davydkin I., Kaplanov K., Kaporskaya T., Shelehova T., Volodicheva E., Pospelova T., Belyaeva S., Gribova E., Rekhtina I., Amdiev A., Konstantinova T., Lebedenko S., Savinova M., Osyunihina S., Bakhtina V., Menshakova S., Filatova E., Shakirov I., Ochirova O., Voronova E., Molostvova V., Frolova M., Kosinova M., Olkhovik T., Sycheva T., Novokreshchenova I., Dunaev Y., Chagorova T., Kozmina M., Lapin V., Kirillova E., Baygishieva N., Borisenkova E., Zinina E., Panteleeva O., Shutylev A., Eseyeva N.; data collection and processing – all authors; provision of research materials – all authors; analysis and interpretation of data – Solovov M., Mendeleeva L., Soloveva M., Obukhova T., Pospelova T., Skvortsova N., Davydkin I., Kuchma G., Kirillova E., Gritsenko T., Rachkova N., Kiseleva M., Martynova E., Ksenzova T., Alekseeva A., Glonina N., Verkhoglyad I., Mikhalev M., Davydova Zh., Popova N., Sokolova I.; preparation of the manuscript – Solovov M., Mendeleeva L., Soloveva M., Obukhova T.; final approval of the manuscript – all authors.

Submitted: 15.05.2026

Accepted: 13.07.2026

Contacts: maxsolovej@mail.ru

Abstract

Introduction. In MM, initiating (primary) and secondary chromosomal abnormalities are distinguished in the tumor plasma cell. Fluorescence in situ hybridization (FISH) remains «the gold standard» for detecting cytogenetic abnormalities in myeloma patients. The definition of "high-risk aberrations" in MM continues to evolve as data accumulate. According to IMS/IMWG recommendations, 17p13 deletion / TP53 mutation should be considered an independent high-risk factor. Identification of one of the translocations t(4;14), t(14;16) or t(14;20) is taken into account as a factor of unfavorable prognosis only in combination with amp1q21 or del1p32. The incidence of high-risk anomalies according to the IMS/IMWG recommendations in real clinical practice has been reviewed in fragments.

Purpose. To analyze the spectrum of cytogenetic aberrations according to the IMS/IMWG 2025 classification, identified in the Russian population of patients with ND MM and to determine their impact on OS rates.

Materials and methods. A multicenter prospective study from January 2015 to October 2018 included 3184 patients (1339 men and 1845 women) with a newly diagnosed MM from 40 regions of Russia aged 24–90 years. In order to determine the risk group of 9% (n=280) of patients at the onset of MM, a cytogenetic study of tumor plasma cells was performed. A FISH study of CD138+ cells was performed using DNA probes to detect 14q32/IgH translocations, 17p13/TP53, 13q14 deletions, and in some cases 1p32, 1q21 amplification. If del17p13 / t(4;14), t(14;16) were detected in combination with 1q21 amplification or 1p32 deletion / biallelic 1p32 deletion or a combination of 1q21 amplification and 1p32 deletion, the patient was classified as a high cytogenetic risk group according to the updated IMS/IMWG 2025 criteria. The study results were subjected to statistical processing and analysis survival rates were performed using the Kaplan – Meier method.

Results. Among 280 patients with MM who underwent cytogenetic analysis at the onset of the disease, in 243 (87%) cases the standard risk group was determined according to the IMS/IMWG 2025 classification, and in 37 (13%) patients – high risk. The most common high-risk anomaly was deletion of the short arm of chromosome 17p (del17p13), which was detected in 23 (8.1%) patients. The combination of del17p13 and t(4;14) was detected



in 9 (3%) patients with MM, and in another 2 (0.7%) cases the combination of del17p13 and t(14;16) was detected. The median OS of the entire group of MM patients included in the analysis was 60 months (95% CI 41–75), while the probability of 5-year OS was 50%, and 10-year OS was 31%. The median OS when establishing the standard cytogenetic risk group was significantly higher and was 72 months (95% CI 47–80) versus 29 months (95% CI 17–34) in the high-risk group ($p < 0.001$). With a median follow-up of 88 months, the median OS of patients in the standard-risk group who received auto-HSCT was not reached versus 34 (95% CI 25–129) months in the high-risk group ($p < 0.001$). The results of multivariate Cox survival analysis demonstrated that only cytogenetic risk parameters were an independent prognostic factor influencing OS.

Conclusion. Patients in the high cytogenetic risk group had almost twice the risk of death compared with the standard risk group (HR=1.97; 95% CI: 1.32–2.90; $p = 0.0009$). This indicates the high prognostic value of assessing the cytogenetic profile in MM. The uniqueness of the study lies not only in the analysis of high-risk cytogenetic aberrations according to the new IMS/IMWG 2025 criteria and their prognostic impact on a large cohort of patients in real clinical practice in Russia, but also in an attempt to present the diversity of detected chromosomal abnormalities. It is advisable to pay attention to the low frequency of cytogenetic testing (9% of patients) in real practice.

Keywords: multiple myeloma, cytogenetic risk, prognostic factors, epidemiological studies, real clinical practice

■ ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) – лимфопролиферативное заболевание, субстратом которого является клональная плазматическая клетка. ММ характеризуется крайне гетерогенными прогностическими исходами – от стремительного фультантного течения до вялотекущего хронического состояния, при котором очередная ремиссия приходит на смену рецидиву. Значительное улучшение результатов лечения пациентов с ММ отмечено после внедрения в практику ингибиторов протеасом, иммуномодулирующих препаратов, моноклональных антител к CD38 в сочетании с высокодозными методиками [1]. Тем не менее остаются 10–20% пациентов, погибающих в первые 2–3 года после установления диагноза [1, 2]. В этих случаях заболевание причисляется к высокому риску. Понятие «миелома высокого риска» включает в себя не только неблагоприятные цитогенетические aberrации и определенный профиль экспрессии генов, но и клинико-лабораторные биомаркеры (высокая концентрация β 2-микроглобулина и лактатдегидрогеназы (ЛДГ), экстрамедуллярное поражение, выявление циркулирующих плазматических клеток в периферической крови) [3–5]. Перечень параметров высокого риска продолжает пополняться и уточняться.

Для ММ характерен многоступенчатый механизм трансформации опухолевой плазматической клетки. Выделяют инициирующие (первичные) и вторичные хромосомные нарушения. К первичным генетическим событиям относятся транслокации с вовлечением локуса генов тяжелых цепей иммуноглобулинов и множественные трисомии [6]. В транслокациях с вовлечением локуса генов тяжелых цепей иммуноглобулинов, расположенных на хромосоме 14, участвуют 5 основных хромосомных локусов (4p16, 6p21, 11q13, 16q23 и 20q11), реже наблюдаются транслокации

с неустановленным хромосомным партнером. Вторичные генетические события, ассоциированные с опухолевой трансформацией, включают такие aberrации, как делеция 17p13 (del17p13), амплификация 1q (amp1q21), делеция 1p (del1p32), делеция 13q / моносомия 13.

Флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) при ММ остается золотым стандартом для выявления цитогенетических аномалий. Определение понятия «aberrации высокого риска» при ММ продолжает претерпевать изменения по мере накопления массива данных. В соответствии с принятой в 2015 г. системой стадирования R-ISS, хромосомные aberrации t(4;14), t(14;16) и del17p13 рассматривались в качестве цитогенетических аномалий высокого риска [7]. Согласно классификации клиники Mayo, к aberrациям высокого риска относились t(4;14), t(14;16), t(14;20), del17p13 и amp1q21. При сочетании 2 или 3 этих aberrаций констатировалась Double hit или Triple hit миелома соответственно, что отражало ультравысокий риск [1]. В 2022 г. из международной системы стадирования второго пересмотра R2-ISS исключена t(14;16), но при этом в категорию высокого риска была включена amp1q21 [8]. Следующее обновление оценки риска, разработанное международным обществом по изучению миеломы (IMS) совместно с международной рабочей группой по изучению миеломы (IMWG), произошло в 2025 г. [9]. Согласно рекомендациям, делецию 17p13 / мутацию TP53 следует рассматривать независимым фактором высокого риска. Выявление одной из транслокаций – t(4;14), t(14;16) или t(14;20) учитывается как фактор неблагоприятного прогноза только в сочетании с amp1q21 или del1p32. Помимо этого, сочетание амплификации 1q21 с делецией 1p32 или наличие биаллельной делеции 1p32 рекомендовано также рассматривать цитогенетическими факторами высокого риска.

Частота встречаемости аномалий высокого риска согласно пересмотренной в 2025 г. системе оценки цитогенетического риска, как и эффективность терапевтических подходов у пациентов из группы стандартного и высокого риска, в реальной клинической практике рассмотрена фрагментарно и требует детальной и всесторонней оценки.

В настоящей работе представлен анализ цитогенетических aberrаций согласно классификации IMS/IMWG 2025, выявленных в российской популяции пациентов в дебюте ММ, их спектр и влияние на прогноз ММ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В многоцентровое проспективное исследование с января 2015 по октябрь 2018 г. включено 3184 пациента (1339 мужчин и 1845 женщин) с впервые установленным диагнозом ММ из 40 регионов России в возрасте 24–90 лет. Сплошная регистрация вновь диагностированных случаев осуществлялась в информационной медицинской системе в каждом из 44 центров, участвовавших в исследовании. В электронную регистрационную карту вносились демографические, клинические, лабораторные и инструментальные параметры, доступные при диагностике ММ.

Диагноз устанавливали в соответствии с критериями, принятыми международной рабочей группой (IMWG) и обновленными в 2014 г. [10]. Стадирование ММ по классификации D-S осуществлено всем 3184 пациентам. Так, I ст. заболевания определена в 8% (n=249) случаев, II ст. – в 14% (n=436) и III ст. – у 78% пациентов. Определение группы риска с использованием международной системы ISS выполнено



1186 пациентам, при этом I стадия установлена у 296 (25%) из них, II – 271 (23%) и III – 619 (52%). С целью определения группы риска 9% (n=280) пациентов в дебюте ММ проведено цитогенетическое исследование опухолевых плазматических клеток. Была выполнена позитивная иммуномагнитная селекция CD138+ клеток костного мозга с использованием моноклонального антитела к CD138. Проведено FISH-исследование CD138+ клеток с использованием ДНК-зондов для выявления транслокаций 14q32/IgH, делеций 17p13/TP53, 13q14 и в ряде случаев 1p32, амплификации 1q21. При обнаружении del17p13 / t(4;14), t(14;16) в сочетании с амплификацией 1q21 или делецией 1p32 / биаллельной делецией 1p32 или сочетания амплификации 1q21 и делеции 1p32 пациента относили к группе высокого цитогенетического риска согласно обновленным критериям IMS/IMWG 2025.

Информация об исходах лечения, необходимая для статистической обработки данных и построения кривых выживаемости, также регистрировалась в специально разработанной электронной базе данных. Дополнительно при необходимости текущий статус пациента уточнялся в региональных и федеральных медицинских информационных системах, включая регистр 14 высокозатратных нозологий. Контрольный срез данных, включающий информацию об исходах терапии, проведен в январе 2026 г.

Результаты исследования подвергали статистической обработке с помощью программы MedCalc version 23.4.8. Для анализа полученных данных использовали стандартные методы описательной статистики и частотного анализа. Анализ выживаемости проводили методом Каплана – Мейера с оценкой достоверности Log-Rank test.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди 280 пациентов с ММ, которым в дебюте заболевания был выполнен цитогенетический анализ, в 243 (87%) случаях определена группа стандартного риска по классификации IMS/IMWG 2025 г. и у 37 (13%) пациентов – высокого риска. Детальная характеристика хромосомных aberrаций, выявленных при цитогенетическом исследовании, представлена в табл. 1.

Наиболее частой аномалией высокого риска была делеция короткого плеча хромосомы 17p (del17p13), которая выявлялась у 23 (8,1%) пациентов. Сочетание del17p13 и t(4;14) обнаруживалось у 9 (3%) пациентов с ММ, еще в 2 (0,7%) случаях выявлялась комбинация del17p13 и t(14;16).

Группа стандартного риска, в свою очередь, представлена различными вариантами цитогенетических aberrаций, подробно перечисленных в табл. 1. Нужно отметить, что в 57,5% случаев не выявлены цитогенетические аномалии, что, вероятнее, обусловлено неполным применением всех зондов, обычно используемых при FISH-исследовании ММ.

Сравнение клинико-лабораторных параметров пациентов с ММ в зависимости от группы цитогенетического риска, определенного в дебюте заболевания, представлено в табл. 2.

При сопоставлении клинических и лабораторных параметров 2 групп пациентов в зависимости от группы цитогенетического риска, определенного в дебюте заболевания, не выявлено достоверных различий при сравнении возраста, пола, стадий заболевания (Durie-Salmon), концентрации альбумина, креатинина, общего кальция, тромбоцитов, лейкоцитов, наличия костных и экстрамедуллярных плазмочитом.

Таблица 1
Структура и частота выявления цитогенетических аномалий у пациентов с вновь диагностированной ММ
Table 1
The structure and frequency of cytogenetic abnormalities in patients with newly diagnosed MM

Риск согласно классификации IMS/IMWG 2025 г.	Цитогенетические нарушения	Число пациентов, n (%)	Всего, n (%)
Группа высокого риска	del17p13	23 (8,1%)	37 (13%)
	del17p13 и t(4;14)	9 (3%)	
	del17p13 и t(14;16)	2 (0,7%)	
	del17p13 и t(6; 4)	1 (0,4%)	
	del17p13 и t(11;14)	1 (0,4%)	
	t(14;16) и del1p32	1 (0,4%)	
Группа стандартного риска	t(11;14)	22 (7,9%)	243 (87%)
	t(14q32) с неустановленным хромосомным партнером	20 (7,2%)	
	del13q	12 (4,3%)	
	t(4;14)	16 (5,7%)	
	t(14;16)	7 (2,5%)	
	del1p32	2 (0,7%)	
	t(6;14)	1 (0,4%)	
	t(11;14) и amp1q21	1 (0,4%)	
	amp1q21	1 (0,4%)	
	Отсутствие каких-либо аберраций	161 (57,5%)	

Таблица 2
Сопоставление клинико-лабораторных параметров пациентов с ММ в зависимости от группы цитогенетического риска
Table 2
Comparison of clinical and laboratory parameters of patients with MM depending on the cytogenetic risk group

Исследуемые параметры	Пациенты с ММ (n=280)		Значение р
	Группа стандартного риска (n=243)	Группа высокого риска (n=37)	
Возраст, лет, медиана и разброс значений	59 (27–79)	55 (33–81)	p>0,05
Мужчины/женщины	101 (42%)/142 (58%)	15 (41%)/22 (59%)	p>0,05
Стадия по Durie – Salmon			p>0,05
I	15 (6%)	2 (5%)	
II	24 (10%)	2 (5%)	
III	204 (84%)	33 (90%)	
Подстадия			p>0,05
А	195 (82%)	26 (70%)	
Б	45 (18%)	11 (30%)	
Гемоглобин, г/л, медиана и разброс	101 (39–174)	93 (57–146)	p>0,05
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л, медиана и разброс	206 (14–624)	181 (14–338)	p>0,05
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л, медиана и разброс	6 (2–28)	6 (2–15)	p>0,05
Общий кальций, ммоль/л, медиана и разброс	2,4 (1,5–4,2)	2,4 (1–4,1)	p>0,05
Альбумин, медиана и разброс	37 (18–48)	37 (23–51)	p>0,05
Креатинин, мкмоль/л, медиана и разброс	98 (21–1217)	97 (5–1327)	p>0,05
Наличие костных плазмочитом	74 (30%)	15 (40%)	p>0,05
Наличие экстрамедуллярных плазмочитом	2 (1%)	1 (3%)	p>0,05



Индукционная терапия пациентов из группы стандартного риска включала бортезомибсодержащие схемы лечения в 100% случаев, среди которых комбинация VCD (бортезомиб+циклофосфамид+дексаметазон) назначалась 186 (77%) пациентам, PAD (бортезомиб+доксорубицин+дексаметазон) – 33 (14%), VMP (бортезомиб+алкеран+преднизолон) – 14 (6%) пациентам и VD (бортезомиб+дексаметазон) – 10 (3%) пациентам.

В группе высокого цитогенетического риска также все 37 пациентов получили индукционную терапию на основе бортезомиба, при этом в 28 (76%) случаях назначалась схема VCD, в 7 (19%) – PAD, и VMP – 2 (5%) пациентам.

Сопоставление частоты достижения противоопухолевого ответа после индукционной терапии в зависимости от группы цитогенетического риска в дебюте ММ представлено на рис. 1. Общий противоопухолевый ответ после индукционной терапии был достигнут у 77,8% пациентов из группы высокого риска и у 83,9% пациентов из группы стандартного риска ($p>0,05$).

Высокодозная химиотерапия алкераном с последующей трансплантацией аутологичных стволовых гемопоэтических клеток (ауто-ТГСК) была выполнена 101 (42%) пациенту из группы стандартного цитогенетического риска. При этом однократная ауто-ТГСК выполнена в 72 (71%) случаях, а тандемная – 29 (29%) пациентам.

В группе высокого цитогенетического риска ауто-ТГСК выполнялась 14 (38%) пациентам, при этом однократная – в 9 (64%) случаях и тандемная – в 5 (36%) наблюдениях.

Поддерживающая терапия после ауто-ТГСК назначалась 67 (66%) пациентам из группы стандартного цитогенетического риска, у 49 (73%) пациентов применялся леналидомид и в 18 (27%) случаях бортезомиб. Среди 14 пациентов из группы высокого цитогенетического риска, перенесших ауто-ТГСК, поддерживающая терапия назначалась в 7 (50%) случаях, при этом леналидомид применялся у 6 (86%) пациентов и бортезомиб – у 1 (14%) пациента.

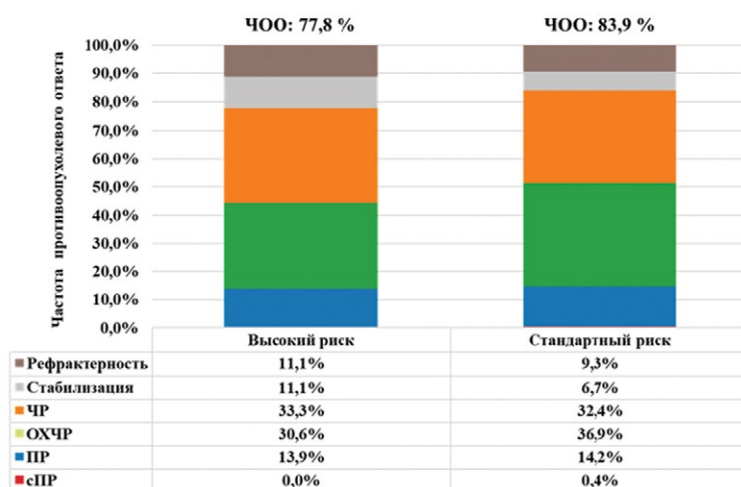


Рис. 1. Частота достижения противоопухолевого ответа после индукционной терапии в зависимости от группы цитогенетического риска

Fig. 1. The frequency of achieving an antitumor response after induction therapy, depending on the cytogenetic risk group

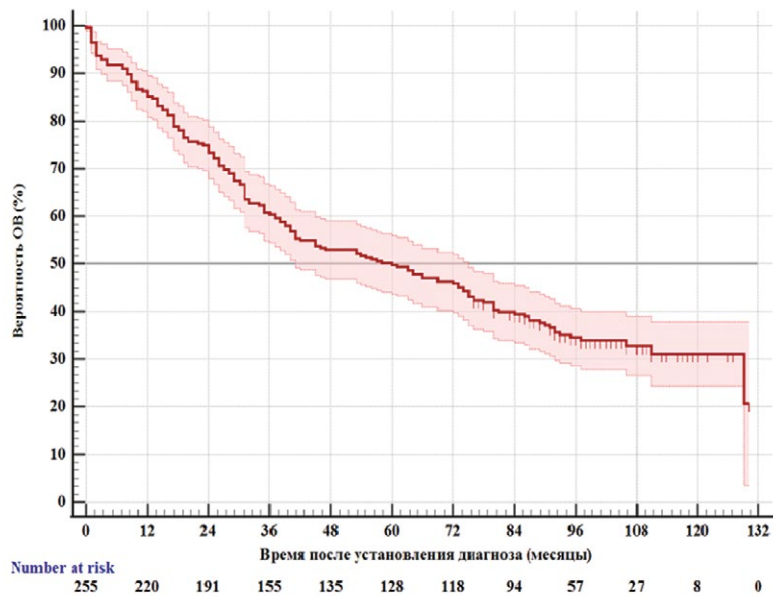


Рис. 2. Вероятность ОВ пациентов с ММ
Fig. 2. Probability of overall survival (OS) in patients with multiple myeloma (MM)

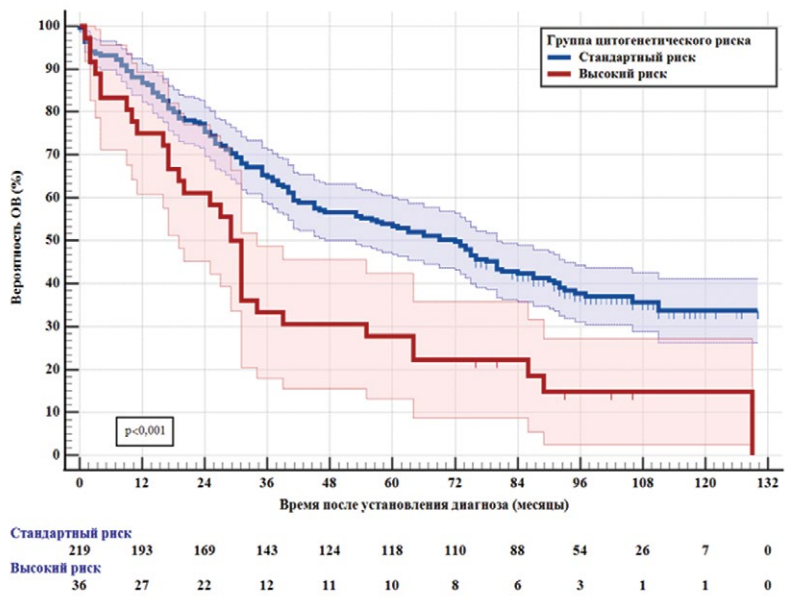


Рис. 3. Вероятность ОВ пациентов с ММ в зависимости от группы цитогенетического риска
Fig. 3. Probability of overall survival (OS) in patients with multiple myeloma (MM), stratified by cytogenetic risk group



За весь период наблюдения среди 280 пациентов, включенных в анализ, констатировано 168 (60%) смертельных исходов, 25 (9%) пациентов выбыли из-под наблюдения и 87 (31%) продолжают получать противоопухолевую терапию или находятся без лечения. Медиана ОВ 255 пациентов с ММ, включенных в анализ, составила 60 месяцев (95% ДИ 41–75), при этом вероятность 5-летней ОВ оказалась равной 50%, а 10-летней – 31% (рис. 2).

Далее нами проведен анализ показателей ОВ в зависимости от группы цитогенетического риска, определенного в дебюте заболевания. Представленные на рис. 3 кривые выживаемости продемонстрировали, что медиана ОВ при установлении группы стандартного цитогенетического риска была достоверно выше и составила 72 месяца (95% ДИ 47–80) против 29 месяцев (95% ДИ 17–34) в группе высокого риска ($p < 0,001$).

Рисунок 4 иллюстрирует сравнение параметров выживаемости пациентов с ММ, получивших ауто-ТГСК, в зависимости от группы цитогенетического риска. При медиане наблюдения 88 месяцев медиана ОВ пациентов группы стандартного риска, получивших ауто-ТГСК, не была достигнута против 34 (95% ДИ 25–129) месяцев в группе высокого риска ($p < 0,001$).

Прогностическое влияние цитогенетических аберраций высокого риска у пациентов с ММ, не получивших ауто-ТГСК, на продолжительность ОВ оценено на следующем этапе. Среди 165 пациентов при анализе цитогенетических событий в дебюте заболевания аберрации высокого риска по классификации IMS/IMWG 2025 г. были выявлены в 23 (14%) случаях и у 142 (86%) пациентов определена группа стандартного риска. Представленные на рис. 5 кривые выживаемости продемонстрировали,

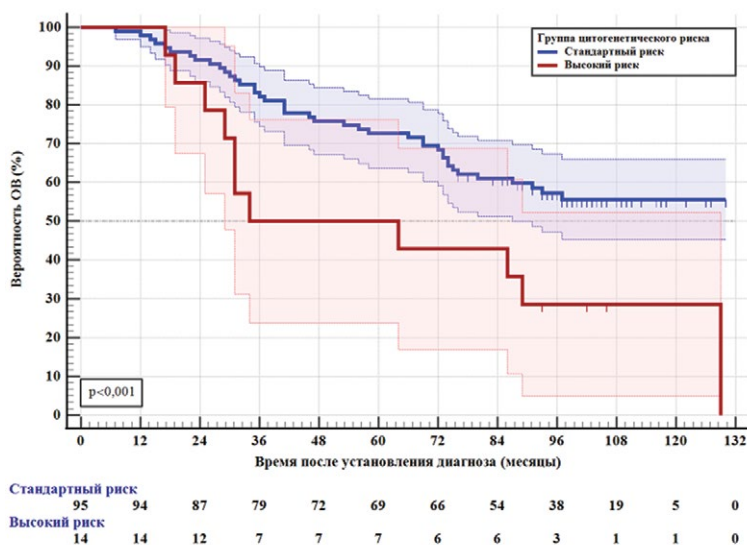


Рис. 4. Вероятность ОВ пациентов с ММ, получивших ауто-ТГСК, в зависимости от группы цитогенетического риска

Fig. 4. Probability of overall survival (OS) in patients with multiple myeloma (MM) who underwent autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT), stratified by cytogenetic risk group

Таблица 3
Регрессионный анализ предикторов общей выживаемости пациентов с множественной миеломой
Table 3
Regression analysis of predictors of overall survival in patients with multiple myeloma

Клинические параметры (переменные)	Результаты кокс-регрессионного анализа			
	Отношение рисков	95% доверительный интервал	Достоверность (значение p)	Стандартная ошибка
Стадия D-S (III или I+II)	1,01	0,65–1,57	0,9	0,22
Подстадия (A или B)	0,70	0,63–1,35	0,7	0,19
Концентрация альбумина (≤30 г/л или >30 г/л)	0,75	0,52–1,09	0,13	0,18
Плазмоцитомы (наличие или отсутствие)	1,1	0,79–1,5	0,55	0,17
Группа цитогенетического риска (высокая или стандартная)	1,97	1,32–2,9	0,0009	0,20

что медиана ОВ пациентов стандартного цитогенетического риска была достоверно выше и составила 38 (95% ДИ 26–53) месяцев против 17 месяцев (95% ДИ 4–31) при выявлении аберраций высокого риска ($p<0,001$).

Для оценки влияния цитогенетических параметров на показатели ОВ пациентов с ММ в совокупности с другими факторами риска проведен многофакторный кокс-регрессионный анализ, который сопоставил влияние таких параметров, как стадия заболевания D-S, подстадия, анемия, гипоальбуминемия, гиперкальциемия, наличие или отсутствие плазмоцитом, цитогенетический риск. Результаты анализа представлены в табл. 3.

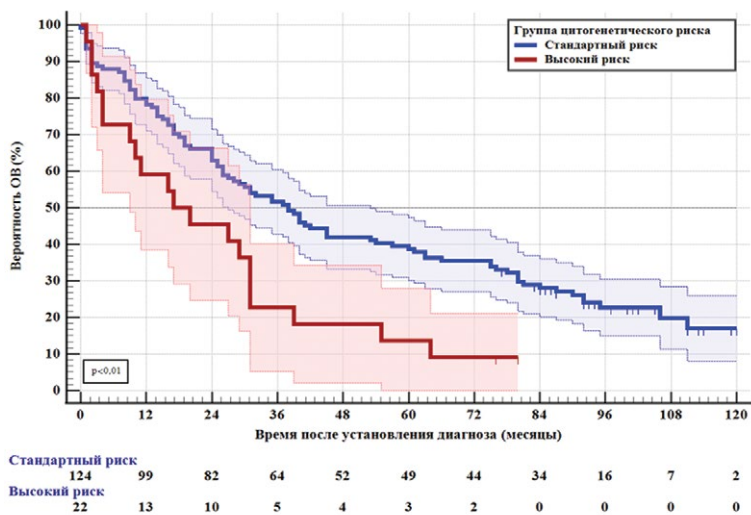


Рис. 5. Вероятность ОВ пациентов с ММ, не получивших ауто-ТГСК, в зависимости от группы цитогенетического риска
Fig. 5. Probability of overall survival (OS) in patients with multiple myeloma (MM) who did not undergo autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT), stratified by cytogenetic risk group



Таким образом, результаты многофакторного анализа выживаемости по Коксу продемонстрировали, что только параметры цитогенетического риска явились независимым прогностическим фактором, оказывающим влияние на ОВ. Пациенты из группы высокого цитогенетического риска имели почти вдвое больший риск смерти по сравнению с группой стандартного риска ($HR=1,97$; 95% ДИ: 1,32–2,90; $p=0,0009$). Это указывает на высокую прогностическую ценность оценки цитогенетического профиля при ММ. Остальные клинические параметры – стадия D-S, подстадия, концентрация альбумина и наличие плазмоцитом – не продемонстрировали статистически значимого влияния на прогноз ($p>0,05$).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно настоящему многоцентровому исследованию российской популяции пациентов с ММ, в условиях реальной клинической практики цитогенетический анализ плазматических клеток костного мозга в дебюте проведен только в 9% случаев. В отечественной литературе представлены схожие данные: цитогенетическое исследование в клинической практике России выполнялось не более чем у 13–15% пациентов с ММ [11, 12]. Проведение исследования ограничивается техническими сложностями, отсутствием широкого внедрения лабораторий, географической удаленности регионов, что препятствует быстрой логистической отправке биоматериала.

Ценностью настоящей работы являлся анализ частоты aberrаций высокого риска по критериям IMS/IMWG 2025 в российской когорте пациентов с ММ, спектра выявляемых цитогенетических аномалий, а также их влияния на прогноз заболевания. Это первое отечественное исследование, которое на большой когорте пациентов (280 случаев) отражает частоту цитогенетических aberrаций высокого риска согласно обновленным критериям. Так, у 13% пациентов с ММ констатирован высокий риск в соответствии с новой классификацией IMS/IMWG 2025.

По данным российского когортного исследования MULTISPECT, в котором были проанализированы результаты FISH-анализа 193 пациентов с ММ, цитогенетические aberrации высокого риска определены в 16% случаев [11]. В качестве маркеров высокого риска были учтены aberrации, включенные в систему стадирования R-ISS – $t(4;14)$, $t(14;16)$ и $del17p13$.

В другом российском ретроспективном исследовании были проанализированы результаты FISH-анализа 244 пациентов с ММ. К группе высокого риска было отнесено 26,5% пациентов (дополнительно учитывалась $atp1q21$) [13].

Проведенное нами исследование демонстрирует спектр цитогенетических aberrаций в российской популяции пациентов с ММ. Ограничением настоящей работы является отсутствие унифицированного подхода к постановке полного набора FISH-зондов, обычно применяемых при ММ. Этим объясняется высокий процент случаев невыявления генетических нарушений. Тем не менее прослеживаемые тенденции относительно наиболее «важных» aberrаций сопоставимы с общемировыми данными. Так, известно, что делеция короткого плеча хромосомы 17 присутствует у 7–10% пациентов в дебюте ММ [14]. Согласно анализу, проведенному нами, результаты сопоставимы – $del17p13$ отмечена у 8,1% пациентов с впервые диагностированной ММ. Закономерно, что частота этого вторичного генетического события многократно возрастает при рефрактерной ММ и развитии вторичного плазмоклеточного лейкоза [15].

Транслокация (4;14) присутствует примерно у 15% пациентов в дебюте ММ [16]. По результатам настоящего исследования, частота выявления $t(4;14)$ без сочетаний с другими цитогенетическими aberrациями несколько ниже – 5,7%.

Согласно литературным данным, транслокация (14;16) отмечается у 3–5% пациентов, а частота $t(14;20)$ еще реже – 1–2% пациентов. Эти 2 aberrации часто ассоциированы с другими аномалиями высокого риска и мутационной нагрузкой [17, 18]. В проведенном нами исследовании частота «изолированной» $t(14;16)$ составила 2,5%.

Транслокация (11;14) присутствует у 15–20% пациентов с впервые диагностированной ММ и у 50% пациентов с первичным плазмоклеточным лейкозом [19, 20]. По данным настоящей работы $t(11;14)$ наблюдалась реже – 7,9% случаев. Еще в 7,2% наблюдений выявлена транслокация с вовлечением локуса генов тяжелых цепей иммуноглобулинов на хромосоме 14, однако с неустановленным хромосомным партнером.

Исторически аномалии хромосомы 1 при ММ было сложно определить из-за различных мишеней для FISH-зондов. Делеция 1p наблюдается у 8–12% пациентов с впервые диагностированной ММ, наиболее значимый регион – 1p32.3 (гены CDKN2C, FAF1) [21–23]. Делецию 1p можно обнаружить с помощью FISH-зондов, нацеленных на CDKN2C. Увеличение копийности 1q присутствует у 30–45% пациентов с впервые диагностированной ММ [21, 24]. Gain 1q – это 3 копии 1q, а амплификация – это 4 или более копий 1q. Увеличение копийности 1q затрагивает протяженный регион хромосомы 1 и, соответственно, множество генов, расположенных в этой области. Обычно эта aberrация выявляется с помощью FISH-зондов, нацеленных на CKS1B. Зонды, нацеленные на 1p и 1q, часто комбинируются для удобства. В исследуемый в настоящей работе исторический период времени (2015–2018 гг.) российские лаборатории кариологии нерегулярно применяли зонды, нацеленные на значимые нарушения хромосомы 1. В связи с этим высказаться о частоте амплификации 1q21 или делеции 1p32 не представляется возможным, равно и как проанализировать частоту встречаемости других аномалий (перестроек хромосомы 8, делеции/моносомии хромосомы 13).

Согласно литературным данным, вторичные перестройки, затрагивающие ген MYC, расположенный на длинном плече хромосомы 8, присутствуют у 30–45% пациентов с впервые диагностированной ММ [25, 26]. Это сложные aberrации, включающие разнообразные геномные механизмы, ассоциированы с прогрессированием заболевания. Перестройки MYC пока не включены во многие руководства по цитогенетическому исследованию, тем не менее важность их идентификации в настоящее время обсуждается профессиональным сообществом.

Делеция 13q, или моносомия 13, присутствует примерно в половине случаев впервые диагностированной ММ [27–29]. Прогностическое значение делеции 13q является предметом дискуссий, так как изолированно эта аномалия встречается редко. В настоящее время aberrация не включена в большинство руководств по стратификации риска.

Нами проведен анализ влияния цитогенетических aberrаций на течение ММ. Убедительно продемонстрирован негативный эффект аномалий высокого риска на прогноз заболевания, при этом анализ проведен как в группе пациентов, которым выполнена ауто-ТГСК, так и в группе пациентов, высокодозные методики в лечении которых не применялись. Большую ценность, на наш взгляд, имеет проведенный



многофакторный анализ, учитывающий, помимо цитогенетического риска, такие важные клинические параметры, как стадия по D-S, концентрация альбумина, наличие плазмочитом. Многофакторный анализ показал, что только группа высокого цитогенетического риска является независимым прогностически неблагоприятным фактором, что свидетельствует о ценности и важности изучения цитогенетических параметров при ММ.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уникальность проведенного исследования заключается не только в анализе цитогенетических aberrаций высокого риска согласно новым критериям IMS/IMWG 2025 и их прогностического влияния на большой когорте пациентов в реальной клинической практике России, но и в попытке представить разнообразие выявляемых хромосомных аномалий. Целесообразно обратить внимание на низкую частоту выполнения цитогенетического исследования (9% пациентов) в реальной практике. Принимая во внимание доказанное неблагоприятное прогностическое влияние цитогенетических aberrаций высокого риска при ММ, актуальным становится разработка алгоритма специфического противоопухолевого лечения этой группы пациентов, равно как и модификация таргетной терапии пациентов из группы стандартного цитогенетического риска, которая может быть основана на ранней деэскалации при достижении глубокого противоопухолевого ответа.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2020;95(5):548–67. doi: 10.1002/AJH.25791
2. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood*. 2016;127(24):2955–62. doi: 10.1182/BLOOD-2016-01-631200
3. Chan HSH, Chen CI, Reece DE. Current Review on High-Risk Multiple Myeloma. *Curr Hematol Malig Rep*. 2017;12(2):96–108. doi: 10.1007/S11899-017-0368-Z
4. Lonial S, Boise LH, Kaufman J. How I treat high-risk myeloma. *Blood*. 2015;126(13):1536–43. doi: 10.1182/blood-2015-06-653261
5. Walker BA, Mavrommatis K, Wardell CP, et al. A high-risk, Double-Hit, group of newly diagnosed myeloma identified by genomic analysis. *Leukemia*. 2019;33(1):159–70. doi: 10.1038/S41375-018-0196-8
6. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer J*. 2020;10:94. doi: 10.1038/S41408-020-00359-2
7. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):2863–9. doi: 10.1200/JCO.2015.61.2267
8. Hagen P, Zhang J, Barton K. High-risk disease in newly diagnosed multiple myeloma: beyond the R-ISS and IMWG definitions. *Blood Cancer J*. 2022;12(5). doi: 10.1038/S41408-022-00679-5
9. Avet-Loiseau H, Davies FE, Samur MK, et al. International Myeloma Society/International Myeloma Working Group Consensus Recommendations on the Definition of High-Risk Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2025;43(24):2739–51. doi: 10.1200/JCO-24-01893
10. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncology*. 2014;15(12):e538–48. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5
11. Ptushkin V.V., Kunst M.A., i Mitina T.A., et al. Multiple myeloma: treatment response and patient survival according to the interim analysis of the Russian observational retrospective-prospective multicenter cohort study (MULTISPECT). *Therapeutic Archive*. 2022;94(7):827–35. doi: 10.2644/2/00403660.2022.07.201718
12. Solov'ev M.V., Mendeleva L.P., Solov'eva M.V., et al. Epidemiological and clinical features of multiple myeloma in Russia: results of a multicenter prospective study. *MD-Onco*. 2026;6(1):62–80.
13. Misyurina E.N., Zotina E.N., S.M. Gadzhieva, et al. Multiple myeloma: a retrospective analysis of clinical outcomes based on the patient registry of the State Budgetary Healthcare Institution "MCRC Hospital 52" (2022–2025). *Oncohematology*. 2025;20(4):41–50. doi: 10.17650/1818-8346-2025-20-4-41-50
14. Hao S., Lin P., Medeiros LJ, et al. Clinical implications of cytogenetic heterogeneity in multiple myeloma patients with TP53 deletion. *Mod Pathol*. 2017;30(10):1378–86. doi: 10.1038/MODPATHOL.2017.63
15. Marcon C., Simeon V., Deias P., et al. Experts' consensus on the definition and management of high risk multiple myeloma. *Front Oncol*. 2023;12. doi: 10.3389/FONC.2022.1096852
16. Keats JJ, Reiman T., Belch AR, et al. Ten years and counting: so what do we know about t(4;14)(p16;q32) multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2006;47(11):2289–300. doi: 10.1080/10428190600822128

17. Mina R., Joseph NS., Gay F., et al. Clinical features and survival of multiple myeloma patients harboring t(14;16) in the era of novel agents. *Blood Cancer J.* 2020;10(4). doi: 10.1038/S41408-020-0307-4
18. Schavgouldize A., Perrot A., Cazaubiel T., et al. Prognostic impact of translocation t(14;16) in multiple myeloma according to the presence of additional genetic lesions. *Blood Cancer Journal.* 2023;13(1):1–3. doi: 10.1038/s41408-023-00933-4
19. Moreau P., Facon T., Leleu X., et al. Recurrent 14q32 translocations determine the prognosis of multiple myeloma, especially in patients receiving intensive chemotherapy. *Blood.* 2002;100(5):1579–83. doi: 10.1182/BLOOD-2002-03-0749
20. Fonseca R., Blood EA., Oken MM., et al. Myeloma and the t(11;14)(q13;q32); evidence for a biologically defined unique subset of patients. *Blood.* 2002;99(10):3735–41. doi: 10.1182/BLOOD.V99.10.3735
21. Croft J., Ellis S., Sherborne AL., et al. Copy number evolution and its relationship with patient outcome-an analysis of 178 matched presentation-relapse tumor pairs from the Myeloma XI trial. *Leukemia.* 2021;35(7):2043–53. doi: 10.1038/S41375-020-01096-Y
22. Schavgouldize A., Talbot A., Perrot A., et al. Biallelic deletion of 1p32 defines ultra-high-risk myeloma, but monoallelic del(1p32) remains a strong prognostic factor. *Blood.* 2023;141(11):1308–15. doi: 10.1182/BLOOD.2022017863
23. Wang H., Meng H., Wang J., et al. Clinical characteristics and prognostic values of 1p32.3 deletion detected through fluorescence in situ hybridization in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a single-center study in China. *Front Med.* 2020;14(3):327–34. doi: 10.1007/S11684-019-0712-X
24. Abdallah N., Greipp P., Kapoor P., et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of newly diagnosed multiple myeloma with chromosome 1q abnormalities. *Blood Adv.* 2020;4(15):3509–19. doi: 10.1182/BLOODADVANCES.2020002218
25. Walker BA., Wardell CP., Brioli A., et al. Translocations at 8q24 juxtapose MYC with genes that harbor superenhancers resulting in overexpression and poor prognosis in myeloma patients. *Blood Cancer J.* 2014;4(3):e191–7. doi: 10.1038/bcj.2014.13
26. Sharma N., Smadbeck JB., Abdallah N., et al. The Prognostic Role of MYC Structural Variants Identified by NGS and FISH in Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res.* 2021;27(19):5430–9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0005
27. Walker BA., Leone PE., Chiecchio L., et al. A compendium of myeloma-associated chromosomal copy number abnormalities and their prognostic value. *Blood.* 2010;116(15):e56–65. doi: 10.1182/BLOOD-2010-04-279596
28. Fonseca R., Bergsagel PL., Drach J., et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia.* 2009;23(12):2210–21. doi: 10.1038/leu.2009.174
29. Chiecchio L., Protheroe RKM., Ibrahim AH., et al. Deletion of chromosome 13 detected by conventional cytogenetics is a critical prognostic factor in myeloma. *Leukemia.* 2006;20(9):1610–7. doi: 10.1038/SJ.LEU.2404304



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.12.3.009>



Мисюрина Е.Н.^{1,2}, Поляков Д.С.¹, Солодовник А.А.⁶, Зотина Е.Н.^{1,2}, Толстых Т.Н.^{1,2},
Ахмадеева А.А.¹, Якимец В.Н.¹, Чуднова Т.С.^{1,2}, Кесаева Л.А.³, Мкртчян А.С.³,
Гришина Е.Ю.¹, Бадаев Р.Ш.^{1,2}, Барях Е.А.^{1,2,5}, Марьин Д.С.¹, Макешова А.Б.^{1,2},
Пестов Н.Б.⁶, Рукавицын О.А.^{2,4}✉, Мисюрин А.В.⁶

¹ Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52,
Москва, Россия

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

³ ООО «ГеноТехнология», Москва, Россия

⁴ Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко,
Москва, Россия

⁵ Российская медицинская академия непрерывного профессионального
образования, Москва, Россия

⁶ Институт общей генетики имени Н.И. Вавилова, Москва, Россия

Молекулярно-генетические и цитогенетические предикторы клинического течения впервые диагностированной множественной миеломы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Е.Н. Мисюрина – разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, анализ данных, написание, редактирование и утверждение рукописи; Д.С. Поляков – сбор и обработка данных, анализ данных, написание, редактирование и утверждение рукописи; А.А. Солодовник, А.В. Мисюрин – разработка концепции, сбор и обработка данных, утверждение рукописи; Л.А. Кесаева, А.С. Мкртчян – сбор и обработка данных, лабораторное исследование; Т.С. Чуднова – сбор и обработка данных, статистический анализ, редактирование и утверждение рукописи; Е.Н. Зотина, Т.Н. Толстых, А.А. Ахмадеева, В.Н. Якимец, Е.Ю. Гришина, Р.Ш. Бадаев, Е.А. Барях, Д.С. Марьин, А.Б. Макешова, О.А. Рукавицын – сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, редактирование и утверждение рукописи, сбор и обработка данных, редактирование рукописи.

Информированное согласие: все пациенты подписали информированное согласие.

Источники финансирования: исследование не имело спонсорской поддержки.

Этическая экспертиза: протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ».

Исследование проведено: при поддержке НКО Ассоциация «Общество гематологов, онкологов и трансплантологов» и в рамках Госзадания Минобрнауки России № 10260220000667 от 20.02.2026.

Доступность данных: обезличенные данные могут быть предоставлены по обоснованному запросу после одобрения ответственного исследователя и локального этического комитета.

Подана: 03.08.2026

Принята: 07.09.2026

Контакты: ngc@list.ru

Резюме

Введение. Клиническая гетерогенность множественной миеломы (ММ) сохраняется даже при использовании современных систем стадирования. Количественная оценка экспрессии раково-тесткулярных генов (РТГ), FGFR3 и регуляторов клеточного цикла может дополнять цитогенетическую стратификацию риска.

Цель. Оценить клиническое и прогностическое значение экспрессии PRAME, NY-ESO1, MAGE-A3, MAGE-A6, FGFR3 и циклинов D1–D3, а также их связь с цитогенетическим профилем и клиническими исходами у пациентов с впервые диагностированной ММ.

Материалы и методы. В одноцентровое ретроспективное когортное исследование включены 50 пациентов с впервые диагностированной ММ, обследованных с 26.04.2023 по 10.01.2025. До начала противоопухолевой терапии методом количественной ПЦР в реальном времени определяли экспрессию исследуемых генов. Выполняли стандартное кариотипирование и FISH. Конечными точками были ответ на первую линию, 2-летняя общая выживаемость (ОВ) и 2-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ). Использовали точный критерий Фишера, U-критерий Манна – Уитни, корреляцию Спирмена, логистическую регрессию, регрессию Кокса, метод Каплана – Мейера, log-rank-тест и ROC-анализ.

Результаты. PRAME экспрессировался у 27 (54%) пациентов; высокая экспрессия FGFR3 ($\geq 1,63$) выявлена у 12 (24%). Почечная недостаточность зарегистрирована у 19 (38%), гемодиализ – у 15 (30%). Высокая экспрессия FGFR3 была ассоциирована с цитогенетикой высокой группы риска (ОШ 7,56; 95% ДИ 1,70–33,63; $p=0,008$). При почечной недостаточности чаще выявлялись gain/amp(1q21) ($p=0,022$) и del(13q) ($p=0,040$). В многофакторной модели увеличение экспрессии FGFR3 было связано с худшей 2-летней ОВ (ОР 1,43; 95% ДИ 1,17–1,75; $p<0,001$) и БСВ (ОР 1,27; 95% ДИ 1,05–1,52; $p=0,012$). При пороге FGFR3 1,63 2-летняя ОВ составила 88,7% ниже порога и 35,7% выше порога (log-rank $p=0,025$).

Заключение. Количественная экспрессия FGFR3 связана с цитогенетикой высокой группы риска и неблагоприятными показателями выживаемости у пациентов с ММ. Почечная недостаточность ассоциирована с более высокой частотой gain/amp(1q21) и del(13q). Самостоятельной связи PRAME с почечной недостаточностью, диализом, ответом на первую линию и выживаемостью у пациентов с ММ не установлено.

Ключевые слова: множественная миелома, молекулярно-генетические маркеры, цитогенетика, раково-тестикулярные гены, PRAME, FGFR3, циклин D3, стратификация риска, общая выживаемость



Misyurina E.^{1,2}, Polyakov D.¹, Solodovnik A.³, Zotina E.^{1,2}, Tolstykh T.^{1,2}, Akhmadeeva A.¹, Yakimets V.¹, Chudnova T.^{1,2}, Kesaeva L.³, Mkrtchan A.³, Grishina E.¹, Badaev R.^{1,2}, Baryakh E.^{1,2,5}, Maryin D.¹, Makeshova A.^{1,2}, Rukavitsyn O.^{2,4}✉, Misyurin A.⁶

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

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

³ GeneTechnology, Moscow, Russia

⁴ Main Military Clinical Hospital N.N. Burdenko, Moscow, Russia

⁵ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

⁶ N.I. Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Molecular-Genetic and Cytogenetic Predictors of the Clinical Course of Newly Diagnosed Multiple Myeloma

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Misyurina E. – development of the research concept and design, data collection and processing, data analysis, writing, editing and approval of the manuscript; Polyakov D. – data collection and processing, data analysis, writing, editing and approval of the manuscript; Solodovnik A., Misyurin A. – concept development, collection and data processing, approval of the manuscript; Kesaeva L., Mkrtchan A. – data collection and processing, laboratory research; Chudnova T. – data collection and processing, statistical analysis, editing and approval of the manuscript; Zotina E., Tolstykh T., Akhmadeeva A., Yakimets V., Grishina E., Badaev R., Baryakh E., Maryin D., A.B. Makeshova A., Rukavitsyn O. – data collection and processing, provision of research materials, editing and approval of the manuscript, data collection and processing, editing of the manuscript.

Informed consent: all patients signed informed consent.

Funding: the study did not receive any sponsorship.

Ethical review: the study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the State Budgetary Healthcare Institution "Moscow Clinical Research Center, Hospital 52".

The study was conducted: with the support of the Association "Society of Hematologists, Oncologists and Transplantologists" and the State Assignment of the Ministry of Science and Higher Education of Russia No. 10260220000667 dated 20.02.2026.

Data availability: anonymized data may be provided upon a justified request after approval by the responsible researcher and the local ethics committee.

Submitted: 03.08.2026

Accepted: 07.09.2026

Contacts: ngc@list.ru

Abstract

Introduction. Clinical heterogeneity of multiple myeloma (MM) persists despite contemporary staging systems. Quantitative assessment of cancer-testis genes, FGFR3 and cell-cycle regulators may complement cytogenetic risk stratification.

Purpose. To evaluate the clinical and prognostic significance of PRAME, NY-ESO1, MAGE-A3, MAGE-A6, FGFR3 and cyclins D1–D3 and their associations with cytogenetic abnormalities and outcomes in newly diagnosed MM.

Materials and methods. This single-center retrospective cohort study included 50 patients diagnosed between April 26, 2023 and January 10, 2025. Gene expression was quantified before antimyeloma therapy by real-time quantitative PCR. Conventional karyotyping and FISH were performed. Endpoints included response to first-line therapy, 2-year overall survival (OS), and 2-year event-free survival (EFS). Fisher's exact test, Mann – Whitney U test, Spearman correlation, logistic regression, Cox regression, Kaplan – Meier analysis, log-rank test, and ROC analysis were used.

Results. PRAME was expressed in 27 (54%) patients and high FGFR3 expression (≥ 1.63) was detected in 12 (24%). Renal impairment and dialysis dependence were present in 19 (38%) and 15 (30%) patients. High FGFR3 expression was associated with high-risk

cytogenetics (OR 7.56; 95% CI 1.70–33.63; $p=0.008$). Renal impairment was associated with higher frequencies of gain/amp(1q21) ($p=0.022$) and del(13q) ($p=0.040$). Increasing FGFR3 expression was independently associated with inferior 2-year OS (HR 1.43; 95% CI 1.17–1.75; $p<0.001$) and EFS (HR 1.27; 95% CI 1.05–1.52; $p=0.012$). At an FGFR3 cut-off of 1.63, 2-year OS was 88.7% below versus 35.7% above the cut-off (log-rank $p=0.025$).

Conclusion. Quantitative FGFR3 expression was associated with high-risk cytogenetics and inferior survival. Renal impairment was associated with gain/amp(1q21) and del(13q). PRAME was not independently associated with renal impairment, dialysis, response, or survival.

Keywords: multiple myeloma, molecular-genetic markers, cytogenetics, cancer-testis genes, PRAME, FGFR3, cyclin D3, risk stratification, overall survival

■ ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома характеризуется выраженной клинической и молекулярной гетерогенностью. Современная оценка прогноза основана на критериях ISS, R-ISS и R2-ISS, а также на выявлении del(17p), t(4;14), t(14;16), gain/amplification 1q и del(1p). Эти системы определяют крупные группы риска, однако не полностью отражают транскрипционную активность опухолевого клона и внутригенетическую неоднородность заболевания [1–4].

РТГ представляют группу опухолеассоциированных антигенов, физиологическая экспрессия которых ограничена преимущественно герминогенными тканями, тогда как при злокачественных новообразованиях она возникает вследствие эпигенетической дерепрессии. Для ММ наиболее изучены PRAME, MAGE-семейство, NY-ESO1 и MAGEC1/CT7. Их экспрессия рассматривается как маркер биологической агрессивности, потенциальный инструмент молекулярного мониторинга и мишень антиген-специфической иммунотерапии [5–8].

PRAME участвует не только в иммунном распознавании опухоли, но и в регуляции пролиферации. Экспериментальные данные связывают PRAME с осью CTMP/Akt/p21/CCND3 и устойчивостью миеломных клеток [9]. Дисрегуляция циклинов D является почти универсальным молекулярным событием при ММ и связана с первичными транслокациями иммуноглобулиновых генов, гипердиплоидией и клональной пролиферацией [10, 11]. FGFR3 обычно ассоциирован с t(4;14), однако количественная экспрессия гена варьирует и потенциально отражает активность соответствующего сигнального пути [12].

Клиническое применение этих маркеров ограничено отсутствием стандартизованных порогов, небольшими когортами и недостаточной внешней валидацией. Поэтому актуальна оценка количественной экспрессии нескольких маркеров в единой клинической выборке с одновременным анализом цитогенетического профиля, ответа и временных конечных точек.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить клиническое и прогностическое значение экспрессии PRAME, NY-ESO1, MAGE-A3, MAGE-A6, FGFR3 и циклинов D1–D3 у пациентов с впервые диагностированной ММ.



■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования и пациенты

Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование. В анализ включены 50 последовательных пациентов с впервые диагностированной симптомной ММ, обследованных в период с 26.04.2023 по 10.01.2025. Диагноз устанавливали в соответствии с критериями Международной рабочей группы по изучению миеломы: $\geq 10\%$ клональных плазматических клеток костного мозга или морфологически подтвержденная плазмоцитома в сочетании с CRAB-признаками [1, 2].

Критерии включения: возраст ≥ 18 лет, впервые диагностированная симптомная ММ, наличие образца костного мозга до начала системной терапии и доступность данных для оценки исходов. Исключали тлеющую ММ, POEMS-синдром и системный AL-амилоидоз. Два пациента с отсутствующей количественной оценкой PRAME не включались в окончательную аналитическую выборку.

Молекулярно-генетическое исследование

Материалом служил костный мозг, полученный до начала противоопухолевой терапии. После выделения рибонуклеиновой кислоты (РНК) и обратной транскрипции методом количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени определяли экспрессию PRAME, NY-ESO1, MAGE-A3, MAGE-A6, FGFR3, CCND1, CCND2 и CCND3. PRAME, NY-ESO1, MAGE-A3 и MAGE-A6 относятся к раково-тестикулярным генам и были выбраны как потенциальные маркеры опухолевой агрессивности и иммуногенные мишени. FGFR3 оценивали как компонент сигнального пути, ассоциированного с t(4;14), а CCND1–CCND3 – как гены циклинов D, регулирующих переход клеток через G1-фазу клеточного цикла. Контрольным геном служил ABL; относительную экспрессию рассчитывали как отношение числа копий исследуемого гена к числу копий ABL с учетом общепринятой лабораторной нормализации. Праймеры, зонды и последовательности олигонуклеотидов соответствовали ранее опубликованной методике [7]. Отрицательный качественный результат кодировали как отсутствие экспрессии. Количественные значения анализировали как непрерывные переменные; исследовательские пороги для визуализации выживаемости определяли с помощью ROC-анализа, ориентированного на 24-месячный исход.

Цитогенетическое исследование

Кариотипирование выполняли после 24- и 48-часового культивирования клеток костного мозга; при наличии достаточного материала анализировали до 20 метафаз в соответствии с действующей редакцией ISCN. FISH проводили на некультивированных клетках и/или CD138+-обогащенной фракции. Панель включала IGH(14q32), t(11;14), t(4;14), t(14;16), 1q21/1p32, del(13q), TP53(17p13), MYC(8q24), ATM(11q22), 6q21 и 15q22. Цитогенетику высокой группы риска определяли по наличию признанных неблагоприятных нарушений с учетом доступного FISH-профиля.

Лечение и оценка ответа

Противоопухолевую терапию проводили в соответствии с действующими клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации по диагностике и лечению множественной миеломы [14]. Бортезомиб-содержащие схемы применены у 46 (92%) пациентов; иммуномодулирующие препараты входили в индукцию у 7 (14%), моноклональные антитела – у 3 (6%). Ответ оценивали по критериям IMWG [13]. Частота общего ответа включала полную ремиссию (ПР), очень хорошую частичную ремиссию (ОХЧР) и частичную ремиссию (ЧР).

Конечные точки и статистический анализ

Первичными конечными точками были 2-летняя ОВ и 2-летняя БСВ. ОВ рассчитывали от даты установления диагноза до смерти от любой причины или даты последнего контакта. БСВ рассчитывали до первого из событий: прогрессирование, первичная рефрактерность или смерть. Вторичной конечной точкой был ответ на первую линию терапии.

Категориальные показатели представлены абсолютными значениями и долями; непрерывные – медианой и межквартильным размахом либо диапазоном. Сравнение категориальных признаков выполняли точным критерием Фишера, непрерывных показателей в 2 независимых группах – U-критерием Манна – Уитни. Связь между количественными маркерами оценивали коэффициентом ранговой корреляции Спирмена. Для ответа на первую линию применяли логистическую регрессию с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Влияние экспрессии генов на ОВ и БСВ оценивали однофакторной и многофакторной регрессией Кокса с расчетом отношения рисков (ОР) и 95% ДИ. Пропорциональность рисков оценивали графически и по остаткам Шенфельда. Выживаемость рассчитывали методом Каплана – Мейера; для пациентов без события датой цензурирования служила последняя дата визита. Стандартную ошибку функции выживаемости определяли по формуле Greenwood, а двусторонние 95% ДИ строили с log-log-преобразованием. Различия между кривыми оценивали log-rank-тестом. Пороговые значения определяли по ROC-кривым для 24-месячного исхода с учетом индекса Юдена; дискриминационную способность характеризовали площадью под ROC-кривой (AUC) и 95% ДИ. Все тесты были двусторонними; $p < 0,05$ считали статистически значимым.

Анализ имел поисковый характер; поправку на множественные сравнения не применяли. В многофакторные модели включали ограниченное число маркеров с учетом числа событий, чтобы снизить риск артефактов. Интегрированную модель ISS+FGFR3+PRAME не строили из-за недостаточности данных для применения системы ISS у 28 из 50 пациентов и малого числа событий в подгруппе с полными данными.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов

Медиана возраста пациентов с ММ составила 67 лет (диапазон 22–79 лет). Мужчины составляли 26 (52%) пациентов. ECOG ≥ 2 отмечен у 44 (88%). Высокий цитогенетический риск выявлен у 12 (24%), стандартный – у 32 (64%); у 6 (12%) FISH не выполнялась или была неинформативна. Почечная недостаточность диагностирована у 19 (38%), 15 (30%) пациентов получали гемодиализ. Плазмочитома или мягкотканый компонент выявлены у 12 (24%). Клинико-демографическая характеристика исследуемой когорты представлена в табл. 1.

Экспрессия исследованных генов

PRAME экспрессировался у 27 (54%) пациентов. Экспрессия NY-ESO1, MAGE-A3 и MAGE-A6 выявлена соответственно у 5 (10%), 4 (8%) и 3 (6%) пациентов. FGFR3 был положительным у 48 (96%). CCND1, CCND2 и CCND3 определялись у всех 50 пациентов. Низкая частота NY-ESO1 и MAGE не позволяла формировать устойчивые многопараметрические модели по бинарному признаку. Частота выявления и количественный уровень экспрессии исследованных генов представлены в табл. 2.



Таблица 1
Исходная клиническая характеристика пациентов
Table 1
Initial clinical characteristics of the patients

Показатель	Значение, n (%), или медиана
Возраст, лет	67 (22–79)
Мужской пол	26 (52)
ECOG 1 / 2 / 3 / 4	6 (12) / 25 (50) / 14 (28) / 5 (10)
Высокий цитогенетический риск	12 (24)
Стандартный цитогенетический риск	32 (64)
FISH не выполнена / нет данных	6 (12)
Почечная недостаточность	19 (38)
Гемодиализ	15 (30)
Плазмодитомы / мягкотканый компонент	12 (24)
Бортезомиб-содержащая первая линия	46 (92)

Таблица 2
Частота и уровень экспрессии исследованных генов
Table 2
Frequency and expression level of the studied genes

Маркер	Экспрессия, n (%)	Относительный уровень экспрессии, медиана (диапазон min–max)
PRAME	27 (54)	0,44 (0,00–180,25)
NY-ESO1	5 (10)	0,001 (0,0005–35,60)
MAGE-A3	4 (8)	0,0015 (0,0011–38,16)
MAGE-A6	3 (6)	0,002 (0,001–1,69)
FGFR3	48 (96)	0,69 (0,00–1997,33)
Cyclin D1	50 (100)	3,11 (0,32–59,86)
Cyclin D2	50 (100)	26,85 (0,15–89,59)
Cyclin D3	50 (100)	58,41 (7,37–94,86)

Ответ и последующая терапия

После первой линии частота общего ответа составила 60%: ПР достигнута у 5 (10%), ОХЧР – у 15 (30%), ЧР – у 10 (20%) пациентов. Ауто-ТГСК в первой ремиссии выполнена 22 (44%) пациентам, включая тандемную трансплантацию у 10 (20%). Поддерживающую терапию получали 22 (44%) пациента. Во вторую линию перешли 22 пациента; у 11 из них применены моноклональные антитела.

Регрессионный анализ клинических исходов

В однофакторном анализе количественная экспрессия FGFR3 была ассоциирована с риском смерти (HR 1,31; 95% ДИ 1,11–1,55; $p=0,002$). Для Cyclin D3 выявлена обратная ассоциация с ОБ (HR 0,52; 95% ДИ 0,27–0,99; $p=0,046$). Бинарная экспрессия PRAME и количественный уровень PRAME не были связаны с ОБ. Для NY-ESO1, MAGE-A3 и MAGE-A6 оценки были нестабильными вследствие малого числа положительных случаев и широких ДИ.

В многофакторной модели, включавшей FGFR3, Cyclin D1, Cyclin D2, Cyclin D3 и PRAME, FGFR3 сохранял независимую связь с 2-летней ОБ и БСВ. Cyclin D3 был связан с ОБ, но не с БСВ. Ни один из маркеров не продемонстрировал независимой связи

Таблица 3
Многофакторный анализ клинических исходов
Table 3
Multivariate analysis of clinical outcomes

Маркер	2-летняя ОВ, HR (95% ДИ); p	2-летняя БСВ, HR (95% ДИ); p	Ответ на 1-ю линию, OR (95% ДИ); p
FGFR3	1,43 (1,17–1,75); <0,001	1,27 (1,05–1,52); 0,012	0,88 (0,64–1,20); 0,382
Cyclin D1	0,93 (0,60–1,45); 0,758	0,90 (0,64–1,27); 0,553	0,82 (0,50–1,35); 0,405
Cyclin D2	0,95 (0,54–1,66); 0,860	0,87 (0,55–1,36); 0,533	0,67 (0,31–1,41); 0,228
Cyclin D3	0,38 (0,17–0,89); 0,026	0,53 (0,25–1,14); 0,103	1,55 (0,42–5,72); 0,441
PRAME	1,04 (0,76–1,42); 0,810	1,11 (0,86–1,42); 0,422	1,03 (0,73–1,45); 0,853

с вероятностью ответа на первую линию терапии. Результаты многофакторной оценки связи молекулярных маркеров с общей и бессобытийной выживаемостью, а также ответом на первую линию терапии приведены в табл. 3.

ROC-анализ и анализ выживаемости

Для FGFR3 использовали исследовательский порог 1,63. По повторному анализу индивидуальных дат наблюдения 2-летняя ОВ при экспрессии FGFR3 <1,63 составила 88,7% (95% ДИ 72,5–95,6), а при FGFR3 ≥1,63 – 35,7% (95% ДИ 1,5–77,6); log-rank p=0,025. Двухлетняя БСВ составила соответственно 60,7% (95% ДИ 42,8–74,6) и 60,8% (95% ДИ 25,0–83,6); log-rank p=0,729. Доверительные интервалы рассчитаны по формуле Greenwood с log-log-преобразованием. Порог следует рассматривать

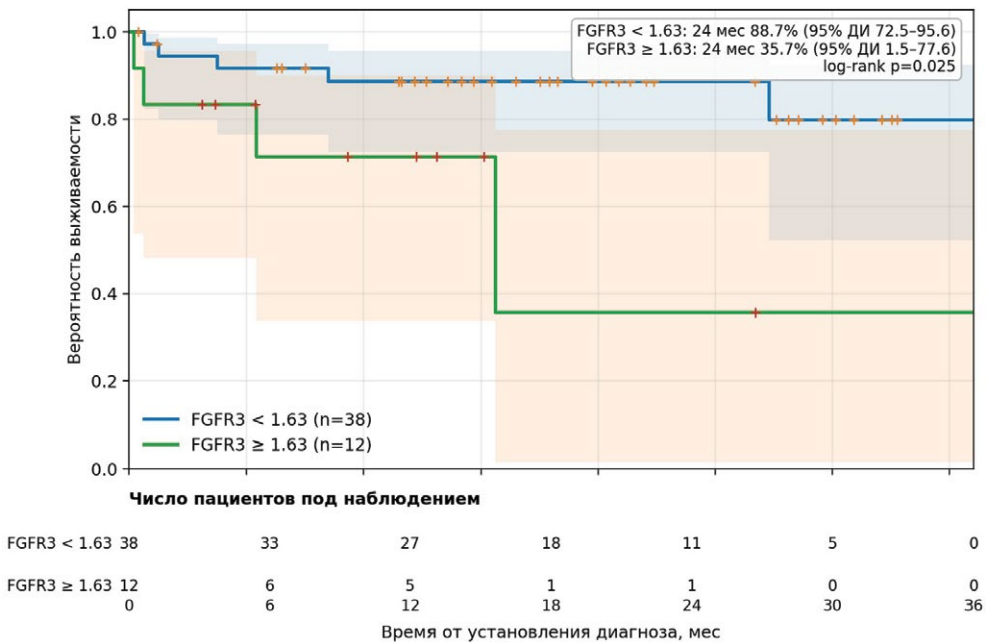


Рис. 1. Общая выживаемость в зависимости от количественной экспрессии FGFR3
Fig. 1. Overall survival depending on the quantitative expression of FGFR3

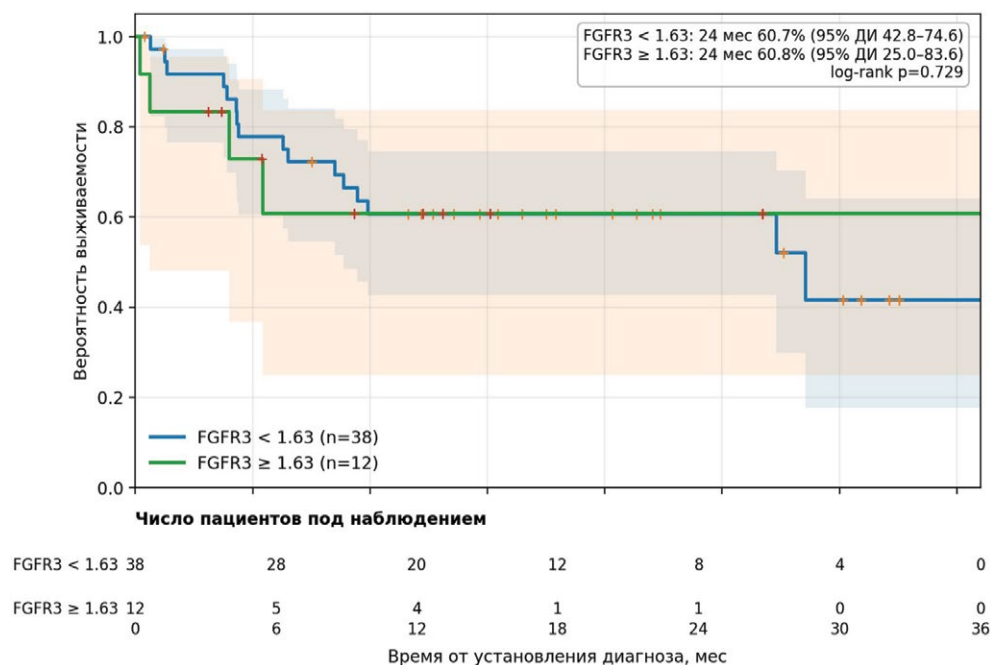


Рис. 2. Бессобытийная выживаемость в зависимости от количественной экспрессии FGFR3
Fig. 2. Event-free survival depending on the quantitative expression of FGFR3

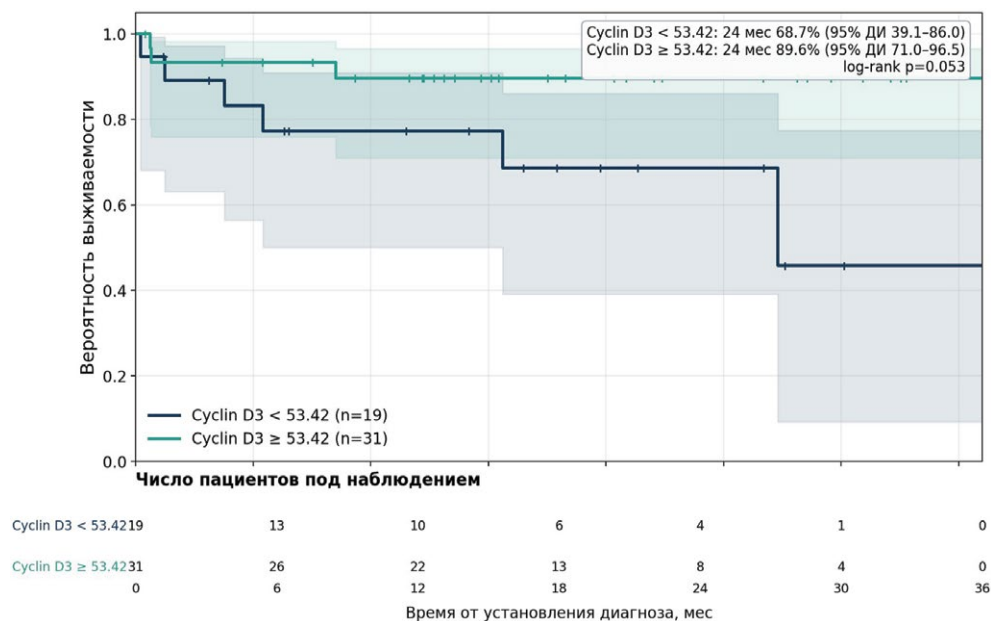


Рис. 3. Общая выживаемость в зависимости от количественной экспрессии Cyclin D3
Fig. 3. Overall survival depending on the quantitative expression of Cyclin D3

как поисковый, поскольку он выбран и оценен в одной выборке. Различия общей выживаемости между группами, сформированными по пороговому уровню экспрессии FGFR3, представлены на рис. 1.

Сопоставление бессобытийной выживаемости в зависимости от уровня экспрессии FGFR3 представлено на рис. 2.

Кривые общей выживаемости при низкой и высокой экспрессии Cyclin D3 с 95% доверительными интервалами представлены на рис. 3.

Для Cyclin D3 использовали исследовательский порог 53,42. Двухлетняя ОВ при экспрессии Cyclin D3 <53,42 составила 68,7% (95% ДИ 39,1–86,0), а при Cyclin D3 ≥53,42 – 89,6% (95% ДИ 71,0–96,5); различие не достигло принятого уровня статистической значимости (log-rank p=0,053). Графики демонстрируют тенденцию к более высокой ОВ при большей экспрессии Cyclin D3, однако небольшой объем выборки требует осторожной интерпретации (рис. 3).

Сравнительный анализ молекулярных и цитогенетических характеристик

PRAME-позитивность не была связана с почечной недостаточностью, диализной зависимостью, плазмоцитомами, цитогенетикой высокой группы риска, частотой общего ответа, глубиной ответа или выполнением ауто-ТГСК. Для оценки самостоятельного клинического значения PRAME выполнено сопоставление основных характеристик PRAME-позитивной и PRAME-негативной групп, представленное в табл. 4.

Высокая экспрессия FGFR3 была связана с цитогенетикой высокой группы риска: 58,3% против 15,6%; ОШ 7,56; 95% ДИ 1,70–33,63; p=0,008. Связей с почечной недостаточностью, диализом, плазмоцитомами и ответом на первую линию не выявлено. Клинические и цитогенетические характеристики пациентов в зависимости от уровня экспрессии FGFR3 сопоставлены в табл. 5.

Таблица 4
Сравнение PRAME-позитивной и PRAME-негативной групп
Table 4
Comparison of PRAME-positive and PRAME-negative groups

Показатель	PRAME+ (n=27)	PRAME– (n=23)	p
Возраст, медиана (IQR)	67,6 (56,3–71,9)	65,0 (60,8–72,4)	0,969
Мужской пол	14 (51,9%)	12 (52,2%)	1,000
ECOG ≥2	22 (81,5%)	21 (91,3%)	0,430
ISS III	6 (46,2%)	7 (77,8%)	0,203
R-ISS III	4 (25,0%)	4 (33,3%)	0,691
Почечная недостаточность	10 (37,0%)	9 (39,1%)	1,000
Гемодиализ	8 (29,6%)	7 (30,4%)	1,000
Плазмоцитома / мягкотканый компонент	7 (25,9%)	5 (21,7%)	1,000
Высокий риск FISH	8 (32,0%)	4 (21,1%)	0,507
Ауто-ТГСК	9 (33,3%)	13 (56,5%)	0,153
ЧОО	16 (59,3%)	14 (60,9%)	1,000
ПР+ОХЧР	9 (33,3%)	11 (47,8%)	0,388
ПР	1 (3,7%)	4 (17,4%)	0,167



Таблица 5
Сравнение групп высокой и низкой экспрессии FGFR3
Table 5
Comparison of groups with high and low FGFR3 expression

Показатель	FGFR3 $\geq 1,63$ (n=12)	FGFR3 $< 1,63$ (n=38)	p
Возраст, медиана (IQR)	68,9 (64,2–71,2)	66,3 (59,5–72,9)	0,708
Мужской пол	3 (25,0%)	23 (60,5%)	0,047
ECOG ≥ 2	9 (75,0%)	34 (89,5%)	0,337
ISS III	5 (83,3%)	8 (50,0%)	0,333
R-ISS III	3 (37,5%)	5 (25,0%)	0,651
Почечная недостаточность	4 (33,3%)	15 (39,5%)	1,000
Гемодиализ	2 (16,7%)	13 (34,2%)	0,304
Плазмочитома / мягкотканый компонент	3 (25,0%)	9 (23,7%)	1,000
Высокий риск FISH	7 (58,3%)	5 (15,6%)	0,008
Ауто-ТГСК	3 (25,0%)	19 (50,0%)	0,186
ЧОО	7 (58,3%)	23 (60,5%)	1,000
ПР+ОХЧР	6 (50,0%)	14 (36,8%)	0,506
ПР	0 (0,0%)	5 (13,2%)	0,319

Для оценки возможной связи плазмочитомы или мягкотканного компонента с молекулярным профилем отдельно сопоставлены частота и количественные уровни экспрессии исследованных ПТГ, FGFR3 и циклинов D в группах с наличием и отсутствием данного клинического признака. Результаты представлены в табл. 6.

Статистически значимых различий по экспрессии PRAME, NY-ESO1, MAGE-A3, MAGE-A6, FGFR3 и циклинов D1–D3 между пациентами с наличием и отсутствием плазмочитомы или мягкотканного компонента не выявлено. Отмечена тенденция к более низкой экспрессии Cyclin D1 у пациентов с плазмочитомой / мягкотканым компонентом, однако различие не достигло статистической значимости ($p=0,076$).

Таблица 6
Экспрессия исследованных генов в зависимости от наличия плазмочитомы / мягкотканного компонента
Table 6
Expression of the investigated genes according to the presence of plasmacytoma / soft-tissue component

Показатель	Плазмочитома / мягкотканый компонент (n=12)	Без плазмочитомы / мягкотканного компонента (n=38)	p
PRAME+, n (%)	7 (58,3)	20 (52,6)	1,000
PRAME, медиана (IQR)	0,66 (0,00–3,54)	0,44 (0,00–5,19)	0,914
NY-ESO1+, n (%)	2 (16,7)	3 (7,9)	0,582
MAGE-A3+, n (%)	2 (16,7)	2 (5,3)	0,240
MAGE-A6+, n (%)	0 (0,0)	3 (7,9)	1,000
FGFR3, медиана (IQR)	0,92 (0,25–1,86)	0,59 (0,19–1,19)	0,649
FGFR3 $\geq 1,63$, n (%)	3 (25,0)	9 (23,7)	1,000
Cyclin D1, медиана (IQR)	1,19 (0,63–8,24)	3,69 (1,29–25,16)	0,076
Cyclin D2, медиана (IQR)	28,35 (14,88–37,83)	26,85 (18,23–35,40)	0,937
Cyclin D3, медиана (IQR)	65,55 (49,87–77,81)	57,17 (44,48–69,53)	0,358

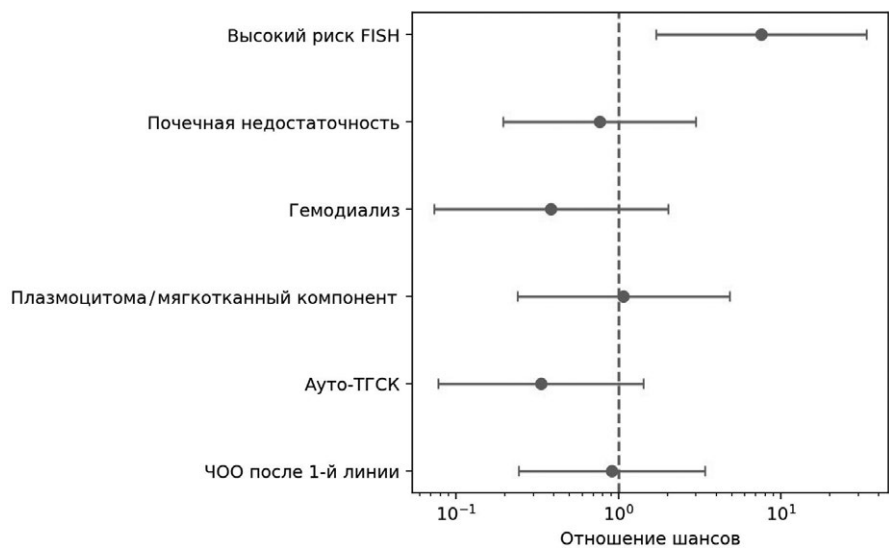


Рис. 4. Связь высокой экспрессии FGFR3 с клиническими характеристиками (ОШ и 95% ДИ)
Fig. 4. Association of high FGFR3 expression with clinical characteristics (odds ratio [OR] and 95% confidence interval [CI])

Величина ассоциаций высокой экспрессии FGFR3 с отдельными клиническими характеристиками, выраженная отношением шансов и 95% доверительным интервалом, показана на рис. 4.

Среди пациентов с выполненным FISH при почечной недостаточности чаще выявлялись gain/amp(1q21) – 43,8 против 10,7% (p=0,022) и del(13q) – 50,0 против 17,9% (p=0,040). Для остальных нарушений статистически значимых различий не получено. Распределение отдельных цитогенетических нарушений в зависимости от наличия почечной недостаточности представлено в табл. 7.

Количественные уровни экспрессии исследованных генов у пациентов с почечной недостаточностью и без нее сопоставлены в табл. 8.

Таблица 7
Цитогенетический профиль в зависимости от наличия почечной недостаточности
Table 7
Cytogenetic profile depending on the presence of renal insufficiency

Нарушение	Почечная недостаточность (n=16)	Без почечной недостаточности (n=28)	ОШ	p
gain/amp(1q21)	7 (43,8%)	3 (10,7%)	6,48	0,022
del(1p32)	2 (12,5%)	6 (21,4%)	0,52	0,689
del(13q)	8 (50,0%)	5 (17,9%)	4,60	0,040
t(4;14)	2 (12,5%)	1 (3,6%)	3,86	0,543
t(14;16)	1 (6,2%)	0 (0,0%)	3,73	0,364
t(11;14)	1 (6,2%)	5 (17,9%)	0,31	0,392
del(17p)/TP53	0 (0,0%)	2 (7,1%)	0,41	0,526
Перестройка/делеция IGH	8 (50,0%)	12 (42,9%)	1,33	0,757



Таблица 8
Уровни экспрессии генов при наличии и отсутствии почечной недостаточности
Table 8
Levels of gene expression in the presence and absence of renal failure

Маркер	Почечная недостаточность, медиана (IQR)	Без ПН, медиана (IQR)	p
PRAME	0,45 (0,00–4,60)	0,42 (0,00–5,35)	0,883
FGFR3	0,77 (0,20–1,15)	0,64 (0,18–1,58)	0,857
Cyclin D3	57,99 (45,20–72,74)	61,96 (44,53–72,22)	0,881

Таблица 9
Корреляции уровней экспрессии
Table 9
Correlations of expression levels

Пара маркеров	ρ Спирмена	p
PRAME – FGFR3	0,362	0,010
PRAME – Cyclin D3	–0,162	0,261
FGFR3 – Cyclin D3	0,183	0,204

Выявлена умеренная положительная корреляция PRAME и FGFR3 ($\rho=0,362$; $p=0,010$); корреляции PRAME – Cyclin D3 и FGFR3 – Cyclin D3 статистически незначимы. Характеристика взаимосвязей между количественными уровнями экспрессии PRAME, FGFR3 и Cyclin D3 представлены в табл. 9.

Матрица корреляций позволяет наглядно сопоставить характеристику и статистическую значимость связей между уровнями экспрессии исследованных генов (рис. 5).

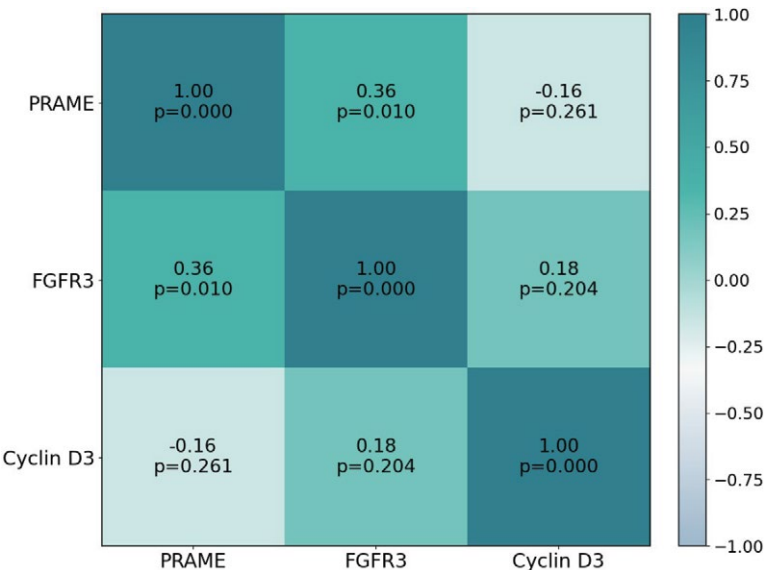


Рис. 5. Корреляции уровней экспрессии PRAME, FGFR3 и Cyclin D3
Fig. 5. Correlations between the expression levels of PRAME, FGFR3, and Cyclin D3

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Основной результат исследования – независимая ассоциация количественной экспрессии FGFR3 с 2-летней ОБ и БСВ. В отличие от бинарного качественного определения экспрессии, практически неинформативного при положительности у 96% пациентов, количественная оценка разделяла пациентов по риску. Это наблюдение может быть объяснено регуляторной клеточной функцией FGFR3: он активирует MAPK/ERK- и PI3K/AKT-сигнальные каскады, а при t(4;14) его дерегуляция входит в комплекс первичных молекулярных событий. Вместе с тем FGFR3 не является эквивалентом t(4;14): часть опухолей с транслокацией не экспрессирует FGFR3, а уровень транскрипта может зависеть от дополнительных регуляторных механизмов [3, 12].

Дискриминационная способность порога FGFR3 была ограниченной (AUC 0,605). Следовательно, показатель не должен интерпретироваться как самостоятельный клинический тест. Более обоснованным является его включение в интегрированную модель вместе с R2-ISS, нарушениями 1q/del(17p), глубиной ответа и минимальной остаточной болезнью. Для подтверждения прогностической ценности этого подхода необходимы сравнение C-index моделей, проведение калибровки и дополнительная валидация на более широком числе наблюдений.

Выявленная независимая связь высокой количественной экспрессии FGFR3 с неблагоприятными показателями общей и бессобытийной выживаемости позволяет рассматривать данный маркер не только как компонент стратификации риска, но и как потенциальную молекулярную мишень у отдельных цитогенетических подтипов множественной миеломы, прежде всего ассоциированных с t(4;14) и активацией FGFR3-зависимого сигнального пути. Вместе с тем клиническая значимость данного подхода требует дальнейшего изучения и подтверждения в крупных проспективных исследованиях.

В подгруппе пациентов с плазмочитомой или мягкотканым компонентом статистически значимых различий по экспрессии исследованных ПТГ, FGFR3 и циклинов D не выявлено. Отсутствие различий не исключает связи молекулярного профиля с экстрамедуллярным фенотипом, поскольку подгруппа была малочисленной, а плазмочитомы и мягкотканый компонент анализировались совместно без разграничения параскелетных и истинных экстрамедуллярных очагов. Кроме того, экспрессию генов определяли в костном мозге, тогда как молекулярные характеристики экстрамедуллярного очага вследствие пространственной клональной неоднородности могут отличаться.

PRAME выявлен у 54% пациентов, что сопоставимо с российскими исследованиями, где экспрессия наблюдалась примерно у половины или более пациентов с ММ [6, 7]. В настоящей когорте PRAME не был связан с ОБ, БСВ или ответом. Отсутствие статистической связи не исключает биологической роли маркера. Экспериментальная работа показала, что PRAME усиливает пролиферацию миеломных клеток через CTMP/Akt/p21/CCND3 и может модифицировать чувствительность к бортезомибу [9]. Несоответствие лабораторных и клинических данных может быть связано с размером выборки, гетерогенностью схем, отсутствием стандартизованного порога и анализом одного временного среза.

Экспрессия Cyclin D1–D3 была универсальной, поэтому качественное сравнение невозможно. Обратная связь количественного Cyclin D3 с риском смерти требует осторожной интерпретации. Циклины D не являются взаимозаменяемыми



маркерами: их профиль связан с различными молекулярными подтипами ММ, а экспрессия может отражать как пролиферацию, так и особенности дифференцировки клона [10, 11]. Очевидная связь *Cyclin D3* с ОБ и менее явная для БСВ может быть следствием влияния дополнительных факторов, в том числе различий в методах лечения.

Редкие РТГ NY-ESO1, MAGE-A3 и MAGE-A6 выявлялись у 6–10% пациентов. При таком малом числе положительных случаев в данной выборке пациентов невозможно объективно оценить их независимое прогностическое значение. Перспектива применения оценки экспрессии этих генов возможна при формировании комбинированной панели, при оценке динамики экспрессии на фоне терапии, а также при комплексной разработке антиген-специфических терапевтических подходов, а не при использовании каждого маркера индивидуально [5, 8].

Ассоциация почечной недостаточности с *gain/amp(1q21)* и *del(13q)* представляет дополнительный результат исследования. С учетом малого числа пациентов с полным FISH-профилем эти связи не следует трактовать как причинные. Они могут отражать обогащение группы с почечным поражением биологически более агрессивными клонами и требуют проверки в выборках с унифицированной оценкой функции почек и более широким применением полной панели FISH. Дальнейшие наблюдения большего числа пациентов позволят получить необходимое подтверждение этих результатов.

Несомненным преимуществом данного исследования является анализ клинического материала до начала терапии, одновременное исследование нескольких РТГ и регуляторов клеточного цикла, сопоставление с цитогенетическим профилем, использование временных конечных точек и количественной экспрессии. Следующий этап должен включать проспективную когорту, унифицированную ПЦР-нормализацию, обязательную FISH/NGS-характеристику и МОБ-мониторинг с чувствительностью не ниже 10^{-5} .

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с впервые диагностированной ММ количественная экспрессия *FGFR3* была независимо связана с 2-летней ОБ и БСВ и ассоциировалась с цитогенетикой высокой группы риска. *PRAME* экспрессировался у 54% пациентов, но в данной выборке не имел самостоятельного прогностического значения. Высокая экспрессия *Cyclin D3* была ассоциирована с меньшим риском смерти, однако данный результат требует независимого подтверждения. Почечная недостаточность сопровождалась более высокой частотой *gain/amp(1q21)* и *del(13q)*. Количественная оценка экспрессии *FGFR3* и раково-тестискулярных генов может дополнять существующую систему молекулярной стратификации риска у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой. Высокая экспрессия *FGFR3* представляет интерес как потенциальная молекулярная мишень при отдельных цитогенетических вариантах заболевания, однако клиническая значимость данного подхода требует дальнейшего подтверждения в крупных проспективных исследованиях.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2024;99(9):1802–1824. doi: 10.1002/ajh.27422
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538–e548. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5
3. D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ, et al. Second revision of the International Staging System (R2-ISS) for overall survival in multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2022;40(29):3406–3418. doi: 10.1200/JCO.21.02614
4. Skerget S, Penaherrera D, Chari A, et al. Comprehensive molecular profiling of multiple myeloma identifies refined copy number and expression subtypes. *Nat Genet.* 2024;56(9):1878–1889. doi: 10.1038/s41588-024-01853-0
5. Van der Bruggen P, Traversari C, Chomez P, et al. A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science.* 1991;254(5038):1643–1647. doi: 10.1126/science.1840703
6. Gaponova TV, Mendeleeva LP, Misurin AV, Varlamova EV, Savchenko VG. PRAME, WT1 and XIAP tumor-associated genes expression in multiple myeloma patients. *Oncohematology.* 2009;(2):52–57. doi: 10.17650/1818-8346-2009-0-2-52-57
7. Solodovnik A.A., Mkrtchyan A.S., Misyurin V.A., et al. Expression of cancer-testis genes PRAME, NY-ESO1, GAGE1, MAGE A3, MAGE A6, MAGE A12, SSX1, SLLP1, PASD1 in patients with multiple myeloma, their impact on overall survival and the rate of relapse occurrence. *Advances in Molecular Oncology.* 2018;5(2):62–70. doi: 10.17650/2313-805X-2018-5-2-62-70. (in Russian)
8. Atanackovic D, Arfsten J, Cao Y, et al. Cancer-testis antigens are commonly expressed in multiple myeloma and induce systemic immunity following allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 2007;109(3):1103–1112. doi: 10.1182/blood-2006-04-014480
9. Sun K, Yang L, Wang F, Liu Y, et al. PRAME promotes proliferation of multiple myeloma cells through CTMP/Akt/p21/CCND3 axis by ubiquitinating CTMP and p21. *Heliyon.* 2024;10(13):e34094. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e34094
10. Bergsagel PL, Kuehl WM, Zhan F, Sawyer J, Barlogie B, Shaughnessy J Jr. Cyclin D dysregulation: an early and unifying pathogenic event in multiple myeloma. *Blood.* 2005;106(1):296–303. doi: 10.1182/blood-2005-01-0034
11. Cardona-Benavides IJ, Cristobal-Vargas S, De Ramón C, et al. Exploring the role of cyclin D1 in the pathogenesis of multiple myeloma beyond cell cycle regulation. *Mol Oncol.* 2025;19(11):3175–3192. doi: 10.1002/1878-0261.70085
12. Chesi M, Nardini E, Brents LA, et al. Frequent translocation t(4;14)(p16.3;q32.3) in multiple myeloma is associated with increased expression and activating mutations of fibroblast growth factor receptor 3. *Nat Genet.* 1997;16(3):260–264. doi: 10.1038/ng0797-260
13. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016;17(8):e328–e346. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6
14. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines. Multiple myeloma. ID 144_2. 2024. Available at: cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/144_2 (accessed 08.07.2026).



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.12.3.001>
УДК 616-006.448-036:575.224.234



Козич Ж.М.¹, Климкович Н.Н.²✉, Руденкова Т.В.², Красько О.В.³, Пугачева Ж.Н.¹,
Костюк С.А.², Близин Д.А.¹, Былицкая О.С.¹

¹ Республиканский научно-практический центр радиационной медицины
и экологии человека, Гомель, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

³ Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук
Беларуси, Минск, Беларусь

Прогностическая значимость молекулярных изменений в генах клеточного цикла при множественной миеломе

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Козич Ж.М. – замысел и дизайн исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи для опубликования; Климкович Н.Н. – дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, критический пересмотр и окончательное одобрение варианта статьи для опубликования; Руденкова Т.В. – анализ и интерпретация данных, подготовка статьи для опубликования; Костюк С.А. – интерпретация данных, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования; Красько О.В. – статистический анализ данных, критический пересмотр и окончательное одобрение варианта статьи для опубликования; Пугачева Ж.Н. – сбор, анализ и интерпретация данных; Близин Д.А. – сбор и анализ данных, подготовка статьи для опубликования; Былицкая О.С. – сбор и анализ данных.

Подана: 01.06.2026

Принята: 13.07.2026

Контакты: det.hematology@mail.ru

Резюме

Введение. Учитывая гетерогенность множественной миеломы (ММ), продолжает-ся поиск прогностических критериев прогрессирования заболевания. В этой связи интерес представляет исследование молекулярных изменений в генах сигнального MAPK-пути контроля и регуляции клеточного цикла – KRAS, NRAS, BRAF, а также в генах ATM и DIS.

Цель. Оценить возможность использования молекулярных нарушений в генах клеточного цикла в качестве предикторов развития прогрессирования ММ.

Материалы и методы. В анализ включены данные 102 пациентов с впервые выявленной ММ, проходивших лечение в ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ» с 2018 г. по 2023 г. Время наблюдения составило 60 месяцев. Определение мутаций генов KRAS, NRAS, BRAF, полиморфизмов генов ATM и DIS3 проводили методом ПЦР в режиме реального времени. Многофакторный анализ выживаемости без прогрессирования проводили на основании регрессии Кокса. Проверка предположения о пропорциональности рисков выполнена по критерию пропорциональных рисков Шонфельда.

Результаты. В нашем исследовании с высокой частотой обнаруживались мутации в генах NRAS 39,2 (95% ДИ 29,8; 49,4)%, KRAS 68,6 (95% ДИ 58,6; 77,2)% и полиморфизмы в гене ATM 83,3 (95% ДИ (74,4; 89,7)%). Наиболее низкую выживаемость без прогрессирования (БПВ) имели пациенты с мутациями в генах KRAS, NRAS и их сочетанием по отношению к пациентам без аналогичных изменений ($p < 0,001$). Улучшение БПВ обнаружено при сочетании мутаций в генах NRAS и/или KRAS с полиморфизмами

в генах ATM и DIS3 ($p=0,021$). На основе определения наиболее значимых однонуклеотидных замен в генах KRAS, NRAS, ATM и DIS3 разработана прогностическая модель прогрессирования ММ.

Заключение. Показатель БПВ у пациентов с ММ с изменениями в генах NRAS, KRAS в изучаемых локусах значимо ниже, чем при их отсутствии. Однако при наличии сочетания с полиморфизмами в генах ATM и DIS3 течение заболевания приобретает более благоприятный характер с низким темпом прогрессирования и увеличением БПВ. Разработана прогностическая модель прогрессирования ММ на основе определения наиболее значимых однонуклеотидных замен в генах KRAS, NRAS, ATM и DIS3. Модель позволяет определять ожидаемую вероятность прогрессирования ММ во временной период от 1 года до 5 лет, что позволяет обосновать коррекцию лечения уже в первую линию терапии.

Ключевые слова: множественная миелома, выживаемость без прогрессирования, мутации генов, генетический полиморфизм, прогностическая модель

Kozich Zh.¹, Klimkovich N.²✉, Rudenkova T.², Krasko O.³, Pugacheva J.¹, Kostyuk S.², Blizin D.¹, Bylitskaya O.¹

¹ The Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

³ United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Prognostic Significance of Molecular Alterations in Cell Cycle Genes in Multiple Myeloma

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Kozich Zh. – the idea and design of research, collection, analysis and interpretation of data, preparation of the article for publication; Klimkovich N. – research design, analysis and interpretation of data, critical review and final approval of the version of the article for publication; Rudenkova T. – analysis and interpretation of data, preparation of the article for publication; Kostyuk S. – interpretation of data, final approval of the article version for publication; Krasko O. – statistical analysis of data, critical revision and final approval of the article version for publication; Pugacheva J. – collection, analysis and interpretation of data; Blizin D. – collection and analysis of data, preparation of the article for publication; Bylitskaya O. – data collection and analysis.

Submitted: 01.06.2026

Accepted: 13.07.2026

Contacts: det.hematology@mail.ru

Abstract

Introduction. Given the heterogeneity of multiple myeloma (MM), the search for prognostic criteria for disease progression continues. In this regard, studying molecular alterations in genes involved in the MAPK signaling pathway that controls and regulates the cell cycle – KRAS, NRAS, BRAF – as well as in the ATM and DIS genes, is of interest.

Purpose. To evaluate the feasibility of using molecular alterations in cell cycle genes as predictors of MM relapse.

Materials and methods. We analyzed data from 102 patients with newly diagnosed MM who were treated at the RRCRM&HE from 2018 to 2023. The observation period was



60 months. Real-time PCR was used to determine mutations of the KRAS, NRAS, BRAF genes, and polymorphisms of the ATM and DIS3 genes. Multivariate analysis of progression-free survival (PFS) was performed using Cox regression. The assumption of proportionality of risks was tested using the Schoenfeld proportional hazards test.

Results. In our study, mutations in the NRAS genes were detected with a high frequency 39.2 (95% CI 29.8; 49.4)%, KRAS 68.6 (95% CI 58.6; 77.2)% and polymorphisms in the ATM gene 83.3% (95% CI (74.4; 89.7)). Patients with mutations in the KRAS, NRAS and a combination of these genes had the lowest PFS compared to patients without similar changes ($p < 0.001$). Improved PFS was observed with a combination of mutations in the NRAS/ KRAS genes with polymorphisms in the ATM and DIS3 genes ($p = 0.021$). Based on the obtained data, a prognostic model of MM progression was developed based on the determination of the most significant single-nucleotide substitutions in the KRAS, NRAS, ATM and DIS3 genes.

Conclusion. PFS rate in patients with MM with detected changes in the NRAS and KRAS genes in the studied loci is significantly lower than in their absence. However, in the presence of a combination of mutations in the KRAS/NRAS genes with polymorphisms in the ATM and DIS3 genes, the course of the disease becomes more favorable with a low pace of progression and an increase in PFS. A prognostic model for the progression of MM was developed based on the identification of the most significant single-nucleotide substitutions in the KRAS, NRAS, ATM and DIS3 genes. The model allows determining of the expected probability of MM progression over a time period of 1 to 5 years, which can facilitate treatment adjustments already in the first line of therapy.

Keywords: multiple myeloma, progression-free survival, gene mutations, genetic polymorphism, prognostic model

■ ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) – это злокачественная плазмоклеточная опухоль, характеризующаяся бесконтрольной пролиферацией аномальных плазматических клеток в костном мозге. Несмотря на достигнутые успехи в лечении ММ, выживаемость пациентов с этим заболеванием варьирует от нескольких месяцев до 20 лет в зависимости от индивидуального профиля риска пациента [1].

С целью оценки предикторов прогрессирования ММ в последние десятилетия разработано большое количество международных прогностических систем, основанных на выявлении различных маркеров, включая цитогенетические. К наиболее значимым стратификационным системам, которые используют для прогнозирования течения и прогрессирования заболевания, относят систему стадирования Дьюри – Салмона, пересмотренную систему ISS, R-ISS и дополненную R2-ISS. Согласно данным стратификационных систем, к основным прогностическим маркерам относятся тип секреции аномального иммуноглобулина, наличие моноклонального белка, уровень свободных легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке крови и/или моче, концентрация $\beta 2$ -микроглобулина, уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), обнаружение цитогенетических аномалий высокого риска $del(17p)$, $t(4;14)$, $t(14;16)$ по данным флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) [2].

Однако все эти модели в совершенстве не могут прогнозировать процесс дальнейшего развития заболевания. В некоторых случаях при абсолютно схожих ситуациях течение заболевания отличается, при этом у одних пациентов наступает быстрая прогрессия, а у других продолжительность жизни увеличивается до 15–20 лет без прогрессирования. Поэтому поиск факторов, влияющих на возможность увеличения выживаемости без прогрессирования заболевания, является одной из целей лечения ММ.

Прогнозирование течения заболевания на этапе инициального проявления необходимо для распределения пациентов по группам риска, выбора терапии, а также с целью определения альтернативных вариантов лечения.

Поскольку ММ отличается высокой генетической гетерогенностью, есть вероятность обнаружения специфических молекулярно-генетических изменений, определяющих агрессивность течения заболевания. С появлением новых методов диагностики, таких как ПЦР в режиме реального времени и NGS (секвенирования нового поколения), стало возможным на первичном этапе диагностики выявлять различные геномные нарушения, которые в последующем могут стать мишенями для целенаправленной терапии. Так, благодаря применению секвенирования следующего поколения (NGS) в последние два десятилетия при ММ выявлены повторяющиеся генные мутации, имеющие прогностическое значение [3, 4]. Профиль генетических изменений, имеющих вероятную ассоциацию с прогрессированием заболевания, включает однонуклеотидные замены в генах MAPK сигнального пути (mitogen activated protein kinase – митоген-активируемой протеинкиназы), таких как KRAS, NRAS и BRAF, а также в генах контроля и регуляции клеточного цикла – ATM, DIS. Однако данные о диагностической и прогностической значимости изменений в генах KRAS, NRAS и BRAF у пациентов с ММ немногочисленны и противоречивы. В ходе некоторых исследований было показано, что пациенты с однонуклеотидными заменами в гене KRAS, но без изменений в гене NRAS имели более высокую опухолевую нагрузку в костном мозге и снижение выживаемости. В других исследованиях демонстрируется, что у пациентов с однонуклеотидными заменами в гене NRAS, но без изменений в гене KRAS клинические показатели и прогноз были хуже [5–7].

В настоящее время появились данные о значимости полиморфизмов в генах ATM и DIS3. Наличие генетических полиморфизмов в гене ATM способствует репарации ДНК и активирует контрольные точки для подавления аномальных перестроек Ig и рецепторов Т-клеток [8]. Обнаружение полиморфизмов в гене DIS3 свидетельствует о его возможной роли в механизмах трансформации и прогрессирования ММ [9].

Таким образом, результаты изучения молекулярно-генетического профиля при ММ зачастую неоднозначны, что делает актуальным дальнейшее исследование и поиск надежных молекулярно-генетических маркеров, которые можно будет использовать для диагностики, прогнозирования клинического течения и исхода заболевания.

Построение модели прогнозирования прогрессирования заболевания в течение заданного временного промежутка может помочь врачам выявлять пациентов с ММ с высоким риском прогрессирования для коррекции лечения. Благодаря этому появится возможность снижения риска раннего прогрессирования заболевания, что будет способствовать улучшению результатов лечения.



В настоящее время в Беларуси не существует общепринятых согласованных подходов, адаптированных к риску, для лечения ММ на основе геномной информации. Следовательно, существует острая необходимость в обработке данных молекулярно-генетической информации для точного прогнозирования выживаемости пациентов с ММ и другими плазмоклеточными новообразованиями. Полученные данные на основе геномных и эпигенетических изменений позволят сделать рациональный выбор специфического лечения, тем самым повысить качество жизни и улучшить общую и беспрогрессивную выживаемость.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить возможность использования молекулярных нарушений в генах клеточного цикла в качестве предикторов прогрессирования ММ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследования была сформирована группа из 102 пациентов с впервые диагностированной ММ, наблюдавшихся в ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ» (Гомель). Основными критериями включения пациентов в основную группу исследования являлись возраст пациентов и диагноз С90.0. Медиана возраста составила 64,5 года, время наблюдения – 60 месяцев. Диагноз ММ установлен согласно критериям IMWG, 2014 г. [10]. Условием исключения из исследования послужило наличие у пациентов сахарного диабета и патологии сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации. Эпидемиологическая характеристика пациентов и иммунохимический вариант ММ представлены в табл. 1.

Выделение ДНК из костного мозга проводили с использованием коммерческого набора реагентов «АртСпин Экспетр» («АртБиоТех», Республика Беларусь). Для определения концентрации и степени чистоты выделенной ДНК проводили спектрофотометрические исследования (NanoDrop 1000, Thermo Fisher Scientific), при этом определяли отношение поглощения на длинах волн 260 и 280 нм (A260/280).

Таблица 1

Эпидемиологическая характеристика пациентов и иммунохимический вариант ММ (n=102)

Table 1

Epidemiological characteristics of patients and immunochemical variant of MM (n=102)

Параметры	Результаты, n (%)
Возраст, лет	64,5 (57,0...70,0)
Пол (м/ж)	44/58 43,1%/56,9%
Иммунохимический вариант ММ	
IgG	55 (53,9%)
IgA	20 (19,6%)
IgM	2 (2%)
Легкие цепи иммуноглобулинов	21 (20,6%)
Несекретирующая форма	3 (2,9%)
Сочетание двух видов моноклонального Ig	1 (1%)
Стадия по ISS	
I	2 (2%)
II	80 (78,4%)
III	20 (19,6%)
Наличие прогрессии в течение периода наблюдения	65/63,7%

Для определения мутаций генов KRAS, NRAS, BRAF, полиморфизмов генов ATM и DIS3 использовали ПЦР в режиме реального времени.

Многофакторный анализ выживаемости без прогрессирования проводили на основании регрессии Кокса. Проверка предположения о пропорциональности рисков выполнена по критерию пропорциональных рисков Шонфельда. Рассчитывались отношения рисков и 95% доверительные интервалы. Полученные результаты прошли внутреннюю валидацию методом бутстрапинга [16]. Рассчитаны следующие параметры производительности модели: Dху-статистика (Somers' D); D – статистика (индекс дискриминации); индекс ненадежности U между калиброванной моделью и исходной; калибровочный уклон (S) использовался для оценки степени согласия между наблюдаемыми и прогнозируемыми рисками развития неблагоприятного исхода. По полученным результатам построена номограмма. В качестве критического значения уровня значимости принимали $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее исследование включены 102 пациента, из которых высокодозная химиотерапия с последующей ауто-ТГСК выполнена у 38 человек, остальные 64 пациента не являлись кандидатами или отказались от проведения этого вида лечения. Курсы химиотерапии, использованные в качестве первой линии терапии, включали ингибиторы протеасом: VCD, PAD для кандидатов на BXT и VMP или VD для некандидатов. В ранее проведенных нами исследованиях не установлено влияния возраста и назначенных схем лечения на исход заболевания у пациентов [12]. Прогрессия заболевания в течение всего периода наблюдения (60 мес.) развилась у 65 пациентов (63,7%) со временным промежутком от момента инициальной диагностики 18 месяцев (от 0,2 до 63 мес.). На момент постановки диагноза большинство пациентов с прогрессированием (73,8%) имели 2-ю стадию по ISS, остальные 26,2% пациентов – 3-ю стадию.

По результатам молекулярно-биологического анализа установлено, что все пациенты с ММ при инициальной диагностике имели разного рода мутации NRAS, KRAS, BRAF, полиморфизмы генов ATM, DIS3 или их сочетание. Обнаруженные мутантные геноварианты имели вариабельность, изменения в одном гене затрагивали несколько локусов. В результате анализа частоты полиморфизмов в гене ATM установлен высокий уровень распространенности этого молекулярно-генетического нарушения среди пациентов с ММ – 83,3% (95% ДИ (74,4; 89,7)). Также в нашем исследовании с высокой частотой обнаруживались мутации в генах NRAS 39,2 (95% ДИ 29,8; 49,4)% и KRAS 68,6 (95% ДИ 58,6; 77,2)%, что согласуется с литературными данными, в соответствии с которыми мутации, затрагивающие сигнальный путь RAS, встречаются почти в 50% случаев ММ [11]. При этом мутации NRAS заметно чаще встречаются у пациентов с более простым геномным профилем (например, у пациентов с гипердиплоидией и транслокацией CCND1) [11]. Распространенность полиморфизма гена DIS3 составила 12,7% (95% ДИ (0,07; 21,1)%, а мутации BRAF – 22,5% (95% ДИ (15,1; 32,1)%). Изучение различных видов генетических изменений с учетом локализации в определенном локусе позволило установить, что частоту встречаемости, пригодную для анализа, имели определенные мутации:

- в гене KRAS: rs121913530 (34G>C/T), и/или rs121913529 (35G>T/C), и/или rs112445441 (38G>A);



- в гене NRAS: rs121913254 (181C>A) и/или rs11554290 (182A>T/G);
- в гене ATM: rs189037 (-111G>A), и/или rs228590 (49238C>T), и/или rs1801516 (5557G>A);
- в гене DIS3: rs1160840972 (1490A>G), и/или rs2138206374 (1463C>T), и/или rs2138153318 (2338T>C).

Иные варианты генотипа встречались в единичных случаях (у трех пациентов).

При анализе выживаемости без прогрессирования пациентов с ММ обнаружены значимые отличия в зависимости от наличия мутаций и полиморфизмов в изучаемых генах (табл. 2). Так, наличие мутации NRAS ассоциировано со значимо более низким показателем выживаемости без прогрессирования в сравнении с отсутствием данной мутации, $p < 0,001$ (рис. 1А). У пациентов, имеющих мутации KRAS, выживаемость без прогрессирования также была значимо ниже в сравнении с группой пациентов без данной мутации, $p < 0,001$ (рис. 1).

Наличие полиморфизмов в гене ATM у пациентов с ММ имело ассоциацию с более высоким показателем выживаемости без прогрессирования ($p < 0,001$), рис. 1С. Значимость влияния полиморфизмов в гене DIS3 на выживаемость без прогрессирования была на уровне тенденции ($p = 0,063$), табл. 2. Ассоциации мутации BRAF с показателем выживаемости без прогрессирования в нашем исследовании не обнаружено ($p = 0,351$), табл. 2. Возможно, это обусловлено тем, что мутация BRAF встречалась в небольшой группе пациентов. Наши результаты согласуются с данными N. Li, et al., 2023, где также не было выявлено влияния мутации BRAF на выживаемость [13]. Хотя в другом исследовании Cheung CHY, et al., 2018, показано, что мутация BRAF V600E была связана с гиперкальциемией и более низкой выживаемостью, но только у молодых пациентов [14].

Таблица 2

Показатели беспрогрессивной выживаемости в зависимости от наиболее значимых генетических аномалий с учетом локуса изменений

Table 2

Progression-free survival rates depending on the most significant genetic abnormalities, taking into account the locus of changes

Генетическая локализация изменений	n	Показатель выживаемости без прогрессирования			p-value
		1-летняя, %	3-летняя, %	5-летняя, %	
NRAS					<0,001
– наличие	40	77,5 (65,6–91,6)	37,5 (25,1–55,9)	16,2 (7,9–33,4)	
– отсутствие	62	86,3 (77,9–95,6)	68,9 (57,6–82,5)	38 (26–55,6)	
KRAS					<0,001
– наличие	70	79,6 (70,6–89,8)	43,6 (33,2–57,2)	18,3 (10,9–30,8)	
– отсутствие	32	90,1 (80–100)	85,8 (73,7–99,9)	58,8 (40,5–85,5)	
BRAF					0,351
– наличие	23	82,6 (68,5–99,6)	51 (33,9–76,7)	23,8 (10,6–53,3)	
– отсутствие	79	82,9 (74,9–91,8)	57 (46,6–69,8)	30,5 (20,9–44,5)	
ATM					<0,001
– наличие	85	86,7 (79,7–94,4)	62,1 (52,2–73,9)	32,8 (23,2–46,3)	
– отсутствие	17	62,2 (42,2–91,7)	20,7 (7,6–56,5)	6,9 (1–45,7)	
DIS3					0,063
– наличие	13	100 (100–100)	83,3 (64,7–100)	55,6 (32,8–94,1)	
– отсутствие	89	80,4 (72,5–89,2)	51,8 (42–63,9)	24,5 (16–37,4)	

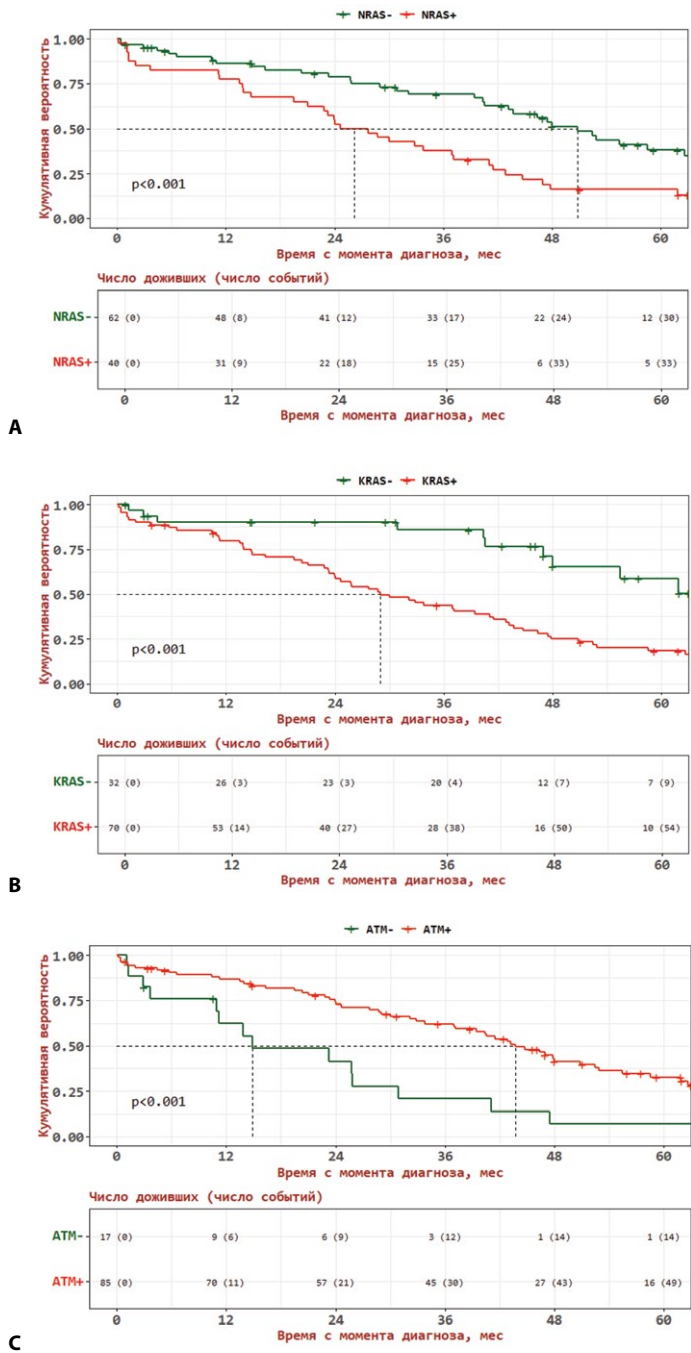


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования у пациентов в зависимости от наличия мутаций:
А – в гене NRAS; В – в гене KRAS; С – в гене ATM

Fig. 1. Progression-free survival in patients depending on the presence of mutations: A – in the NRAS gene; B – in the KRAS gene; C – in the ATM gene



Анализ сочетаний изучаемых мутаций и генетических полиморфизмов у пациентов с ММ показал, что среди имеющихся комбинаций наиболее часто встречались генетические изменения KRAS+ATM (23,5%), а также KRAS+NRAS+ATM (21,6%), рис. 2. Примерно с равной частотой обнаружены сочетания изменений в генах NRAS+KRAS (6,9%), NRAS+ATM (5,9%), DIS3+KRAS+ATM и DIS3+NRAS+KRAS+ATM (по 4,9%). Минимальную частоту встречаемости имело сочетание полиморфизмов в генах DIS3+ATM (2,9%), рис. 2.

Однако при наличии у пациента сочетания мутаций KRAS и/или NRAS и полиморфизмов в генах ATM и/или DIS3 БПВ становилась значимо лучше ($p=0,021$), рис. 3. Так, показатель пятилетней выживаемости без прогрессирования у пациентов с ММ и мутациями в генах KRAS и/или NRAS при отсутствии генетических изменений ATM и/или DIS3 составляет всего $7,9 \pm 7,5\%$. В то время как при сочетании мутаций KRAS и/или NRAS с полиморфизмами в гене ATM показатель БПВ при ММ повышается до $19,3 \pm 5,9\%$, а при сочетании с изменениями в генах ATM и DIS3 – до $50 \pm 15,8\%$, табл. 3.

Возможно, это связано с репаративной активностью продукта гена ATM, который относится к одним из важных репаративных протеинов и запускает последовательный каскад фосфорилирования эффекторных белков (продуктов генов CHEK 1/2, TP53, BRCA1/2), что вызывает остановку клеточного цикла и ведет клетку по пути репарации ДНК или по пути апоптоза [8].

С целью установления прогностического значения для течения заболевания и последующей разработки прогностической модели проведен многофакторный анализ наличия анализируемых замен в генах NRAS, KRAS, ATM и DIS3 у всех пациентов, включенных в исследование (табл. 4).

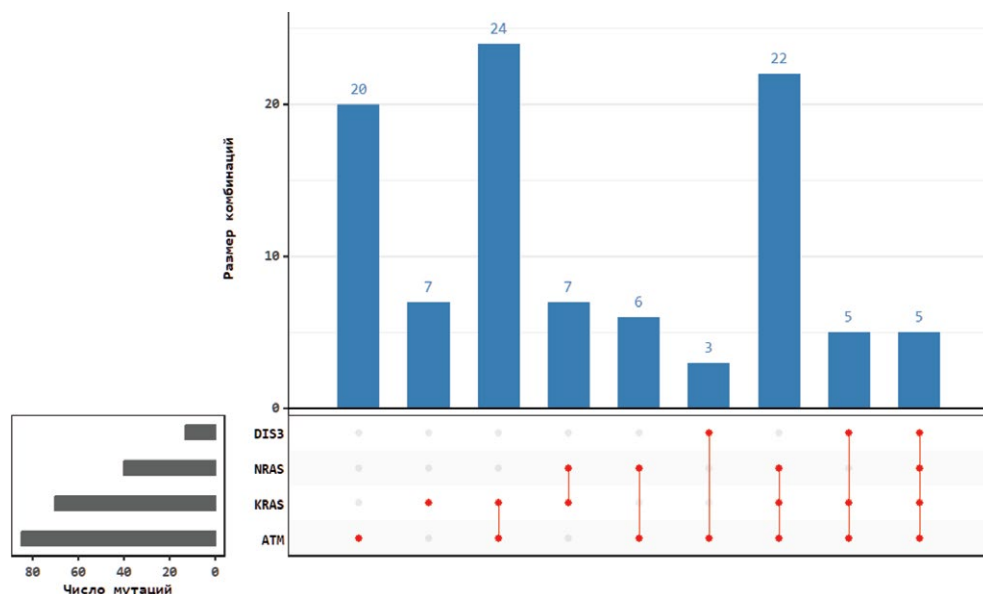


Рис. 2. Диаграмма комбинаций мутаций и полиморфизмов при ММ
Fig. 2. Diagram of combinations of mutations and polymorphisms in MM

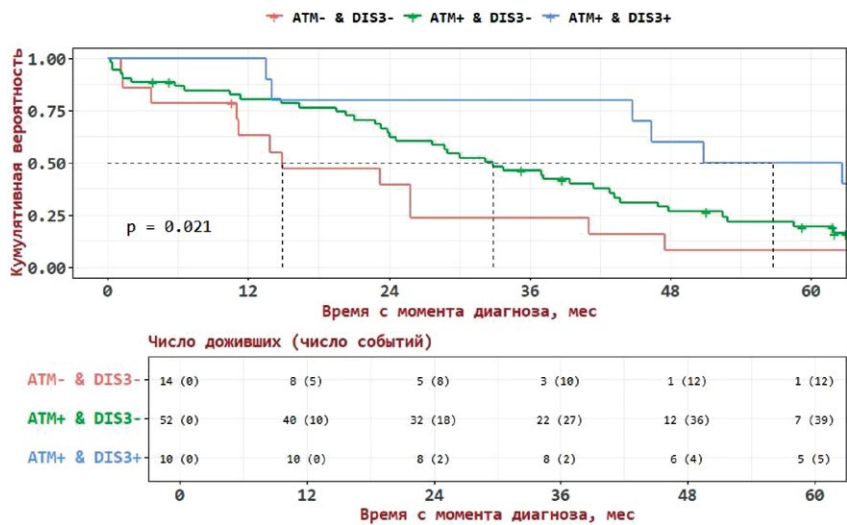


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования пациентов с ММ и мутациями в генах KRAS и NRAS в зависимости от наличия мутаций в генах ATM и DIS3
Fig. 3. Progression-free survival of patients with MM and mutations in the KRAS and NRAS genes depending on the presence of mutations in the ATM and DIS3 genes

Таблица 3
Показатели беспрогрессивной выживаемости пациентов с ММ в зависимости от комбинаций наиболее значимых генетических аномалий с учетом локуса изменений
Table 3
Progression-free survival rates of patients with MM depending on the combinations of the most significant genetic abnormalities, taking into account the locus of changes

Генетическая локализация изменений	Число событий, n	Показатель выживаемости без прогрессирования			p-value
		1-летняя, %	3-летняя, %	5-летняя, %	
KRAS и/или NRAS+ATM-DIS3-	12/14	62,9±13,3	23,6±11,9	7,9±7,5	0,021
KRAS и/или NRAS+ATM+DIS3-	40/52	80,4±5,6	46,2±7,1	19,3±5,9	
KRAS и/или NRAS+ATM+DIS3+	6/10	100±0	80±12,6	50±15,8	

Таблица 4
Многофакторный анализ изменений в генах NRAS, KRAS, ATM и DIS3
Table 4
Multivariate analysis of changes in the NRAS, KRAS, ATM and DIS3 genes

Наличие мутаций	Beta	p-value	HR (95% ДИ HR)
KRAS	1,15	0,001	3,1 (1,6–6,3)
NRAS	0,83	0,002	2,3 (1,4–3,8)
ATM	–0,71	0,026	0,49 (0,26–0,920)
DIS3	–1,02	0,023	0,36 (0,165–0,87)

Как видно из табл. 4, для каждого из указанных генетических изменений коэффициенты в рамках многофакторного регрессионного анализа были статистически значимы, что свидетельствует об их ценности для прогнозирования течения заболевания.



Таблица 5
Параметры производительности модели вероятности прогрессирования ММ в течение 5 лет
Table 5
Performance parameters of the 5-year MM progression probability model

Индексы	Полный набор данных	Обучающая выборка	Тестовая (выборка)	Оптимизм	Скорректированное значение индекса
Dxy	0,415	0,433	0,405	0,028	0,387
D	0,068	0,078	0,062	0,016	0,052
U	-0,004	-0,004	0,005	-0,009	0,005
S	1,00	1,00	0,862	0,138	0,88
gmd	1,01	1,1	0,944	0,154	0,854

При построении модели проверяли пропорциональность рисков, в результате чего модель не показала нарушений пропорциональности. Далее была проведена внутренняя валидация модели, результаты приведены в табл. 5.

Удовлетворительные результаты валидации позволили перейти к построению номограммы (рис. 4). Согласно полученным данным, пациентам ММ в зависимости от наличия мутаций и полиморфизмов в генах можно рассчитать ожидаемую вероятность прогрессирования в течение 5 лет наблюдения.

Исходя из данных номограммы, вероятность более быстрого прогрессирования ММ тем выше, чем большее количество баллов в сумме в зависимости от наличия или отсутствия анализируемых генетических изменений. По результатам нашего исследования в группе пациентов с ММ прогрессирование заболевания в течение первого года наблюдения произошло у 17% пациентов (ожидаемая вероятность прогрессирования 0,17), в течение 3-летнего периода наблюдения – у 44% (ожидаемая вероятность прогрессирования 0,44). Ожидаемая вероятность прогрессирования ММ в течение пяти лет наблюдения в исследуемой популяции составляет 0,71. Согласно номограмме, при сумме баллов от 220 и более риск прогрессирования ММ

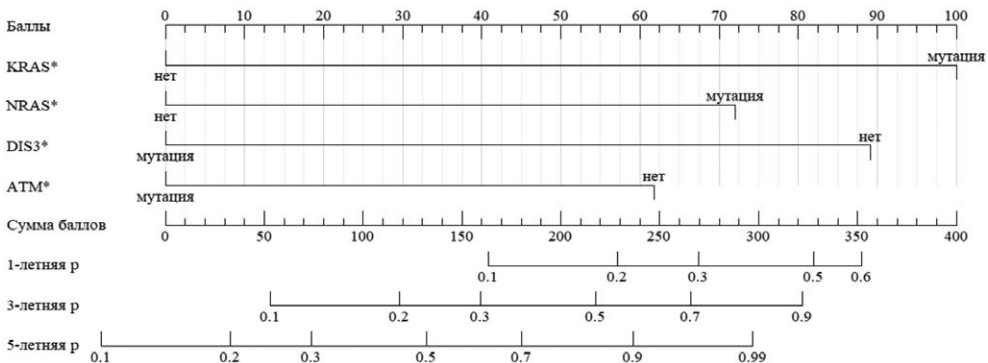


Рис. 4. Номограмма для расчета ожидаемой вероятности прогрессирования ММ
Fig. 4. Nomogram for calculating the expected probability of MM progression

Примечания: KRAS*: rs121913530 (34G>C/T), и/или rs121913529 (35G>T/C), и/или rs112445441 (38G>A); NRAS*: rs121913254 (181C>A) и/или rs11554290 (182A>T/G); ATM*: rs189037 (-111G>A), и/или rs228590 (49238C>T), и/или rs1801516 (5557G>A); DIS3*: rs1160840972 (1490A>G), и/или rs2138206374 (1463C>T), и/или rs2138153318 (2338T>C).

выше среднепопуляционного определяется в течение первого года наблюдения, что дает основание для коррекции терапии – применения курсов с иммуномодулирующими препаратами уже на этапе первой линии лечения. При количестве баллов менее 180 высока вероятность медленного прогрессирования ММ в течение пяти-летнего периода.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее значимыми в отношении БПВ явились изменения в генах NRAS, KRAS и ATM. При этом показатель выживаемости без прогрессирования у пациентов с ММ с обнаруженными изменениями в генах NRAS, KRAS в изучаемых локусах значимо ниже, чем при их отсутствии ($p < 0,001$). Однако при наличии сочетания мутаций в генах KRAS/NRAS с полиморфизмами в генах ATM и/или DIS3 течение заболевания приобретает более благоприятный характер с низким темпом прогрессирования и с увеличением выживаемости без прогрессирования ($p < 0,021$).

Разработана прогностическая модель прогрессирования множественной миеломы на основе определения наиболее значимых однонуклеотидных замен в генах KRAS, NRAS, ATM и DIS3. Модель позволяет определять ожидаемую вероятность прогрессирования ММ во временной период от 1 года до 5 лет, что позволяет обосновать коррекцию лечения уже в первую линию терапии.

Использование метода ПЦР в режиме реального времени дает возможность его широкого применения в клинической практике, обеспечивая прогнозирование клинического исхода, тем самым способствуя индивидуальному подбору терапии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Usmani S.Z., Hoering A., Cavo M., et al. Clinical predictors of long-term survival in newly diagnosed transplant eligible multiple myeloma – an IMWG Research Project. *Blood cancer journal*. 2018;8(12):123.
2. Palumbo A., Avet-Loiseau H., Oliva S., et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *Journal of clinical oncology*. 2015;33(26):2863–2869.
3. Mulligan G., Lichter D.I., Di Bacco A., et al. Mutation of NRAS but not KRAS significantly reduces myeloma sensitivity to single-agent bortezomib therapy. *Blood. The Journal of the American Society of Hematology*. 2014;123(5):632–639.
4. Hervé A.L., Florence M., Philippe M., et al. Molecular heterogeneity of multiple myeloma: pathogenesis, prognosis, and therapeutic implications. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(14):1893–1897.
5. Boyle E.M., et al. The molecular make up of smoldering myeloma highlights the evolutionary pathways leading to multiple myeloma. *Nat Commun*. 2021;12(1):293. doi: 10.1038/s41467-020-20524-2
6. Pasca S., et al. KRAS/NRAS/BRAF mutations as potential targets in multiple myeloma. *Frontiers in oncology*. 2019;9:1137.
7. Subbiah V., et al. Dabrafenib plus trametinib in BRAFV600E-mutated rare cancers: the phase 2 ROAR trial. *Nature medicine*. 2023;29(5):1103–1112.
8. Ram M., Fraser M.R., Vieira dos Santos J., et al. The genetic and molecular drivers of multiple myeloma: current insights, clinical implications, and the path forward. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2024;573–609.
9. Todoerti K., Ronchetti D., Favasuli V., et al. DIS3 mutations in multiple myeloma impact the transcriptional signature and clinical outcome. *Haematologica*. 2021;107(4):921.
10. Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A., et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The lancet oncology*. 2014;15(12):e538–e548.
11. De Leval L., Alizadeh A.A., Bergsagel, et al. Genomic profiling for clinical decision making in lymphoid neoplasms. *Blood. The Journal of the American Society of Hematology*. 2022;140(21):2193–2227.
12. Kozich Zh.M., Martinkov V.N., Pugacheva Zh.N., Klimovich N.N. Multiple myeloma: characteristics of the course and response to therapy in patients of different age groups. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2023;21(5):483–489.
13. Li N., Lin P., Zuo Z., et al. Plasma cell myeloma with RAS/BRAF mutations is frequently associated with a complex karyotype, advanced stage disease, and poorer prognosis. *Cancer medicine*. 2023;12(13):14293–14304.
14. Cheung C.H.Y., Cheng C.K., Lau K.M., et al. Prevalence and clinicopathologic significance of BRAF V600E mutation in Chinese multiple myeloma patients. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2018;18(7):e315–e325.
15. Kozich Zh.M., Rudenkova T.V., Klimovich N.N., et al. The clinical significance of mutations in the NRAS, KRAS, and BRAF genes in patients with multiple myeloma. *Medical and biological problems of human life activity*. 2025;4:65–71.
16. Harrell F.E. Regression modeling strategies: with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis. New York: springer, 2001; 608.



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.12.3.011>



Чуднова Т.С.^{1,2}✉, Мисюрина Е.Н.^{1,2}, Барях Е.А.^{1,2,3}, Толстых Т.Н.^{1,2}, Мингалимов М.А.^{1,2},
Макешова А.Б.^{1,2}, Яцков К.В.¹, Зотина Е.Н.^{1,2}, Иванова Д.Д.^{1,2}, Кочнева О.Л.^{1,2}

¹ Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52, Москва, Россия

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

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Влияние острого лимфобластного лейкоза на длительность персистенции SARS-CoV-2 у пациентов с COVID-19

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: все авторы внесли равный вклад в подготовку статьи.

Подана: 28.04.2026

Принята: 13.07.2026

Контакты: chudnova.t.s@gmail.com

Резюме

Введение. Пациенты с острым лимфобластным лейкозом относятся к группе иммунокомпрометированных пациентов, у которых COVID-19 может сопровождаться длительной персистенцией SARS-CoV-2.

Цель. Оценить длительность персистенции SARS-CoV-2 у пациентов с COVID-19 и ОЛЛ в сравнении с пациентами с COVID-19 без онкогематологической патологии и определить предикторы длительной персистенции коронавируса в этих группах.

Материалы и методы. В ретроспективное одноцентровое исследование включено 120 пациентов с COVID-19, госпитализированных в «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ» г. Москвы в период с февраля 2020 по декабрь 2022 г.: 60 пациентов с ОЛЛ и 60 пациентов без онкогематологической патологии. Контрольная группа формировалась ретроспективно с учетом пола, возраста и года пандемии. Персистирующее течение COVID-19 определяли при выявлении положительного ПЦР-теста на SARS-CoV-2 на 14-й день от момента установления диагноза. Для анализа факторов, ассоциированных с персистенцией вируса, использовали однофакторную и многофакторную логистическую регрессию с поправкой Фирта.

Результаты. Пациенты с ОЛЛ статистически значимо чаще имели персистенцию SARS-CoV-2 более 14 суток по сравнению с пациентами без гемобластоза: 41,7 против 11,7% пациентов соответственно. Медиана времени до элиминации SARS-CoV-2 в группе ОЛЛ составила 11 дней, в группе сравнения – 5 дней ($p < 0,001$). У пациентов с ОЛЛ также чаще отмечались агранулоцитоз, сепсис/бактериемия, грибковые инфекции, потребность в госпитализации в ОРИТ и проведении ИВЛ, а госпитальная летальность составила 25%, тогда как в группе сравнения летальных исходов не было. По данным многофакторного регрессионного анализа в объединенной когорте пациентов (с ОЛЛ и без) независимыми факторами, ассоциированными с длительной персистенцией SARS-CoV-2, были наличие ОЛЛ ($p = 0,003$; ОШ 5,714;

95% ДИ 1,802–18,155) и лихорадка $>39,5^{\circ}\text{C}$ при поступлении ($p=0,010$; ОШ 5,243; 95% ДИ 1,471–18,671). У пациентов с ОЛЛ при многофакторном анализе статистическую значимость сохраняла гипертермия $>39,5^{\circ}\text{C}$ на момент поступления ($p=0,048$; ОШ 9,11; 95% ДИ 1,75–59,263).

Заключение. Пациенты с острым лимфобластным лейкозом представляют собой группу повышенного риска длительной персистенции SARS-CoV-2 при COVID-19. Полученные в настоящем исследовании результаты подчеркивают клиническую значимость раннего выявления пациентов с риском длительной персистенции SARS-CoV-2, поскольку это может влиять на сроки проведения противоопухолевой терапии, риск инфекционных осложнений и тактику ведения пациентов. Дальнейшие исследования необходимы для определения оптимальных подходов к противовирусной терапии у пациентов с ОЛЛ и показаний к модификации противоопухолевого лечения.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, ОЛЛ, COVID-19, SARS-CoV-2, персистенция SARS-CoV-2, коронавирусная инфекция, элиминация SARS-CoV-2

Chudnova T.^{1,2}, Misyurina E.^{1,2}, Baryakh E.^{1,2,3}, Tolstykh T.^{1,2}, Mingalimov M.^{1,2}, Meskeshova A.^{1,2}, Yatskov K.¹, Zotina E.^{1,2}, Ivanova D.^{1,2}, Kochneva O.^{1,2}

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

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

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

The Impact of Acute Lymphoblastic Leukemia on the Duration of SARS-CoV-2 Persistence in Patients with COVID-19

Conflict of interest: nothing to declare.

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

Submitted: 28.04.2026

Accepted: 13.07.2026

Contacts: chudnova.t.s@gmail.com

Abstract

Introduction. Patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) are immunocompromised and may experience prolonged SARS-CoV-2 persistence during COVID-19.

Purpose. To assess the duration of SARS-CoV-2 persistence in patients with COVID-19 and ALL compared with patients with COVID-19 without hematologic malignancy and to identify predictors of prolonged SARS-CoV-2 persistence in these groups.

Materials and methods. This retrospective single-center study included 120 patients with COVID-19 hospitalized at City Clinical Hospital No. 52 (Moscow) between February 2020 and December 2022: 60 patients with ALL and 60 patients without hematologic malignancy. The control group was selected retrospectively with consideration of sex, age, and pandemic year. Prolonged SARS-CoV-2 persistence was defined as a positive PCR test for SARS-CoV-2 on day 14 after diagnosis. Factors associated with viral persistence were analyzed using univariable and multivariable logistic regression with Firth's correction.



Results. Prolonged SARS-CoV-2 persistence lasting more than 14 days was observed significantly more often in patients with ALL than in those without hematologic malignancy (41.7% vs 11.7%). The median time to SARS-CoV-2 clearance was 11 days in the ALL group and 5 days in the comparison group ($p < 0.001$). Patients with ALL also had higher rates of agranulocytosis, sepsis/bacteremia, fungal infections, ICU admission, and mechanical ventilation. In-hospital mortality was 25% in the ALL group, whereas no deaths were observed in the comparison group. In the pooled cohort, multivariable logistic regression identified ALL ($p = 0.003$; OR 5.714; 95% CI 1.802–18.155) and fever $> 39.5^\circ\text{C}$ at admission ($p = 0.010$; OR 5.243; 95% CI 1.471–18.671) as independent factors associated with prolonged SARS-CoV-2 persistence. In patients with ALL, hyperthermia $> 39.5^\circ\text{C}$ at admission remained statistically significant in the multivariable analysis ($p = 0.048$; OR 9.11; 95% CI 1.75–59.263).

Conclusion. Patients with acute lymphoblastic leukemia represent a high-risk group for prolonged SARS-CoV-2 persistence during COVID-19. The findings highlight the clinical importance of early identification of patients at risk for prolonged SARS-CoV-2 persistence, as this may affect the timing of antileukemic therapy, the risk of infectious complications, and overall clinical management. Further studies are needed to determine the optimal antiviral treatment strategies for patients with ALL and the indications for modification of antileukemic therapy.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, ALL, COVID-19, SARS-CoV-2, SARS-CoV-2 persistence, coronavirus infection, SARS-CoV-2 clearance

■ ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значимое снижение заболеваемости коронавирусной инфекцией (COVID-19) по сравнению с первыми годами пандемии, COVID-19 у пациентов с острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ) все еще сохраняет высокую клиническую и научную актуальность. Это обусловлено сохраняющейся циркуляцией коронавируса в популяции и периодическими подъемами заболеваемости, эволюцией SARS-CoV-2 и появлением его новых вариантов, снижающейся со временем эффективностью поствакцинальной защиты от инфекции (особенно в отношении вариантов SARS-CoV-2 штамма Omicron), а также вторичным иммунодефицитом у пациентов с ОЛЛ, возникающим на фоне как самого заболевания, так и проводимой противоопухолевой терапии [1–3].

В ряде исследований было установлено, что пациенты с онкогематологическими заболеваниями, в том числе пациенты с ОЛЛ и острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), более подвержены длительной персистенции вируса / пролонгированному вирусовыделению [4–6]. У пациентов с онкогематологическими заболеваниями часто отмечается более высокая вирусная нагрузка, которая в исследованиях ассоциировалась с неблагоприятными исходами COVID-19 [7]. Также отмечено, что у пациентов с гемобластомами клиренс SARS-CoV-2 в среднем более длительный по сравнению с пациентами с солидными опухолями [6, 8].

Таким образом, актуальность настоящего исследования определяется уязвимостью данной группы пациентов и необходимостью разработки подходов к ведению пациентов с ОЛЛ в условиях сохраняющейся циркуляции SARS-CoV-2 в популяции и изменчивости вируса.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить длительность персистенции SARS-CoV-2 у пациентов с коронавирусной инфекцией и острым лимфобластным лейкозом и у пациентов с коронавирусной инфекцией без онкогематологической патологии; сравнить длительность персистенции вируса у пациентов с ОЛЛ и без гемобластоза, выявить предикторы длительной персистенции SARS-CoV-2 в 2 указанных группах.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 120 пациентов 18–83 лет с диагнозом коронавирусной инфекции, проходивших лечение в «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ» г. Москвы с февраля 2020 по декабрь 2022 г. Исследовательскую группу составили 60 пациентов с ОЛЛ, контрольную группу – 60 пациентов без онкогематологической патологии. Контрольную группу формировали ретроспективно методом частотного сопоставления по возрасту, полу и году пандемии.

Диагноз коронавирусной инфекции устанавливался на основании положительного ПЦР (полимеразная цепная реакция) теста на SARS-CoV-2 мазка из ротоглотки или при обнаружении признаков вирусной пневмонии (очаги «матового стекла») по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК). Степень поражения легких оценивали по доле пораженной ткани: КТ-1 – менее 25%, КТ-2 – 25–50%, КТ-3 – 50–75%, КТ-4 – более 75%. Коморбидность оценивалась при помощи индекса Charlson.

При поступлении всем пациентам выполняли ПЦР-тест на SARS-CoV-2, определение анти-SARS-CoV-2 антител (IgM и IgG), клинический и биохимический анализы крови, включая СРБ, ЛДГ и ферритин, коагулограмму и КТ ОГК. Повторный ПЦР-тест выполнялся на 3-и и 7-е сутки госпитализации; при сохранении положительного результата на 7-е сутки – каждые 3 дня до получения 2 отрицательных результатов. Уровни IgM и IgG повторно определяли на 7-е сутки и при выписке. Положительным считался уровень анти-SARS-CoV-2 IgM >2 ЕД/мл, анти-SARS-CoV-2 IgG >20 ЕД/мл. Лечение COVID-19 проводили согласно актуальным на момент госпитализации временным методическим рекомендациям. Персистирующее течение COVID-19 диагностировали при сохранении положительного ПЦР-теста на 14-й день от момента установления диагноза COVID-19.

Статистический анализ

Статистический анализ выполняли на Python 3.11 с использованием библиотек Pandas, Statsmodels, Sklearn, Lifelines и Matplotlib в среде DataSpell 2023.2.2. Сравнение групп проводили с помощью t-критерия Стьюдента или критерия Манна – Уитни для количественных переменных и критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера для категориальных.

Проведен однофакторный и многофакторный регрессионный анализ с использованием логистической регрессии с поправкой Фирта для малых выборок (Firth's logistic regression).

В многофакторную модель включали клинически значимые переменные, показавшие статистическую значимость в однофакторном анализе. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.



■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 120 пациентов с COVID-19: 60 пациентов с ОЛЛ (30 мужчин и 30 женщин; медиана возраста 42 года, 18–77 лет) и 60 пациентов группы сравнения (34 мужчины и 26 женщин; медиана возраста 53 года, 20–83 года). В группе пациентов с ОЛЛ 35 пациентов поступили с диагнозом Rh-негативный В-ОЛЛ, 10 – Rh-позитивный В-ОЛЛ, 15 – Т-ОЛЛ; на момент госпитализации 28 пациентов находились в ремиссии, у 13 верифицирован рецидив, у 19 диагноз ОЛЛ установлен впервые.

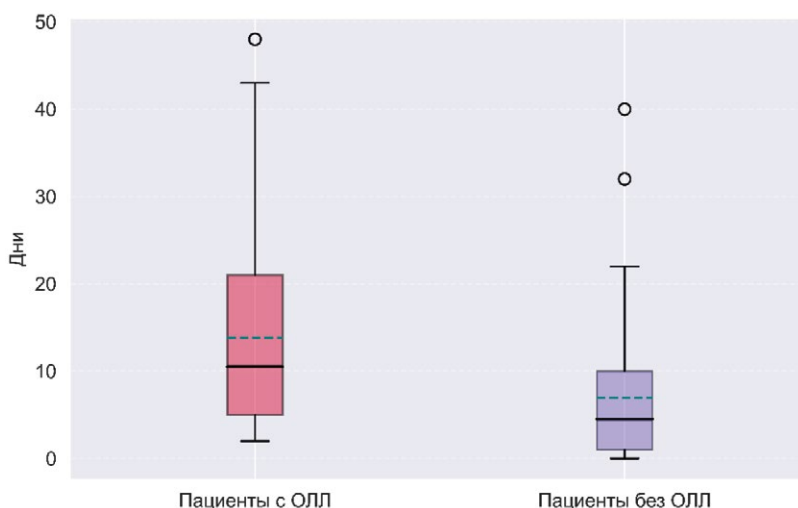
Общие характеристики пациентов при поступлении в стационар и данные по степени тяжести COVID-19, а также результаты сравнительного анализа 2 групп представлены в табл. 1.

Группы были сопоставимы по полу и году пандемии, но различались по возрасту и индексу коморбидности Charlson. Пациенты без ОЛЛ были достоверно старше и имели больше сопутствующих заболеваний, чем пациенты с ОЛЛ. Это обусловлено прежде всего тем, что в госпитализации нуждались, как правило, ослабленные, более уязвимые пациенты, у которых заболевание протекало в более тяжелой форме,

Таблица 1
Общие характеристики пациентов при поступлении в стационар
Table 1
General characteristics of patients upon admission to the hospital

Показатель	ОЛЛ (n=60)	Без ОЛЛ (n=60)	p-value
Мужчины, n (%)	30 (50,0)	34 (56,7)	0,583
Женщины, n (%)	30 (50,0)	26 (43,3)	0,583
Возраст, Me (min–max), лет	42 (18–77)	53 (20–83)	0,004
2020 г., n (%)	25 (41,7)	25 (41,7)	1,000
2021 г., n (%)	15 (25,0)	15 (25,0)	1,000
2022 г., n (%)	20 (33,3)	20 (33,3)	1,000
Индекс коморбидности Charlson, Me (min–max)	2 (2–9)	1 (0–13)	<0,001
Лихорадка >39,0 °С при поступлении, n (%)	15 (25,0)	14 (23,3)	1,000
Степень тяжести КТ			0,117
КТ-0, n (%)	15 (25,0)	12 (20,0)	
КТ-1, n (%)	13 (21,7)	17 (28,3)	
КТ-2, n (%)	13 (21,7)	19 (31,7)	
КТ-3, n (%)	9 (15,0)	10 (16,7)	
КТ-4, n (%)	10 (16,7)	2 (3,3)	
Степень дыхательной недостаточности			<0,001
ДН 0, n (%)	38 (63,3)	39 (65,0)	
ДН 1, n (%)	5 (8,3)	14 (23,3)	
ДН 2, n (%)	3 (5,0)	7 (11,7)	
ДН 3, n (%)	14 (23,3)	0 (0,0)	
СРБ, Me (min–max), мг/л	119 (1–442)	25 (0,3–219)	<0,001
ЛДГ, Me (min–max), Ед/л	462 (144–9316)	286 (150–830)	<0,001
Ферритин, Me (min–max), мкг/л	803 (32–3952)	375 (33–2264)	<0,001

Примечания: ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; КТ – компьютерная томография; ДН – дыхательная недостаточность; СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; Me – медиана; min – минимальное значение; max – максимальное значение.



Длительность персистенции SARS-CoV-2
The duration of SARS-CoV-2 persistence

чем в общей популяции, к таким пациентам в том числе относятся пожилые и коморбидные пациенты [9].

Тяжелое и крайне тяжелое поражение ткани легких преобладало в 2020–2021 гг., тогда как в 2022 г. более половины всех случаев госпитализации у пациентов и с ОЛЛ, и без ОЛЛ по поводу коронавирусной инфекции протекало в легкой форме, без присоединения вирусной пневмонии.

Медиана длительности госпитализации составила 13 дней (3–79) у пациентов с ОЛЛ и 9 дней (4–56) у пациентов без гемобластоза.

Медиана выявления положительного ПЦР-теста на SARS-CoV-2 составила 11 дней (2–48 дней) в группе пациентов с ОЛЛ и 5 дней (1–40) в группе пациентов без гемобластоза (см. рисунок) ($p < 0,001$).

Персистенция SARS-CoV-2 более 14 суток наблюдалась у 25 пациентов с ОЛЛ (42%) и у 7 пациентов без ОЛЛ (12%).

В исследовательской группе госпитальная летальность составила 25%: 11 летальных исходов в 2020 г. и 4 – в 2021 г.; в 2022 г. все пациенты были выписаны. В 60% случаев ($n=9$) причиной смерти было тяжелое течение COVID-19, в 27% ($n=4$) – тяжелые бактериальные осложнения, в 13% ($n=2$) – прогрессия ОЛЛ. В группе сравнения летальных исходов не было.

Терапия COVID-19 проводилась в соответствии с «Временными методическими рекомендациями "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)"», действующими на момент верификации диагноза коронавирусной инфекции. Часто генно-инженерная биологическая терапия (ГИБТ) пациентам исследовательской группы не вводилась в связи с агранулоцитозом и высоким риском усугубления иммунодефицита и нейтропении. Этиотропная терапия противовирусными препаратами и вирус-нейтрализующими моноклональными антителами (ВНМА) стала доступна лишь в 2022 г. Сводные данные по частоте



внутригоспитальных осложнений, исходам, необходимости проведения интенсивной терапии в каждой из подгрупп, а также проведенному лечению COVID-19 приведены в табл. 2.

По сравнению с контрольной группой у пациентов с ОЛЛ статистически значимо чаще наблюдались агранулоцитоз, септические и грибковые осложнения, потребность в госпитализации в ОРИТ и проведении ИВЛ, а также длительная персистенция SARS-CoV-2 и высокая госпитальная летальность. Различий между группами по частоте назначения противовирусной терапии и ВНМА не выявлено, тогда как ГИБТ чаще применялась у пациентов без ОЛЛ.

В группе пациентов с ОЛЛ при однофакторном анализе статистическую значимость во влиянии на длительность персистенции коронавируса показали следующие переменные: КТ 3–4-й степени тяжести ($p=0,023$), ДН 2–3-й степени ($p=0,005$), лихорадка $>39,5^\circ\text{C}$ на момент поступления ($p=0,026$), отсутствие терапии ВНМА ($p<0,001$) и противовирусными препаратами ($p<0,001$). При многофакторном анализе статистическую значимость сохраняла только лихорадка $>39,5^\circ\text{C}$ при поступлении ($p=0,048$, ОШ 9,11, 95% ДИ 1,75–59,263), вероятно, как параметр, отражающий

Таблица 2
Внутригоспитальные осложнения, интенсивная терапия, исходы и лечение у пациентов с COVID-19 в группах с ОЛЛ и без онкогематологической патологии
Table 2
In-hospital complications, intensive therapy, outcomes and treatment in patients with COVID-19 in groups with ALL and without oncological-hematological pathology

Показатель	ОЛЛ (n=60)	Без ОЛЛ (n=60)	p-value
Осложнения			
Агранулоцитоз за период госпитализации, n (%)	32 (53,3)	1 (1,7)	$<0,001$
Вторичная бактериальная инфекция, n (%)	40 (66,7)	30 (50,0)	0,095
Сепсис/бактериемия, n (%)	20 (33,3)	0 (0,0)	$<0,001$
Вторичная грибковая инфекция, n (%)	22 (36,7)	2 (3,3)	$<0,001$
Тяжесть течения / интенсивная терапия			
Госпитализация в ОРИТ, n (%)	20 (33,3)	2 (3,3)	$<0,001$
ИВЛ, n (%)	14 (23,3)	0 (0,0)	$<0,001$
Длительность госпитализации, Ме (min–max), дней	13 (3–79)	9 (456)	$<0,001$
Исходы			
Персистенция SARS-CoV-2 >14 суток, n (%)	25 (41,7)	7 (11,7)	$<0,001$
Время до элиминации SARS-CoV-2, Ме (min–max), дней	11 (2–48)	5 (1–40)	$<0,001$
Госпитальная летальность, n (%)	15 (25,0)	0 (0,0)	$<0,001$
Лечение COVID-19			
ГИБТ, n (%)	30 (50,0)	42 (70,0)	0,040
Противовирусная терапия, n (%)	17 (28,3)	13 (21,7)	0,528
Терапия ВНМА, n (%)	20 (33,3)	18 (30,0)	0,845

Примечания: ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; SARS-CoV-2 – коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2); COVID-19 – новая коронавирусная инфекция (coronavirus disease 2019); ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия; ВНМА – вирус-нейтрализующие моноклональные антитела; Ме – медиана; min–max – минимальное и максимальное значения; n (%) – абсолютное число и доля пациентов.

инициальную высокую вирусную нагрузку [10–12].

В группе пациентов без онкогематологической патологии при однофакторном анализе значимыми были возраст ($p=0,012$), коморбидность ($p=0,002$), КТ 3–4-й степени ($p=0,002$), ДН 2–3-й степени ($p=0,007$), уровень ферритина при поступлении ($p=0,005$) и отсутствие терапии ВНМА ($p=0,019$). Многофакторный анализ в данной подгруппе не проводился в связи с малым числом событий ($n=7$).

В объединенной когорте при однофакторном анализе значимыми были диагноз ОЛЛ ($p=0,003$), коморбидность ($p<0,001$), агранулоцитоз ($p=0,018$), КТ 3–4-й степени ($p<0,001$), ДН 2–3-й степени ($p<0,001$), уровень СРБ ($p<0,001$), ферритина ($p=0,039$), лихорадка $\geq 39,5^\circ\text{C}$ при поступлении ($p=0,036$), отсутствие терапии ВНМА ($p<0,001$) и противовирусной терапии ($p<0,001$). По данным многофакторного анализа независимыми предикторами персистенции вируса были диагноз ОЛЛ ($p=0,003$; ОШ 5,714; 95% ДИ 1,802–18,155) и лихорадка $>39,5^\circ\text{C}$ при поступлении ($p=0,010$; ОШ 5,243; 95% ДИ 1,471–18,671).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты настоящего исследования показали, что у пациентов с ОЛЛ выделение SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки сохранялось дольше, чем у пациентов без онкогематологической патологии. Эти данные согласуются с литературными данными о более длительном клиренсе SARS-CoV-2 у пациентов с гемобластомами, что связывают с нарушениями иммунного ответа, обусловленными заболеванием и проводимой противоопухолевой терапией [3–6, 8].

По сравнению с контрольной группой у пациентов с ОЛЛ отмечались более высокие уровни маркеров системного воспаления, чаще наблюдались крайне тяжелое поражение легких по данным КТ ОГК и ДН 3-й степени, а также значительно чаще требовались лечение в условиях ОРИТ и проведение ИВЛ, что характеризует пациентов с ОЛЛ как крайне уязвимую когорту, требующую особых подходов к терапии.

Наличие диагноза ОЛЛ по данным многофакторного анализа в объединенной когорте ассоциировалось с более высокой вероятностью персистенции SARS-CoV-2. Таким образом, даже с учетом различий между группами по возрасту и коморбидности (пациенты с ОЛЛ были значимо моложе и имели меньшую коморбидность) наличие ОЛЛ оставалось значимым предиктором, связанным с более длительной ПЦР-позитивностью.

Выявленная ассоциация между гипертермией $>39,5^\circ\text{C}$ при поступлении и длительной персистенцией SARS-CoV-2 может косвенно отражать более высокую вирусную нагрузку, что согласуется с литературными данными, согласно которым лихорадка при COVID-19 ассоциировалась с более высокой вирусной нагрузкой или более низкими Ct-значениями ($\text{Ct} - \text{cycle threshold}$) [10–12].

Клиническая значимость длительной персистенции SARS-CoV-2 у пациентов с ОЛЛ заключается в ее потенциальном влиянии на сроки и тактику проведения противоопухолевой терапии, а также на риск инфекционных осложнений. В связи с этим пациентов с ОЛЛ следует рассматривать как группу, требующую более пристального наблюдения в отношении длительности ПЦР-позитивности и разработки подходов к терапии в случае пролонгированного вирусовыделения [13–16].

Потенциальными препаратами для лечения пациентов с ОЛЛ и COVID-19 являются противовирусные препараты и ВНМА, показавшие влияние на уменьшение



продолжительности ПЦР-позитивности в однофакторных моделях, что согласуется с литературными данными об эффективности этиотропной терапии: противовирусных препаратов, таких как ремдесивир, нирматрелвир/ритонавир, и комбинированных схем с использованием моноклональных антител [17, 18].

К ограничениям исследования следует отнести ретроспективный одноцентровый дизайн, ограниченный объем выборки и неполную сопоставимость групп по возрасту и индексу коморбидности Charlson. Кроме того, оценивалась длительность ПЦР-позитивности мазков из ротоглотки, что не всегда эквивалентно репликации жизнеспособного вируса; в нашем исследовании отсутствовала возможность стандартизировать данные по значениям вирусной нагрузки.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с ОЛЛ представляют группу повышенного риска длительной персистенции SARS-CoV-2 при COVID-19: у них чаще выявлялась ПЦР-позитивность более 14 суток и отмечалось более длительное время до элиминации вируса, чем у пациентов без онкогематологической патологии. Независимыми факторами пролонгированного вирусывыделения в объединенной когорте были наличие ОЛЛ и гипертермия $>39,5^{\circ}\text{C}$ при поступлении. Полученные результаты подчеркивают необходимость раннего выявления пациентов с риском длительной персистенции SARS-CoV-2, поскольку это может влиять на сроки противоопухолевой терапии, риск инфекционных осложнений и тактику ведения. Дальнейшие проспективные многоцентровые исследования необходимы для оптимизации противовирусной терапии у пациентов с ОЛЛ, стандартизации оценки вирусной нагрузки и уточнения влияния вариантов SARS-CoV-2 на течение инфекции и необходимость модификации лечения основного заболевания.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization. COVID-19 epidemiological update – 24 December 2024 (Special Edition 174). 2024. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update---24-december-2024> (accessed 06.02.2026).
2. Menegale F, Manica M, Zardini A, et al. Evaluation of Waning of SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immunity: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*. 2023;6(5):e2310650. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.10650
3. Seebacher N.A. The antibody response of haematological malignancies to COVID-19 infection and vaccination. *British Journal of Cancer*. 2022;126(5):691–692. doi: 10.1038/s41416-021-01682-6
4. Hettle D., Hutchings S., Muir P, Moran E.; COVID-19 Genomics UK (COG-UK) consortium. Persistent SARS-CoV-2 infection in immunocompromised patients facilitates rapid viral evolution: retrospective cohort study and literature review. *Clinical Infection in Practice*. 2022;16:100210. doi: 10.1016/j.clinpr.2022.100210
5. Christofferson R.C., Giovanni J.E., Gutierrez P, et al. A Systematic Review of Prolonged SARS-CoV-2 Shedding in Immunocompromised Persons. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2025;19(5):e70121. doi: 10.1111/irv.70121
6. Babady N.E., Cohen B., McClure T., et al. Variable duration of viral shedding in cancer patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2022;43(10):1413–1415. doi: 10.1017/ice.2021.378
7. Westblade L.F., Brar G., Pinheiro L.C., et al. SARS-CoV-2 Viral Load Predicts Mortality in Patients with and without Cancer Who Are Hospitalized with COVID-19. *Cancer Cell*. 2020;38(5):661–671.e2. doi: 10.1016/j.ccell.2020.09.007
8. Avigan Z.M., Paredes R., Boussi L.S., et al. Updated COVID-19 clearance time among patients with cancer in the Delta and Omicron waves. *Cancer Medicine*. 2023;12(16):16869–16875. doi: 10.1002/cam4.6311
9. Lund K., Nielsen J., Kjeldsen S., et al. The Impact of Comorbidity and Age on the Risk of Hospitalization and Mortality in Patients with Previous COVID-19 Infection-Based on Nationwide Data. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(21):6522. doi: 10.3390/jcm13216522
10. Hastie E., Amogan H. P., Martinez A., et al. Association between SARS-CoV-2 Viral Load and Patient Symptoms and Clinical Outcomes Using Droplet Digital PCR. *Viruses*. 2023;15(2):Art. 446. doi: 10.3390/v15020446
11. Corey L., Beyrer C., Cohen M.S., et al. SARS-CoV-2 Variants in Patients with Immunosuppression. *The New England Journal of Medicine*. 2021;385(6):562–566. doi: 10.1056/NEJMs2104756
12. European Centre for Disease Prevention and Control. SARS-CoV-2 variant mutations conferring reduced susceptibility to antiviral drugs and monoclonal antibodies. 2023. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/sars-cov-2-variant-mutations-conferring->

- reduced-susceptibility-antiviral-drugs-0 (accessed 06.02.2026).
13. Cesaro S., Ljungman P., Mikulska M., et al. Recommendations for the management of COVID-19 in patients with haematological malignancies or haematopoietic cell transplantation, from the 2021 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 9). *Leukemia*. 2022;36(6):1467–1480. doi: 10.1038/s41375-022-01578-1
 14. Zeidan A.M., Boddu P.C., Patnaik M.M., et al. Special considerations in the management of adult patients with acute leukaemias and myeloid neoplasms in the COVID-19 era: recommendations from a panel of international experts. *The Lancet Haematology*. 2020;7(8):e601–e612. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30205-2
 15. Brissot E., Labopin M., Baron F., et al. Management of patients with acute leukemia during the COVID-19 outbreak: practical guidelines from the acute leukemia working party of the EBMT. *Bone Marrow Transplantation*. 2021;56(3):532–535. doi: 10.1038/s41409-020-0970-x
 16. Singh S., Singh J., Paul D., Jain K. Treatment of Acute Leukemia During COVID-19: Focused Review of Evidence. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2021;21(5):289–294. doi: 10.1016/j.clml.2021.01.004
 17. de La Porte des Vaux C., Veyrenche N., Da Silva K., et al. Immunocompromised patients with persistent SARS-CoV-2 viral shedding $\geq$ 8 weeks, clinical outcomes, and virological dynamics: a retrospective multicenter cohort study, 2020–2024. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2025;69(11):e00658–25. doi: 10.1128/aac.00658-25
 18. Brosh-Nissimov T., Ma'aravi N., Leshin-Carmel D., et al. Combination treatment of persistent COVID-19 in immunocompromised patients with remdesivir, nirmatrelvir/ritonavir and tixagevimab/cilgavimab. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2024;57(1):189–194. doi: 10.1016/j.jmii.2023.09.004



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.12.3.006>

УДК 616.419:616.155.011-089.843-089.168-053.2:616.155.294-07



Дмитриев В.В.✉, Какунин А.М.

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

Диагностическая значимость критериев выявления тромботической микроангиопатии после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн, анализ и интерпретация результатов – Дмитриев В.В.; диагностика, анализ и интерпретация осложнений ТГСК, лечение пациентов – Какунин А.М.

Источники финансирования: исследование не имело спонсорской поддержки.

Подана: 15.07.2026

Принята: 18.08.2026

Контакты: dmitrievhaematol@gmail.com

Резюме

Цель. Изучить диагностическую значимость клинических и лабораторных признаков выявления тромботической микроангиопатии, осложнившей трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток костного мозга у детей.

Материалы и методы. В исследование включены 68 пациентов, медиана возраста 10 лет, мальчиков – 47, девочек – 21. С января 2023 по декабрь 2025 г. 68 пациентов получили 69 ТГСК: 2 пациента – высокодозную ХТ с поддержкой аутологичными периферическими стволовыми клетками ($n=3$), аллогенные ТГСК проведены 66 реципиентам. Выполнено 13 (20%) алло-ТГСК от родственного совместимого донора, от неродственного совместимого донора – 43 (65%), 10 (15%) пациентов получили гаплоидентичную ТГСК. Восемь пациентов, развивших ТА-ТМА, имели 53 дня наблюдения, на протяжении которых дважды были зарегистрированы 4 или более из 7 диагностических признаков, включенных в перечень диагностических критериев ТА-ТМА. Группу из 58 пациентов, не имевших клиники ТМА, составили 18 пациентов, показавших острую РТПХ, 7 пациентов, развивших ВОБ, и 33 пациента с неосложненным течением посттрансплантационного периода на день $D+100$. Показатели, характеризующие пациентов с РТПХ и ВОБ, учитывали на день констатации осложнения в истории болезни.

Результаты. Наиболее тесная корреляционная зависимость с возникновением ТА-ТМА выявлена для показателя ($rUPCR$) соотношения белка и креатинина в моче ($R=0,780$; $p<0,001$), ТМА-зависимой анемии ($R=0,834$; $p<0,001$), ТМА-зависимой тромбоцитопении ($R=0,798$; $p<0,001$), артериальной гипертензии ($R=0,834$; $p<0,001$), что подтверждала величина корреляции R в диапазоне 0,7–0,9. Менее сильная корреляционная зависимость выявлена между фактом возникновения ТА-ТМА и шизоцитозом ($R=0,660$; $p<0,001$), содержанием Д-димеров в крови ($R=0,604$; $p<0,001$), содержанием продуктов деградации фибриногена и фибрина ($R=0,566$; $p<0,001$),

растворимых комплексов мономеров фибрина ($R=0,558$; $p<0,0010$), активностью лактатдегидрогеназы крови ($R=0,643$; $p<0,001$).

Появление шизоцитов в периферической крови повышало вероятность диагностирования ТА-ТМА в 10 раз, $HR=10,157$ (95% ДИ: 1,391–74,152; $p=0,022$). Значимо повышали вероятность выявления ТМА величина отношения содержания протеина к содержанию креатинина в моче, превышающая диагностический порог протеинурии при ТА-ТМА 1,0 $HR=6,221$ (95% ДИ: 1,881–20,577; $p=0,002$), и анемия, рефрактерная к трансфузиям эритроцитсодержащих компонентов крови $HR=6,264$ (95% ДИ: 1,486–26,411; $p=0,012$). Несколько меньший риск выявления ТА-ТМА был связан с артериальной гипертензией $HR=4,967$ (95% ДИ: 1,959–20,643; $p=0,027$) и тромбоцитопенией, рефрактерной к трансфузиям концентрата донорских тромбоцитов, $HR=2,742$ (95% ДИ: 1,259–5,972; $p=0,011$).

Заключение. Для выявления пациентов, у которых потенциально возможна ТА-ТМА, показано ежедневное измерение артериального давления и оценка мероприятий по коррекции артериальной гипертензии. При появлении зависимости от трансфузий эритроцитарного или тромбоцитарного компонента крови пациентам выполняют лабораторные исследования с привлечением наиболее информативных признаков, такие как определение присутствия шизоцитов, содержания белка и креатинина в одном образце мочи.

Ключевые слова: гемобластозы, дети, стволовые клетки костного мозга, трансплантация, тромботическая микроангиопатия

Dmitriev V.✉, Kakunin A.

Republican Scientific Centre of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology,
Minsk, Belarus

Diagnostic Value of Criteria for the Detection of Thrombotic Microangiopathy after Allogeneic Bone Marrow Transplantation in Children

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design, analysis and interpretation of results – Dmitriev V.; diagnosis, analysis and interpretation of allo-BMT complications, treatment of patients – Kakunin A.

Funding: the study did not receive any sponsorship.

Submitted: 15.07.2026

Accepted: 18.08.2026

Contacts: dmitrievhaematol@gmail.com

Abstract

Purpose. To study the diagnostic value of clinical and laboratory signs of thrombotic microangiopathy complicating hematopoietic stem cell transplantation in children.

Materials and methods. The study included 68 patients with a median age of 10 years (47 boys and 21 girls). From January 2023 to December 2025, 68 patients received 69 HSCTs: 2 patients received high-dose chemotherapy with autologous peripheral stem



cell support (n=3), and 66 recipients underwent allogeneic HSCT. Allogeneic HSCT was performed in 13 (20%) patients from a related compatible donor, 43 (65%) from an unrelated compatible donor, and 10 (15%) patients received haploidentical HSCT. Eight patients who developed TMA had 53 days of observation, during which four or more of the seven diagnostic features included in the list of harmonized international criteria were recorded. A group of 58 patients without clinical evidence of TMA included 18 patients who developed acute GVHD, seven patients who developed VOD, and 33 patients with an uncomplicated post-transplant course on day D+100. Indicators characterizing patients with GVHD and VOD were recorded on the day the complication was noted in the medical record.

Results. The closest correlation dependence with the occurrence of TA-TMA was revealed for the indicator (rUPCR) of the ratio of protein and creatinine in urine ($R=0.780$; $p<0.001$), TMA-dependent anemia ($R=0.834$; $p<0.001$), TMA-dependent thrombocytopenia ($R=0.798$; $p<0.001$), arterial hypertension ($R=0.834$; $p<0.001$), which was confirmed by the correlation value R in the range of 0.7–0.9. A weaker correlation was found between the occurrence of TA-TMA and schizocytosis ($R=0.660$; $p<0.001$), blood D-dimer levels ($R=0.604$; $p<0.001$), fibrinogen and fibrin degradation products ($R=0.566$; $p<0.001$), soluble fibrin monomer complexes ($R=0.558$; $p<0.0010$), and blood lactate dehydrogenase activity ($R=0.643$; $p<0.001$).

Of the analyzed risk factors, the presence of schistocytes in the peripheral blood increased the risk of developing TMA by 10 times, $HR=10.157$ (95% CI: 1.391–74.152; $p=0.022$). The risk of detecting TMA was significantly increased by the value of the ratio of protein content to creatinine content in urine exceeding the diagnostic threshold of TMA 1.0 $HR=6.221$ (95% CI: 1.881–20.577; $p=0.002$) and anemia refractory to transfusions of red blood cell-containing blood components $HR=6.264$ (95% CI: 1.486–26.411; $p=0.012$). A slightly lower risk of TMA detection was associated with arterial hypertension ($HR=4.967$ (95% CI: 1.959–20.643; $p=0.027$)) and thrombocytopenia refractory to platelet concentrate transfusions ($HR=2.742$ (95% CI: 1.259–5.972; $p=0.011$)).

Conclusion. To identify patients potentially at risk for TA-TMA, daily blood pressure measurement and evaluation of hypertension management measures are recommended. If dependence on red blood cell or platelet transfusions develops, laboratory tests are recommended, including the most informative indicators, such as the presence of schistocytes, protein content, and creatinine content in the morning urine sample.

Keywords: hemoblastosis, children, bone marrow stem cells, transplantation, thrombotic microangiopathy

■ ВВЕДЕНИЕ

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является эффективным и во многих случаях жизнеспасующим методом лечения некоторых тяжелых гематологических злокачественных и незлокачественных заболеваний, а также ряда врожденных патологий иммунной системы и нарушений обмена веществ [1]. Одним из ранних осложнений алло-ТГСК, связанных с активацией системы комплемента и повреждением эндотелия, является трансплантат-ассоциированная тромботическая микроангиопатия (ТА-TMA), которая характеризуется

микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией потребления за счет образования тромбов в микрососудистом русле и, как следствие, полиорганной недостаточностью (ПОН) с дисфункцией ишемизированных органов [2]. Показатели смертности у пациентов с ПОН превышают 50–80% [3]. Частота возникновения ТА-ТМА после трансплантации варьирует. При аллогенных ТКСК встречается у 10–20% пациентов, после ауто-ТКСК – значительно реже. Осложнение может возникнуть через неделю или через год после ТКМ, однако у большинства пациентов диагноз ставят в течение первых 3 месяцев [4].

Рекомендованные международным консенсусом критерии диагностики ТА-ТМА, по мнению исследователей (Sonata Jodele, 2014, 2016 [5, 6]; M.L. Schoettler и соавт., 2022 [7]), включают следующие признаки: 1) повышенное содержание мембраноатакующего комплекса комплемента sC5B-9; 2) ЛДГ, превышающий верхнюю границу нормы; 3) протеинурия, rUPCR более 1 мг/мг; 4) тромбоцитопения, определяемая как неспособность достичь приживления тромбоцитов, более высокая, чем ожидалось, потребность в трансфузии, рефрактерность к переливанию тромбоцитов или снижение количества тромбоцитов на 50% после полного приживления (восстановления) тромбоцитов; 5) артериальная гипертензия; 6) шизоцитоз; 7) анемия, определяемая как неспособность достичь трансфузионной независимости, несмотря на приживление нейтрофилов; снижение гемоглобина на 1 г/дл или вновь возникшая трансфузионная зависимость. Наличие любых 4 или более из 7 перечисленных диагностических критериев, зарегистрированных дважды с интервалом 2 недели, по мнению исследователей [6, 7], позволяет диагностировать ТМА и начать патогенетическую терапию. Следует отметить, что определение одного из ключевых диагностических критериев ТМА – содержания мембраноатакующего комплекса sC5b-9 в настоящее время для большинства клиник недоступно. Достоверно провести диагностику ТМА можно только с помощью биопсии тканей (гистологический анализ поврежденных тканей). Однако проведение биопсии сопряжено с потенциальными осложнениями (геморрагиями) у пациентов из-за тромбоцитопении. Поэтому в подавляющем большинстве ситуаций выявление ТА-ТМА базируется на использовании неспецифических признаков, зависящих от органной локализации микрососудистого тромбоза, которые, в свою очередь, могут маскироваться сопутствующими осложнениями ТКСК, такими как РТПХ, ВОБ, а также инфекционными проблемами.

Оценка тромбоцитопении и анемии, рефрактерных к трансфузиям препаратов крови при ТА-ТМА, представляет собой сложную задачу. У пациентов может наблюдаться отторжение или плохая функция трансплантата на фоне миелосупрессивных препаратов, РТПХ, инфекции, несовместимости по группе крови АВО донора и реципиента или подавление эритропоэза вследствие дисфункции органов (например, при почечной недостаточности). Кроме того, в разных учреждениях используют различные пороговые значения для коррекции тромбоцитопении и анемии. Пороговые значения, определяющие показания для переливания, также могут различаться и при наличии сопутствующих состояний, таких как легочное или желудочно-кишечное кровотечение. В связи с этим оценка зависимости от трансфузий, вместо учета величины и прироста (убыли) абсолютных показателей цитопении, требует определения отрезка времени, на протяжении которого пациент не нуждается в заместительной трансфузии эритроцитарного или тромбоцитосодержащего компонента крови [8].



В сложившейся ситуации поиск минимального количества наиболее информативных признаков, необходимых для выявления и достаточных для принятия терапевтического решения, определяет актуальность и цель исследования.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить диагностическую значимость клинических и лабораторных признаков выявления тромботической микроангиопатии, осложнившей трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток костного мозга у детей.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

После подписания информированного согласия в исследование включены 68 пациентов в возрасте от 1 до 29 лет, находившихся на лечении в ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии». Медиана возраста пациентов – 10 лет, среди них мальчиков – 47, девочек – 21. С января 2023 по декабрь 2025 г. 68 пациентов получили 69 ТГСК. Аллогенные ТГСК проведены 66 реципиентам, 2 пациента (герминогенная опухоль, нейробластома) получили высокодозную ХТ с поддержкой аутологичных периферических стволовых клеток – ауто-ПСК (n=3). В группе пациентов, которым была проведена аллогенная ТГСК, количество пациентов с острым лимфобластным лейкозом составило 20 человек (30%), с острым миелобластным лейкозом – 15 человек (22%), 16 (28%) реципиентов имели диагноз «приобретенная апластическая анемия», 6 (11%) – первичный иммунодефицит, 3 (5%) – вторичный миелодиспластический синдром, 3 (5%) – неходжкинскую лимфому, 1 (4%) – острый лейкоз со смешанным фенотипом, 1 (4%) – первичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, 1 (4%) – врожденную анемию Блекфана – Даймонда. Миелоаблативный режим кондиционирования получили 61 (93%) реципиент, из них тотальное облучение тела выполнено 17 пациентам, бусульфан/треосульфат получали 23 реципиента (36%). Режим со сниженной интенсивностью получили 5 человек (7%). В зависимости от донора ГСК выполнено 13 (20%) алло-ТГСК от родственного совместимого донора, от неродственного совместимого донора – 43 (65%) ТГСК, 10 (15%) пациентам выполнена гаплоидентичная ТГСК.

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

В качестве события учитывали: ТМА – 8 пациентов (возникновение с 14-го по 190-й день после ТГСК), ВОБ – 7 пациентов (с 3-го по 35-й день после ТГСК), острая РТПХ – 18 пациентов (15–61-й дни). Всего из 69 ТГСК события выявлены у 29 пациентов за первые 100 дней раннего посттрансплантационного периода, в более поздние сроки – 4 пациента. Не имели осложнений 36 пациентов. Кумулятивная частота ТА-ТМА за период 2023–2025 гг. среди 65 пациентов составила $13,0 \pm 4,2\%$. День выявления события определяла дата регистрации осложнения в истории болезни.

Пациенты, развившие ТМА, наблюдались в динамике осложнения на протяжении всего периода времени, потребовавшегося для завершения процесса. Всего 8 пациентов имели 53 дня наблюдения, на протяжении которых были зарегистрированы 4 или более из 7 диагностических признаков, включенных в перечень международных критериев диагностики ТА-ТМА (Schoettler M.L., Carreras E., Cho B., et al., 2022). Группу из 58 пациентов, не имевших клиники ТМА, составили 18 пациентов, показавших острую РТПХ, 7 пациентов, развивших ВОБ, и 33 пациента с неосложненным течением посттрансплантационного периода на день Д+100. Показатели, характеризующие пациентов с РТПХ и ВОБ, учитывали на день констатации осложнения в истории болезни.

Для оценки диагностической значимости критериев ТМА проведен анализ клинических и лабораторных признаков, зарегистрированных у 66 пациентов: 8 пациентов с ТМА, имевших 53 дня наблюдения (первая группа), и вторая группа из 58 пациентов без ТМА.

Оценку клинического состояния и взятие крови пациентов для исследования проводили в 6 временных точках в течение 100 дней после трансплантации костного мозга: исходная точка – до кондиционирования, в день трансплантации, через 1–2, 14, 28 и 100 дней после трансплантации и/или в день констатации события в истории болезни по клиническим проявлениям осложнений ТГСК. Характеристика пациентов в динамике ТГСК приведена в табл. 1.

Венозную кровь на момент исследования в объеме 3 мл набирали путем пункции периферической вены без наложения жгута, стабилизировали 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении 9:1 соответственно. Стабилизированную кровь центрифугировали при ускорении 200g в течение 10 минут для получения богатой тромбоцитами плазмы, после чего тромбоцитарную плазму в отдельной пробирке дополнительно центрифугировали при 2000g в течение 10 минут для приготовления бедной (бестромбоцитарной) плазмы, использовавшейся для исследования. Исследование свертывания включало: регистрацию турбидиметрическим методом хронометрических показателей (активированного парциального тромбопластинного времени – АПТВ, протромбинового времени – ПВ, тромбинового времени – ТВ), содержания плазменного фибриногена методом Claus автоматическим коагулометром ACL-9000 фирмы Instrumentation Laboratory (IL) с использованием диагностических наборов фирмы IL. Одностадийным клоттинговым методом с использованием оригинальных реагентов IL количественно определяли активность фактора VIII. Количественным методом по тесту агглютинации частиц латекса с адсорбированными на них моноклональными антителами определяли содержание vWF:Ag и активность фактора Виллебранда vWF:RCo набором фирмы IL. Количественным методом по тесту агглютинации частиц латекса с адсорбированными на них моноклональными антителами определяли содержание Д-димеров набором LIATEST d-di plus, ранних продуктов деградации фибриногена и фибрина (ПДФ) набором LIATEST FDP и растворимых комплексов мономеров фибрина (ПКМФ) с использованием стандартного набора LIATEST FM фирмы Stago анализатором STA Compact-MAX. С использованием хромогенных субстратов, входящих в диагностические наборы IL, регистрировали активность антитромбина III, протеина С и свободного протеина S. Для коагуляционных показателей в качестве контроля использовали нормальную контрольную плазму, входящую в состав диагностических наборов фирмы Instrumentation Laboratory.



Представление результатов хронометрических тестов в виде относительной величины (R), равной отношению исследуемого хронометрического показателя к величине соответствующего показателя контрольной плазмы, позволило сравнивать результаты независимо от времени проведения исследования, активности используемых реагентов. По результату определения протромбинового времени с учетом чувствительности реагента анализатор автоматически рассчитывал активность факторов протромбинового комплекса и международное нормализованное отношение (МНО).

Таблица 1

Характеристика пациентов в динамике трансплантации костного мозга у детей, результат представлен как Me (10–90)%

Table 1

Characteristics of patients in the dynamics of bone marrow transplantation in children, the result is presented as Me (10–90)%

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

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

За величину показателей гемостаза, отражающих возрастную норму, принимали результаты наблюдений, представленные в публикациях Andreu M. et al., 1992 [9], и Toulon P. et al., 2016 [10].

Подсчет показателей общего анализа крови, включая содержание тромбоцитов периферической крови, осуществляли автоматическим анализатором MICROS-60. Дополнительно визуально с использованием светооптической иммерсионной системы (увеличение 100×10) регистрировали присутствие шизоцитов [11], определяли активность лактатдегидрогеназы (МЕ/л), содержание креатинина крови (мкмоль/л), С-реактивного белка (мг/100 мл). Для характеристики осложнений при аллогенной трансплантации костного мозга использовали расчетный показатель EASEX (Endothelial Activation and Stress Index): ЛДГ (МЕ/л) × креатинин (мг/100 мл) × (число $\times 10^9/\text{л}$)⁻¹ тромбоцитов крови [12]. Дополнительно рассчитывали величину отношения содержания протеина в моче (мг/100 мл) к содержанию креатинина (мг/100 мл) в той же порции мочи (rUPCR).

Статистический анализ данных выполнен при помощи компьютерного пакета программ STATISTICA (версия 6.0). Количественные показатели описательной статистики представлены как медиана (10–90-й процентиля). Достоверность различия показателей в сравниваемых группах оценивали по критерию Mann – Whitney Test (U), а для попарно связанных вариантов – по парному критерию Вилкоксона (T). Значимыми признаны различия для $p < 0,05$. Взаимосвязь между фактом ТА-ТМА, с одной стороны, и рядом клинических и лабораторных признаков, с другой, оценивали по критерию ранговой корреляции Спирмена (R). Определение чувствительности и специфичности ряда признаков проводили на основе построения характеристической кривой и РОК-анализа или на основе анализа четырехпольной таблицы для признака, имеющего бинарное представление. Для определения этапности использования признаков ТМА построено классификационное дерево принятия решения. Для оценки влияния прогностических факторов на скорость развития события (возникновение или не возникновение ТМА) рассчитывали отношение рисков Hazard Ratio (HR: $\pm 95\%$ ДИ) с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. Кумулятивную частоту возникновения ТМА – методом Kaplan – Meier, сравнение результатов проводили с использованием логарифмического рангового критерия (log-rank test) для $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ трансфузионной поддержки эритроцитарной массой проведен для 44 наблюдений за пациентами с доказанной ТА-ТМА и у 32 пациентов, не имевших клиники ТМА после трансплантации ГСК. Из 44 наблюдений за пациентами с ТМА-ассоциированной анемией трансфузию эритроцитарного компонента крови чаще чем 1 раз в 72 ч выполняли в 37 случаях, в 7 случаях трансфузии осуществляли значительно реже. Среди 32 пациентов, не имевших клинических проявлений ТА-ТМА, трансфузию донорской эритроцитарной массы чаще чем 1 раз в 72 ч выполняли 8 пациентам, через больший отрезок времени трансфузии были проведены 24 пациентам. Чувствительность признака составила 84% (37/44), специфичность – 75% (24/32).

Анализ трансфузионной поддержки тромбоцитарным концентратом проведен для 44 наблюдений за пациентами с доказанной ТА-ТМА и у 25 пациентов, не имевших клиники ТМА после трансплантации ГСК. Из 44 наблюдений за пациентами



с ТМА-ассоциированной тромбоцитопенией трансфузию донорского тромбоцитарного концентрата чаще чем 1 раз в 48 ч выполняли в 42 случаях, в 2 случаях трансфузии проводились значительно реже. Среди 25 пациентов, не имевших клинических проявлений ТА-ТМА, трансфузию донорских тромбоцитов чаще чем 1 раз в 48 ч выполняли 6 пациентам, через больший отрезок времени трансфузии были проведены 19 пациентам. Чувствительность признака составила 95% (42/44), специфичность – 76% (19/25).

Анализ показателей артериального давления проведен для 39 наблюдений за пациентами с доказанной ТА-ТМА и у 51 пациента, не имевших клиники ТМА после трансплантации ГСК. Из 39 наблюдений за пациентами с ТА-ТМА артериальная гипертензия отмечена в 34 случаях, для нормализации гемодинамических показателей пациенты получали не менее 3 гипотензивных препаратов. В 5 случаях артериальное давление было в пределах нормы без дополнительной дотации антигипертензивных препаратов. Среди 51 пациента, не имевших клинических проявлений ТМА, артериальная гипертензия диагностирована у 2, нормальные показатели артериального давления и отсутствие показаний для назначения антигипертензивных препаратов наблюдали у 49 пациентов. Чувствительность признака – 87,0% (34/39), специфичность – 96,0% (49/51).

Учитывали отсутствие или наличие шизоцитов в поле зрения при исследовании мазка крови независимо от их процентного содержания. Анализ присутствия шизоцитов в мазке крови проведен для 36 наблюдений за пациентами с доказанной ТА-ТМА и у 25 пациентов, не имевших клиники ТМА после трансплантации ГСК. Из 36 наблюдений за пациентами с ТМА шизоциты определены в количестве до 1% в 23 случаях, в 13 случаях присутствия шизоцитов выявлено не было. Среди 25 пациентов, не имевших клинических проявлений ТМА, шизоциты в количестве до 1% выявлены в мазках венозной крови у 2, не определены шизоциты у 23 пациентов. Чувствительность признака – 63,8% (23/36), специфичность – 92,0% (23/25).

Для оценки значимости диагностических критериев ТА-ТМА проведен анализ корреляционной взаимосвязи между фактом ТА-ТМА, с одной стороны, и рядом клинических и лабораторных признаков – с другой. Наиболее тесная корреляционная зависимость (табл. 2) с возникновением ТА-ТМА выявлена для показателя (rUPCR) соотношения белка и креатинина в моче ($R=0,780$; $p<0,001$), ТМА-зависимой анемии ($R=0,834$; $p<0,001$), ТМА-зависимой тромбоцитопении ($R=0,798$; $p<0,001$), артериальной гипертензии ($R=0,834$; $p<0,001$), что подтверждала величина корреляции R в диапазоне 0,7–0,9. Менее сильная корреляционная зависимость выявлена между фактом возникновения ТА-ТМА и шизоцитозом ($R=0,660$; $p<0,001$), активностью лактатдегидрогеназы ($R=0,643$; $p<0,001$), содержанием Д-димеров в крови ($R=0,604$; $p<0,001$), содержанием продуктов деградации фибриногена и фибрина ($R=0,566$; $p<0,001$), растворимых комплексов мономеров фибрина ($R=0,558$; $p<0,001$).

Корреляционная зависимость умеренной силы выявлена между возникновением ТА-ТМА и содержанием фибриногена крови ($R=-0,403$; $p<0,001$), активностью факторов протромбинового комплекса ($R=-0,526$; $p<0,001$), активностью анти-тромбина III ($R=-0,397$; $p=0,0003$), активностью протеина S ($R=0,374$; $p=0,001$), содержанием (vWF:Ag) фактора Виллебранда ($R=0,305$; $p=0,031$). Слабая корреляционная связь обнаружена для содержания тромбоцитов в крови ($R=-0,230$; $p=0,024$), лейкоцитов крови ($R=0,162$; $p=0,875$), гранулоцитов крови ($R=0,201$; $p=0,081$),

активности (vWF:RCo) фактора Виллебранда ($R=-0,111$; $p=0,451$), активности фактора VIII ($R=-0,049$; $p=0,763$), соотношения R (АПТВ пациент/контроль) ($R=0,196$; $p=0,056$).

Для выявления независимых предикторов возникновения ТА-TMA среди переменных, в том числе и продемонстрировавших статистически значимую корреляцию с развитием TMA, был проведен однофакторный анализ пропорциональных рисков Кокса. Рассчитывали отношения рисков (HR) и соответствующих 95% доверительных интервалов (табл. 3). Такие факторы риска, как содержание Д-димеров $HR=1,088$ (95% ДИ: 0,520–2,276; $p=0,821$), активность протеина S $HR=1,129$ (95% ДИ: 0,404–3,159; $p=0,816$), активность фактора Виллебранда $HR=0,755$ (95% ДИ: 0,331–1,723; $p=0,505$),

Таблица 2

Корреляционная связь анализируемых признаков с возникновением ТА-TMA

Table 2

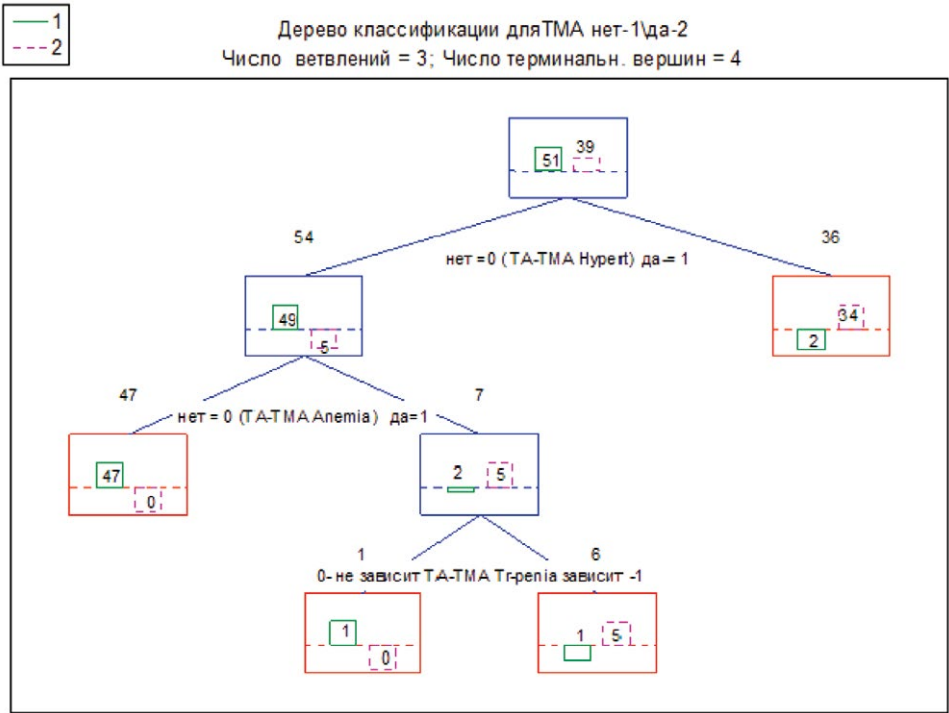
Correlation of the analyzed features with the occurrence of TA-TMA

Анализируемый признак	Коэффициент (R) Спирмена	Число пациентов, n	P
Возраст включения в исследование, полных лет	-0,472	95	<0,001
Лактатдегидрогеназа крови, МЕ/л	0,643	96	<0,001
Соотношение белка и креатинина в моче (rUPCR), относительных единиц	0,780	92	<0,001
TMA-зависимая анемия, да/нет	0,834	92	<0,001
TMA-зависимая тромбоцитопения, да/нет	0,798	96	<0,001
Артериальная гипертензия, да/нет	0,834	96	<0,001
Шизоцитоз, да/нет	0,660	93	<0,001
Индекс эндотелиального стресса (ЛДГ МЕ/л × креат. мг/дл) : $TP \times 10^9/л$	0,312	90	0,003
Тромбоциты крови, $\times 10^9/л$	-0,230	96	0,024
Лейкоциты крови, $\times 10^9/л$	0,162	96	0,875
Гранулоциты крови, $\times 10^9/л$	0,201	76	0,081
Активность фактора VIII, %	-0,049	60	0,763
Активность фактора Виллебранда (vWF:RCo), %	-0,111	48	0,451
Содержание фактора Виллебранда (vWF:Ag), %	0,305	50	0,031
С-реактивный протеин, мг/100 мл	0,307	96	0,024
Прокальцитонин, мкг/мл	0,461	25	0,202
Соотношение R (АПТВ пациент/контроль), относительных единиц	0,196	96	0,056
Активность факторов протромбинового комплекса, %	-0,526	96	<0,001
Фибриноген крови, г/л	-0,403	96	<0,001
Д-димер крови, мкг/мл	0,604	96	<0,001
Продукты деградации фибриногена и фибрина, мкг/мл	0,566	96	<0,001
Растворимые комплексы мономеров фибрина, мкг/мл	0,558	96	<0,001
Активность антитромбина III, %	-0,397	96	0,0003
Активность протеина С, %	-0,174	73	0,139
Активность протеина S, %	0,374	79	0,001



Таблица 3
Отношение рисков (HR) для факторов, ассоциированных с возникновением ТМА за период 2023–2025 гг.
Table 3
Odds ratio (HR) for factors associated with the occurrence of TMA for the period 2023–2025

Анализируемый фактор риска	HR	ДИ 95% нижн.	ДИ 95% верхн.	P
Содержание Д-димеров, превышающее диагностический порог ТМА 1,5 мкг/мл	1,088	0,520	2,276	0,821
Активность протеина S, превышающая диагностический порог ТМА 125%	1,129	0,404	3,159	0,816
Активность фактора Виллебранда, превышающая диагностический порог ТМА 250%	0,755	0,331	1,723	0,505
Анемия, рефрактерная к трансфузиям эритроцитсодержащих компонентов крови	6,264	1,486	26,411	0,012
Тромбоцитопения, рефрактерная к трансфузиям концентрата донорских тромбоцитов	2,742	1,259	5,972	0,011
Артериальная гипертензия, требующая не менее 3 антигипертензивных препаратов	4,967	1,959	20,643	0,027
Присутствие шизоцитов в крови	10,157	1,391	74,152	0,022
Отношение протеина к содержанию креатинина в моче, превышающее диагностический порог ТМА 1,0	6,221	1,881	20,577	0,002
Активность лактатдегидрогеназы, превышающая возрастную норму	1,169	0,589	2,320	0,653



Классификационное дерево принятия решения для выявления ТА-ТМА
Classification decision tree for identifying TA-TMA

активность ЛДГ $HR=1,169$ (95% ДИ: 0,589–2,320; $p=0,653$), не повышали риски выявления ТМА.

Из проанализированных факторов риска выявление шизоцитов в периферической крови повышало частоту диагностики ТМА в 10 раз, $HR=10,157$ (95% ДИ: 1,391–74,152; $p=0,022$). Значимо повышали риск выявления ТМА величина отношения содержания протеина к содержанию креатинина в моче, превышающая диагностический порог ТМА 1,0 $HR=6,221$ (95% ДИ: 1,881–20,577; $p=0,002$), и анемия, рефрактерная к трансфузиям эритроцитсодержащих компонентов крови $HR=6,264$ (95% ДИ: 1,486–26,411; $p=0,012$). Несколько меньший риск выявления ТМА был связан с артериальной гипертензией $HR=4,967$ (95% ДИ: 1,959–20,643; $p=0,027$) и тромбоцитопенией, рефрактерной к трансфузиям концентрата донорских тромбоцитов, $HR=2,742$ (95% ДИ: 1,259–5,972; $p=0,011$).

Для определения этапности использования клинических признаков ТМА построено классификационное дерево принятия решения. Для построения дерева принятия решения использованы результаты 39 дней клинического наблюдения за 8 пациентами, показавшими клинику ТМА, и результаты наблюдения за 51 пациентом, не имевшими клиники ТМА. Из 39 наблюдений за пациентами с ТМА артериальную гипертензию имели 34 пациента, не требовалось применения гипотензивных препаратов для 5 пациентов. Среди 51 пациента, не имевших ТМА, возрастная норма АД зарегистрирована у 49, требовали для нормализации АД применения гипотензивных препаратов 2 пациента (см. рисунок).

Среди 5 пациентов с ТМА, не имевших АГ, зарегистрирована анемия, рефрактерная к трансфузиям эритроцитсодержащих компонентов крови. Эти же пациенты были зависимы от трансфузии концентрата донорских тромбоцитов. Среди 49 пациентов, не имевших АГ, трансфузия эритроцитсодержащих компонентов крови выполнялась реже чем 1 раз в 72 ч у 47 пациентов, зависимы от трансфузий были 2 пациента.

Для выявления пациентов, у которых потенциально возможна ТА-ТМА, показано ежедневное измерение артериального давления и оценка мероприятий по коррекции артериальной гипертензии. При появлении зависимости от трансфузий эритроцитарного или тромбоцитарного компонента крови пациентам показано выполнение лабораторных исследований с привлечением наиболее информативных признаков, таких как определение активности ЛДГ, содержания белка и содержания креатинина в утренней порции мочи, присутствия шизоцитов.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день не существует специфических диагностических биомаркеров или панелей биомаркеров для ТА-ТМА. ТА-ТМА является преимущественно клиническим диагнозом, объединяющим неспецифические лабораторные и клинические проявления осложнения ТГСК. Было предложено несколько вариантов критериев, включающих основные признаки микроангиопатии и гемолитической анемии [13–15] (анемия, тромбоцитопения, признаки разрушения эритроцитов) и симптомы дисфункции почек, легких, желудочно-кишечного тракта, артериальной гипертензии, энцефалопатии [14, 15]. Кроме того, различные варианты критериев включают разное количество признаков и различаются по необходимому временному интервалу, в течение которого эти признаки должны появиться. Все диагностические



критерии основаны на неспецифических признаках, которые могут быть ожидаемы в посттрансплантационном периоде.

Международной группой авторитетных экспертов в области трансплантации крови и костного мозга сформулированы согласованные критерии из лабораторных и клинических признаков и алгоритм их применения, позволяющий, по мнению экспертов, выявить ТМА на ранних этапах развития осложнений ТГСК и улучшить исследование ТА-ТМА в популяциях, различающихся по расе, этнической принадлежности, возрастным группам, признакам заболевания и особенностям трансплантации.

Рекомендованный группой исследователей [16] в течение первых 30 дней после ТГСК скрининг ТА-ТМА включает ежедневный общий анализ крови с лейкоцитарным индексом, мониторинг шизоцитов (шизоцитов) и учет потребности в переливании крови, анализ почечной функции и измерение артериального давления, дважды в неделю определение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и еженедельный анализ мочи с расчетом соотношения белок/креатинин в моче. Определение терминальной активности комплемента (sC5b-9 в крови) рекомендовано внутри клиники или по внешним каналам только при подозрении на ТА-ТМА. После дня D+30 определение ЛДГ и расчет соотношения белок/креатинин в моче могут выполняться еженедельно до дня D+100 или до момента принятия решения о разрешении ТА-ТМА, если это происходило позже. Мониторинг прост в реализации (добавление ЛДГ и rUPCR, а также тщательное наблюдение за цитопенией и артериальной гипертензией имели низкую стоимость – около 60–100 долларов в неделю). Диагностика и стратификация риска ТА-ТМА осуществлялись у реципиентов ТГСК при наличии гистологических признаков ТМА в образце ткани или в случае одновременного появления любых 4 и более диагностических гармонизированных маркеров [15, 17]. Существенным недостатком предлагаемого подхода к выявлению ТА-ТМА является отсутствие представления о диагностической ценности предлагаемых критериев и минимальном количестве наиболее информативных признаков, необходимых для выявления ТМА и принятия терапевтического решения.

Предлагаемый нами алгоритм выявления ТА-ТМА предусматривает ежедневное измерение артериального давления и оценку мероприятий по коррекции артериальной гипертензии. Ежедневно учитывают кратность трансфузий эритроцитарных компонентов крови, необходимых для коррекции анемии. Дополнительно регистрируют частоту трансфузий тромбоцитарного концентрата, необходимую для профилактики геморрагического синдрома. Трансфузию тромбоцитарного концентрата чаще чем 1 раз в 48 ч и трансфузию эритроцитарного компонента крови чаще чем 1 раз в 72 ч рассматривают как проявление зависимости от трансфузий. Наличие любых 2 из 3 клинических признаков является основанием для предположения о наличии у пациента ТМА. Расширяют объем лабораторных исследований за счет еженедельного определения активности ЛДГ, протеинурии и содержания креатинина в моче, рассчитывая величину отношения содержания протеина (мг/100 мл) к содержанию креатинина (мг/100 мл) в той же порции мочи (rUr Pr/CR). Если величина показателя (rUr Pr/R) более 2,0 на фоне повышенной активности ЛДГ, то, вероятнее всего, тяжесть состояния пациента связана с развитием ТА-ТМА. Если 1 из 2 дополнительно привлеченных показателей не отличается от установленной нормы, объем исследований расширяют за счет регистрации шизоцитов.

После двукратного подтверждения с интервалом в 1 неделю наличия ТА-ТМА для определения показаний к назначению блокаторов комплемента исследуют содержание мембраноатакующего комплекса комплемента $sC5b-9$. При величине показателя $sC5b-9$, превышающей диагностический порог, принимают решение о назначении курсовой дозы экулизумаба.

Таким образом, исследование диагностической значимости клинических и лабораторных признаков позволило расширить понимание, повысить точность и упростить методику выявления ТМА, осложнившей ТГСК у детей.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sergeenko K.A., Machneva E.B., Aliev T.Z., Kostareva I.O., et al. Modern methods of therapy in the development of life-threatening complications in a patient after repeated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: review of the literature and clinical case. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2023;10(1):57–67.
2. Rosenthal J., Powlowska A., Bolotin E., Cervantes C., et al. Transplant-associated thrombotic microangiopathy in pediatric patients treated with sirolimus and tacrolimus. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57:142–6. doi: 10.1002/pbc.22861
3. Schoettler M.L., Lehmann L., Kao P.C., Chen N., et al. Pediatric transplant-associated thrombotic microangiopathy health care utilization and implications of eculizumab therapy. *Blood Adv*. 2024;8(5):1220–1233.
4. Laskin B.L., Goebel J., Davies S.M., Jodele S. Small vessels, big trouble in the kidneys and beyond: hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Blood*. 2011;118(6):1452–1462.
5. Jodele S., Dandoy C.E., Myers K.C., et al. New approaches in the diagnosis, pathophysiology, and treatment of pediatric hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Transfus Apher Sci*. 2016;54(2):181–90. doi: 10.1016/j.transci.2016.04.007
6. Jodele S., Laskin B.L., Dandoy C.E. A new paradigm: diagnosis and management of HSCT-associated thrombotic microangiopathy as multi-system endothelial injury. *Blood Rev*. 2014;29(3):191–204.
7. Schoettler M.L., Carreras E., Cho B., et al. Microangiopathy: A Report on Behalf of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, American Society for Transplantation and Cellular Therapy, Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group, and Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Transplantation and Cellular Therapy*. 2022;1–13. doi: 10.1016/j.jtct.2022.11.015
8. Schoettler M.L., Gavrilaki E., Carreras E., et al. An ASTCT, CIBMTR, EBMT, and APBMT Consensus Statement Defining Response Criteria for Hematopoietic Cell Transplantation Associated Thrombotic Microangiopathy (TA-TMA) Directed Therapy. *Transplant Cell Ther*. 2025;31(9):610–623. Epub 2025 Jun 11. doi: 10.1016/j.jtct.2025.05.028
9. Andrew M, Vegh P, Johnston M, et al. Maturation of the Hemostatic System During Childhood. *Blood*. 1992;80(8):1998–2005.
10. Toulon P, Berruyer M, Brionne-François M. Age dependency for coagulation parameters in paediatric populations. *Thrombosis and haemostasis*. 2016;116(1):9–17.
11. Zini G., d'Onofrio G., Erber W.N., et al. Update of the 2012 ICSH recommendations for identification, diagnostic value, and quantitation of schistocytes: impact and revisions. *Int J Lab Hematol*. 2021;43:1264–1271.
12. Luft T., Benner A., Jodele S. EASIX in patients with acute graft-versus-host disease: a retrospective cohort analysis. *Lancet Haematol*. 2017;4(9):e414–e423. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30108-4
13. Shayani S., Palmer J., Stiller T., et al. Thrombotic microangiopathy associated with sirolimus level after allogeneic hematopoietic cell transplantation with tacrolimus/sirolimus-based graft-versus-host disease prophylaxis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19:298–304.
14. Li A., Wu Q., Davis C., et al. Transplant-associated thrombotic microangiopathy is a multifactorial disease unresponsive to immunosuppressant withdrawal. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25:570–576.
15. Jodele S., Davies S.M., Lane A., et al. Diagnostic and risk criteria for HSCT associated thrombotic microangiopathy: a study in children and young adults. *Blood*. 2014;124:645–653.
16. Dandoy C.E., Rotz S., Alonso P.B. A pragmatic multi-institutional approach to understanding transplant-associated thrombotic microangiopathy after stem cell transplant. *Blood Adv*. 2020;23(5):1–11. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003455
17. Jodele S., Dandoy C.E., Lane A., et al. Complement blockade for TA-TMA: lessons learned from a large pediatric cohort treated with eculizumab. *Blood*. 2020;135(13):1049–1057.



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.12.3.013>
УДК 612.112.5:616-07-08



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

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови: диагностика и лечение

Конфликт интересов: не заявлен.

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

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

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

Подана: 14.05.2026

Принята: 13.07.2026

Контакты: dmitri.g.ts@mail.ru

Резюме

В статье представлены современные данные об этиологии, патогенетических механизмах, клинической и лабораторной диагностике диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Проанализирована информативность диагностических алгоритмов, предложенных Международным обществом тромбоза и гемостаза и его региональными подразделениями. На основе анализа механизмов патогенеза и информативности гемостазиологических маркеров диссеминированного внутрисосудистого свертывания сформулирован рациональный алгоритм его диагностики. В статье представлены анализ современных рекомендаций по коррекции дисфункции гемостаза и купированию тромботических и геморрагических проявлений диссеминированного внутрисосудистого свертывания, характеристика и особенности применения основных лекарственных средств, компонентов и препаратов крови. На основе анализа предложен алгоритм патогенетической терапии (коррекции гемостаза) в соответствии с клинико-гемостазиологическим статусом пациента. Статья представит интерес для врачей отделений интенсивной терапии, акушеров-гинекологов, хирургов, инфекционистов, трансфузиологов, гематологов.

Ключевые слова: диссеминированное внутрисосудистое свертывание, гемостаз, гиперкоагуляция, коагулопатия потребления

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

Disseminated Intravascular Coagulation: Diagnosis and Treatment

Conflict of interest: nothing to declare.

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

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

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

Submitted: 14.05.2026

Accepted: 13.07.2026

Contacts: dmitri.g.ts@mail.ru

Abstract

This article presents current data on the etiology, pathogenetic mechanisms, and clinical and laboratory diagnostics of disseminated intravascular coagulation. It also analyzes the informativeness of diagnostic algorithms proposed by the International Society of Thrombosis and Haemostasis and its regional branches. Based on an analysis of the mechanisms of pathogenesis and the informativeness of haemostatic markers of disseminated intravascular coagulation, a rational algorithm for its diagnosis has been formulated. The article also presents an analysis of current recommendations for the correction of haemostatic dysfunction and the relief of thrombotic and haemorrhagic manifestations of disseminated intravascular coagulation, as well as the characteristics and specific features of the use of essential medications, blood components, and blood products. Based on this analysis, an algorithm for pathogenetic therapy (hemostasis correction) is proposed in accordance with the patient's clinical and haemostatic status. This article will be of interest to physicians of intensive care units, obstetricians and gynecologists, surgeons, infectious disease specialists, transfusiologists, and hematologists.

Keywords: disseminated intravascular coagulation, hemostasis, hypercoagulation, consumption coagulopathy

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) крови – это универсального характера гемостазиопатия, связанная с поступлением в кровоток и воздействием на систему гемостаза эндогенных и экзогенных активаторов свертывания крови и агрегации тромбоцитов, что приводит к их генерализованной активации, истощению физиологических антикоагулянтных и антиагрегантных механизмов, а затем и запасов факторов свертывания и тромбоцитов в результате их потребления, к системной активации фибринолиза, к образованию в кровотоке фибриновых и тромбоцитарных эмболов и тромбов на стенках сосудов, блокирующих микроциркуляторное русло и обтурирующих крупные сосуды, к развитию связанных с блокадой кровотока тканевых и органных нарушений (полиорганной недостаточности)



и возникновению на этом фоне вторичной несвертываемости крови и генерализованной кровоточивости.

Согласно определению научного подкомитета Международного общества тромбоза и гемостаза (ISTH) ДВС-синдром представляет собой приобретенный синдром, характеризующийся внутрисосудистой активацией свертывания крови с потерей локализации, возникающей по разным причинам. Он может быть следствием и причиной повреждения микроциркуляторного русла, которое, если оно достаточно тяжелое, может вызвать дисфункцию органов [1].

Главными патофизиологическими и клинико-лабораторными феноменами ДВС являются активация тромбогенеза, дефицит и дисфункция естественных антикоагулянтов, коагулопатия и тромбоцитопения потребления, вторичный гиперфибринолиз.

ДВС диагностируется у 8,5–34% пациентов отделений интенсивной терапии (в зависимости от основного диагноза и используемой диагностической системы) и характеризуется высокой смертностью от 45% до 78% (у пациентов в критическом состоянии с ДВС-синдромом 28-дневная летальность составляет от 20% до 50%) [2].

Универсальность ДВС крови как стереотипной реакции системы гемостаза на мощные активирующие воздействия, возникающие при различных патологических процессах, делает объективно обоснованным существование универсального алгоритма его диагностики и патогенетической терапии (коррекции гемостаза).

Этиология ДВС крови. Ситуационная диагностика [2, 3, 5]

1. Генерализованные инфекции (сепсис), в первую очередь грамотрицательный сепсис (вероятность развития ДВС – 30–50%); септический шок (100%):
 - гиперэкспрессия тканевого фактора (ТФ) моноцитами, эндотелием под действием провоспалительных цитокинов, активированными тромбоцитами (повышение продукции Р-селектина), апоптотическими и разрушенными клетками, в т. ч. в форме фосфолипидных микрочастиц (ФМЧ);
 - формирование ФМЧ активированными тромбоцитами и лейкоцитами стимулирует высвобождение эндотелиальных и моноцитарных провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, TNF); тромбоцитарные ФМЧ в 100 раз более прокоагулянтны, чем активированные тромбоциты;
 - кальпаины (Са-активируемые цистеиновые протеазы) обеспечивают образование ФМЧ и стимулируют экспрессию генов IL-1, IL-6, TNF;
 - дисбаланс ингибитора пути тканевого фактора (ИПТФ);
 - дефицит антитромбина III (АТ III) (коррелирует с повышенной летальностью) вследствие транскапиллярной потери, нарушения синтеза, протеолиза эластазой нейтрофилов, потребления;
 - дефицит протеина С (РС) (коррелирует с повышенной летальностью) вследствие транскапиллярной потери, нарушения синтеза, потребления, нарушения активации;
 - снижение экспрессии тромбомодулина (ТМ) на фоне повышения уровня TNF приводит к нарушению активации РС и TAFI;
 - дефицит протеина S (PS) в результате повышения уровня C4BP (острофазный белок);
 - повышение продукции PAI-1 (острофазный белок) – предиктор высокой летальности от ДВС;
 - повышение активности тромбинактивируемого ингибитора фибринолиза (TAFI) на фоне тромбинемии блокирует связывание плазминогена (Пг) и его тканевого

- активатора (ТАПг) с фибрином, затем снижение активности (потребление, нарушение активации) – предиктор развития полиорганной недостаточности (СПОН) и высокой летальности;
- повышение содержания внеклеточной ДНК в результате формирования нуклеосом и нейтрофильных экстрацеллюлярных сетей (NETs) на фоне апоптоза и НЕТОза под действием инфекции, активированных тромбоцитов, провоспалительных цитокинов (иммунотромбоз) – проагрегантное, прокоагулянтное, антифибринолитическое, провоспалительное действия; повышение уровня ДНК-гистоновых комплексов в крови – предиктор высокой летальности [2–4].
2. Все виды шока, терминальные состояния. На фоне шока блокируется клиренс ТФ, активированных факторов свертывания, продуктов деградации фибрина (ПДФ), происходит массивный выброс ТАПг эндотелием (гипоперфузия), индуцирующий гиперфибринолиз.
 3. Тяжелые травмы и травматичные хирургические вмешательства, в особенности травмы, сопровождающиеся развитием синдрома системного воспалительного ответа (50–70%); операции и травмы, сопровождающиеся массивной кровопотерей, коллапсом, массивными гемотрансфузиями.
 4. Острый внутрисосудистый гемолиз (переливания несовместимой по АВО крови, гемолитические анемии с внутрисосудистым гемолизом). Свободный гемоглобин удаляет NO из кровотока, что способствует вазоспазму и активации тромбоцитов.
 5. Акушерская патология (предлежание плаценты, преждевременная отслойка плаценты, эмболия околоплодными водами, преэклампсия и эклампсия, внутриутробная гибель плода, массивная кровопотеря, хирургические вмешательства в родах – 50–100%).
 6. Солидные опухоли (15–75%), лейкозы (15%), отдельные варианты лейкозов – до 50% (острый промиелоцитарный лейкоз). Интенсивная цитостатическая терапия. Оперативные вмешательства по поводу злокачественных опухолей.
 7. Острая кровопотеря (травмы, операции, акушерская патология, желудочно-кишечные кровотечения).
 8. Массивные гемотрансфузии и реинфузии крови.
 9. Затяжные гипоксические состояния (в том числе с применением длительной искусственной вентиляции легких).
 10. Термические и химические ожоги.
 11. Деструктивные процессы в легких, почках, поджелудочной железе.
 12. Иммунные и иммунокомплексные болезни.
 13. Аллергические реакции лекарственного и иного генеза.
 14. «Катастрофический» АФС (острая диссеминированная коагулопатия/вакулопатия) с острой полиорганной недостаточностью.
 15. Микроангиопатические синдромы (в том числе как проявление АФС): гемолико-уремический синдром и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; микроангиопатическая гемолитическая анемия; HELLP-синдром.
 16. Воздействие лекарственных препаратов, активирующих свертывание и тромбоциты, антикоагулянтов, фибринолитиков.
 17. Множественные и гигантские ангиомы.
 18. Отравление гемокоагулирующими змеиными ядами.



Анализ клинической ситуации (оценка вероятности развития ДВС крови) является первым и главным основанием для начала его патогенетической профилактики (терапии) и выполнения лабораторного исследования для выявления гемостазиологических маркеров ДВС крови.

Патогенез ДВС крови и его синдромов. Гемостазиологические маркеры ДВС

Основной патогенетический механизм развития ДВС крови – генерация ТФ и активация главного физиологического механизма свертывания (через VII–X–II факторы, а также через VII–IX–X–II факторы). ДВС становится возможным в результате массивной генерации ТФ и дефицита естественных антикоагулянтов (АТ III, РС, PS, ИПТФ), усугубляемого их потреблением [2–4].

Источниками ТФ являются участвующие в иммунном ответе активированные (стимулированные эндотоксином, ФНО, IL-1) моноциты, тканевые макрофаги, эндотелиоциты и тромбоциты, повреждаемые различными воздействиями клетки любого тканевого происхождения (эндотелий, клетки крови и тканей). ТФ экспонирован на клеточных мембранах активированных моноцитов и макрофагов, эндотелиальных клеток, тромбоцитов, циркулирующих в крови ФМЧ, продуцируемых моноцитами и тромбоцитами, фрагментах поврежденных клеточных мембран. Повышение уровня ТФ в крови – первый маркер активации свертывания.

Активируемые ТФ VII, IX, X, II факторы связываются естественными антикоагулянтами и нейтрализуются. На этом этапе в крови повышается уровень тромбин-анти-тромбиновых комплексов (ТАТ) – следующего маркера ДВС, а также продуктов взаимодействия факторов свертывания (фрагментов протромбина – FPI+2). Критическое снижение уровня естественных антикоагулянтов в результате их потребления делает возможной циркуляцию тромбина, его взаимодействие с фибриногеном и диссеминированную генерацию фибрина. В крови появляются побочные и основные продукты этого процесса (маркеры ДВС): фибринпептиды А (FPA), мономерный фибрин (ФМ, TrP), растворимые комплексы мономеров фибрина (РКМФ, SFMC).

Генерация фибрина становится причиной «фибринэмболизма», приводящего к блокаде микроциркуляторного русла, в первую очередь так называемых органов-мишеней (легкие, почки, печень и др.), их повреждению и развитию полиорганной недостаточности.

На фоне активации свертывания, тромбинемии, а в некоторых ситуациях первично развивается генерализованная активация тромбоцитов, результатом которой является их агрегация в кровотоке, адгезия к поврежденным стенкам сосудов, что в итоге приводит к дополнительной блокаде микроциркуляторного русла органов-мишеней тромбоцитарными эмболами и началу тромбообразования в крупных сосудах. В крови появляются маркеры активации тромбоцитов: тромбоцитарные факторы PF3, PF4, а также β -тромбоглобулин (β -TG), дериват тромбоспандина A2 – TXB2 в моче и др.

Блокада сосудов фибрином и тромбоцитами неизбежно приводит к включению основного физиологического механизма активации фибринолиза – через высвобождение ТАПг эндотелием заблокированных сосудов, его сорбцию на фибрине, активацию плазминогена. Результатом этой активации становится частичное разрушение фибриновых отложений в сосудах, а затем, в результате потребления

α_2 -антиплазмина, системная активация фибринолиза (плазминемия), фибриногенолиз и гипофибриногенемия. В крови появляются маркеры активации фибринолиза и фибриногенолиза: ТАПг, ПДФ, ПДФг и D-димеры, комплексы плазмин-антиплазмин (РАР) и ТАПг-антиактиваторы (t-РА-РАI).

Активация факторов свертывания, связывание их антикоагулянтами, участие в фибринообразовании приводят к развитию коагулопатии потребления, которая становится причиной гематомной кровоточивости. Параллельно нарастает тромбоцитопения потребления и появляется петехиально-пятнистая кровоточивость. Дисфункция гемостаза усугубляется гиперфибринолизом (возникают вторичные отсроченные кровотечения из затромбированных поврежденных сосудов), а также ростом содержания ПДФ/Фг, которые в полной мере проявляют свои антиагрегантные, антитромбиновые и антиполимеризационные эффекты. Таков патогенез геморрагического синдрома на фоне ДВС крови.

Гемостазиологические маркеры ДВС крови в соответствии с рекомендациями Международного общества тромбоза и гемостаза, Японской ассоциации неотложной медицины и др. (ISTH, JAAM, CDSS). Маркеры активации свертывания: ТФ, FР1+2, фибринпептиды А (ФпА), Ф, РКМФ, ТАТ-комплексы – повышение содержания в крови. FР1+2 – маркер, наиболее чувствительно и полно отражающий тромбиногенез. Повышение содержания растворимого фибрина – маркер не только ДВС, но и венозного тромбоза, фибриногенеза на фоне оперативных вмешательств, кровотечений; характерен короткий период циркуляции, особенно на фоне гиперфибринолиза.

Маркеры активации тромбоцитов: PF3, PF4, B-TG, TX-B2, PAF – повышение содержания в крови (моче).

Маркеры активации фибринолиза и фибриногенолиза: ТАПг, ПДФг, ПДФ, D-димеры, РАР-комплексы, ТАПг-РАI-комплексы – повышение содержания в крови.

Функциональные маркеры активации гемостаза: активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), тромбиновое время (ТВ) – укорочение, удлинение, протромбиновое время (ПВ) – удлинение, уровень фибриногена (Фг) – снижение, уровень тромбоцитов в динамике – снижение (Диагностические алгоритмы Японской ассоциации неотложной медицины (JAAM), CDSS (Chinese DIC Scoring System, 2012)).

В качестве диагностических критериев ДВС предлагается использование тестов рутинной коагулограммы (удлинение АПТВ, ПВ, снижение Фг, повышение уровня D-димеров и других ПДФ), выявление дефицита ф. V и ф. VIII у пациентов с кровоточивостью. Кроме того, маркерами ДВС считают тромбоцитопению и/или снижение уровня тромбоцитов в динамике, шистоцитоз эритроцитов (маркер механического гемолиза), а также результаты специализированных (не используемых рутинно) тестов на наличие фибринмономеров, ТАТ-комплексов, ПАП-комплексов, повышение уровня РАI-1, дефицит АТ III, РС [4, 6–9]. Подчеркивается, что диагноз ДВС может быть результатом анализа всей совокупности клинических (наличие заболевания, осложняющегося ДВС) и лабораторных данных, выявляющих активацию/истощение всех звеньев гемостаза.

В диагностике и терапии ДВС необходимо учитывать характерную для него фазность дисфункции гемостаза.



Гемостазиологические стадии ДВС

1. Гиперкоагуляционная стадия:
 - тромбоцитопатия, нарастающее потребление тромбоцитов (снижение уровня тромбоцитов в динамике);
 - гиперкоагуляция (укорочение АПТВ);
 - тромбинемия (ФМ+);
 - дефицит физиологических антикоагулянтов (снижение уровня АТ III, РС, PS, ИПТФ);
 - локальная активация фибринолиза (D-димеры ↑).
2. Гипокоагуляционная стадия:
 - тромбоцитопения потребления и тромбоцитопатия;
 - гипокоагуляция (удлинение АПТВ, ПВ, гипофибриногенемия);
 - тромбинемия (Ф±);
 - дефицит физиологических антикоагулянтов (снижение уровня АТ III, РС, PS, ИПТФ);
 - генерализованная активация фибринолиза (D-димеры ↑↑).

На основе анализа приведенных данных может быть сформулирован следующий диагностический алгоритм ДВС:

1. Ситуационная диагностика (наличие заболевания, осложняющегося ДВС крови).
2. Выявление гемостазиологических маркеров ДВС:
 - подсчет тромбоцитов (в том числе в динамике);
 - АПТВ, ПВ, фибриноген;
 - D-димеры.
3. Клиническая диагностика (выявление клинических проявлений ДВС-ПОН, смешанной кровоточивости).

Некоторые авторы подвергают сомнению включение фибриногена в качестве обязательного компонента системы диагностики ДВС-синдрома. У пациентов с сепсисом уровень фибриногена в плазме обычно повышен из-за острой фазы воспаления. Таким образом, низкий уровень фибриногена редко встречается у пациентов с явным ДВС-синдромом. С другой стороны, низкие уровни фибриногена являются общим и прогностически важным признаком состояний, связанных с гиперфибринолитическим ДВС-синдромом, таких как эмболия амниотической жидкостью, ДВС-синдром, связанные с гематологическими злокачественными новообразованиями или посттрансфузионными осложнениями [2].

В балльных системах ISTE, Министерства здравоохранения и социального обеспечения Японии (JMH), Японской ассоциации неотложной медицины (JAAM), Британского комитета по стандартам в гематологии (BCSH) и Итальянского общества тромбоза и гемостаза (SISTE) встречается термин «маркер, связанный с фибрином (FRM)», который включает растворимый (мономерный) фибрин (SF) и D-димеры и используется вместо «продуктов деградации фибриногена/фибрина (FDP)». Этот подход предпочтительнее оценки FDP, так как анализы на FDP в настоящее время широко не доступны за пределами Японии. В настоящее время наиболее распространенным FRM является D-димерный антиген [2].

Приоритет имеют ситуационная и гемостазиологическая диагностика ДВС, поскольку они обеспечивают максимально раннее его обнаружение и, соответственно, максимально эффективное лечение. Оценка состояния гемостаза (определение стадии процесса) и учет клинических проявлений ДВС необходимы для обоснованного выбора тактики патогенетической терапии (коррекции гемостаза).

Рекомендуемые для диагностики ДВС балльные системы (ISTH, JMWL и JAAM) обладают различной чувствительностью и специфичностью в отношении различных типов (клинико-гемостазиологических форм, см. ниже) ДВС, причем все они малоэффективны в диагностике ДВС в форме латентной гиперкоагуляции (бессимптомного ДВС, пре-ДВС, non overt DIC) без применения более чувствительных тестов на растворимый фибрин и ТАТ-комплексы.

Варианты течения ДВС крови и его синдромов:

- молниеносный – от 1–2 часов (например, эмболия околоплодными водами) до 1 суток (например, септический шок в случае менингококцемии);
- острый – от 1 суток до нескольких дней или 1 недели (например, массивная кровопотеря вследствие тяжелой комбинированной травмы);
- подострый – от 1 недели до 1 месяца (сепсис, преэклампсия, гестоз беременных);
- хронический – от 1 месяца до 1 года (злокачественное новообразование при отсутствии радикального лечения, обширная гемангиома мягких тканей).

Клинико-гемостазиологические формы ДВС:

1. Латентная гиперкоагуляция.
2. Гиперкоагуляционно-тромботическая.
3. Гиперкоагуляционно-тромбогеморрагическая.
4. Латентная гипокоагуляция.
5. Гипокоагуляционно-тромботическая.
6. Гипокоагуляционно-геморрагическая.
7. Гипокоагуляционно-тромбогеморрагическая.

Выделение и характеристика клинико-лабораторных форм ДВС позволяет более обоснованно подходить к выбору тактики патогенетической терапии, чем ориентация на 4 типа ДВС, предлагаемых, в частности, ISTH (бессимптомный, с органной недостаточностью, кровоточивостью и массивной кровоточивостью), особенно с учетом той неразберихи с классификацией вариантов, типов, фенотипов ДВС и других вариантов нозологически обусловленных коагулопатий, а также их патофизиологических связей, которая имеет место в современной литературе.

Общие рекомендации по лечению ДВС [2]

Лечение ДВС включает этиотропную терапию (лечение основного заболевания); патогенетическую профилактику и терапию ДВС крови (коррекцию гемостаза); посиндромную интенсивную терапию.

До сих пор не достигнут универсальный консенсус в отношении лечения ДВС. Хотя менее половины всех случаев ДВС-синдрома вызваны сепсисом, большинство существующих обзоров, включая рекомендации по лечению ДВС в Европе и Северной Америке, касаются только септического ДВС. Три руководства по диагностике и лечению ДВС были опубликованы в литературе подкомитетом Японского общества тромбоза, гемостаза/ДВС-синдрома (JSTH): собственное, BCSH и SISET. JSTH достиг консенсуса экспертов в отношении лечения ДВС, который был одобрен внутренним оценочным комитетом и внешними оценочными комитетами JAAM, Японского общества интенсивной терапии и Японской ассоциации инфекционных заболеваний. Подкомитет по ДВС Комитета по науке и стандартизации Международного общества тромбоза и гемостаза (SSC/ISTH) согласовал эти рекомендации в отчете, озаглавленном «Руководство по диагностике и лечению ДВС на основе гармонизации рекомендаций трех руководств».



Международная группа экспертов опубликовала рекомендации по поддерживающей терапии ДВС, основанные на результатах клинических испытаний и мнении экспертов. В целом для лечения пациентов с неявным ДВС при отсутствии кровотечения или тромбоза рекомендовано лечение триггерной патологии. Для сепсис-ассоциированного ДВС большинство экспертов рекомендуют мониторинг в сочетании с профилактическим введением низкомолекулярных гепаринов (НМГ) для профилактики тромбозов. Пациентам с явным ДВС рекомендуется переливание тромбоцитов для поддержания их уровня в крови не менее $50 \times 10^9/\text{л}$ у пациентов с активным кровотечением или $20 \times 10^9/\text{л}$ у пациентов без признаков кровотечения.

Пациентам с острым тромбозом глубоких вен или тромбозом легочной артерии с явным ДВС и кровотечением рекомендовано использование фильтра нижней полой вены с началом антикоагулянтной терапии после прекращения кровотечения.

Были также даны рекомендации для ДВС, связанного с конкретными состояниями, включая рак и послеродовое кровотечение. Для пациентов с ДВС-синдромом, связанным с раком, Комитет по науке и стандартизации ISTH изложил рекомендации по лечению нефракционированным гепарином (НФГ), НМГ, донорскими тромбоцитами и свежезамороженной плазмой (СЗП). Это контрастирует с японскими рекомендациями, которые включают использование рекомбинантного тромбомодулина (rTM), AT III, габексата мезилата (антипротеаза) и нафамостата мезилата (антипротеаза и короткодействующий антикоагулянт).

Для пациенток с коагулопатией, связанной с послеродовым кровотечением, Комитет по науке и стандартизации ISTH рекомендует контролировать гемостаз посредством ПВ, АЧТВ, определением фибриногена по Клаусу или тромбоэластометрией. При продолжающемся послеродовом кровотечении с удлинненными ПВ или АЧТВ рекомендуется введение СЗП, особенно если ПВ или АЧТВ превышают норму более чем в 1,5 раза. При продолжающемся послеродовом кровотечении, устойчивом к другим видам лечения, можно рассмотреть возможность применения транексамовой кислоты или рекомбинантного активированного ф. VII (pfVIIa).

Рациональные терапевтические стратегии включают использование естественных антикоагулянтов, таких как AT III, PC, активированный PC (APC), рекомбинантный ИПТФ (rTFPI), или агентов, усиливающих активацию PC в плазме, таких как rTM. Однако на данный момент эти методы лечения не показали заметного положительного влияния на уровень смертности пациентов с тяжелым сепсисом, с ДВС-синдромом или без него. Примечательно, что эти методы лечения не тестировались в проспективных рандомизированных клинических исследованиях с использованием ДВС-синдрома в качестве критерия включения. Следует уточнить, что эффективность применения AT III (достоверное снижение летальности) продемонстрирована ретроспективным анализом подгруппы пациентов с септическим ДВС в исследовании KyberSept и в исследовании JAAMDICAT, как и аналогичная эффективность плазматического APC в исследовании на пациентах с ДВС различной этиологии [10].

KyberSept, PROWESS и OPTIMIST – это 3 крупномасштабных плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследования III фазы, в которых оценивали эффективность и безопасность лечения естественными антикоагулянтами (ATIII, APC и rTFPI) у пациентов с сепсисом. Среди 3 исследований только PROWESS продемонстрировал явный положительный эффект лечения рекомбинантным APC с абсолютным

снижением риска 28-дневной смертности у пациентов с тяжелым сепсисом на 6%. Напротив, дальнейшие исследования не смогли продемонстрировать явного положительного эффекта rAPC при лечении ДВС. Результаты этих исследований позволяют предположить, что 3 исследованных естественных антикоагулянта не имеют одинакового значения в прогрессировании сепсиса. Однако результаты этих испытаний нельзя сравнивать напрямую из-за неоднородности тяжести заболевания между исследуемыми популяциями.

Общей характеристикой исследований естественных антикоагулянтов крови является включение пациентов с сепсисом, а не пациентов с диагнозом ДВС. Смертность при сепсисе является многофакторным событием и не вызвана исключительно ДВС. В отсутствие ДВС в клиническом прогрессировании сепсиса преобладают последствия воспалительной реакции. Результаты исследования PROWESS подтверждают концепцию, согласно которой потенциальная противовоспалительная активность rAPC, вероятно, оказывает некоторое положительное влияние на пациентов с тяжелым сепсисом. Это согласуется с экспериментальными исследованиями на животных моделях, которые показали, что антикоагулянтный путь PC сильно влияет на процесс воспаления. Однако этот благоприятный эффект не был подтвержден исследованием PROWESS-SHOCK.

Кроме того, исследование ADDRESS показало, что у пациентов с менее тяжелым сепсисом rAPC не оказывает положительного влияния на 28-дневную смертность по сравнению с плацебо и увеличивает риск кровотечения по сравнению с плацебо.

Хотя результаты анализа подгрупп клинических исследований III фазы имеют серьезные ограничения, они указывают на то, что лечение естественными антикоагулянтами может оказать положительное влияние на смертность у пациентов с сепсисом, ассоциированным с ДВС, что привело к гипотезе о том, что для демонстрации эффективности этих методов лечения необходимо более точное определение критериев включения в отношении наличия ДВС.

Поскольку у пациентов с ДВС наблюдается гиперкоагуляция, рациональным терапевтическим подходом является назначение быстродействующих антитромботических средств. Среди них гепарины (НФГ и НМГ), по-видимому, являются наиболее широко используемыми антитромботическими препаратами при ДВС, хотя их эффективность не подтверждается достаточными клиническими данными. Обоснованный вывод ретроспективного анализа исследований с естественными антикоагулянтами состоит в том, что одновременное введение гепарина оказывает незначительное положительное влияние на эффективность, но существенно увеличивает риск кровотечения. Неспецифическое связывание гепариновых цепей с белками плазмы, отличными от AT III, и риск гепарин-индуцированной тромбоцитопении являются потенциальными ограничениями при использовании гепарина у пациентов с ДВС.

Специфические прямые ингибиторы FXa (ривароксабан, аписабан, эдоксабан) или тромбина (гирудин, аргатробан или дабигатран) могут иметь место в антитромботической терапии у пациентов с ДВС благодаря их предсказуемой антитромботической активности и отсутствию риска гепарин-индуцированной тромбоцитопении. Однако почечная элиминация этих агентов является основным ограничением их использования у пациентов, госпитализированных в отделение интенсивной терапии. Фондапаринукс также может применяться при лечении гиперкоагуляции, связанной с ДВС, поскольку его высокое сродство к AT III может оптимизировать остаточную



активность этого важного природного ингибитора свертывания при нормальной функции почек.

Хотя имеется очень мало данных, подтверждающих эффективность СЗП, концентрата фибриногена, концентратов протромбинового комплекса (КПК) и переливания тромбоцитов в коррекции ДВС, они по-прежнему являются стандартом лечения пациентов с тяжелым кровотечением, ассоциированным с ДВС. Противоречие этого терапевтического подхода связано с наличием состояния гиперкоагуляции. СЗП, концентраты фибриногена, КПК и концентраты тромбоцитов обычно вводят при тяжелом дефиците факторов свертывания крови, тяжелой тромбоцитопении или активном кровотечении. Трансфузии обычно контролируют с помощью рутинных коагуляционных тестов (ПВ, АЧТВ и фибриноген).

Вывод. Обоснование лечения ДВС основано на знании патогенетического механизма и фазы процесса, но в настоящее время отсутствуют существенные клинические доказательства эффективности. Хотя данные клинических исследований III фазы по лечению пациентов с ДВС недоступны, анализ подгрупп проведенных исследований обосновывает рациональную терапевтическую стратегию, базирующуюся на следующих принципах:

- коррекция состояния гиперкоагуляции путем введения быстродействующих антитромботических препаратов, в основном НМГ, и применения НФГ при нарушении функции почек; путем введения концентратов естественных антикоагулянтов (АТ III, APC, rAPC, rTFPI и rTM) для восстановления эффективности естественных антикоагулянтных путей при подтвержденном их дефиците;
- восстановление дефицита факторов свертывания при очень низком уровне в плазме крови, что подтверждается специальной лабораторной оценкой, и при высоком риске кровотечения или при наличии активного кровотечения; введение быстродействующих гемостатических средств или антифибринолитических препаратов для остановки активного массивного кровотечения.

Анализ клинических исследований и знание патофизиологических механизмов показывают, что ДВС-синдром представляет собой гетерогенное состояние, требующее индивидуализированного лечения. Оптимальное лечение должно базироваться на тщательном лабораторном мониторинге.

Конкретизируя изложенное выше, можно принять следующий алгоритм коррекции гемостаза при ДВС в соответствии с его состоянием (гемостазиологической стадией):

- восстановление и поддержание нормального уровня естественных антикоагулянтов крови концентратами АТ III, активированного РС или СЗП (предпочтительно пулированной вирусинактивированной во избежание ТООПЛ и других осложнений), профилактика и лечение тромбозов НМГ на фоне гиперкоагуляции (целевой уровень активности АТ III – 60–80%);
- коррекция дефицита тромбоцитов, факторов свертывания и антикоагулянтов, обеспечение гемостаза донорскими тромбоцитами, СЗП (предпочтительно пулированной вирусинактивированной во избежание ТООПЛ и других осложнений), криопреципитатом или концентратом фибриногена, концентратами факторов протромбинового комплекса гемостатического действия, ингибиторами фибринолиза по показаниям на фоне гипокоагуляции (целевой уровень тромбоцитов $>50 \times 10^9/\text{л}$, R АЧТВ и R ПТВ не более 1,5, фибриноген $>1,5 \text{ г/л}$, отсутствие гиперфибринолиза по ТЭГ, ТЭМ).

Препараты для лечения ДВС

Гепарин. Эффективность использования НФГ при ДВС имеет низкий уровень доказательности; рекомендации по применению НФГ при ДВС разноречивы: его применение не рекомендовано руководством JSTH (2010), существуют в то же время рекомендации по предпочтительному применению препарата при высоком риске кровотечения и при диализзависимой почечной недостаточности, а также для лечения пре-ДВС. Руководства JSTH (2010), SISET (2012), ISTH (2013) рекомендуют применять для профилактики и лечения тромботических осложнений ДВС низкомолекулярные гепарины.

При заболеваниях, сопровождающихся риском развития ДВС, далтепарин – НМГ выбора для профилактики и лечения. В многоцентровых исследованиях подтверждена большая эффективность далтепарина при ДВС в сравнении с НФГ в снижении вероятности развития полиорганной недостаточности ($P < 0,05$), кровотечения ($P < 0,01$) и его большая безопасность ($P < 0,05$). Препарат может применяться при тромбоцитопении (не HIT) [11], при нарушении функции почек [12], стабилен в растворе при длительном в/в введении [13], эффективнее НФГ при ДВС и дефиците AT III [14].

Далтепарин применяют в соответствии с клинико-гемостазиологической формой ДВС: 75 МЕ/кг подкожно через 12 часов при отсутствии клиники тромбозов (латентной гиперкоагуляции); при наличии клинико-лабораторных проявлений блокады микроциркуляции (в том числе полиорганной недостаточности) и/или тромбозов крупных сосудов – 100 МЕ/кг подкожно через 12 часов (при уровне тромбоцитов более $100 \times 10^9/\text{л}$), либо 75 МЕ/кг подкожно через 12 часов (при уровне тромбоцитов $50\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$), либо при уровне тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ – непрерывное внутривенное введение в суточной дозе, численно равной количеству тромбоцитов (50 МЕ/кг и менее в сутки).

В целом НМГ отдается предпочтение в профилактике и лечении тромботических проявлений ДВС, НФГ назначают пациентам с высоким риском кровоточивости и/или почечной недостаточностью [9, 14].

Препараты естественных антикоагулянтов [4, 9, 14]. Для повышения эффективности антикоагулянтной терапии на фоне сохраняющегося глубокого дефицита естественных антикоагулянтов целесообразно применение их концентрированных препаратов: концентрата AT III 30–45 МЕ/кг в/в со скоростью 50 МЕ/мин 1 раз в сутки (интервал между введениями 24 часа, поддерживающая доза составляет 60% начальной, до 3000 МЕ/сут), безопасным следует считать применение препаратов, не содержащих добавленного гепарина, применение рекомендовано JSTH (2010), Surviving Sepsis Campaign (2012), ISTH (2013); не рекомендовано руководством Британского комитета стандартизации в гематологии (далее – BCSH, 2009) и SISET (2012). При септическом ДВС показано применение концентратов AT III для поддержания уровня антикоагулянта в крови не менее 60–80% (суточная доза 3000 МЕ эффективнее 1500 МЕ), что обеспечивает снижение тяжести и летальности ДВС без увеличения риска кровотечений. Клиническая эффективность и безопасность концентрата AT III оказалась более высокой у пациентов, не получавших гепарин [10].

Свежемороженая плазма. СЗП в зависимости от клинико-гемостазиологической формы ДВС является основным средством коррекции дефицита естественных антикоагулянтов, факторов свертывания крови, ингибиторов плазмина и ТАПг,



дефицита ОЦК (применение коллоидных объемзамещающих растворов противопоказано из-за их негативного влияния на гемостаз). Показаниями к ее применению в первую очередь считают кровоточивость или необходимость выполнения инвазивных процедур на фоне гипокоагуляции, необходимость коррекции коагулопатии потребления, в том числе гипофибриногенемии ($<1,5$ г/л) как ее маркера, а также СЗП применяют в составе протоколов массивных трансфузий [8, 9]. В то же время необходимо подчеркнуть, что СЗП является оптимальным по составу источником естественных антикоагулянтов, что особенно актуально в условиях дефицита их концентратов.

СЗП вводят в дозах 15–30 мл/кг/однократно или в сут. в/в струйно на 4 введения (каждые 6 часов) в соответствии со стадией, остротой процесса и динамикой АЧТВ.

Следует помнить о возможности развития связанного с трансфузией острого повреждения легких (TRALI), поскольку 9% донорских доз СЗП содержат анти-HLA и антинейтрофильные антитела, с наличием которых связано до 90% случаев TRALI; применение пулированной вирусинактивированной СЗП – эффективный способ профилактики этого и других осложнений.

Применение СЗП рекомендовано BCSH (2009), JSTH (2010), SISET (2012), ISTH (2013).

С целью коррекции тромбоцитопении потребления и тромбоцитопатии при transfузии донорских тромбоцитов в дозе $2,0\text{--}2,5 \times 10^{11}$ тромбоцитов/ м^2 поверхности тела при наличии петехиально-пятнистой кровоточивости, либо при необходимости оперативного вмешательства при уровне тромбоцитов меньше 50 (100) $\times 10^9/\text{л}$, а также при уровне тромбоцитов меньше $20 \times 10^9/\text{л}$ и риске кровоточивости; необоснованное профилактическое применение донорской тромбоцитной массы, в особенности пулированной (от нескольких доноров), недопустимо в связи с высоким риском развития TRALI; при ДВС необходимо применение терапевтических доз тромбоцитной массы от индивидуальных доноров-мужчин. Применение рекомендовано BCSH (2009), JSTH (2010), SISET (2012), ISTH (2013) [9].

Концентраты протромбинового комплекса. КПК – комплексные концентраты витамин-К-зависимых факторов свертывания и антикоагулянтов, применяют в дозах 20–30–50 МЕ/кг (не более 3000 МЕ на введение) внутривенно (раствор 25 МЕ/мл) со скоростью 1–3 мл/мин с целью остановки кровотечения (при отсутствии эффекта – повтор в той же дозе через 20 мин.), уменьшения объемов переливания плазмы и профилактики TRALI и гипervолемии; применение рекомендовано BCSH (2009), SISET (2012), ISTH (2013).

Инструкция препарата октаплекс: «У пациентов с ДВС при определенных условиях может возникнуть необходимость в замещении факторов свертывания протромбинового комплекса. Такое замещение может быть проведено только после купирования коагулопатии истощения». Имеется в виду, что гемостатически эффективное применение препарата возможно только после достижения как минимум частичной коррекции коагулопатии потребления с помощью СЗП и тромбоцитов.

Оговаривая показания к применению КПК, подчеркивают, что в первую очередь это невозможность переливания достаточных для коррекции гипокоагуляции объемов СЗП (в связи с объемной перегрузкой), что КПК лишь частично корректируют коагулопатию, что их применение повышает риск тромбообразования и требует мониторинга и коррекции дефицита АТ III и PC [8, 9, 14].

Антифибринолитики применяют с гемостатической целью при наличии лабораторного подтверждения гиперфибринолиза (ТЭМ, ТЭГ) – транексамовая кислота

в дозах 10 мг/кг в/в 3–4 раза в сутки, или 1 г каждые 30 мин., или 25 мг/кг в/в однократно (со скоростью не более 100 мг в минуту) до остановки кровотечения; предпочтительно однократное применение препарата в максимально ранние сроки от начала кровотечения без последующих повторений, в которых нет необходимости в связи с нарастанием содержания в крови естественных ингибиторов фибринолиза (PAI-I) и введением их вместе с СЗП. Применение противопоказано в отсутствие кровоточивости и при наличии полиорганной недостаточности [4, 7, 9, 14].

Противопоказания (из инструкции транексамовой кислоты): ДВС, в том числе в гипокоагуляционной стадии с гиперфибринолизом, артериальные и венозные тромбозы, макрогематурия, субарахноидальное кровоизлияние; риск тромбоэмболических осложнений возрастает при сочетании с КПК, категорически противопоказано сочетание с активированными КПК. Особые указания: результаты метаанализа и проспективных исследований показали высокую эффективность препарата при спонтанных кровотечениях, хирургических вмешательствах и травмах (уменьшение

Алгоритм диагностики и лечения ДВС

Algorithm for the diagnosis and treatment of DIC

Клинико-гемостазиологические формы ДВС	Лабораторные критерии	Тактика лечения
Латентная гиперкоагуляция	Снижение тромбоцитов в динамике, укорочение АПТВ, фибринмономеры +, повышение D-димеров	Далтепарин 75 МЕ/кг/ 2 р. в сут. подкожно (± при септическом ДВС) + антитромбин III до 3000 МЕ/сут или СЗП 15–20 мл/кг
Гиперкоагуляционно-тромботическая	Снижение тромбоцитов в динамике, укорочение АПТВ, фибринмономеры +, повышение D-димеров	Далтепарин 100 МЕ/кг/ 2 р. в сут. подкожно (± при септическом ДВС) + антитромбин III до 3000 МЕ/сут или СЗП 15–20 мл/кг
Гиперкоагуляционно-тромбогеморрагическая	Снижение тромбоцитов в динамике, укорочение АПТВ, фибринмономеры +, повышение D-димеров	СЗП 15–20 мл/кг
Латентная гипокоагуляция	Тромбоцитопения, удлинение АПТВ, ПВ, гипофибриногенемия, фибринмономеры +, повышение D-димеров	СЗП 15–30 мл/кг
Гипокоагуляционно-тромботическая форма	Тромбоцитопения, удлинение АПТВ, ПВ, гипофибриногенемия, фибринмономеры +, повышение D-димеров	Далтепарин 75–50 МЕ/кг, в т. ч. внутривенно непрерывно в соответствии с уровнем тромбоцитов + СЗП 15–30 мл/кг
Гипокоагуляционно-геморрагическая	Тромбоцитопения, удлинение АПТВ, ПВ, гипофибриногенемия, фибринмономеры +, повышение D-димеров	СЗП 15–30 мл/кг + тромбоциты, 1 аферезная или 6–8 донорских доз + криопреципитат или концентрат фибриногена 60 мг/кг (сохраняется гипофибриногенемия) + транексамовая кислота 25 мг/кг в/в однократно (гиперфибринолиз по ТЭМ, отсутствие полиорганной недостаточности) + КПК 20–50 МЕ/кг
Гипокоагуляционно-тромбогеморрагическая	Тромбоцитопения, удлинение АПТВ, ПВ, гипофибриногенемия, фибринмономеры +, повышение D-димеров	СЗП 15–30 мл/кг + тромбоциты, 1 аферезная или 6–8 донорских доз + криопреципитат или концентрат фибриногена 60 мг/кг (сохраняется гипофибриногенемия)



кровопотери, снижение летальности) в сочетании с низкой вероятностью тромбоэмболических осложнений; описаны случаи развития венозных и артериальных тромбозов и тромбоэмболии у пациентов, получавших транексамовую кислоту; кроме того, сообщалось о случаях окклюзии центральной артерии сетчатки и центральной вены сетчатки; у нескольких пациентов развился внутричерепной тромбоз на фоне лечения транексамовой кислотой.

Применение рекомендовано BCSH (2009), ISTH (2013).

Криопреципитат применяют как источник фибриногена: 2 монодозы на 10 кг массы тела внутривенно струйно при уровне фибриногена в крови пациента <1 г/л или $<1,5$ г/л при наличии кровоточивости и недостаточности корригирующего эффекта СЗП [9]; применение рекомендовано BCSH (2009), Siset (2012), ISTH (2013).

По аналогичным показаниям возможно применение концентратов фибриногена в дозе 60 мг/кг или рассчитанной по формуле: $D \text{ (г/кг)} = (Fg \text{ желательный} - Fg \text{ измеренный}) : 18$.

Применение эптакога-альфа активированного (rFVIIa) ограничено показаниями производителя (ингибиторная форма наследственной гемофилии, приобретенная гемофилия); в то же время существуют данные об эффективном применении препарата у пациентов с ДВС и кровотечением на фоне солидных опухолей и акушерских осложнений; не рекомендовано рутинное применение препарата Siset (2012), ISTH (2013). Препарат вводят на фоне гипокоагуляции с кровоточивостью в дозе 90–110 мкг (4,5 КЕД)/кг в/в струйно в течение 2–5 минут каждые 15–30–120 мин. до остановки продолжающегося кровотечения; применение целесообразно при условии достижения хотя бы минимального эффекта заместительной терапии, определяемого уровнем фибриногена более 0,5 г/л и количеством тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$, на фоне pH крови более 7,2; препарат можно вводить за 4 часа до или через 48 часов после комплексных концентратов витамин-К-зависимых факторов свертывания [15].

В таблице представлен алгоритм диагностики и лечения ДВС в зависимости от клинко-гемостазиологической формы.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wada H, Thachil J, Di Nisio M. The Scientific Standardisation Committee on DIC of the International Society on Thrombosis Haemostasis. Guidance for diagnosis and treatment in DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost.* 2013;11(11):761–767. doi: 10.1111/jth.12155
2. Papageorgiou C, et al. Disseminated Intravascular Coagulation: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Strategies. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* 2018;24(9 suppl):85–285. doi: 10.1177/1076029618806424
3. Thachil J. Disseminated Intravascular Coagulation. *Anesthesiology.* 2016;125(1):230–236. doi: 10.1097/ALN.0000000000001123
4. Asakura H, et al. Proposal for new diagnostic criteria for DIC from the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis. *Thromb J.* 2016;14(1). doi: 10.1186/s12959-016-0117-x
5. Asakura H. Classifying types of disseminated intravascular coagulation: clinical and animal models. *J Intensive Care.* 2014;2(1):20. doi: 10.1186/2052-0492-2-20
6. Levi M, et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2009;145(1):24–33. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07600.x
7. Levi M, Scully M. How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood.* 2018;131(8):845–854. doi: 10.1182/blood-2017-10-804096
8. Szczepiorkowski Z.M., Dunbar N.M. Transfusion guidelines: when to transfuse. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013(1):638–644. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.638
9. Available at: <https://www.amboss.com/us/account/register?nextLink=%2Farticle%2Fio0JbS>. 2022.
10. Gando S, Levi V, Toh C.H. Disseminated intravascular coagulation. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16037. doi: 10.1038/nrdp.2016.37
11. Sakuragawa N, et al. Clinical evaluation of low-molecular-weight heparin (FR-860) on disseminated intravascular coagulation (DIC) – a multicenter co-operative double-blind trial in comparison with heparin. *Thromb Res.* 1993;72:475–500. doi: 10.1016/0049-3848(93)90109-2
12. Nutescu A., Spinler S.A., Wittkowsky A., Dager W.E. Low-Molecular-Weight Heparins in Renal Impairment and Obesity: Available Evidence and Clinical Practice Recommendations Across Medical and Surgical Settings. *Ann Pharmacother.* 2009;43:1064–83. doi: 10.1345/aph.1L194
13. Laposata M., Johnson S.M. Assessment of the Stability of Dalteparin Sodium in Prepared Syringes for Up to Thirty Days: An In Vitro Study. *Clin Ther.* 2003;25:1219–1225. doi: 10.1016/s0149-2918(03)80078-4
14. Koba S., Yamaguchi T., Miki K., Makihara H., Imashuku S. Management of Chronic Disseminated Intravascular Coagulation Associated with Aortic Aneurysm/Dissection. *Case Rep Hematol.* 2019;2019:1–6. doi: 10.1155/2019/6204652
15. Bolliger D., Gorfinger K., Tanaka K.A. Pathophysiology and treatment of coagulopathy in massive hemorrhage and hemodilution. *Anesthesiology.* 2010;113:1205–19. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181f22b5a



Вершинин П.Ю.✉, Вершинина А.Ч., Калачик О.В.

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

Плазмаферез в практике нефрологического отделения

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: сбор и обработка данных – Вершинин П.Ю., Вершинина А.Ч.; анализ данных – Вершинин П.Ю., Вершинина А.Ч.; редактирование – Калачик О.В.; окончательное одобрение рукописи – все авторы.

Подана: 04.06.2026

Принята: 13.08.2026

Контакты: pavelvershinin1@gmail.com

Резюме

Терапевтический плазмаферез является незаменимой и исключительно важной методикой в практике нефрологического отделения, в том числе при оказании помощи пациентам с почечным трансплантатом. В статье проанализированы все аспекты проведения плазмафереза пациентам нефрологического профиля с учетом специфики работы нефрологических отделений Минского научно-практического центра хирургии, трансплантологии и гематологии. В статье проведен анализ проблемы отсутствия унифицированной нормативной базы по плазмаферезу в Республике Беларусь. Приводятся данные зарубежных рекомендаций по плазмаферезу. Обсуждаются все особенности проведения плазмафереза на базе клиники, в том числе экономические. Вынесены предложения по оптимизации выполнения методики с учетом последних имеющихся технических и фармацевтических возможностей и международных рекомендаций. Намечены дальнейшие возможности развития методики.

Ключевые слова: плазмаферез, трансплантация почки, свежезамороженная плазма, сольвент-детергент обработанная плазма, раствор альбумина, гуморальное отторжение почечного трансплантата



Vershinin P.✉, Vershinina A., Kalachyk O.

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

Plasmapheresis in Nephrological Department

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: data collection and processing – Vershinin P., Vershinina A.; analysis – Vershinin P., Vershinina A.; article preparation – Vershinin P., Vershinina A.; editing – Kalachyk O.; final approval of the article – all authors.

Submitted: 04.06.2026

Accepted: 13.08.2026

Contacts: pavelvershinin1@gmail.com

Abstract

Therapeutic plasma exchange is an unreplaceable and critically important method in the practice of a nephrology department, particularly in kidney transplant recipients. This article analyzes all aspects of plasma exchange techniques in nephrology patients, considering the specific operational features of the nephrology departments in Minsk scientific and practical center for surgery, transplantology, and hematology. The article underlines the problem of the lack of a unified rule for plasma exchange in the Belarus. Data from international recommendations on plasma exchange procedure are presented. All aspects of performing plasma exchange in a clinical setting of nephrological department, including economic aspects, are discussed. Proposals are made to optimize the implementation of the technique, taking into account the latest available technical and pharmaceutical capabilities as well as international guidelines. Future potential directions for the development of the technique are outlined.

Keywords: plasmapheresis, kidney transplantation, fresh frozen plasma, solvent-detergent treated plasma, albumin solution, antibody-mediated rejection of a kidney transplant

■ ВВЕДЕНИЕ

Терапевтический плазмаферез – один из методов эфферентной терапии, основанный на замене плазмы пациента замещающим раствором, который является лечебной процедурой, незаменимой в лечении ряда патологических состояний.

Классификация и характеристика основных методов эфферентной терапии, к которым относится и рассматриваемая процедура, представлены в табл. 1. Отсутствие возможности выполнения плазмафереза у пациентов нефрологического стационара в некоторых клинических ситуациях приводит к существенному ухудшению результатов лечения (например, при лечении гуморального отторжения почечного трансплантата) или может способствовать значительному росту смертности пациентов (болезнь Гудпасчера).

Основным механизмом лечебного воздействия плазмафереза является механическое удаление крупномолекулярных патогенетических факторов, растворенных в плазме крови, антител и различных белковых молекул. Это способствует снижению способности их фиксации на эндотелии сосудов и в тканях пациента, уменьшает воспалительную реакцию, оказывая дополнительный протективный эффект

Таблица 1
Основные методы эфферентной терапии
Table 1
The main methods of efferent therapy

Метод	Суть метода	Принцип действия	Применение
Гемосорбция	Пропускание крови через колонку с сорбентом	Присоединение к сорбенту токсинов, медиаторов воспаления, лекарств	Интоксикации, тяжелые инфекции, сепсис, печеночная недостаточность
Плазмаферез	Разделение крови, удаление плазмы и возврат клеточных элементов в замещающем растворе	Удаление токсинов, антител, иммунных комплексов, цитокинов, содержащихся в плазме	Аутоиммунные заболевания, отравления, десенсибилизация перед трансплантацией, отторжение пересаженного органа, аллергические реакции
Гемодиализ	Очищение крови через полупроницаемую мембрану	Удаление водорастворимых токсинов, избытка электролитов, жидкости	Почечная недостаточность
Гемофильтрация/гемодиофильтрация	Фильтрация крови на высокопроницаемых мембранах	Удаление средних и крупных молекул токсинов (цитокины)	Почечная недостаточность, сепсис
Иммуносорбция	Перфузия предварительно разделенной с форменными элементами плазмы через колонку с иммуносорбентом	Целенаправленное удаление специфических антител, цитокинов	Аутоиммунные заболевания, отторжение органов, десенсибилизация перед трансплантацией
Фотоферез	Воздействие УФ-светом на клетки крови	Изменение свойств клеток, стимуляция иммунитета	Некоторые виды рака кожи, реакция «трансплантат против хозяина»

на органы-мишени. К дополнительным механизмам плазмафереза относят «деплазмирование» форменных элементов крови и освобождение многочисленных рецепторов на их поверхности [4].

Нормативная база и практические рекомендации

Наиболее детально теоретическая, доказательная и практическая база по применению плазмафереза изложена в рекомендациях Американского общества афереза (American Society for Apheresis, ASFA), в настоящее время доступно 9-е издание от 2023 года [1]. В соответствии с рекомендациями ASFA выделяют четыре категории заболеваний, дифференцированных по показаниям к проведению процедуры (табл. 2).

Для каждой из четырех категорий ASFA предусмотрена дополнительная градация уровня доказательности по системе GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations), где соотношение «сила рекомендации / качество доказательств» варьирует от 1А (сильные рекомендации, основанные на высококачественных данных) до 2С (слабые рекомендации, обусловленные низким качеством доказательств), что позволяет уточнить клиническую значимость процедур плазмафереза для конкретной нозологической формы.

Спектр нефрологических заболеваний, при которых патогенетически обосновано применение плазмафереза, достаточно широк. Наиболее клинически значимые и часто встречающиеся в практике нефрологического отделения показания, систематизированные согласно рекомендациям ASFA, представлены в табл. 3.



Таблица 2
Определения категорий терапевтического афереза
Table 2
Definitions of the categories of therapeutic apheresis

Категория	Описание
I	Заболевания, при которых аферез признан терапией первой линии, либо в качестве самостоятельного основного метода лечения, либо в сочетании с другими методами лечения
II	Заболевания, при которых аферез признан терапией второй линии, либо в качестве самостоятельного метода лечения, либо в сочетании с другими методами лечения
III	Оптимальная роль аферезной терапии не установлена. Принятие решений должно быть индивидуализировано
IV	Заболевания, при которых опубликованные данные демонстрируют или предполагают, что аферез неэффективен или вреден. Одобрение этического комитета желательно, если аферезное лечение проводится в этих обстоятельствах

Анализ данных, представленных в табл. 3, позволяет выделить несколько групп показаний. К категориям I и II по классификации ASFA (высокий и средний уровень доказательности в пользу эффективности процедуры) относятся: гуморальное отторжение почечного трансплантата, болезнь Гудпасчера, протекающая с легочным кровотечением при отсутствии потребности в диализе; демиелинизирующая полинейропатия с антительным механизмом повреждения; катастрофический антифосфолипидный синдром (АФС); а также рецидив фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС) в почечном трансплантате.

Следует заметить, что полинейропатии у пациентов с наличием почечного трансплантата также лечатся в отделении трансплантационной нефрологии, в том числе плазмаферезами. С учетом постарения популяции пациентов с наличием почечного трансплантата, увеличения средней длительности функционирования трансплантата и, как следствие, увеличения сроков иммуносупрессивной терапии, количество вторичных невропатий существенно возросло.

Отдельного рассмотрения требует атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС): при наличии антител к фактору H плазмаферез показан в качестве терапии первой линии (категория I), однако уровень доказательности соответствует градации 2C (слабые рекомендации, низкое качество доказательств). В случаях аГУС, обусловленного генетическими дефектами компонентов комплемента, эффективность метода не доказана (категория III, градация 2C). Среди прочих причин тромботических микроангиопатий (ТМА) наиболее убедительные показания к проведению плазмафереза установлены лишь для тромботической тромбоцитопенической пурпуры (болезни Мошковица), которая относится к категории I с наивысшим уровнем доказательности 1A.

Наибольшую значимость для профиля нашей клиники представляют показания, ассоциированные с трансплантацией почки. Как отражено в нижней части табл. 3, гуморальное отторжение трансплантата является безусловным показанием к проведению плазмафереза (категория I, градация 1B). Что касается десенсибилизации перед выполнением трансплантации, по данным ASFA, ее роль существенно различается в зависимости от типа трансплантации: при аллогенной трансплантации

Таблица 3
Наиболее распространенные в клинической практике нефролога показания для плазмафереза (по ASFA)
Table 3
The most common indications for plasmapheresis in clinical practice among nephrologists (according to ASFA)

Нозология	Показания	Методика	Категория	Градация
Болезнь Гудпасчера	Диффузное альвеолярное кровотечение	ТПО	I	1C
	Додиализная стадия	ТПО	I	1B
	Диализная стадия без диффузного альвеолярного кровотечения	ТПО	III	2B
Катастрофический антифосфолипидный синдром		ТПО	I	2C
Хронические приобретенные демиелинизирующие полинейропатии	Связанные с IgG/IgA/IgM	ТПО	I	1B
	Анти-миелин-ассоциированный гликопротеин	ТПО	III	1C
	Хроническая атаксическая нейропатия / хроническая атаксическая нейропатия с антителами к дисаилозиду	ТПО	III	2C
Криоглобулинемия	Тяжелая/симптоматическая	ТПО/ДФПП	II	2A
Фокальный сегментарный гломерулосклероз	Рецидив в почечном трансплантате	ТПО/ИА	I	1B
	Все виды	ЛА	II	2C
	Стероидрезистентный, в нативных почках	ТПО	III	2C
IgA-нефропатия	С наличием полулуний	ТПО	III	2B
	Хроническое течение с прогрессированием	ТПО	III	2C
Миеломная каст-нефропатия		ТПО	II	2B
Сепсис с полиорганной недостаточностью		ТПО	III	2A
Системная красная волчанка	Тяжелое течение	ТПО	II	2C
ТМА, связанная с нарушением факторов свертываемости	Мутации в генах THBD, DGKE и PLG	ТПО	III	2C
ТМА, связанная с дефектами комплемента	Антитела к фактору H	ТПО	I	2C
	Мутации в генах, кодирующих компоненты комплемента	ТПО	III	2C
ТМА, индуцированная лекарствами	Тиклопидин	ТПО	I	2B
	Клопидогрел	ТПО	III	2B
	Гемцитабин	ТПО	IV	2C
	Хинин	ТПО	IV	2C
ТМА постинфекционная	Тяжелый стек-ГУС	ТПО/ИА	III	2C
	ГУС, ассоциированный с пневмококковой инфекцией	ТПО	III	2C



Окончание таблицы 3

Нозология	Показания	Методика	Категория	Градация
ТМА, связанная с беременностью	ТМА, связанная с беременностью, тяжелое течение	ТПО	III	2C
	Тяжелая преэклампсия при очень раннем сроке беременности	ТПО/ЛА	III	2C
ТМА при тромботической тромбоцитопенической пурпуре		ТПО	I	1A
ТМА посттрансплантационная		ТПО	III	2C
Трансплантация почки	Десенсибилизация	ТПО	III	2C
	Гуморальное отторжение	ТПО/ИА	I	1B
Трансплантация почки, ABO-несовместимая	Десенсибилизация, родственная трансплантация	ТПО/ИА	I	1B
	Гуморальное отторжение	ТПО/ИА	II	1B
ANCA-ассоциированный васкулит	Микроскопический полиангиит	ТПО	III	1B
	Гранулематоз с полиангиитом	ТПО	III	1B
	Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом	ТПО	III	2C
IgA-васкулит	Полулунный быстро прогрессирующий гломерулонефрит	ТПО	III	2C
	Тяжелые внепочечные проявления	ТПО	III	2C

Примечания: ТПО – терапевтический плазмообмен; ИА – иммуноадсорбция; ЛА – лейкоцитаферез; ТМА – тромботическая микроангиопатия; ГУС – гемолитико-уремический синдром, ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; ANCA – антинуклеарные цитоплазматические антитела.

обоснованность и доказательная база минимальна (категория III, градация 2C), тогда как при родственной трансплантации эффективность предтрансплантационной подготовки с использованием плазмафереза оценивается значительно выше (категория I, градация 1B).

Нормативная база и клинические рекомендации по плазмаферезу в Беларуси

В настоящее время в Республике Беларусь отсутствует единый нормативный акт, регламентирующий проведение плазмафереза на уровне Министерства здравоохранения, а также не введена должность главного внештатного специалиста по эфферентным методам лечения. В историческом плане интересны методические рекомендации № 85-9907 от 14.07.1999 «Экстра- и интракорпоральные методы коррекции гомеостаза в клинической практике». Вместе с тем в последние годы показания к применению плазмафереза находят отражение в профильных клинических протоколах, в частности нефрологических: постановление МЗ Республики Беларусь от 22.05.2025 № 49 (нефрологическая патология) и от 13.02.2023 № 31 (трансплантация почки). В условиях отсутствия унифицированного республиканского стандарта организации процедуры различные центры экстракорпоральной детоксикации разрабатывают собственную нормативную базу. Примером может служить приказ



Рис. 1. Техническое оснащение для проведения плазмафереза: аппараты гравитационного и мембранного типа

Fig. 1. Technical equipment for performing plasmapheresis: devices of the gravitational and membrane types

ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» № 656 от 16.08.2024, детализирующий порядок проведения лечебных плазмаферезов.

Организационно проведение плазмафереза в ГУ «МНПЦ ХТиГ» обеспечивается сотрудниками отделений экстракорпоральной детоксикации, нефрологии и гемодиализа, а также трансплантационной нефрологии. Список выполняемых процедур: дискретный (центрифужный) плазмаферез, аппаратный плазмаферез, а также каскадная фильтрация плазмы на системе DALI-Art Universal (рис. 1). Приказ содержит показания (разработанные с учетом рекомендаций ASFA), противопоказания и алгоритм стандартной методики. В случаях использования свежезамороженной плазмы в качестве замещающего раствора при проведении процедуры проводится биологическая проба, регламентированная соответствующим приказом по гемотрансфузии.

Показания и противопоказания к проведению плазмафереза в отделении трансплантационной нефрологии

В соответствии с профилем деятельности отделения и с учетом локального нормативного акта (приказ № 656 от 16.08.2024) сформирован перечень показаний к проведению терапевтического плазмафереза. Наиболее частые показания к проведению плазмафереза, согласно анализу за последние 4 года (в порядке убывания):

1. Острое гуморальное отторжение почечного трансплантата.
2. Реперфузионно-ишемическое повреждение почечного трансплантата.
3. Рецидив фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС) в почечном трансплантате.
4. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию.
5. АНЦА-ассоциированный васкулит.
6. ТМА после трансплантации почки.



Отдельного упоминания заслуживает аГУС: в предыдущие годы выполнялось большое количество сеансов плазмафереза при аГУС. Так, одной пациентке суммарно выполнено более 100 сеансов в течение 4 лет, однако в настоящее время плазмаферез при аГУС в отделении не применяется, что обусловлено появлением современных патогенетических методов терапии (экулизумаб, Элизария).

Противопоказаниями к проведению процедуры служат:

1. Крайне тяжелое состояние пациента.
2. Активное кровотечение (за исключением легочного кровотечения при болезни Гудпасчера), а также ранний послеоперационный период с признаками нестабильного гемостаза.
3. Тяжелая анемия и/или тромбоцитопения (риск усугубления геморрагических нарушений).
4. Аллергические реакции на компоненты замещающих растворов (препараты плазмы) или на медикаменты, используемые для антикоагуляции (гепарин, АЦДА).

Сосудистый доступ

У пациентов отделения трансплантационной нефрологии часто имеется артериовенозная фистула как сосудистый доступ для проведения гемодиализа. В таком случае забор и возврат крови осуществляется через диализные иглы. Реже встречается установленный перманентный или временный катетер для гемодиализа.

При отсутствии фистулы или установленного катетера имплантируется временный двухпросветный катетер, в подавляющем количестве случаев через внутреннюю яремную вену. Установка катетера проводится нефрологом в операционной отделения.

Накоплен небольшой отрицательный опыт проведения плазмафереза через нативные вены при условии их хорошего диаметра и свободной пункции. Во всех случаях полностью провести запланированную процедуру замены 1–1,5 ОЦП не удалось из-за прекращения адекватного забора крови, отказа пациента. Скорость потока крови была меньше, чем через ЦВК, забор крови нестабилен. Во время процедуры врач-нефролог постоянно находился в диализном зале, многократно корректировал положение игл, скорость потока, аппарат для гравитационного плазмафереза постоянно сигнализировал, процедура останавливалась. Длительность сеанса в итоге была в 2–2,5 раза дольше, чем при использовании ЦВК, до конца сеансы проведены ни разу не были. В дальнейшем от такой практики было решено полностью отказаться.

При необходимости проведения гемодиализа и плазмафереза у одного и того же пациента одновременно возможно подключение двух аппаратов параллельно к одним и тем же иглам, установленным в фистуле пациента, или к портам диализного катетера при помощи трехходового адаптера. При этом можно не проводить гепаринизацию системы для гемодиализа во время совмещенной процедуры: антикоагуляция достигается инфузией АСДА в контур аппарата для гравитационного плазмафереза. После отключения аппарата для плазмафереза (сеанс плазмафереза стандартно длится короче сеанса гемодиализа, 2 и 4 часа соответственно) в систему диализного аппарата вводится гепарин или низкомолекулярный гепарин (НМГ) в половинной дозировке для завершения процедуры. При использовании такой методики ни разу не было отмечено тромбоза контура аппарата для гемодиализа или плазмафереза.

Объем замещения

Для лечения методом плазмафереза патологических состояний, встречающихся в практике нефролога, объектом удаления являются преимущественно антитела класса G.

В настоящее время, по данным ASFA, стандартным объемом замещения при проведении терапевтического плазмафереза принято считать 1–1,5 объема циркулирующей плазмы (ОЦП), при этом в клинической практике наиболее часто ориентируются на однократный объем (1 ОЦП). Быстрый расчет объема циркулирующей плазмы может выполняться по формуле: 4% от массы тела (в килограммах). Более точно расчетный объем плазмы можно найти как $(0,065 \times M) \times (1 - Ht)$, где M – масса тела в килограммах, Ht – гематокрит. Так, для пациента весом 90 кг с гематокритом 40% расчет будет выглядеть следующим образом: $(0,065 \times 90) \times (1 - 0,4) = 3,51$ л.

Эффективность удаления патологических субстанций (главным образом IgG) находится в прямой зависимости от объема эксфузии: при удалении 0,5 ОЦП элиминируется около 40% крупномолекулярных веществ, присутствовавших в плазме до процедуры; при удалении 1 ОЦП – 64%; при удалении 1,5 ОЦП – до 78%.

Замещающие растворы

Выбор замещающего раствора определяется клинической ситуацией, доступностью препарата и профилем безопасности. В практике отделения используются следующие типы замещающих сред: свежемороженая плазма (СЗП), сольвент-детергент обработанная (СД) плазма, 5% раствор альбумина и 20% раствор альбумина различных производителей, а также кристаллоидные растворы (раствор Рингера).

Свежемороженая плазма (СЗП) является наиболее доступным и распространенным видом замещающего раствора.

К преимуществам СЗП относятся:

1. Наличие в клинике в момент возникновения потребности либо в течение короткого периода (1–2 дня) после заказа.
2. Многолетний опыт применения и отработанная методика, позволяющая проводить сеансы плазмафереза в серийном режиме («на потоке»).
3. Тесное взаимодействие с отделением переливания крови: возможно заказать «редкую» плазму в короткое время, можно обсудить подбор плазмы с трансфузиологом при наличии осложнений переливания препаратов крови в анамнезе, заготавливаемая плазма подвергается анализу на наличие анти-HLA-антител, что снижает риск трансфузионных реакций. Можно заказать большой объем плазмы для лечения пациента с большой массой тела или при необходимости интенсивного ежедневного цикла сеансов плазмафереза.
4. Отсутствие негативного влияния на показатели коагуляции.
5. Надежное восполнение дефицита всех активных факторов плазмы здорового человека (ADAMTS13, факторы H и I).

Недостатки СЗП включают:

1. Риск аллергических реакций (от крапивницы до анафилаксии).
2. Потенциальный риск инфицирования гемотрансмиссивными инфекциями (гепатиты, ВИЧ) – риск низкий, но существует при современной методике заготовки препаратов крови.



3. Юридический статус компонента крови у СЗП, что обязывает к строгому соблюдению приказа о переливании компонентов крови, включая проведение биологической пробы при применении каждого гемоконсультанта с плазмой, особую ответственность персонала, дополнительную бумажную отчетность и потенциальную отчетность о возможных осложнениях перед службой крови.
4. Необходимость использования размораживателя для подготовки препарата плазмы к использованию.

Использование СЗП позволило нашему отделению начать и отработать методику, наладить серийное проведение большого количества сеансов плазмафереза «на потоке» в течение 12 лет. Большое количество почечных трансплантатов с гуморальным отторжением, подтвержденным морфологически, и выраженной дисфункцией были успешно пролечены с использованием плазмаферезов с замещением СЗП.

Сольвент-детергент обработанная (СД) плазма применяется в отделении с сентября 2025 года и в настоящее время почти полностью заменила СЗП при проведении плазмафереза.

Преимущества СД-плазмы:

1. Является лекарственным препаратом, не относится юридически к компонентам крови, что упрощает документооборот и снимает необходимость учета осложнений по линии трансфузиологической службы.
 2. Меньшая частота острых посттрансфузионных реакций и осложнений по сравнению с СЗП [10].
 3. Отсутствие риска передачи гепатитов и ВИЧ.
 4. Удобная логистика: возможность формирования небольших запасов непосредственно в отделении (имеются холодильники), а также получение препарата требуемой группы из смежных отделений реанимации при необходимости.
 5. Сопоставимое с СЗП отсутствие негативного влияния на показатели коагуляции.
- К ограничениям СД-плазмы относятся:

1. Незначительно более высокая стоимость (расчеты предоставлены ниже).
2. Относительно более короткий опыт применения в отделении.
3. Необходимость дополнительного изучения эквивалентности факторов H и I при использовании у пациентов с атипичным ГУС по сравнению с СЗП.
4. Сохраняется потребность в размораживателе.

В инструкции, размещенной на сайте Центра экспертиз и испытаний в здравоохранении (ЦЭИЗ), на используемый в клинике препарат СД-плазмы указано: «...при процедурах интенсивного плазмафереза препарат должен использоваться исключительно для устранения нарушений свертывания крови при возникновении патологических кровотечений».

Использование препарата для проведения плазмообменов (ПО) у пациентов отделения трансплантационной нефрологии обусловлено ранним послеоперационным периодом после трансплантации почки или выполненной нефробиопсией, наличием исходных нарушений свертываемости, наличием нефротического синдрома у части пациентов, применением антикоагулянтов.

5% раствор альбумина рассматривается как «золотой стандарт» замещающей терапии согласно международным рекомендациям [1, 8]. Его достоинства:

1. Изоосмолярность равна плазме крови.
2. Минимальный риск аллергических реакций.

3. Отсутствие снижения уровня общего белка и альбумина после процедуры.
4. Не требует размораживания.

Недостатки:

1. Дефицитность препарата.
2. Высокая стоимость (расчеты предоставлены в табл. 9).
3. Способность снижать показатели свертываемости крови, что обуславливает необходимость контроля коагулограммы. При терапевтическом плазмообмене (ТПО) с использованием альбумина происходит снижение коагуляционных факторов на 50–60% с частичным восстановлением через 4 часа [5].

20% раствор альбумина чаще применяется для пациентов с нестабильной гемодинамикой. Использование растворов альбумина максимально высокой концентрации (20–25%) значительно увеличивает объем циркулирующей плазмы, привлекая жидкость из интерстициального пространства, что повышает и стабилизирует артериальное давление. Раствор альбумина 20% обычно применяется с физраствором (кристаллоидами), но это усложняет процесс и увеличивает вероятность ошибок: необходимо либо заранее развести раствор альбумина согласно инструкции по применению, либо использовать две системы для введения одновременно [4].

Кристаллоидные растворы (раствор Рингера) используются преимущественно как вспомогательный компонент при больших объемах замещения либо при малых объемах эксфузии.

Преимущества:

1. Низкая стоимость.
2. Отсутствие аллергических реакций.
3. Не требуют размораживания.

Недостатки:

1. Постпроцедурное снижение уровня белка и альбумина сыворотки крови.
2. Ухудшение показателей коагуляции при использовании в качестве основного замещающего раствора.
3. Являются вспомогательным компонентом замещения при плазмозамене.

Собственный опыт проведения плазмафереза

На базе отдела нефрологии за двенадцать лет (2013–2025 гг.) накоплен значительный опыт проведения терапевтического плазмафереза. Динамика числа выполненных процедур по годам представлена на рис. 2.

Всего за указанный период было проведено 2058 сеансов плазмафереза, что в среднем составляет 172 процедуры в год. Вариабельность годовых показателей обусловлена двумя основными факторами: клинической потребностью в проведении процедуры (госпитализация пациентов по соответствующим показаниям) и доступностью расходных материалов (сетов для плазмафереза, PL-сетов для аппарата ComTec, Fresenius).

В отделении по умолчанию применяется комбинированная схема замещения, разработанная с учетом профиля пациентов (преимущественно реципиенты почечного трансплантата) и клинического опыта.

Пример: для пациента массой 90 кг ОЦП, рассчитанный как 4% от массы тела, составляет приблизительно 3600 мл. Используется следующая пропись замещающего раствора (на один сеанс):

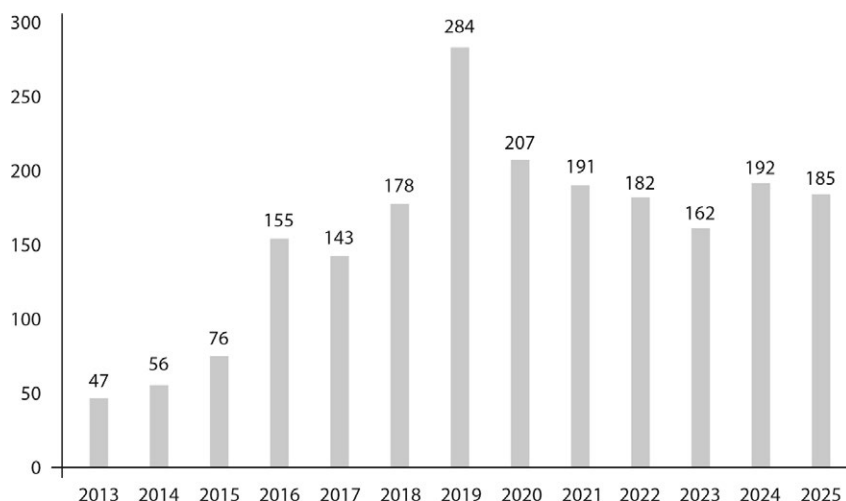


Рис. 2. Динамика количества сеансов плазмафереза в отделении за период 2013–2025 гг.
Fig. 2. Dynamics of the number of plasmapheresis sessions in the department over the period 2013–2025

- 1) 2400 мл однокрупной СД-плазмы;
- 2) 1000 мл раствора Рингера (в который добавляется 4 мг дексаметазона; при наличии показаний доза может быть увеличена);
- 3) 200 мл 20% раствора альбумина.

За период применения данной схемы не зарегистрировано клинически значимых аллергических реакций. В частности, отсутствовали симптомы крапивницы, которые ранее достаточно часто наблюдались при использовании СЗП. У отдельных пациентов отмечены жалобы на кожный зуд без объективных проявлений крапивницы; при этом следует учитывать, что перед началом процедуры стандартно проводится беседа о возможных осложнениях (включая зуд и крапивницу), что в ряде случаев может провоцировать появление указанных жалоб.

Важным клиническим наблюдением явилось отсутствие снижения уровня сывороточного белка после процедур. У пациентов данной категории (нередко с исходной гипергидратацией, сниженной скоростью клубочковой фильтрации или анурией) не отмечено усиления отеков, задержки жидкости или усугубления артериальной гипертензии. Также не фиксировалось значимых геморрагических осложнений (кровоточивости или кровотечений), несмотря на то, что подавляющее большинство пациентов составляли реципиенты почечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде (2–3 недели после трансплантации).

Окончательные выводы об эффективности данной методики требуют статистического подтверждения, однако клинически значимых различий в результатах лечения по сравнению с предшествующим периодом (при использовании СЗП) не обнаружено.

Антикоагуляция. В качестве антикоагулянта применяется цитрат натрия (ACD-A, Anticoagulant Citrate Dextrose Solution, USP 500 mL, formula A) в соотношении 1 : 15 с плазмой. Использование иных антикоагулянтов при проведении плазмафереза в отделении не практикуется.

Перед началом проведения процедур выполняется коагулограмма с оценкой показателей АЧТВ, фибриногена, уровня Д-димеров. Оценивается как риск кровотечения, так и риск тромбозов. В дальнейшем в среднем 1–2 раза в неделю всем пациентам, получающим плазмаферезы, проводится мониторинг коагулограммы и уровня Д-димеров. Как правило, значимых изменений показателей коагуляции не наблюдается.

При проведении плазмафереза у пациентов с нефротическим синдромом, тромбозами может наблюдаться повышение уровня Д-димеров, что требует назначения НМГ в профилактической дозировке ежедневно. При этом при проведении процедуры соотношение цитрата натрия к плазме крови остается прежним.

Назначение препаратов кальция. Внутривенное введение препаратов кальция во время процедуры не производится. Пациентам с исходной гипокальциемией назначаются пероральные формы кальция и витамина D₃ до начала лечения. В течение курса плазмаферезов с регулярностью 1–2 раза в неделю выполняется биохимический анализ крови с определением уровня общего белка и электролитов.

Отказ от внутривенного введения кальция на выходе крови из аппарата обоснован тем, что, по данным литературы, до 80% введенного цитрата элиминируется вместе с удаляемой плазмой при гравитационном варианте плазмафереза и не поступает в кровоток пациента.

Осложнения и побочные эффекты. Перечень потенциальных осложнений терапевтического плазмафереза включает:

- 1) аллергические реакции (включая анафилаксию);
- 2) нарушения гемостаза (гипокоагуляция);
- 3) гипопротеинемию;
- 4) гипокальциемию;
- 5) элиминацию лекарственных препаратов (выведение с удаляемой плазмой).

Таблица 4

Стоимость растворов и расходных материалов для плазмафереза (по состоянию на 12.05.2026)*

Table 4

The cost of solutions and consumables for plasmapheresis (on 12.05.2026)*

Расходные материалы, растворы	Объем, количество	Цена, руб.
СЗП (ПР, патогенредуцированная)	600 мл	1032,82
СД-плазма	200 мл	421,53
5% альбумин	200 мл	362,5
10% альбумин	100 мл	382,1
20% альбумин	50 мл	380,68
ACD-A	500 мл	16,94
20% альбумин, импорт**	100 мл	317,81
5% альбумин, импорт**	250 мл	204,4
Система PL-1 для гравитационного плазмафереза на аппарате ComTec, Fresenius	1 шт.	687,95
Раствор Рингера	1000 мл	4,27

Примечания: * цены представлены на основании информации, полученной из АИС «Адонис» клиники МНПЦ ХТиГ; ** 5%, 20% альбумин, импорт – производство OSTARPHARMA Pharmazeutika Produktionsges., m.b.H., Австрия; СЗП ПР – свежемороженая плазма, патогенредуцированная; 5% и 20% альбумин производства ГУ «РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий»; ACD-A – Anticoagulant Citrate Dextrose Solution, USP 500 mL, formula A; система PL-1 – система для гравитационного плазмафереза на аппарате ComTec (Fresenius).



Фармакоэкономика плазмафереза. Оценка экономической эффективности различных методик замещения является неотъемлемой частью клинико-организационной работы отделения. В табл. 4 представлены цены на основные компоненты замещающих растворов и расходные материалы, используемые при проведении

Таблица 5

Стоимость основных расходных материалов и сред для сеанса плазмафереза с использованием свежзамороженной плазмы (СЗП ПР)

Table 5

The cost of the main consumables and media for a plasmapheresis session using fresh-frozen plasma (FFP)

Расходные материалы, растворы	Объем, количество	Цена, руб.
СЗП ПР	2400 мл	4131,28
Р-р Рингера	1000 мл	4,27
20% альбумин	200 мл	1522,72
ACD-A	500 мл	16,94
Система PL-1	1 шт.	687,95
Итого		6363,16

Примечания: СЗП ПР – свежзамороженная плазма, патогенредуцированная, заготовки локального ОПК, 20% альбумин производства ГУ «РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий».

Таблица 6

Стоимость основных расходных материалов и сред для сеанса плазмафереза с использованием СД-плазмы

Table 6

The cost of the main consumables and media for a plasmapheresis session using solvent-detergent-treated (SD-) plasma

Расходные материалы, растворы	Объем, количество	Цена, руб.
СД-плазма	2400 мл	5058,36
Р-р Рингера	1000 мл	4,27
20% альбумин, импорт	200 мл	635,62
ACD-A	500 мл	16,94
Система PL-1	1 шт.	687,95
Итого		6403,14

Примечание: 5%, 20% альбумин, импорт – производство OCTAPHARMA Pharmazeutika Produktionsges, m.b.H., Австрия.

Таблица 7

Стоимость основных расходных материалов и сред для сеанса плазмафереза с использованием только лекарственного препарата альбумин 20% импортного производства и раствора Рингера

Table 7

The cost of the main consumables and media for a plasmapheresis session, using only the imported 20% albumin medication and Ringer's solution

Расходные материалы, растворы	Объем, количество	Цена, руб.
Р-р Рингера	2700 мл	12,8
20% альбумин, импорт	900 мл	2869,29
ACD-A	500 мл	16,94
Система PL-1	1 шт.	687,95
Итого		3586,98

Примечание: 5%, 20% альбумин, импорт – производство OCTAPHARMA Pharmazeutika Produktionsges, m.b.H., Австрия.

Таблица 8

Стоимость основных расходных материалов и сред для сеанса плазмафереза с использованием 20% альбумина производства ГУ «РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий» и раствора Рингера

Table 8

The cost of the main consumables and media for a plasmapheresis session using 20% albumin produced by the State Institution "RNPTS of Transfusiology and Medical Biotechnologies" and Ringer's solution

Расходные материалы, растворы	Объем, количество	Цена, руб.
Р-р Рингера	2700 мл	12,8
20% альбумин	900 мл	6852,24
ACD-A	500 мл	16,94
Система PL-1	1 шт.	687,95
Итого		7569,93

Таблица 9

Стоимость основных расходных материалов и сред для сеанса плазмафереза с использованием 5% раствора альбумина производства ГУ «РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий»

Table 9

The cost of the main consumables and media for a plasmapheresis session using a 5% albumin solution produced by the State Institution "RNPTS of Transfusiology and Medical Biotechnologies"

Расходные материалы, растворы	Объем, количество	Цена, руб.
5% альбумин	3600 мл	6525
ACD-A	500 мл	16,94
Система PL-1	1 шт.	687,95
Итого		7229,85

Таблица 10

Стоимость основных расходных материалов и сред для сеанса плазмафереза с использованием 5% альбумина импортного производства

Table 10

The cost of the main consumables and media for a plasmapheresis session using 5% imported albumin

Расходные материалы, растворы	Объем, количество	Цена, руб.
5% альбумин, импорт	3500 мл	2861,6
ACD-A	500 мл	16,94
Система PL-1	1 шт.	687,95
Итого		3566,49

Примечание: 5%, альбумин, импорт – производство OCTAPHARMA Pharmazeutika Produktionsges, m.b.H., Австрия.

плазмафереза, актуальные на 12 мая 2026 г. согласно системе учета медикаментов и расходных материалов клиники МНПЦ ХТиГ.

Для сравнительного анализа стоимости одного сеанса плазмафереза был выбран приведенный выше клинический случай: пациент массой 90 кг с гематокритом 40%, у которого объем циркулирующей плазмы составляет 3,51 л. Процедура проводится в объеме замещения 1 ОЦП (3,6 л). В табл. 5–10 представлены расчеты стоимости одного сеанса при использовании различных замещающих сред.

Как представлено на рис. 3, стоимость расходных материалов при проведении сеанса плазмафереза с использованием свежзамороженной ПР плазмы и СД-плазмы отличается незначительно. Наименьшая стоимость сред для замещения для сеанса плазмафереза, согласно АИС центра, при использовании импортных препаратов

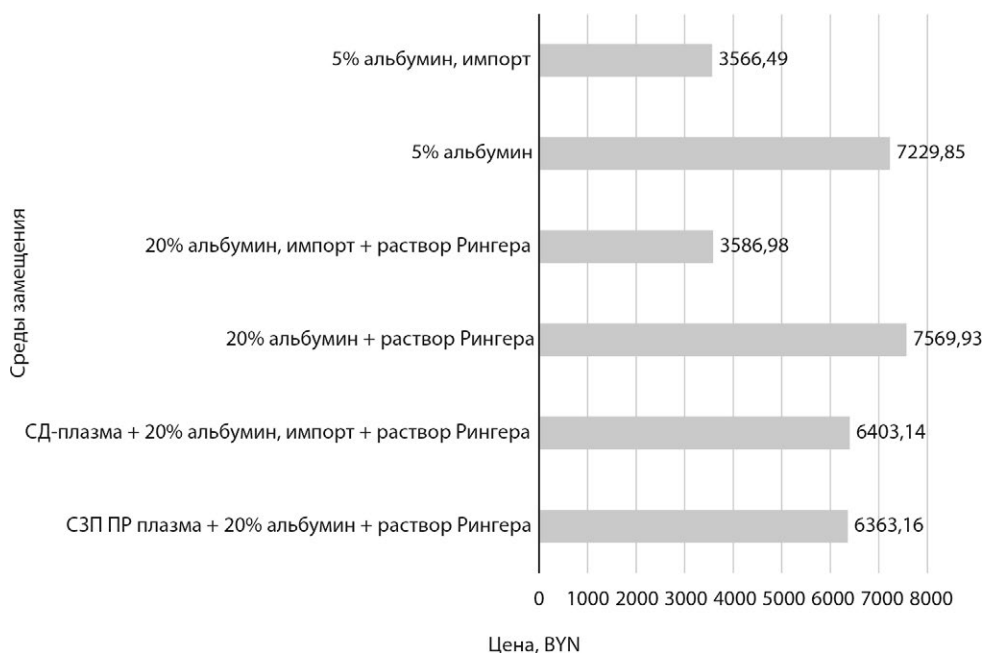


Рис. 3. Сравнение стоимости стандартного сеанса плазмафереза (объем замещения 3600 мл) при использовании различных замещающих сред

Fig. 3. Comparison of the cost of a standard plasmapheresis session (replacement volume 3600 ml) when using different replacement

альбумина различной концентрации. Наибольшая цена процедуры отмечена при использовании альбумина отечественного производства.

Перспективы развития и обсуждение

Проведенный анализ фармакоэкономических показателей и накопленный клинический опыт позволяют сформулировать ряд положений, определяющих дальнейшее развитие метода в отделении.

1. Методика с использованием сольвент-детергент обработанной плазмы продемонстрировала высокую клиническую эффективность и благоприятный профиль безопасности. В настоящее время данная модальность является стандартной в работе отделения.
2. Перспективным направлением представляется более широкое применение растворов альбумина в качестве замещающей среды, особенно у пациентов с низким риском геморрагических осложнений (например, в позднем послеоперационном периоде, в отсроченном периоде после трансплантации почки). При режиме проведения сеансов через день целесообразно активное использование альбумина с обязательным регулярным мониторингом показателей коагулограммы.
3. Внедрение методики двойной фильтрации плазмы (ДФПП) позволяет существенно снизить потребность в замещающих растворах, что может привести к расширению доступности процедур для пациентов, нуждающихся в удалении

патологических компонентов плазмы. Помимо клинических преимуществ, ДФПП обеспечивает значительную экономию средств. При наличии аппарата и расходных материалов, доступных для закупки, целесообразно рассмотреть приобретение и внедрение соответствующего оборудования.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Connelly-Smith L., Alquist C.R., Aqui N.A., et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Ninth Special Issue. *J Clin Apher.* 2023;38(2):77–278. doi: 10.1002/jca.22043
2. Heger A., Gruber G. Frozen and lyophilized plasma that has undergone solvent-detergent treatment: two different pharmaceutical formulations of comparable quality. *Transfusion.* 2022;62(12):2621–30.
3. Elena Cervantes, Evan M. Bloch, and C. John Sperati. Therapeutic Plasma Exchange: Core Curriculum. *Am J Kidney Dis.* 2023;81(4):475–492.
4. Yakubceвич R. Modern aspects of the use of therapeutic plasmapheresis in intensive therapy. *Hematology and Transfusion Medicine Eastern Europe.* 2024;10(1).
5. Protasevich P., Yaubceвич R., Savost'yanik S., Yurkevich L. Plasmapheresis as a risk factor for the development of thrombotic complications. *Medical News.* 2018;10:4344.
6. Catherine Howell, Annelies Billen, Therese Callaghan, Kenneth Douglas, James Griffin, Davina Potok, Tuula Rintala, Sara Trompeter. Apheresis procedures for the treatment of patients and for the collection of cellular therapy products: A British Society for Haematology guideline. *Transfusion Medicine.* 2025;1–28.
7. Howell C., Douglas K., Cho G., et al. Guideline on the clinical use of apheresis procedures for the treatment of patients and collection of cellular therapy products. British Committee for Standards in Haematology. *Transfus Med.* 2015;25(2):57–78.
8. Kopytskij A. Plasma exchange in clinical practice. 2017. Available at: <https://www.10gkb.by/informatsiya/stati/plazmaferез-v-klinicheskoy-praktike>
9. Racine-Brzostek Brzostek S.E., Cushing Cushing M.M., Gareis Gareis M., Heger Heger A., Mehta Shah Shah T., Scully Scully M. Thirty years of experience with solvent/detergent-treated plasma for transfusion medicine. *Transfusion.* 2024;64(6):1132–1153. Available at: <https://doi.org/10.1111/trf.17836>



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.12.3.004>



Иванова Д.Д.^{1,2}✉, Абрамов И.С.³, Мисюрин Е.Н.^{1,2}, Бодунова Н.А.³,
Толстых Т.Н.^{1,2}, Чуднова Т.С.^{1,2}, Блинова М.С.³, Николаев С.Э.³, Мингалимов М.А.^{1,2},
Савосина Н.А.¹, Журавлева Ю.А.¹, Лебедев Д.В.¹, Кочнева О.Л.^{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}, Барях Е.А.^{1,2,4}

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

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

³ Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова,
Москва, Россия

⁴ Российская медицинская академия непрерывного профессионального
образования, Москва, Россия

Мутационный ландшафт и прогностическое значение биомаркеров при классической лимфоме Ходжкина: обзор литературы и собственные данные

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.

Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Подана: 25.05.2026

Принята: 13.07.2026

Контакты: doc.ivanovadd@gmail.com

Резюме

В обзоре представлены данные о роли циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК), детектируемой в плазме крови, и предварительные результаты секвенирования опухоли пациентов с классической лимфомой Ходжкина (кЛХ). Последние достижения в изучении биомаркеров при кЛХ позволили создать представление о мутационном ландшафте и клональной эволюции, а также оценить прогностическую значимость мониторинга цоДНК. Исследование биомаркеров с помощью малоинвазивного анализа генома опухоли открывает перспективы для мониторинга минимальной резидуальной болезни и выделения пациентов, потенциально резистентных к проводимой терапии.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, минимальная резидуальная болезнь, циркулирующая опухолевая ДНК, хромосомные aberrации

Ivanova D.^{1,2}✉, Abramov I.³, Misyurina E.^{1,2}, Bodunova N.³, Tolstykh T.^{1,2}, Chudnova T.^{1,2},
Blinova M.³, Nikolaev S.³, Mingalimov M.^{1,2}, Savosina N.¹, Zhuravleva Yu.¹, Lebedev D.¹,
Kochneva O.^{1,2}, Shimanovskaya L.¹, Zotina E.^{1,2}, Steposhina D.², Korshunova M.²,
Sarakaeva Z.¹, Polyakov D.¹, Meskoshova A.^{1,2}, Baryakh E.^{1,2,4}

¹ Moscow Clinical Research Center "Hospital No. 52 of the Moscow Department of Health," Moscow, Russia

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

³ Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S. Loginov, Moscow, Russia

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

The Mutational Landscape and Prognostic Significance of Biomarkers in Classical Hodgkin Lymphoma: A Literature Review and Original Data

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: 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.; manuscript preparation – Ivanova D., Baryakh E.; final approval of the manuscript – all authors.

Funding: the study was conducted without sponsorship.

Submitted: 25.05.2026

Accepted: 13.07.2026

Contacts: doc.ivanovadd@gmail.com

Abstract

The review presents data on the role of circulating tumor DNA (ctDNA) detected in blood plasma, as well as preliminary results of tumor sequencing in patients with classical Hodgkin lymphoma (cHL). Recent advances in the study of biomarkers in cHL have made it possible to form an understanding of the mutational landscape and clonal evolution, as well as to assess the prognostic significance of ctDNA monitoring. The study of biomarkers using minimally invasive analysis of the tumor genome opens up prospects for monitoring minimal residual disease and identifying patients who are potentially resistant to the therapy being administered.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, minimal residual disease, circulating tumor DNA, chromosomal aberrations

■ ВВЕДЕНИЕ

Классическая лимфома Ходжкина (КЛХ) является уникальной опухолью среди всех лимфопролиферативных заболеваний [1]. В конце прошлого столетия благодаря применению молекулярных и иммунологических методов исследователями было установлено В-клеточное происхождение опухолевых клеток при болезни Ходжкина и выделена как отдельная нозология лимфома Ходжкина [2]. Клетки Березовского – Рид – Штернберга (БРШ) экспрессируют фактор транскрипции В-клеток PAX5, указывающий на В-клеточное происхождение, но не экспрессируют рецепторы В-клеток (BCR), что противоречит идентичности В-клеток [3, 4]. С помощью



генетического анализа изолированных клеток БРШ было выяснено, что они представляют собой трансформированные В-клетки. В отличие от других В-клеточных лимфом опухолевая популяция представлена малым количеством клеток БРШ – 0,1–10% – и гетерогенным микроокружением [5], основу которого составляют Т- и В-лимфоциты, плазматические клетки, гистиоциты/макрофаги, гранулоциты, эозинофилы, тучные клетки, мезенхимальные стромальные и эндотелиальные клетки [6]. Клетки БРШ, взаимодействуя с иммунными и стромальными клетками, формируют хорошо организованные ниши, поддерживающие опухоль [7].

В настоящее время уделяется большое внимание изучению опухолевого микроокружения и его роли в патогенезе КЛХ. Понимая сложные взаимодействия клеток БРШ с воспалительным микроокружением, способствующие иммунному уклонению, представляется возможным прогнозировать ответ на терапию. Благодаря высокой чувствительности КЛХ к ингибиторам PD-1 удалось добиться больших успехов в терапии рефрактерных форм заболевания [8, 9]. Кроме того, в последние несколько лет в клинических исследованиях ингибиторы иммунных контрольных точек (ИИКТ) в комбинации с химиотерапией демонстрируют высокие показатели эффективности и в первой линии [10, 11].

В настоящее время эффективность противоопухолевой терапии оценивается исключительно с помощью позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ-КТ). Широкое применение ИИКТ в лечении ЛХ поставило перед клиницистами ряд сложных вопросов, и в первую очередь феномен псевдопрогрессирования, представляющий собой транзиторное увеличение размеров опухоли, обусловленное инфильтрацией активированными иммунокомпетентными клетками в ответ на иммунотерапию.

Нераспознавание эффекта псевдопрогрессирования приводит к необоснованной смене эффективной терапии на программы второй-третьей линий [12]. Так, в случае развития неопределенного ответа на момент окончания иммунохимиотерапии необходимо выполнение контрольного обследования через 3 месяца, что позволит дифференцировать псевдопрогрессирование и опухолевую прогрессию. Кроме того, при завершении программного противоопухолевого лечения существует риск ложноположительных результатов, обусловленных различными воспалительными процессами, что также затрудняет интерпретацию ПЭТ-КТ [13, 14].

Циркулирующая опухолевая ДНК при лимфопролиферативных заболеваниях

Свободно циркулирующая ДНК (cell free DNA, cцДНК) представляет собой бесклеточную ДНК, которая присутствует в различных органах и тканях [15, 16]. В норме фрагменты cцДНК образуются во время физиологических клеточных процессов (например, апоптоз) и выявляются у всех здоровых людей. Концентрация cцДНК в плазме крови крайне низка и составляет 5 нг/мл, период полураспада варьирует от 16 минут до 2,5 часа [17, 18]. В недавнем исследовании было продемонстрировано повышение концентрации cцДНК в 15 раз при физической нагрузке и проведении стресс-теста у здоровых людей [19, 20]. Кроме того, такие факторы, как беременность, аутоиммунные заболевания, возраст, курение, инфекции, могут влиять на концентрацию cцДНК в крови [21]. На долю cцДНК приходится и циркулирующая опухолевая ДНК (цоДНК) [22]. Концепция «жидкой биопсии» легла в основу детектирования и анализа цоДНК при различных злокачественных

новообразованиях [22–24]. Однако ключевой проблемой в применении «жидкой биопсии» является невозможность сепарации нормальной цДНК от фрагментов цоДНК, в связи с чем методы для определения цоДНК должны быть высокочувствительными. Циркулирующую опухолевую ДНК можно обнаружить в различных биологических средах, таких как плазма крови, моча, мокрота, слюна, спинномозговая и плевральная жидкости [25, 26]. Например, при раке легкого выделение цоДНК возможно из мокроты, тогда как при КЛХ основным ее источником является плазма крови [27]. Несмотря на крайне низкое количество опухолевых клеток при КЛХ, в нескольких исследованиях продемонстрировано успешное выделение цоДНК из плазмы крови [28]. Несомненно, мониторинг цоДНК при лимфопролиферативных заболеваниях, особенно при КЛХ, имеет преимущества, которые позволяют выявить соматические мутации. К таким преимуществам относится возможность выполнения на разных этапах терапии и после ее завершения, а также малоинвазивность метода [29, 30].

Методы анализа цоДНК

Опухолевые клетки при лимфопролиферативных заболеваниях приобретают различные драйверные и соматические мутации ДНК [31]. В основе методов анализа цоДНК лежит обнаружение этих приобретенных опухолеспецифических мутаций ДНК. Одними из таких методов являются цифровая ПЦР (ddPCR) и ПЦР в реальном времени (real time PCR), с помощью которых можно обнаружить одну или несколько опухолеспецифических точечных мутаций [32, 33]. Метод секвенирования следующего поколения (NGS) позволяет оценить панель выбранных опухолеспецифичных генов, которая может включать сотни и тысячи генов [33, 34].

Цифровая ПЦР используется для качественного и количественного анализа ДНК, например, в комбинации с аллель-специфичной ПЦР позволяет обнаружить и количественно оценить мутации STAT6 N417Y при КЛХ или реаранжировку генов BCL2/IGH при фолликулярной лимфоме [33, 35].

В настоящее время фокус диагностики смещается в сторону NGS, дающего представление о мутационном ландшафте лимфопролиферативных заболеваний и клональной эволюции опухоли [34, 36]. Помимо NGS, позволяющего секвенировать гены иммуноглобулина (IgNGS), возможно использование сверхчувствительного секвенирования определенной панели генов (CAPP-Seq – cancer personalized profiling by deep sequencing) для выявления соматических мутаций. В отличие от секвенирования ДНК опухоли секвенирование цоДНК плазмы крови требует гораздо более широкого охвата областей (в тысячи считываний), чтобы обеспечить более высокую чувствительность и надежность обнаружения цоДНК. С целью уменьшения ошибок в технологии секвенирования CAPP-Seq была предложена стратегия молекулярного штрих-кодирования (UMI), помечающая отдельные молекулы ДНК для устранения дубликатов ПЦР [37, 38]. Несмотря на то что CAPP-Seq относится к высокочувствительному методу мониторинга минимальной резидуальной болезни за счет большого количества сканируемых генов, рутинное использование ограничено клиническими исследованиями в связи с его высокой стоимостью [34]. Альтернативой является секвенирование с поэтапным обогащением и обнаружением фазовых вариантов мутаций – PhasED-seq (Phased Variant Enrichment and Detection Sequencing), которое представляет собой сверхчувствительный метод и снижает частоту ошибок



путем выявления двух или более вариантов соматических aberrаций на одной и той же нити ДНК [39].

Мутационный ландшафт при классической лимфоме Ходжкина

Лимфома Ходжкина относится к лимфопролиферативным заболеваниям, демонстрирующим большое число хромосомных aberrаций [40]. Выявленные мутации могут быть субклональными, что указывает на геномную нестабильность опухоли [40, 41]. Ввиду малого количества клеток БРШ изучение хромосомных aberrаций представлялось крайне затруднительным. Благодаря внедрению полноэкзомного секвенирования появилось представление о генетических нарушениях в клетках БРШ [42, 43]. Опухолевые клетки при лимфоме Ходжкина имеют различные сигнальные пути, регулирующие пролиферацию и апоптоз, к основным из них относятся NF-κB, JAK/STAT, PI3K/AKT [40]. По данным литературы, к наиболее часто встречающимся мутациям в генах относятся STAT6 (30–80%), SOCS1 (40–60%), REL (50%), TNFAIP3 (16–40%), B2M (16–36%), ITPKB (30%), JAK2, PDL1 и PDL2 (около 30%) [34, 40]. Интересно, что мутации в генах CIITA, PDL1/2, RPTN1 и B2M влияют на взаимодействие клеток БРШ и микроокружения, приводя к уклонению от иммунного ответа, а мутации TNFAIP3, NFKBIA и STAT6 чаще встречаются при отрицательном EBV-статусе κЛХ [29, 44]. Кроме того, в зависимости от иммуноморфологического варианта κЛХ хромосомные aberrации отличаются. Так, мутации STAT6 и TNFAIP3 чаще встречаются при нодулярном склерозе (NS) κЛХ [29].

Практическое применение цодНК при лимфоме Ходжкина

Благодаря применению химиолучевой терапии удалось улучшить результаты терапии первой линии и излечить более 80% пациентов. Однако примерно у 20–30% пациентов развивается рецидивирующее/рефрактерное (р/р) течение заболевания [45]. Кроме того, проведение второй и последующих линии терапии сопряжено с высоким риском развития гематологической и негематологической токсичности [46]. Это подчеркивает важность стратификации пациентов по группам риска в дебюте заболевания в зависимости от возраста, общесоматического статуса, распространенности опухолевого процесса, а также необходимость своевременной коррекции лечения на основании промежуточных результатов ответа на терапию. Включение новых прогностических биомаркеров, таких как цодНК, может служить диагностическим инструментом для оценки эффективности терапии и предиктором рецидива заболевания еще до проявления клинических симптомов болезни. Молекулярные исследования крайне сложны ввиду малого процента опухолевых клеток в субстрате κЛХ. Несмотря на имеющиеся трудности, в последние годы многочисленные исследования продемонстрировали клиническую значимость детектирования цодНК при κЛХ [47] (табл. 1).

Подтверждением этому послужило ретроспективное исследование, в которое были включены пациенты как ранее не леченные (n=80), так и с р/р течением κЛХ (n=32) [29]. В качестве биологического материала проанализированы образцы плазмы крови на сцДНК до начала, в процессе и после окончания терапии. Для сравнения образцов крови выделена геномная ДНК (гДНК) из клеток БРШ и гДНК из областей биопсии, лишенных клеток БРШ. Целевая панель включала 77 генов, встречающихся как при κЛХ, так и при В-клеточных лимфомах.

Таблица 1
Исследования цодНК при помощи NGS у пациентов с ЛХ
Table 1
Overview of NGS based ctDNA studies in Hodgkin lymphoma

Исследование	Тип исследования	Панель генов	Наиболее частые мутации в генах – опухолевый материал, %	цодНК в плазме крови до начала терапии, %
Spina и соавт., 2018	цодНК в плазме крови: n=112 (n=80 de novo КЛХ; n=32 р/р КЛХ); цодНК в опухолях: n=15	77 генов	STAT6 80% ITKB 53% TNFIP3 35% GNA13 27% B2M 27%	STAT6 38% ITKB 28% TNFIP3 35% GNA13 19% B2M 16%
Camus и соавт., 2021	цодНК в плазме крови: n=60 de novo КЛХ; цодНК в опухолях: n=30	9 генов: NFKBIE ITPKB PTPN1 TNFAIP3 SOCS1 STAT6 B2M XPO1 GNA13	SOCS1 57% B2M 37% TNFAIP3 27% STAT6 27% ITPKB 23%	SOCS1 48% B2M 30% TNFAIP3 32% STAT6 18% ITPKB 22%
Fernandes и соавт., 2024	цодНК в плазме крови и опухолях: n=40 de novo КЛХ	35 генов	TP53, CARD11, EP300, STAT6, PIK3CD ~ 15–20 %	
Sobesky и соавт., 2021	цодНК в плазме крови: n=121 de novo КЛХ	Нет данных	Нет данных	TTN 64% SOCS1 52% TNFAIP3 46% ITPKB 45% STAT6 38%

Для подтверждения того, что сцДНК отражает генетику КЛХ, исследование выполнялось с помощью высокочувствительного метода CAPP-Seq (~10⁻³, среднее покрытие 4941) и анализировало одновременно и гДНК клеток БРШ. По результатам анализа выявлено 106 соматических мутаций из плазмы крови, в то время как гентипирование гДНК из клеток БРШ выявило 96 соматических мутаций. В областях биопсии, лишенных клеток БРШ, не было обнаружено никаких мутаций, что подтверждает наличие мутаций именно в клетках БРШ. Мутации, обнаруженные только с помощью анализа сцДНК, в дальнейшем не детектировались при достижении полной ремиссии заболевания [29, 40]. Средняя частота аллелей мутаций сцДНК составила 5,5% (диапазон 0,29–74,0%), а большинство (87,3%) имели частоту аллелей выше 1%. Концентрация сцДНК перед началом лечения коррелировала со стадией и прогностической группой КЛХ, в связи с чем сцДНК может служить суррогатным критерием опухолевой нагрузки. Мутации в генах STAT6 наблюдались в 37,5% случаев, TNFAIP3 – в 35,0% и ITPKB – в 27,5%. Мутации STAT6 и TNFAIP3 встречались чаще при NS- и EBV-негативном варианте по сравнению с другими иммуноморфологическими вариантами, что еще раз подтверждает различия генетического профиля в зависимости от подтипа КЛХ. Мутация гена STAT6 в биопсийном материале наблюдалась значительно чаще, чем в плазме крови (80% vs 38% случаев). При сопоставлении



уровня сцДНК с данными ПЭТ-КТ у 24 пациентов с прогрессированием заболевания после 2 циклов ABVD была выявлена корреляция с ответом на терапию. В качестве порогового значения для прогнозирования прогрессирования болезни было определено 100-кратное или 2-логарифмичное (log) снижение сцДНК после 2 курсов химиотерапии. И наоборот, снижение менее чем на 2-log в сцДНК после 2 курсов ABVD было связано с плохим прогнозом. Пациенты, которые не достигли 2-log после 2 курсов химиотерапии, в дальнейшем имели прогрессирование заболевания. Отдельно была проанализирована когорта пациентов с р/р кЛХ, получивших терапию ингибиторами PD-1. У 4 пациентов, достигших частичной ремиссии во время терапии ниволумабом, уровень сцДНК не изменился. Однако у 1 из 4 пациентов достигнут полный метаболический ответ по данным ПЭТ-КТ, тогда как уровень сцДНК оставался положительным; в дальнейшем по данным биопсии опухоли констатировано прогрессирование заболевания. Таким образом, анализ сцДНК продемонстрировал более высокую прогностическую значимость по сравнению с ПЭТ-КТ.

Мониторинг минимальной резидуальной болезни (МРБ) у пациентов, получающих терапию ИИКТ, представляет большой интерес в связи со сложностями оценки результатов ПЭТ-КТ из-за феномена псевдопрогрессирования. Heger J. и соавт. предложили биологическую классификацию кЛХ, включающую 3 подтипа: связанный с уклонением от иммунного ответа, вирус-ассоциированный и онкогензависимый. Вариант, связанный с уклонением от иммунного ответа, характеризуется частыми вариациями числа копий (амплификация локуса PD-L1), высокой мутационной нагрузкой [48]. Вирус-ассоциированный подтип связан с вирусами Эпштейна – Барр и герпеса 6-го типа, характеризуется низкой мутационной нагрузкой и высоким содержанием клеток микроокружения. Онкогензависимый вариант отличается очень высокой мутационной нагрузкой, мутациями в онкогенных драйверах, таких как TNFAIP3, ITPKB и SOCS1, и скудным опухолевым микроокружением. Анализ цоДНК методом NGS проводился 243 пациентам с впервые диагностированной кЛХ, включенным в исследования GHSG HD21 (eBEACOPP/BrECADD) и NIVANL (последующее/одновременное применение ниволумаба в комбинации с AVD) [48–50]. В зависимости от биологического подтипа были выявлены значительные различия в выживаемости без прогрессирования (ВБП). Так, у пациентов с подтипом, связанным с уклонением от иммунного ответа, 3-летняя ВБП составила 54,3%, с вирус-ассоциированным – 70,6%, онкогензависимым – 86,5% соответственно (GHSG HD21). У 6/19 (31,6%) пациентов (NIVANL) МРБ-негативность была достигнута уже после одной инфузии ниволумаба. Пациенты с вирус-ассоциированным и связанным с уклонением от иммунного ответа подтипами имели более высокие показатели МРБ-негативности после одной инфузии ниволумаба по сравнению с пациентами с онкогензависимым подтипом (50% против 23,1%). У 8/24 (33,3%) пациентов после завершения противоопухолевого лечения сохранялась ПЭТ-позитивность, в то время как МРБ-негативность наблюдалась у 24/24 (100%) пациентов. Стоит отметить, что при медиане наблюдения 41 месяц ни у одного из 8 пациентов с ПЭТ+ не было зарегистрировано рецидива и смерти. Результаты данного исследования демонстрируют успешное применение анализа цоДНК для пациентов, получивших не только таргетную в сочетании с химиотерапией, но и иммунотерапию.

Выделение цоДНК при кЛХ с использованием высокочувствительных методов секвенирования нового поколения представляется крайне актуальным в реальной

клинической практике. В настоящее время оценка МРБ при ЛХ применяется только в рамках клинических исследований и научных проектов.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании проводилось изучение мутационного ландшафта опухолевой ткани и цоДНК в плазме крови с применением секвенирования следующего поколения (next generation sequencing, NGS) для мониторинга МРБ у пациентов с КЛХ. В анализ включены 18 пациентов (11 (61%) женщин, 7 (49%) мужчин), ранее не получавших химиолучевую терапию в период с июля 2025 г. по февраль 2026 г. в отделении гематологии и химиотерапии ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ», медиана возраста на момент диагностики – 30 лет (диапазон 18–56 лет). Исходные характеристики пациентов представлены в табл. 2.

Все пациенты до проведения диагностических исследований подписали информированное добровольное согласие. Отбор опухолевого материала проводили в раствор «Консервант РНК/ДНК в биопсийном образце» (ГрадБиоМед, Россия). Отбор периферической крови для выделения цоДНК осуществляли в пробирки вакуумные стерильные GRADBIOMED® GBM scf-DNA (ГрадБиоМед, Россия). Выделение ДНК из опухолевого материала производили с помощью набора для выделения ДНК Tissue M Raissol (Сесана, Россия). Выделение цоДНК из периферической крови производили с помощью набора MagNA Pure cfDNA (Roche, Швейцария) на автоматизированной системе выделения ДНК, РНК и белков MagNA Pure 24 (Roche, Швейцария).

Подготовку библиотек ДНК осуществляли с помощью набора VAHTS Universal DNA Library Prep Kit for Illumina V2 (Vazyme, Китай) по стандартному протоколу с ферментативной фрагментацией нуклеиновых кислот. Гибридизационное селективное

Таблица 2
Исходные характеристики пациентов, включенных в анализ на цоДНК методом NGS
Table 2
Baseline characteristics of patients included in the NGS based ctDNA study

Основные характеристики	Абсолютное число (%)
Возраст, лет (диапазон)	30 (18–56)
Женщины	11 (61)
Мужчины	7 (49)
Bulky disease ≥10 см	9 (50)
Гистохимический вариант КЛХ: ■ NS I–II ■ Смешанно-клеточный	17 (94) 1 (6)
Стадия по Ann Arbor: ■ IIB, неблагоприятный прогноз ■ III ■ IV	9 (50) 1 (6) 8 (44)
Поражение костного мозга	8 (44)
B-симптомы	12 (67)
Международный прогностический индекс: ■ 0–3 ■ 4–7	8 (89) 1 (11)
Лечение: ■ N-AVD ■ eBEACOPP	10 (56) 8 (44)



обогащение проводили с использованием кастомной панели зондов по стандартному протоколу Vazyme. Дизайн панели зондов включал кодирующие участки, относящиеся к генам: STAT6, ITPKB, TNFAIP3, GNA13, B2M, SOCS1, XPO1, PTPN1, NFKBIE, IGLL5, KMT2D, TP53, EP300, PIK3CA, AKT1, NOTCH1, CREBBP, PIK3CD, REL, CD274 (PD-L1), PDCD1LG2 (PD-L2), JAK2, CIITA, TET2, BTK, CARD11, BCL10, CSF2RB, MYBL1, MYB, ABL1, FAS.

В качестве секвенирующей платформы была использована система SURFSeq 5000 (GeneMind, Китай). Дизайн исследования предполагал проведение биопсии опухолевого образования для выделения геномной ДНК в дебюте заболевания и выделение цоДНК из плазмы крови для дальнейшего мониторинга. Для оценки минимальной резидуальной болезни в процессе противоопухолевой терапии и после ее окончания исследовалась цоДНК плазмы крови после 2 и 6 курсов, далее 1 раз в 4 месяца в течение 2 лет. Анализ цоДНК в нескольких контрольных точках сопоставлялся с данными ПЭТ-КТ.

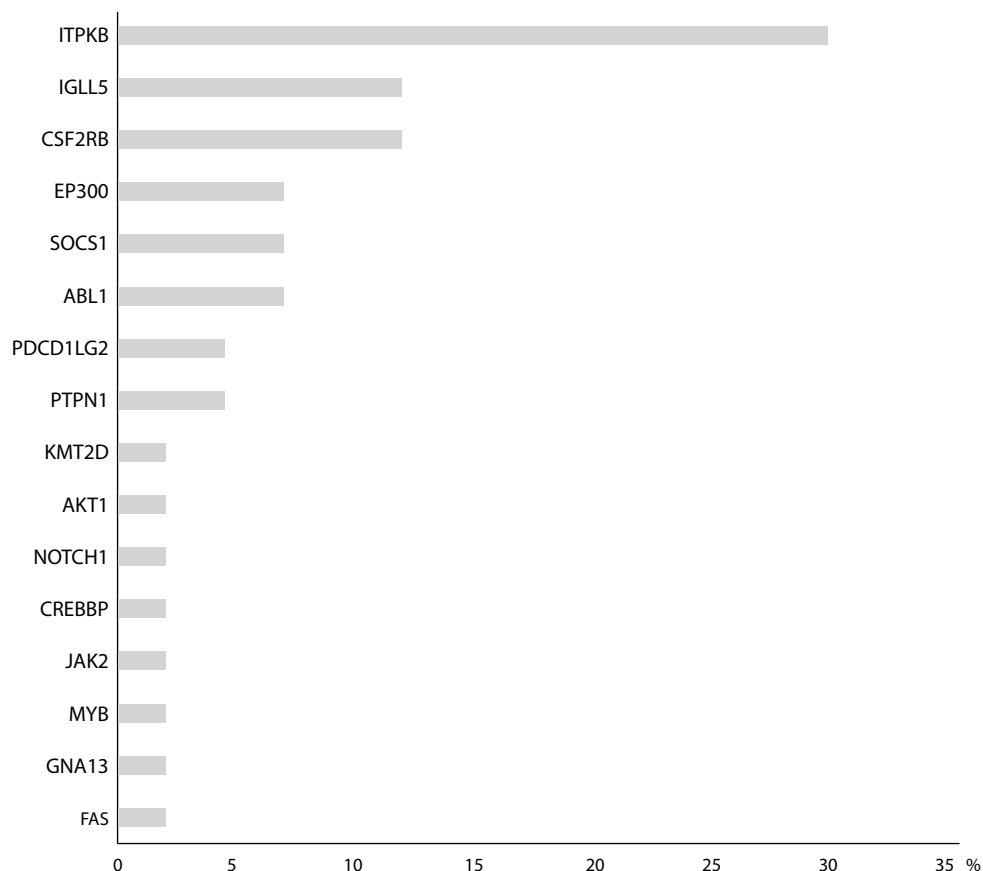
■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Генетические aberrации встречались у всех обследуемых пациентов. В результате анализа выявлено 4 патогенных варианта нуклеотидной последовательности у 3 пациентов в генах SOCS1, GNA13, CSF2RB, FAS (табл. 3).

У одной пациентки 39 лет со II стадией кЛХ, большой опухолевой массой и выраженными симптомами интоксикации в субстрате опухоли обнаружено сочетание 2 патогенных aberrаций. В гене SOCS1 мутация с.364G>T формирует стоп-кодон, приводящий к неконтролируемой пролиферации, выживанию опухолевых клеток и полной потере его функции. По данным международных исследований, мутация в гене SOCS1 детектируется при кЛХ в 40–60% случаев [40], прогностически значимым является прекращение ее детектирования в процессе лечения. Вторая aberrация в гене GNA13 также является патогенной драйверной мутацией и участвует в PI3K/AKT-сигнальном пути. Мутация с.267C>A – нонсенс-мутация, приводящая к полной потере ее функции. При выявлении нескольких генетических aberrаций у одного пациента особенно актуален их мониторинг в процессе химиотерапии для оценки противоопухолевого ответа. Еще у 2 пациентов в результате секвенирования ткани опухоли выявлены 2 патогенных варианта нуклеотидной последовательности. У пациента 51 года со II стадией заболевания обнаружена мутация в гене CSF2RB, приводящая к образованию стоп-кодона (с.2638C>T). У пациентки 38 лет с IVB стадией

Таблица 3
Патогенные варианты нуклеотидной последовательности
Table 3
Pathogenic variants of the nucleotide sequence

Пациент	Материал	Ген	Координата	кДНК	Белок
N63	Опухолевая ткань	SOCS1	chr16: 11255115	с.364G>T	p.Gly122Ter
N63	Опухолевая ткань	GNA13	chr17: 65056327	с.267C>A	p.Tyr89Ter
N12	Опухолевая ткань	CSF2RB	chr22: 36938446	с.2638C>T	p.Gln880Ter
N41	Опухолевая ткань	FAS	chr10: 89012083	с.651+2T>C	Мутация сайта сплайсинга



Мутационный профиль у пациентов с впервые диагностированной кЛХ
Gene mutation profile in patients with newly diagnosed cHL

кЛХ в гене FAS выявлена мутация сайта сплайсинга (с.651+2T>C). Аберрация в FAS приводит к неконтролируемой пролиферации, выживанию опухолевых клеток и потере функции гена.

С неизвестным клиническим значением выявлено 39 непатогенных вариантов нуклеотидной последовательности в 14 генах у 16 пациентов.

Наибольшая частота мутаций встречалась в генах ITPKB – 30%, IGLL5 – 12%, CSF2RB – 12%, EP300 – 7%, SOCS1 – 7%, ABL1 – 7%, PDCD1LG2 – 4,5%, PTPN1 – 4,5%, KMT2D – 2%, AKT1 – 2%, NOTCH1 – 2%, CREBBP – 2%, JAK2 – 2%, MYB – 2%, GNA13 – 2%, FAS – 2% (см. рисунок).

Молекулярный спектр мутаций, обнаруженных в опухоли, был сопоставим с данными международных исследований. Миссенс-мутации наблюдались с частотой 58%, синонимичные мутации – 16%, делеции в рамке считывания – 9%, нон-сенс-мутация – 7%, мутации со сдвигом рамки считывания – 7%, мутации сайта сплайсинга – 3%.



Все вышеперечисленное подчеркивает актуальность исследования генетического профиля кЛХ как в дебюте заболевания, так и в процессе иммунохимиотерапии. В перспективе накопленный опыт позволит применять полученные данные для лечения в соответствии с молекулярно-биологическими особенностями опухоли и для прогнозирования ответа на терапию.

Соматические непатогенные варианты и варианты с неизвестным клиническим значением, выявляемые в опухолевой ДНК и циркулирующей опухолевой ДНК, могут служить стабильными клональными маркерами, поскольку они отражают генетический профиль опухолевых субклонов независимо от их драйверной роли. Мониторинг таких вариантов в динамике позволяет отслеживать изменение представленности отдельных опухолевых клонов, включая резистентные и минорные субпопуляции, что имеет значение для раннего выявления прогрессирования заболевания. Таким образом, учет непатогенных и VUS-вариантов расширяет аналитическую панель для персонализированного отслеживания клональной эволюции опухоли по цоДНК.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время благодаря включению иммунотаргетных агентов в терапию первой линии кЛХ удалось достичь больших успехов. С учетом больших шансов на излечение тактика терапии ЛХ должна быть максимально оптимизирована, а токсичность, связанная с лечением, – сведена к минимуму. ПЭТ-КТ является основным методом диагностики, позволяющим определить распространенность опухолевого процесса до инициации лечения, а также оценить эффективность химиотерапии. Однако при проведении иммунотерапии интерпретация данных ПЭТ-КТ затруднительна в связи с развитием различных воспалительных процессов и псевдопрогрессирования. Кроме того, данный метод диагностики не позволяет определить статус заболевания в режиме реального времени. При развитии неопределенного ответа после терапии ингибиторами PD-1 требуется повторное проведение ПЭТ-КТ через 3 месяца или выполнение биопсии опухоли. В случае визуализации метаболически активных опухолевых образований небольших размеров повторная биопсия невозможна, что также может привести к неадекватной оценке ответа и определения тактики терапии. Таким образом, поиск и внедрение новых методов оценки противоопухолевого ответа представляются крайне актуальными. К наиболее перспективным биомаркерам при ЛХ относится цоДНК, с помощью которой стало возможным оценить минимальную резидуальную болезнь. В последние несколько лет в рамках клинических исследований имеется значительный опыт определения МРБ с помощью цоДНК на разных этапах терапии. Прогностическая значимость цоДНК продемонстрирована в исследовании GHSG NIVANL [51], в котором сравнивалось одновременное и последовательное применение ингибиторов иммунных контрольных точек в комбинации с химиотерапией у пациентов с впервые диагностированной кЛХ. Авторы сделали вывод, что достижение МРБ-негативности у пациентов с положительным результатом ПЭТ позволяет подтвердить молекулярную ремиссию заболевания. Таким образом, оценивая эффективность лечения только с помощью ПЭТ-КТ, невозможно определить глубину ответа на противоопухолевое лечение. В связи с этим пациенты подвергаются чрезмерному воздействию химиолучевой терапии. Оценка МРБ у пациентов с ЛХ с помощью секвенирования цоДНК в сочетании с традиционным методом

ПЭТ-КТ позволит установить динамику противоопухолевой терапии и детектировать рецидив на 3–4 месяца раньше, до появления изменений на ПЭТ-КТ.

Вследствие высокой клинической значимости мониторинга МРБ инициировано исследование по изучению мутационного ландшафта и определению цоДНК у пациентов с впервые диагностированной кЛХ. Пациентам, включенным в исследование, проводилась иммунотерапия по программе N-AVD или eBEACOPP. После анализа международных данных определена целевая панель генов, встречающихся при ЛХ. С помощью высокопроизводительного секвенирования нового поколения удалось успешно выделить ДНК из опухолевого материала и цоДНК из периферической крови у пациентов с ЛХ. В результате анализа полученных данных у 3 пациентов выявлено 4 патогенных варианта нуклеотидной последовательности и у 16 – 39 непатогенных вариантов нуклеотидной последовательности с неизвестным клиническим значением. Таким образом, разработан алгоритм мониторинга цоДНК для дальнейшей оценки МРБ у пациентов с впервые диагностированной кЛХ в реальной клинической практике.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Küppers R. The biology of Hodgkin's lymphoma. *Nat Rev Cancer*. 2009;9(1):15–27. doi: 10.1038/nrc2542
2. Staudt L.M. The Molecular and Cellular Origins of Hodgkin's Disease. *The Journal of Experimental Medicine*. 2000;191(2):207–212. doi: 10.1084/jem.191.2.207
3. Tiacci E., et al. Analyzing primary Hodgkin and Reed-Sternberg cells to capture the molecular and cellular pathogenesis of classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2012;120(23):4609–4620. doi: 10.1182/blood-2012-05-428896
4. Foss H.-D., et al. Frequent Expression of the B-Cell-Specific Activator Protein in Reed-Sternberg Cells of Classical Hodgkin's Disease Provides Further Evidence for Its B-Cell Origin. *Blood*. 1999;94(9):3108–3113. doi: 10.1182/blood.V94.9.3108
5. Swerdlow S.H., et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375–2390. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569
6. Aldinucci D., Celegato M., Casagrande N. Microenvironmental interactions in classical Hodgkin lymphoma and their role in promoting tumor growth, immune escape and drug resistance. *Cancer Letters*. 2016;380(1):243–252. doi: 10.1016/j.canlet.2015.10.007
7. Scott D.W., Gascoyne R.D. The tumour microenvironment in B cell lymphomas. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(8):517–534. doi: 10.1038/nrc3774
8. Chen R., et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *JCO*. 2017;35(19):2125–2132. doi: 10.1200/JCO.2016.72.1316
9. Armand P., et al. 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. *JCO*. 2018;36(14):1428–1439. doi: 10.1200/JCO.2017.76.0793
10. Herrera A.F., et al. Nivolumab+AVD in Advanced-Stage Classic Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2024;391(15):1379–1389. doi: 10.1056/NEJMoa2405888
11. Rutherford S.C., et al. Nivolumab-AVD Versus Brentuximab Vedotin-AVD in Older Patients With Advanced-Stage Classic Hodgkin Lymphoma Enrolled on S1826. *JCO*. 2025;43(27):2968–2973. doi: 10.1200/JCO-25-00204
12. Lee A.J., et al. Incidence of Immune-Mediated Pseudoprogression of Lymphoma Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: Systematic Review and Meta-Analysis. *JCM*. 2021;10(11):2257. doi: 10.3390/jcm10112257
13. Globes G., et al. Imaging Surveillance of Limited-stage Classic Hodgkin Lymphoma Patients After PET–CT-documented First Remission. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2020;20(8):533–541. doi: 10.1016/j.clml.2020.02.008
14. Castellucci P., et al. Potential pitfalls of 18F-FDG PET in a large series of patients treated for malignant lymphoma: prevalence and scan interpretation. *Nuclear Medicine Communications*. 2005;26(8):689–694. doi: 10.1097/01.mnm.0000171781.11027.bb
15. Balaj L., et al. Tumour microvesicles contain retrotransposon elements and amplified oncogene sequences. *Nat Commun*. 2011;2(1):180. doi: 10.1038/ncomms1180
16. Lehmann-Werman R., et al. Identification of tissue-specific cell death using methylation patterns of circulating DNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2016;113(13). doi: 10.1073/pnas.1519286113
17. Mouliere F., El Messaoudi S., Pang D., et al. Multi-marker analysis of circulating cell-free DNA toward personalized medicine for colorectal cancer. *Molecular Oncology*. 2014;8(5):927–941. doi: 10.1016/j.molonc.2014.02.005
18. Yao W., Mei C., Nan X., et al. Evaluation and comparison of in vitro degradation kinetics of DNA in serum, urine and saliva: A qualitative study. *Gene*. 2016;590(1):142–148. doi: 10.1016/j.gene.2016.06.033
19. Fatourous I.G., et al. Time of sampling is crucial for measurement of cell-free plasma DNA following acute aseptic inflammation induced by exercise. *Clinical Biochemistry*. 2010;43(16–17):1368–1370. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2010.08.020
20. Hummel E.M., et al. Cell-free DNA release under psychosocial and physical stress conditions. *Transl Psychiatry*. 2018;8(1):236. doi: 10.1038/s41398-018-0264-x
21. Van Der Vaart M., Pretorius P.J. The Origin of Circulating Free DNA. *Clinical Chemistry*. 2007;53(12):2215–2215. doi: 10.1373/clinchem.2007.092734
22. Fetteke H., Kwan E.M., Azad A.A. Cell-free DNA in cancer: current insights. *Cell Oncol*. 2019;42(1):13–28. doi: 10.1007/s13402-018-0413-5



23. Stroun M, Lyautey J, Lederrey C, et al. About the possible origin and mechanism of circulating DNA. *Clinica Chimica Acta*. 2001;313(1–2):139–142. doi: 10.1016/S0009-8981(01)00665-9
24. Bendich A., Wilczok T., Borenfreund E. Circulating DNA as a Possible Factor in Oncogenesis. *Science*. 1965;148(3668):374–376. doi: 10.1126/science.148.3668.374
25. Bobillo S., et al. Cell free circulating tumor DNA in cerebrospinal fluid detects and monitors central nervous system involvement of B-cell lymphomas. *Haematol*. 2020;106(2):513–521. doi: 10.3324/haematol.2019.241208
26. Sisson B.A., et al. Technical and Regulatory Considerations for Taking Liquid Biopsy to the Clinic: Validation of the JAX PlasmaMonitor™ Assay. *Biomark Insights*. 2019;14:1177271919826545. doi: 10.1177/1177271919826545
27. De Kock R., et al. Sensitive cell-free tumor DNA analysis in supernatant pleural effusions supports therapy selection and disease monitoring of lung cancer patients. *Cancer Treatment and Research Communications*. 2021;29:100449. doi: 10.1016/j.ctarc.2021.100449
28. Righolt C.H., Knecht H., Mai S. DNA Superresolution Structure of Reed–Sternberg Cells Differs Between Long-Lasting Remission Versus Relapsing Hodgkin's Lymphoma Patients. *J of Cellular Biochemistry*. 2016;117(7):1633–1637. doi: 10.1002/jcb.25456
29. Spina V., et al. Circulating tumor DNA reveals genetics, clonal evolution, and residual disease in classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018;131(22):2413–2425. doi: 10.1182/blood-2017-11-812073
30. Chae Y.K., et al. Concordance between genomic alterations assessed by next-generation sequencing in tumor tissue or circulating cell-free DNA. *Oncotarget*. 2016;7(40):65364–65373. doi: 10.18632/oncotarget.11692
31. Bailey M.H., et al. Comprehensive Characterization of Cancer Driver Genes and Mutations. *Cell*. 2018;173(2):371–385.e18. doi: 10.1016/j.cell.2018.02.060
32. Zhong Q., et al. Multiplex digital PCR: breaking the one target per color barrier of quantitative PCR. *Lab Chip*. 2011;11(13):2167. doi: 10.1039/c1lc20126c
33. Bessi L., et al. Somatic mutations of cell-free circulating DNA detected by targeted next-generation sequencing and digital droplet PCR in classical Hodgkin lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*. 2019;60(2):498–502. doi: 10.1080/10428194.2018.1492123
34. Camus V., et al. Targeted genotyping of circulating tumor DNA for classical Hodgkin lymphoma monitoring: a prospective study. *Haematol*. 2020;106(1):154–162. doi: 10.3324/haematol.2019.237719
35. Cavalli M., et al. Comparative analysis between RQ - PCR and digital droplet PCR of BCL 2/ IGH gene rearrangement in the peripheral blood and bone marrow of early stage follicular lymphoma. *Br J Haematol*. 2017;177(4):588–596. doi: 10.1111/bjh.14616
36. Trecourt A., et al. Plasticity of Mature B Cells Between Follicular and Classic Hodgkin Lymphomas: A Series of 22 Cases Expanding the Spectrum of Transdifferentiation. *American Journal of Surgical Pathology*. 2022;46(1):58–70. doi: 10.1097/PAS.0000000000001780
37. Newman A.M., et al. An ultrasensitive method for quantitating circulating tumor DNA with broad patient coverage. *Nat Med*. 2014;20(5):548–554. doi: 10.1038/nm.3519
38. Newman A.M., et al. Integrated digital error suppression for improved detection of circulating tumor DNA. *Nat Biotechnol*. 2016;34(5):547–555. doi: 10.1038/nbt.3520
39. Kurtz D.M., et al. Enhanced detection of minimal residual disease by targeted sequencing of phased variants in circulating tumor DNA. *Nat Biotechnol*. 2021;39(12):1537–1547. doi: 10.1038/s41587-021-00981-w
40. Weniger M.A., Küppers R. Molecular biology of Hodgkin lymphoma. *Leukemia*. 2021;35(4):968–981. doi: 10.1038/s41375-021-01204-6
41. Weber-Matthiesen K., Deerberg J., Poetsch M., et al. Numerical chromosome aberrations are present within the CD30+ Hodgkin and Reed-Sternberg cells in 100% of analyzed cases of Hodgkin's disease. *Blood*. 1995;86(4):1464–1468.
42. Wienand K., et al. Genomic analyses of flow-sorted Hodgkin Reed-Sternberg cells reveal complementary mechanisms of immune evasion. *Blood Advances*. 2019;3(23):4065–4080. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001012
43. Reichel J., et al. Flow sorting and exome sequencing reveal the oncogenome of primary Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Blood*. 2015;125(7):1061–1072. doi: 10.1182/blood-2014-11-610436
44. Lake A., et al. Mutations of *NFKBIA*, encoding IκBα, are a recurrent finding in classical Hodgkin lymphoma but are not a unifying feature of non-EBV-associated cases. *Int J Cancer*. 2009;125(6):1334–1342. doi: 10.1002/ijc.24502
45. Engert A., 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. *JCO*. 2009;27(27):4548–4554. doi: 10.1200/JCO.2008.19.8820
46. Skoetz N., Will A., Monsef I., et al. Comparison of first-line chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for people with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;2017(5). doi: 10.1002/14651858.CD007941.pub3
47. Maco M., et al. Circulating tumor DNA in Hodgkin lymphoma. *Ann Hematol*. 2022;101(11):2393–2403. doi: 10.1007/s00277-022-04949-x
48. Heger J., et al. 43 | CIRCULATING TUMOR DNA SEQUENCING REVEALS RAPID RESPONSE KINETICS TO ANTI-PD1 BASED FIRST-LINE TREATMENT OF HODGKIN LYMPHOMA: MOLECULAR INSIGHTS FROM THE GHSG NIVAHL TRIAL. *Hematological Oncology*. 2025;43(53):e43_70093. doi: 10.1002/hon.70093_43
49. Bröckelmann P.J., et al. Nivolumab and Doxorubicin, Vinblastine, and Dacarbazine in Early-Stage Unfavorable Hodgkin Lymphoma: Final Analysis of the Randomized German Hodgkin Study Group Phase II NIVAHL Trial. *JCO*. 2023;41(6):1193–1199. doi: 10.1200/JCO.22.02355
50. Borchmann P., 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*. 2024;404(10450):341–352. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01315-1
51. Heger J., et al. 43 | CIRCULATING TUMOR DNA SEQUENCING REVEALS RAPID RESPONSE KINETICS TO ANTI-PD1 BASED FIRST-LINE TREATMENT OF HODGKIN LYMPHOMA: MOLECULAR INSIGHTS FROM THE GHSG NIVAHL TRIAL. *Hematological Oncology*. 2025;43(53):e43_70093. doi: 10.1002/hon.70093_43



Чуприс Е.К.

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

Терапевтический плазмообмен: взгляд со стороны детской интенсивной терапии

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 22.04.2026

Принята: 13.07.2026

Контакты: chuprisegor@yandex.by

Резюме

Терапевтический плазмообмен является важным методом экстракорпоральной терапии. Его применение в педиатрической практике сопряжено с рядом особенностей, влияющих на эффективность и безопасность процедуры, включая антропометрическую неоднородность пациентов, возрастные особенности уровня общего белка и его фракций, показатели системы гемостаза, нюансы выбора контура для проведения процедуры, антикоагуляции и замещающих растворов. В данной статье приведен сравнительный анализ гравитационной и мембранной методик плазмосепарации. Рассмотрены педиатрические аспекты расчета объема циркулирующей крови по сухой массе тела и площади поверхности тела, особенности применения антикоагуляции при проведении терапевтического плазмообмена, а также обоснован выбор замещающих жидкостей и их объема в педиатрии. Отдельное внимание уделено теоретическим основам элиминации веществ. Теоретические положения дополнены тремя клиническими примерами. В заключение сформулированы краткие практические рекомендации по безопасному и эффективному проведению терапевтического плазмообмена у детей в условиях отделения анестезиологии и реанимации.

Ключевые слова: терапевтический плазмообмен, педиатрия, интенсивная терапия, экстракорпоральная терапия



Chupris E.

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

Therapeutic Plasma Exchange: A Perspective from Pediatric Intensive Care

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 22.04.2026

Accepted: 13.07.2026

Contacts: chuprisegor@yandex.by

Abstract

Therapeutic plasma exchange is an important method of extracorporeal therapy. Its use in pediatric practice is associated with a number of features that affect the effectiveness and safety of the procedure, including the anthropometric heterogeneity of patients, age-related differences in the level of total protein and its fractions, indicators of the hemostasis system, and the specifics of selecting a circuit for the procedure, anticoagulation, and replacement solutions. This article provides a comparative analysis of gravitational and membrane methods of plasma separation. The pediatric aspects of calculating the volume of circulating blood based on dry body weight and body surface area, the specifics of using anticoagulation during therapeutic plasma exchange, and the rationale for selecting replacement fluids and their volumes in pediatrics are considered. Special attention is paid to the theoretical foundations of substance elimination. The theoretical provisions are supplemented by three clinical examples. In conclusion, brief practical recommendations are formulated for the safe and effective implementation of therapeutic plasma exchange in children in the conditions of an anesthesiology and intensive care unit.

Keywords: therapeutic plasma exchange, pediatrics, intensive care, extracorporeal therapy

■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время трудно представить эффективную работу отделения интенсивной терапии и реанимации без экстракорпоральных методик детоксикации. Множество критических состояний сопровождается нарушением функций жизненно важных органов, что требует их замещения аппаратными средствами. Искусственная вентиляция легких, почечно-заместительная терапия, терапевтический плазмообмен, экстракорпоральные методы оксигенации становятся привычными вариантами терапии у пациентов отделения реанимации.

Терапевтический плазмообмен (ТПО) занимает особое место в современном арсенале врача – анестезиолога-реаниматолога. Зародившись в начале XX века, к настоящему времени этот метод претерпел множество изменений, появление и модернизацию специальной аппаратуры и расходных материалов. Сформирована доказательная база показаний и противопоказаний. Все это позволяет активно

применять данный метод для лечения не только критических пациентов, но и пациентов плановых отделений. Однако, как и большинство методик, в педиатрическую практику ТПО пришел из терапевтических специальностей с определенными теоретическими и практическими сложностями, которые объяснимы чрезвычайно неоднородной группой педиатрической популяции. Действительно, пациенты первого года жизни и 16 лет будут существенно отличаться как антропометрическими показателями, физиологическими особенностями организма, так и наличием специфических показаний для проведения ТПО. Ввиду неоднородности педиатрической группы разработать стандартные методики для проведения ТПО у детей не представляется возможным. Однако, понимая возрастные особенности детского организма, можно успешно применять данную методику на каждом из этапов взросления педиатрического пациента.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ознакомление с методикой проведения терапевтического плазмообмена с упором на педиатрическую практику. Также в статье представлены клинические примеры проведения ТПО детям разных возрастных групп.

■ МЕТОДИКИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПЛАЗМООБМЕНА

В настоящее время наиболее применяемыми методиками проведения ТПО являются гравитационный и мембранный [1]. Отличие заключается в методе сепарации плазмы от форменных элементов крови.

При гравитационной методике проводится центрифугирование крови, поступающей по системе магистралей в аппарат, в котором происходит разделение крови (сепарация) вокруг оси вращения с формированием слоев плазмы, лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов [2]. После сепарирования плазма сливается в фильтрационный мешок и впоследствии утилизируется, а форменные элементы крови возвращаются к пациенту; одновременно с ними пациенту поступает замещающая жидкость (альбумин, свежезамороженная плазма (СЗП), комбинация альбумин + СЗП либо их сочетание с кристаллоидами). На рис. 1 и 2 видно, как идет возврат эритроцитов и сброс плазмы соответственно. Как правило, аппараты для проведения центрифужного ТПО имеют меньший объем заполнения системы магистралей (100–169 мл). Данные аппараты также требуют меньшие скорости потока крови, что позволяет использовать периферический венозный доступ [2].

Мембранный ТПО технически схож с проведением CVVH (continuous veno-venous hemofiltration). В данном случае используется классическая кассета для проведения почечно-заместительной терапии (ПЗТ), система магистралей для замещающей жидкости, мешок для фильтрата и специальный фильтр с полупроницаемой мембраной с большим размером пор, нежели у стандартных фильтров для проведения ПЗТ (0,2–0,6 микрон, пропускная способность ~2000 кДа). Кровь, движимая роликовым насосом (насосом крови) аппарата по системе магистралей, проходит через капилляры фильтра, сепарируется через поры на плазму и форменные элементы, последние, предварительно смешавшись с замещающей жидкостью в области венозной ловушки, возвращаются пациенту, а плазма сливается в мешок фильтрата и после процедуры утилизируется. Скорость плазмообмена будет зависеть от выставленных параметров на аппарате и будет выполняться роликовым насосом фильтрата,

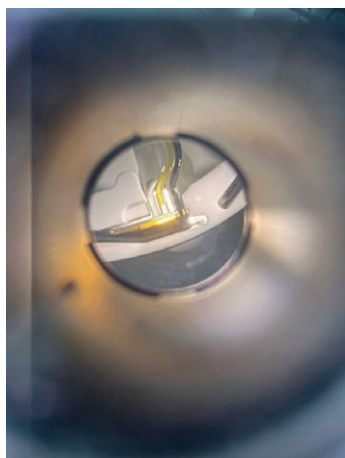


Рис. 1. Возврат эритроцитов
Fig. 1. Return of red blood cells

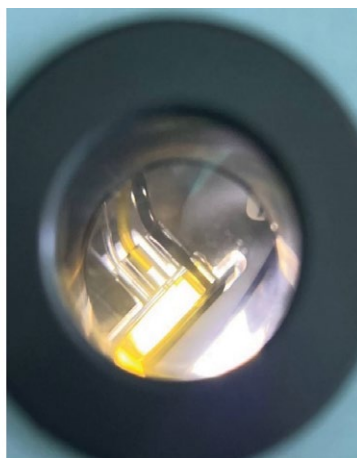


Рис. 2. Сброс плазмы
Fig. 2. Plasma discharge

который создает трансмембранное давление, вытягивая жидкую часть крови через поры фильтра.

При проведении центрифужного ТПО на качество и эффективность процедуры преимущественно влияет граница раздела сред, рассчитываемая аппаратом, а также гематокрит пациента. В свою очередь, при проведении мембранного ТПО на эффективность процедуры будут влиять скорость фильтрации плазмы, размеры пор фильтра, площадь поверхности фильтра, скорость потока крови, трансмембранное давление, а также коэффициент просеивания фильтруемых молекул [2]. Мембранный плазмаферез ограничен экстракцией 30% плазмы, в отличие от центрифужного, где данный показатель может достигать 80% [2]. Скорость удаления плазмы при мембранном ТПО будет ограничена ~33 мл/мин, поскольку увеличение данного показателя может приводить к риску гемолиза внутри фильтра [3]. Объем заполнения контура вместе с фильтром при проведении мембранного ТПО, как правило, больше (182–214 мл), чем у центрифужного (100–169 мл), что довольно значимо при проведении процедур маленьким детям либо гемодинамически нестабильным пациентам. Но в мире существуют и меньшие контуры (73–165 мл).

Необходимо помнить, что объем заполнения контура должен быть менее 15% от объема циркулирующей крови (ОЦК) пациента для минимизации риска развития гипотензии [4]. В случаях превышения этих значений, что довольно часто можно наблюдать в педиатрической практике, стоит прибегнуть к предзаполнению контура СЗП, эритроцитами, альбумином либо их комбинацией. Заполнение контура 5% альбумином рекомендуется при объеме экстракорпорального контура 10–15% от ОЦК [4].

В решении данного вопроса также может помочь применение меньшей кассеты магистралей, часто используемой в педиатрической практике для проведения процедур ПЗТ и зачастую обозначаемой как *mini set* (~54 мл + объем фильтра 35–67 мл). Стоит учесть, что в данном сете уменьшение объема заполнения устроено за счет отсутствия артериальной ловушки и уменьшения радиуса кровопроводящих линий,

что в первом случае требует более внимательного мониторинга на предмет воздушных эмболий артериальной линии, а во втором может провоцировать более быстрый тромбоз контура. Мембранный ТПО более требователен и к скорости потока крови. Так, для фильтра P1 dry рекомендуемый поток крови – 40–150 мл/мин, для фильтра P2 dry – 80–250 мл/мин, для фильтра TRE 1000 – 50–180 мл/мин, для фильтра TRE 2000 – 100–400 мл/мин.

Очевидно, что такие параметры не всегда применимы для педиатрических пациентов и у некоторых групп превышают рекомендованные потоки крови для проведения процедур ПЗТ, указанных в табл. 1. Более того, скорость потока крови может быть ограничена пропускными способностями катетера. При необходимости высоких потоковых скоростей, разумеется, требуется постановка центрального венозного доступа. В данном случае катетером выбора будет двухпросветный диализный катетер. Рекомендации по размерам диализных катетеров у детей указаны в табл. 2.

При выборе диализного катетера необходимо руководствоваться несколькими аспектами:

- 1) формула Гагена – Пуазейля:

$$Q = \frac{\pi r^4 (P^1 - P^2)}{8 \eta L},$$

из которой практический вывод будет следующим: при прочих равных условиях приоритет отдается более широкому и менее длинному катетеру с необходимостью правильного его позиционирования;

- 2) размер катетера не должен занимать более 60% просвета вены;
- 3) выбор места постановки диализного катетера осуществляется так же, как и у взрослых: правая внутренняя яремная вена, бедренные вены, левая внутренняя яремная вена, подключичные вены.

■ АНТИКОАГУЛЯЦИЯ

Как и любая экстракорпоральная методика гемокоррекции, ТПО требует антикоагуляции с целью профилактики тромбообразования контура и, следовательно, эффективного проведения процедуры. Гепариновая и цитратная методики антикоагуляции являются наиболее распространенными для решения данных задач.

Аппараты для проведения центрифужного ТПО чаще всего имеют программу цитратной антикоагуляции. Цитрат, связываясь ионами кальция, образует с ними хелатные комплексы, что препятствует развитию кальцийзависимых реакций каскада свертывания крови, что приводит к затруднению или невозможности формирования тромба [5]. Уровень ионизированного кальция в контуре 0,2–0,35 ммоль/л практически гарантирует стопроцентный антикоагуляционный эффект.

В настоящее время при проведении экстракорпоральных методик гемокоррекции применяют цитратную и гепариновую антикоагуляцию.

Данный метод требует понимания механизмов действия и более интенсивного мониторинга состояния пациента при продленных процедурах. На практике применяются 4% раствор цитрата натрия и ACD-A (Anticoagulant Citrate Dextrose solution – A). Метаболизм цитрата происходит в печени, почках и скелетной мускулатуре. Включаясь в цикл Кребса, на выходе 1 ммоль цитрата дает 3 ммоль бикарбоната и 0,59 ккал.



Таблица 1
Рекомендуемые потоки крови при проведении ПЗТ и ТПО у детей
Table 1
Recommended blood flow rates during RRT and TPE in children

Вес пациента (кг)	Поток крови (мл/кг/мин)
3–6	8–12
6–15	5–8
15–30	4–6
>30	3–5

Таблица 2
Рекомендуемые размеры диализных катетеров у детей
Table 2
Recommended sizes of dialysis catheters for children

Вес пациента (кг)	Катетер (Fr)
Новорожденные – 6 кг	6–7
6–15	8
15–30	8–9
>30	>11

Наиболее распространенными осложнениями применения цитрата являются цитратная интоксикация и развитие метаболического алкалоза ввиду повышенного поступления цитрата в организм, а также гипернатриемия (4% раствор цитрата натрия содержит 408 ммоль/л Na, ACD-A – 224 ммоль/л Na). Метаболический алкалоз, развивающийся ввиду повышенного поступления цитрата в организм, имеет более благоприятный прогностический эффект.

Как уже было сказано, из 1 ммоль цитрата при его успешном метаболизме образуется 3 ммоль бикарбоната и в случае его повышенного поступления и успешного метаболизма образовавшийся бикарбонат будет приводить к метаболическому алкалозу. В данном случае достаточно уменьшить общее поступление цитрата в организм.

В случае цитратной интоксикации имеет место накопление неметаболизированного цитрата, т. е. цитрат поступает в организм, но метаболизм его замедлен, что приводит к метаболическому ацидозу. Определить уровень цитрата лабораторно можно косвенно по отношению уровня общего кальция к ионизированному кальцию. В норме без цитратной антикоагуляции данное соотношение равняется 2:1 (50% ионизированный кальций, 50% неионизированный кальций – 100% общий кальций). При проведении цитратной антикоагуляции появляется третья, условная для понимания фракция – кальций, связанный с цитратом. Оптимальное отношение при проведении цитратной антикоагуляции общего кальция к ионизированному равняется не более 2,5:1. При цитратной интоксикации данное соотношение составляет более 2,5:1. При расчете данных значений стоит учитывать локальные соотношения «общий кальций : ионизированный кальций», так как в некоторых лабораториях нормой может считаться соотношение 2,3:1 без применения цитрата. В таком случае граница оптимальных значений при применении цитрата будет смещена в большую сторону. Увеличение соотношения при цитратной интоксикации объясняется тем,

что при замедленном метаболизме цитрата вырастает фракция кальция, связанного с цитратом, что влечет за собой снижение уровня ионизированного кальция, но не влияет на уровень общего кальция (наглядно изображено на рис. 3). Уровень общего кальция остается прежним либо повышенным ввиду попыток коррекции сниженного ионизированного кальция, который все равно остается низким, а следовательно, соотношение «общий кальций : ионизированный кальций» растет, что является первым и очевидным маркером появления и нарастания цитратной интоксикации. При незначительных отклонениях можно предпринять попытку уменьшить подачу цитрата, однако прогрессирование данного состояния требует отмены цитратной антикоагуляции.

Количество общего поступления цитрата в организм зависит от скорости потока крови, что находит отражение в педиатрической практике: относительно более высокая скорость кровотока в пересчете на килограмм массы тела увеличивает цитратную нагрузку, а следовательно, риск цитратной интоксикации [6] и гипокальциемии. Однако при начальной меньшей общей подаче цитрата и более частом контроле соотношения «общий кальций : ионизированный кальций», а также метаболических показателей КОС можно избежать развития осложнений или оперативно их заподозрить. Данная методика антикоагуляции является достаточно безопасной, но требующей особой внимательности.

Гепариновая антикоагуляция нефракционированным гепарином является наиболее распространенной и привычной методикой антикоагуляции с понятным мониторингом. Период полураспада нефракционированного гепарина будет отличаться в зависимости от введенной дозы – с увеличением дозы увеличивается период полураспада: при введении 100 ЕД/кг $t_{1/2}$ составляет ~56 минут, при введении 400 ЕД/кг – ~160 мин [7]. Мониторинг оценки антикоагулянтной терапии может

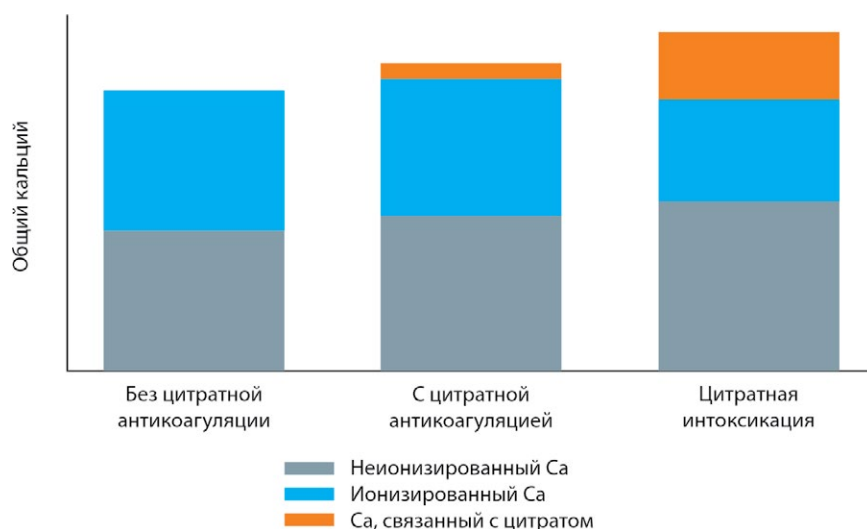


Рис. 3. Фракции кальция при цитратной антикоагуляции

Fig. 3. Calcium fractions during citrate anticoagulation



проводиться как лабораторными методами (АЧТВ, АВСК), так и «вручную» (Ли-Уайт). Нормы для адекватного гипокоагуляционного эффекта данных методов у детей схожи с такими же у взрослых: превышение гАЧТВ в 2,5–3 раза выше нормальных значений, АВСК выше в 2–2,5 раза, Ли-Уайт – 12–15 минут.

Стоит помнить, что гепарин опосредует свое действие через антитромбин III, а возрастной особенностью детей до 6 месяцев является широкая вариабельность референтных значений – 29–120% с последовательным ростом после 6 месяцев. Ввиду этого у детей, особенно находящихся в критических состояниях, которые сопровождаются снижением антитромбина III, можно ожидать недостаточный ответ на гепаринотерапию, что потребует дотации антитромбина III как препарата выбора у детей младшего возраста концентратом антитромбина III ввиду меньшего объема введения либо СЗП.

■ ПОКАЗАНИЯ

Показания к применению и градация по группам эффективности ТПО предложены клиническими рекомендациями Американского общества афереза (ASFA). В данных рекомендациях выделяются 4 категории согласно эффективности ТПО:

- 1) заболевания, при которых ТПО признан терапией первой линии. Может применяться как самостоятельный метод лечения либо в сочетании с другими видами терапии. Примеры: острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия (синдром Гийена – Барре); синдром анти-ГБМ (синдром Гудпасчера, при наличии диффузного альвеолярного кровотечения); миастения gravis; ТМА комплемент-опосредованная (с антителами к фактору H); ТМА (тромботическая тромбоцитопеническая пурпура); болезнь Вильсона (фульминантное течение); ANCA-ассоциированный васкулит (диффузное альвеолярное кровотечение);
- 2) заболевания, при которых ТПО считается терапией второй линии. Используется как вспомогательный метод либо в случае неэффективности терапии первой линии. Примеры: аутоиммунная гемолитическая анемия (тяжелая болезнь холодовых агглютининов – БХА); отравление грибами; детское аутоиммунное нервно-психическое расстройство, ассоциированное со стрептококковой инфекцией (PANDAS); системная красная волчанка (тяжелое течение); тиреотоксический криз; ANCA-ассоциированный васкулит (SCr >504 мкмоль/л); болезнь накопления фитановой кислоты (болезнь Рефсума – наследственная атактическая полинейропатия);
- 3) заболевания, при которых оптимальная роль ТПО не установлена. Решение о применении данного вида терапии принимается индивидуально. Примеры: острая печеночная недостаточность; рецидивирующий атопический дерматит; аутоиммунная гемолитическая анемия с тепловыми агглютинами; реанимация при ожоговом шоке; наличие ингибиторов к факторам свертывания; HLH (гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз); сепсис со СПОН; ANCA-ассоциированный васкулит (SCr <504 мкмоль/л); неонатальная волчанка; гепарин-индуцированная тромбоцитопения и тромбоз; ТМА (STEC-ГУС, тяжелый), педиатрический ГУС; передозировка лекарственными препаратами, отравления; трансплантат-ассоциированная ТМА (TA-ТМА);

- 4) заболевания, при которых ТПО неэффективен либо потенциально вреден. Примеры: HELLP-синдром (предродовой); мультифокальная моторная нейропатия; диссеминированный пустулезный псориаз; ТМА гемтацибин/хинин-опосредованные; идиопатический узелковый полиартериит.

■ ПРОЦЕДУРА

Расчет ОЦК и объема циркулирующей плазмы

Перед началом процедуры важно определить объем циркулирующей крови и объем циркулирующей плазмы (ОЦП) у пациента. В программном обеспечении аппаратов для центрифужного ТПО есть формула для расчета ОЦК исходя из данных пола, роста, веса. В дальнейшем на основе данных ОЦК и гематокрита рассчитывается ОЦП. Однако при весе пациента менее 25 кг, а в некоторых аппаратах менее 30 кг [4], а также в аппаратах для мембранного ТПО расчетные формулы ОЦК отсутствуют. В этом случае придется проводить определение ОЦК и ОЦП вручную.

Для определения ОЦК у взрослых пациентов применяются формулы:

- 1) Nadler:
 - мужчины: $\text{ОЦК} = 0,6041 + (0,3669 \times \text{рост}^3 (\text{м})) + (0,03219 \times \text{вес} (\text{кг}));$
 - женщины: $\text{ОЦК} = 0,1833 + (0,3561 \times \text{рост}^3 (\text{м})) + (0,03308 \times \text{вес} (\text{кг}));$
- 2) Allen:
 - мужчины: $\text{ОЦК} = 0,417 \times \text{рост}^3 (\text{м}) + 0,045 \times \text{вес} (\text{кг}) - 0,03;$
 - женщины: $\text{ОЦК} = 0,414 \times \text{рост}^3 (\text{м}) + 0,0328 \times \text{вес} (\text{кг}) - 0,03 [1].$

В некоторой степени они применимы и у детей, однако широкая антропометрическая вариабельность детей даже одного возраста приводит к рекомендациям расчета ОЦК через формулы по «сухой массе тела» (Lean body mass – LBM) либо через площадь тела (расчет по площади тела у детей используется преимущественно для детей старше 1 года):

- 1) LBM для мальчиков и девочек препубертата (шкала по Таннеру 1) = $0,407 \times \text{масса тела (кг)} + 26,7 \times \text{рост (м)} - 19,2;$
- 2) LBM для девочек постпубертата и старше (шкала по Таннеру 5) = $0,252 \times \text{масса тела (кг)} + 47,3 \times \text{рост (м)} - 48,3;$
- 3) LBM для девочек пубертата (шкала по Таннеру 2–4) = $(\text{LBM } 1 + \text{LBM } 2)/2 [8].$

Формула для определения площади тела (формула Мостеллера) выглядит следующим образом:

$$S = \sqrt{\frac{\text{масса тела (кг)} \times \text{рост (см)}}{3600}}.$$

Расчет ОЦК исходя из фактической массы тела ребенка или из указанной выше LBM представлен в табл. 3.

Для определения ОЦК исходя из площади тела руководствуются значениями, представленными в табл. 4. ОЦП рассчитывается по формуле $\text{ОЦП} = \text{ОЦК} \times (1 - \text{Hct}).$

Расчет объема замещающей жидкости

Во время процедуры ТПО происходит сепарация плазмы и форменных элементов крови, плазма сливается в фильтрационный мешок и в дальнейшем утилизируется, а форменные элементы возвращаются обратно пациенту. Поэтому требуется

Таблица 3
Расчет ОЦК исходя из массы тела [9]
Table 3
Calculation of the blood volume based on body weight [9]

Возраст	ОЦК (мл/кг)
Недоношенные новорожденные	90–100
Доношенные новорожденные	85–90
Дети до 1 года	75–85
Дети 1–6 лет	70–80
Дети старше 6 лет	65–8
Подростки и взрослые	60–70

Таблица 4
Расчет ОЦК исходя из площади тела
Table 4
Calculation of the blood volume based on body surface area

Возраст	ОЦК (л/м²)
1–3 года	1,8–1,9
3–7 лет	2,0
7–13 лет	2,1–2,3
>13 лет	2,5

замещение отработанной плазмы замещающей жидкостью на этапе возврата форменных элементов. Замещающими жидкостями могут быть СЗП, раствор альбумина, их комбинация либо комбинация с кристаллоидами. Согласно рекомендациям ASFA, ТПО стоит проводить с объемом замещения 1,0–1,5 от ОЦП. Увеличение объема замещения >1,5 ОЦП не приводит к ожидаемому увеличению клиренса веществ. При замещении 1,0 ОЦП концентрация целевого вещества снижается приблизительно

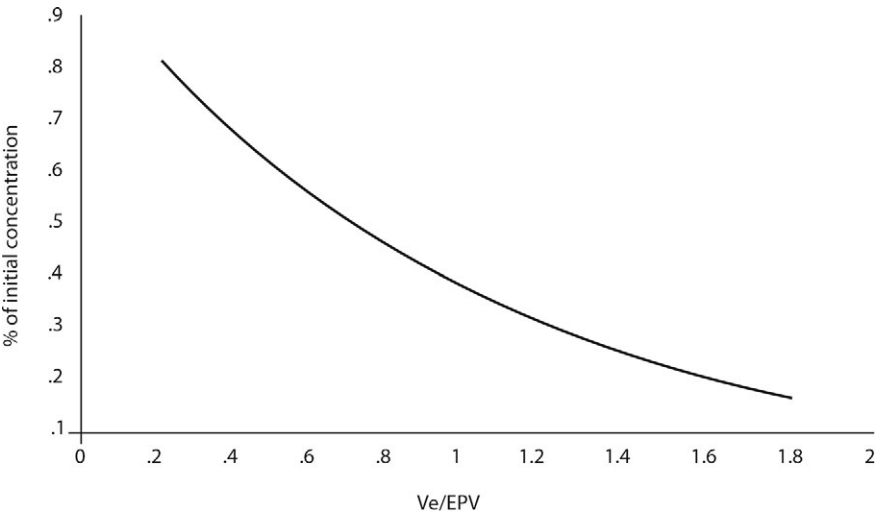


Рис. 4. Зависимость выведения целевого вещества от объема замещения
Fig. 4. Dependence of the target substance elimination on the substitution volume

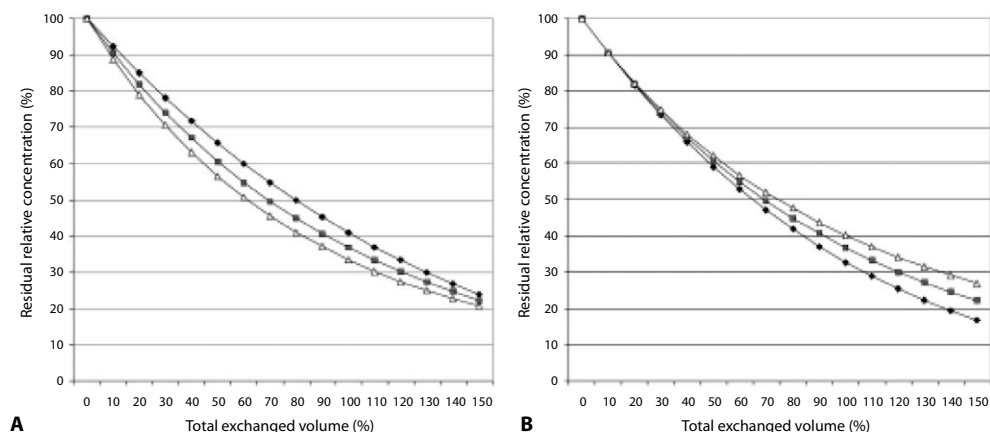


Рис. 5. Сравнение эффективности терапевтического плазмообмена при соблюдении нулевого гидробаланса (•), положительного гидробаланса +20% (Δ), отрицательного гидробаланса -20% (■): А – окончание процедуры; В – после восстановления ОЦП
Fig. 5. Comparison of the effectiveness of therapeutic plasma exchange with zero hydrobalance (•), positive hydrobalance +20% (Δ), and negative hydrobalance -20% (■): А – end of the procedure; В – after restoration of the CPV

на 65–70% от исходного уровня во внутрисосудистом пространстве [2]. На графике, представленном Andre A. Kaplan [10], отражена зависимость выведения целевого вещества от увеличения объема замещения ОЦП (рис. 4). Отмечается уменьшение исходной концентрации вещества.

Как правило, при проведении ТПО соблюдается нулевой гидробаланс, но в некоторых ситуациях его можно сделать положительным или отрицательным в пределах $\pm 15\%$ от ОЦК.

На графиках, представленных на рис. 5, изображена модель сравнения эффективности ТПО при соблюдении нулевого гидробаланса с проведением в положительном гидробалансе +20% и отрицательном гидробалансе -20%. Рис. 5А иллюстрирует эффективность снижения гипотетического вещества на момент окончания процедуры, рис. 5В – эффективность после восстановления ОЦП. Исходя из рис. 5А можно предположить, что процедура с положительным гидробалансом может возыметь больший эффект, однако после уравнивания ОЦП заметно, что подход с сохранением нулевого гидробаланса более предпочтителен при прочих равных условиях [11].

Выбор замещающей жидкости

При выборе той или иной жидкости стоит учитывать возрастные особенности детей (табл. 5–8), модальность проведения процедуры (частота, объем), исходное клиничко-лабораторное состояние пациента, а также то обстоятельство, что при ТПО удаляются естественные компоненты системы гемостаза (про- и антикоагулянты).

Альбумин 5% является приоритетом для большинства процедур ТПО ввиду его более широкого профиля безопасности в сравнении с СЗП: меньший риск развития



реакций гиперчувствительности, TRALI, передачи инфекций, что может быть ощутимо, особенно при применении больших объемов с большой частотой ТПО.

При сравнении замещающих жидкостей для ТПО частота развития крапивницы, покраснения, бронхоспазма, отека Квинке у альбумина составила 1,1%, а у СЗП – 3,7% [12]. Следует учитывать, что альбумин замещает только онкотическую силу плазмы и заменяет альбумин пациента на альбумин донора, но не несет всех составных элементов плазмы человека. Рекомендации ASFA советуют рассмотреть возможность коррекции факторов свертывания пациентам, получающим ежедневный ТПО с альбумином в виде замещающей жидкости [13].

Результаты некоторых исследований показывают, что снижение большинства факторов свертывания непродолжительно и должный уровень факторов V, IX, X возвращается через сутки, а факторов VII, VIII, XI, XII – в течение 48–96 часов. Уровень антитромбина III через 24 часа после ТПО составляет 70% от исходного и 82% через 48–96 часов. Фибриноген восстанавливается более медленно: 60% от исходного через 24 часа и 63% через 48–96 часов. Пациентам с исходным уровнем фибриногена 1–2 г/л и низким риском развития кровотечения рекомендуют проводить ТПО с использованием альбумина в качестве замещающей жидкости, но с дотацией фибриногена после процедуры [14].

ТПО, как правило, не ограничивается проведением одной процедуры. Соответственно, возникает вопрос о динамике факторов не только после первой процедуры, но и на протяжении всего периода лечения. Наихудшее восстановление отмечается у фибриногена и фактора XIII [15].

В исследовании с применением альбумина в качестве замещающего раствора при проведении 6 процедур ТПО с разницей в среднем 2,7 дня отмечен исходный уровень фибриногена $4 \pm 1,23$ г/л, перед 6-й процедурой уровень составил $1,07 \pm 0,41$ г/л, через 24 часа после 6-й процедуры – $0,98 \pm 0,58$ г/л, максимальное снижение – до $0,4 \pm 0,09$ г/л сразу после 6-й процедуры. Фактор XIII перед первой процедурой составил $150 \pm 58\%$, перед 6-й процедурой – $44 \pm 12\%$, через 24 часа после 6-й процедуры – $42 \pm 14\%$, максимальное снижение – до $15 \pm 8\%$ сразу после 6-й процедуры [15].

Педиатрические пациенты, в особенности младшей возрастной группы, могут иметь более низкие значения фибриногена и оставаться в референтном диапазоне. Однако проведение курса ТПО с использованием только альбумина в качестве замещающего раствора у данной группы пациентов может привести к выраженной гипофибриногенемии. Поэтому следует рассмотреть возможность проведения ТПО с применением СЗП, комбинации СЗП + альбумин либо целевой коррекции гипофибриногенемии после проведения процедур, в особенности у пациентов, имеющих угрозу по развитию кровотечений.

СЗП выбирается в качестве замещающей жидкости для пациентов с коагулопатиями, кровотечениями, которые часто сопровождают пациентов в критическом состоянии, а также при дефиците ADAMTS-13. СЗП содержит полный спектр факторов свертывания и естественных антикоагулянтов. При ее использовании происходит обмен плазмы пациента на плазму донора. Однако СЗП не лишена таких недостатков, как высокая иммунологическая реактогенность, риск развития TRALI, возможность развития гипокальциемии вследствие наличия цитрата в составе, риск передачи вирусных инфекций, а также нерегулируемый состав факторов свертывания и естественных антикоагулянтов. Указанные недостатки ограничивают ее применение.

Альтернативной жидкостью замещения может послужить стандартизированная сольвент-детергентная плазма (С/Д СЗП) – пулированная плазма, которая нивелирует индивидуальные колебания уровней факторов свертывания и естественных антикоагулянтов и имеет стандартизированный состав. Пулирование приводит к разбавлению и нейтрализации антилейкоцитарных антител (HLA и HNA), что существенно снижает риск развития TRALI. Снижение частоты фебрильных негемолитических реакций обусловлено фильтрацией из плазмы лейкоцитов, тромбоцитарных частиц и цитокинов, а применение С/Д инактивации снижает риск передачи вирусных инфекций. Преимущество данного лекарственного препарата особенно ощутимо при сохранении шаткого баланса у педиатрических пациентов в критическом состоянии, когда необходима обширная нормализация клинико-лабораторных показателей как изолированно со стороны системы гемостаза, биохимических показателей, так и со стороны состояний, входящих в синдром полиорганной недостаточности.

Комбинация жидкостей для замещения с целью минимизации рисков нежелательных реакций является достаточно актуальной темой для обсуждений. Например, комбинация СЗП + альбумин уменьшит объем плазмы, поступающий в организм, следовательно, уменьшатся риски, описанные выше, а меньшее использование альбумина приведет к меньшей дилуции факторов свертывания и меньшему усугублению коагулопатии. Данная комбинация может дать положительный эффект у пациентов с печеночной недостаточностью, так как при печеночной недостаточности альбумин пациента может быть нефункциональным [16]. Применение комбинации С/Д СЗП и 5% альбумина (33%/66% соответственно) имеет схожие результаты при оценке гемостаза и побочных реакций у детей в критическом состоянии в сравнении с изолированным применением С/Д СЗП, однако существенно отличается от группы с использованием одного альбумина [17]. В литературе отмечено применение комбинации СЗП + 5% альбумин (50%/50%), где в первую половину ТПО замещающей жидкостью был альбумин, а во вторую – СЗП [18]. Данный метод проведения ТПО применим в условиях ограниченного доступа к СЗП, при повышенном риске трансфузиологических реакций, наличии у пациента коагулопатии, при которой использование только альбумина может привести к усугублению гемостаза в сторону гипокоагуляции.

Комбинация СЗП либо альбумина с кристаллоидами может быть применима в условиях ограниченных ресурсов или у пациентов с синдромом повышенной вязкости [1]. В этом случае рекомендуется не превышать соотношение СЗП (либо альбумин) / кристаллоид 70%/30% с целью профилактики снижения онкотического давления, развития гипотензии и развития резкой дилуции факторов свертывания. К применению у детей, в особенности до 5 лет, крайне не рекомендуется ввиду низких значений альбумина, общего белка, а также некоторых факторов свертывания. В случае применения схемы «СЗП/альбумин + кристаллоид» именно кристаллоид должен быть стартовой замещающей жидкостью. Также стоит отдать приоритет сбалансированным растворам, а не 0,9% NaCl [1].

Элиминация веществ

При проведении ТПО важно понимание вопроса об удалении веществ. Молекулы с малым объемом распределения ($V_d < 0,2$ л/кг) и с высокой степенью связи с белком (>80%) представляют собой хорошую мишень для применения ТПО [19]. В свою



очередь, молекулы с большим V_d при удалении их из кровотока будут перераспределяться из внесосудистого компартмента во внутрисосудистый и тем самым вызывать так называемый ребаунд-эффект, при котором наблюдается быстрое восстановление концентрации в кровотоке целевого вещества. Однако данные теоретические выводы не всегда реализуются на практике ввиду более сложных механизмов элиминации веществ, особенно во время пребывания организма в критическом состоянии. Помимо связывания с белками и объема распределения, на удаление веществ будут влиять многокамерная фармакокинетика препаратов, которая будет обуславливать неравномерное перераспределение препарата из компартментов, период полураспада препарата, клиренс вещества, значения которого могут существенно изменяться при остром почечном повреждении либо печеночной недостаточности, время от введения препарата в организм и начала процедуры, параметры процедуры (объем замещения, время процедуры, выбор замещающей жидкости). Вследствие вышеперечисленных факторов очевидно, что разработать практические рекомендации по клиренсу веществ при проведении ТПО не представляется возможным.

Таблица 5
Референсные значения альбумина и общего белка
Table 5
Reference values for albumin and total protein

Показатель	Возраст				
	До 1 года	1–8 лет	8–15 лет	15–19 лет	Старше 19 лет
Альбумин, г/л	28–47	38–47	41–48	41–51	35–52
	1–12 мес.	1–6 лет	6–9 лет	9–19 лет	Старше 19 лет
Общий белок, г/л	44–71	61–75	64–77	65–81	66–87

Таблица 6
Референсные значения IgA
Table 6
Reference IgA values

Показатель	Возраст				
	3–12 мес.	1–12 лет (м)	1–12 лет (ж)	Старше 12 лет (м)	Старше 12 лет (ж)
IgA, г/л	0,08–0,91	0,21–2,91	0,21–2,82	0,63–4,84	0,65–4,21

Таблица 7
Референсные значения IgM и IgG
Table 7
Reference values for IgM and IgG

Показатель	Возраст						
	0–3 мес.	3–12 мес. (м)	3–12 мес. (ж)	1–12 лет (м)	1–12 лет (ж)	Старше 12 лет (м)	Старше 12 лет (ж)
IgM, г/л	0,06–0,21	0,14–1,43	0,17–1,5	0,41–1,83	0,47–2,4	0,22–2,4	0,33–2,93
	0–1 мес.	1–12 мес. (м)	1–12 мес. (ж)	1–2 года (м)	1–2 года (ж)	Старше 2 лет (м)	Старше 2 лет (ж)
IgG, г/л	3,91–17,65	2,05–9,48	2,03–9,34	4,75–12,1	4,83–12,26	5,52–16,31	5,4–18,22

Таблица 8

Референсные значения факторов свертывания и некоторых антикоагулянтов

Table 8

Reference values of coagulation factors and some anticoagulants

Показатель	Возраст					
	1–5 мес.	5–12 мес.	1–5 лет	5–10 лет	10–17 лет	Старше 17 лет
Фибриноген, г/л	1,5–3,76	1,5–3,6	1,88–4,13	1,89–4,75	1,77–4,2	2,17–3,42
Ф-р II активность, %	46,7–110,6	73,9–117,2	49,4–130	68,4–132	46,7–119,2	75,2–132
Ф-р V активность, %	59,5–147	59–159,8	73,2–188,1	82–140,6	61,7–124,8	60,7–141,6
Ф-р VII активность, %	43–141,1	55,2–128	47,8–124,2	55–135,4	55,4–133,1	59–151
Ф-р VIII активность, %	50,3–187,3	53,4–132,2	59–167	60,6–154,4	42,8–154,6	56–145,9
Ф-р IX активность, %	29–105,1	50,5–106,8	52,6–128,9	55,3–156	60,2–138,4	69,5–131
Ф-р X активность, %	67,5–122,2	75,8–134,4	59,7–152,8	71,3–161,5	64–130,5	72,8–150,4
Ф-р XI активность, %	27,6–126,4	60,9–125,6	58–154	31,8–154	55,4–139,4	49,1–139,2
Ф-р XII активность, %	38–136,6	48–156,1	50–174,7	49,4–153,5	49,4–153,5	46,5–157,3
Антитромбин III активность, %	29–120	63–121,8	60,5–128,3	64,2–136,4	69,1–135,9	83,2–125,7
Протеин С активность, %	22,8–95	46,6–150,9	59,1–147,5	45,9–153,5	72,3–155,1	70,2–144
Протеин S активность, %	48–126,5	63–138,9	53–134,9	61,5–141,7	61,4–130,7	63,1–127,2

С учетом изложенного при применении ТПО стоит обращать внимание на:

- объем распределения. С увеличением Vd снижается эффективность процедуры. Также при большом Vd может потребоваться большее количество процедур, чем у веществ с меньшим Vd;
- время от введения препарата, а также время, необходимое для распределения между компартментами организма;
- связывание с белком. С увеличением связи с белками растет эффективность процедуры;
- метаболизм препарата и сопутствующее повреждение данного пути метаболизма у реанимационного пациента;
- объем замещения. При увеличении объема замещения будет увеличиваться клиренс препаратов, однако при увеличении $>1,5$ ОЦП ожидаемая эффективность процедуры будет снижаться;
- выбор замещающей жидкости в пользу комбинации альбумин/СЗП + кристаллоид. Она может увеличить свободную фракцию препарата после процедуры и обусловить клинические проявления ребаунд-эффекта.



■ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Пример 1

Пациентка 17 лет, 72 кг, с лимфомой Беркитта поступила в отделение анестезиологии и реанимации по поводу замедленного выведения высокодозного метотрексата – цитостатика (группа антиметаболитов), антагониста фолиевой кислоты, действие которого направлено на торможение синтеза, репарации ДНК и клеточного митоза. Vd метотрексата составляет 0,4–0,8 л/кг, связь с белком ~60%, молекулярная масса ~0,45 кДа. Основными точками токсичности длительных высоких концентраций метотрексата в крови являются: миелосупрессия, развитие острого почечного повреждения, гепатотоксичность, выраженные тяжелые мукозиты, возможная нейротоксичность, а также вероятность развития токсического эпидермального некролиза. С целью нейтрализации вещества и минимизации токсичности используются препараты кальция фолината, интенсивная гидратация и дотация альбумина. Ранее в анамнезе у пациентки отмечен случай ОПП (sCr – 456 мкмоль/л, СКФ – 14 мл/мин/1,73), потребовавший перехода на продленную ПЗТ в течение 11 дней, осложнившийся замедленным выведением метотрексата. На основе анамнеза, а также выявленного крайне высокого уровня метотрексата – 216 мкмоль/л – было принято решение о проведении одного сеанса ТПО с применением СЗП в качестве замещающей жидкости, форсированном диурезе, инфузии альбумина. Рассчитанный ОЦП составил 3800 мл, объем замещения – 3630 мл, что равняется 0,95 ОЦП, процедура ТПО проводилась через двухходовой диализный катетер 11,5 Fr, установленный в v. femoralis sinistra, мембранным методом на аппарате Fresenius Multifiltrate на фильтре P2 dry с параметрами: поток крови – 200 мл/мин, поток плазмы – 17 мл/мин, гепаринизация – 10 ЕД/кг/ч, после предварительного болюса 40 ЕД/кг. Через 9 часов после процедуры концентрация метотрексата составила 1,49 мкмоль/л, что было расценено как положительная динамика. Пациентка в этот день в стабильном состоянии переведена для дальнейшего наблюдения и лечения в онкологическое отделение, а впоследствии была выписана с улучшением из стационара на диспансерное наблюдение. Ее биохимические показатели приведены в табл. 9.

Пример 2

Пациентка 1 год 11 месяцев, 11 кг, острый В-клеточный лимфобластный лейкоз, имела в анамнезе прием инотузумаба озогамидина в качестве терапии с наиболее низким уровнем миелотоксичности. В то же время инотузумаб озогамидин может провоцировать развитие синдрома синусоидальной обструкции (SOS) [20].

Синдром синусоидальной обструкции – состояние, при котором под действием какого-либо фактора (чаще всего химиотерапии) повреждается эндотелий синусоидов печени, что впоследствии запускает патофизиологический каскад локальной воспалительной реакции, локальной гиперкоагуляции, увеличения проницаемости синусоидального барьера, проникновение клеток и клеточного детрита в пространство Диссе, что в конечном итоге приводит к сужению и обструкции синусоидов, зональному повреждению печени и центрилобулярному геморрагическому некрозу. Проявлениями данного заболевания становятся повышенное потребление тромбоцитов (резистентность к трансфузиям тромбоцитов), набор массы тела, асцит, увеличение размеров печени, нарастание билирубина (описаны аниктеричные формы),

Таблица 9
Лабораторные показатели до и после процедуры
Table 9
Laboratory indicators before and after the procedure

Показатель	День 0 до ТПО	День +1	День +2	День +5	+2 года
Общий белок, г/л	57,9	63,1	60,8	60,4	67,7
Альбумин, г/л	37,4	41,2	39,1	39,1	–
Мочевина, ммоль/л	3,42	3,97	6,17	7,8	5,4
Креатинин, мкмоль/л	85	64	59	58	67,7

присоединение СПОН. Единственным препаратом, одобренным для терапии данного синдрома, является дефибротид.

Пациентка поступила в отделение анестезиологии и реанимации на пятый день после приема инотузумаба озогамидина по поводу спонтанного правостороннего гемоторакса (120 мл), гемоперитонеума (960 мл). При выполнении лапаротомии отмечалась диффузная кровоточивость всей париетальной брюшины, а также кровоизлияние в желчный пузырь. Терапия свелась к восполнению факторов свертывания концентратом протромбинового комплекса, С/Д СЗП и дотацией VIIa-фактора. Через месяц состояние ухудшилось с нарастающей гепатомегалией, клиникой кишечной непроходимости. Выполнена релапаротомия, ревизия брюшной полости, адгезиолизис, резекция большого сальника, интубация кишечника, дренирование брюшной полости и малого таза. Через 2 дня отмечалась остро развивающаяся отрицательная динамика за счет нарастания дыхательной недостаточности с переводом на ИВЛ, нарастания компартмент-синдрома, олигурии, нарастание рефрактерности к трансфузиям тромбоцитов. Динамика показателей ИВЛ, размеров печени, внутрибрюшное давление отмечены в табл. 10, 11. На момент развития данного состояния ввести дефибротид не было возможности.

SOS не включен ни в одну из групп, рассматриваемых ASFA. Однако есть единичные статьи о возможности рассмотрения данного метода терапии у пациентов с SOS [21]. Было принято решение о проведении ТПО с последующей оценкой в динамике состояния пациента. Всего было выполнено 7 последовательных ежедневных процедур ТПО. Рассчитанный ОЦП составил 700 мл, объем замещения – 1000 мл, что равняется 1,4 ОЦП, процедура ТПО проводилась с применением С/Д СЗП в качестве замещающего раствора через двухходовой диализный катетер 8 Fr 10 см, установленный в v. femoralis sinistra, мембранным методом на аппарате Fresenius Multifiltrate на фильтре P1 dry + midi set 5 сеансов, затем P2 dry + midi set 2 сеанса с параметрами: поток крови – 70 мл/мин, поток плазмы – 10 мл/мин, гепаринизация – 10 ЕД/кг/ч, после предварительного болюса – 40 ЕД/кг. Положительный эффект был отмечен уже к концу первых суток в виде смягчения параметров ИВЛ, нормализации диуреза. В дальнейшем состояние прогрессивно улучшалось с последующей экстубацией на 8-й день после старта ТПО, меньшей потребностью в трансфузии тромбоцитов. Менее чем через месяц переведена в профильное отделение для дальнейшего наблюдения и лечения. На рис. 6 отмечена динамика содержания фибриногена, активности факторов протромбинового комплекса (АФПК) и АТIII. Отмечается рост АФПК

Таблица 10
Динамика размеров печени и внутрибрюшного давления
Table 10
Dynamics of liver size and intra-abdominal pressure

Показатель	День 0	День 0	День +1	День +5	Норма
Правая доля печени (мм)	117	120	119	100	74–85
Левая доля печени (мм)	79		81	70	47–63
Внутрибрюшное давление (мм рт. ст.)	15,4	20,6	–	–	

Таблица 11
Динамика параметров ИВЛ
Table 11
Dynamics of mechanical ventilation parameters

Показатель	День 0	День 0	День +1	День +2	День +3	День +5	День +8
Pinsp	38	49	35	35	24	23	Экстубация
PEEP	12	19	10	10	9	8	
FiO2	0,65	0,9	0,5	0,45	0,45	0,45	
I:E	1:1,0	1:1,2	1:1,2	1:1,2	1:1,5	1:1,3	

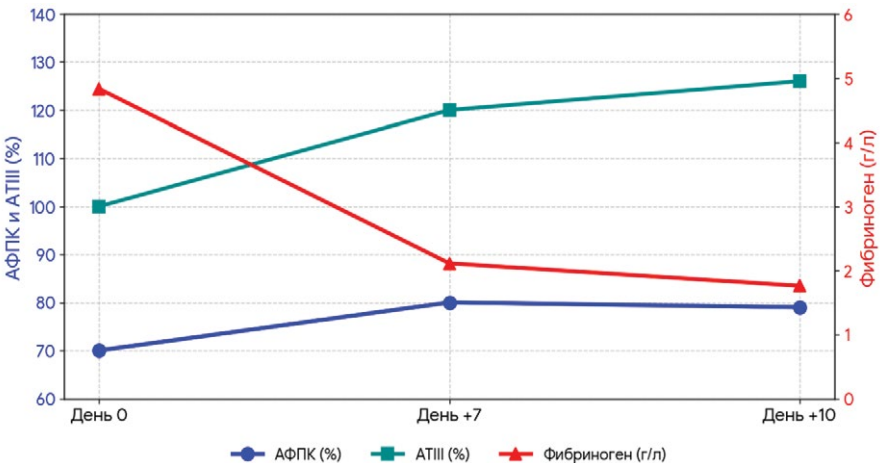


Рис. 6. Динамика АФПК, АТIII, фибриногена
Fig. 6. Dynamics of PCA, ATIII, and fibrinogen

и активности АТIII. Однако даже при использовании пулированной С/Д СЗП у пациентки наблюдалось значимое снижение уровня фибриногена, что в очередной раз подтверждает важность правильного выбора замещающей жидкости, мониторинга и целевой коррекции нарушений.

Пример 3

Пациентка 5 лет, 11 кг. Состояние после родственной HLA-совместимой аллотрансплантации костного мозга. В анамнезе имелаcь вакцинация комбинированной вакциной, перенесенная вирусная инфекция неуточненная. Клинические проявления начались с невнятности речи, лихорадки до 38,3°С. Последовала госпитализация

в инфекционное отделение стационара. Отмечалось нарастание неврологической симптоматики в виде слабости мимической мускулатуры, нарушения глотания, звукопроизношения, снижения сухожильно-периостальных рефлексов с рук, отрицательная динамика за счет затруднения дыхания при принятии горизонтального положения. Переведена в отделение анестезиологии и реанимации, подключена к аппаратной вентиляции, исключены: ВПГ1, 2, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6. Выставлен диагноз «синдром Гийена – Барре», проведен курс внутривенного иммуноглобулина в дозе 2 г/кг – без динамики. Далее перевод в отделение анестезиологии и реанимации ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» для проведения ТПО. Всего было выполнено 5 процедур через день. Рассчитанный ОЦП составил 600 мл, объем замещения – 800 мл, что равняется 1,3 ОЦП. Процедура ТПО проводилась с применением С/Д СЗП в качестве замещающего раствора через двухходовой диализный катетер 8 Fr 10 см, установленный в v. femoralis sinistra, центрифужным методом на аппарате Spectra optia с параметрами: поток крови – 11 мл/мин, поток плазмы – 6,2 мл/мин, 100% замещение плазмы пациента, цитратная антикоагуляция (ACD-A), соотношение скорость забора крови : скорость антикоагулянта – 10:1. Выраженного клинического эффекта не удалось достичь, и было принято решение о проведении курса ритуксимаба 375 мг/м² 1 раз в неделю (до 4 введений), а также о повторном проведении курса внутривенного иммуноглобулина в курсовой дозе 2 г/кг. Как видно на рис. 7, при применении ТПО популяция В-лимфоцитов снизилась практически вдвое. Однако наиболее выраженного лабораторного эффекта удалось достичь лишь при применении препарата ритуксимаб (моноклонального антитела против CD20-клеток), который вызвал деплецию В-лимфоцитов, разорвав патологический круг образования аутоантител к аксонам. Отсутствие выраженного клинического эффекта от ТПО также можно объяснить наличием у пациентки формы острой моторно-сенсорной аксональной нейропатии (ОМСАН) – синдрома Гийена – Барре. При ОМСАН происходит аксональная дегенерация с первичным поражением аксонов двигательных и чувствительных нервов. При данной форме возможно более позднее и неполное восстановление нарушенных неврологических функций [22].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапевтический плазмообмен является важным и востребованным инструментом в работе врача – анестезиолога-реаниматолога. Его применение в педиатрической практике не аналогично процедуре ТПО у взрослого пациента, а представляет собой подход, адаптированный под физиологические и биохимические особенности растущего организма, требующий особого внимания и контроля. Использование педиатрических расходных материалов, тщательный подход к выбору жидкости замещения и объема замещения, выбор метода и дозы антикоагуляции являются основополагающими факторами безопасного и эффективного применения данного метода терапии.

Суммируя вышеописанную информацию, можно представить краткие рекомендации относительно педиатрического ТПО:

- использование более широкого и более короткого катетера при условии его правильного позиционирования, катетер занимает не более 60% просвета вены;
- расчет ОЦК по LBM либо через площадь тела;

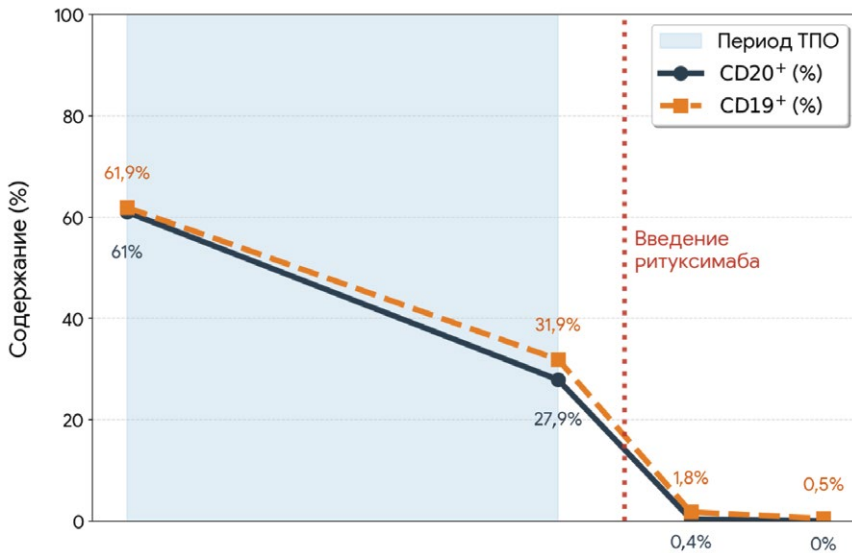


Рис. 7. Динамика субпопуляций В-лимфоцитов
Fig. 7. Dynamics of B-lymphocyte subpopulations

- при объеме контура >15% от ОЦК рекомендуется предзаполнение контура эритроцитами, альбумином, СЗП либо их комбинацией;
- стандартный объем замещения 1,0–1,5 ОЦП;
- у детей младшей возрастной группы рекомендуется в качестве жидкости замещения использовать стандартизированную С/Д СЗП как лекарственный препарат, более стабильно поддерживающий факторы свертывания с меньшим риском посттрансфузионных осложнений;
- более низкие референсные значения факторов свертывания являются предрасполагающим фактором развития коагулопатии при частых процедурах ТПО с использованием альбумина;
- при использовании альбумина в качестве замещающей жидкости по необходимости следует рассматривать возможности целевой терапии коагулопатии концентратом протромбинового комплекса, гипофибриногенемии – препаратами, содержащими фибриноген (криопреципитат, концентрат фибриногена);
- комбинация СЗП/альбумин + кристаллоид у педиатрических пациентов рутинно не рекомендуется;
- при выборе цитратной антикоагуляции требуется более внимательный мониторинг, так как цитратная интоксикация может нарастать стремительнее, чем у взрослых пациентов;
- отношение площади тела к массе тела у детей до 1 года гораздо больше, чем у более старших пациентов, в связи с чем гипотермия развивается чрезвычайно легко и быстро. Гипотермия у таких детей резко снижает метаболизм цитрата в печени, что приведет к цитратной интоксикации, гипокальциемии, коагулопатии;
- вещества с Vd <0,2 л/кг и высокой степенью связывания с белком (>80%) в теории являются хорошей мишенью для ТПО.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yakubchovich R.E. Modern aspects of the use of therapeutic plasmapheresis in intensive care. *Hematology. Transfusiology. Eastern Europe*. 2024;1(10):79–97. doi: 10.34883/Pl.2024.10.1.021
2. Cervantes C.E., Bloch E.M., Sperati C.J. Therapeutic plasma exchange: core curriculum 2023. *AJKD*. 2023;81:475–492.
3. Ahmed S., Kaplan A. Therapeutic Plasma Exchange Using Membrane Plasma Separation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020 Sep 7;15(9):1364–1370. doi: 10.2215/CJN.12501019
4. Howell C., Billen A., Callaghan T., et al. Apheresis procedures for the treatment of patients and for the collection of cellular therapy products: A British Society for Haematology guideline. *Transfusion Medicine*. 2025;1–28. doi: 10.1111/tme.13144
5. Oudemans-van Straaten H.M., Ostermann M. Bench-to-bedside review: Citrate for continuous renal replacement therapy, from science to practice. *Crit. Care*. 2012;16:249.
6. Chadha V., Garg U., Warady B.A., et al. Citrate clearance in children receiving continuous venovenous renal replacement therapy. *Pediatr Nephrol*. 2002 Oct;17(10):819–24. doi: 10.1007/s00467-002-0963-6
7. Dmitriev V.V. (2017) *Practical Issues in Clinical Coagulology*. Minsk: Belarusian science.
8. Raes A., Van Aken S., Craen M., et al. A reference frame for blood volume in children and adolescents. *BMC Pediatr*. 2006 Feb 17;6:3. doi: 10.1186/1471-2431-6-3
9. Kurek V.V., Kulagin A.E. (2011) *Pediatric Anesthesia, Resuscitation, and Intensive Care: A Practical Guide*. Moscow: Medical Information Agency.
10. Kaplan A.A. (1999) *A Practical Guide to Therapeutic Plasma Exchange*. Malden, Mass: Blackwell Science.
11. Reverberi R., Reverberi L. Removal kinetics of therapeutic apheresis. *Blood Transfus*. 2007 Jul;5(3):164–74. doi: 10.2450/2007.0032-07
12. Mörtzell Henriksson M., Newman E., Witt V., et al. Adverse events in apheresis: An update of the WAA registry data. *Transfus Apher Sci*. 2016 Feb;54(1):2–15. doi: 10.1016/j.transci.2016.01.003
13. Padmanabhan A., et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the eighth special issue. *Journal of clinical apheresis*. 2019;34(3):171–354.
14. Zrimsek M., Gubensek J., et al. A Pilot Study on the Replacement of Fibrinogen with Fibrinogen Concentrates During TPE with Mild to Moderate Bleeding Risk—A Comparison with Fresh Frozen Plasma and Albumin Replacement. *J Clin Med*. 2024;13(24):7662.
15. Krämer B.K., Ickrath O., Keppler G., et al. Effects of membrane plasma exchange on the hemostatic system and on thyroid hormones in critically ill patients. *Int J Artif Organs*. 1987 May;10(3):199–204.
16. Alexander E.C., Deep A. Therapeutic plasma exchange in children with acute liver failure (ALF): is it time for incorporation into the ALF armamentarium? *Pediatr Nephrol*. 2022 Aug;37(8):1775–1788. doi: 10.1007/s00467-021-05289-0
17. Witt V., Pichler H., Beiglboeck E., et al. Changes in Hemostasis Caused by Different Replacement Fluids and Outcome in Therapeutic Plasma Exchange in Pediatric Patients in a Retrospective Single Center Study. *Transfusion and Apheresis Science*. 2017;56(1). <http://dx.doi.org/10.1016/j.transci.2017.01.001>
18. Louie J., Boctor F., Chiang J., et al. Efficacy of 5% Albumin and Fresh Frozen Plasma (AFFF) Versus Fresh Frozen Plasma (FFP) only as Replacement fluid in Plasma Exchange for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP). *Blood*. 2012;120(21):272. <https://doi.org/10.1182/blood.V120.21.272.272>
19. Sketris I.S., Parker W.A., Jones J.V. Plasmapheresis: Its effect on toxic agents and drugs. *Plasma Ther. Transfus. Technol*. 1984;5:305–361.
20. Brivio E., Pennesi E., Jang Y., et al. Sinusoidal Obstruction Syndrome in Children with CD22+ B-Cell Precursors Acute Lymphoblastic Leukemia (BCP-ALL) Treated with Inotuzumab Ozogamicin in Trial ITCC-059: Risk Factors and Outcomes. *Blood*. 2024;144 (Suppl. 1):310. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2024-193946>
21. Akıncı B., Atay D., Yenigürbüz F.D., et al. Therapeutic Plasma Exchange in Pediatric Patients with Sinusoidal Obstruction Syndrome/Veno-Occlusive Disease After Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Single-Center Experience. *Exp Clin Transplant*. 2022 Jul;20(7):680–686. doi: 10.6002/ect.2021.0475
22. Studenikin V.M., Shelkovsky V.I. Modern concepts of Guillain-Barré syndrome in pediatric neurology. *Physician*. 2009;6:30–33.



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.12.3.002>
УДК 616.153.962.4-053.1-053.6-055.2



Кабаева Е.Н.¹✉, Цвирко Д.Г.¹, Богомолов А.Н.², Шашок Л.В.³, Зуховицкая Е.В.⁴,
Дубовская С.В.⁵

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

² Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

³ Минский клинический консультативно-диагностический центр, Минск, Беларусь

⁴ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

⁵ Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии,
Минск, Беларусь

Врожденные дефекты фибриногена у женщин репродуктивного возраста

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Кабаева Е.Н. – концепция, дизайн исследования и публикации, анализ литературы, написание текста; Цвирко Д.Г., Богомолов А.Н., Зуховицкая Е.В. – концепция публикации, редактирование, поиск литературы; Шашок Л.В. – проведение лабораторных исследований и их трактовка; Дубовская С.В. – сбор материала, назначение исследований, работа с пациентами.

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: 07.05.2026

Принята: 13.07.2026

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, Bogomolov A.², Shashok L.³, Zuchovitskaya E.⁴, Dubovskaya S.⁵

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

² Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus

³ Minsk Clinical Consultation and Diagnostic Center, Minsk, Belarus

⁴ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

⁵ Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Belarus

Congenital Defects of Fibrinogen in Women of Reproductive Age

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Kabaeva E. – concept, research and publication design, literature analysis, and text writing; Tsvirko D., Bogomolov A., Zuchovitskaya E. – publication concept, editing, literature search; Shashok L. – collecting data, conducting research, and working with patients; Dubovskaya S. – collecting data, conducting research, and working with patients.

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: 07.05.2026

Accepted: 13.07.2026

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 Republic 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 (Ff) [1]. Выделяют количественное и качественное нарушение образования фибриногена [2–4]. К количественному 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 вариабельность 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 – 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 афибриногенемии 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 D-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 малых дозах [13]. На данный момент не вполне ясен механизм тенденции к тромбозам. У некоторых пациентов наблюдалась активация фрагментов протромбина или тромбин-антитромбинового комплекса, которая 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].

Наследственная гипофибриногенемия 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].

Для беременных женщин с гипофибриногенемией или афибриногенемией характерны 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].

Как следует из изложенного, ведение беременных с дисфибриногенемией представляет трудную клиническую проблему. 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 недель. Во 2-ю беременность выявлено постоянно низкое (менее 1 г/л) содержание фибриногена при остальных показателях коагулограммы, не резко отличающихся от референтных значений; при этом ей не переливались препараты, содержащие фибриноген. Коагулограмма: АЧТВ – 33,5 с (норма – 25–35 с), протромбиновое время – 17 с (11–17 с), тромбиновое время – 43 с (11–15 с), фибриноген – 0,8 г/л (2–4 г/л). Антитромбин III – 96% (80–120%).

Как и ожидалось, наиболее информативными из представленных показателей были 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 говорило 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 количестве 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 в референтных значениях.

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 составлять 0,03–0,04 г / кг массы тела [9]. Необоснованного введения плазмы и фибриногена следует избегать, поскольку у части пациентов с афибриногенемиями и дисфибриногенемиями это может вызвать появление антител [9].

Таким образом, может быть рекомендован следующий диагностический алгоритм выявления наследственной гипофибриногенемии, афибриногенемии или дисфибриногенемии 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 ЕХТЕМ и АРТЕМ). Следующий шаг: дифференциация гипофибриногенемии, афибриногенемии и дисфибриногенемии – отношение уровня фибриногена в коагуляционном тесте (по Клауссу) к уровню антигена фибриногена (в норме 0,8–1,7, что характерно для гипофибриногенемии, афибриногенемии, при дисфибриногенемии преобладает антиген), и наконец, если происходит коррекция гипокоагуляции в ТВ путем добавления нормальной донорской плазмы – это гипофибриногенемия, афибриногенемия, отсутствие коррекции – дисфибриногенемия, при которой коррекция достигается только дефибринованием плазмы пациента.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявление наследственной гипофибриногенемии, афибриногенемии или дисфибриногенемии 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 гипофибриногенемии 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 дисфибриногенемии с наличием тромботических осложнений по данным семейного анамнеза целесообразно профилактическое применение низкомолекулярных гепаринов и ацетилсалициловой кислоты.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sturov VG, Chuprova AV, Antonov AR, et al. Hereditary Disfibrinogenemias: Current State of the Problem of Clinical and Laboratory Diagnostics and Targeted Therapy. *Hematology and Transfusiology*. 2005;5:35–40. (In Russian)
2. Acharya S, Dimichele DM. 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 EV, Surin VL, Selivanova DS, et al. Hereditary Afibrinogenemia: Literature Review and Clinical Observations. *Therapeutic archive*. 2016;12:120–125. (In Russian)
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 SE, et al. Deletion of the fibrinogen alpha-chain gene (FGA) causes congenital afibrinogenemia. *J Clin Invest*. 1999;103:215–218.
8. Voitsekhovskiy VV, Zabolotskiy TV, Tseluyko SS. Acquired Coagulopathies Caused by Vitamin K-Dependent Coagulation Factors Deficiency. *Amur Medical Journal*. 2019;1(25):59–71. (In Russian)
9. Peyvandi F. Result of an international, multicenter pharmacokinetic trial in congenital fibrinogen deficiency. *Thrombosis research*. 2009;124(2):9–11.
10. Yakovleva EV, Konyashina NI, Gorgidze LA, et al. Hereditary hypofibrinogenemia: Bleeding or Thrombosis? *Hematology and Transfusiology*. 2020;1:54. (In Russian)
11. Casini A, Blondon M, Lebreton A, et al. Natural history of patients with congenital dysfibrinogenemia. *Blood*. 2015;125(43):553–561.
12. Iwaki T, Sandoval-Cooper MJ, Paiva M, et al. 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, et al. Successful pregnancy under fibrinogen substitution with heparin and aspirin in a woman with dysfibrinogenemia revealed by placenta abruption. *Thrombosis and haemostasis*. 2018;118(11):2006–2008. doi: 10.1055/s-0038-1673615
14. Amri Y, Kallel Ch, Becheur M, et al. Hypodysfibrinogenemia: a novel abnormal fibrinogen associated with bleeding and thrombotic complications. *Clin. Chim. Acta*. 2016;460(1):55–62.

[illegible]



КАЛКВЕНС
(акалабрутиниб) таблетки 100 мг

УВЕРЕННОСТЬ НА ВСЕМ ПУТИ

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

6 ЛЕТ

Долгосрочной эффективности с низкой частотой отмены и снижения дозы³
при применении в монорежиме у ранее не леченных пациентов с ХЛЛ

76% 6-летняя ОВ | 62% 6-летняя ВБП



Удобный
пероральный
без титрования²

↓ 89%

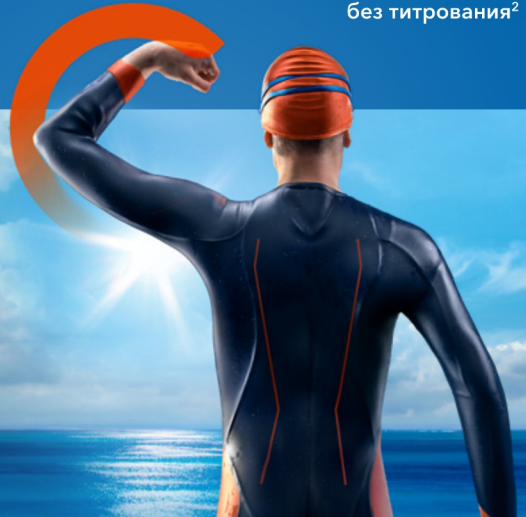
Снижение риска прогрессирования ХЛЛ или смерти⁵
при применении в комбинации с обинутузумабом в сравнении
с комбинацией хлорамбуцила и обинутузумаба у ранее
не леченных пациентов с ХЛЛ на горизонте 5 лет

↓ 77%

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

↓ 63%

Ниже риск возникновения впервые выявленной ФП/ТП⁴
по сравнению с ибрутинибом у пациентов с РР ХЛЛ высокого риска



Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Калквенс (акалабрутиниб). Торговое наименование: Калквенс. Международное непатентованное наименование: акалабрутиниб. Лекарственная форма: таблетки. Регистрационный номер: № 11376/25/26. Показания к применению: Мантиносколелюзная лимфома (МЛЛ) у взрослых пациентов, которые получили, по крайней мере, одну линию терапии. Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) / мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (МЛЛ) у взрослых пациентов. Противопоказания: гиперчувствительность к действующему веществу или какому-либо из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1. Способ применения и дозы. Монотерапия лекарственным препаратом Калквенс. Пациентам с МЛЛ, ХЛЛ, МЛЛ, рекомендуется принимать препарат КАЛКВЕНС в дозе 100 мг перорально каждые 12 часов до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Применение лекарственного препарата КАЛКВЕНС в комбинации с обинутузумабом. Для пациентов, которые ранее не получали лечения в отношении ХЛЛ или МЛЛ, рекомендуемая доза препарата КАЛКВЕНС составляет 100 мг перорально каждые 12 часов до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Начинают лечение препаратом КАЛКВЕНС во время Цикла 1 (каждый цикл составляет 28 дней). Начинают лечение обинутузумабом во время Цикла 2 (всего предусмотрено 6 Циклов). Обратитесь к ОХЛП обинутузумаба для получения информации по режиму дозирования. Принимайте сначала КАЛКВЕНС, затем обинутузумаб, если их необходимо принимать в один день. Побочное действие. Следующие клинически важные нежелательные реакции (НР) подробно обсуждены в других разделах ОХЛП (общая характеристика лекарственного препарата): серьезные и оппортунистические инфекции (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении»); кровотечения (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении»); цитопении (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении»); вторичное злокачественное новообразование (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении»); мерцательная аритмия и трепетание предсердий (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении»). Лактирующим женщинам рекомендуется не кормить грудью во время приема препарата Калквенс.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Перед назначением препарата необходимо ознакомиться с полным текстом инструкции по медицинскому применению от 18.03.2025 №297. Электронный источник: https://rceeth.by/NDfiles/instr/11376_25_s.pdf

Если Вам стало известно о нежелательной реакции при использовании лекарственного препарата «АстраЗенека», пожалуйста, сообщите эту информацию в медицинский отдел компании. Вы можете написать нам по электронной почте frontiers-pv@astrazeneca.com или заполнить веб-форму <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astazenecachampion/by/ru/amp-form.html>

РР ХЛЛ – рецидивный или рефрактерный хронический лимфолейкоз, ХЛЛ – хронический лимфолейкоз, ФП/ТП – фибрилляция предсердий/трепетание предсердий, ОХЛП – общая характеристика лекарственного препарата. 1. Byrd JC et al. J Clin Oncol. 2021. Jul 26;JCO2101210. doi: 10.1200/JCO.21.01210. 2. Общая характеристика лекарственного препарата Калквенс (акалабрутиниб), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг. Регистрационное удостоверение 11376/25/26 от 18.03.2025. 3. Sharman, Je* P, et al. «Acalabrutinib+Obinutuzumab Vs Obinutuzumab+ Chlorambucil in Treatment-Naive Chronic Lymphocytic Leukemia: 6-Year Follow-up of Elevate-TN.» Blood 142 (2023); 636. 4. Seymour, John F, et al. «Detailed safety profile of acalabrutinib vs ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia in the ELEVATE-TN.» Blood 142.8 (2023); 687-699. 5. Sharman JP et al. Acalabrutinib ± obinutuzumab versus obinutuzumab + chlorambucil in treatment-naive chronic lymphocytic leukemia: Five-year follow-up of ELEVATE-TN. Journal of Clinical Oncology 40, no. 16_suppl (June 01, 2022) 7539-7539. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.7539.

ООО «АстраЗенека Фармасыютикалз» 123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, Башня «ОКО», 30 этаж, комнаты 13, 14.
Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98 www.astrazeneca.ru

Номер одобрения ВУ-0182. Дата одобрения: 02.09.2026. Дата истечения: 02.09.2028.

AstraZeneca

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

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



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.12.3.003>



Морозова О.М.✉, Кузьмич Е.А., Миланович Н.Ф., Веденеева Н.С., Усс А.Л.
Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии,
Минск, Беларусь

Повреждение почек вследствие лейкемической инфильтрации у пациента с хроническим лимфоцитарным лейкозом. Эффективность терапии акалабрутинибом. Случай из практики

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: все авторы внесли равный вклад в создание статьи.

Подана: 12.07.2026

Принята: 13.08.2026

Контакты: o_morozova2305@mail.ru

Резюме

Введение. Лейкемическая инфильтрация внутренних органов при хроническом лимфолейкозе не редкое состояние, выявляемое при аутопсии. Однако нарушение функции органа выявляется редко. В литературе описаны единичные случаи нарушения функции почек при лимфоидной инфильтрации у пациентов с хроническим лимфолейкозом. Результаты таргетной терапии таких случаев в литературе мы не нашли.

Цель. Описать случай повреждения почек вследствие лейкемической инфильтрации у пациента с ХЛЛ, а также результат терапии акалабрутинибом в течение 6 месяцев.

Материалы и методы. У пациента 67 лет с хроническим лимфолейкозом при биопсии почки выявлена лейкозная инфильтрация почек с нарушением функции почек (признаки хронической почечной недостаточности на момент начала терапии соответствовали терминальной стадии). Назначенная таргетная терапия акалабрутинибом оказалась эффективной и хорошо переносимой.

Результаты. Контрольное обследование пациента через 6 месяцев терапии акалабрутинибом показало эффективность такой терапии у пациента с нарушением функции почек: стадия почечной недостаточности с терминальной уменьшилась до 3б.

Заключение. Лейкемическая инфильтрация внутренних органов при хроническом лимфолейкозе не редкое явление, однако нарушение функции органа вследствие этой инфильтрации требует индивидуального подхода к выбору специфической терапии: терапия должна быть нетоксичной и эффективной. Одним из таких вариантов может быть применение таргетных препаратов, в частности акалабрутиниба.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, акалабрутиниб, лейкемическая инфильтрация почек

Marozava A.✉, Kuzmich E., Milanovich N., Vedeneeva N., Uss A.

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

Renal Injury due to Leukemic Infiltration in a Patient with Chronic Lymphocytic Leukemia. Efficacy of Acalabrutinib Therapy. A Case Report

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors made an equal contribution to writing the article.

Submitted: 12.07.2026

Accepted: 13.08.2026

Contacts: o_morozova2305@mail.ru

Abstract

Introduction. Leukemic infiltration of internal organs in chronic lymphocytic leukemia is a condition frequently detected at autopsy; however, organ dysfunction is rarely observed. The literature describes isolated cases of renal dysfunction associated with lymphoid infiltration in patients with chronic lymphocytic leukemia. We found no reports in the literature regarding the use of targeted therapy for such cases.

Purpose. To describe a case of renal injury due to leukemic infiltration in a patient with CLL, as well as the outcome of six months of acalabrutinib therapy.

Materials and methods. A kidney biopsy in a 67-year-old patient with chronic lymphocytic leukemia revealed leukemic infiltration of the kidneys accompanied by renal dysfunction (signs of chronic renal failure at the time therapy was initiated corresponded to end-stage disease). Targeted therapy with acalabrutinib proved effective and was well tolerated.

Results. A follow-up assessment of the patient after six months of acalabrutinib therapy demonstrated the treatment's efficacy in a patient with renal impairment: the stage of renal failure improved from end-stage to stage 3b.

Conclusion. Leukemic infiltration of internal organs in chronic lymphocytic leukemia is a common occurrence; however, organ dysfunction resulting from this infiltration necessitates an individualized approach to the selection of specific therapy, which must be both non-toxic and effective. One such option is the use of targeted agents, specifically acalabrutinib.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, acalabrutinib, leukemia infiltration of the kidneys

■ ВВЕДЕНИЕ

В медицинской литературе описано наличие лейкемической инфильтрации (ЛИ) в отдельных органах пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом (ХЛЛ). При изучении гистологических срезов внутренних органов у 47 пациентов с ХЛЛ в больнице Университета Мэриленда была выявлена ЛИ в селезенке (100%), лимфатических узлах (100%), печени (98%), почках (90%), надпочечниках (71%), сердце (64%) и поджелудочной железе (37%). Однако влияние ЛИ на различные органы таких пациентов никогда не изучалось всесторонне [1].



ЛИ почек является редкой причиной почечной недостаточности у пациентов с ХЛЛ. Гломерулонефрит редко встречается в сочетании с ХЛЛ: было задокументировано всего 42 случая при ХЛЛ. Почечная недостаточность наблюдалась примерно у одной трети пациентов. Наиболее распространенным поражением клубочков является мембранопролиферативный гломерулонефрит, за которым следует мембранозный гломерулонефрит [2].

ХЛЛ может влиять на функцию почек различными путями, включая прямую инфильтрацию почечной ткани, обструкцию мочеточников вследствие лимфаденопатии и развитие синдрома лизиса опухоли (в частности, уратной нефропатии) на фоне проводимой терапии. В редких случаях ХЛЛ ассоциируется с нефропатией, обусловленной отложением легких цепей иммуноглобулинов, амилоидозом почек, мембранопролиферативным гломерулонефритом, гранулематозным интерстициальным нефритом и болезнью минимальных изменений. Почти все имеющиеся данные о влиянии ХЛЛ на функцию почек основаны на описаниях отдельных клинических случаев [3].

Специфическая терапия пациентов с признаками хронической почечной недостаточности (ХПН) затруднена. В зависимости от стадии ХПН пациент нуждается в коррекции доз специфических лекарственных средств, вплоть до невозможности проведения специфической терапии.

Представляем клинический случай повреждения почек вследствие ЛИ у пациента с ХЛЛ.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Описать случай повреждения почек вследствие лейкемической инфильтрации у пациента с хроническим лимфоцитарным лейкозом, а также результат терапии акалабрутинибом в течение 6 месяцев.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациент 67 лет прислан на консультацию в Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии для определения тактики наблюдения и терапии по поводу ХЛЛ.

Из анамнеза: диагноз ХЛЛ выставлен в феврале 2024 года на основании данных общего анализа крови и иммунофенотипического исследования периферической крови (70% моноклональных В-клеток от региона лимфоцитов с аберрантным иммунофенотипом CD19Lambda+ CD5+ CD23+ CD43+ CD20+ CD22– CD200+ ROR-1+ CD10–, что характерно для хронического лимфоцитарного лейкоза). Специфического лечения не получал.

При цитогенетическом исследовании периферическим методом FISH выявлена делеция длинного плеча 13-й хромосомы. Также обнаружены изменения в биохимическом анализе крови: β 2-микроглобулин 3,972 мг/л, уровень IgG 4,94 г/л, мочевины 16,8 ммоль/л, креатинин 165,2 мкмоль/л, клиренс креатинина 37 мл/мин/1,73м², что соответствует 3б стадии ХПН). Уровень лимфоцитов в периферической крови $94,51 \times 10^9$ /л, гемоглобин 113 г/л, тромбоциты 121×10^9 /л. Спленомегалии и клинически значимой лимфаденопатии выявлено не было. Был выставлен диагноз: хронический лимфолейкоз, благоприятный прогноз (del13q), стадия 1 по Rai. Назначена консультация нефролога.

Из сопутствующих заболеваний: злокачественное заболевание простаты, радикальное оперативное лечение в 2018 году.

06.08.2025 пациенту была выполнена биопсия почки. Заключение: очагово-диффузная инфильтрация гиперхромными атипичными клетками (опухолевая инфильтрация) с «задавливанием» функциональной паренхимы, с наличием инфильтратов в капсуле и перинефральной клетчатке, очагово-диффузный межуточный, в том числе гломерулярный, склероз (примерно 30% стромы).

Микроскопическое описание: столбчатые фрагменты ткани почки. Визуализируются участки с инфильтратом, состоящим из лимфоидных округлых клеток малого размера. Цитоплазма скудная, ядра с гиперхромным дисперсным хроматином. Иммунофенотип клеток инфильтрата CD20+ CD5+ CD23+ Bcl2+ CD10– CD3– Bcl6– CyclinD1– Ki-67 5–7%. Иммунофенотипическая картина соответствует поражению почки при хроническом лимфоцитарном лейкозе/лимфоме из малых лимфоцитов.

С учетом результатов биопсии почки, нарастанием признаков ХПН (в биохимическом анализе крови от 29.12.2025 β 2-микроглобулин 15,68 мг/л, мочевины 26,8 ммоль/л, креатинин 482,8 мкмоль/л, клиренс креатинина 10 мл/мин/1,73 м², что соответствует терминальной ХПН) был пересмотрен прогноз течения заболевания как неблагоприятный и принято решение о начале специфической терапии ингибитором тирозинкиназы Брутона 2-го поколения акалабрутинибом. Старт терапии – 31.12.2025.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Был оценен эффект терапии акалабрутинибом в течение 6 месяцев. Гематологической токсичности не отмечалось. В начале терапии у пациента были жалобы на периодическое головокружение и головную боль, отмечались герпетические высыпания на губах. Перерывов терапии не было.

По результатам лабораторных тестов от 29.06.2026: лимфоциты $3,25 \times 10^9$ /л, гемоглобин 147 г/л, тромбоциты 170×10^9 /л, β 2-микроглобулин 6,037 мг/л, мочевины 9,3 ммоль/л, креатинин 163 мкмоль/л, клиренс креатинина 38 мл/мин/1,73 м², что соответствует 3б стадии ХПН.

В настоящее время пациент продолжает специфическое лечение акалабрутинибом.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами представлен редкий случай поражения почек при хроническом лимфолейкозе, а также результат специфической терапии акалабрутинибом в течение 6 месяцев. Нарушение функции органа вследствие лейкемической инфильтрации расценено как признак неблагоприятного прогноза. Выполнение биопсии почки при наличии признаков ХПН у пациентов с хроническим лимфолейкозом может помочь в выборе специфической терапии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Schwartz B.A, Jerry B., Shamsuddin A.M. The effects of leukemic infiltrates in various organs in chronic lymphocytic leukemia. In: *Human Pathology*. May 1981, Vol. 12, Iss. 5. Pp. 432–440. [https://doi.org/10.1016/S0046-8177\(81\)80023-8](https://doi.org/10.1016/S0046-8177(81)80023-8)
2. Da'as N., Polliack A., Cohen Y., et al. Kidney involvement and renal manifestations in non-Hodgkin's lymphoma and lymphocytic leukemia: a retrospective study in 700 patients. *Eur J Haematol*. 2001;67(3):158–64. doi: 10.1034/j.1600-0609.2001.5790493.x
3. Shanafelt T.D., Rabe K.G., Hanson C.A., et al. Renal disease in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood*. 2013;122(21):5302–5302.
4. Mikhailova Z.D., Saidov A.D., Cherepanova V.V. Difficulties in diagnosing kidney damage in chronic lymphocytic leukemia and indolent lymphomas. *Clinical Nephrology*. 2025 N2, doi: 10.18565/nephrology.2025.2.60-67.
5. Cherepanova V.V., Saidov A.D., Mikhailova Z.D. Kidney damage in chronic lymphocytic leukemia. *Oncohematology*. 2025; 20(3):39–46



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.12.3.005>



Колосков А.В., Чернова Е.В., Каралевич С.А.✉
Городская больница № 26, Санкт-Петербург, Россия

Приобретенный идиопатический комбинированный дефицит факторов свертывания крови: клинический случай

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Колосков А.В. – замысел и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования; Чернова Е.В. – сбор данных, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи; Каралевич С.А. – анализ и интерпретация данных, подготовка статьи.

Подана: 30.04.2026

Принята: 13.07.2026

Контакты: karalevich8@gmail.com

Резюме

Введение. Приобретенный дефицит факторов свертывания крови (ПДФСК) представляет собой редкое и клинически значимое состояние. Его основная причина – образование аутоантител против одного или нескольких факторов свертывания, чаще всего против фактора VIII (что приводит к приобретенной гемофилии А) или фактора фон Виллебранда (что вызывает приобретенный синдром Виллебранда). Кроме того, к ПДФСК относят дефицит витамин К-зависимых факторов, связанный с заболеваниями печени, кишечной мальабсорбцией, приемом лекарств и крайне редко – с циркулирующими ингибирующими антителами. ПДФСК часто сопутствует аутоиммунным, неопластическим и воспалительным заболеваниям кишечника.

Цель. Представить клинический случай приобретенного комбинированного дефицита факторов свертывания крови.

Клиническое наблюдение. 25-летняя пациентка экстренно госпитализирована в СПб ГБУЗ «Городская больница № 26» с гематурией и проявлениями кожно-геморрагического синдрома. Диагностирован приобретенный комбинированный дефицит факторов свертывания крови (FII, FVII, FIX, FX, позже FV и FVIII), предположительно обусловленный наличием циркулирующих антител с ингибирующей функцией. Пациентке проводилась комплексная патогенетическая и симптоматическая терапия, наибольший контроль над заболеванием был достигнут при комбинации иммуносупрессивной, иммуномодулирующей терапии (циклоsporин, ритуксимаб) и заместительной терапии факторами свертывания крови в режиме «по требованию». За период наблюдения сложилось представление об идиопатическом характере комбинированного дефицита факторов свертывания крови, поскольку причина развития этого состояния у пациентки остается неясной.

Обсуждение. Представленный клинический случай демонстрирует, что в основе ПДФСК лежит нарушение иммунной толерантности и выработка поликлональных аутоантител против факторов свертывания крови. Терапевтическая тактика требует гибкого подхода, поскольку стандартная иммуносупрессивная терапия может быть недостаточно эффективной. Включение ритуксимаба должно рассматриваться как важная опция терапии при резистентных формах ПДФСК с учетом ведущей роли

В-клеточного звена иммунитета. Диагностика и ведение пациентов с ПДФСК требуют обязательного проведения развернутого коагулологического исследования, индивидуализированного подхода к иммуносупрессивной терапии, комбинации патогенетического и симптоматического (заместительная, гемостатическая терапия) лечения для достижения стабильного контроля над заболеванием и профилактики жизнеугрожающих кровотечений. Накопление и анализ подобных клинических случаев необходимы для оптимизации стандартов лечения и улучшения прогноза у пациентов с ПДФСК.

Ключевые слова: приобретенная коагулопатия, аутоантитела к факторам свертывания, приобретенная гемофилия, иммуносупрессивная терапия, ритуксимаб

Koloskov A., Chernova E., Karalevich S.✉
City Hospital No. 26, St. Petersburg, Russia

Acquired Idiopathic Combined Deficiency of Blood Clotting Factors: Clinical Case

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Koloskov A. – the idea and design of the study, the analysis and interpretation of data, the final approval of the version of the article for publication; Chernova E. – data collection, data analysis and interpretation, article preparation; Karalevich S. – data analysis and interpretation, preparation of the article.

Submitted: 30.04.2026

Accepted: 13.07.2026

Contacts: karalevich8@gmail.com

Abstract

Introduction. Acquired coagulation factor deficiency (ACFD) is a rare and clinically significant condition. Its main cause is the formation of autoantibodies against one or more coagulation factors, most often against factor VIII (which leads to acquired hemophilia A) or von Willebrand factor (which causes acquired Willebrand syndrome). In addition, ACFD include vitamin K-dependent factor deficiency associated with liver disease, intestinal malabsorption, medication use, and extremely rarely, circulating inhibitory antibodies. ACFD is often associated with autoimmune, neoplastic, and inflammatory bowel diseases.

Purpose. To present a clinical case of acquired combined deficiency of blood coagulation factors.

Clinical observation. A 25-year-old patient was urgently hospitalized in St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "City Hospital No. 26" with hematuria and manifestations of cutaneous hemorrhagic syndrome. Acquired combined deficiency of blood coagulation factors (FII, FVII, FIX, FX, later FV and FVIII) was diagnosed, presumably due to the presence of circulating antibodies with inhibitory function. The patient underwent complex pathogenetic and symptomatic therapy, and the greatest control over the disease was achieved with a combination of immunosuppressive, immunomodulatory therapy (Cyclosporine, Rituximab) and on-demand blood coagulation factor replacement therapy. During the follow-up period, an idea was formed about the idiopathic nature of the combined deficiency of blood clotting factors, since the cause of the development of this condition in the patient remains unclear.



Discussion. The presented clinical case demonstrates that the basis of ACFD is a violation of immune tolerance and the production of polyclonal autoantibodies against blood clotting factors. Therapeutic tactics require a flexible approach, as standard immunosuppressive therapy may not be effective enough. The inclusion of Rituximab should be considered as an important treatment option for resistant forms of ACFD, taking into account the leading role of the B-cell immune system. Diagnosis and management of patients with ACFD require mandatory extensive coagulological examination, an individualized approach to immunosuppressive therapy, and a combination of pathogenetic and symptomatic (replacement, hemostatic therapy) treatment to achieve stable disease control and prevention of life-threatening bleeding. Accumulation and analysis of such clinical cases is necessary to optimize treatment standards and improve prognosis in patients with ACFD.

Keywords: acquired coagulopathy, autoantibodies to coagulation factors, acquired hemophilia, immunosuppressive therapy, rituximab

■ ВВЕДЕНИЕ

Приобретенный дефицит факторов свертывания крови (ПДФСК) является редким и клинически значимым состоянием. Диагностика заболевания представляет собой сложную задачу, требующую тщательного анализа, при этом сбор анамнеза играет ключевую роль, позволяя сузить круг дифференциальной диагностики и определить направление дальнейшего обследования [1].

ПДФСК характеризуется развитием аутоантител, направленных против одного или нескольких факторов свертывания крови. Данное состояние чаще всего наблюдается у пациентов с аутоиммунными или неопластическими заболеваниями, при воспалительных заболеваниях кишечника [2], а также может возникать после приема определенных лекарственных препаратов или идиопатически у лиц без установленной сопутствующей патологии. Наиболее часто аутоантитела направлены против фактора VIII (FVIII), что приводит к развитию приобретенной гемофилии А, или против фактора фон Виллебранда (vWF), вызывая приобретенный синдром Виллебранда. Реже встречаются аутоантитела к другим факторам свертывания (F), таким как фибриноген, FII, FV, FVII, FIX, FX, FXI и FXIII [3].

Также к ПДФСК относится приобретенный дефицит витамин К-зависимых факторов свертывания крови, связанный с паренхиматозными заболеваниями печени, кишечной мальабсорбцией при воспалительных заболеваниях кишечника или целиакии, приемом лекарственных препаратов (таких как варфарин, препараты группы фенитоина, антибиотики цефалоспоринового ряда) и очень редко с наличием циркулирующих антител с ингибирующей функцией [4].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представить клинический случай приобретенного комбинированного дефицита факторов свертывания крови.

■ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка 25 лет в октябре 2021 г. по экстренным показаниям была госпитализирована в СПб ГБУЗ «Городская больница № 26» в связи с внезапно возникшими

синяками на нижних конечностях, гематурией. При обследовании было выявлено удлинение международного нормализованного отношения (МНО) до 2,4. Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) составило 26 с.

В анамнезе отсутствовали указания на аутоиммунные заболевания, патологию гепатобилиарной системы, воспалительные заболевания кишечника, прием лекарственных препаратов.

Личный и семейный геморрагический анамнез без особенностей.

На первом этапе обследований было вновь выполнено определение АЧТВ, МНО. Зафиксировано значимое отклонение от нормальных значений показателя АЧТВ – 42,1 с, МНО – 23,8. В клиническом и биохимическом анализах крови показатели соответствовали нормальным значениям. Серологические маркеры вирусных гепатитов В и С отрицательные, антитела к вирусу иммунодефицита человека не обнаружены.

На втором этапе лабораторного обследования выполнено повторное определение показателей АЧТВ и МНО – результаты не получены ввиду отсутствия коагуляции, определение факторов свертывания крови: FII составил 11% (референсные значения 50–120%), FV – 78,8% (референсные значения 50–150%), FVII – не определен ввиду отсутствия коагуляции (референсные значения 55–170%), FVIII – 197% (референсные значения 50–150%), FVIII с оценкой ошибок параллелизма – 17% (референсные значения 0,0–15%), FIX – 0% (референсные значения 50–120%), FX – 6,6% (референсные значения 50–120%), PC – 78% (референсные значения 70–140%), PS – 75% (референсные значения 50–150%), ристоцетин-кофакторная активность фактора Виллебранда (vWF:RCO) – 123%, антиген фактора Виллебранда (vWF:Ag) – 120%, связывающая способность фактора Виллебранда с коллагеном I типа (vWF:CBAI) – 2,76 Ед/мл и III типа (vWF:CBAIII) – 1,3 Ед/мл.

Также пациентке выполнены инструментальные исследования: компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости – патологии не выявлено.

На основе полученных результатов коагулологического исследования, отсутствия указания на личный и семейный геморрагический анамнез был сделан вывод о том, что у пациентки имеет место приобретенный дефицит витамин К-зависимых факторов свертывания крови (FII, FVII, FIX, FX). В связи с этим начата парентеральная терапия фитоменадионом 25 мг 3 раза в день в течение недели, на фоне проводимого лечения клинического и лабораторного ответа не получено – признаки геморрагического синдрома без динамики, показатели АЧТВ и МНО не определены ввиду отсутствия коагуляции. Данный факт был учтен, и сделан вывод о том, что у пациентки имеет место приобретенный комбинированный дефицит факторов свертывания крови – FII, FVII, FIX, FX, обусловленный наличием циркулирующих антител с ингибирующей функцией. В связи с этим была начата пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг в сутки внутривенно капельно в течение 3 дней с интервалами между курсами 3 дня. Получен положительный клинический и лабораторный ответ на терапию – купирование гематурии, по данным коагулологического исследования показатель МНО составил 11,8, АЧТВ – 42 с, FII – 11%, FV – 79%, FVII – 2,8%, FIX – 5%, однако через 3 дня после второго курса глюкокортикостероидной терапии гематурия вновь рецидивировала, по данным коагулологического исследования МНО не определено ввиду отсутствия коагуляции, АЧТВ – 81,6 с, FII – 8%, FV – 80%, FVII – 2,8%, FIX – 2%, FVIII – 187%; проведен третий курс пульс-терапии метилпреднизолоном 1000 мг, клинического ответа на терапию не получено,



в связи с этим инициирована терапия циклофосфамидом 1000 мг внутривенно капельно с интервалом между курсами 3 недели. На основании продолжающейся гематурии проведена терапия антиингибиторным коагулянтным комплексом (фей-ба) с положительным ответом в виде купирования кровотечения.

Принято решение, что в период между курсами иммуносупрессивной терапии в режиме «по требованию» будет проводиться заместительная терапия факторами свертывания крови IX, II, VII и X в комбинации (октаплекс).

Через 2 недели после третьего курса введения циклофосфамада пациентка госпитализирована в стационар с жалобами на кровохарканье, одышку при физической нагрузке. С целью исключения тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) пациентке выполнена компьютерно-томографическая ангиопульмонография, данных, подтверждающих ТЭЛА, не получено, но определено геморрагическое пропитывание тканей легких с двух сторон. Выполнено коагулологическое исследование: АЧТВ – 127,7 с, МНО не определено ввиду отсутствия коагуляции, FII – 8%, FVII – 3,9%, FIX – 1%, FX – 2,3%, FVIII – 45%, FVIII с оценкой ошибок параллелизма – 27%, vWF:RCo – 123%, FV – 37% (см. таблицу).

По данным лабораторного исследования у пациентки зафиксировано, помимо ранее диагностированного приобретенного комбинированного дефицита факторов свертывания крови FII, FVII, FIX, FX, развитие дефицита FVIII и FV, в связи с чем было принято решение о смене терапии, направленной на подавление выработки антител с ингибирующей функцией к факторам свертывания крови – ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно капельно 1 раз в неделю в течение 4 недель.

Получен ответ на терапию в виде купирования легочного кровотечения, по данным компьютерно-томографической ангиопульмонографии полный регресс ранее зафиксированных изменений в легких, показатель АЧТВ составил 87 с, МНО – 9,97, FII – 11,1%, FVII – 0,7%, FIX – 6,4%, FX – 6,6%, FVIII – 163,6%, FVIII с оценкой ошибок параллелизма – 1,7%, FV – 75,8%, vWF:RCo – 119%.

Принято решение о продолжении иммуносупрессивной терапии – пероральный прием таблеток циклоспорина 200 мг в сутки. Заместительная терапия факторами свертывания крови IX, II, VII и X в комбинации в режиме «по требованию».

Далее пациентка была направлена к гематологу специализированного центра по лечению пациентов с нарушениями гемостаза, где продолжена начатая терапия, однако через год терапия циклоспорином признана неэффективной и была отменена в связи с тем, что периодичность введения факторов свертывания крови IX, II, VII и X в комбинации увеличилась до ежедневной. От следующей линии иммуносупрессивной терапии было принято решение воздержаться.

В 2025 году пациентка однократно госпитализирована в стационар в связи с развитием гематурии и гемотампонады мочевого пузыря на фоне самостоятельной отмены факторов свертывания крови IX, II, VII и X в комбинации – введение препарата не проводилось 2 дня, данные коагулологического исследования были следующими: АЧТВ – 113,1 с, МНО не определено ввиду отсутствия коагуляции, FII – 8%, FVII – 4,6%, FIX – 2,8%, FX – 2,3%, FVIII – 152,7%, FVIII с оценкой ошибок параллелизма – 13,6%, FV – 145,4%, vWF:RCo – 372%. После возобновления ежедневного введения препарата кровотечение было купировано, рекомендовано продолжить иммуносупрессивную терапию.

Показатели активности факторов свертывания крови
Indicators of the activity of blood coagulation factors

Фактор свертывания	Активность фактора до проведения иммуносупрессивной терапии (%)	Активность фактора на фоне терапии (%)			
		Метилпреднизолон	Циклофосфамид	Ритуксимаб	Циклоспорин
FII	11	11	8	11	8
FV	78,8	79	37	75,8	145
FVII	Нет коагуляции	2,8	3,9	0,7	4,6
FVIII	197	195	45	163,6	152
FVIII с оценкой ошибок параллелизма	17	18	27	1,7	13,6
FIX	0	5	1	6,4	2,8
FX	6,6	7	2,3	6,6	2,3

Результаты лабораторных исследований в период наблюдения за пациенткой представлены в таблице.

На данный момент причина ПКДФСК у пациентки не ясна и расценивается как идиопатическая.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение пациентки с идиопатическим приобретенным комбинированным дефицитом факторов свертывания крови наглядно демонстрирует ключевые особенности этого редкого и тяжелого состояния.

Ядром патогенеза является глубокое нарушение иммунной толерантности, приводящее к продукции поликлональных аутоантител, нейтрализующих несколько плазменных факторов (в данном случае – FII, FVII, FIX, FX, а в дальнейшем FV и FVIII). Это подтверждается спонтанным началом геморрагического синдрома на фоне изначально неизмененного личного и семейного геморрагического анамнеза и волнообразным течением с расширением спектра мишеней для аутоантител, что осложняет терапию [5].

Терапевтическая тактика при таком агрессивном течении требует последовательного и гибкого подхода. Как показал случай, иммуносупрессивная терапия может быть недостаточно эффективной и обеспечивать лишь временный ответ. Успех, достигнутый с применением ритуксимаба, указывает на ведущую роль В-клеточного звена иммунитета и должен рассматриваться как важный вариант терапии при резистентных формах. Данное наблюдение также подтверждает критическую важность заместительной гемостатической терапии (концентрат факторов II, VII, IX, X) для экстренного и планового контроля кровотечений, однако ее следует считать симптоматической мерой, не отменяющей необходимости патогенетического иммуносупрессивного лечения [6].

Таким образом, диагностика и ведение пациентов с приобретенным комбинированным дефицитом факторов свертывания крови представляют собой сложную клиническую задачу, требующую высокой настороженности в отношении этой редкой



патологии при обследовании любого пациента с впервые возникшим геморрагическим синдромом; обязательного проведения развернутого коагулологического исследования с определением активности отдельных факторов свертывания для подтверждения диагноза и определения спектра дефицита; индивидуализированного подхода к иммуносупрессивной терапии с готовностью к смене препаратов при недостаточной эффективности; комбинации патогенетической (иммуносупрессивной) и симптоматической (заместительной, гемостатической) терапии для достижения стабильного контроля над заболеванием и профилактики угрожающих жизни кровотечений [5].

Накопление и анализ подобных клинических случаев необходимы для оптимизации стандартов лечения и улучшения прогноза у пациентов с этим тяжелым нарушением гемостаза [7].

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Haider MZ, Anwer F. Acquired hemophilia. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560494>
2. Belyaeva EL, Koloskov AV, Filippova OI, et al. Coagulopathy associated with Crohn's disease. *Thrombosis, hemostasis, and rheology*. 2025;3:77–81. (In Russ.). DOI: 10.25555/THR.2025.3.1159
3. Chang HH, Chiang BL. The diagnosis and classification of autoimmune coagulopathy. *Autoimmunity Reviews*. 2014;13:587–590. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.01.032
4. Napolitano M, Mariani G, Lapecorella M. Hereditary combined deficiency of the vitamin K-dependent clotting factors. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2010;5:21. DOI: 10.1186/1750-1172-5-21
5. Reding MT. Immunological aspects of inhibitor development. *Haemophilia*. 2006;12:30–36. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2006.01363.x
6. Franchini M, Castaman G, Coppola A, et al. Acquired inhibitors of clotting factors: AICE recommendations for diagnosis and management. *Blood Transfusion*. 2015;13(Suppl 3):498–513. DOI: 10.2450/2015.0141-15
7. Menegatti M, Biguzzi E, Peyvandi F. Management of rare acquired bleeding disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2019;2019 (Suppl 1):80–87. DOI: 10.1182/hematology.2019000066



Гольдинберг Б.М.

6-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

Исторический очерк о группах крови системы АВО (к 125-летию открытия): обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 03.03.2026

Принята: 13.07.2026

Контакты: 6gkb-trfz@mcct.by

Резюме

Введение. На рубеже XIX и XX вв. состоялось величайшее достижение биологии и медицины: австрийский иммунолог K. Landsteiner (1868–1943) открыл группы крови человека. В современных литературных источниках не отражена предтеча научных разработок открытию групп крови системы АВО, неоднозначно трактуется хронология этого события, а также обобщение последующих периодов разработки и внедрения новых методов исследования в иммуногематологии и смежных ей научных направлениях.

Цель. Обобщить научные публикации, предшествовавшие открытию групп крови системы АВО, восстановить хронологию событий и появления терминологии в иммуногематологии, провести системный анализ истории разработки и внедрения иммуногематологических методов исследования.

Материалы и методы. Материалами исследования стали научные публикации становления и развития мировой, российской и белорусской иммуногематологии. Полученные данные обработаны методами историзма и системного анализа.

Результаты. Проведено обоснованное уточнение исторических дат в становлении и развитии иммуногематологии. Показано значение открытия групп крови системы АВО в развитии не только клинической медицины, но и генетики, судебной медицины, антропологии. Прослежена хронология применения иммуногематологических клинко-лабораторных методов от простых серологических до специальных при полиморфизме антигенов (биохимических, моноклональных) и молекулярно-генетических.

Заключение. Впервые система АВО эритроцитов человека на основании индивидуальных (групповых) различий крови была описана K. Landsteiner в 1901 г. Этому событию предшествовали исследования европейских бактериологов, и ряд их специфических терминов перешли в новое научное направление – изосерологию.

Открытие системы АВО стало существенным стимулом в развитии трансфузиологии, акушерской иммуногематологии, трансплантологии, судебной медицины, генетики, антропологии. Революционным событием в иммуногематологии в конце XX – начале XXI в. стало внедрение гелевой технологии и молекулярно-биологических методов.

Ключевые слова: система АВО, антиген, антитело, метод, хронология



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

Historical Review of the ABO Blood Group System (to the 125th Anniversary of the Discovery): Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 03.03.2026

Accepted: 13.07.2026

Contacts: 6gkb-trfz@mcct.by

Abstract

Introduction. At the turn of the 19th and 20th centuries, a groundbreaking achievement in biology and medicine occurred: the Austrian immunologist K. Landsteiner (1868–1943) discovered human blood groups. Modern literature sources do not adequately reflect the precursors to the scientific developments leading to the discovery of the ABO blood group system, the chronology of this event is not consistently interpreted, nor is there a comprehensive overview of subsequent periods of development and implementation of new research methods in immunohematology and related scientific fields.

Purpose. To summarize scientific publications that preceded the discovery of the ABO blood group system, to reconstruct the chronology of events and the emergence of terminology in immunohematology, and to conduct a systematic analysis of the history of development and implementation of immunohematological research methods.

Materials and methods. The research materials consisted of scientific publications on the establishment and development of world, Russian, and Belarusian immunohematology. The obtained data were processed using methods of historical analysis and systematic review.

Results. A substantiated clarification of historical dates in the establishment and development of immunohematology has been performed. The significance of the ABO blood group system discovery for the development of not only clinical medicine but also genetics, forensic medicine, and anthropology has been demonstrated. The chronology of application of immunohematological clinical and laboratory methods was traced, from simple serological methods to specialized techniques for antigen polymorphism (biochemical, monoclonal) and molecular genetic methods.

Conclusion. For the first time, the human ABO erythrocyte system based on individual (group) blood differences was described by K. Landsteiner in 1901. This event was preceded by the studies conducted by European bacteriologists, and several of their specific terms transitioned into the new scientific field of isoserology.

The discovery of the ABO system became a substantial stimulus for the development of transfusiology, obstetric immunohematology, transplantology, forensic medicine, genetics, and anthropology. Revolutionary events in immunohematology in the late 20th and early 21st centuries were the implementation of gel technology and molecular biological methods.

Keywords: ABO system, antigen, antibody, method, chronology

■ ВВЕДЕНИЕ

Открытие групп крови системы ABO предшествовали научные исследования в области бактериологии и иммунологии.

Так, в 1894 г. в Германии немецкий ученый R.F.J. Pfeiffer (1858–1945) и россиянин В.И. Исаев (1854–1911) установили, что у предварительно иммунизированных животных холерным вибрионом происходит растворение бактериальных клеток (вибриолиз). Это указывало на то, что в крови наблюдаемых животных появились субстанции, названные исследователями «лизинами». Термин позже стал использоваться в иммуногематологии применительно к эритроцитам как «гемолиз» и «гемолизины».

В 1896 г. известный немецкий гигиенист M. Gruber (1853–1927) и британский врач G. Durham (1866–1945) детально изучили ранее описанный A. Shari and J. Roger феномен склеивания бактериальных клеток в их суспензии после ее смешивания с сывороткой иммунизированных животных и назвали его агглютинацией. Соответственно, обуславливающие его вещества были названы «агглютининами» [19, 21].

Еще с 1890 г. немецкие ученые P. Ehrlich (1854–1915) и E.A. von Behring (1854–1917) изучали бактериальные токсины и создали противодифтерийную и противостолбнячную сыворотки. Оказалось, что после иммунизации человека или животных ослабленными живыми или убитыми микроорганизмами, а также их токсинами в крови появляются защитные вещества. P. Ehrlich условно назвал такие вещества «противотелами» или «антителами» (немец. – antikoerper; англ. – antibody; лат. – antisoma). Ehrlich разработал принцип количественного определения антител (АТ) и антигенов (АГ) методом титрования, что сейчас является необходимым условием их стандартизации, а также заложил основы понимания специфичности взаимодействия антиген – антитело. Кроме того, в своей работе 1897 г. «Измерение активности дифтерийной сыворотки и ее теоретические основы» Ehrlich впервые озвучил гипотезу образования АТ, получившую название теории «боковых цепей». Данная теория быстро нашла приверженцев. Через 2 десятилетия было обнаружено, что АТ вырабатываются против не только возбудителей заболеваний, но и безвредных веществ, в том числе собственных молекул организма и даже небольших химических соединений, получивших название «аутоантитела» [21].

В 1898 г. бельгиец J. Bordet (1870–1961) продемонстрировал у животных образование агглютининов и лизинов в ответ на введение им гетерологических эритроцитов, а год спустя россиянин Ф.Я. Чистович (1870–1942) и, независимо от него, британо-американец G. Nuttall (1862–1937) показали появление в крови животных преципитинов после введения им сывороток или гомогенатов тканей других животных.

В это же время K. Landsteiner и И.И. Мечников (1845–1916) показали, что вскоре после введения в кровь животному взвеси сперматозоидов их сыворотка приобретает способность парализовать движение этих клеток (действующие таким образом АТ были названы «цитотоксинами»). Кроме того, Мечников идентифицировал АТ, вырабатываемые в ответ на введение животному гетерологических лейкоцитов.

Эти факты косвенно указывали, что стимуляция образования в организме АТ вызывается не самими бактериями или иными клетками, а лишь входящими в их состав некими веществами, которые сами по себе, будучи введены в организм, способны вызывать в нем образование АТ.

Иными словами, в самом конце XIX в. назрела необходимость введения единого собирательного термина для обозначения входящих в состав бактерий и иных



клеток и присутствующих в составе продуктов их жизнедеятельности веществ, попадание которых в организм приводит к образованию в нем соответствующих АТ. Таковым стал впервые использованный венгерским бактериологом L. Deutsch в 1899 г. обобщающий термин «антиген», по сути, являвшийся удобной аббревиатурой латинского словосочетания *antisoma-genus*, означающего «порождающий антитело».

Вскоре выявилась еще одна обширная и не менее важная область применения серологических реакций – определение групп крови человека.

И.Г. Дуткевич (2002) отметил, что в российской литературе хронология событий, посвященных открытию групп крови, трактуется неоднозначно [15].

В частности, А.К. Туманов и В.В. Томилин (1969), К.А. Зотиков (1979) [37, 39] указывают, что Karl Landsteiner открыл группы крови по антигенам системы ABO в 1900 г., а П.Н. Косяков (1974), В.Н. Шабалин и Л.Д. Серова (1988), М.А. Умнова (1989) датируют это открытие 1900–1901 гг. [21, 40]. Такие авторы, как П.И. Блинов и Т.Г. Соловьева (1973), С.И. Донсков (1992), Н.В. Минеева (1999), относят событие к 1901 г. [4, 13, 26].

На основании анализа данных литературы И.Г. Дуткевич подтвердил, что впервые группы крови (A, B, C) в зависимости от присутствия/отсутствия в сыворотке изогеммагглютининов открыты Karl Landsteiner в 1901 г., что соответствует приведенным данным в работе О. Прокопа, В. Гёлера (1991) [33].

И.Г. Дуткевич (2002) отмечает, что в ряде публикаций открытие IV группы крови по системе ABO приписывается чешскому врачу Я. Янскому с указанием 1907 г., то есть через 5 лет после ее установления A. Decostello, A. Sturli [15]. Такие же неточности отмечает Л.Е. Горелова (2002). Заслужой же Я. Янского следует признать тот факт, что IV группа крови является не исключением, а закономерной группой крови и разработанная им классификация этих групп (I, II, III, IV) применяется в Беларуси до настоящего времени [11].

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалами исследования стали научные публикации становления и развития мировой, российской и белорусской иммуногематологии. Полученные данные обработаны методами историзма и системного анализа.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В 1900 г. австрийский ученый Karl Landsteiner, работая на кафедре патологической анатомии Венского университета, столкнулся с любопытным феноменом. Он решил провести серию опытов, взяв кровь у себя и 5 своих коллег. Отделив сыворотку от эритроцитов, он стал смешивать полученные образцы. Получилось, что сыворотка крови одних людей при добавлении эритроцитов других часто (но не всегда) вызывала их агглютинацию. В опубликованной в 1900 г. статье K. Landsteiner писал: «Сыворотка крови здоровых людей вызывает агглютинацию не только эритроцитов крови животных, но и эритроцитов крови другого человека. Остается выяснить, обусловлено ли это индивидуальным различием или же агглютинация эритроцитов происходит под воздействием бактериальной флоры. Я заметил, что это свойство агглютинабельности эритроцитов особенно выражено в сыворотке крови тяжелобольных. Возможно, это явление связано с описанной Maragliano способностью сывороток крови лизировать эритроциты при различных заболеваниях».

Главная суть такого высказывания заключается в предположении об индивидуальных (групповых) различиях крови человека. И такая закономерность им была установлена в выдающейся основополагающей работе «Об агглютинабельной способности нормальной крови человека» (1901) г. [50].

В табл. 1 представлены взаимодействие сывороток крови и эритроцитов самого Landsteiner и 5 его сотрудников.

Из табл. 1 видно, что эритроциты 5-го исследуемого (Landsteiner), так же как и эритроциты 5 его сотрудников, не агглютинируются собственной сывороткой. С эритроцитами 1-го и 6-го исследуемых отсутствует реакция агглютинации со всеми сыворотками. У 3-го и 4-го исследуемых определяются одинаковые группы крови.

На основании полученных результатов Landsteiner в 1901 г. пришел к выводу о существовании 3, отличающихся в антигенном отношении, групп крови человека (рис. 1).

В 1902 г. была опубликована статья A. Decastello и A. Sturli по результатам исследования 170 образцов крови пациентов [45]. A. Decastello и A. Sturli впервые доказали также, что у новорожденных детей в возрасте до 6 месяцев часто активность изоагглютининов снижена или они отсутствуют.

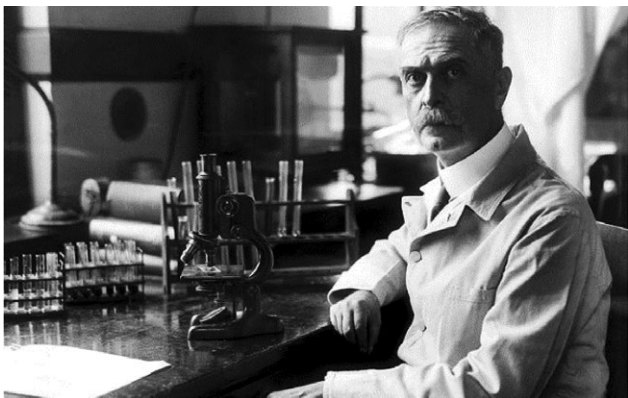


Рис. 1. Karl Landsteiner – первооткрыватель групп крови и вируса полиомиелита – в своей лаборатории
Fig. 1. Karl Landsteiner – discoverer of blood groups and poliovirus – in his laboratory

Таблица 1
Свойства крови 6 практически здоровых индивидуумов
Table 1
Blood properties of 6 practically healthy individuals

Сыворотка исследуемых	Реакция агглютинации					
1-го	–	+	+	+	+	–
2-го	–	–	+	+	+	–
3-го	–	+	–	–	+	–
4-го	–	+	–	–	+	–
5-го	–	–	+	+	–	–
6-го	–	+	+	+	+	–
Эритроциты	1-го	2-го	3-го	4-го	5-го	6-го



Таблица 2

Сопоставление номенклатуры групп крови по J. Jansky и W.L. Moss

Table 2

Comparison of blood group nomenclature according to J. Jansky and W.L. Moss

По J. Jansky					По W.L. Moss				
Эритроциты	Сыворотки				Эритроциты	Сыворотки			
	1	2	3	4		1	2	3	4
I	–	–	–	–	I	–	+	+	+
II	+	–	+	+	II	–	–	+	+
III	+	+	–	+	III	–	+	–	+
IV	+	+	+	+	IV	–	–	–	–

Чешский врач J. Jansky (1873–1921) в рамках психиатрических исследований не нашел связи между душевными расстройствами и болезнями крови, о чем опубликовал работу "Hematologická studie u psychotiků" (1907). Помимо прочего, в этой статье он классифицировал кровь по 4 группам: I, II, III, IV, но в то время этот факт остался незамеченным.

Помимо Jansky 4 группы крови выделил W.L. Moss (1876–1957), однако обозначил I и IV группы противоположно системе Jansky [61] (табл. 2).

Система Мосса была принята в Великобритании, Франции и США, а система Янского – в большинстве европейских стран и некоторых регионах США. Одновременное применение 2 систем приводило к путанице и потенциальным опасностям в медицинской практике. Чтобы навести порядок, Американская ассоциация иммунологов, Общество американских бактериологов и Ассоциация патологов и бактериологов в 1921 г. совместно рекомендовали принять классификацию Янского в качестве приоритетной.

В 1907 г. польский микробиолог L. Hirszfeld защитил докторскую диссертацию «Об агглютинации крови», сделав первый шаг в своей будущей специальности изосеролога.

Американец R. Ottenberg (1882–1959) в 1907 г. изготовил стандартные гемагглютинирующие сыворотки и предложил правило совместимости иногруппной крови (правило Оттенберга), а его коллега L. Hektoen (1868–1951), по архивным сведениям самого ученого (1938, 1980), осуществил первую перекрестную реакцию между кровью донора и реципиента.

До открытия ДНК в качестве наследственного материала ученые использовали системы групп крови человека для изучения генетических вариаций. Первые попытки изучения наследования групп крови системы ABO предприняли J. Langer (1903), L. Hektoen (1907), а также R.D.B. Epstein (1908). В 1908 г. независимо друг от друга английский математик G.H. Hardy и немецкий врач – акушер-гинеколог W. Weinberg опубликовали математический анализ у людей частот аллелей и генотипов по группам крови системы ABO и впервые сформулировали закон распределения генетических параметров в панмиктических популяциях, который сделался основным при оценке генетической структуры популяций. В 1910–1911 гг. польский иммунолог L. Hirszfeld (1884–1954) открыл закономерность наследуемости групп крови и этим установил серологическое исключение отцовства. F. von Dungern, L. Hirszfeld (1910,

1911) предложили буквенное обозначение групп крови: A, B, AB, O (немец.: ohne A und B) и дополнительно наименование антител греческими буквами: O $\alpha\beta$, A β , B α . В 1910 г. L. Hirsfeld совместно с F. von Dungern обследовали 348 человек из 72 семей и показали, что группы крови A и B не передавались потомству, если они не были у одного из родителей, что соответствует менделевским принципам наследования. Они также показали, что группы A β и B α являются доминантными, а группа O $\alpha\beta$ – рецессивной.

В 1911 г. F. Dungern, L. Hirsfeld впервые описали антиген A эритроцитов с пониженными агглютинабельными свойствами. K. Landsteiner, P. Levin (1900–1987) подразделили фенотип A на A1 и A2. Около 88% лиц с группой крови A относятся к подгруппе A1, 12% – к подгруппе A2. Среди лиц с группой AB 88% – A1B, 20% – A2B. У лиц с антигеном A1 с частотой 1:10 000 встречаются экстраагглютинины α_2 . Лица A2 и A2B содержат экстраагглютинины α_1 с частотой 1:50 и 1:5 соответственно.

В 1925 г. по предложению F. Schiff, L. Lattes номенклатура ABO была официально утверждена Конгрессом судебной и социальной медицины, которую одобрил сам Karl Landsteiner [56].

В 1910 г. W.L. Moss обратил внимание, что антигены A и B присутствуют не только на эритроцитах, но и в различных концентрациях в клетках большинства тканей организма в виде нерастворимого в воде материала. В 1926 г. K. Yamakami, K. Landsteiner, P. Levine обнаружили групповые антигены в сперме и слюне человека. В 1932 г. F. Schiff, H. Sasaki установили генетическую обусловленность выделительства и невыделительства [33].

Способность трансформировать групповые антигены в секреты является наследственной характеристикой, которая контролируется 2 генами – Se и se. Se-ген для выделительства является доминантным, se – рецессивным. Индивиды, имеющие гены SeSe или Sese, являются выделителями, а sese – невыделителями. Секреторные гены действуют путем разрушения липидополисахаридных связей в A и B тканевых антигенах, вследствие чего полисахаридная часть высвобождается в тканевые жидкости. У 78% лиц A и B антигены в растворенном виде содержатся в различных секреторных жидкостях организма. Их специфичность соответствует групповой ABO принадлежности эритроцитов. Индивиды, чьи жидкие секреты несут групповые антигены, называются выделителями. 22% людей имеют антигены A и B только на эритроцитах, тромбоцитах и в тканях и называются невыделителями [27]. В 1958 г. итальянским ученым G. Morganti было обнаружено явление якобы качественно несовпадения по антигенам ABO крови и выделений (к примеру, у человека со II группой крови в сперме обнаруживали антигены III). Morganti предложил термин «парадоксальное выделительство», и такую «особенность» организма он считал либо генетически обусловленной, либо связанной с болезнью (например, при ангине в слюне может быть найден антиген A, которого в крови нет, или в сперме при трихомониазе – антиген B) [5].

Во время Первой мировой войны на Македонском фронте L. Hirsfeld совместно со своей женой H. Hirsfeld продолжили серологические исследования среди большого количества испытуемых (солдат) и впервые установили значительные различия в распределении групп крови ABO. В небольшом городке Салоники на Балканах в составе англо-французского экспедиционного корпуса, переброшенного туда для противостояния Австрии и Германии, оказались представители различных рас



и стран: англичане, французы, итальянцы, сербы, русские, болгары, греки, евреи, индийцы, выходцы из множества племен. И вот L. Hirzfeld, преподававший тогда в Цюрихе, выехал в Салоники. Получив разрешение Генерального штаба, он начал там свою гематологическую «разведку». Она показала, что соотношение между группами крови различно у разных народов! Фактически это была указующая карта: какие именно запасы крови, исходя из данной групповой маркировки, целесообразно накапливать для различных народов и стран. Им было установлено, что тип А чаще встречался у солдат из Северо-Центральной Европы, тогда как тип В чаще выявлялся у солдат из Восточной Европы [33, 49]. В соответствии с генетическими представлениями того времени авторы выдвинули гипотезу двухаллельной наследственной передачи групповых факторов системы ABO. В 1924 г. математик F. Bernstein достоверно объяснил порядок наследования групп крови системы ABO не с помощью теории аллелеморфных пар генов, а на основе 3 аллелей. Wellissh отдал предпочтение трехаллельной теории наследования антигенов этой системы, которая вскоре была признана L. Herszfeld [33]. В последующем этой проблемой занимался L. Lattes (1925). По результатам посемейного обследования в отношении наследования групп крови по системе ABO E. von Dungern, L. Herszfeld (1928) сделали очень важный вывод о кодоминантном независимом менделевском порядке наследования антигенов А и В. О доминантности антигенов А и В со всей очевидностью свидетельствовало отсутствие их в крови детей, родители которых не имели этого фактора. На основании того, что люди состоят из 2 разных «биохимических рас» (А и В по системе ABO), каждая из которых имеет свое собственное происхождение, L. Hirzfeld была выдвинута гипотеза, что эти 2 чистые расы позже смешались, в результате чего образовалась сложная структура групп А и В. Так появилась первая теория расовых различий, включавшая идею о том, что видимые вариации у человека не обязательно коррелируют с невидимыми генетическими вариациями [34]. Результаты исследования послужили началом становления нового направления в иммуногематологии – сероантропологии, именуемой в настоящее время «популяционной иммуногенетикой». Заслуга L. Hirzfeld состоит в том, что он открыл точный биологический маркер классификации этносов. Это позволило создать карту человеческих переселений. Так физическая антропология приобрела свой первый инструмент научных исследований. Правда, труд L. Hirzfeld взяли на вооружение немецкие нацисты. По иронии судьбы нацисты «отблагодарили» Hirzfeld, поместив его в 1940 г. в Варшавское гетто, из которого ему удалось бежать.

Вклад в популяционную иммуногенетику внес американский иммунохимик W.C. Boyd (1903–1983). В 1930-х гг. вместе со своей женой L. Boyd провел разделение населения мира на 13 географически обособленных рас с различными профилями генов [1].

Современные данные о распространенности групп крови по системе ABO представлены на рис. 2.

На территории Беларуси фундаментальные исследования антропогенетики и популяционной генетики белорусов, в том числе распространенность групп крови, провел в 1970–1980 гг. А.И. Микулич [23–25]. Еще ранее российский ученый М.В. Витов в 1958 г. во время работы Прибалтийской экспедиции выделил среди населения Беларуси 2 антропологических типа: южный (полесский) и северный (верхнедвинский). Публикация материалов исследования произошла только в 1994 г.

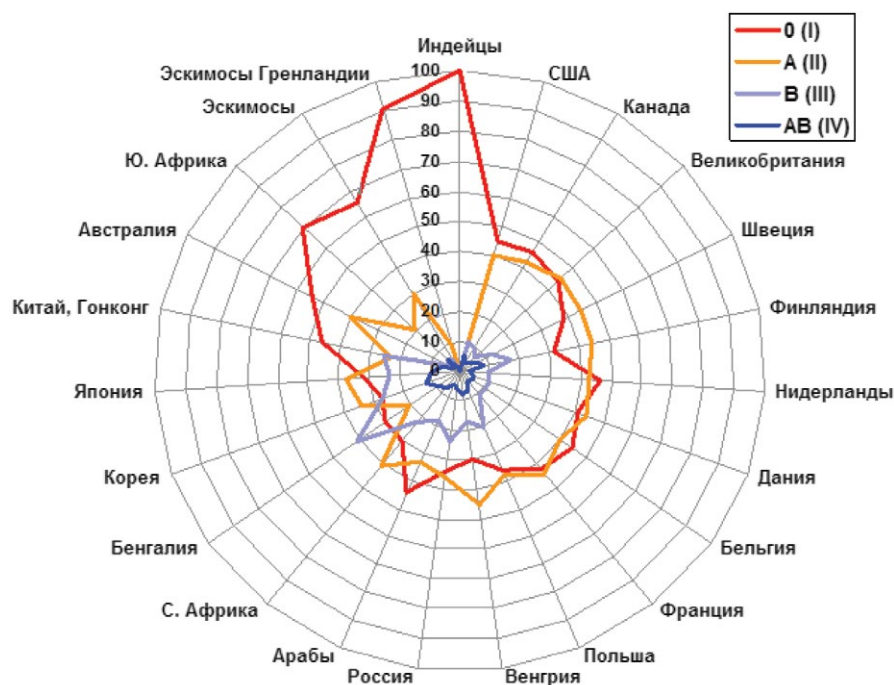


Рис. 2. Диаграмма распространности групп крови по системе ABO во всемирном масштабе [36]
Fig. 2. Diagram of ABO blood group distribution on a worldwide scale [36]

в монографии «Расавая геаграфія беларусаў і праблемы этнагенезу», подготовленной В.П. Алексеевым и Л.И. Тегако [22].

В ряде наших публикаций были представлены результаты репрезентативных выборок исследования распространности антигенов системы ABO в популяциях Могилевской области и Барановичском районе Брестской области Беларуси [9, 10, 12], которые совпадают с данными А.И. Микулича.

В 2025 г. материалом наших исследований стали образцы крови 11472 беременных женщин и 9365 первичных женщин – доноров крови. В работе использованы серологические методы определения антигенов эритроцитов с применением популяционной и статистической обработки полученных данных. В числе женщин детородного возраста этнические белоруски составляют 79,00%, русские – 10,60%, украинки – 1,50%, выходцы из Азии – 0,24% и Кавказа – 0,16%, другие национальности – 8,50%. Установлено, что самыми распространенными группами крови по системе ABO являются O (I) и A (II) – соответственно 34,74 и 38,02%. Группа крови B (III) встречается у 19,10% человек и AB (IV) – у 8,14%. Среди лиц с подгруппой крови A2 (II) в 0,06% случаев определяются экстраагглютинины $\alpha 1$ и с группой крови A2B (IV) – в 0,08% случаях [35].

По мнению L. Hirzfeld (1938), в подавляющем большинстве нынешних форм антигенов A и B системы ABO еще имеются не подвергшиеся мутациям редуцированные остатки групповой субстанции O, которая, так же как и основные антигены в группах



крови А и В, передается по наследству. Очевидно, что подгруппа крови А2 вследствие большого содержания в ней субстанции О относится к низшим плеядам и в соответствии с этим является рецессивной по отношению к подгруппе А1. Группа крови с одинаковым содержанием сопутствующей субстанции О принадлежит к равнозначным плеядам одного класса. Так появилась «теория плеяд» (L. Hirzfeld et al., 1938; L. Hirzfeld, M. Amsel, 1940), в соответствии с которой группа крови О отнесена к филогенетически более старой. Из нее постепенно развивались групповые субстанции А и В [33].

В ходе биохимических исследований структуры мембраны эритроцитов, продолжающихся с середины XX в., выяснилось, что агглютиногены, антигены АВО, – это длинные цепочки углеводов, прицепленные к протеинам и липидам в мембране. В современной трактовке выделяется субстанция Н, принадлежащая отдельной эритроцитарной системе Н, служащая матрицей для ферментного образования антигенов системы АВО. Их структура и определяет, будут ли они связываться специфическими антителами, и если да, то какими (рис. 3).

У людей группы крови О (I) на мембране эритроцитов есть только Н-антигены, поскольку ген О является молчащим. Ген А кодирует фермент, добавляющий к Н-антигену N-ацетилгалактозамин, в результате чего он превращается в антиген А. Аналогичным образом ген В превращает антиген Н в антиген В. Именно эти небольшие различия между антигенами А, В и Н (каждый характерен только для определенной группы крови) и определяют специфичность связывания с антителами.

Ситуацию, когда Н-антиген синтезируется не полностью, называют бомбейским феноменом. У этих людей гликозилтрансферазам буквально некуда добавлять еще один углевод, превращающий Н-антиген в А или В, поэтому антигены групп крови

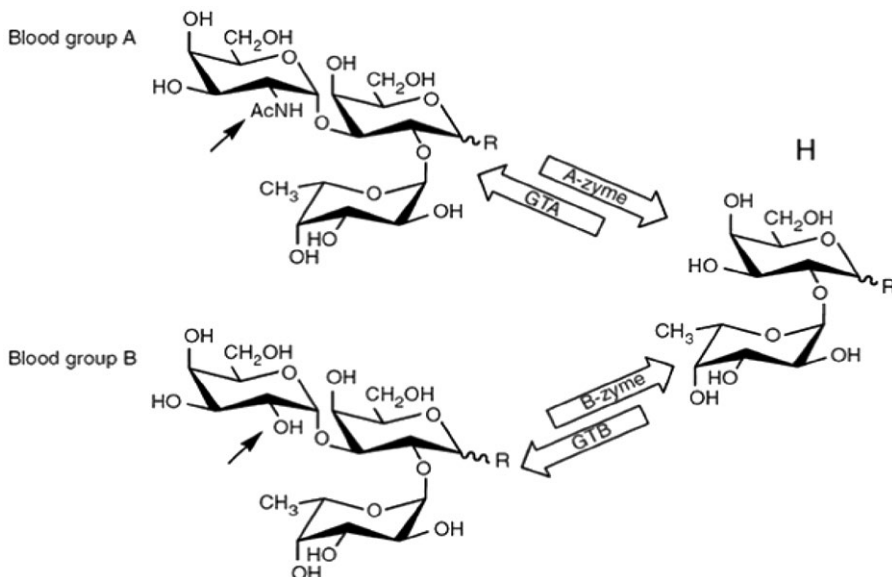


Рис. 3. Схема ферментного образования антигенов А и В системы АВО из субстанции Н [18]
Fig. 3. Diagram of enzymatic formation of A and B antigens of the ABO system from H substance [18]

ABO отсутствуют на эритроцитах вне зависимости от наличия генов ферментов-модификаторов. Носители такого типа крови – универсальные доноры, а вот им самим может переливаться исключительно кровь людей с таким же феноменом (так как у них мало того, что есть антитела анти-A и анти-B, так еще у них есть антитела анти-H).

В 1888 г. балтийско-немецкий микробиолог Р.Н. Stillmark (1860–1923) сообщил, что экстракты клещевины способны агглютинировать эритроциты разных видов [17, 54].

В 1948 г. К. Renkonen, W.C. Boyd и J.M. Reguera-Iglesias's сделали открытие [30], которое послужило началом нового этапа изучения фитогемагглютининов. Исследуя экстракты из семян 99 видов растений, они установили, что 6 из них агглютинируют эритроциты крови человека в соответствии с групповой принадлежностью к системе ABO. В 1954 г. W.C. Boyd и его сотрудник E. Shapleigh, занимаясь изучением групп крови человека с помощью фитогемагглютининов, подтвердили их специфические и селективные свойства (анти-A, анти-B, или анти-H), так как они способны присоединяться к молекулам углеводов антигенов одной группы крови, не взаимодействуя с углеводами антигенов другой группы крови [3, 30, 31, 51]. Ими был предложен термин «лектин» (от латинского legere – «выбираю») [30, 42].

E.J.M. Van Damme (1998) определил лектины как «углеводсвязывающие белки, обладающие по крайней мере одним некаталитическим доменом, который обратимо связывается со специфическим моно- или олигосахаридом» [28, 48, 54].

Так, лектин семян спаржевого гороха (*Tetragonolobus purpureus*) способен агглютинировать только эритроциты O-группы, а лектины луновидной фасоли (*Phaseolus lunatus* L. – только эритроциты A-группы [3, 30]. Один из лектинов семян мышиного горошка (*Vicia cracca* L.) выполняет функцию анти-A антитела [57], лектин семян коровьего гороха (*Vigna unguiculata* (L.) Walp) выступает как анти-A1 [30], лектин семян кустарника гриффония (*Griffonia simplicifolia*) – как анти-B [57], а лектин семян софоры японской (*Sophora japonica* L.) – как анти-B1 [32].

С развитием секвенирования ДНК стало возможным выявить гораздо большее количество аллелей в локусе ABO, каждый из которых можно разделить на 3 группы в зависимости от реакции на переливание крови: A, B или O. Однако их можно различить по вариациям в последовательности ДНК. У представителей европеоидной расы существует 6 распространенных аллелей гена ABO, которые определяют группу крови [46, 53, 55, 59] (табл. 3).

На сегодняшний день известны многочисленные примеры слабых фенотипов подгруппы ABO кроме A2, таких как A3, Am, Ax, Ay, Ael, B3, Bx, Bm, Bel, B(A) и cis-AB, частоты которых варьируются в зависимости от географического и этнического происхождения [41, 53].

Таблица 3
Группы аллелей в локусе ABO
Table 3
Allele groups in the ABO locus

A	B	O
A101 (A1) A201 (A2)	B101 (B1)	O01 (O1) O02 (O1v) O03 (O2)



Фенотип *cis*-AB – редкий вариант в системе ABO, вызванный мутацией гена. Мутация приводит к появлению единственного фермента гликозилтрансферазы с двойной активностью гликозилтрансферазы A и B. Наиболее распространен данный вариант в Восточно-Азиатском регионе. Так, частота встречаемости *cis*-AB группы крови у корейцев составляет 0,0354% [43], у японских и китайских доноров крови – 0,0012% и 0,00066% соответственно [58].

Типичным фенотипом *cis*-AB является A2B3, но он может выражать различные фенотипы в сочетании с аллелями A или B, что может привести к неправильной классификации в группе ABO крови (рис. 4).

Аллель *cis*AB01 вызывает фенотип A2B3 при совместном наследовании с аллелью O от генотипов *cis*-AB01/O, *cis*-AB01/B и *cis*-AB01/A соответственно. В 2004 г. D. Cho et al. сообщили, что большинство корейских доноров *cis*-AB демонстрируют не только фенотип A2B3, A2BB и A1B3, но и множество других фенотипов, варьирующихся от A1Bx, A1BeI, AintB3 и AintBB до типичного A [59].

В литературе упоминаются 62 аллели ABO*O системы ABO. Некоторые аллели ABO*O могут сопровождаться присутствием остаточной A-гликозилтрансферазной активности у людей группы O, что создает прецедент неправильной трактовки результатов. Знание полиморфизмов гена ABO*O и их распространенности способствует предупреждению ошибок при определении группы крови системы ABO в клинической практике [29].

В России Л.Л. Головкина с соавт. (2021) обследовали образцы крови по системе ABO 14 000 человек с применением иммуногематологических методов. 130 лицам из них для определения полиморфизма аллелей ABO*O проведено молекулярно-биологическое исследование методами полимеразной цепной реакции с секвенс-специфическими праймерами и прямого секвенирования по Сэнгеру. Было выявлено 13 аллельных вариантов гена ABO*O (O01 с типичной делецией с.261deLG/N и 3 недеletionные аллели с полиморфизмом с.802G>A). У всех лиц с группой O с недеletionной аллелью установлена группа Oαβ, кроме 1 пациентки (с генотипом ABO*O.01.02O.02.02), у которой была группа Oβ [29].

В 1939 г. шведский химик А.Т. Arne и американский иммунохимик Е. Kabat использовали электрофорез, чтобы разделить на фракции сыворотку крови иммунизированных животных с целью получения иммуноглобулинов.

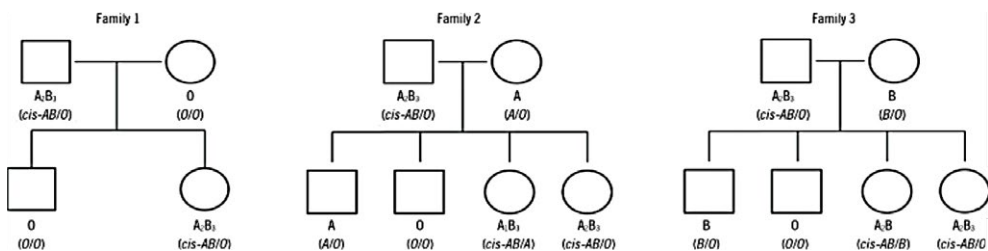


Рис. 4. Три репрезентативных случая корейской семьи *cis*-AB, иллюстрирующих наследование *cis*-AB группы крови ABO в зависимости от генотипа матери (O/O; семья 1, A/O; семья 2 и B/O; семья 3). Показаны фенотип и генотип ABO каждого человека [43]

Fig. 4. Three representative Korean *cis*-AB family cases illustrating *cis*-AB inheritance of the ABO blood group depending on the mother's genotype (O/O; Family 1, A/O; Family 2, and B/O; Family 3). The ABO phenotype and genotype of each person are shown [43]

В 1945 г. R.R.A. Coombs, A.E. Mourant, R.R. Race предложили антиглобулиновый тест, который до сих пор не утратил своей значимости и остается наилучшим методом индивидуального подбора донорских эритроцитов [44]. Реактив получают путем инъекции глобулина человека животным, которые продуцируют поликлональные антитела, специфичные к иммуноглобулинам человека и факторам системы комплемента человека. Можно использовать более специфические реагенты Кумбса или моноклональные антитела [38]. Суть данного метода заключается в том, что антиглобулиновая сыворотка, содержащая антитела к иммуноглобулинам человека, при реакции с эритроцитами, сенсibilизированными неполными антителами, приводит к их агглютинации. В зависимости от того, фиксированы ли антитела на поверхности эритроцитов или находятся в свободном состоянии в плазме крови, применяется прямая или непрямая проба Кумбса [8].

До расшифровки структуры молекулы ДНК специфичность антител объясняли так: антиген выступает в роли матрицы и на его поверхности синтезируются антитела – аминокислоты сшиваются в цепочку, комплементарную конформации (расположению атомов в молекуле) антигена. В 1948 г. шведская исследовательница А.Е. Fagraeus-Wallbom (1913–1997) нашла источник антител – активированные В-лимфоциты, плазматические клетки. А в 1949 г. австралийский вирусолог F.M. Burnet (1899–1985) совместно с F. Fenner (1914–2010) опубликовали монографию «Продукция антител», где впервые выдвинули гипотезу непрямого матрицы: они предположили, что антигены способны изменять структуру РНК в антиген-продуцирующих клетках, что запускает синтез специфических антител.

Следующий этап в исследовании антител – это теория естественного отбора, которую в 1955 г. предложил датский иммунолог N.K. Jerne (1911–1994). Согласно ей, в организме синтезируется полный набор антител, которые связываются с антигенами и доставляют их клеткам – продуцентам антител, а те уже вырабатывают высокоспецифичные антитела. И наконец, F.M. Burnet в 1957 г. создал клонально-селективную теорию: попадая в организм, антиген распознается специфическим рецептором на поверхности антитело-продуцирующей клетки, которая начинает активно делиться, образуя клон из фактически одинаковых клеток, вырабатывающих антитела, сходные по структуре с рецептором на поверхности клетки – родоначальницы клона. В основе механизма – постоянный отбор «успешных» клонов, что повышает специфичность антител. Одним из подтверждений теории стали разработанные в конце 60-х – начале 70-х гг. XX в. лабораторные методы клонирования клеток *in vitro*. Для этого понадобилось создать питательные среды, материалы для лабораторной посуды и термостаты-инкубаторы, позволившие имитировать условия внутренней среды организма для сохранения жизнеспособности клеток млекопитающих. В течение 10–12 лет удавалось клонировать только опухолевые клетки, поскольку их собственным свойством является способность неограниченно (в благоприятных для них внешних условиях) делиться митозом.

G.J.F. Köhler (1946–1995), C. Milstein (1927–2002) в 1974–1975 гг. применили метод получения гибридных соматических клеток из лимфоидной опухоли (миеломы) и нормального лимфоцита, который использовали цитогенетики для изучения локализации генов, контролирующих тот или иной признак. Неограниченно делящиеся гибридные клетки «позволяют» себя клонировать. На основании данной технологии были получены в 1982 г. A.D. Farr моноклональные антитела (МКА) для применения



Таблица 4
Хронология основных событий в изучении системы групп крови ABO
Table 4
Chronology of major events in the study of the ABO blood group system

Дата, авторы	Суть события
1901. K. Landsteiner	Открытие 3 антигенов групп крови системы ABO, названные A, B, C, что стало началом иммуногематологии. Присуждена Нобелевская премия (1930)
1902. A. Decastello, A. Sturli	Открытие IV группы крови системы ABO
1907. R. Ottenberg	Изготовление стандартных гемагглютинирующих сывороток. Открытие правила Оттенберга для применения совместимой ингруппной крови
1907. L. Hektoen	Предложена перекрестная реакция между кровью донора и реципиента с целью исключения несовместимости (проба на индивидуальную совместимость)
1907. J. Jansky	Классификация групп крови системы ABO: I, II, III, IV
1907. W.L. Moss	Классификация групп крови системы ABO: IV, III, II, I
1907. L. Hirszfelf	Защита докторской диссертации «Об агглютинации крови»
1908. G.H. Hardy, W. Weinberg	Сформулирован закон распределения генетических параметров в панмиктических популяциях
1910–1911. L. Hirzfelf	Открытие закономерности наследования групп крови
1910–1911. F. von Dungern, L. Hirszfelf	Предложено буквенное обозначение групп крови: A, B, AB, O (нем.: ohne A und B) и дополнительно наименование антител греческими буквами: $\alpha\alpha$, $\beta\beta$, $\alpha\beta$
1932. F. Schiff, H. Sasaki	Установлена генетическая обусловленность выделительства и невыделительства
1945. R.R.A. Coombs, A.E. Mourant, R.R. Race	Предложен антиглобулиновый тест
1930-е. L. Hirszfelf; W.C. Boyd, L. Boyd	Открыт точный биологический маркер классификации этносов на основе антигенов системы ABO, заложивший основу популяционной иммуногенетики
1948. K. Renkonen, W.C. Boyd et J.M. Reguera-Iglesias's	Установлена связь агглютинации эритроцитов крови человека фитогемагглютинами (лектинами) с групповой принадлежностью системе ABO
Середина XX в.	Открыта ферментативная природа образования антигенов системы ABO на основе субстанции H
1982. A.D. Farr	Предложены моноклональные реагенты для определения групп крови
1989. Y. Lapierre	Предложена гелевая технология, использующая комбинацию методов агглютинации и гель-фильтрации
1991	Предложена технология определения группы крови человека растворами моноклональных антител в рамках акустооптического метода
2000. P. Rozman, T. Dovc, C. Gassner	Идентифицированы и секвенированы гены системы ABO

в иммуногематологии [47], которые сегодня используются в следующих методах: агглютинации на плоскости; агглютинации в пробирках; агглютинации в микропланшетах (объективная регистрация результатов, возможность автоматизации). В настоящее время в практику клинических лабораторий медицинских стационаров и центров крови вместо ранее использовавшихся стандартных гемагглютинирующих сывороток, изготавливаемых из плазмы крови доноров, внедряются растворы МКА. Использование МКА радикально изменило точность и стоимость типирования крови, а также сделало данную процедуру независимой от наличия реагентов, получаемых из крови доноров [14, 52].

Гелевая технология, предложенная Y. Lapierre в 1989 г., основана на агглютинации эритроцитов в агаровом геле «Сефадекс», помещенных в микропробирки, и внедрена с целью стандартизации реакций гемагглютинации с получением достоверных результатов. Гелевая технология использует комбинацию методов агглютинации и гель-фильтрации [6, 7, 16].

В 1991 г. была предложена новая технология определения группы крови человека растворами моноклональных антител в рамках акустооптического метода. Это позволяет увеличить количество эритроцитарной массы в исследуемой пробе и получить более крупные агглютинаты, более сильную их седиментацию, что обеспечивает высокую надежность типирования крови [2].

Подытоживая проведенный нами литературный обзор основных событий в изучении системы ABO, мы представляем их хронологию в табл. 4.

Революционными событиями в иммуногематологии в конце XX – начале XXI в. стали внедрение в иммуногематологические исследования гелевой технологии и разработка молекулярно-биологических методов.

■ ВЫВОДЫ

1. Впервые система ABO эритроцитов человека на основании индивидуальных (групповых) различий крови была описана К. Landsteiner в 1901 г. Этому событию предшествовали исследования европейских бактериологов в конце XIX в., передавшие новому научному направлению – изосерологии ряд своих специфических терминов.
2. Предложенные в 1907 г. R. Ottenberg изогемагглютинирующие сыворотки позволили внедрить в клиническую практику переливание пациентам совместимых с донорами групп крови по системе ABO.
3. Открытие системы ABO стало существенным стимулом в развитии трансфузиологии, акушерской иммуногематологии, трансплантологии, судебной медицины, генетики, антропологии.
4. Революционными событиями в иммуногематологии в конце XX – начале XXI в. стали внедрение в иммуногематологические исследования гелевой технологии и разработка молекулярно-биологических методов.

■ ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Azimov A., Bojd U. *Races and peoples. Gene, mutation, and human evolution*. Moscow: Centrpoligraf; 2003. 205 p. (in Russian)
2. Alipov A.N., Vaninskij V.Z., Denisov L.B., Donskov S.I., Dubrovskij V.A., Zav'yalov E.N., Knyaz'kov N.N. Method for determining the agglutination reaction. Patent No 1683760, priority 04.06.1987. Publ.: pODByul. No 38 of 30.10.1991. 58–7578. (in Russian)
3. Antonyuk V.A. The role of lectins as biologically active substances in pharmaceutical preparations. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2014;1:14–20. (in Russian)
4. Blinov P.I., Solov'eva T.G. *Basic data on group differentiation in the human body. A guide to the use of blood and blood substitutes*. A.N. Filatova, ed. L.: Medicina; 1973. P. 23. (in Russian)
5. Bronnikova M.A., Svirskij M.S., Stegnova T.V. *Diagnosis of the group affiliation of human secretions in paradoxical secretion*. Forensic medical examination. M.: Medicina; 1984;(3):40–42. (in Russian)
6. Bromilov I.M. Gel technology in blood group serology. *Bulletin of the Russian Blood Service*. 1998;(1):23–24. (in Russian)
7. Volkova O.Y. *Application of gel technology "Skangel" for immunohematological studies of blood donors and recipients of hemocomponents*. Methodological recommendations. Saint Petersburg; 2008. 65 p. (in Russian)
8. Gol'dinberg B.M., Dikaya T.V. Historical aspects of the discovery and study of RhD antigen polymorphism using serological and molecular-genetic methods. *Hematology. Transfusion medicine. Eastern Europe*. 2024;10(4):515–528. doi: 10.34883/PI.202410.4.005. (in Russian)
9. Gol'dinberg B.M. *Clinical aspects of isoserology in obstetrics and neonatology*. Practical guide. Law and economics. 2012. 224 p. (in Russian)



10. Gol'dinberg B.M., Polyko V.L., Mihnienok O.A. Features of the distribution and transfusion significance of erythrocyte blood groups according to the ABO, Rh, and Kell systems in the population of the Baranovichsky District of Belarus. *Hematology. Transfusiology. Eastern Europe*. 2024;(4):483–496. doi: 10.34883/PL.202410.1.006. (in Russian)
11. Gol'dinberg B.M. Modern approaches to the periodization of the formation and development of transfusion medicine. *Issues of organization and informatization of healthcare*. 2025;123(2):102–106. Human blood group systems and post-transfusion complications. M.A. Umnovoj, ed. M.: Medicine; 1989. 160 p. (in Russian)
12. Gol'dinberg B.M., Antuh E.I., Kolomic E.A. Phenotypic distribution of blood groups according to the ABO system in the population of the Mogilev region. *Bulletin of the Russian Blood Service*. 2007;(4):14–15. (in Russian)
13. Donskov S.I. Erythrocyte antigens. Reference guide on blood transfusion and blood substitutes. M.: Medicina; 1982. 114 p. (in Russian)
14. Dubrovskij V.A., Medvedeva M.F. The auctoscopic method for determining the human blood group: a comparison of the use of anti-A and anti-V monoclonal antibodies and standard hemagglutinating sera. *Saratov Scientific and Medical Journal*. 2017;13(1):22–28. (in Russian)
15. Dutkevich I.G. On the history of the discovery of blood groups. *Transfusion medicine*. 2002;3(1):49–53. (in Russian)
16. Zhiburt E.B. *Transfusiology*. SPB.: Piter; 2002. 345 p. (in Russian)
17. Ilomets T. The Century of the Discovery of Lectins at the University of Tartu. In: Study and Application of Lectins. Vol. 1: General Issues. Chemistry and Biochemistry of Lectins. *Scientific Notes of the University of Tartu*. 1989;869:3–18. (in Russian)
18. Gl. Kozinca, V.A. Makarova, eds. *Examination of the blood system in clinical practice*. M.: Triada-H; 1997. 487 p. (in Russian)
19. Kolychev N.M., Gosmanov R.G. Veterinary microbiology and mycology. SPb.: Lan'; 2014. 624 p. (in Russian)
20. Kosyakov P.N. *Human isoantigens and isoantibodies in normal conditions and in pathology*. M.: Medicina; 1974. 360 p. (in Russian)
21. Mamedov M.K. Immunochemistry: a century-long journey from the agglutination reaction to ligand-based immunoassay. *Biomedicine*. 2007;3:37–43. (in Russian)
22. Marfina O.V. History of Anthropological Research in Belarus. Nat. Acad. of Sciences of Belarus, Inst. of History. Minsk: Belarussian science; 2015. 405 p. (in Russian)
23. Mikulich A.I. *Genogeography of the rural population of Belarus*. Minsk: science and technology; 1989. 182 p.
24. Mikulich A.I. Dynamics of genogeographic changes in the rural population of the Byelorussian SSR. *Vest. AN BSSR. Ser. Biol. Sci.* 1986;6:77–80. (in Russian)
25. Mikulich A.I. *Our Genetic Memory: Modern Aspects of Anthropogenetics*. Minsk: Nauka i tekhnika; 1987. 72 p. (in Russian)
26. Mineeva N.V. *Red blood cell antigens and methods for their detection. A guide to transfusion medicine*. E.P. Svedencova, ed. Kirov; 1999. P. 58. (in Russian)
27. Mineeva N.V. Blood groups. Fundamentals of immunohematology. Sankt-Peterburg: Gangut; 2020. 358 p. (in Russian)
28. Cirkin V.I., Anisimov A.Yu., Dmitrieva S.L., et al. Perspectives for studying erythrocyte agglutination induced by lectins for the diagnosis of preterm labor. *Scientific Review. Medical Sciences*. 2017;1:83–104.
29. Available at: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=963> (accessed: 07.02.2026). (in Russian)
30. Golovkina L.L., Kalandarov P.C., Pshenichnikova O.S., et al. Polymorphism of AV0*0 alleles and its clinical significance. *Oncohematology*. 2021;16(4):83–9. doi: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-83-89. (in Russian)
31. Potapov M.I. Haemagglutinating properties (phytoagglutinogens) of extracts from legume seeds (Report 1). *Forensic medical examination*. 1961;(3):20–26. (in Russian)
32. Potapov M.I. The study of plant (antitoxin) lectins and their practical application in forensic medicine. (PhD These). M.; 1970. 28 p. (in Russian)
33. Potapov M.I. Determination of A1 and A2 antigens of erythrocytes using phytohemagglutinins. *Forensic medical examination*. 2004;(1):16–19. (in Russian)
34. Prokop O., Gyolér V. Human blood groups. M.: Medicina; 1991. 512 p. (in Russian)
35. Race and genetics. Available at: https://translated.turbopages.org/proxy_u/en-ru.ru.6456a021-66aa5847-9e5e8765-74722d776562/https/familypedia.fandom.com/wiki/Race_and_genetics (accessed 31.07.2024). (in Russian)
36. Dikaya T.V., Gol'dinberg B.M., Avtuhova T.E., et al. Blood group distribution by the ABO, Rh, and Kell systems and its significance in providing transfusion medicine. In: RNPC TMB: Rep. sci.-pract. conf. - practice. conf. with international participation. *Biotechnology in transfusion medicine: from production to the patient: collection of scientific papers*. Rasyuk E.D., Pasyukov V.V., eds. Minsk: RNPC TMB; 2025. 52 p. P. 19. (in Russian)
37. *The prevalence of blood types*. Available at: <https://www.bolshoyvopros.ru/questions/916717-kakaja-gruppa-krovi-samaja-rasprostranjonnaja-a-kakaja-naibolee-redkaja.html> (accessed 10.11.2025). (in Russian)
38. Petrovskij B.V., Isakov YU.F., Persianinov L.S., et al. A Guide to General and Clinical Transfusiology. B.V. Petrovskogo, ed. Moscow: Medicina; 1979. 463 p. (in Russian)
39. Slanova A. Human blood type. *Scientific leader*. 2022;29(74). Available at: <https://scilead.ru/article/2768-gruppa-krovi-cheloveka>. (in Russian)
40. Tumanov A.K., Tomilin V.V. *Hereditary polymorphism of isoantigens and blood enzymes in normal conditions and in pathology*. M.: Medicina; 1969. 436 p. (in Russian)
41. SHabalin V.N., Serova L.D. *Clinical immunohematology*. L.: Medicina; 1988. 310 p. (in Russian)
42. Blumenfeld O.O., Patnaik S.K. Allelic genes of blood group antigens: a source of human mutations and cSNPs documented in the Blood Group Antigen Gene Mutation Database. *Hum. Mutat*. 2004;23:8–16. doi: 10.1002/humu.10296
43. Science W.C., Boyd E. Specific Precipitating Activity of Plant Agglutinins (Lectins). *Shapleigh*. 1954;9(12):1194–8. doi: 10.1126/science.Cis-AB, the Blood Group of Many Faces, Is a Conundrum to the Novice Eye. / S Chun, S Choi, H Yu[et al.]. *Ann. Lab. Med*. 2019;39(2):115–120. doi: 10.3343/alm.2019.39.2.115
44. Coombs R.R.A., Mourant A.E., Race R.R. A new test for the detection of weak and 'incomplete' Rh agglutinins. *Brit J Exp Pathol*. 1945; 26:255–266.
45. Decastello A., Sturli A. Ueber Vererbung gruppenspezifischer Strukturen des Blutes. *Immun Forsch Exper Ther*. 1910;6:284–292. *Mlinch. med. Wychrtr*. 1902;(26):1090–1095.
46. Ogasawara M., Bannai N., et al. Saitou Extensive polymorphism of ABO blood group gene: three major lineages of the alleles for the common ABO phenotypes. *Human Genetics*. 1996;97(6):777–783. doi: 10.1007/BF02346189
47. Farr A.D. The monoclonals are ciming. *Med. Lab. Sci*. 1982;29:107–108.
48. Van Damme E.J.M., Peumans W.J., Pusztai A., et al. *Handbook of Plant Lectins: Properties and Biomedical Applications*. John Wiley & Sons Ltd., Chichester, UK. 1998.
49. Hirschfeld L., Hirschfeld H. Serological Differences Between the Blood of Different Races. *The Lancet*. 1919;194(5016):675–679. doi: 10.1016/s0140-6736(01)48686-7365
50. Landsteiner K. Ueber Agglutinationserscheinungen normalen menschlichen Blutes. *Wiener klin.Wschrft*. 1901;Jg. XIV(46):1132–1134.

51. Khan F., Khan R.H. Sherwani, et al. Lectins as markers for blood grouping. *Med. Sci. Monit.* 200;8(12):293–300.
52. Marks L. Monoclonal antibodies and the transformation of blood typing. *mAbs.* 2014;6(6):1362–1367.
53. Cai X., Jin S., Liu X., et al. Molecular genetic analysis of ABO blood group variations reveals 29 novel ABO subgroup alleles. *Transfusion.* 2013;53:2910–2916. doi: 10.1111/trf.12168
54. Pryme I.F., Aarra T.M Exhaustive Overview of Dietary Plant Lectins: Prospective Importance in the Mediterranean Diet. *Am J Biomed Sci & Res.* 2021;13(4):339–59. doi: 10.34297/AJBSR.2021.13.001883
55. Rozman P., Dovc T., Gassner C. Differentiation of autologous ABO, RHD, RHCE, KEL, Jk and FY blood group genotypes by analysis of peripheral blood samples of patients who have recently received multiple transfusions. *Transfusion.* 2000;40:936–42.
56. Schmidt P., Okroi M. Also sprach Landsteiner – Blood Group "O" or Blood Group "NULL". *Transfusion Medicine and Hemotherapy.* 2001;28(4): 206–8. doi: 10.1159/000050239
57. Strosberg A.D., Rüdiger H. Purification and characterization of a mannose/glucose-specific lectin from *Vicia cracca*. *Eur J Biochem.* 1982;122(1):105–110.
58. Jin S., Cai X., Liu X., et al. Study on cis-AB and B (A) subgroups in Shanghai blood donors, China. *Chin J Blood Transfus.* 2013;26:1198–201.
59. Seltsam A., Hallensleben M., Kollmann A., et al. The nature of diversity and diversification at the ABO locus. *Blood.* 2003;102(8):3035–42. doi: 10.1182/blood-2003-03-0955
60. Cho D., Kim S.H., Jeon M.J., et al. The serological and genetic basis of the cis-AB blood group in Korea. *Vox Sang.* 2004;87:41–3.
61. Watkins W.M. The ABO Blood Group System: A Historical Review. *Transfusion Medicine.* 2001;11(4):243–265. doi: 10.1046/j.1365-3148.2001.00321.x. ISSN 09