



ISSN 1814-8069

18+

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**ВЕСТНИК  
ГЕМАТОЛОГИИ**

THE BULLETIN OF HEMATOLOGY

Том XXI №1 2025



## РАЗНООБРАЗИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ДЛЯ ПОТОКОВ РАЗЛИЧНОГО ОБЪЁМА

Современные технологии для полноценного иммунофенотипирования клеток методом проточной цитометрии различного биоматериала для онкогематологических и иммунологических задач.

Отображение до 500 000 событий на диаграммах для идентификации малых популяций.

Возможность ПО CYTEXPERT собирать и сохранять до 25 млн событий в одном файле.

# КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОЧНЫЙ ЦИТОМЕТР

## DxFLEX

- Конфигурации: от 1 до 3 лазеров, от 4 до 13 цветов
- Высокая чувствительность
- Минимальный расход образца
- Компактность
- Возможность комплектации автоматическим загрузчиком: карусельным или планшетным

## РЕАГЕНТЫ

для ПРОТОЧНОЙ ЦИТОМЕТРИИ

- Иммунологические и онкогематологические исследования
- Выявление стволовых клеток
- Исследования функциональной активности клеток
- Антитела и сопутствующие реагенты для выявления поверхностных и внутриклеточных антигенов
- Инновационные сухие коктейли антител - многоцветные решения под запрос заказчика

[lab-diag.com](http://lab-diag.com)



ООО «ЛабТэкДиагностика»  
Официальный дистрибьютор  
компании Beckman Coulter Int.S.A.

195197, г. Санкт-Петербург, а/я 50

тел.: +7 (812) 313 02 03

[info@lab-diag.com](mailto:info@lab-diag.com)

**Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Российский научно-исследовательский институт  
гематологии и трансфузиологии  
Федерального медико-биологического агентства»**

**ВЕСТНИК ГЕМАТОЛОГИИ  
THE BULLETIN OF HEMATOLOGY**

**Том XXI    № 1    2025**

Ежеквартальный научно-практический журнал  
Основан в сентябре 2004 года

**Главный редактор**  
Заслуженный деятель науки РФ  
Доктор медицинских наук  
профессор  
*С.С. Бессмельцев*

Санкт-Петербург  
2025

## **Редакционная коллегия:**

*С. С. Бессмельцев* (главный редактор), заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕ, Санкт-Петербург;

*А. Н. Богданов*, доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург;

*Л. Н. Бубнова*, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург;

*Т. В. Глазанова* (ответственный секретарь), доктор медицинских наук, Санкт-Петербург;

*С. В. Грицаев*, доктор медицинских наук, Санкт-Петербург;

*И. Л. Давыдкин*, доктор медицинских наук, профессор, г. Самара;

*Н. М. Калинина*, доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург;

*И. С. Мартынкевич*, доктор биологических наук, Санкт-Петербург;

*Р. М. Рамазанова*, доктор медицинских наук, профессор, г. Алматы (Республика Казахстан);

*Н. А. Романенко*, доктор медицинских наук, Санкт-Петербург;

*О. А. Рукавицын*, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва;

*Н. Н. Силина*, кандидат медицинских наук, Санкт-Петербург.

## **Редакционный совет:**

*К. Т. Бобоев*, доктор медицинских наук, профессор, г. Ташкент (Республика Узбекистан)

*В. И. Мазуров*, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Санкт-Петербург;

*И. В. Поддубная*, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, г. Москва;

*Т. И. Поспелова*, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, г. Новосибирск;

*А. Г. Румянцев*, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, г. Москва;

*Е. Н. Паровичникова*, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный работник здравоохранения РФ.

Зав. редакцией — кандидат медицинских наук А. А. Жернякова,

тел. +7 921 343-01-05, почта: [nasta2045@yandex.ru](mailto:nasta2045@yandex.ru)

Ответственный секретарь — доктор медицинских наук

Т. В. Глазанова, тел.: (812) 309-79-81 (доб. 303), почта: [tatyana-glazanova@yandex.ru](mailto:tatyana-glazanova@yandex.ru)

Импакт-фактор РИНЦ: 2-х летний 0,379; 5-летний 0,486

## **Адрес редакции:**

191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16

E-mail: [bloodscience@mail.ru](mailto:bloodscience@mail.ru)

Сайт: [www.bloodscience.ru](http://www.bloodscience.ru)

За содержание рекламных объявлений редакция ответственности не несет.

При перепечатке материалов ссылка на журнал «Вестник гематологии» обязательна.

Мнение членов редакционной коллегии не всегда совпадает с мнением авторов статей.

---

Обложка и художественное оформление *М. В. Келер*

Компьютерная верстка *М. В. Келер*

Журнал зарегистрирован Северо-Западным окружным межрегиональным территориальным управлением по Санкт-Петербургу и Ленинградской области Министерства Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средствам массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации ПИ № 2-7271 от 28 мая 2004 г.

Подписано в печать 18.02.2025 г. Дата выхода 18.02.2025 г. Формат бумаги 60 × 90 1/8.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Тираж 100 экз. Заказ 98.

Издательство РосНИИГТ, 193024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16.

Отпечатано в ООО «Комильфо», Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 23.

18 +

# СОДЕРЖАНИЕ

## ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**Кобильанская В.А., Силина Н.Н., Бессмельцев С.С.**

ОЦЕНКА ГИПЕРКОАГУЛЯЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА  
ПРИ НАЛИЧИИ АНТИТЕЛ К ПРОТРОМБИНУ У ПАЦИЕНТОВ  
С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА .....4

**Гришина Г.В., Ласточкина Д.В., Бессмельцев С.С.**

ПРОБЛЕМА ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТА У ДОНОРОВ ТРОМБОЦИТОВ .....9

**Игнатъева Е. В., Казаков С. П., Рукавицын О. А.**

ИЗМЕНЕНИЯ В КЛЕТОЧНОМ ЗВЕНЕ ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ  
С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19.....17

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Рукавицын О.А., Абу-Хадир М.Р.**

СИСТЕМНЫЙ АА-АМИЛОИДОЗ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ  
И ЛЕЧЕНИЯ, ВЛИЯНИЕ НА ТЕЧЕНИЕ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ .....21

**Матвиенко О.Ю., Головина О.Г.**

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ КОАГУЛОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ  
ИНФЕКЦИЕЙ, ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ  
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....29

## ГЕМАТОЛОГИЯ: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА

**Глазанова Т.В., Шилова Е.Р., Кузьмич Е.В., Павлова И.Е.**

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ДОСТИЖЕНИЯ  
НА СЛУЖБЕ СОВРЕМЕННОЙ ГЕМАТОЛОГИИ.....36

# CONTENTS

## ORIGINAL ARTICLES

**Kobilyanskaya V.A., Silina N.N., Bessmeltsev S.S.**

EVALUATION OF HYPERCOAGULABLE CHANGES IN THE HEMOSTASIS SYSTEM IN THE PRESENCE OF  
ANTIBODIES TO PROTHROMBIN IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION .....4

**Grishina G.V., Lastochkina D.V., Bessmeltsev S.S.**

THE PROBLEM OF IRON DEFICIENCY IN PLATELET DONORS .....9

**Ignateva, E.V. Kazakov S.P., Rukavitsyn O.A.**

VARIATIONS IN THE CELLULAR LINK OF IMMUNITY IN PATIENTS WITH DISEASES  
OF THE BLOOD SYSTEM AFTER COVID-19 .....17

## LITERATURE REVIEW

**Rukavitsyn O.A. , Abu-Khadir M.R.**

SYSTEMIC AA-AMYLOIDOSIS: MODERN ASPECTS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT, INFLUENCE ON THE  
COURSE OF ONCOHEMATOLOGICAL DISEASES .....21

**Matvienko O.U., Golovina O. G.**

CLINICAL MANIFESTATIONS OF COAGULOPATHY IN PATIENTS WITH NEW CORONAVIRUS INFECTION,  
APPROACHES TO PREVENTION AND TREATMENT (LITERATURE REVIEW) .....29

## HEMATOLOGY: YESTERDAY, TODAY, TOMORROW

**Glazanova T.V., Shilova E.R., Kuzmich E.V., Pavlova I.E.**

IMMUNOLOGICAL ADVANCES AT THE SERVICE OF MODERN HEMATOLOGY .....36

Кобильанская В.А.<sup>1</sup>, Силина Н.Н.<sup>1</sup>, Бессмельцев С.С.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства».

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

## ОЦЕНКА ГИПЕРКОАГУЛЯЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ НАЛИЧИИ АНТИТЕЛ К ПРОТРОМБИНУ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

**Резюме.** Сердечно-сосудистые заболевания были и остаются основной причиной высокой смертности во многих странах, в том числе и в России. На сегодняшний день ишемическая болезнь сердца является главной причиной инвалидизации и смертности населения всех развитых стран, что заставляет искать новые возможности прогнозирования, оценки риска, диагностики, профилактики и лечения. Наиболее значимое и опасное проявление ишемической болезни сердца – острый коронарный синдром, одной из форм которого является острый инфаркт миокарда (ОИМ). Непосредственной причиной резкого нарушения кровотока приводящей к развитию ОИМ, чаще всего является тромбоз или длительный

спазм крупной коронарной артерии, возникающий в области атеросклеротической бляшки, и резкое повышение потребности миокарда в кислороде при физическом напряжении, гипертоническом кризе, эмоциональном стрессе и воспалительном процессе, который при атеросклерозе является следствием ответной реакции эндотелия на повреждающее действие атерогенных факторов. В частности, к таким факторам относятся и антифосфолипидные антитела (аФА), важнейшую роль среди которых играют аФА к гликопротеину  $\beta_2$ GPI, а также к протромбину.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, острый инфаркт миокарда, антифосфолипидные антитела.

*Kobilyanskaya V.A.<sup>1</sup>, Silina N.N.<sup>1</sup>, Bessmeltsev S.S.<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Institution "Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency".

<sup>2</sup>Federal State Budgetary Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation

## EVALUATION OF HYPERCOAGULABLE CHANGES IN THE HEMOSTASIS SYSTEM IN THE PRESENCE OF ANTIBODIES TO PROTHROMBIN IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

**Abstract.** Cardiovascular diseases have been and remain the main cause of high mortality in many countries, including Russia. Today, ischemic heart disease is the main cause of disability and mortality in all developed countries, which forces us to look for new opportunities for forecasting, risk assessment, diagnosis, prevention and treatment. The most significant and dangerous manifestation of ischemic heart disease is acute coronary syndrome, one of the forms of which is acute myocardial infarction (AMI). The immediate cause of a sharp disturbance of blood flow leading to the development of AMI is most often thrombosis or

prolonged spasm of a large coronary artery, occurring in the area of an atherosclerotic plaque and a sharp increase in the myocardial oxygen demand during physical exertion, hypertensive crisis, emotional stress and the inflammatory process, which in atherosclerosis is a consequence of the endothelium's response to the damaging effect of atherogenic factors. In particular, such factors include antiphospholipid antibodies (aPL), the most important role among which is played by aPL to the glycoprotein  $\beta_2$ GPI, as well as to prothrombin.

**Keywords:** cardiovascular diseases, acute myocardial infarction, antiphospholipid antibodies.

**Введение.** Наиболее значимое и опасное проявление сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – острый коронарный синдром, одной из форм которого является острый инфаркт миокарда (ОИМ). Непосредственной причиной резкого нарушения кровотока приводящей к развитию ОИМ, чаще всего является тромбоз или длительный спазм круп-

ной коронарной артерии, возникающий в области атеросклеротической бляшки и резкое повышение потребности миокарда в кислороде при физическом напряжении, гипертоническом кризе, эмоциональном стрессе и воспалительном процессе [1, 2], который при атеросклерозе является следствием ответной реакции эндотелия на повреждающее

действие атерогенных факторов. В частности, к таким факторам относятся и антифосфолипидные антитела (аФА) [3-5]. Как известно, антифосфолипидный синдром (АФС) относится к приобретенной тромбофилии, являясь одной из причин сердечно-сосудистых заболеваний [1, 7-9, 13]. Доказано, что ключевая роль аФА заключается в активации различных клеток крови и иммунной системы, а также системы комплемента с прокоагулянтными и провоспалительными изменениями [4, 6, 10, 25, 27]. При АФС обычно неактивный эндотелий активируется, теряя свои антитромботические свойства и приобретая провоспалительный фенотип [11, 14, 15, 24]. Этот переход способствует взаимодействию между лейкоцитами и эндотелиальными клетками, что приводит к экстравазации лейкоцитов и воспалению сосудов. Нарушение взаимодействия ключевых молекул, участвующих во взаимодействии лейкоцитов и эндотелия, может снизить риск развития тромбоза, опосредованный антифосфолипидными антителами, что подчёркивает важность дисфункции эндотелия в патофизиологии АФС. Кроме того, дисфункция эндотелия при АФС не ограничивается тромбозом и способствует патогенезу других клинических проявлений, таких как сосудистое воспаление, атеросклероз и дисфункции органа [7, 14, 15]. Важнейшую роль играют антитела к бета2-гликопротеину-I ( $\alpha/\beta_2$ GPI), антитела к кардиолипину (aCL) и волчаночный антикоагулянт (ВА), согласно международным рекомендациям, относящиеся к «критериальным» аФА [1, 2, 17, 20, 23]. Однако существует группа пациентов с классическими проявлениями АФС, у которых результаты тестов на наличие аФА по рекомендуемым критериям отрицательны, но повышен титр так называемых «некритериальных» антител. Включение их в качестве лабораторного критерия АФС было признано необоснованным из-за плохой стандартизации тестов и при отсутствии больших популяционных исследований на наличие тромботических эпизодов при их повышенном титре. В число таких «некритериальных» антител входят и антитела к протромбину ( $\alpha$ /PT) [8, 12, 14, 15, 26]. Однако, в последнее время накапливаются доказательства того, что эти антитела имеют клиническое значение при диагностике острого коронарного синдрома. Так, например, Katrien и соавторы обнаружили более частый ОИМ у пациентов с положительным результатом теста на aPT по сравнению с пациентами без такового [3-5, 15, 17, 21]. Кроме того, результаты 15-летнего исследования подтвердили, что повышенный титр антител к PT является одним из необходимых прогностических факторов развития ОИМ [9, 10, 13, 14]. Pengo и соавторы сообщили, что aPT является независимым фактором риска венозной тромбоэмболии, и высокий уровень  $\alpha$ /PT в 2,5 раза повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний [28, 29]. В дальнейшем, тестирование на антитела

к PT было предложено в качестве дополнительного инструмента, который следует учитывать при обследовании пациента с подозрением на АФС, как часть стратегий оценки риска острого инфаркта миокарда. Это подтверждается и недавним исследованием Nazir и его коллег, которое продемонстрировало, что поиск антител к PT наряду с антителами к  $\beta_2$ GPI у пациентов может быть полезен для оценки состояния пациентов с риском острого инфаркта миокарда [26, 29].

**Цель.** Оценить гиперкоагуляционные изменения системы гемостаза при наличии антител к протромбину у пациентов с острым инфарктом миокарда.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 43 пациента (28 мужчин и 15 женщин) в возрасте от 25 до 73 лет (средний возраст 55 лет), поступивших в клинику кардиологии больницы им. Петра Великого (г. Санкт-Петербург). Диагноз ОИМ устанавливался на основании клинических проявлений, данных электрокардиографии и определения уровня маркеров повреждения миокарда (МВ-фракция фермента креатинфосфокиназы – КФК-МВ, тропонин). Лабораторное исследование пациентов с ОИМ проводилось на 1-3 сутки от момента развития заболевания. Контрольную группу составили 40 клинически здоровых мужчин и женщин, сопоставимых по возрасту и полу. Материалом для исследования являлась венозная кровь. Определение общих параметров коагулограммы, таких как индекс активированного парциального тромбoplastинового времени (АПТВ), протромбиновый тест по Квику (ПТ), концентрация фибриногена, активность фактора VIII (ф.VIII), ристоцетин-кофакторная активность фактора Виллебранда (ф.В), а также активность антипротромбина (АТ), проводили на автоматических коагулометрах серии ACL (Instrumentation Laboratory, США) с использованием реактивов HemosIL (Instrumentation Laboratory, США) согласно рекомендациям производителя. Наличие ВА оценивали клоттинговыми методами по нормализованному отношению LA1/LA2 в 3-х ступенчатой процедуре – комплексе из скринингового, подтверждающего и корректирующего коагулологических тестов (screen-mix-confirm) на приборе ACL ELIT PRO. Для определения титра аФА к протромбину и  $\beta_2$ GPI использовались наборы для иммуноферментного анализа фирмы «ORGENTEC Diagnostica», Германия. Оценку полученных результатов и комплексный системный анализ данных проводили с использованием специализированных пакетов прикладных программ для медико-биологических исследований Microsoft Excel, Statistica 6,0. Использовались непараметрические методы (критерии Вилкоксона, Манна – Уитни, Вальда – Вольфовица). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для описания распределения полученных количественных данных использовались такие показатели, как среднее значение (M) и

стандартное отклонение (SD).

**Результаты.** Ни у одного обследованного пациента не были выявлены аФА волчаночного типа, вероятно, вследствие интенсивной антикоагулянтной терапии, как правило, низкомолекулярными гепаринами, которая играет ключевую роль в лечении пациентов в остром периоде инфаркта миокарда.

По наличию или отсутствию повышенного уровня антифосфолипидных антител были выделены 4 подгруппы (п/гр.): п/гр.1 и п/гр.1а – пациенты с нормальным уровнем и с повышенным уровнем аФА

к протромбину (а/протромбину); п/гр.2 и п/гр.2а – пациенты с нормальным уровнем и с повышенным уровнем аФА к гликопротеину  $\beta_2$ GPI (а/ $\beta_2$ GPI). По результатам исследования повышенный уровень к протромбину (>10 нг/мл) выявлен у 7 (16%) больных, антител к  $\beta_2$ GPI (>10 нг/мл) – у 6 (14%). Таким образом, подгруппы с а/протромбину и с а/ $\beta_2$ GPI были сопоставимы между собой (табл. 1). Параметры коагулограмм пациентов с ОИМ представлены в таблице 1.

Таблица 1

**Некоторые показатели системы гемостаза у больных с острым инфарктом миокарда, имеющих повышенный уровень антифосфолипидных антител к протромбину и  $\beta_2$ GPI (M±SD)**

Показатели	Норма	Пациенты с нормальным уровнем а/протромбину n=27 (п/гр. 1)	Пациенты с повышенным уровнем а/протромбину n =7 (п/гр. 1а)	Пациенты с нормальным уровнем а/ $\beta_2$ GPI n =27 (п/гр. 2)	Пациенты с нормальным уровнем а/ $\beta_2$ GPI n =6 (п/гр. 2а)
Индекс АПТВ	94,0 (91,9±95,7)	1,01 (0,86±1,12)	0,99 (0,85±1,04)	0,97 (0,83±1,1)	0,98 (0,87±1,05)
Протромбиновый тест по Квику (%)	94,0 (91,9±95,7)	98,0 (89,6±115,7)	92,0 (85,3±105,6)	97,0 (88,4±114,4)	94,1 (86,23±105,6)
Фг, г/л	2,9±0,6	3,1±0,41*	3,8±0,54*	3,9±0,96*	4,3±1,1*
Ф. VIII, %	119,0±30,5	98,5±36,1	101,7±40,1	120,3±80,6	179,8±96,5*, **
Ф.Виллебранда, %	99,7±21,9	179,3±79,4*	197,4±93,4*	180,2±64,7*	221,3±70,3*
АТ, %	100,0±10,0	99,2±15,7	104,2±16,3	103,6±12,8	107,7±17,5

**Примечание:** \* - достоверные значения по сравнению с контрольной группой (p < 0,05)

\*\* - достоверные значения между группами (p < 0,05).

Как видно из результатов, представленных в таблице 1, показатели АПТВ и протромбинового теста по Квику во всех подгруппах были в пределах нормальных колебаний, а концентрация фибриногена достоверно повышена относительно контроля (p < 0,05). Активность фактора Виллебранда у пациентов с ОИМ во всех подгруппах была статистически значимо повышена относительно нормальных значений (p < 0,05), что свидетельствует о выраженных гиперкоагуляционных изменениях. В подгруппе с повышенным уровнем а/ $\beta_2$ GPI этот показатель был выше, чем в подгруппе с а/протромбину (221,3±70,3 против 180,2±64,7), однако, значимых различий между подгруппами выявлено не было.

Активность фактора VIII была в пределах нормальных колебаний в подгруппах с нормальным и повышенным уровнем а/протромбину и в подгруппе с нормальным уровнем а/ $\beta_2$ GPI. В подгруппе с повышенным уровнем а/ $\beta_2$ GPI данный показатель был значимо повышен как относительно группы контроля 179,8±96,5 против 119,0±30,5 (p < 0,05), так

и относительно пациентов с повышением антител к протромбину 179,8±96,5 против 101,7±40,1.

Большое значение в обеспечении гемостатического баланса принадлежит состоянию системы естественных антикоагулянтов. Исследования системы гемостаза при ОИМ показали, что активность антитромбина снижается [30]. В нашем исследовании, как видно из данных таблицы 1, она была в пределах нормальных значений у всех больных, что также можно рассматривать как компенсаторный показатель системы гемостаза.

**Обсуждение.** Артериальный тромбоз при антифосфолипидном синдроме является довольно распространенным заболеванием и часто поражает коронарные или мозговые артерии, приводя к инфаркту миокарда или инсульту [16, 18, 26]. Гемостатические нарушения при АФС обусловлены прокоагулянтным действием антифосфолипидных антител (аФА), направленных против некоторых протеинов, способных с определенной аффинностью соединяться с отдельными мембранными фосфолипида-

ми и таким опосредованным путем вмешиваться во многие гемостатические реакции, протекающие на клеточных поверхностях эндотелия, моноцитов и тромбоцитов. Одним из наиболее выраженных патологических эффектов антифосфолипидных антител является влияние их на эндотелиальные клетки. Один из наиболее вероятных механизмов связи аФА с эндотелиоцитами опосредован бивалентными комплексами, включающими антитела к  $\beta_2$ GPI, которые усиливают высвобождение из эндотелиоцитов фактора Виллебранда, что, соответственно, увеличивает его активность в кровяном русле [2, 16, 27]. В проведенном нами исследовании активность ф. Виллебранда была достоверно выше контрольных значений, как в подгруппе с нормальным уровнем антител к  $\beta_2$ GPI, так и в подгруппе с нормальным уровнем антител к протромбину, что свидетельствует об уже имеющихся гиперкоагуляционных изменениях. Сравнение подгрупп между собой достоверных различий не показало, хотя наблюдалось значительное увеличение активности ф. Виллебранда в подгруппах с повышенным титром антител.  $\beta_2$ GPI-зависимое связывание аФА и эндотелиальных клеток приводит к активации эндотелия: гиперэкспрессии молекул адгезии (растворимых форм E-селектина, VCAM-1 – vascular cell adhesion molecules, ICAM-1 – intercellular cell adhesion molecule) и индукции высвобождения эндотелиальных прокоагулянтных микрочастиц [4, 7, 27]. Вышеперечисленные взаимодействия усиливают генерацию тромбина, повышая образование фибрина, что в коагулограмме проявляется повышением концентрации фибриногена и способствует развитию приобретенной резистентности к активированному протеину С. Активированный протеин С вместе со своим кофактором, протеином S, вызывает инактивацию факторов коагуляционного каскада – Va и VIIIa, и, таким образом, прерывает генерацию тромбина. Активация протеина С, протекающая на клеточных фосфолипидных мембранах, может быть ингибирована вследствие конкурентного действия связывающихся с этими же мембранами аФА. Воздействие аФА угнетает механизм активации и/или активности антикоагулянтной системы протеина С и происходит повышение уровня фактора VIII. Достоверное повышение активности фактора VIII отмечалось в подгруппе с а/ $\beta_2$ GPI и это повышение было достоверно относительно нормы и подгруппы с антителами к протромбину. Данные изменения, вероятно, можно объяснить более высокой аффин-

ностью ( $\approx$  в 7 раз) к отрицательно заряженным фосфолипидам антител к протромбину, которые на поверхности тромбоцитов конкурентно затрудняют связь протромбина с факторами протромбиназного комплекса, что может приводить к торможению свертывания крови [3, 4, 18, 19]. Последнее, кроме того, может быть обусловлено и развивающейся гипопротромбинемией вследствие ускоренного клиренса из циркуляции комплексов протромбина с антителами [9]. Антифосфолипидные антитела к протромбину и  $\beta_2$ GPI подавляют активность антипротромбина, ингибируя связывание с гепарином, необходимое для полной активации антипротромбина. В нашем исследовании активность антипротромбина оставалась в пределах нормальных колебаний во всех исследуемых подгруппах пациентов, что видимо, является компенсаторной функцией системы гемостаза [21, 22, 29].

**Заключение.** Таким образом, при остром инфаркте миокарда наряду с определением антифосфолипидных антител, таких как волчаночный антикоагулянт, антитела к  $\beta_2$ GPI, существует необходимость определения антипротромбиновых антител, которые, как показало наше исследование, оказывают существенное влияние на систему гемостаза и характеризуются гиперкоагуляционными изменениями.

Немногочисленность исследованной группы диктует необходимость дальнейших исследований в этом направлении, что позволит открывать новые возможности предупреждения развития опасных для жизни тромботических событий у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и будет способствовать снижению летальности и повышению качества их жизни.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликтов.

**Источники финансирования.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Вклад авторов.** Все авторы

**Концепция и дизайн:** Все авторы

**Сбор и обработка данных:** Кобилянская В.А.

**Предоставление материалов исследования:** Кобилянская В.А.

**Анализ и интерпретация данных:** Все авторы

**Подготовка рукописи:** Кобилянская В.А.

**Окончательное одобрение рукописи:** Бесмельцев С.С.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Atsumi T., Chigizola C., Fujieda Y., Maki I. Report of the Task Force of the 16th International Congress on Antiphospholipid Antibodies on Laboratory Diagnosis and Trends in Antiphospholipid Syndrome on the 16th International Congress on Antiphospholipid Antibodies // *Lupus*. – 2023. – Vol.32, N14. – P.1625-1636.
2. Barbhuiya M., Zuily S., Naden R., et al. The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome. Classification Criteria // *Arthritis & Rheumatology*. – 2023. – Vol.75, N10. – P.1687-1702.
3. Devries K.M.J. Laboratory testing for antiphospholipid antibodies not meeting criteria: antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies (aPS/PT) // *Methods in Molecular Biology 2023* – Vol. 2663 – P.315-327.

4. Perti M. Antiphospholipid syndrome // *Transl Res.* – 2020. – Vol.225. – P.70-81.
5. Mittal P., Quattrocchi G., Tohidi-Esfahani I. et al. Antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, and stroke // *H.Int J Stroke.* – 2023. – Vol.18, N 4. – P.383-391.
6. Salet D.M., Bekkering S., Middeldorp S., van den Hoogen L.L. Targeting thromboinflammation in antiphospholipid syndrome // *J Thromb Haemost.* – 2023. – Vol. 21. – P. 744-757.
7. Radin M., Foddai S.G., Checchi I. et al. Antibodies to phosphatidylserine/prothrombin: an update on their association with clinical manifestations of antiphospholipid syndrome // *Thromb Haemost.* – 2020. – Vol. 120, N 4. – P. 592-598.
8. Politarchou K., Varvaroussis D., Manolis A. S. Cardiovascular disease in antiphospholipid syndrome // *Curr Vasc Pharmacol.* – 2020. – Vol. – 18, N 6. – P. 538-548.
9. Nevras V., Milaras N., Katsioulis Ch. Acute coronary syndromes in antiphospholipid syndrome - above suspicion: a systematic review // *Curr Probl Cardiol.* – 2023. – Vol. 48, N 3. – P. 101503.
10. Lackner K.J., Muller-Calleja N. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: recent insights and emerging concepts // *Expert Rev Clin Immunol.* – 2019. – Vol.10. – P. 199-209.
11. Celia A.I., Galli M., Mancuso S. et al. Antiphospholipid syndrome: understanding molecular mechanisms and clinical manifestations // *J Clin Med.* – 2024. – Vol. – 13, N 14. – P. 376-386.
12. Jason S.K., Branch D.W., Ortel T. L Antiphospholipid syndrome: advances in diagnosis, pathogenesis and treatment // *BMJ.* – 2023; 380 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069717> (Published 27 February 2023)
13. Zuo Yu., Shi H., Li Ch., Knight J. S. Antiphospholipid syndrome: a clinical perspective // *Chin Med J (Engl).* – 2020. – 133, N 8. – P. 929-940.
14. Gaspar P., Sciascia S., Tektonidou M.G. Epidemiology of antiphospholipid syndrome: macro- and microvascular manifestations // *Rheumatology (Oxford).* – 2024. – Vol. 6. – P. 124-136.
15. Tektonidou M.G. Cardiovascular risk in antiphospholipid syndrome: Thromboinflammation and atherothrombosis. // *J Autoimmune.* – 2022. – Vol. 128. – P. 102813.
16. Capecchi M., Abbattista M., Ciavarella A. et al. Anticoagulant Therapy in Patients with Antiphospholipid Syndrome // *J. Clin. Med.* – 2022. – Vol. 11. – P.6984.
17. Roselli D, Bonifacio MA, Barbuti G, et al. Autoantibodies to antiphosphatidylserine, anti-prothrombin and anti-annexin V in antiphospholipid syndrome: a real study // *Diagnostica (Basel).* – 2023. – Vol. 27. – 13, N 15. – P. 2507.
18. Devreese K.M., de Groot Ph.G., de Laat B. et al. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis // *J Thromb Haemost.* – 2020. – Vol.18. – N11. – P. 2828-2839.
19. Peterson L., Willis R., Harris N., et al. Antibodies to the phosphatidylserine/prothrombin complex in antiphospholipid syndrome: analytical and clinical perspectives // *Adv Clin Chem.* – 2016. – Vol. 73. – P. 1-28.
20. Wandewelde A., Chayoua W., de Laat B., et al. Added value of antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies in the workup of thrombotic antiphospholipid syndrome: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies // *J Thrombosis Haemost.* – 2022. – Vol. 20, N 9. – P. 2136-2150.
21. Dodig S., Cepelak I. Antiphospholipid antibodies in patients with antiphospholipid syndrome // *Biochem Med (Zagreb).* – 2024. Vol. 34, N 2. – P. 020504.
22. Tripodi A., Cohen H., Devreese K.M.J. Lupus anticoagulant detection in anticoagulated patients. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant antiphospholipid/ antibodies of the International Society Thrombosis and Haemostasis // *J Thrombosis Haemost.* – 2020. – Vol.18, N 7. – P.1569-1575.
23. Devries K. Noncritical antiphospholipid antibodies in antiphospholipid syndrome // *Int J Lab Hematol.* – 2024. – Vol. 46, Suppl 1. – P. 34-42.
24. Noureldine M.H., Nour-Eldine W., Khamasha M.A., Ullman I. Insights into the diagnosis and pathogenesis of the antiphospholipid syndrome // *Semin Arthritis Rheum.* – 2019. – Vol. 48, N 5. – 860-866.
25. Chinnarai M., Pengo V., Pozzi N. A new enzyme immunoassay for detection of anti-prothrombin antibodies in patients with antiphospholipid syndrome at high risk of thrombosis // *Front Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 741589.
26. Roselli D., Bonifacio M., Barbuti G., et al. Autoantibodies to antiphosphatidylserine, anti-prothrombin and anti-annexin V in antiphospholipid syndrome: a real study // *Diagnostica (Basel).* – 2023. – Vol.13, N 15. – P. 2507.
27. Knight J., Kanti Y. Mechanisms of immunothrombosis and vasculopathy in antiphospholipid syndrome // *Semin Immunopathologist.* – 2022. – Vol. 44, N 3. – P. 347-362.
28. Nazir S., Tachamo N., Lohani S., et al. Acute myocardial infarction and antiphospholipid syndrome a systematic review // *Coronary artery disease.* – 2017. – Vol. 28. – P. 332-335.
29. Никифоров Ю.В., Чернышева Г.Г., Молчанова Л.В., Евдокимов М.Е. Особенности системы гемостаза у больных с острым коронарным синдромом и хронической ишемической болезнью сердца в периоперационном периоде // *Общая реаниматология.* – 2007. – №3 – С. 15-21.

**Гришина Г.В.<sup>1</sup>, Ласточкина Д.В.<sup>1</sup>, Бессмельцев С.С.<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург.

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

## **ПРОБЛЕМА ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТА У ДОНОРОВ ТРОМБОЦИТОВ**

### **Резюме**

В статье представлены результаты изменений метаболизма железа у доноров, сдающих тромбоциты методом афереза. Выделена группа доноров с низким уровнем ферритина. Подтверждена связь между снижением сывороточного ферритина и увеличением частоты донаций. Истощение запасов железа выявлено в группе доноров – женщин воз-

растной группы от 25 до 45 лет. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности определения сывороточного ферритина у регулярных доноров крови и ее компонентов.

**Ключевые слова:** доноры крови, доноры компонентов крови, железодефицит, ферритин, транспортное железо.

**Grishina G.V.<sup>1</sup>, Lastochkina D.V.<sup>1</sup>, Bessmeltsev S.S.<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg

<sup>2</sup>Federal State Budgetary Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation

## **THE PROBLEM OF IRON DEFICIENCY IN PLATELET DONORS**

### **Abstract**

The article presents the results of changes in iron metabolism in donors donating platelets by apheresis. A group of donors with low ferritin levels was identified. The relationship between a decrease in serum ferritin and an increase in donation frequency was confirmed.

Depletion of iron stores was detected in a group of donors – women aged 25 to 45 years. The obtained data indicate the advisability of determining serum ferritin in regular donors of blood and its components.

**Key words:** blood donors, blood component donors iron deficiency, ferritin, iron transport.

**Введение.** Трансфузиологическое обеспечение современного лечения онкогематологических заболеваний, трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток и костного мозга связано с ростом потребности в донорских тромбоцитах и эритроцитах [1]. Метод сочетанной заготовки донорских КТ и эритроцитной взвеси автоматическим аферезом значительно снижает аллоиммунизацию трансфузионной терапии, лимитируя антигенную нагрузку на организм реципиента [2]. Обязательным условием безопасности для здоровья доноров неоднократных операций сочетанного тромбоцитозэритроцитафереза является контроль динамики содержания гемоглобина, тромбоцитов, гематокрита крови.

Проблема скрытого железодефицита касается не только доноров крови, но и доноров плазмы и тромбоцитов. Основной проблемой сочетанного афереза компонентов крови с заготовкой эритроцитов является снижение запасов железа у доноров. По данным литературы при каждой процедуре афереза тромбоцитов донор теряет примерно 100 мл крови, что эквивалентно потере 20–25 мг железа. Учитывая, что нормативные документы различных стран, в том числе Российской Федера-

ции, допускают донации тромбоцитов каждые две недели, при длительном донорском стаже афереза тромбоцитов высока вероятность развития железодефицита. Page E.A. et al. выявили, что около 33,9% доноров тромбоцитов имели истощенные запасы железа по сравнению с 3,1% людей, не участвующих в донорстве. Была выявлена четкая корреляция с частотой донорства у мужчин: у 63,9% мужчин, сдававших тромбоциты с интервалом в 2 недели, было обнаружено истощение запасов железа [3]. Снижение запасов железа (ферритин ниже 26 нг/мл) у 50% – 56,6% доноров тромбоцитов мужчин и отсутствие запасов железа (уровень ферритина ниже 12 нг/мл) у 23% подтвердили и другие исследователи [4, 5].

В Университетской больнице Эрлангена (Германия) был проведен ретроспективный анализ 52976 образцов крови доноров тромбоцитов за последние 11 лет. Для выявления дефицита железа использовали сывороточный ферритин и гемоглобин. Образцы всех доноров показали значительно более низкие средние значения ферритина и гемоглобина после повторных донаций, чем при начале донорства тромбоцитов. При этом, если в контрольной группе женщин с дефицитом железа

было гораздо больше, чем мужчин, то взаимосвязь между частотой донорства и дефицитом железа по данным корреляционно-регрессионного анализа была значительно более выражена у мужчин, чем у женщин [6]. И.Н. Данилова с коллегами в своих работах 2019 и 2022 гг. подтвердили снижение запасов железа у длительно сдающих тромбоциты доноров, более выраженное у мужчин (52,2% – 53,8%), чем у женщин (31%) [7, 8].

Наиболее используемым лабораторным тестом, позволяющим выявить дефицит железа, является определение сывороточного ферритина. Различные уровни ферритина позволяют выделить несколько категорий содержания железа: <12 нг/мл – отсутствие запаса железа; 12–24 нг/мл – дефицит железа, который может привести к дефекту эритропоэза; 25–300 нг/мл – нормальный уровень; ≥300 нг/мл – высокий уровень ферритина. Нижний порог нормы ферритина отличается для женщин и мужчин, составляя ≤ 20 нг/мл и 30 нг/мл соответственно [9]. Хотя уровень ферритина 12 нг/мл считался «классическим» пороговым значением, отражающим отсутствие запасов железа у пациентов и доноров крови, этот уровень не смог идентифицировать истощение запасов железа у более чем трети доноров. Клинические исследования, проведенные еще в 1992–1993 гг. с целью выявления содержания железа в костном мозге показали, что 15 нг/мл более точно отражают железодефицитную анемию, значение было принято ВОЗ [10]. Однако исследования с использованием растворимых рецепторов трансферрина (sTfR) доказали, что пороговый уровень ферритина между 22 и 40 нг/мл надежнее выявляет железодефицитный эритропоэз и дефицит железа в тканях. По мере того, как снижение уровня железа переходит в стадию тканевого железодефицита, sTfR увеличивается, при этом уровень ферритина достигает нижнего предела обнаружения. Более высокий нижний пороговый уровень ферритина для выявления начинающегося железодефицита у доноров крови представляется более рациональным, учитывая продолжающиеся потери крови у регулярных доноров [11, 12].

По данным литературы для диагностики железодефицита кроме уровня ферритина используются и другие лабораторные тесты. Из белков, участвующих в метаболизме железа, чаще всего используется исследование трансферрина (ТР) и трансферриновых рецепторов (sTfR). Трансферрин осуществляет внеклеточный транспорт железа от мест его всасывания (в кишечнике) или освобождения (катаболизма эритроцитов в селезенке и печени) к местам нового использования, главным образом к эритроидным предшественникам в костном мозге. Нормальный уровень ТР в сыворотке составляет 2–4 г/л. Повышение уровня ТР отражает усиленный синтез в ответ на тканевой дефицит железа, снижение – перегрузку железом или нару-

шение белково-синтетической функции печени.

С ТР сыворотки связаны три других стандартных показателя метаболизма железа: уровень сывороточного железа (СЖ), общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС) и насыщение трансферрина железом (НТЖ). Показатель СЖ отражает количество железа, транспортирующегося в данный момент к клеткам-потребителям. ОЖСС отражает резервную «емкость» ТРФ и в норме составляет 50–70 мкмоль/л. При железодефицитных состояниях наблюдается снижение уровня СЖ и повышение ОЖСС; при перегрузке железом – повышение СЖ и снижение ОЖСС. В качестве дополнительной характеристики используется расчетный показатель – коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТЖ), который вычисляется по соотношению показателей СЖ и ОЖСС и в норме составляет 16% – 50%. При железодефицитных состояниях КНТЖ снижается, при перегрузке железом значительно превышает нормальные значения (>50%). Утилизация железа, доставленного ТР к клеткам-потребителям, осуществляется с помощью специальных рецепторов, расположенных на поверхностной мембране клетки (трансферриновые рецепторы, sTfR) [13].

Некоторые исследователи предлагают использовать для выявления железодефицита гепсидин – пептидный гормон, который быстро реагирует на уровень железа и служит центральным регулятором поглощения и высвобождения железа из мест хранения через деградацию ферропортина. При железодефиците синтез гепсидина уменьшается, что позволяет ферропортину выводить железо из эритроцитов, печеночных и других клеточных депо для перемещения циркулирующим трансферрином в эритроидные клетки через рецепторы трансферрина [14, 15]. Merlyn Sayers (2019) предлагает применять при подозрении на железодефицит исследование гепсидина в случае наличия воспаления у донора, так как ферритин относится к белкам острой фазы и может быть в данном случае не информативен [16].

Изменения морфологических показателей эритроцитов, включая средний объем эритроцита (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), среднюю концентрацию гемоглобина в эритроците (MCHC), ширину распределения эритроцитов по объему (RDW), которые клинически используются в рамках рутинной оценки анемии, происходят на поздних стадиях истощения железа и плохо коррелируют с пониженными уровнями железа. Различные лабораторные тесты, включая сывороточное железо (СЖ), общую железосвязывающую способность сыворотки (ОЖСС), рассчитанный на их основании коэффициент насыщения трансферрина (КНТЖ), sTfR, соотношение sTfR/ферритин, используемые для оценки состояния железа доноров крови, по данным J. Kiss, R. Vassallo

(2018) не оказались столь же информативными, как ферритин сыворотки или плазмы (последний примерно на 5% ниже сывороточных значений) в мониторинге за состоянием железа у доноров крови [11]. Не оказались многообещающими биомаркерами и циркулирующие микроРНК плазмы для оценки статуса железа здоровых людей [17]. Для выявления скрытого железодефицита у доноров крови перспективным является исследование ретикулоцитарного гемоглобина и вычисление процента гипохромных эритроцитов [18, 19]. Все же большинство исследователей считают уровень сывороточного ферритина «золотым» стандартом диагностики скрытого дефицита железа.

**Цель исследования.** Оценка риска развития железодефицита у доноров тромбоцитов.

**Материалы и методы.** Проведено исследование показателей обмена железа у 70 доноров Северо-западного региона, посетивших отделение переливания крови ФГБУ РосНИИГТ ФМБА в том числе у 43 мужчин и 27 женщин, прошедших медицинское освидетельствование и не имеющих противопоказаний к донорству крови и ее компонентов. Протокол обследования доноров был одобрен на заседании локального этического комитета ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» (Протокол № 60 от 22.12.2022). Возраст обследованных варьировал от 18 до 62 лет (медиана 35 лет). Исследование включало четыре группы. Основная группа доноров, сдающих тромбоциты методом афереза – доноры ТАФ (n=38). Кроме того, в обследованные группы вошли доноры ТАФ, имеющие в анамнезе COVID-19 (n=9). Отдельно выделяли группу с низким содержанием ферритина, сформированную из доноров ТАФ в возрасте от 25 до 45 лет (n=9). Группу сравнения (контрольную группу) составили первичные доноры, не сдававшие кровь и ее компоненты (n=14).

Изучены показатели запасного и транспортного железа. Для оценки запасов железа в организме доноров определяли уровень сывороточного ферри-

тина (СФ) иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas Integra 400 plus (Roche Diagnostics, Швейцария). Нижний порог нормы ферритина имеет различия по гендерному признаку и составляет ≤ 20 мкг/л у женщин, ≤ 30 мкг/л у мужчин [2]. Анализ транспортного железа проводили, включая показатели сывороточного железа (СЖ), трансферрина (ТФ), растворимых рецепторов трансферрина (рТФР), общей и ненасыщенной железосвязывающей способности сыворотки крови (ОЖСС и НЖСС). У доноров, перенесших COVID-19, дополнительно оценивали уровень С-реактивного белка (СРБ) и исследовали антитела класса IgG к антигену SARS-CoV-2 методом твердофазного иммуноферментного анализа. Применяли сертифицированные наборы реагентов для определения антител IgG к коронавирусу SARS-CoV-2: Anti SARS-CoV-2 ELISA (IgG) производства «EUROIMMUN», Германия и «SARS-CoV-2 Q IgG-ИФА» производства ООО «ХЕМА», Россия.

Статистический анализ выполнен в программе Microsoft Excel 2016. Рассчитывали медиану, нижний и верхний квартили. Для определения значимости применяли t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия, когда вероятность ошибки составляла не более 0,05 (p < 0,05).

**Результаты.** Основная группа доноров, сдающих тромбоциты методом афереза, состояла из двадцати шести мужчин и двенадцати женщин. Средний возраст мужчин 35,6 ± 1,4 лет (минимальный возраст 27 лет, максимальный 55), женщин – 45,2 ± 2,9 года (минимальный возраст 35 лет, максимальный 53 года). Среднее количество процедур тромбоцитафереза у мужчин составило 25,8 (минимальное количество 5, максимальное 70) за восемь лет (минимальный стаж три года, максимальный 22), у женщин – 23,0 процедур (минимальное количество три, максимальное 103) за 4 года (минимальный стаж полтора года, максимальный одиннадцать лет).

Данные гемограммы доноров ТАФ представлены в таблице 1.

**Таблица 1**

**Показатели гемограммы доноров, сдающих тромбоциты методом афереза**

Группы доноров	RBC 3,5–5,5 10 <sup>12</sup> /л	MCV 75–100 фл	RDW 11–16%	HCT 36–55%	HGB 120–165 г/л	MCH 25–35 пг	MCHC 310–380 г/л
Мужчины n = 26	5,0 ± 0,1 * 4,4 ** 5,6	87,1 ± 0,9 * 79,5 ** 97,0	12,1 ± 0,2 * 10,9 ** 14,2	43,4 ± 0,5 * 38,0 ** 47,1	147,7 ± 1,5 * 128 ** 158	29,7 ± 0,4 * 25,9 ** 32,8	340,5 ± 1,6 * 322 ** 354
Женщины n = 12	4,4 ± 0,1 * 4,1 ** 5,0	87,0 ± 1,4 * 83,0 ** 95,3	11,8 ± 0,2 * 11,3 ** 12,6	38,5 ± 0,8 * 34,8 ** 2,4	128,9 ± 1,7 * 121 ** 136	29,2 ± 0,5 * 27,0 ** 31,8	335,8 ± 3,5 * 331 ** 350

**Примечания.** \* - минимальное значение; \*\* - максимальное значение.

Средние цифры показателей гемограммы доноров ТАФ не выходили за пределы референтных значений, однако пограничные уровни гематокрита выявлены у трех мужчин и трех доноров – женщин, пограничные уровни гемоглобина – у одного мужчины и трех женщин. При исследовании обмена железа у доноров ТАФ (таблица 2) низкий уровень ферритина выявлен у девяти мужчин (36%) и шести женщин (54%), семь из них имели пограничный уровень гематокрита. При этом низкий уровень КНТЖ выявлен у четырех мужчин, сниженный уровень сывороточного железа только у трех доноров – мужчин, а

повышенные цифры ОЖСС и (или) НЖСС выявлены у пяти мужчин. Уровень ферритина, характеризующий значительное снижение запасов железа в организме, выявлен у двух доноров, у одного из них (ферритин 5,8 мкг/л) отмечалось снижение уровней гемоглобина, гематокрита, КНТЖ и повышение уровней трансферрина, ОЖСС и НЖСС. При этом за три года донор сдал тромбоциты методом афереза только 12 раз, то есть частота процедур была ниже регламентированной [9]. Средние показатели обмена железа у доноров – мужчин не отличались от референтных значений.

Таблица 2

Показатели обмена железа у доноров, сдающих тромбоциты методом афереза

Группы доноров	СЖ 5,8–34,5 мкмоль/л	ОЖСС 45,3–77,1 мкмоль/л	НЖСС 22,3–70,1 мкмоль/л	Ферритин Ж 20,0–250,0 М 30,0–350,0 мкг/л	СТ 2,0–3,6 г/л	рТФР 1,9–4,4 мг/л	КНТЖ 16–50%
Мужчины n = 25	21,6 ± 1,6 * 4,9 ** 36,4	67,5 ± 1,6 * 53,9 ** 86,3	45,8 ± 3,0 * 18,6 ** 77,0	60,9 ± 8,8 * 5,8 ** 177,9	2,9 ± 0,1 * 2,3 ** 3,9	3,7 ± 0,7 * 2,5 ** 5,6	32,1 ± 3,0 * 6,4 ** 66,2
Женщины n = 11	13,4 ± 1,8 * 5,6 ** 16,7	70,0 ± 4,4 * 58,6 ** 85,9	56,6 ± 4,9 * 41,9 ** 72,2	22,8 ± 5,1 * 9,6 ** 55,3	3,1 ± 0,1 * 2,6 ** 3,9	4,1 ± 0,4 * 2,4 ** 5,7	19,4 ± 1,8 * 7,4 ** 28,5

Примечания. \* - минимальное значение; \*\* - максимальное значение

Уровень СФ, характеризующий уменьшение запасов железа в организме, выявлен у трех доноров – женщин. Снижение уровня СФ, при пограничных показателях гематокрита и гемоглобина выявлено у трех доноров, при этом один донор сдавал тромбоциты 103 раза за 11 лет. Показатели обмена железа (средние уровни) в группе доноров – женщин, сдающих тромбоциты методом афереза, не отличались от референтных значений. Группа доноров, сдающих тромбоциты методом афереза, перенесших COVID-19 в легкой и средней степени тяжести, состояла из пяти мужчин и трех женщин. Учитывая наличие в группе только трех женщин, статистический анализ был сделан для всех доноров в группе без учета пола. Средний возраст доноров 32,87 ± 2,3 года (минимальный возраст 24 года, максимальный 43 года). 50% доноров перенесли заболевание в форме средней степени

тяжести, получая лечение в амбулаторных условиях. Интервал между окончанием заболевания и донацией тромбоцитов составлял 4–6 месяцев. Среднее количество донаций тромбоцитов у доноров данной группы составило 22,42 ± 4,32 (минимальное количество пять, максимальное 42) примерно за 4,8 лет (минимальный стаж полтора года, максимальный восемь лет). Уровень СРБ у всех обследованных не выходил за пределы референтных значений (0,00–5,00 мг/л), средние показатели составляли (0,65 ± 0,11) мг/л, что доказывало отсутствие воспалительных изменений у доноров на момент кроводачи. Уровень антител класса IgG к антигену SARS-CoV-2 у всех обследуемых был выше 15 BAU/ml, средние цифры составляли (332,0 ± 6,71) BAU/ml (минимум 303, максимум 366,0). Данные гемограммы доноров обследуемой группы представлены в таблице 3.

Таблица 3

Показатели гемограммы доноров тромбоцитов, перенесших COVID-19

Группы доноров	RBC 3,5–5,5 10 <sup>12</sup> /л	MCV 75–100 фл	RDW 11–16%	HCT 35–55%	HGB 120–165 г/л	MCH 25–35пг	MCHC 310–380 г/л
Доноры ТАФ, перенесшие COVID-19	5,05 ± 0,16	86,1 ± 1,8 * 80,7 ** 97,0	11,9 ± 0,2	43,4 ± 1,0 * 37,2 ** 47,1	148,5 ± 3,5 * 126 ** 158	29,5 ± 0,6	342,4 ± 2,6 * 330 ** 354

Примечания. \* – минимальное значение; \*\* – максимальное значение

## ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Средние цифры показателей гемограммы не выходили за пределы референтных значений, также, как и показатели каждого донора. Не было отмечено пограничных значений показателей гемоглобина и гематокрита перед донацией. Показатели обмена железа доноров, сдающих тромбоциты методом афереза и перенесших COVID-19, представлены в таблице 4. Все средние показатели обмена железа не отличались от референтных значений.

У одного донора – мужчины выявлено снижение уровня ферритина до 22,8 мкг/л при нормальных уровнях остальных показателей обмена железа и абсолютно нормальных цифрах гемоглобина и гематокрита (HCT 44,9%, HGB 154 г/л). При этом за шесть лет донору было проведено только 15 процедур афереза тромбоцитов, то есть примерно 2,5 процедуры в год.

Таблица 4

Показатели обмена железа доноров тромбоцитов, перенесших COVID-19

Группы доноров	СЖ 5,8–34,5 мкмоль/л	ОЖСС 45,3–77,1 мкмоль/л	НЖСС 22,3–70,1 мкмоль/л	Ферритин Ж 20,0–250,0 М 30,0–350,0 мкг/л	СТ 2,0–3,6 г/л	КНТЖ 16–50%
Доноры ТАФ, перенесшие COVID-19	22,26 ± 2,48 * 13,3 ** 32,2	71,06 ± 2,18 * 63,2 ** 80,0	48,77 ± 2,89 * 35,4 ** 59,9	53,98 ± 7,87 * 22,8 ** 84,0	3,14 ± 0,09	32,37 ± 3,46 * 18,16 ** 43,98

**Примечания.** \* – минимальное значение; \*\* – максимальное значение

Примечательно, что у доноров ТАФ, перенесших COVID-19, все показатели обмена железа практически не выходили за пределы референтных значений, только у одного донора было выявлено снижение уровня ферритина при нормальных значениях всех остальных показателей. Среднее количество процедур тромбоцитафереза в исследуемой группе составляло 20,37 за 4,3 года (4,73 процедуры в год), что превышало частоту донаций в группе доноров ТАФ, не переносивших COVID-19. Следовательно, перенесенный за 4–6 месяцев до донации COVID-19

не оказывает отрицательного влияния на обмен железа доноров. Большее значение имеет количество донаций.

При оценке интенсивности изменений показателей запасного и транспортного железа были проанализированы отклонения от референтного диапазона. Сравнительный анализ параметров обмена железа у доноров выявил, что уровень ферритина является наиболее часто изменяемым показателем (таблица 5,6).

Таблица 5

Риск развития железодефицита у доноров тромбоцитов (n=38)

Фактор риска латентного железодефицита	HGB, сниженный пограничный	СФ норма	СФ ↓ ЛЖД	СЖ ↓	СТ ↑	ОЖСС ↑	КНТЖ ↓	рТФР ↑	Всего откл.
Референтный диапазон	М 130–180 Ж 120–165 г/л	30–350 20–250 мкг/л	30–350 20–250 мкг/л	5,8– 34,5 мкмоль/л	2,0– 3,6 г/л	45,3– 77,1 мкмоль/л	16– 50%	2,2–5,0 мг/л	–
Отклонения от референтных значений.	5	22	16↓ (42,1%)	6↓	3↑	8↑	8↓	4↑	50

Таблица 6

Частота отклонений от референтных значений показателей обмена железа и пограничный гемоглобин у доноров тромбоцитов

Показатель, единица измерения	ТАФ абс.,%		Первичные абс.,% n=14
	Мужчины	Женщины	
СЖ, мкмоль/л	3 ↓ (11,5%) 1 ↑ (3,8%)	3 ↓ (25%) 1 ↑ (8,3%)	1 ↓ (7,1%)
СТ, г/л	1 ↑ (3,8%)	2 ↑ (16,7%)	–
ОЖСС, мкмоль/л	5 ↑ (19,24%)	3 ↑ (25%)	–
НЖСС, мкмоль/л	1 ↓ (3,8%) 2 ↑ (7,7%)	1 ↑ (8,3%)	1 ↓ (7,1%)
Ферритин, мкг/л	9 ↓ (34,6%) *	6 ↓ (50%) *	1 ↓ (7,1%)
КНТЖ, %	4 ↓ (15,4%) 1 ↑ (3,8%)	4 ↓ (33,3%)	2 ↓ (14,2%) 1 ↓ (7,1%)
рТФР, мг/л	1 ↑ (3,8%)	3 ↑ (25%)	3 ↑ (21,4%)
HGB, г/л	1 ↓ (3,8%)	4 ↓ (33,3%)	1 ↓ (7,1%)
Количество донаций	25,3 ± 3,3 (5,0–70,0)	23,0 ± 16,1 (3,0–103)	0

**Примечание.** \* $p < 0,01$  – значимые различия в сравнении с группой первичных доноров.

Среди обследованных доноров – мужчин снижение уровня ферритина ниже референтных значений выявлено у 9 человек (34,6%). Из обследованных доноров – женщин частота дефицита железа по уровню ферритина установлена у 6 человек (50%). При анализе показателей сывороточного железа, общей железосвязывающей способности сывотки, ненасыщенной железосвязывающей способности сывотки, трансферрина и коэффициента насыщения трансферрина железом у доноров исследуемых групп видно, что показатели меняются незначительно, в пределах референтных значений и могут служить критерием выявления железодефицита у доноров только в сочетании с уровнем ферритина (таблица 7).

Доноры тромбоцитафереза со значениями гемо-

глобина у нижней границы нормы, с отклонениями 3–6 г/л часто склонны к истощению запасов железа при продолжающихся донациях, следовательно, к риску развития железодефицита. Уровень ферритина в сывотке крови является важным динамическим показателем для лабораторной диагностики железодефицитных состояний [20]. При допуске к участию в донорстве следует ориентироваться не столько на показатели концентрации гемоглобина и количества эритроцитов, сколько на содержание ферритина. Следовательно, для выявления риска развития дефицита железа у доноров крови и ее компонентов необходимо ввести определение СФ как критерия железодефицитного состояния у всех активных доноров желательного – 1 раз в год.

Таблица 7

Показатели обмена железа у доноров тромбоцитов с низким ферритином

Показатель, единица измерения	контроль n = 14	женщины (> 45 л), n = 4	мужчины (> 45 л), n = 5	Референтный диапазон
СЖ, мкмоль/л	25,75 ± 2,97 (13,0–50,4)	11,78 ± 2,06* (5,6–14,1)	25,8 ± 12,5 (5,7–62,4)	10,7–32,2
ОЖСС, мкмоль/л	61,2 ± 1,3 (52,7–69,1)	77,2 ± 5,74** (69,7–85,9)	67,98 ± 5,14 (60,2–82,6)	45,3–77,1

НЖСС, мкмоль/л	35,46 ± 4,17 (2,4–55,0)	66,06 ± 5,61* (55,6–72,2)	37,63 ± 18,3 (1,50–76,9)	22,3–70,1
Ферритин, мкг/л	33,3 ± 4,99 (9,3–65,9)	17,60 ± 3,94* (9,6–25,7)	31,73 ± 14,33 (7,2–72,0)	19,9–300,0
СТ, г/л	2,72 ± 0,07	3,49 ± 0,18	3,02 ± 0,25	2,0–3,6
рТФР, мг/л	2,99 ± 0,28	4,57 ± 0,55 (3,43–5,7)	3,57 ± 0,72 (2,4–5,4)	1,9–4,4
HGB, г/л	131,2 ± 1,9 (120–144)	133,0 ± 1,69 (130–135)	141,75 ± 3,88 (132–148)	120–165
Количество донаций	0	30,0 ± 24,7 (3,0–103,0)	25,88 ± 3,3 (5,0–70,0)	0–100

**Примечание.** \*  $p < 0,01$  – значимые различия в сравнении с группой первичных доноров.

**Обсуждение.** Вопросы диагностики и лечения железодефицитных состояний являются крайне важными в практике гематологов. Регулярное тестирование уровня гемоглобина и гематокрита, тестирование сывороточного ферритина, применение железосодержащих препаратов должно быть основой безопасного сочетанного донорства компонентов крови методом автоматического афереза [2, 20]. Причиной дефицита железа служит изменение баланса в сторону преобладания расходования железа при кровопотерях различного генеза, включая и донорство крови, над поступлением его в организм с пищей. Поэтому, обязательным условием безопасности для здоровья доноров неоднократных донаций является контроль динамики состояния основных показателей обмена железа у доноров крови и ее компонентов. Так, по полученным нами результатам 54,4% доноров – женщин, сдающих тромбоциты методом афереза, вошли в группу риска железодефицитного состояния. У женщин – доноров ТАФ старше 45 лет выявлены значимые изменения обмена железа, снижение уровня ферритина, трансферрина, сывороточного железа и коэффициента насыщения трансферрина железом. Однако у мужчин – доноров ТАФ все показатели гемограммы и средние значения показателей обмена железа практически не выходили за пределы референтного диапазона.

Следовательно, при допуске к участию в донорстве следует ориентироваться на клинико-лабо-

раторное обследование доноров крови и ее компонентов, которое должно включать определение тканевых запасов железа у всех доноров – один раз в год, особенно после каждой десятой донации крови или ее компонентов [20] для сохранения их здоровья и донорской активности.

**Заключение.** Проведенные исследования подтверждают необходимость комплексного изучения обмена железа у регулярных доноров крови и ее компонентов для предотвращения развития у них железодефицитного состояния. Эффективным мероприятием по профилактике железодефицита является включение в перечень обязательных методов обследования доноров – определение ферритина как индекса запасов железа.

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Информация о финансировании**

Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Вклад авторов**

**Концепция и дизайн:** все авторы

**Сбор и обработка данных:** все авторы

**Представление материалов исследования:** все авторы

**Анализ и интерпретация:** все авторы

**Подготовка рукописи:** все авторы

**Окончательное одобрение рукописи:** все авторы

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Эффективность и безопасность сочетанного афереза тромбоцитов и эритроцитов у доноров / А.В. Четкин, С.С. Бессмельцев, Е.А. Киселева и др. // Трансфузиология. – 2020. – № 2. – С. 100–107.
2. Проблема железодефицита у доноров крови и пути ее решения / А.В. Четкин, В.В. Данильченко, Р.А. Плоцкий // Трансфузиология. – 2020. – № 2. – С. 129–145.
3. Page E. A., Coppock J. E., Harrison J. F. Study of iron stores in regular plateletpheresis donors // Transfus Med. – 2010. – Vol. 20, No 1. – P. 22–29.
4. Spencer B. R., Haynes J. M., Notari 4th E. P., Stramer S. L. Prevalence, risk factors, and ferritin testing to mitigate iron depletion in male plateletpheresis donors // Transfusion. – 2020. – Vol. 60, No 4. – P. 759–768.
5. Assessment of serum iron stores in regular plateletpheresis donors / P. C. Sab, G. Kaur, P. Kaur et al. // Transfus Apher Sci. – 2022. – Vol. 61, No 1. – e. 103291.
6. Iron Store of Repeat Plasma and Platelet Apheresis Donors / H. Pfeiffer, J. Hechler, R. Zimmermann et al. // Clin Lab.

- 2021. – Vol.1, No 67. – P. 2.
7. Показатели обмена железа у доноров крови и ее компонентов / И. Н. Данилова, Г. А. Зайцева, Э. Е. Сухорукова и др. // Трансфузиология. – 2019. – Т. 20, № 1. – С. 4–14.
  8. Риск развития дефицита железа у доноров крови и ее компонентов / И. Н. Данилова, М. Е. Ковтунова, Э. Е. Сухорукова и др. // Трансфузиология. – 2022. – Т.23, № 2, приложение 1. – С. 22–23.
  9. Fillet A – M, Gross S. Prevention of anemia in blood donors // *Transfus Clin Biol.* – 2017. – Vol. 24, No 3. – P. 143–147.
  10. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. – Geneva: World Health Organization. – 2020. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240000124> (дата обращения 28.03.2022).
  11. Kiss J. E., Vassallo R. R. How do we manage iron deficiency after blood donation? // *Br J Haematol.* – 2018. – Vol. 181, No 5. – P. 590–603.
  12. Mast A. E. Putting donor health first in strategies to mitigate donor iron deficiency // *Transfusion.* – 2017. – Vol. 57, No 3. – P. 495–498.
  13. Лукина Е.А., Деженкова А.В. Метаболизм железа в норме и при патологии. // *Клиническая онкогематология.* – 2015. – Т.8, №4. – С. 355–361.
  14. The effect of donation activity dwarfs the effect of lifestyle, diet and targeted iron supplementation on blood donor iron stores / M. Lobier, J. Castrén, P. Niittymäki et al. // *PLoS On.* – 2019. – Vol.14, No 8. – e. 0220862.
  15. Kaur P., Kaur G., Kaur P.,Tahlan A. Hepcidin as a diagnostic marker of iron deficiency in blood donors // *Transfus Apher Sci.* – 2021. – Vol. 60, No 3. – P. 103121.
  16. Sayers M. H. Iron supplementation? Ferritin screening? Why questions persist // *Transfusion.* – 2019. – Vol. 59, No 5. – P. 1616–1619.
  17. Gunnarsdottir M. G., Jonsson T., Halldorsdottir A. M. Circulating plasma microRNAs as biomarkers for iron status in blood donors // *Transfus Med.* – 2019. – Vol. 29, No 1. – P. 52–58.
  18. Utility of reticulocyte haemoglobin content and immature reticulocyte fraction in early diagnosis of latent iron deficiency in whole blood donors. / N. Suria, R. Kaur, K. Mittal et al. // *Vox Sang.* – 2021.– Vol.117, No 4. – P. 495–503.
  19. Percentage of hypochromic red cells as a potential screening test to evaluate iron status in blood donors / N. Amir, S. Noor, I. Subbiah et al.// *Int J Lab Hematol.* – 2019. – Vol. 41, No 3. – P. 418–423.
  20. Гришина Г.В., Кробинец И.И., Касьянов А.Д., Сидоркевич С.В. Выявление и профилактика железодефицитного состояния у доноров крови (компонентов крови)// *Медицина экстремальных ситуаций.* – 2023. – Т. 25, № 4. – С. 168-173.

*Игнатъева Е. В., Казаков С. П., Рукавицын О. А.*

## **ИЗМЕНЕНИЯ В КЛЕТОЧНОМ ЗВЕНЕ ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19**

*ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко» Минобороны Российской Федерации*

### **Резюме**

Пациенты с заболеваниями системы крови имеют значительные нарушения в клеточном звене иммунитета. Целью исследования стало изучение особенностей функционирования клеточного звена иммунной системы у гематологических пациентов, перенесших COVID-19. Материалы и методы. В исследование включено 76 пациентов с гематологической патологией, перенесших COVID-19 в течение 1-6 месяцев до исследования. Пациенты в возрасте от 19 до 98 лет, медиана возраста 54,73 года, из них мужчин было 63 (83%), женщин – 13 (17%). Контрольная группа включала 17 практически здоровых доноров, перенесших COVID-19 в те же сроки. У всех исследованных изучены параметры клеточного звена иммунной системы (Т-, В-, NK- и TNK-лимфоциты). Результаты. Пациенты с заболеваниями системы крови, перенесшие COVID-19, при сравнении с кон-

трольной группой выявляют значимые изменения в адаптивном и врожденном звеньях иммунной системы. Установлено снижение абсолютных значений Т-лимфоцитов общих ( $p=0,0001$ ) и Т-цитотоксических лимфоцитов ( $p=0,003$ ). В основной группе выявлены статистически достоверные снижения абсолютных значений В-лимфоцитов общих ( $p=0,0001$ ), а также всех исследованных субпопуляций В-лимфоцитов: В1-лимфоциты ( $p=0,004$ ), В2-лимфоциты ( $p=0,002$ ), В-клетки памяти ( $p=0,001$ ). Врожденное звено иммунной системы (NK- и Т-NK-лимфоциты) у гематологических пациентов оказалось в меньшей степени изменено после COVID-19, отмечено снижение абсолютных показателей только NK-лимфоцитов ( $p=0,003$ ).

**Ключевые слова:** клеточное звено иммунной системы, COVID-19, заболевания системы крови.

*Ignateva, E.V. Kazakov S.P., Rukavitsyn O.A.*

## **VARIATIONS IN THE CELLULAR LINK OF IMMUNITY IN PATIENTS WITH DISEASES OF THE BLOOD SYSTEM AFTER COVID-19**

*"Main military clinical hospital named after Academician N.N. Burdenko" of the Ministry of Defense of Russia*

**Abstract.** Patients with diseases of the blood system have significant disorders in the cellular part of the immune system. The aim of the study was to study the functioning of the cellular component of the immune system in hematological patients who underwent COVID-19. Materials and methods. The study included 76 patients with hematological pathology who underwent COVID-19 within 1-6 months before the study. The patients ranged from 19 to 98 years old, the median age was 54.73 years, of which 63 (83%) were men, 13 (17%) were women. The control group included 17 practically healthy donors who underwent COVID-19 at the same time. The parameters of the cellular link of the immune system (T-, B-, NK- and TNK-lymphocytes) were studied in all the studied patients. Results. Patients with diseases of the blood system who have undergone

COVID-19, when compared with the control group, reveal significant changes in the adaptive and innate links of the immune system. A decrease in the absolute values of total T-lymphocytes ( $p=0.0001$ ) and T-cytotoxic lymphocytes ( $p=0.003$ ) was found. In the main group, statistically significant decreases in the absolute values of total B lymphocytes ( $p=0.0001$ ), as well as all studied subpopulations of B lymphocytes were revealed: B1 lymphocytes ( $p=0.004$ ), B2 lymphocytes ( $p=0.002$ ), memory B cells ( $p=0.001$ ). The innate link of the immune system (NK and T-NK lymphocytes) in hematological patients turned out to be less altered after COVID-19, there was a decrease in the absolute values of only NK lymphocytes ( $p=0.003$ ).

**Key words:** cellular link of the immune system, COVID-19, diseases of the blood system.

### **Введение**

Вирус SARS-CoV-2, вызывающий COVID-19, связывается с клеткой через рецепторы хозяина ACE-2 и TMPRSS2 и реплицируется внутри клетки [1]. В ответ на это активируется врожденный иммунный ответ, в основном опосредованный гранулоцитами, антигенпредставляющими клетками и провоспалительными макрофагами. Эта система координируется и поддерживается адаптивным иммунным ответом, пред-

ставленным Т-лимфоцитами хелперами CD3+CD4+, Т-цитотоксическими лимфоцитами CD3+CD8+, Т-регуляторными лимфоцитами и В-лимфоцитами [2, 3]. Активация и пролиферация CD3+CD4+ стимулирует CD3+CD8+, которые индуцируют гибель клеток, пораженных вирусом [4]. В-лимфоциты секретируют антитела для нейтрализации вируса или индуцируют лизис инфицированных клеток путем активации комплемент-антителозависимой клеточ-

ной цитотоксичности, опосредованной натуральными киллерами (NK) [5]. Пациенты с заболеваниями системы крови на фоне COVID-19 по сравнению с пациентами с COVID-19 без гематологической патологии имеют значительное снижение процента NK-клеток, Т-клеток и В-клеток [6, 7]. Bilich и соавторы продемонстрировали нарушение ранее существовавших и вновь образовавшихся ответов Т-лимфоцитов хелперов CD3+CD4+ на SARS-CoV-2 у пациентов с гематологическими заболеваниями и отметили признаки истощения Т-лимфоцитов [8]. Пациенты с лимфопролиферативными заболеваниями, получающие терапию моноклональными антителами к CD20, к CD38, в основе действия, которых лежит стратегия истощения В-клеток, имеют длительное снижение В-клеток памяти [9, 10, 11]. У данной группы пациентов выработка антител к антигенам, остается сниженной даже через 6-10 месяцев после лечения [12].

Таким образом, пациенты с заболеваниями системы крови имеют значительные нарушения в клеточном звене иммунитета. Однако остается не до конца ясным вопрос о влиянии вируса SARS-CoV-2 на состояние клеточного звена иммунной системы у данной категории больных.

**Цель.** Исследовать особенности функционирования клеточного звена иммунной системы у гематологических пациентов, перенесших COVID-19.

#### Материалы и методы

С января по декабрь 2021 г. в гематологическом центре ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» (далее – госпиталь) проведено исследование крови для оценки состояния клеточного звена иммунной системы после перенесенной НКИ. Основная группа состояла из 76 пациентов с гематологической патологией, перенесших COVID-19 в течение 1-6 месяцев до исследования, в возрасте от 19 до 98 лет, медиана возраста 54,73 года, из них мужчин было 63 (83%), женщин – 13 (17%). Из 76 пациентов у 39 (51%) диагностировались лимфомы, у 14 (18%) – множественная

миелома, у 12 (16%) – острые лейкозы и у 11 (15%) – миелодиспластический синдром, хронические миелолипролиферативные заболевания.

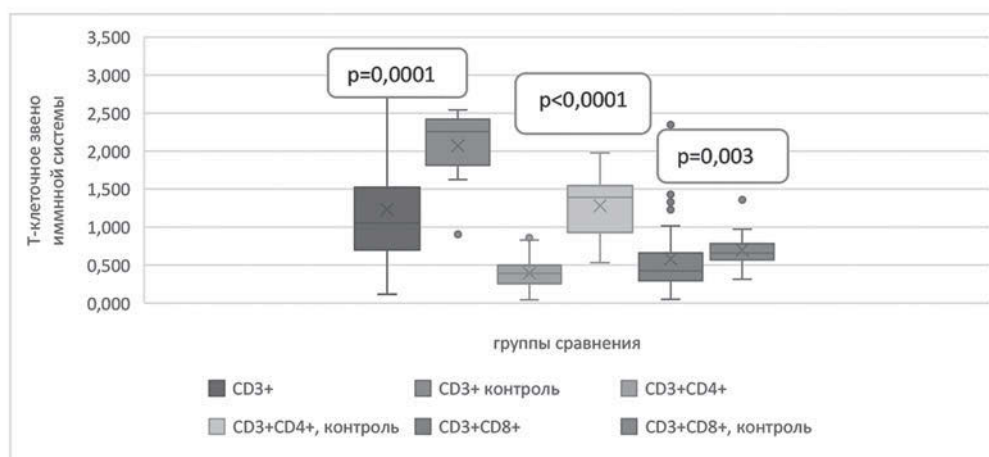
Контрольная группа включала 17 практически здоровых доноров, перенесших COVID-19 в течение 1-6 месяцев до исследования. Всем испытуемым были исследованы параметры клеточного звена иммунной системы (Т-, В-, NK- и TNK-лимфоциты).

Статистический расчет выполнен на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (StatSoftInc., USA).

#### Результаты

Была выполнена оценка состояния клеточного звена иммунной системы у гематологических пациентов после перенесенной инфекции COVID-19, выполнено сравнение с результатами в контрольной группе.

При оценке Т-клеточного звена адаптивной иммунной системы (рисунок 1) в группе гематологических больных Т-лимфоциты общие (CD3+) снижены:  $1,047 (0,696-1,496) \times 10^9/\text{л}$  против  $2,25 (1,83-2,47) \times 10^9/\text{л}$  в контрольной группе ( $p=0,00001$ ), хотя в относительных цифрах в основной группе отмечается повышение CD3+ – 80 (72-88) % против 74 (71,8-78) % в группе контроля, что также статистически достоверно ( $p=0,014$ ). Отмечено значительное снижение как абсолютных значений Т-хелперов (CD3+CD4+) в основной группе –  $0,531 (0,338-0,769) \times 10^9/\text{л}$  против  $1,39 (0,93-1,53) \times 10^9/\text{л}$  ( $p>0,0001$ ), так и относительных значений – 39 (25-49) % против 45 (43,9-49,3) % ( $p >0,05$ ). Абсолютные показатели Т-цитотоксических лимфоцитов (CD3+CD8+) в основной группе по сравнению с контрольной снижены –  $0,422 (0,292-0,630) \times 10^9/\text{л}$  и  $0,65 (0,58-0,76) \times 10^9/\text{л}$  ( $p=0,003$ ), тогда как относительные значения выше в основной группе – 35 (25-46) % и 24,2 (20,4-27,4) %, что также статистически достоверно ( $p=0,002$ ). Таким образом, установлена статистически досто-



**Рисунок 1.** Сравнительный анализ Т-клеточного звена адаптивной иммунной системы в основной и контрольной группах, М (Q25-Q75)

## ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

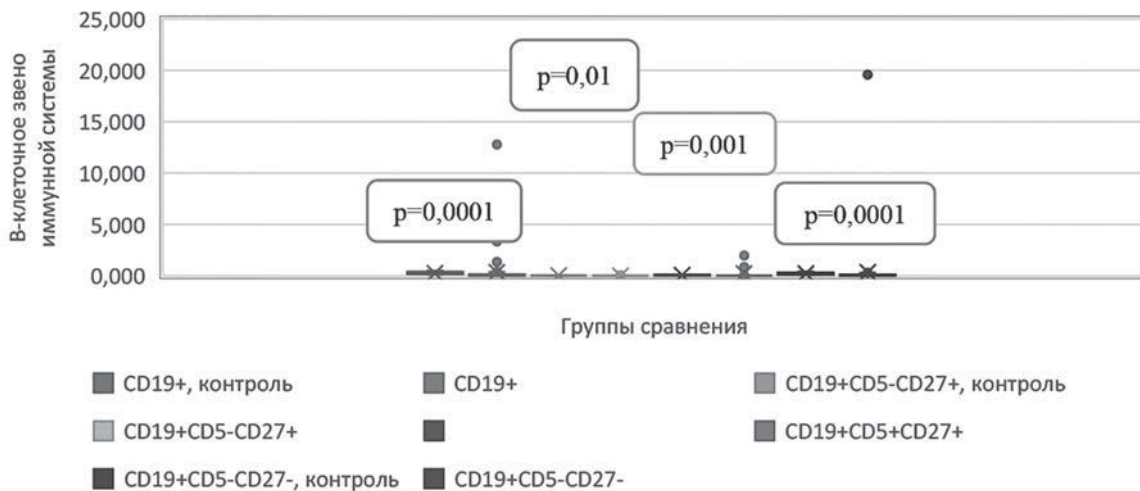
верная разница в Т-клеточном звене иммунной системы у гематологических пациентов, перенесших COVID-19).

Снижение Т-хелперов и повышение Т-цитотоксических лимфоцитов свидетельствует и снижении функции иммунной системы у данной когорты пациентов.

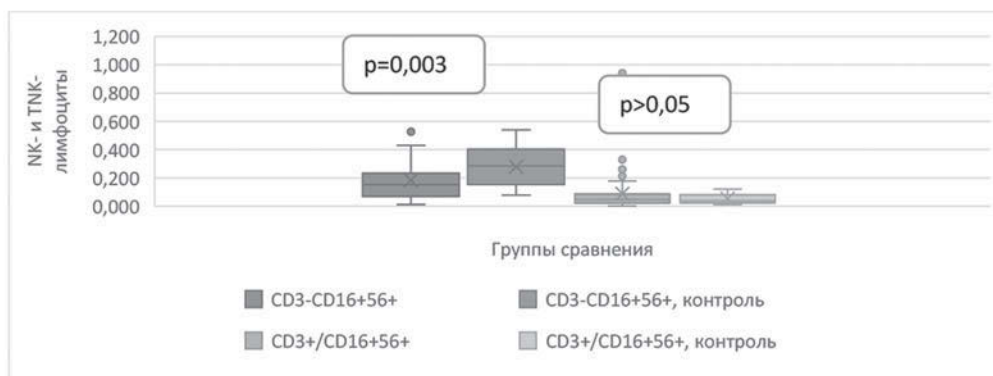
При оценке В-клеточного звена адаптивной иммунной системы (рисунок 2) в группе гематологических больных установлено статистически значимое снижение всех типов В-лимфоцитов в основной группе по сравнению с контрольной. Абсолютные значения В-лимфоцитов общих (CD19+) значительно снижены – 0,032 (0,003-0,151)  $\times 10^9$ /л против 0,22 (0,17-0,33)  $\times 10^9$ /л в контрольной группе (p=0,0001), что подтверждается относительными значениями – 3,0 (0,3-9,0) % и 8,9 (6,7-11,2) % (p=0,002). В-клетки памяти (CD19+CD5-CD27+) в основной группе снижены в абсолютных цифрах – 0,003 (0,00-0,016)  $\times 10^9$ /л против 0,057 (0,018-0,035)  $\times 10^9$ /л (p=0,001) и относительных цифрах – 0,26 (0,00-1,1) % против 3,1 (1,9-5,3) % (p=0,004). В1-лимфоциты (CD19+CD5+CD27+) в основной группе снижены как в абсолютных циф-

рах – 0,004 (0,00-0,015)  $\times 10^9$ /л, так и в относительных – 0,21 (0,06-1,0) %, в контрольной группе эти показатели составили 0,062 (0,038-0,101)  $\times 10^9$ /л и 0,9 (0,7-1,7) % (p=0,004, p=0,01). В2-лимфоциты (CD19+CD5-CD27-) также снижены – 0,02 (0,002-0,019)  $\times 10^9$ /л и 1,4 (0,08-6,4) % против 0,179 (0,089-0,318)  $\times 10^9$ /л и 8,5 (5,6-13,7) % (p=0,002, p=0,0001).

При анализе состояния врожденного звена иммунной системы (рисунок 3) установлено повышение NK-лимфоцитов (CD3-CD16+56+) в основной группе в абсолютных цифрах – 0,28 (0,15-0,27)  $\times 10^9$ /л против 0,151 (0,069-0,23)  $\times 10^9$ /л в контрольной группе (p=0,003), статистически значимых отличий при сравнении относительных значений не выявлено (p > 0,05). Отмечено, что Т-NK-лимфоциты (CD3+CD16+56+) не имеют статистически значимой разницы при оценке абсолютных показателей – 0,047 (0,02-0,085)  $\times 10^9$ /л в основной группе и 0,04 (0,02-0,07) в контрольной группе (p > 0,05), однако значительно повышены относительные показатели – 3,3 (2,2-5,2) % против 1,3 (1-3,3) %, что было статистически значимо (p=0,002).



**Рисунок 2.** Сравнительный анализ В-клеточного звена адаптивной иммунной системы в основной и контрольной группах, М (Q25-Q75)



**Рисунок 3.** Сравнительный анализ врожденного звена клеточного звена иммунной системы в основной и контрольной группах, М (Q25-Q75).

### Обсуждение

Таким образом, выполненный анализ показывает, что пациенты с заболеваниями системы крови после перенесенной COVID-19 инфекции имеют значительные изменения в клеточном звене иммунной системы по сравнению с контрольной группой. Отмечено значимое снижение абсолютных показателей Т-лимфоцитов общих ( $p=0,0001$ ), Т-хелперов ( $p>0,0001$ ), Т-цитотоксических лимфоцитов ( $p=0,003$ ) в основной группе по сравнению с контрольной, что говорит о выраженном иммунодефиците в Т-клеточном звене иммунной системы и согласуется с опубликованными данными [13]. Обращает внимание значительное повышение относительных показателей Т-цитотоксических лимфоцитов ( $p=0,002$ ) у пациентов с заболеваниями крови. Установлено, что в большей степени страдает В-клеточное звено иммунной системы, выявлено статистически достоверное снижение абсолютных значений В-лимфоцитов общих ( $p=0,0001$ ), а также всех исследованных субпопуляций В-лимфоцитов: В1-лимфоцитов ( $p=0,004$ ), В2-лимфоцитов ( $p=0,002$ ), В-клеток памяти ( $p=0,001$ ), что подтверждает выраженные нарушения В-клеточного звена иммунной системы у гематологических больных на фоне инфекции COVID-19. Vange E.M. и соавторы также указывают на нарушение В-клеточного ответа и отмечали повышение Т-цитотоксических лимфоцитов CD3+CD8+, которое коррелировало с улучшением выживаемости, включая пациентов, получавших анти-CD20 антитела [14]. Врожденное звено иммунной системы (NK- и Т-NK-лимфоциты) оказалось в

меньшей степени изменено после COVID-19, отмечено снижение абсолютных показателей NK-лимфоцитов ( $p=0,003$ ), что согласуется с опубликованными данными [6, 7]. Показатели Т-NK-лимфоцитов в нашем исследовании значимо не были изменены.

### Заключение

У пациентов с заболеваниями системы крови в большей степени страдает В-клеточное звено иммунной системы, где выявлены статистически значимое снижение всех групп клеток. Выявлены изменения в Т-клеточном звене: снижение Т-хелперов и повышение Т-цитотоксических лимфоцитов, свидетельствует о снижении функции иммунной системы. Всё это требует дальнейшего изучения и оценки состояния клеточного звена иммунной системы у пациентов с различными гематологическими заболеваниями.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликтов.

**Источники финансирования.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

### Вклад авторов.

**Концепция и дизайн:** О.А. Рукавицын, С. П. Казаков.

**Сбор и обработка данных:** Е.В. Игнатьева.

**Предоставление материалов исследования:** Е.В. Игнатьева, С. П. Казаков, О.А. Рукавицын.

**Анализ и интерпретация данных:** Е.В. Игнатьева, С. П. Казаков, О.А. Рукавицын.

**Подготовка рукописи:** Е.В. Игнатьева.

**Окончательное одобрение рукописи:** О.А. Рукавицын.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ortega M.A., Fraile-Martínez O., García-Montero C., et al. An integrative look at SARS-CoV-2 (Review) // *Int J Mol Med.* – 2021. – Vol. 47. – P. 415–434.
2. Бессмельцев С.С., Сидоркевич С.В. Федеральное руководство по гематологии. // М.: СИМК. – 2024. – С.96-116.
3. Changcheng Shi, Limin Wang, Jian Ye et al. Predictors of mortality in patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis // *BMC Infect Dis.* – 2021. – Vol. 21. – P. 663.
4. Игнатьева Е.В., Зинченко А.В., Казаков С.П., Рукавицын О.А. Особенности состояния клеточного иммунитета у пациентов с заболеваниями крови, перенесших COVID-19. // *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*, Т. 8, № 2. – 2022. – С.110-121.
5. Carsetti R., Zaffina S., Mortari E.P., Terreri S., et al. Different innate and adaptive immune responses to SARS-CoV-2 infection of asymptomatic, mild, and severe cases // *Front Immunol.* – 2020. Vol. 11. – P. 610300.
6. Maia C., Martín-Sánchez E., Garcés J.J., et al. Immunologic characterization of COVID-19 patients with hematological cancer // *Haematologica.* – 2020. – Vol. 106(5). – P. 1457-1460.
7. Kalicińska E, Szymczak D, Andrasiak I, et al. Lymphocyte subsets in haematological patients with COVID-19: multicentre prospective study // *Transl Oncol.* – 2021. – Vol. 14(1). – P. 100943.
8. Bilich T, Roerden M, Maringer Y, et al. Preexisting and post-COVID-19 immune responses to SARS-CoV-2 in patients with cancer // *Cancer Discov.* – 2021. – Vol. 11(8). – P. 1982-1995.
9. Furlan A., Forner G., Cipriani L., et al. COVID-19 in B Cell-Depleted Patients After Rituximab: A Diagnostic and Therapeutic Challenge // *Front Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 763412.
10. Shانهbandi D., Majidi J., Kazemi T., et al. CD20-Based Immunotherapy of B-Cell Derived Hematologic Malignancies // *Curr Cancer Drug Targets.* – 2017. – Vol.17(5). – P. 423–444.
11. Бессмельцев С. С. Множественная миелома: диагностика и терапия (часть 1) // *Вестник гематологии.* – 2022. – Т. 18, №2. – С. 4–26.
12. van der Kolk LE, Baars JW, Prins MH, van Oers MH. Rituximab Treatment Results in Impaired Secondary Humoral Immune Responsiveness // *Blood.* – 2002. – Vol. 100(6). – P. 2257–2259.
13. Tan C.W., Chia W.N., Qin X., et al. A SARS-CoV-2 surrogate virus neutralization test based on antibody-mediated blockage of ACE2-spike protein-protein interaction // *Nat Biotech.* – 2020. – Vol. 38. – P. 1073–1078.
14. Vange E.M., Han N.A., Wileyto P., et al. CD8+ T cells contribute to survival in patients with COVID-19 and hematologic cancer // *Nat Med.* – 2021. – Vol. 27(7). – P. 1280-1289.

Рукавицын О.А.<sup>1</sup>, Абу-Хадир М.Р.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Главный военный клинический госпиталь имени Н.Н. Бурденко, Москва, Россия

<sup>2</sup>Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

### СИСТЕМНЫЙ АА-АМИЛОИДОЗ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ, ВЛИЯНИЕ НА ТЕЧЕНИЕ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

**Резюме:** Системный АА-амилоидоз – редкое вторичное заболевание, развивающееся на фоне хронического воспалительного процесса и характеризующееся отложением во внеклеточном матриксе тканей и органов фибриллярного гликопротеида амилоида, что нарушает их нормальную архитектуру и функцию. Своевременное начало лечения позволяет остановить прогрессирование состояния, но полная регрессия амилоидных масс на современном этапе не достигается. В связи с этим осо-

бенно важное значение имеет ранняя диагностика АА-амилоидоза, однако она связана с рядом затруднений по причине отсутствия патогномичных клинических признаков. Редкой и малоизученной причиной АА-амилоидоза является ряд онкогематологических заболеваний.

**Ключевые слова:** системный амилоидоз, АА, онкогематологические заболевания, диагностика, лечение.

Rukavitsyn O.A. <sup>1</sup>, Abu-Khadir M.R. <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Faculty of Fundamental Medicine, Moscow State University, Moscow, Russia

### SYSTEMIC AA-AMYLOIDOSIS: MODERN ASPECTS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT, INFLUENCE ON THE COURSE OF ONCOHEMATOLOGICAL DISEASES

**Abstract:** Systemic AA-amyloidosis is a rare secondary disease that develops due to chronic inflammation and is characterized by the deposition of fibrillar glycoprotein amyloid in the extracellular matrix of tissues and organs, which disrupts their normal architecture and function. Starting treatment on time can stop the progression of the condition, however, complete regression of amyloid masses is not possible at

the present stage of treatment development. Therefore, early diagnosis of AA-amyloidosis is especially important, but it is associated with a number of difficulties due to the lack of pathognomonic clinical signs. A rare and poorly studied cause of AA-amyloidosis is a number of oncohematological diseases.

**Keywords:** systemic amyloidosis, AA, oncohematological diseases, diagnosis, treatment.

#### Введение

Амилоидоз – группа редких заболеваний, характеризующихся отложением во внеклеточном матриксе тканей и органов гликопротеида амилоида, состоящего из нерастворимых фибриллярных протеиновых скоплений с широкой антипараллельной складчатой структурой [1, 2]. Около 10-15% массы тканевого амилоида, независимо от типа амилоидоза, составляет фибриллярный белок Р (Р-компонент), роль которого до конца не изучена. Однако основные белки-предшественники отличаются в зависимости от типа амилоидоза, что определяет патогенез заболевания и вариант клинического течения [2]. Ткани, пораженные амилоидным белком, страдают от нарушения своей нормальной архитектуры и функции, отложение неправильно свернутого белка приводит к воспалительной реакции, окислительному стрессу и апоптозу [3].

Системный АА-амилоидоз – вторичный амилоидоз при хронических воспалительных заболеваниях. К наиболее частой предрасполагающей патологии относятся хронические гнойные болезни (остеомиелит, бронхоэктатическая болезнь, затяжное течение

эндокардита), хронические воспалительные заболевания суставов (ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, псориатический артрит), воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, болезнь Уиппла), инфекционные заболевания (туберкулёз, сифилис), злокачественные новообразования и ряд наследственных патологий (периодическая болезнь, синдром Макла-Уэльса) [1, 2]. Наблюдается преимущественное поражение паренхиматозных органов: селезенки, почек, надпочечников и печени, в связи с чем иногда выделяют нефропатический (90% случаев), эпинефропатический, гепатопатический и смешанный типы амилоидоза [2].

При АА-амилоидозе белком-предшественником является SAA (serum amyloid A) – белок острой фазы, в значительных количествах синтезирующийся в печени под влиянием провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ ) [2]. В норме он выполняет роль опсонина, участвуя в процессе фагоцитоза бактериальных агентов и переноса холестерина из повреждённых тканей [4]. Повышение уровня SAA в крови играет определяющую роль в патогенезе АА-

амилоидоза: при интенсификации его внутриклеточной деградациии из его фрагментов с участием амилоид-стимулирующего фактора, который вырабатывается преимущественно клетками селезенки и печени, на поверхности макрофагов собираются фибриллы амилоида [2].

#### **Материалы и методы исследования**

Проведён поиск и анализ отечественной и зарубежной литературы, научных публикаций в международной базе данных Pubmed. Первоначальный этап исследования предполагал изучение проблемы АА-амилоидоза безотносительно к гематологической патологии, поисковые запросы формировались путём комбинирования следующих ключевых слов: «aa amyloidosis», «diagnosis», «treatment». Был осуществлён отбор релевантных статей, в том числе с применением сортировки по давности публикации (не более 10 лет).

Дальнейший этап исследования был связан с изучением влияния системного АА-амилоидоза на течение онкогематологических заболеваний. Осложняло поиск отсутствие в базе данных чёткой дифференцировки между типами амилоидоза, что приводило к ошибочному включению в выборку ряда публикаций на тему AL-амилоидоза, чаще ассоциированного с гематологическими заболеваниями по сравнению с АА-амилоидозом. При поиске в PubMed по запросу «"Hematologic Diseases"[Mesh] AND "AA Amyloidosis"[All fields]» было найдено 68 публикаций (по данным на 11.11.2024), 5 из которых соответствуют теме и цели исследования.

Был предпринят повторный поиск по расширенному запросу «("Hematologic Diseases"[Mesh] AND "Amyloidosis"[Mesh]) NOT "AL amyloidosis"», выявивший 2521 работу (по данным от 11.11.2024). Ряд публикаций был исключён из выборки из-за несоответствия теме исследования, неактуальности (давности) публикации, отсутствия полного текста работы. Также анализ части публикаций не представлялся необходимым ввиду отсутствия уникальности представленной в них информации. Поиск позволил включить в исследование ещё 5 публикаций. Кроме того, анализировались списки литературы релевантных статей.

Таким образом были отобраны и включены в данную работу релевантные исследования, опубликованные до 11.11.2024 и индексируемые базой данных PubMed.

#### **Диагностика и клинические проявления**

Диагностика амилоидоза требует комплексного подхода и основана на сочетании клинических данных и результатов лабораторно-инструментальных обследований.

Заподозрить АА-амилоидогенез можно по высокому уровню белка-предшественника в сыворотке крови. АА-амилоид образуется из сывороточного предшественника SAA – белка острой фазы, продуцируемого в печени в значительных количествах в

ответ на воспаление [1]. Уровень SAA может превышать 100 мг/л (при норме <10 мг/л) в течение длительного времени, что является предпосылкой для развития АА-амилоидоза. Тем не менее, не у всех пациентов с повышенным уровнем SAA наблюдается АА-амилоидоз [5, 6, 7].

О повышении риска возникновения и прогрессирования АА-амилоидоза у больных с хроническими воспалительными заболеваниями можно судить по персистирующему повышенному уровню маркеров острой фазы воспаления, наличию анемии хронических заболеваний с повышением уровня ферритина крови [1].

Также для оценки риска развития или прогрессирования АА-амилоидоза в условиях преимущественного аутовоспаления или с целью выявления субклинической активации воспаления можно определять сывороточный маркер нейтрофильной активности S100A12 (кальгранулин) [1].

Для выявления групп риска необходима своевременная диагностика хронических воспалительных заболеваний. В частности, диагностика аутовоспалительных заболеваний предполагает проведение генетического исследования на мутации генов MEFV (пирин), NLRP3 (криопирин), TRAPS (рецептор к TNF $\alpha$ ), мевалонаткиназы [1].

Однако основополагающая роль принадлежит морфологическому исследованию, единственному, которое дает возможность точной диагностики амилоидоза [1, 2, 3]. Наиболее эффективна биопсия поражённого органа, однако часто в целях диагностики амилоидоза выполняют биопсию слизистой оболочки прямой кишки, почки, печени, подкожно-жировой клетчатки [1, 2]. Важно понимать, что на гистологическом препарате, особенно если он получен не из поражённого органа, может не выявляться следов отложения амилоида, что не исключает возможность наличия амилоидоза. Также для разных типов амилоида характерно преимущественное отложение в разные типы тканей: в частности, АА-амилоидоз нечасто выявляется в подкожно-жировой ткани и в пунктате костного мозга, в то время как биопсия слизистой и подслизистой слоев прямой кишки позволяет выявить этот тип амилоида у 70% больных, а биопсия почки – практически в 100% случаев [1, 3, 8]. Тем не менее, биопсия слюнной железы и аспирация периумбиликальной подкожной жировой клетчатки с окрашиванием конго-красным могут помочь в качестве начального этапа диагностики как менее инвазивные методы с общей чувствительностью от 77 до 89% [9].

При морфологическом исследовании проводится окрашивание препаратов красителем конго-красный с последующей микроскопией в поляризованном свете. Амилоид, обладающий свойством двойного лучепреломления, выявляется как конгофильная внеклеточная масса с яблочно-зелёным или желтоватым свечением в поляризованном све-

те. Также применяется метод окраски тиофлавином Т, который демонстрирует светло-зелёное свечение амилоида [1].

Для определения типа амилоидоза может применяться проба с 5%-ным раствором перманганата калия: при обработке препаратов с АА-типом амилоида, предварительно окрашенных конго-красным, ими утрачивается свойство двойного лучепреломления. Также АА- и AL-амилоидоз можно дифференцировать с использованием щелочного гуанидина [2]. Однако современная морфологическая диагностика предполагает проведение иммуногистохимического типирования с использованием моноклональных антител к белкам-предшественникам амилоида: в случае АА-амилоидоза используются специфические антитела против АА-белка. Электронная микроскопия с масс-спектрометрией, а также лазерная диссекция и масс-спектрометрия на основе протомного анализа являются наиболее достоверными методами типирования амилоида [2].

Несмотря на то, что гистологическое исследование остаётся золотым диагностическим стандартом для амилоидоза, оно не может предоставить информацию об общем распределении отложений амилоида по всему организму и не позволяет контролировать реакцию на лечение. Разработана методика SAP-сцинтиграфии с радиоизотопной меткой ( $^{123}\text{I}$ -SAP), позволяющей выявить места отложения белка SAP (serum amyloid P), составляющего около 10-15% общей массы тканевого амилоида любого генеза [2, 3]. После внутривенного введения индикатор быстро распределяется и уравнивается в кровотоке и внесосудистых и амилоидных компартментах, занятых нативным эндогенным SAP [7]. Диагностическая чувствительность SAP-сцинтиграфии для системного АА-амилоидоза составляет 90%, при этом специфичность метода – 93%. Несмотря на то, что SAP-сцинтиграфия не заменяет гистологическое исследование, она значительно повысила точность диагностики и зарекомендовала себя как ценный инструмент при прогрессировании заболевания и мониторинге эффективности терапии [9, 10]. Ещё одним инструментом для выявления системного амилоидоза и оценки распространённости процесса является ПЭТ-КТ с индикатором, нацеленным на амилоид (18F-флорбетапир, 18F-флорбетабен, 11C-PiB, пептид p5 + 14) [4].

Однако прежде, чем проводить иммунохимический анализ сыворотки крови и гистологическое исследование со специфическим окрашиванием, необходимо предположить амилоидоз по данным клинической картины. К наиболее ранним жалобам, предъявляемым пациентами с системным амилоидозом, относятся общая слабость, утомляемость, снижение работоспособности и массы тела (>9 кг), парестезии, одышка, отёки. Эти симптомы неспецифичны, что затрудняет дифференциальную диагностику амилоидоза. Клинические проявления ами-

лоидоза непостоянны и обусловлены поражениями различных органов и систем, в связи с чем картина существенно варьирует: могут поражаться почки, печень, желудочно-кишечный тракт, периферические нервы, сердце, кровеносные сосуды, легкие, кожа и мягкие ткани [2, 9].

Поражение почек – ведущий клинический признак АА-амилоидоза, наблюдающийся у 90% больных [2]. И наоборот, 40% амилоидоза почек связано именно с АА-амилоидозом [6]. В большинстве случаев амилоидная нефропатия характеризуется прогрессирующим течением с последовательной сменой стадий: протеинурия, нефротический синдром, ХПН. Наиболее характерное проявление – изолированная протеинурия более 0,5 г/сут (преимущественно за счёт альбуминурии), чаще нефротического уровня. Также у больных могут наблюдаться формирование отечного синдрома вплоть до анасарки, пенящаяся моча или симптомы уремии [1, 2]. В отдельных случаях амилоидная нефропатия манифестирует острым нефротическим синдромом и макрогематурией, в том числе сообщается о случаях его проявления в виде серповидного гломерулонефрита [6]. Встречаются данные о развитии синдрома Фанкони и тромбоза почечных вен при амилоидозе почек [2]. В ходе дифференциальной диагностики обращает на себя внимание повышение уровня холестерина в плазме и гипоальбуминемия, связанные с нефротическим синдромом [11].

Также не менее чем в 25% случаев [4] АА-амилоидоза наблюдается поражение печени, однако только в 15% оно проявляется клинически [1, 11]. Основным признаком амилоидоза печени является её увеличение, наиболее специфична гепатомегалия более 15 см по данным КТ. Часто выявляется холестаза, повышение активности ЩФ и ГГТ в 1,5-4 раза. Функция печени чаще всего остаётся сохранной, редко возникает внутрипечёночная портальная гипертензия, также возможно появление боли, тяжести в правом подреберье, метеоризма, тошноты, в редких случаях – желтухи и других симптомов, сопровождающих гепатопатию любой этиологии [1, 2].

Часто наблюдается также поражение селезенки, включающее в себя спленомегалию (встречается в 5% случаев) и селезеночную дисфункцию (гипоспленизм), которую выявляют на основании данных клинического анализа крови (тромбоцитоз, появление телец Жолли в эритроцитах) в 24% случаев [1, 2].

Могут выявляться гепатомегалия, спленомегалия, нефромегалия вследствие накопления амилоида. Для выявления амилоидоза печени, селезенки и почек проводят УЗИ этих органов, в некоторых случаях необходимо проведение КТ брюшной полости, SAP-сцинтиграфии [9]. Для диагностики амилоидоза печени также используют эластографию [1, 2].

О вовлечении в патологический процесс ЖКТ, что

регистрируется в 30% случаев, могут говорить такие проявления, как снижение веса, боль в животе, синдром мальабсорбции, макроглоссия, гастроэзофагеальный рефлюкс, изжога, полипы желудка, возможны эпизоды желудочно-кишечных кровотечений. Отложение амилоида в мезентериальном сплетении может привести к псевдообструкции кишечника [9]. Наиболее надёжно вовлечение ЖКТ устанавливается по результатам морфологического исследования при обнаружении амилоидных депозитов в интерстиции подслизистого слоя кишечника [1, 2]. При АА-амилоидозе чаще поражаются верхние отделы пищеварительного тракта. Поражение желудка, двенадцатиперстной кишки и кишечника чаще носит бессимптомный характер, однако иногда может сопровождаться изъязвлениями и перфорацией их стенок с возможным кровотечением, а также препилорической обструкцией желудка или механической кишечной непроходимостью из-за отложения амилоидных масс. При эндоскопическом обследовании ЖКТ можно обнаружить расширенный пищевод, признаки снижения перистальтики отделов ЖКТ, эрозии, изъязвления, интрамуральные гематомы, субмукозные опухолеподобные массы, утолщения слизистой оболочки [2].

В 10-14% случаев при АА-амилоидозе наблюдается поражение лёгких, которое характеризуется развитием наиболее часто встречающихся трех клинических форм: диффузной альвеолярно-септальной (односторонний или двусторонний паренхиматозный амилоидоз), узловой и трахеобронхиальной. Значительно реже выявляют амилоидную внутригрудную лимфаденопатию и амилоидную инфильтрацию диафрагмы [2].

Поражение сердца при АА-амилоидозе наблюдается довольно редко [9]. Ведущими клиническими проявлениями вовлечения сердечно-сосудистой системы являются одышка, ортостатическая гипотензия, отеки, обусловленные как сердечной недостаточностью, так и нефротическим синдромом [2]. На амилоидоз сердца указывает утолщение межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка (более 12 мм по данным ЭхоКГ), особенно в сочетании с низкоамплитудной ЭКГ (менее 5 мм в отведениях от конечностей). Развивается рестриктивное нарушение диастолической функции левого желудочка, чаще с сохранной фракцией выброса [9]. МРТ с контрастированием гадолинием с высокой вероятностью выявляет инфильтративный характер поражения миокарда [1].

Диагностика первичной амилоидной полиневропатии основывается на клинической оценке неврологических проявлений. В первую очередь выявляются нарушения чувствительности, так как поражаются преимущественно мелкие немиелинизированные волокна [1]. Возможно присоединение болевого синдрома, требующего назначения анальгетиков, в том числе амитриптилина, габапентина и

наркотических анальгетиков. Особенно часто встречающееся поражение периферической нервной системы при амилоидозе – карпальный туннельный синдром [11]. Для выявления поражений применяют стимуляционную и игольчатую ЭМГ, вызванные кожные симпатические потенциалы (ВКСП), количественное сенсорное тестирование (КСТ) [2].

Поражение вегетативной нервной системы может проявляться ортостатической гипотензией, моторной диареей, тошнотой, псевдообструкцией ЖКТ, дисфункцией мочевого пузыря, половой сферы, гипогидрозом. Возможны выраженные нарушения трофики мышц [1]. В случае выявления вегетативных расстройств необходимо проведение ортостатической пробы, оценки вариабельности сердечного ритма и исследования ВКСП [2].

Может наблюдаться поражение эндокринных желёз (надпочечников, щитовидной железы), кожи и опорно-двигательного аппарата [2, 9].

### **Прогноз**

Прогноз течения АА-амилоидоза зависит от степени вовлечения различных органов и систем, главным образом почек и сердца, а также от наличия и характера предрасполагающего заболевания. При естественном течении на фоне активного воспалительного процесса АА-амилоидоз, как правило, прогрессирует, приводя к отказу органов и смерти, при этом медиана выживаемости после установки диагноза составляет 4-8 лет. Осложнения терминальной стадии почечной недостаточности являются одной из наиболее частых причин смерти [7].

Долгосрочный прогноз непосредственно связан с контролем хронического воспаления. Снижение воспаления и успех терапии основного заболевания связаны с увеличением выживаемости пациентов, восстановлением функций пораженных органов и регрессией отложений амилоида [5, 7]. Предполагаемая выживаемость в течение 10 лет составила 90% у пациентов, у которых медиана SAA была ниже 10 мг/л, и 40% среди тех, у кого медиана SAA превышала 10 мг/л [7].

Тем не менее, зависимость между изменениями в функции органов и накоплением или снижением уровня амилоида не всегда существует, и регрессирование амилоидных депозитов может не приводить к клиническому улучшению. Более того, полного регресса амилоидных масс, как правило, не происходит, и даже при низкой выработке SAA в организме сохраняются некоторые количества амилоида, что указывает на сохраняющуюся возможность прогрессирования амилоидоза и необходимость регулярного мониторинга общего состояния пациента, а также уровня SAA белка в сыворотке крови [7].

Можно ожидать, что новые терапевтические подходы, направленные на ингибирование фибриллогенеза амилоида или дестабилизацию амилоидных отложений, будут способствовать окончательной регрессии амилоида и принесут клинический ре-

зультат [7].

### Лечение

Стандартная тактика терапии АА-амилоидоза – снижение общего уровня воспаления и, в частности, синтеза белка-предшественника SAA с целью замедления накопления амилоида, что достигается активным лечением и контролем основного заболевания (своевременное лечение инфекций, ревматологических и генетических аутовоспалительных состояний), а также применением системных противовоспалительных средств [1, 9]. На моделях мышей было показано, что подавление иммунного ответа такролимусом останавливает отложение амилоида А, и у мышей с ТКИД наблюдалась устойчивость к развитию АА-амилоидоза [12].

Исторически возможности терапии были ограничены неспецифическими противовоспалительными агентами, такими как колхицин, нестероидные противовоспалительные средства, глюкокортикоиды, циклофосфамид, применение которых при амилоидозе в настоящее время ограничено. В частности, колхицин ингибирует каспазу-1 и таким образом подавляет активацию инфламмасом и продукцию IL-1 $\beta$ , а также способен опосредованно снижать количество других провоспалительных цитокинов (TNF $\alpha$ , IL-6), однако его эффективность доказана только при АА-амилоидозе, спровоцированном семейной средиземноморской лихорадкой [9].

В настоящее время терапевтический арсенал пополнился новыми, более тонко действующими препаратами, направленными в том числе против воспалительных цитокинов или их рецепторов, включая рецептор IL-1, рецептор IL-6, TNF $\alpha$  и его рецептор [13].

По данным исследований, антагонисты TNF (моноклональные антитела инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб) и его рецепторов (этанерцепт) эффективны не менее чем в 50% случаев амилоидоза: наблюдается стабилизация состояния, замедление и остановка отложения амилоидных масс, регресс протеинурии [14]. Раннее начало приёма антагонистов TNF (при исходном уровне креатинина менее 1,5 мг/мл) может существенно улучшить прогноз в отношении поражения почек [9].

Эффективность демонстрируют и антагонисты рецепторов IL-6 (тоцилизумаб), они могут превосходить анти-TNF терапию в эффективности [9, 15].

IL-1, играющий центральную роль в патогенезе аутовоспалительных заболеваний, также стал важной мишенью терапии. По данным ряда исследований доказана эффективность рекомбинантного гомолога антагониста рецептора IL-1 (анакинра), гибридного белка рецептора IL-1 (рилонацепт) и моноклонального антитела к IL-1 $\beta$  (канакинумаб) [9].

Изучение структуры и биохимических особенностей SAA дало возможность разработки лекарственных препаратов, непосредственно предотвращаю-

щих его неправильное сворачивание и отложение в тканях, а также способствующих регрессии амилоидных масс и удалению амилоида из организма [9].

Первой серьёзной попыткой создания такого препарата стал эпросидат (фибриллекс), молекулы которого связываются с гликозаминогликановым участком на амилоидных фибриллах, воздействуя на их полимеризацию. Первичные исследования показали способность препарата замедлять прогрессирование амилоидоза, в том числе поражение почек [16], однако эти данные не подтвердились в рандомизированном контрольном исследовании (NCT01215747) [17]. В настоящее время проводятся дальнейшие исследования эффективности препарата.

Были предприняты попытки деактивировать белок-шаперон SAP. Миридесап, сывороточный ингибитор SAP, эффективно выводил SAP из плазмы [18], однако в качестве побочного эффекта возникали аритмии [9]. Исследовалось также применение миридесапа в тандеме с дезамизумабом, моноклональным антителом, нацеленным на отложения SAP в тканях. Эта стратегия терапии была направлена на удаление депозитов амилоида и продемонстрировала эффективность у ряда пациентов [18], однако разработку пришлось прекратить в связи с развитием фатальных осложнений при выведении отложений амилоида [9].

В настоящее время изучается применение анти-смысловых олигонуклеотидов, подавляющих выработку SAA. На моделях мышей было продемонстрировано существенное уменьшение отложений амилоида [19].

Необходима разработка новых методов лечения, которые могли бы эффективно очищать ткани от отложений амилоида и безопасно выводить их из организма.

Помимо противовоспалительных агентов, в программу лечения включаются средства, направленные на уменьшение выраженности сердечной недостаточности, аритмий, отёчного синдрома, артериальной гипертензии и других ассоциированных патологий [1].

При нефротическом синдроме препаратами выбора являются ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина с антипротеинурическими свойствами. Также пациентам следует ограничить потребление соли до 2 г/сут для уменьшения отеков. Для лечения гиперволемии, как правило, требуются петлевые диуретики [9]. При необходимости проводится ЗПТ, что позволяет добиться хорошей и удовлетворительной реабилитации у 60% пациентов с АА-амилоидозом. Больным с ХПН и медленным прогрессированием амилоидоза без поражения сердца и ЖКТ может быть показана трансплантация почки [1].

Длительность терапии не зависит от клинических проявлений: лечение проводится вплоть до

нормализации уровней маркеров острой фазы воспаления (С-реактивного белка, SAA), используемых для мониторинга эффективности лечения и дальнейшего течения заболевания [1, 4, 9].

АА-амилоидоз в группе пациентов с онкогематологическими заболеваниями

Ассоциация гематологических заболеваний с АА-амилоидозом – довольно редкое явление, о случаях которого мало упоминается в литературе. Считается, что чаще всего с АА-амилоидозом ассоциированы В-клеточные заболевания (ходжкинские и неходжкинские лимфомы, моноклональные гаммапатии, также сообщается о случаях АА-амилоидоза, ассоциированного с ХЛЛ), однако их тесная связь с моноклональными иммуноглобулинами и лёгкими цепями требует обязательной иммуногистохимической дифференциальной диагностики с AL-амилоидозом [3, 6, 20].

Есть несколько возможных механизмов значимого повышения уровня SAA у пациентов со злокачественными новообразованиями, в том числе прямая продукция SAA атипичными клетками и непрямая (печёночная) продукция SAA и других белков острой фазы в ответ на секрецию провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ ) клетками опухоли и её микроокружения [6].

Несмотря на редкость состояния, данные исследований свидетельствуют, что воспалительный процесс при моноклональных гаммапатиях действительно связан с повышением уровня белков острой фазы в сыворотке крови и может приводить к накоплению SAA в тканях. Более того, есть свидетельства о значимости IL-1 $\beta$  и IL-6 для выживания и пролиферации злокачественных клеток [5].

Причинно-следственная связь между опухолевым процессом и АА-амилоидозом может быть подтверждена рядом клинических наблюдений: в частности, о ней говорит отсутствие других причин вторичного амилоидоза (воспалительных, инфекционных), отложение амилоида внутри и вокруг опухоли (очага), возвращение белков острой фазы сыворотки крови к норме и улучшение функции почек после хирургического удаления или успешного курса терапии заболевания [6].

Другой возможной причиной хронического воспаления при онкологических заболеваниях является возможная их связь с онкогенными инфекциями – в частности, имеются сведения об ассоциации лимфомы Ходжкина и В-крупноклеточной лимфомы с вирусом Эпштейна-Барр [3, 20].

Не следует также забывать о возможном наличии у пациента сопутствующих хронических воспалительных заболеваний с повышением белков острой фазы в сыворотке крови [3].

Из-за редкости АА-амилоидоза в сочетании с гематологическими злокачественными новообразованиями стандартных протоколов лечения не существует. Достижение ремиссии в результа-

те терапии основного заболевания часто связано с клинической ремиссией АА-амилоидоза, возможен регресс амилоидных депозитов и восстановление функций органов (в том числе почечной функции) [5, 6, 21]. Как правило, доказанный АА-амилоидоз при гематологических онкозаболеваниях является показанием к применению высокодозной химиотерапии, также имеются сведения о лечении с использованием высокодозной химиотерапии и последующей ауто-ТГСК [13, 22]. В частности, при макроглобулинемии Вальденстрема, ассоциированной с АА-амилоидозом, в качестве терапии первой линии использовались алкилирующие препараты, включая мелфалан, а также аналоги пуриновых оснований и производные антрациклина [22].

Другая стратегия лечения заключается в подавлении продукции белков острой фазы, как правило, с помощью ингибиторов провоспалительных цитокинов. В частности, доказано, что терапия селективным ингибитором рецепторов IL-1 (анакинра) снижает активность образования амилоидных депозитов и улучшает прогноз течения моноклональных гаммапатий (однако не оказывает в их отношении полноценного терапевтического эффекта и не может заменить противоопухолевую терапию) [5].

Стратегия лечения избирается в соответствии со степенью прогрессирования злокачественного процесса и предпочтениями пациента [5].

У пациентов с АА-амилоидозом, ранее не проявлявшимся клинически, возможна первичная манифестация амилоидозной нефропатии в ходе химиотерапии по причине нефротоксического действия ряда противоопухолевых препаратов [23]. Также возможно развитие АА-амилоидоза в связи с получением противоопухолевой терапии: в частности, сообщается о случаях обнаружения АА-амилоидоза у ряда пациентов, получавших терапию ингибиторами контрольных точек (пембролизумаб, ниволумаб), что может быть обусловлено повышением уровня высвобождения цитокинов активированными эффекторными Т-клетками [6].

Прогноз у гематологических пациентов с амилоидозом неблагоприятный, с высоким риском осложнений и более низкой выживаемостью [22]. Относительно более благоприятный прогноз отмечается у пациентов моложе 40 лет, у перенесших успешную резекцию опухоли и имеющих меньшую степень повреждения почек [6].

#### **Заключение**

АА-амилоидоз – серьёзное осложнение заболеваний, ассоциированных с хроническим воспалением. Системный амилоидоз встречается довольно редко и относится к трудно диагностируемой патологии, поскольку клинические симптомы неспецифичны и существенно варьируют за счёт поражения различных органов и тканей. Дополнительную сложность вносит необходимость гистологического исследо-

вания для подтверждения диагноза. Это приводит к трудностям дифференциальной диагностики, поздней верификации, несвоевременному началу лечения и развитию осложнений.

Прогноз при поздней диагностике нельзя назвать благоприятным, поэтому решающее значение имеет включение амилоидоза в дифференциальную диагностику, высокая настороженность специалистов различной специализации. Диагноз системного АА-амилоидоза следует заподозрить у любого больного с недиабетическим нефротическим синдромом, гепатомегалией или повышенным значением ЩФ, периферической невропатией, неишемической кардиомиопатией и поражениями других органов при ассоциации с персистирующим воспалением. При раннем обнаружении качество жизни пациентов и их прогноз на дальнейшую жизнь существенно улучшаются.

В настоящее время не существует препаратов, позволяющих полностью избавиться от уже отложившихся скоплений амилоида. Терапевтический подход направлен на предотвращение прогрессирования амилоидоза, и в первую очередь это достигается путём лечения основного заболевания. Другой важный компонент лечения – снижение системного воспаления, что позволяет снизить уровень белка-предшественника SAA и провоспалительных агентов в сыворотке крови и достигается путём выявления ведущих провоспалительных цитокинов и назначения направленных на них противовоспалительных агентов.

Ведётся активная разработка ряда новых стратегий лечения, в том числе моноклональных антител, специфичных к отложениям амилоида, и антисенснуклеотидов, снижающих синтез белка-предшественника SAA. Необходима разработка методов лечения, которые могли бы эффективно очищать ткани от отложений амилоида и безопасно выводить их из организма.

Учитывая учащающееся выявление случаев АА-амилоидоза, ассоциированного с гематологическими заболеваниями, и его существенное влияние на долгосрочный прогноз, имеет смысл проведение дополнительных исследований влияния АА-амилоидоза на течение онкогематологических заболеваний, а также поиск новых возможностей его диагностики, профилактики и лекарственной терапии.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Источники финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

### Вклад авторов

**Концепция и дизайн:** все авторы.

**Сбор и обработка данных:** все авторы.

**Представление материалов исследования:** все авторы.

**Анализ и интерпретация:** все авторы.

**Подготовка рукописи:** все авторы.

**Окончательное одобрение рукописи:** все авторы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза // Клиническая фармакология и терапия. – 2020. – Т. 29, №1. – С. 13-24.
2. Бакулина Н.В., Некрасова А.С., Гудкова А.Я. и др. Системный амилоидоз: клинические проявления и диагностика // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16, № 24. – С. 68–76.
3. Rosado F., Taveras P., Gayam V. et al. Intestinal Reactive Amyloid A (AA) Amyloidosis in a Patient With Multiple Myeloma: A Case Report and Literature Review // Cureus. – 2023. – Vol. 15, №8. – P. e42906.
4. Muchtar E., Dispenzieri A., Magen H. et al. Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a review // J Intern Med. – 2021. – Vol. 289, №3. – P. 268-292.
5. Terré A., Colombat M., Cez A. et al. AA amyloidosis complicating monoclonal gammopathies, an unusual feature validating the concept of "monoclonal gammopathy of inflammatory significance"? // Int J Clin Pract. – 2021. – Vol. 75, №11. – P. e14817.
6. Bharati J., Lahoud O.B., Jhaveri K.D., Izzedine H. AA amyloidosis associated with cancers // Nephrol Dial Transplant. – 2023. – Vol. 38, № 6. – P. 1366-1374.
7. Gillmore J.D., Lovat L.B., Persey M.R. et al. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein // Lancet. – 2001. – Vol. 358, № 9275. – P. 24-29.
8. Gardyn J., Schwartz A., Gal R. et al. Waldenström's macroglobulinemia associated with AA amyloidosis // Int J Hematol. – 2001. – Vol. 74, №1. – P. 76-78.
9. Mirioglu S., Uludag O., Hurdogan O. et al. AA Amyloidosis: A Contemporary View // Curr Rheumatol Rep. – 2024. – Vol. 26, № 7. – P. 248-259.
10. Hazenberg B.P., van Rijswijk M.H., Piers D.A et al. Diagnostic performance of 123I-labeled serum amyloid P component scintigraphy in patients with amyloidosis // Am J Med. – 2006. – Vol. 119, № 4. – P. e15-24.
11. Gertz M.A., Lacy M.Q., Dispenzieri A., Hayman S.R. Amyloidosis: diagnosis and management // Clin Lymphoma Myeloma. – 2005. – Vol. 6, № 3. – P. 208-219.
12. Ueda M., Ando Y., Nakamura M. et al. FK506 inhibits murine AA amyloidosis: possible involvement of T cells in amyloidogenesis // J Rheumatol. – 2006. – Vol. 33, № 11. – P. 2260-2270.
13. Tataru R., Nagai T., Kobayashi H. et al. AA amyloidosis associated with macroglobulinemia // Int J Hematol. – 2010. – Vol. 92. № 4. – P. 675-677.

14. Gottenberg J.E., Merle-Vincent F., Bentaberry F. et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides: a followup report of tolerability and efficacy // *Arthritis Rheum.* – 2003. – Vol. 48, № 7. – P. 2019-2024.
15. Courties A., Grateau G., Philippe P. et al. AA amyloidosis treated with tocilizumab: case series and updated literature review // *Amyloid.* – 2015. – Vol. 22, № 2. – P. 84-92.
16. Manenti L., Tansinda P., Vaglio A. Eprodisate in amyloid A amyloidosis: a novel therapeutic approach? // *Expert Opin Pharmacother.* – 2008. – Vol. 9, № 12. – P. 2175-2180.
17. Bellus Health: Phase 3 Results of Kiacta for AA Amyloidosis // URL: <https://www.drugdiscoverytrends.com/bellus-health-phase-3-results-of-kiacta-for-aa-amyloidosis/> (дата обращения 11.11.2024) – 2016.
18. Richards D.B., Cookson L.M., Berges A.C. et al. Therapeutic Clearance of Amyloid by Antibodies to Serum Amyloid P Component // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol. 373, № 12. – P. 1106-1114.
19. Kluge-Beckerman B., Hardwick, Du L., Benson M.D. AA amyloidosis: potential therapy with antisense oligonucleotides // *Amyloid.* – 2011. – Vol. 18, Suppl 1. – P. 200-202.
20. Brunger A.F., Nienhuis H.L., Bijzet J., Hazenberg B.P. Causes of AA amyloidosis: a systematic review // *Amyloid.* – 2020. – Vol. 27, № 1. – P. 1-12.
21. Manwani R., Wrench D., Wechalekar A., Lachmann H. Successful treatment of systemic AA amyloidosis associated with underlying Hodgkin lymphoma // *Br J Haematol.* – 2018. – Vol. 182, № 5. – P. 619.
22. Muzaffar J., Katragadda L., Haider S. et al. Waldenström's macroglobulinemia associated with serum amyloid A protein amyloidosis: pitfalls in diagnosis and successful treatment with melphalan-based autologous stem cell transplant // *Acta Haematol.* – 2013. – Vol. 130, № 3. – P. 146-149.
23. Pamuk G.E., Demir M., Orüm H. et al. Secondary amyloidosis causing nephrotic syndrome in a patient with non-Hodgkin's lymphoma: quite a rare diagnosis // *Clin Lab Haematol.* – 2006. – Vol. 28, № 4. – P. 259-261.

*Матвиенко О.Ю., Головина О.Г.*

*Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»*

### **КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ КОАГУЛОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ, ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

**Резюме.** Новая коронавирусная инфекция, COVID-19, явилась причиной пандемии, объявленной ВОЗ 11 марта 2020 года, которая длилась более трех лет. Однако отмена статуса пандемии не означает, что COVID-19 перестал представлять опасность для здоровья людей. В представленном обзоре обсуждаются отечественные и зарубежные литературные данные о виде и частоте осложнений, вызванных ковид-ассоциированной коагулопатией. Подчеркивается, что тромбоемболические осложнения могут затронуть как венозное, так и артериаль-

ное русло. Возможны геморрагические осложнения, которые не менее, чем у половины пациентов ассоциируются с массивными и угрожающими жизни кровотечениями. Обсуждаются особенности антитромботической терапии с использованием препаратов гепарина, ПОАК и антиагрегантов.

**Ключевые слова:** COVID-19, тромбоемболические осложнения, геморрагические осложнения, препараты гепарина, ПОАК, антиагрегантная терапия

*Matvienko O.U., Golovina O. G.*

*Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency of Russia*

### **CLINICAL MANIFESTATIONS OF COAGULOPATHY IN PATIENTS WITH NEW CORONAVIRUS INFECTION, APPROACHES TO PREVENTION AND TREATMENT (LITERATURE REVIEW)**

**Abstract.** Coronavirus infection, COVID-19, was a reason of pandemia that was declare at 11.03.2020. It lasts more than three years, but its ending was not mean that infection is not dangerous for people. This review includes domestic and foreign literature data about complications due to covid-associated coagulopathy. It is indicated that thromboembolic complications may be at venous or arterial vascular bed. Hemorrhagic

complications with massive and life-threatening bleeding are possible too. It is discussed antithrombotic therapy with heparin preparations, NOAC and antiplatelets agents.

**Key words:** COVID-19, thromboembolic complications, hemorrhagic complications, heparin preparations, NOAC, antiplatelets therapy

**Ведение.** К настоящему времени хорошо известно, что новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, сопровождается проявлениями ковид-ассоциированной коагулопатии, результатом которой могут явиться как тромботические, так и геморрагические осложнения. В основе протромботической направленности изменений системы гемостаза у пациентов с COVID-19 лежит выраженное развитие иммунного ответа с последующей активацией не только плазменного, но и тромбоцитарного звеньев гемостаза, а также с нарушением функционирования эндотелиальной выстилки сосудов – эндотелиальной дисфункцией. Следствием данных особенностей работы системы свертывания крови является развитие тромботических осложнений, которые значительно ухудшают течение и исход заболевания [1, 2]. На фоне новой коронавирусной инфекции возрастает частота как артериальных, так и венозных тромбозов, однако последние встречаются значительно чаще.

**Цель настоящего обзора.** Систематизация данных о встречаемости различных тромботических осложнений на фоне COVID-19, методах их профилактики и лечения.

**Материалы и методы.** Для достижения поставленной цели нами проанализированы основные научные публикации, посвященные в целом тромботическим осложнениям, и, в частности, обусловленным новой коронавирусной инфекцией, методам их профилактики и лечения. Для изучения были выбраны 57 работ, основная масса которых посвящена COVID-19 и опубликована в последние 5 лет, с момента начала пандемии.

**Результаты.** Понятие венозные тромбоемболические осложнения (ВТЭО) включает в себя тромбозы поверхностных и глубоких вен (ТГВНК), а также тромбоемболию легочной артерии (ТЭЛА). Высокая частота встречаемости ВТЭО обуславливает рост инвалидизации и смертности пациентов с COVID-19, что определяет значимость медико-социальной

проблемы, появившейся в связи с новой коронавирусной инфекцией. Частота ВТЭО составляет около 1-2 случаев на 1000 населения в год и повышается независимо от пола с увеличением возраста. При этом в общей популяции ВТЭО чаще встречаются у мужчин, чем у женщин [3–8]. Тромбоз является многофакторным патологическим процессом, который обусловлен взаимодействием различных составляющих как наследственного, так и приобретенного характера. Врожденная предрасположенность к тромбозу носит название наследственной тромбофилии и включает в себя дефицит естественных антикоагулянтов – антитромбина (АТ), протеинов С и S, а также две мутации – G2021A в гене протромбина (фактора II) и G1691A в гене фактора V свёртывания крови (мутация Лейдена) в гомозиготном или гетерозиготном состоянии. Приобретёнными факторами риска развития тромбоза являются: возраст, варикозное расширение вен, метаболический синдром, тяжелые соматические, онкологические и инфекционные заболевания, наличие мутации JAK-2, а также приобретенная тромбофилия, а именно антифосфолипидный синдром (АФС). В качестве триггера тромбообразования могут выступать оперативные вмешательства, иммобилизация, травмы, беременность, обезвоживание, гормональные препараты, в частности эстрогены и др. [9–12]. Новая коронавирусная инфекция также может являться фактором риска развития тромбоза, как и другие инфекционные заболевания, однако исследователи отмечают аномально высокую частоту тромботических осложнений именно на фоне COVID-19. Данные о встречаемости ВТЭО на фоне новой коронавирусной инфекции в различных исследованиях не совпадают. Такая вариабельность частоты венозных тромбозов обусловлена различным объемом выборки для исследований, а также сложностью диагностики ВТЭО у пациентов, находящихся без сознания или на ИВЛ. В связи с этим требуется повышенная настороженность у пациентов, проходящих лечение в отделениях интенсивной терапии, которым необходимо проводить инструментальные исследования, такие как дуплексное сканирование вен нижних конечностей и сцинтиграфия лёгких для диагностики ВТЭО [13]. Частота ВТЭО значительно повышается у пациентов, госпитализированных в отделения интенсивной терапии, и увеличивается при длительном нахождении в стационаре. Частота встречаемости ТГВНК среди госпитализированных больных, по данным из различных источников, составляет от 2,9 до 46,1% (в среднем 13%), а ТЭЛА – от 2,8 до 30% (в среднем 8%). При нахождении в отделениях реанимации и интенсивной терапии частота ТГВНК ещё выше и увеличивается в среднем до 20%, а ТЭЛА до 18%. При этом достаточно часто встречается изолированная ТЭЛА, без подтвержденного ТГВНК. Данная статистика, когда отсутствует доказанный источник ТЭЛА у многих пациентов на

фоне новой коронавирусной инфекции, подтверждает гипотезу первичного тромбоза легочной артерии у данной категории больных. Развитие ВТЭО у больных COVID-19 ассоциируется как с неблагоприятным течением заболевания, так и с увеличением числа летальных исходов. Так, при наличии тромботических осложнений риск смерти у пациентов с COVID-19 становится выше приблизительно в 2-3 раза [14–16]. Помимо венозных тромботических осложнений на фоне коронавирусной инфекции встречаются также и артериальные тромбозы, однако их частота значительно меньше. Давно известно, что различные респираторные инфекции связаны с развитием сердечно-сосудистых осложнений, в частности острого коронарного синдрома (ОКС) и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [17–22]. Например, на фоне гриппа в два раза увеличивается риск развития острого инфаркта миокарда (ОИМ), данный риск сохраняется и в периоде реконвалесценции [22, 23]. По результатам метаанализа, в который вошло более 60 тысяч пациентов с COVID-19, частота развития у них ишемического инсульта составила 1,11%, в других исследованиях приводятся цифры от 0,9 до 2,7%. На первый взгляд частота ОНМК при коронавирусной инфекции не высока, однако она превышает таковую при гриппе в 7 раз. При этом в случае развития ОНМК значительно ухудшается прогноз заболевания и увеличивается летальность. У молодых пациентов основным патогенетическим механизмом развития ОНМК являются эндотелиальная дисфункция и гиперкоагуляционные изменения, характерные для коронавирусной инфекции, тогда как у пожилых пациентов большую роль играет имеющаяся сердечно-сосудистая патология [17–20]. Данных о влиянии коронавирусной инфекции на частоту развития ОКС в литературе встречается немного. В некоторых исследованиях отмечена связь COVID-19 с увеличением частоты ОКС. Повышенный риск ОКС на фоне коронавирусной инфекции обусловлен нарушениями эндотелия, дестабилизацией атеросклеротических бляшек и развитием внутрисосудистого тромбоза [22, 24, 25]. В результате проведенного клинического исследования G.G. Stefaninic и соавторами были получены данные о том, что COVID-19 может не только способствовать развитию ОКС, но может манифестировать с ОИМ [26]. Большую проблему также представляет процесс тромбообразования в микроциркуляторном русле, приводящий к нарушению функций различных органов и тканей, являющийся причиной полиорганной недостаточности, что значительно осложняет течение и исход заболевания. В данном случае присутствуют те же патогенетические механизмы, как и при формировании тромбоза в сосудах крупного калибра при COVID-19 [27, 28].

Геморрагические осложнения при новой коронавирусной инфекции встречаются значительно реже, чем тромбозы. Однако риск их возникновения нель-

зя недооценивать в виду того, что среди подобных осложнений почти у половины пациентов развиваются тяжелые и жизнеугрожающие кровотечения. Разные авторы достаточно высоко оценивают общую частоту геморрагических осложнений, которая составляет от 4 до 8% у больных COVID-19 [29]. При тяжелом течении инфекции на фоне выраженных иммунологических нарушений возможно развитие септического поражения, сопровождающегося ДВС синдромом. Тяжелые геморрагии могут быть обусловлены коагулопатией потребления, характерной для ДВС синдрома и приводящей к дефициту различных факторов свёртывания крови, тромбоцитопенией, гипофибриногенемией. Подобные изменения, как правило, появляются в терминальной фазе заболевания. Среди выживших пациентов с COVID-19 признаки развития ДВС синдрома отмечались достаточно редко, менее, чем в 1% наблюдений. В то же время более, чем у половины больных с летальным исходом подтверждено наличие ДВС синдрома. Необходимо отметить, что не только развитие ДВС синдрома с сопутствующим потреблением факторов свёртывания крови может явиться причиной как тромбоцитопении, так и гипофибриногенемии. Дефицит тромбоцитов может быть вызван появлением аутоантител к ним на фоне иммунологических нарушений, а также повышенным их разрушением на периферии. Появление гипофибриногенемии также может быть связано не только потреблением при ДВС синдроме, но и другим механизмам, в частности, использованию антагонистов рецепторов ИЛ-6, которые применяют при лечении пациентов с тяжелым течением COVID-19 [30–32]. К группе риска по развитию геморрагических осложнений относятся пациенты с врожденными нарушениями гемостаза, такими как болезнь Виллебранда, гемофилия, редкие коагулопатии, тромбоцитопатии. Назначение антитромботической терапии, обязательное для больных новой коронавирусной инфекцией, может привести к выраженной гипокоагуляции у таких пациентов. В то же время, благодаря исходно имеющейся гипокоагуляции, данные больные реже страдают от тромботических осложнений на фоне COVID-19 [33, 34].

Высокая частота тромботических осложнений у пациентов с COVID-19 определила необходимость назначения антитромботических препаратов для коррекции нарушений системы гемостаза и профилактики в первую очередь ВТЭО. Данный подход применяется как в остром периоде заболевания, так и после выздоровления, так как риск тромбоза сохраняется еще какое-то время после перенесенной коронавирусной инфекции. Однако нельзя не учитывать возможность развития геморрагических осложнений, что обуславливает необходимость оценки риска кровотечений у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, особенно на фоне назначения антитромботической профилактики и тера-

пии. В условиях стационара предпочтение отдается препаратам гепарина, а при амбулаторном лечении – прямым пероральным антикоагулянтам (ПОАК) в профилактических дозировках. Если назначение антикоагулянтных препаратов при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания является обоснованным и не подлежит сомнению, то у пациентов с легким течением заболевания является обсуждаемым вопросом [35–37]. Гепарин в форме нефракционированного (НФГ) или низкомолекулярного гепарина (НМГ) стал «золотым стандартом» антикоагулянтной профилактики у пациентов в остром периоде новой коронавирусной инфекции. Гепарин в профилактических дозах рекомендован Международным Обществом Тромбоза и Гемостаза (International Society Thrombosis and Hemostasis – ISTH) всем пациентам с COVID-19, госпитализированным в стационар, в случае отсутствия противопоказаний к его назначению. Согласно национальным рекомендациям (версия 16 от 18.08.2022), использование НМГ или НФГ для антитромботической профилактики также показано всем пациентам во время госпитализации и должно продолжаться до выписки [38, 39].

Выбор препаратов гепарина на фоне острого течения коронавирусной инфекции обусловлен тем, что они обладают не только антикоагулянтным эффектом, но и имеют целый ряд свойств, позволяющих улучшить исходы у больных COVID-19. Гепарин не подвержен потенциальным межлекарственным взаимодействиям со специфической терапией, имеет управляемый антикоагулянтный эффект, а также обладает противовоспалительной активностью. История использования гепарина в качестве антикоагулянта насчитывает уже более 100 лет. Гепарин – это сульфатированный полисахарид, который представляет собой кофактор антитромбина, повышающий его антикоагулянтное действие. Самостоятельно гепарин обладает низкой антикоагулянтной активностью в отношении тромбина, однако при связывании с АТ, он увеличивает активность последнего в 2000–5000. Также результатом образования комплекса гепарин – антитромбин является многократный рост эффективности АТ относительно ингибиции активных форм IX, X, XI, XII факторов свёртывания крови. В связи с этим для полноценного лечебного действия гепарина является обязательным присутствие достаточной активности АТ у пациента. В терапевтических целях используют две формы гепарина: НФГ, который получают при экстракции и очищении из тканей животных, НМГ производится из НФГ посредством его деполимеризации. НМГ, в сравнении с НФГ, более распространен в клинической практике, в том числе и при коронавирусной инфекции, так как он обладает большим периодом полувыведения, удобным режимом дозирования, малым риском развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении и кровотечений [40–42]. Пациентам с COVID-19, госпитализирован-

ным в стационар, большинство рекомендаций, в том числе российских, регламентирует использование именно профилактических доз НМГ для профилактики ВТЭО. Не решенным до конца является вопрос использования в таких случаях повышенных (промежуточных) и лечебных доз НМГ. Ряд авторов рекомендует применять такие дозы только в случаях высокого индивидуального риска ВТЭО или при подозрении на его развитие. После выписки из стационара пациентам также рекомендуется антитромботическая профилактика, особенно при сохраняющемся повышенном риске ВТЭО. При этом нет однозначного мнения относительно длительности использования антикоагулянтов после выписки из стационара, предлагаются сроки от 1 до 6 недель, рекомендуется учитывать факторы риска ВТЭО, уровень D-димера и данные ультразвукового исследования сосудов нижних конечностей. Пациентам со среднетяжелой формой COVID-19 и высоким риском ВТЭО назначается антитромботическая профилактика и при амбулаторном лечении, при отсутствии высокого риска кровотечений. При использовании профилактических доз НМГ определение анти-Ха активности в качестве лабораторного контроля не требуется. Данное исследование может быть полезно для персонализированного подбора дозы антикоагулянта у пациентов с почечной недостаточностью, экстремально низкой или высокой массой тела. На амбулаторном этапе чаще применяются профилактические дозы ПОАК ввиду наличия более удобной формы препарата [39, 43, 44]. ПОАК на данный момент являются наиболее часто назначаемыми препаратами для профилактики и лечения ВТЭО, широкое распространение они получили и для профилактики тромбозов у пациентов амбулаторного звена на фоне пандемии новой коронавирусной инфекции. ПОАК представляют собой препараты, которые ингибируют напрямую активный фактор X (ривароксабан и апиксабан) или тромбин (дабигатран). Данные препараты вызывают эффективное снижение образования тромбина и гемостатического потенциала благодаря тому, что воздействуют непосредственно на ключевые звенья коагуляционного каскада. ПОАК обладают рядом существенных преимуществ в сравнении с препаратами гепарина или антагонистами витамина К, такими как пероральный прием, ожидаемый антикоагулянтный эффект, отсутствие необходимости подбора дозы и лабораторного контроля [45–47]. Однако использование их в остром периоде новой коронавирусной инфекции не рекомендуется ввиду возможности потенциального межлекарственного взаимодействия со специфической терапией [39, 48]. Польза использования антикоагулянтной профилактики при COVID-19 не подлежит сомнению, тогда как относительно назначения других препаратов с антитромботическим эффектом нет единого мнения, несмотря на то что достаточное количество исследований показывают

их потенциальную пользу у пациентов с коронавирусной инфекцией. Так, в рамках рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования 243 пациента с диагнозом COVID-19 получали в амбулаторных условиях сулодексид в дозе 500 ЛЕ два раза в день в течение 21 дня. Данная терапия ассоциировалась со снижением как риска госпитализаций на 40%, так и потребности в кислородной поддержке. Положительные результаты использования сулодексида могут быть обусловлены его протективным воздействием на эндотелий. Данный препарат может быть полезен больным с COVID-19 и наличием определенной соматической патологии, сопровождающейся дисфункцией эндотелия, например, сахарным диабетом, хронической обструктивной болезнью легких, артериальной гипертензией и другой сердечно-сосудистой патологией. Применение сулодексида в качестве эндотелиопротектора для амбулаторных пациентов перспективно и безопасно, так как не связано с повышением риска геморрагических осложнений и не требует лабораторного контроля [47–51]. Антиагреганты являются еще одной группой препаратов, применение которых может быть перспективно при новой коронавирусной инфекции, хотя доказательств целесообразности их широкого применения по литературным данным пока нет, и вопрос их применения у пациентов с COVID-19 остается дискуссионным. Известно, что антиагреганты обладают низкой эффективностью для профилактики ВТЭО, одного из основных осложнений COVID-19 [52, 53]. На данный момент в литературных источниках отсутствуют ссылки на рандомизированные исследования, которые бы показали преимущество добавления антиагрегантов к препаратам антикоагулянтного действия в сравнении с использованием только антикоагулянтов у пациентов с COVID-19. Одно исследование, проведенное в 2022 году, не показало улучшения исходов или снижения частоты ВТЭО у пациентов в остром периоде коронавирусной инфекции при добавлении к стандартной антикоагулянтной профилактике препаратов ацетилсалициловой кислоты [54]. В связи с этим убедительных доказательств эффективности применения антиагрегантов, в первую очередь препаратов ацетилсалициловой кислоты, на фоне коронавирусной инфекции нет [39]. Традиционно артериальные и венозные тромбозы рассматриваются как состояния с разными патофизиологическими основами тромбообразования, что подтверждается различиями в факторах риска и структурах тромбов, а также определяет разницу в терапевтических подходах. Препараты антиагрегантного действия применяются сейчас для профилактики и лечения тромбозов артериального русла, а антикоагулянты – венозного. Несмотря на меньшее присутствие тромбоцитов в венозных тромбах, они играют большую роль в их развитии, в связи с этим исследование для оценки эффективности антиагрегантных

препаратов в профилактике ВТЭО продолжают [54–56]. Применение низких доз аспирина вероятно может быть перспективно для профилактики артериальных тромбозов у больных COVID-19 с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. В данном случае при назначении антиагрегантов необходим персонализированный подход с оценкой риска как тромботических, так и геморрагических осложнений, особенно на фоне использования антикоагулянтных препаратов [57].

**Заключение.** Таким образом, у пациентов в остром периоде COVID-19, с целью коррекции прокоагулянтных изменений и профилактики ВТЭО, рутинным является назначение препаратов гепарина в профилактической дозе. Такая тактика снижает как частоту ВТЭО, так и улучшает исходы заболевания. Назначение гепарина в больших дозах не нашло широкого распространения и не входит в клинические рекомендации по ведению больных COVID-19. Однако профилактические дозы гепарина не всегда оказываются эффективны. Использование других антикоагулянтов в остром периоде не реко-

мендовано при наличии препаратов гепарина, тогда как после перенесённого заболевания ПОАК используются в большинстве случаев. Пролонгированная антитромботическая профилактика показана отдельным группам пациентов при наличии высокого риска развития ВТЭО. Использование других препаратов с антитромботическим действием возможно при наличии показаний и согласно персонализированному подходу.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликтов.

**Источники финансирования.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Вклад авторов.**

**Концепция и дизайн:** все авторы.

**Сбор и обработка данных:** все авторы.

**Предоставление материалов исследования:** все авторы.

**Анализ и интерпретация данных:** все авторы.

**Подготовка рукописи:** все авторы

**Окончательное одобрение рукописи:** все авторы

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Loo J., Spittle D. A., Newnham M. COVID-19, immunothrombosis and venous thromboembolism: biological mechanisms // *Thorax*. – 2021. – Vol.76, №4 – P. 412-420.
2. Schulman S., Hu Y., Konstantinides S. Venous Thromboembolism in COVID-19 // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2020. – Vol.120, №12 – P. 1642-1653.
3. Heit J., Spencer F., White R. The epidemiology of venous thromboembolism // *J Thromb Thrombolysis*. – 2016. – Vol.41, №1 – P. 3-14.
4. Heit J. Epidemiology of venous thromboembolism // *Nat Rev Cardiol*. – 2015. – Vol.12, №8 – P. 464-74.
5. Spencer F., Emery C., Lessard D. et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism // *J Gen Intern Med*. – 2006. – Vol. 21, №7 – P. 722-727.
6. Хорев Н.Г., Сапелкин С.В., Беллер А.В. и др. Изменение структуры венозных тромбозомболических осложнений в популяции // *Бюллетень медицинской науки*. – 2020. – Vol. 18, №2 – С. 22-25.
7. Engelmann B., Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity // *Nat Rev Immunol*. – 2013. – Vol.13, №1 – P. 34-45.
8. Зубаирова Л. Д., Мустафин И. Г., Набиуллина Р. М. Патогенетические подходы к исследованию маркеров венозного тромбоза // *Казанский медицинский журнал*. – 2013. – Т. 94, №5. – С. 685-691
9. Папаян Л.П., Капустин С.И., Шмелева В.М. и др. Тромбофилии. Врожденные и приобретенные нарушения в системе гемостаза, предрасполагающие к развитию тромбоза / *Рациональная фармакотерапия в гематологии*. Под ред. проф. О.А. Рукавицына. – М., «Литтерра». – 2021. – С. 15 – 28.
10. Наследственные тромбофилии. Учебное пособие. Л.П. Папаян, О.Г. Головина, О.Ю. Матвиенко, Н.Н. Силина. СПб. ООО «ИПК «Гангут»», 2022. – 24 с.
11. Папаян Л.П., Головина О.Г., Матвиенко О. Ю. и др. Наследственные тромбофилии // *Вестник гематологии*. – 2023. – Т. XIX, №3. – С. 52-62
12. Антифосфолипидный синдром: клинико-лабораторные аспекты / Н.Е. Корсакова, О.Ю. Матвиенко // *Федеральное руководство по гематологии*. Т. 1 / под ред. С.С. Бессмельцева, С.В. Сидоркевича. – М.: СИМК, 2024. – 572 с. – С. 418 – 437.
13. Klok F.A., Kruij M.J.H.A., van der Meer N.J.M. et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis // *Thromb. Res*. – 2020. – Vol.191 – P. 148–150.
14. Лобастов К.В., Порембская О.Я., Счастливец И.В. Эффективность и безопасность применения анти-тромботической терапии при COVID-19 // *Амбулаторная хирургия*. – 2021. – Т. 18, №2 – С. 17-30.
15. Minno A.D., Ambrosino P., Calcaterra I. et al. COVID-19 and Venous Thromboembolism: A Meta-analysis of Literature Studies // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. – 2020. – Vol. 46, № 7 – P. 763-771.
16. Middeldorp S., Coppens M., van Haaps T.F. et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19 // *J. Thromb. Haemost*. – 2020. – Vol. 18, №8 – P. 1995–2002.
17. Преображенская И.С. COVID-19 и сердечно-сосудистая патология: обзор литературы // *Поведенческая*

- неврология. – 2021. – № 2. – С. 56–63.
18. Sharifian-Dorche M., Huot P., Oshero M. et al. Neurological complications of coronavirus infection; a comparative review and lessons learned during the COVID-19 pandemic // *J. Neurol. Sci.* – 2020. – Vol. 417. – P. 117085.
  19. Zakeri A., Jadhav A.P., Sullenger B.A. et al. Ischemic stroke in COVID-19-positive patients: an overview of SARS-CoV-2 and thrombotic mechanisms for the neurointerventionalist // *J. Neurointerv. Surg.* – 2021. – Vol. 13, № 3. – P. 202–206.
  20. Кабаева Е. Н., Тушова К. А., Ноздрюхина Н. В. и др. Острый инсульт у пациентов с COVID-19 // *Медицинский вестник Северного Кавказа.* – 2023. – Т.18, №1 – С. 110-116.
  21. Musher DM, Abers MS, Corrales-Medina VF. Acute Infection and Myocardial Infarction // *N Engl J Med.* – 2019. – Vol. 380, №2 – P. 171–176.
  22. Guzik T., Mohiddin S., Dimarco A., Patel V. et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options // *Cardiovasc Res.* – 2020. – Vol.116. – P. 1666–1687.
  23. Barnes M., Heywood A., Mahimbo A. et al. Acute myocardial infarction and influenza: a meta-analysis of case-control studies // *Heart.* – 2015. – Vol. 101, №21 – P. 1738-47.
  24. Орлова Н.В., Ломайчиков В.В., Бонкало Т.И. др. Клинико-анамнестические характеристики острого коронарного синдрома после перенесенного COVID-1 // *Вестник РАМН.* – 2021. – Т. 76(5S) – С.533–538.
  25. Березовская Г.А., Петрищев Н.Н., Волкова Е.В. и др. Поражение сердечно-сосудистой системы при новой коронавирусной инфекции COVID-19 // *Кардиология: новости, мнения, обучение.* – 2022. – Т. 10, № 4.
  26. Stefanini G., Montorfano M., Trabattoni D. et al. ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients with COVID-19: Clinical and Angiographic Outcomes // *Circulation.* – 2020. – Vol. 141, №25. – P. 2113–2116.
  27. Ладожская-Гапеевко Е. Е., Храпов К. Н. и др. Оценка состояния микроциркуляции у больных с тяжелым течением COVID-19 методом капилляроскопии ногтевого ложа // *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* – 2021. – Т. 18, № 1. – С. 27-36.
  28. Deshmukh V., Motwani R., Kumar A. et al. Histopathological observations in COVID-19: a systematic review // *J. Clin. Pathol.* – 2020. – P. 1–8.
  29. Симарова И., Переходов С., Буланов А. Геморрагические осложнения новой коронавирусной инфекции: актуальная клиническая проблема // *Тромбоз, гемостаз и реология.* – 2021. – №3. С. 12-15.
  30. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – Vol.18, №4 – P. 844–847.
  31. Dorgalaleh A. Bleeding and bleeding risk in COVID-19 // *Semin Thromb Hemost.* – 2020. – Vol. 46, №7 – P. 815–818.
  32. Работинский С. Е., Буланова Е.Л. Патогенетические механизмы развития гипофибриногенемии при COVID-19 // *Тромбоз, гемостаз и реология.* – 2021. – №1. – С.26-30.
  33. Dorgalaleh A., Dabbagh A., Tabibian S. et al. Patients with congenital bleeding disorders appear to be less severely affected by sars-cov-2: is inherited hypocoagulability overcoming acquired hypercoagulability of coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *Semin Thromb Hemost.* – 2020. – Vol. 46, №7 – P. 853-855.
  34. Cui D, Zhang A, Liu A. et al. Clinical findings in a patient with haemophilia A affected by COVID-19. *Haemophilia* 2020 (e-pub ahead of print). Doi: 10.1111/hae.14000
  35. Буланов А. Ю., Ройтман Е. В. Новая короновирусная инфекция, система гемостаза и проблемы дозирования гепаринов: это важно сказать сейчас // *Тромбоз, гемостаз и реология.* – 2020. – Т. 2 – С. 11–18.
  36. Oliveira G., Neves P., Oliveira H. et al. Rivaroxaban in outpatients with mild or moderate COVID-19: Rationale and design of the study CARE (CARE - Coalition COVID-19 Brazil VIII) // *Arq Bras Cardiol.* – 2023. – Vol. 120, № 3 - e20220431.
  37. Melkumyants A, Buryachkovskaya L, Lomakin N et al. Mild COVID-19 and Impaired Blood Cell-Endothelial Crosstalk: Considering Long-Term Use of Antithrombotics? // *Thromb Haemost.* 2022. – Vol. 122, №1 – P. 123-130.
  38. Thachil J., Tang N., Gando S. et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19 // *J Thromb Haemost.* – 2020 – Vol. 18, №5 – P. 1023-1026.
  39. Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 18 (18.08.2022)" (утв. Минздравом России).
  40. Заклякова Л. В., Овсянникова Е. Г., Китиашвили И. З. и др. Гепарин: современные вопросы терапии // *Астраханский медицинский журнал.* – 2018. – Т.13, №1. – С. 14-22
  41. Onishi A., Ange K., Dordick J. et al. Heparin and anticoagulation // *Front. Biosci. (Landmark Ed).* – 2016. – Vol. 21, №7. – P. 1372–1392.
  42. Ройтман Е.В., Буланов А.Ю., Печенников В.М. Дозирование низкомолекулярных гепаринов и анти-фактор Ха активность у пациентов с новой короновирусной инфекцией COVID-19 // *Тромбоз, гемостаз и реология.* – 2020. – №4. – С.57-67.
  43. Лобастов К.В., Счастливец И.В., Порембская О.Я. и др. COVID-19-ассоциированная коагулопатия: обзор современных рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике // *Амбулаторная хирургия.* – 2020. - № 3-4 – С. 36-51.
  44. Wang T.F., Milligan P.E., Wong C.A. et al. Efficacy and safety of high-dose thromboprophylaxis in morbidly

- obese inpatients // *Thromb Haemost.* – 2014. – Vol. 111, №1 – P. 88–93.
45. Ramacciotti E., Agati L.B., Calderaro D., et al. on behalf of the MICHELLE investigators. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19(MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial // *Lancet.* – 2022. – Vol. 399 – P. 50–59.
46. Миронова А.И., Кропачева Е.С., Добровольский А.Б. и др. Современные возможности и перспективы в оценке антикоагулянтного эффекта прямых оральных антикоагулянтов // *Атеротромбоз.* – 2022. – Т. 12, №1 – С. 20–28.
47. Сулимов В. А., Напалков Д.А., Соколова А.А. Сравнительная эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* – 2013. – Т. 9, №4 – С. 406-410.
48. Отделенов В.А., Мирзаев К.Б., Сычѳв Д.А. Возможность применения прямых пероральных антикоагулянтов для профилактики тромбоэмболических событий у пациентов с COVID-19 // *Качественная клиническая практика.* – 2020. – №54. – С.18-22.
49. Gonzalez A.J., Raffetto J., Hernandez I. A.G. et al. Sulodexide in the Treatment of Patients with Early Stages of COVID-19: A Randomized Controlled Trial // *Thromb Haemost.* – 2021 –Vol.121 №7. – P.944-954.
50. Melkumyants A., Buryachkovskaya L., Lomakin N. et al. Effect of Sulodexide on Circulating BloodCells in Patients with MildCOVID-19 // *J. Clin. Med.* – 2022. – Vol. 11. – P. 1995.
51. Pompilio G., Integlia D., Raffetto J. et al. Comparative efficacy and safety of sulodexide and other extended anticoagulation treatments for prevention of recurrent venous thromboembolism: A Bayesian network meta-analysis // *TH Open.* – 2020. – Vol.4, №2 – P. e80-e93.
52. Steinhubl S., Eikelboom J., Hylek E. et al. Antiplatelet therapy in prevention of cardio- and venous thromboembolic events // *J Thromb Thrombolysis.* – 2014 – Vol. 37, №3 – P. 362-71.
53. Duvernoy C., Yeo A., Wong M. et al. Antiplatelet therapy use and the risk of venous thromboembolic events in the Raloxifene Use for the Heart (RUTH) trial // *J Womens Health (Larchmt).* – 2010 – Vol. 19, №8 – P. 1459-65.
54. RECOVERY Collaborative Group. Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Randomized Controlled Trial // *Lancet.* – 2022. – Vol. 8;399(10320) – P. 143-151.
55. Becker R. C. Aspirin and the prevention of venous thromboembolism // *N Engl J Med.* – 2012. – Vol. 366. – P. 2028-2030
56. Becattini C., Agnelli G. Aspirin for prevention and treatment of venous thromboembolism // *Blood Reviews.* – 2014. – Vol. 28, №3 – P. 103-108.
57. Ahmed H., Merrell E., Ismail M. et al. Rationales and uncertainties for aspirin use in COVID-19: a narrative review // *Fam Med Community Health.* – 2021. – Vol. 9, №2 – P.e000741.

## ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ДОСТИЖЕНИЯ НА СЛУЖБЕ СОВРЕМЕННОЙ ГЕМАТОЛОГИИ

Глазанова Т.В., Шилова Е.Р., Кузьмич Е.В., Павлова И.Е.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** Иммунология и гематология, став на определенном этапе развития науки и клинической практики отдельными дисциплинами, продолжают быть тесно связанными, двигаясь рука об руку по мере появления новых научных открытий, новых технологий. Трудно переоценить значение достижений иммунологии в расшифровке патогенеза, диагностике и разработке современных методов терапии заболеваний системы крови. Важное значение иммунологические исследования имеют для определения вариантов лейкозов и лимфом и прогнозирования течения заболевания. Прогностическую значимость имеет линейная принадлежность и степень дифференцировки опухолевых клеток, то есть их иммунофенотипические особенности. А группа лимфопролиферативных заболеваний с наличием лимфаденопатии предусматривает обязательное

иммуногистохимическое исследование биоптата лимфоузла для уточнения нозологической формы в соответствии с современной классификацией. В настоящее время невозможно представить терапию многих гематологических заболеваний без использования моноклональных антител. Развиваются и входят в клиническую практику технологии ингибиторов контрольных точек, CAR-T-терапии. Всё это является свидетельством неразрывной связи иммунологии и гематологии. И эта связь служит основой для дальнейшего совершенствования методов диагностики и терапии заболеваний системы крови.

**Ключевые слова.** Гематология, иммунология, методы, иммунотерапия, иммунодиагностика, моноклональные антитела

## IMMUNOLOGICAL ADVANCES AT THE SERVICE OF MODERN HEMATOLOGY

Glazanova T.V., Shilova E.R., Kuzmich E.V., Pavlova I.E.

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology FMBA of Russia, Saint Petersburg

**Abstract.** Immunology and hematology, having become separate disciplines at a certain stage in the development of science and clinical practice, continue to be closely related, moving hand in hand as new scientific discoveries and new technologies emerge. It is difficult to overestimate the importance of the achievements of immunology in deciphering the pathogenesis, diagnosis and development of modern methods of therapy for diseases of the blood system. Immunological studies are important for determining the variants of leukemia and lymphomas and predicting the course of the disease. The linear affiliation and degree of differentiation of tumor cells, that is, their immunophenotypic features, have prognostic significance. The group of lymphoproliferative diseases with lymphadenopathy requires a mandatory

immunohistochemical study of a lymph node biopsy to clarify the nosological form in accordance with the modern classification. Currently, it is impossible to imagine the treatment of many hematological diseases without the use of monoclonal antibodies. Technologies of checkpoint inhibitors and CAR-T therapy are being developed and introduced into clinical practice. All above mentioned is evidence of the inextricable connection between immunology and hematology, and connection serves as the basis for further improvement of methods for diagnosing and treating diseases of the blood system.

**Key words.** Hematology, immunology, methods, immunotherapy, immune diagnostics, monoclonal antibodies.

### Введение

Иммунология как отдельная наука стала развиваться в XX в. на основе открытий, сделанных такими общепризнанными авторитетами, как Л. Пастер и Р. Кох, П. Эрлих, К. Ландштейнер, И.И. Мечников, и другими выдающимися учеными. В этот период активно исследовалась природа воспаления, аллергических реакций и анафилаксии, развивалась серология, иммунохимия. Был охарактеризован главный комплекс гистосовместимости и началось детальное изучение отдельных звеньев клеточного и гу-

морального иммунитета, исследованы регуляторы иммунных реакций и получила развитие молекулярная генетика. Результатами этих исследований стало понимание значения иммуноопосредованных нарушений в патогенезе многих заболеваний, а методы иммунологии стали использоваться во всех медицинских специальностях, а также в судебно-медицинских экспертизах и антропологических исследованиях. Были разработаны методы гибридизации соматических клеток, что дало толчок развитию биотехнологии. Появились возможности производ-

ства моноклональных антител. Методы спиртового фракционирования плазмы крови и деактивации Fc фрагмента антител позволили с 80-х годов XX-столетия наладить производство внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ). Начали создаваться новые эффективные лекарственные средства – рекомбинантные препараты.

Конец же XX века и начало XXI века можно считать этапом новейшей истории иммунологии, когда быстро накапливаются новые факты, способствующие более глубокому пониманию особенностей иммунной дисрегуляции при различных патологических состояниях, развиваются нанотехнологии, разрабатываются новые вакцины. На новый уровень вышла геновая инженерия и был разработан революционный метод манипуляции ДНК при помощи так называемого CRISP-механизма (CRISP - Clustered Regularly Interspaced Palindromic Repeats – короткие палиндромные повторы, регулярно расположенные группами) [1]. Все эти достижения находят своё применение в изучении заболеваний системы крови, их диагностике и лечении. Исследования последних десятилетий позволили более глубоко понять механизмы патогенеза заболеваний системы крови и разработать более совершенные методы диагностики и подходы к оценке прогноза, методы таргетной иммунотерапии. На сегодняшний день невозможно представить современную гематологию без таких методов, как иммунофенотипирование, иммуноферментный анализ, молекулярно-биологические методы. А результаты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) – важного этапа на пути к длительным ремиссиям и излечению многих заболеваний системы крови – значительно улучшились за счет более тщательного подбора доноров с применением методов высокого разрешения для HLA-типирования. Всё более широко применяются в гематологии методы иммунотерапии, не только как вспомогательного, но и как основного компонента лечения многих заболеваний системы крови.

Суммируя всё вышесказанное, можно сказать, что гематология (включая онкогематологию) и иммунология являются тесно связанными, динамично развивающимися областями медицины, в которых результаты новых научных исследований быстро входят в клиническую практику, меняя подходы к прогнозированию, диагностике и лечению широкого спектра заболеваний.

### **Роль иммунных нарушений в патогенезе гематологических заболеваний**

Нарушения в работе иммунной системы являются основной причиной ряда неопухолевых заболеваний и патологических состояний, подлежащих наблюдению и лечению у гематолога. Это, в первую очередь, аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА), иммунообусловленные тромбоцитопении (включая первичную иммунную тромбоцитопению (ИТП)) и лейкопении. В патогенезе данных состоя-

ний ведущую роль играет наличие антител против собственных клеток крови.

В патогенезе анемии хронических заболеваний (АХЗ), занимающей второе место по распространенности после железодефицитной анемии (ЖДА), существенную роль играют такие факторы, как активация CD3+ Т-лимфоцитов и макрофагов, усиленная секреция цитокинов, особенно обладающих проапоптотическим эффектом в отношении клеток-предшественников эритропоэза ИФН $\gamma$ , ФНО $\alpha$  и ИЛ-1.

Значима роль повышенного уровня цитокинов – негативных регуляторов кроветворения в патогенезе апластической анемии (АА), при которой отмечаются количественные и функциональные нарушения в популяции регуляторных супрессорных Т-клеток [2, 3].

Нарушение регуляции системы комплемента служит патофизиологической основой таких заболеваний и патологических состояний, как пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ), гемолитико-уремический синдром (ГУС), тромботические микроангиопатии (ТМА). При этом нарушается функция различных защитных белков, предотвращающих повышенную активацию системы комплемента и повреждение клеток, тканей и органов хозяина. Так, в отношении ПНГ нарушения касаются якорных гликозилфосфатидилинозитольных белков на поверхности клеток, при ГУС преимущественно нарушена функция гликопротеина плазмы фактора Н. Еще одним из вариантов системных ТМА является шига-токсин-ассоциированный ГУС (STEC-ГУС, Shiga -Toxin Produced Escherichia Coli), при котором шига-токсин, вырабатываемый некоторыми штаммами бактерий кишечной палочки, вызывает активацию комплемента, прямое повреждение клеток эндотелия и апоптоз. Выделяют и атипичный ГУС (аГУС) – генетически обусловленное заболевание, возникающее из-за дефекта натуральных регуляторов системы комплемента и приводящее к хронической, неконтролируемой активации системы комплемента, повреждение эндотелиоцитов и агрегации тромбоцитов.

Патофизиологической основой антифосфолипидного синдрома (АФЛС) также является нарушение регуляции системы комплемента, характеризующееся появлением антител к антифосфолипидному белку и, как следствие, индукцией тромбоза и активацией эндотелиальных клеток.

Характерные иммунные нарушения могут сопровождать течение многих гемобластозов. При этом иммунные нарушения могут быть следствием самих гематологических заболеваний и проводимой терапии, оказывая существенное влияние на их клиническое течение. Так, для гемобластозов, протекающих с проявлениями депрессии кроветворения, в частности, при миелодиспластическом синдроме (МДС), типичен высокий уровень провоспа-

лительных цитокинов, экспансия цитотоксических Т-лимфоцитов и усиление активности апоптоза. [3]. А при таких заболеваниях, как хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) нередко встречаются аутоиммунные осложнения: АИГА у 10 – 25% больных, тромбоцитопения иммунного генеза у 2% пациентов. В то же время, для заболеваний, при которых непосредственно вовлечена иммунная система, в первую очередь для ХЛЛ и множественной миеломы (ММ), характерна гипогаммаглобулинемия и повышенная подверженность инфекциям [3]

Известным осложнением циторедуктивной терапии, в первую очередь химиотерапии (ХТ) является развитие цитопений, в связи с чем частота инфекционных осложнений может достигать 80% [4]. Говоря об иммунодефицитных состояниях у гематологических больных, следует учитывать также иммуномодулирующие эффекты гемотрансфузий, гипогаммаглобулинемию, свойственную лимфопролиферативным заболеваниям и состояниям лимфопении.

#### **Иммунологические методы исследований, используемые в гематологии, и их значение**

Под иммунологическими исследованиями понимают диагностические методы, основанные на специфическом взаимодействии антигенов и антител, которые позволяют выявлять концентрации специфических белков, гормонов, антител в различных средах и на различных клетках, изучать молекулярные механизмы патогенеза заболеваний. Иммунологические исследования необходимы для диагностики врожденных патологий и приобретенных нарушений иммунной системы. Информация, полученная при использовании иммунологических методов, позволяет с высокой специфичностью осуществлять скрининг, прогнозирование и диагностику многих патологических состояний, оценить общее состояние иммунного статуса и выявить нарушения отдельных звеньев в иммунной системе.

Исследования, широко используемые в современной гематологии, включают в себя оценку клеточного (определение содержания основных субпопуляций лимфоцитов и их функциональных характеристик) и гуморального (определение концентрации иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов, цитокинов, компонентов комплемента) звеньев иммунитета, иммунофенотипические исследования методом проточной цитофлуориметрии с использованием различных панелей моноклональных антител с целью определения линейной принадлежности и степени дифференцировки тех или иных клеток. К иммунологическим исследованиям относится также определение антигенов тканевой совместимости (HLA-антигенов).

Имунофенотипирование (ИФТ) – один из основных иммунологических методов дифференциации клеток периферической крови, костного мозга, лимфатических узлов и других органов и тканей,

основанный на реакции «антиген–антитело», в результате которой по наличию определенного набора клеточных маркеров – кластеров дифференцировки (Cluster of Differentiation, CD) на поверхности и в цитоплазме клеток определяют ее тип и функциональное состояние. Данная методика включает в себя проточную цитометрию (цитофлуориметрию) и иммуногистохимические (ИГХ) исследования.

Определение специфических CD-маркеров позволило перейти на новый уровень диагностики при ряде редких заболеваний. Проведение ИФТ методом высокочувствительной проточной цитометрии с использованием скрининговой панели с маркерами CD55 и CD59 для эритроидных клеток, CD24/FLAER для гранулоцитов, CD14/FLAER для моноцитов позволяет достоверно поставить диагноз такого заболевания, как ПНГ и проследить динамику размера патологического ПНГ-клона. Выявление ПНГ-клона после создания реагента FLAER (FLuorescence AERolysin) – бактериального белка, который связывается непосредственно с GPI якорем, стало рутинным тестом. Такая методика позволяет не только с высокой точностью определять процентное содержание популяции клеток крови с дефицитом якорных протеинов (ПНГ-клон), но и дифференцировать тип II эритроидных клеток клона с частичным дефектом и тип III с полным отсутствием ГФИ-якорных протеинов [5]. Наряду с диагностической ценностью метода определения ПНГ-клона с использованием проточной цитометрии, выявление клонов малого размера имеет прогностическое значение при проведении иммуносупрессивной терапии (ИСТ) при апластической анемии. [6].

Для диагностики другого редкого заболевания, системного мастоцитоза, проводят исследование поверхностного рецептора CD117 – специфического маркера тучных клеток

Диагностика онкогематологических заболеваний при, зачастую, неспецифичности их клинических проявлений основана на комплексе лабораторно-инструментальных исследований, в котором важное место занимают иммунологические методы, включая проточную цитометрию клеток периферической крови и костного мозга с определением совокупности экспрессии клеточных маркеров, иммуноцитохимию.

Лазерная проточная цитофлуориметрия является наиболее часто используемым методом оценки иммунологического фенотипа клеток периферической крови и костного мозга, дающим возможность исследования большого количества клеток (несколько сотен или даже тысяч в секунду) и их сортировки, одновременное исследование экспрессии на одной клетке нескольких антигенных структур, выделение различных подвариантов трансформированных клеток в пределах одной популяции, изучение синтеза внутриклеточных цитокинов. Для определения экспрессии клеточных маркеров ис-

пользуют специфические моноклональные антитела (МКА) к разнообразным мембранным и внутриклеточным компонентам клеток, меченные различными флуорохромами.

Метод ИГХ используется в целях фенотипирования клеток в гистологических препаратах тканей, полученных при биопсии и меченых специфическими антителами.

Проведение ИФТ в настоящее время является одним из основных методов диагностики и контроля за лечением заболеваний опухолевой природы, так как в большинстве случаев злокачественные клетки несут на себе специфические маркеры, отражающие стадию дифференцировки, на которой произошла опухолевая трансформация. При ряде гемобластозов на определении таких параметров, наряду с молекулярно-генетическими аномалиями, основываются современные классификации с дифференциацией по группам риска. Такое разделение особенно важно для выбора терапии в группе лимфопролиферативных новообразований (ЛПН), представляющих собой очень гетерогенную группу заболеваний, поскольку течение ЛПН может быть агрессивным, требующим проведения противоопухолевой терапии, а может быть вялотекущим (индолентным) с медленным прогрессированием заболевания и длительным периодом наблюдения без проведения химиотерапевтического лечения. В частности, при диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВКЛ) в группу пациентов стандартного риска относят больных с вариантом GCB (germinal B-cell like – герминальный подтип), для которого характерно герминальное происхождение клеток с иммунофенотипом CD10+ BCL6+/- MUM1-. Худшим же прогнозом обладают вариант ДВКЛ из активированных В-клеток, для которого характерен иммунофенотип CD10- BCL6-/+ MUM1+ и пациентам с таким вариантом показана более интенсивная химиоиммунотерапия и, возможно, проведение ТГСК [3; 7].

Поскольку значимым фактором, определяющим степень злокачественности опухолевых клеток, является их пролиферативная способность, определение индекса пролиферации при исследовании экспрессии ядерного антигена Ki-67 (MIB-1) методом ИГХ используют как маркер пролиферативной активности опухолевой клетки при онкологических заболеваниях. Антиген Ki-67 экспрессируется только во время деления клетки, в периоде её покоя этот маркер отсутствует. Показатель оценивается в процентах и, соответственно, показывает долю активно делящихся опухолевых клеток, являясь независимым прогностическим признаком, определяющим клиническое течение и прогноз заболевания. При доле Ki-67 менее 15% опухоль считается менее агрессивной, при показателе более 30% – высоко агрессивной. Оценка пролиферативной активности клеток опухоли необходима как для определения биологических характеристик опухоли, так и для се-

лективного подхода к выбору терапии [8]

Важным аспектом мониторинга течения онкогематологических заболеваний и эффективности противоопухолевой терапии является оценка минимальной остаточной болезни (МОБ) – остаточного опухолевого клона у пациентов с гемобластозами. Выявление остаточных опухолевых клеток на различных этапах лечения является принципиальным для определения риска рецидива заболевания и корректировки лечебной тактики. МОБ является независимым прогностическим фактором безрегрессивной и общей выживаемости при лимфомах [9]. Мониторинг наличия МОБ является стандартом оценки эффективности лечения острых лейкозов, ММ, ряда ЛПН. Учет МОБ-положительного или МОБ-негативного статуса в значительной степени определяет прогноз в отношении безрецидивной выживаемости, служит основой для определения дальнейшей стратегии и тактики лечения больного, определения необходимости проведения этапа ранней интенсификации лечения [10– 12].

Оценка МОБ проводится с учетом индивидуальных особенностей иммунофенотипа опухоли, полученных при первичной диагностике. Для обнаружения остаточных опухолевых клеток применяются такие методы, как многопараметрическая проточная цитометрия, количественная полимеразная цепная реакция (ПЦР) и секвенирование нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS) [12]. При ХЛЛ и парапротеинемических гемобластозах (в первую очередь при ММ) важна также оценка продукции свободных легких цепей (СЛЦ, free light chains) иммуноглобулинов сыворотки крови, что позволяет более точно прогнозировать отдаленные результаты лечения.

В оценке различных гуморальных показателей иммунитета наибольшее распространение получил метод иммуноферментного анализа (ИФА). С помощью ИФА можно определить уровень специфических антител (АТ) для оценки противоинфекционной защиты, содержание различных цитокинов, аутоиммунных маркеров. Для диагностики противоинфекционной защиты могут применяться и другие методы определения АТ к инфекционным антигенам в сыворотке крови больных: серологические методы диагностики пассивной и активной геммагглютинации, связывания комплемента и др. Но по мере активного внедрения в практику ИФА, развития мультиплексного анализа эти методы применяются все реже.

Для оценки системы комплемента применяется исследование отдельных факторов комплемента (например, С3 и С4), а также используются тесты, позволяющие судить о состоянии системы комплемента в целом, а именно, исследование общей гемолитической активности сыворотки (СН50). Оценка функциональных свойств комплемента необходима у больных с подозрением на врожденный дефицит

комплемента и часто имеет существенное значение при наблюдении пациентов с различными иммунными расстройствами, мониторинге эффекта лечения.

Определение иммунного статуса, включая исследование уровня иммуноглобулинов G, A и M в крови, считается показанным пациентам с ЛПН младше 18 лет до начала специфического противоопухолевого лечения. Также это исследование рекомендовано пациентам, получающим или получавшим противоопухолевую терапию, после первого эпизода тяжелой инфекции с целью уточнения риска развития инфекционных осложнений и необходимости проведения соответствующей профилактики [3].

Для определения циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови человека используют метод нефелометрии, основанный на явлении рассеяния света твердыми или коллоидными частицами, находящимися в растворе во взвешенном состоянии. Светорассеяние обусловлено различной растворимостью мономеров иммуноглобулинов в составе ЦИК при наличии в среде полиэтиленгликоля.

При диагностике и клиническом мониторинге иммунодефицитов, моноклональных гаммапатий, аутоиммунных заболеваний и других патологических состояний иммунной системы у пациентов с гемобластозами необходимо определение уровня иммуноглобулинов в биологических жидкостях, включая сыворотку крови и мочу. В настоящее время наиболее часто применяются методы турбидиметрии и нефелометрии, основанные на формировании комплекса антиген-антитело в растворе. Причем лабораторными методами можно определить не только концентрации иммуноглобулинов G, A, E и M в сыворотке крови, но и субклассы иммуноглобулинов, особенно IgG, секреторного IgA, парапротеинов. Важным исследованием, особенно при подозрении на парапротеинемические гемобластозы, является определение концентрации свободных легких цепей иммуноглобулинов, соотношения каппа ( $\kappa$ )- и лямбда ( $\lambda$ )-цепей. Наиболее распространенным методом измерения их уровня, что необходимо для выявления моноклональных гаммапатий и оценки эффективности лечения этих состояний, является метод Freelight, основанный на нефелометрическом определении СЛЦ с помощью поликлональных антител.

Еще одним методом оценки клеточного звена иммунитета, является ELISPOT (англ. Enzyme-Linked ImmunoSPOT analysis). Метод позволяет идентифицировать цитокины, выделяемые живыми клетками, связывая их непосредственно вблизи секреторирующих данные цитокины клеток до растворения в супернатанте и захвата рецепторами соседних клеток или разрушения. В результате такой специфической реакции сенсibilизированных антител с секреторируемыми клеткой молекулами формиру-

ются окрашенные пятна (споты). ELISPOT-анализ обладает уникально высокой чувствительностью и позволяет идентифицировать при антиген-специфичных ответах малочисленные клеточные популяции значительно более эффективно, чем при проведении ИФА. Пределы его чувствительности ниже 1:100 000 и метод ELISPOT, благодаря своей высокой чувствительности, воспроизводимости и простоте сегодня оценивается как эталонная технология для измерения специфических ответов Т-лимфоцитов с применением в различных областях исследований (разработка вакцин, диагностика инфекционных заболеваний, аллергические реакции, опухоли и аутоиммунные заболевания).

Важным дополнительным методом остаются ИГХ исследования, которые применяются при диагностике новообразований, когда постановка диагноза по гистологическим препаратам не представляется возможной или требуется уточнение клинически важных молекулярных параметров опухоли. Исследование позволяет обнаружить в тканях и клетках определенные рецепторы, ферменты, иммуноглобулины, компоненты клеток и отдельных генов посредством связывания их с мечеными антителами. Критерии установления диагноза при ЛПН предусматривают, наряду с другими исследованиями, применение ИГХ методов. В частности, для диагностики мантийноклеточной лимфомы важно определение циклина D1 с помощью ИГХ исследования [3]. Выявление маркера CD10 связано с диагностикой острого лимфобластного лейкоза. Ценную информацию могут дать ИГХ методы при исследовании биоптатов метастатических образований для определения первичного опухолевого очага. Даже если иммунологические исследования не входят в перечень обязательных при первичной диагностике гемобластозов, то они позволяют получить дополнительные сведения, на основании которых выделяют отдельные варианты заболевания, определяют группы риска. Так в дополнительные критерии при МДС включены данные ИФТ и ИГХ [13].

В группе ЛПН важную информацию дают исследования экспрессии генов иммуноглобулинов (Ig) и Т-клеточных рецепторов (TCR) с помощью иммуноблоттинга (Southern blotting), ПЦР для выявления генов TCR $\gamma$  и TCR $\delta$ , а также генов IgH.

Среди методов исследования особое место занимает HLA-типирование – определение антигенов главного комплекса гистосовместимости (Human Leukocyte Antigens), играющих ключевую роль в клеточных иммунных реакциях. Без данного исследования невозможно выполнение трансплантации органов и тканей, и при проведении такого важного этапа в лечении гематологических больных, как аллогенная ТГСК (аллоТГСК), решающим фактором является степень совместимости по генам HLA-системы между донором и реципиентом, а также выявление донор-специфических анти-HLA-антител

[14, 15]. Использование трансплантатов от частично совместимых и неродственных доноров связано не только с повышенным риском отторжения трансплантата и развития РТПХ, но и с замедленным восстановлением В- и Т-клеточного иммунитета, более высоким риском развития инфекционных осложнений [14, 16]. При этом ТГСК – важная часть протоколов лечения многих заболеваний системы крови. Трансплантация может быть основным и излечивающим методом терапии при наследственных гемоглобинопатиях, тяжелых иммунодефицитах. Трансплантация аллогенных ГСК при наличии HLA-совместимого родственного донора является терапией первой линии для больных молодого возраста с АА. При гемобластозах ТГСК чаще является определенным важным этапом терапии и применяется для улучшения результатов медикаментозного лечения и получения более стойких ремиссий. Причем в этих случаях при выполнении аллоТГСК отмечается не только замещение кроветворения пациента донорским, но и иммуноадаптивный эффект – «трансплантат против лейкоза».

Проведение HLA-типирования, выявление предсуществующих анти-HLA-антител и подбор соответствующего донора необходимы также для обеспечения максимального клинического эффекта при переливании компонентов крови, в первую очередь – тромбоцитного концентрата.

Кроме того, исследование генов HLA может дать информацию о предрасположенности к тем или иным заболеваниям, служить прогностическим фактором. Так, для больных с АА отдельные антигены HLA-DRB1 могут служить маркером предрасположенности к развитию заболевания (HLA-DRB1\*15; HLA-B\*4002) или предикторами положительного ответа на иммуносупрессивную терапию (ИСТ) [17].

Результаты изучения функции HLA позволили также идентифицировать пептидные антигены, которые могут быть представлены этими молекулами на поверхности клеток. В последние годы углубленный анализ иммунопептидома опухолей, т.е., набора пептидов, представляемых основными молекулами главного комплекса гистосовместимости Т-клеткам, в том числе при онкогематологических заболеваниях, помог выявить и охарактеризовать мишени для Т-клеточного ответа, способствуя разработке способов Т-клеточной терапии. Расхождение аминокислотных последовательностей между молекулами HLA количественно определяют при помощи показателя эволюционной дивергенции HLA (HED), который может отражать разнообразие иммунопептидомов. Высокая эволюционная дивергенция между гомологичными аллелями HLA ассоциирована с более разнообразным иммунопептидомом, отражая способность представлять ассоциированные с опухолью антигены, что является необходимым условием противоопухолевого иммунного ответа. Пациенты с более высоким значением HED, и, соот-

ветственно, с более разнообразным иммунопептидомом, характеризуются более эффективным ответом на терапию ингибиторами контрольных точек. [18].

### Иммунотерапия

Под иммунотерапией понимают способы лечения заболеваний с помощью методов и/или фармакологических средств, направленных на активацию или, напротив, подавление реакций иммунной системы. Как варианты иммунотерапии рассматриваются иммуностимулирующая и иммуносупрессивная терапия, заместительная иммунотерапия, таргетная и клеточно-тканевая терапия [19].

В иммунотерапии неопухолевых заболеваний системы крови наиболее часто используются иммуносупрессоры (иммунодепрессанты) – лекарственные препараты, применяемые для обеспечения искусственного угнетения иммунитета. Искусственная иммуносупрессия применяется, прежде всего, и лечении иммунообусловленной патологии, заболеваний имеющих аутоиммунную природу, а также в трансплантологии. Класс иммуносупрессивных лекарственных средств включает в себя препараты с различными механизмами действия и профилем побочных эффектов. При этом некоторые препараты относительно равномерно подавляют все виды иммунитета, другие имеют определенную избирательность по отношению к аутоиммунным реакциям и трансплантационному иммунитету при сравнительно меньшем влиянии на противоинфекционный и противоопухолевый иммунитет.

Широко применяются в лечении аутоиммунных нарушений, а также лимфопролиферативных заболеваний глюкокортикостероиды (ГКС) – гормоны коры надпочечников и их синтетических аналоги. Их использование обусловлено мощным иммунорегулирующим, противовоспалительным и противоаллергическим действием. Препараты данного класса угнетают активность клеток лимфоидного ряда, тормозят созревание и дифференцировку как Т-, так и В- субпопуляций лимфоцитов, тормозят продукцию антител В-лимфоцитами и плазматическими клетками, уменьшают продукцию лимфокинов и цитокинов иммунокомпетентными клетками, понижают проницаемость тканевых барьеров и стенок сосудов. А усиливая нейтропоз и ответ нейтрофильного ростка костного мозга на ростовые факторы, ГКС уменьшают повреждающее действие лучевой и химиотерапии злокачественных опухолей на костномозговое кроветворение и степень вызываемой этими факторами нейтропении.

Ограничивает возможности использования ГКС их системное действие на иммунную систему с рядом побочных действий, а также повышенный риск инфекционных осложнений, возможность развития так называемого стероидного диабета, ЖКТ, гипокальциемии и гипокальциемии с остеопорозом и др. Предпочтение среди препаратов данной группы в

настоящее время отдаётся метилпреднизолону, частота побочных действий которого сведена к минимуму.

При назначении различных ГКС необходимо учитывать их эквивалентные дозы: по противовоспалительному эффекту 5 мг преднизолона соответствуют 25 мг кортизона, 20 мг гидрокортизона, 4 мг метилпреднизолона, 4 мг триамцинолона, 0,75 мг дексаметазона, 0,75 мг бетаметазона. При отмене же препаратов данного класса необходимо соблюдать определенные правила, поскольку при их длительном применении развивается не только ряд осложнений, но и возможен синдром отмены с явлениями надпочечниковой недостаточности. Поэтому при коротких курсах отмена ГКС может осуществляться сразу или в течение 2 – 3 дней, но при продолжительных курсах лечения целесообразно придерживаться формулы: время применения оптимальных доз равно времени постепенной их отмены [19].

Выраженной иммунодепрессивной активностью обладают цитостатики. Однако данные препараты не обладают достаточной избирательностью действия, и их использование может сопровождаться такими побочными явлениями, как угнетение кроветворения, понижение общих защитных функций организма и активизация вторичной инфекции и ряд других.

Имеется опыт использования в терапии ИТП у больных с положительным Rh-фактором специфического анти-D иммуноглобулина, вводимого подкожно, действие которого основывается на перегруженности макрофагов активированными эритроцитами пациента. Однако побочным эффектом в этом случае может быть транзиторная гемолитическая анемия [2].

Иммуносупрессия является необходимой составляющей при трансплантации органов и тканей. В целях профилактики отторжения трансплантата используются обычно ГКС, циклоспорин, такролимус. Циклоспорин представляет собой циклический олигопептид, оказывающий избирательное действие на Т-лимфоциты, который, проникая в антиген-чувствительные клетки на стадиях G0 и G1, и блокирует синтез мРНК лимфокинов, селективно ингибирует экспрессию генов, участвующих на ранних этапах активации Т-лимфоцитов. К эффектам циклоспорина относят подавление транскрипции тРНК Т-клеточных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИФН), экспрессии мембранных ИЛ-2 рецепторов на Т-лимфоцитах, синтеза TNF и, в меньшей степени, ИЛ-1 и экспрессии антигенов HLA II класса на мембранах антигенпрезентирующих клеток. Препарат также используется длительными курсами в терапии апластической анемии, применяется в программах лечения МДС.

Такролимус – иммунодепрессант, в комплексе с цитозольным белком FKBP12 внутриклеточно ингибирующий кальциневрин, следствием чего явля-

ется кальций-зависимая ингибция Т-клеточных сигнальных путей и формирование цитотоксических лимфоцитов, а также снижение пролиферации В-клеток, продукции лимфокинов.

Антитимоцитарный глобулин (АТГ) – препарат, получаемый путем иммунизации животных лимфоцитами человека (timoцитами плода). Использование препаратов данного ряда базируется на их избирательном лимфоцитотоксическом эффекте в отношении активированных Т-супрессоров, ингибции продукции Т-клетками супрессорных цитокинов. АТГ применяется в режимах кондиционирования при ТГСК, снижая вероятность развития ранних посттрансплантационных осложнений, что способствует увеличению общей выживаемости пациентов, используется как одно из средств профилактики РТПХ при аллоТГСК [16]. Препараты АТГ являются одним из основных средств ИСТ для пациентов с АА, чаще назначаемой в комбинации с циклоспорином [17].

Иммуносупрессивная и иммуномодулирующая терапия применяется в некоторых случаях для лечения больных МДС. Из препаратов иммуносупрессивного действия пациентам данной группы назначается циклоспорин А, реже АТГ. К иммуномодуляторам, используемым в терапии больных с МДС относится леналидомид – иммуномодулирующий агент, представляющий собой модифицированное производное талидомида с широким спектром иммуномодулирующей, противовоспалительной, цитостатической и антиангиогенной активностей, а также прямым цитостатическим воздействием на патологический клон клеток с del(5q) [7, 20].

**Противоопухолевая иммунотерапия** не только переносится многими пациентами лучше, чем химиотерапия, вызывая меньше побочных явлений, но в ряде случаев и более проста в применении. В первую очередь, говоря о противоопухолевых средствах иммунотерапии, подразумевают созданные на основе достижений молекулярной биологии, биохимии, иммунологии и генной инженерии новые эффективные лекарственные средства – рекомбинантные препараты, МКА различной направленности.

Такую терапию можно охарактеризовать, как таргетную, к ней относят препараты, точно действующие на определенные молекулы, так называемая молекулярно-таргетная (англ. target «цель, мишень») или просто таргетная терапия. При этом применение таргетных препаратов зачастую более эффективно по сравнению со стандартной химиотерапией и сопряжено с более низкой токсичностью, возможностью использовать у больных с высокой коморбидностью и у лиц возрастной категории.

Терапия ЛПН, позволяющая добиться ремиссии у большинства пациентов, основывается в настоящее время на использовании сочетания химиопрепаратов и МКА. В частности, началом нового этапа в лечении неходжкинских лимфом стало появление ри-

туксимаба – первого одобренного для применения в клинической практике препарата, представляющего собой синтетические химерные МКА мыши/человека направленные против лимфоидного антигена CD20. Применение ритуксимаба позволило добиться высокого уровня ремиссий в группе пациентов, ранее плохо поддававшихся терапии. В современной гематологии препарат используется для лечения заболеваний, характеризующихся наличием В-клеток, имеющих на своей поверхности CD20: лимфом, включая неходжкинскую лимфому, хронического лимфолейкоза, макроглобулинемии Вальденстрема. Уже длительное время стандартом терапии агрессивных В-клеточных лимфом является назначение программы R-CHOP, включающей ритуксимаб (R) [3, 17]. В последние годы вошли в практику такие препараты, как связывающийся с CD52+ лимфоцитами алемтузумаб, препарат для терапии множественной миеломы даратумумаб, представляющий собой анти-CD38 моноклональные антитела, и ряд других.

Существует на сегодняшний день и такая группа препаратов, как биспецифические антитела, сочетающие в одной молекуле возможности двух разных антител. Такие антитела одновременно могут связываться с Т-лимфоцитами и с антигенами-мишенями на поверхности опухолевых клеток, что приводит к активации и пролиферации Т-лимфоцитов, секреции цитотоксических ферментов и гибели опухолевых клеток. Таким образом, одновременное связывание биспецифического антитела с белком CD3 на поверхности Т-лимфоцитов и с поверхностными антигенами малигнизированной клетки приводит к формированию иммунологического синапса, то есть контакта между Т-лимфоцитом и опухолевой клеткой, с последующим запуском сигнального каскада, что вызывает опосредованное Т-клетками уничтожение опухоли [21].

Успехи в терапии рецидивов и рефрактерного острого лимфобластного лейкоза в последние годы связывают преимущественно с внедрением методов иммунотерапии, в т. ч. биспецифического активатора собственных Т-клеток пациента блинатумомаба (Блинцито™), который может распознавать антиген CD19 на поверхности опухолевых В-лимфоцитов и антиген CD3 [22]. По результатам ряда исследований пациенты, которые получали блинатумомаб, чаще достигали МОБ-негативных ремиссий, у них реже развивались рецидивы заболевания, было зарегистрировано меньше тяжелых осложнений.

Биспецифические антитела имеют большие перспективы для терапии неходжкинских лимфом (фолликулярной лимфомы, ДВКЛ), множественной миеломы.

Для лечения пациентов с рецидивирующей или рефрактерной фолликулярной лимфомой разработан препарат мосунетузумаб – анти-CD20/CD3 биспецифическое антитело для направленного воздействия на CD20 на поверхности В-клеток и CD3

на поверхности Т-клеток, которое может использоваться в качестве монотерапии [23, 24].

Арсенал терапевтических антител постоянно расширяется, в том числе за счет новых препаратов, конъюгированных с радиоактивными изотопами, в которых изотопы обладают уничтожающим действием на клетки опухоли, а антитело обеспечивает их прицельную доставку к клеткам-мишеням. Таким препаратом, например, является ибритумомаб (Зевалин), применяемый для лечения В-клеточных лимфом, в котором моноклональное антитело против CD20 соединено с радиоактивным изотопом — иттрием-90.

Во второй линии терапии у пациентов с ДВКЛ с успехом применяется таргетный конъюгат МКА CD79b – полатузумаб ведотин. Данные проведенных исследований показали, что режим, включающий полатузумаб ведотин, в сравнении со стандартной химиотерапией обеспечивал снижение относительного риска прогрессирования заболевания, рецидива или смерти, повышение 2-летней выживаемости без прогрессирования на 6,5%, значительно увеличивал частоту полных ответов [7, 25]. Особенность препарата заключается в том, что с помощью гуманизированного моноклонального антитела IgG1 в опухолевую В-клетку, экспрессирующую рецептор CD79b, что наблюдается в >95% случаев, доставляется антимиототический агент – монометил ауристатин Е. Связываясь с CD79b, полатузумаб ведотин быстро попадает внутрь клетки, расщепляется лизосомальными протеазами, и монометил ауристатин Е поступает внутрь ядра, где связывается с микротрубочками и приводит к гибели делящихся клеток.

Для лечения CD30-положительных опухолей, таких как лимфома Ходжкина и системная анапластическая крупноклеточная лимфома, создан конъюгированный препарат брентуксимаб ведотин, состоящий из CD30-направленного МКА, ковалентно связанного с монометил ауристатином Е (ММАЕ). Механизм его действия сходен с полатузумабом, а применение в терапии CD30-позитивных ЛПН показало высокую эффективность, в том числе при первично-резистентных формах и рецидивах лимфом, включая кожные Т-клеточные лимфомы [26-28].

Способность различать нормальные и поврежденные, «чужие» клетки является важной частью иммунной системы, позволяя ей избирательно атаковать только вредные для организма клетки. Для этого используются «контрольные точки» (checkpoints) – молекулы на определенных иммунных клетках, которым требуется активация (или инактивация) для начала иммунного ответа. При этом иногда опухолевые клетки способны использовать эти контрольные точки для своеобразной «маскировки», чтобы избежать воздействия иммунной системы. Революцию в онкологии произвело появление в качестве терапевтических средств ингибиторов контрольных точек, МКА, действие которых заклю-

чается в блокировании взаимодействия рецептора с его лигандом. Продемонстрирован высокий потенциал противоопухолевой активности этих препаратов при многих онкологических заболеваниях, в том числе онкогематологических.

В 2018 году Джеймс Эллисон и Тасуку Хондзэ стали лауреатами Нобелевской премии в области медицины и физиологии за изучение иммунных контрольных точек, а именно, белков CTLA-4 и PD-1 – модуляторов иммунного синапса, которые не позволяют иммунной системе в полной мере бороться с опухолевыми клетками, и создание препаратов, ингибирующих отрицательную иммунную регуляцию. Основанный на этих открытиях метод лечения используют, в частности, в терапии пациентов с лимфомами.

Несмотря на ряд преимуществ, использование ингибиторов иммунных контрольных точек не всегда дает необходимый результат. Не все виды опухолей хорошо отвечают на терапию ингибиторами и назначение данных препаратов имеет смысл в том случае, если в опухоли экспрессируется активаторный check-point белок. При этом экспрессия в опухоли специфического белка также не гарантирует положительного отклика и четких прогностических маркеров эффективности такого лечения до сих пор определено. Возможны также побочные эффекты, связанные с атакой иммунной системой нормальных тканей. В настоящее время преимущественно используются комбинации ингибиторов контрольных точек с другими видами терапии и такие сочетания, очевидно, вполне рациональны. Например, радиотерапия приводит к гибели опухолевых клеток, что привлекает иммунные клетки в опухоль, а ингибиторы контрольных точек помогают преодолеть блокирование реакций иммунной системы и атаковать выжившие опухолевые клетки.

В настоящее время одобрены к применению ингибиторы контрольных точек CTLA4, PD-1 и PD-L1. Одним из наиболее перспективных направлений развития противоопухолевой терапии представляется терапия МКА анти-PD-1/PD-L1, которая не только способствует получению длительных ремиссий, но и может на длительное время усилить противоопухолевый иммунитет, сводя к минимуму риск рецидивов. Трансмембранный белок программированной гибели клеток PD-1 взаимодействует с его лигандом, PD-L1 (CD274), являющимся ключевым регулятором активности Т-клеток. Антитела, которые связываются либо с PD-1, либо с PD-L1, блокируют это взаимодействие на опухолевых или антиген-презентирующих клетках и, реактивируя противоопухолевый иммунитет, позволяют Т-клеткам атаковать опухоль, индуцируя опосредуемый натуральными клетками киллерами прямой лизис клетки опухоли с помощью активации антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. К таким препаратам относятся ниволумаб

(человеческое МКА) и пембролизумаб (гуманизированное МКА), применяемые в терапии лимфом, преимущественно рецидивирующих и рефрактерных форм [28].

Реже при лечении гемобластозов используются препараты, направленные на блокаду цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4 (CTLA-4), как препараты не показавшие достаточной самостоятельной противоопухолевой активности. Тем не менее, совместное применение препарата данного класса – ипилимумаба – в комбинации с ритуксимабом, леналидомидом и ниволумабом у пациентов с лимфомами, а также с децитабином у пациентов с ОМЛ и МДС позволяет улучшить показатели ответа и выживаемости [29].

Имеются определенные опасения в отношении использования препаратов данной группы из-за активации собственного иммунитета пациента, что ограничивает их применение. В частности, использование ингибиторов контрольных точек у пациентов перед предстоящей или после проведенной трансплантации костного мозга может быть опасным, так как может увеличить риск развития тяжелых иммунологических осложнений, в частности, реакции «трансплантат против хозяина».

Среди препаратов на основе МКА отдельной группой являются ингибиторы активации комплемента, применяемые при заболеваниях и патологических состояниях, обусловленных нарушением регуляции комплемента. Так течение и прогноз ПНГ, как заболевания, патофизиологической основой которого является появление аномальной популяции клеток с нарушением экспрессии защитных белков, фиксирующихся на клеточных мембранах посредством GPI-якорных структур, кардинально изменились после появления таргетной терапии. Впервые в начале 2010-х гг. в лечении ПНГ начали использовать гуманизированное МКА – экулизумаб. Данное МКА блокирует образование терминального комплекса активации комплемента на этапе C5 компонента с формированием C5a и C5b компонентов, предотвращая образование мембраноатакующего комплекса и, тем самым, подавляя комплемент-зависимый внутрисосудистый гемолиз и активацию тромбоцитов. При этом проксимальные функции комплемента не нарушаются, но условием для проведения такой терапии является обязательная вакцинация от *Neisseria meningitidis* [30]. Наряду с ПНГ, экулизумаб применяется как таргетная терапия при агУС, в том числе по экстренным показаниям, значительно улучшая прогноз заболевания [31, 30].

В настоящее время активно разрабатываются и находят своё место в антикомплементарной терапии новые препараты, имеющие различные точки приложения, включая не только C5, но и C3 компонент комплемента, препараты пептидных ингибиторов, подавляющие активность различных факторов активации каскада комплемента. Недавно

зарегистрирован низкомолекулярный мощный и селективный ингибитор функции фактора D – даникопан. Препарат ингибирует отложение фрагментов C3 на эритроцитах, что служит основной причиной экстравазкулярного гемолиза, наблюдающегося у части пациентов с ПНГ при лечении ингибитором C5, и назначается в качестве дополнительной терапии в данной группе пациентов [32, 33].

В целях формирования специфического противоопухолевого иммунного ответа разрабатываются и начинают применяться в клинической практике методы клеточной иммунотерапии. Это высокоспецифичная индивидуализированная терапия, при которой пациенту вводятся иммунные клетки, «обученные» *in vitro* за счет изменения в геноме Т-лимфоцита, в результате чего на поверхности клетки появляется специальный химерный рецептор, распознающий или представляющий мишени на поверхности опухолевых клеток. К этой группе относится один из вариантов адоптивной клеточной терапии – CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-Cell) терапия. Лимфоциты с химерными антигенными рецепторами могут длительно оставаться в крови и поддерживать терапевтический эффект, уничтожая клетки, несущие опухолевый антиген. При применении данного метода существует вероятность полного уничтожения всех опухолевых клеток и излечения пациента, даже если другие виды лечения оказались бессильны. Эффект от Т-клеточной терапии появляется не сразу, но лимфоциты постепенно активизируются и в течение нескольких лет они также препятствуют появлению новых патологических клеток.

Примером современных подходов к лечению агрессивных форм гемобластозов с применением иммунотерапии может служить ДВККЛ. Согласно последним рекомендациям, пациентам с неблагоприятными прогностическими вариантами (сочетанием реаранжировки генов с-MYC, BCL-2, BCL-6) показано проведение высокодозной химиотерапии с ТГСК или терапия препаратом МКА полатузамаб ведотином, а при неэффективности – назначение CAR-T-клеточной терапии. Технология таргетной CAR-T-иммунотерапии может быть вариантом лечения пациентов с рецидивом или рефрактерным течением В-линейного острого лимфобластного лейкоза [34, 3]. Среди потенциально опасных осложнений данного метода – синдром выброса цитокинов и нейротоксичность. Имеется также вероятность развития резистентности опухоли к единственному антигену CAR-T-клетки. В целях снижения такого риска предлагается использование CAR-T-клеток с двумя антигенами или тандемная CAR-T-терапия с CAR-T-лимфоцитами, специфичными к двум антигенам [34].

CAR-T-терапия введена в практику как терапия аутологичными клетками пациента, но в настоящее время проводятся исследования по изучению

возможности терапии аллогенными донорскими клетками. Открытым остается вопрос о том, может ли CAR-T-клеточная терапия быть самостоятельным методом лечения.

В последние десятилетия направление противоопухолевой иммунотерапии активно развивается. Наряду с разработкой новых МКА, ингибиторов контрольных точек и CAR-T-терапии, как перспективные направления рассматриваются онколитические вирусы, противоопухолевые вакцины, когда пациенту вводят вакцину с опухолевыми антигенами, а также терапия НК-клетками.

К средствам иммунотерапии относится и применение модуляторов работы иммунитета – цитокиновая терапия. Основными направлениями такого лечения являются заместительная терапия, при которой цитокины выступают в роли лекарственных средств, и антицитокиновая терапия, направленная на блокирование биологического действия или удаление избытка цитокинов из организма.

Препараты рекомбинантных цитокинов, стимулирующих кроветворение – колониестимулирующие факторы (гранулоцитарный, гранулоцитарно-моноцитарный), – широко применяются в онкогематологии у больных, перенесших высокодозную радиационную и химиотерапию с целью сокращения сроков и глубины лейкопении, более быстрого восстановления кроветворения. Благодаря возможности использования факторов роста в качестве мобилизаторов ГСК большинство ТГСК в настоящее время осуществляется с применением стволовых клеток периферической крови.

Среди других цитокинов чаще всего применяются интерфероны (ИФН). Препараты ИФН долгое время были одним из основных средств терапии хронического миелолейкоза и волосатоклеточного лейкоза, применялись в лечении эссенциальной тромбоцитозии, но их использование при данных нозологиях при появлении новых препаратов отошло на второй план.

Препараты ИФН $\alpha$ , часто в комбинации с ГКС, находят место в терапии системных мастоцитозов, снижая содержание тучных клеток в костном мозге и их дегрануляцию. Однако эффект терапии нестойкий и применение ИФН ограничивают такие побочные действия, как гриппоподобный синдром, цитопения, гепатотоксичность, гипотиреоз [17].

Непрямым, но иммуноопосредованным действием обладают различные таргетные препараты, действующие на сигнальные молекулы. Так, широко применяемые в онкогематологии ингибиторы Янус-киназ блокируют передачу сигналов цитокинов. Данная группа лекарственных препаратов, действуя путем ингибирования активности одного или нескольких ферментов семейства Янус-киназ (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2), препятствуют JAK-STAT сигнальному пути. Большинство же цитокинов, включая интерлейкины, интерфероны и колониестимулиру-

ющий фактор, используют этот путь для передачи сигналов.

Коррекция вторичного иммунодефицита, часто наблюдающегося у больных с гемобластозами и усугубляющегося при развитии цитопении, предусматривает назначение ВВИГ при наличии таких показаний, как значимое снижение уровня IgG в сыворотке крови (<4 г/л), наличие тяжелых и/или рецидивирующих инфекций у иммунокомпрометированных больных, недостаточный специфический антительный ответ на вакцинацию [4]. Заместительная терапия в физиологических дозах показана при заболеваниях, вызываемых недостаточной продукцией Ig: первичных и вторичных иммунодефицитах с нарушением гуморального звена. К последним закономерно относятся ММ и ХЛЛ. Основной побочный эффект препаратов данного ряда – аллергические реакции на чужеродный белок.

Следует в то же время отметить, что при лечении таких заболеваний, как ИТП могут использоваться внутривенные инфузии препаратов иммуноглобулина класса G в режимах, приводящих к подавлению активности антитромбоцитарных антител, что соответствует дозам 0,4-1,0 г/кг массы тела в сутки. При этом блокируются Fc-рецепторы макрофагов, уменьшается опсонизация и разрушение тромбоцитов, усиливается функция T-супрессорных клеток [4].

Как средства коррекции иммунных нарушений, развивающихся при инфекционных и онкологических заболеваниях, профилактики осложнений при радио- и химиотерапии онкологических больных могут применяться препараты, приготовленные на основе цитокинов. Модуляторы работы иммунитета, обычно включающие интерфероны, интерлейкины, могут неспецифически улучшать противоинфекционный иммунитет.

При использовании иммунотерапии необходимо учитывать как возможность осложнений при их применении, так и особенности отдельных групп препаратов. Ингибиторами контрольных точек могут быть вызваны различные иммунообусловленные побочные эффекты. Чаще всего возникают осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, эндокринных желез, легких, кожи, печени, реже – вовлечены ЦНС, костно-мышечная и сердечно-сосудистая системы, органы кроветворения. К особенностям иммунотерапии препаратами на основе МКА, кроме отмеченных выше, можно отнести и то, что они, особенно конъюгированные, биологически и биохимически нестабильны, что требует особых условий хранения и транспортировки.

Лекарственные препараты на основе анти-CD38 МКА за счёт связывания присутствующих на эритроцитах эндогенных CD38 вызывают панреактивность *in vitro* и дают положительные реакции агглютинации в прямом и непрямом антиглобулиновых тестах у получавших данный препарат пациентов,

что затрудняет интерпретацию результатов иммуногематологических исследований. Подобный эффект может сохраняться до 6 месяцев после прекращения лечения [35].

К минусам клеточной иммунотерапии относится опасный побочный эффект, обусловленный одновременным выбросом большого количества медиаторов воспаления, известный как «цитокиновый шторм», а также вероятность повреждения нормальных клеток с целевым маркером на поверхности. В частности, после CAR-T терапии лимфомы снижается содержание В-клеток в организме, и пациенты после лечения вынуждены регулярно получать антитела для защиты от инфекций. Кроме того, такая терапия является высокочувствительной

Тем не менее, направление иммунотерапии, безусловно, остаётся перспективным, будет развиваться и совершенствоваться дальше, предоставляя новые возможности на пути излечения болезней системы крови.

### Заключение

С момента возникновения иммунологии как отдельной специальности она всегда идёт рука об руку с различными областями медицины и неразрывно связана с гематологией. Патогенез многих заболеваний стал понятен благодаря открытиям в иммунологии и возможностям определения иммунных механизмов патологических процессов. Значение передовых методов иммунологических исследований в гематологии и онкогематологии трудно преувеличить, поскольку в ряде случаев они являются основой диагностики и мониторинга как самого заболевания и эффективности проводимой терапии, так и его осложнений.

Уже не первое десятилетие в гематологии активно используются моноклональные антитела, с помощью которых можно достоверно определять популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов и оценивать уровень их функциональной активности, выявлять стадию дифференцировки и активации клеток, определять внутриклеточные и секретируемые цитокины, анализировать клеточный цикл, оценивать апоптоз и пролиферацию. А появление на основе новых технологий современных средств и методов иммунотерапии, включая всё более широкое использование препаратов на основе моноклональных и биспецифических антител, разработку методов CAR-T терапии, позволяет значительно повысить эффективность лечения и открывает новые перспективы в лечении гематологических заболеваний опухолевой и неопухолевой природы.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликтов.

**Источники финансирования.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Вклад авторов.**

**Концепция и дизайн:** все авторы.  
**Сбор и обработка данных:** все авторы.  
**Предоставление материалов исследования:**  
все авторы.

**Анализ и интерпретация данных:** все авторы.  
**Подготовка рукописи:** все авторы  
**Окончательное одобрение рукописи:** все авторы

### ЛИТЕРАТУРА:

1. Хаитов Р.М. Иммунология XXI века – победы и достижения // Acta naturae. – 2012. Т.4. – № 3. – С. 6 - 10.
2. Федеральное руководство по гематологии. Т. 1 / под ред. С.С. Бессмельцева, С.В. Сидоркевича. – М.: СИМК, 2024. – 572 с.
3. Гематология: национальное руководство / под ред. О.А. Рукавицына. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2024. – 2-е изд. Перераб. и доп. – 916 с.
4. Рациональная фармакотерапия в гематологии / под ред. О.А. Рукавицына. – Москва: Литерра, 2021. – 784 с.
5. Borowitz M.J., Craig F.E., Digiuseppe J.A. et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry // Cytometry B Clin. Cytom. – 2010. – Vol.78, №4. – P. 211-230. doi: 10.1002/cyto.b.20525
6. Kulagin A., Lisukov I., Ivanova M. et al. Prognostic value of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria clone presence in aplastic anaemia patients treated with combined immunosuppression: results of two-centre prospective study. British Journal of Haematology // 2014. – Vol.164. – P. 546–54. doi: 10.1111/bjh.12661
7. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови: в двух томах. Под ред. Е.Н. Паровичниковой. Том 2. – М.: Практика, 2024. – 768 с.
8. Пожарисский К.М., Леенман Е.Н. Значение иммуногистохимических методик для определения характера лечения и прогноза опухолевых заболеваний // Арх. патол. – 2000. – №5. – С.3–11.
9. Böttcher S., Ritgen M., Fischer K. et al. Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression free and overall survival in chronic lymphocytic Leukemia. A multivariate analysis from the randomized GCLSG CLL 8 trial // J Clin Oncol. – 2012. – Vol. 30, N9. – P. 980–988. doi:10.1200/JCO.2011.36.9348
10. Short N.J., Fu C., Berry D.A. et al. Association of hematologic response and assay sensitivity on the prognostic impact of measurable residual disease in acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis // Leukemia. – 2022. – 36(12). – P. 2817–2826
11. Han L., Li Y., Wu J. et al. Post-remission measurable residual disease directs treatment choice and improves outcomes for patients with intermediate-risk acute myeloid leukemia in CR1 // Int J Hematol. – 2022. – Vol.116, №6. – P.892-901. doi:10.1007/s12185-022-03441-6
12. Cloos J., Ngai L.L., Heuser M. Understanding differential technologies for detection of MRD and how to incorporate into clinical practice // Hematol Am Soc Hematol Educ Program. – 2023. – №1. – P.682–690. doi:10.1182/hematology.2023000454
13. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. В двух томах. Том 1. – М.: Практика, 2018. – 1008 с.
14. Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С., Моисеев И.С. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей: настоящее, проблемы, перспективы // Рос. журнал детской гематологии и онкологии. – 2015. – Т.2. – С.28-42. doi: 10.17650/2311-1267-2015-2-2-28-42
15. Timofeeva O.A., Philogene M.C., Zhang Q.J. Current donor selection strategies for allogeneic hematopoietic cell transplantation // Hum Immunol. – 2022. – Vol.83, №10. – P. 674–86. doi:10.1016/j.humimm.2022.08.007
16. Ахмедов М.И., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н. Инфекционные осложнения и факторы риска их развития после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток // Гематол. и трансфузиол. – 2022. – Т.67, №1. – С.90-107. doi:10.35754/0234-5730-2022-67-1-90-107.
17. Федеральное руководство по гематологии. Т 1. / [Бессмельцев С.С. и др.] ; под ред. С.С. Бессмельцева и С.В. Сидоркевича. – М.: СИМК, 2024, Т 2. – 572 с.
18. Омарова Ф.А., Дроков М.Ю., Хамаганова Е.Г. Главный комплекс гистосовместимости: история открытия, эволюция, строение, значение при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток // Трансплантология. – 2023. – Т. 15, № 2. – С. 251-265.
19. Клиническая иммунология. Практическое пособие для инфекционистов / В.А.Козлов, Тихонова Е.П., Савченко А.А., Кудрявцев И.В. и др. – Красноярск: Поликор, 2021. – 563 с. doi:10.17513/np.518.
20. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. В двух томах. Том 2. – М.: Практика, 2018. – 1264 с.
21. Васас М., Klein C., Umana P. CEA TCB: A novel head-to-tail 2:1 T cell bispecific antibody for treatment of CEA-positive solid tumors // Oncoimmunology. – 2016. – Vol.5, №8: e1203498. doi:10.1080/2162402X.2016.1203498
22. Бондаренко С.Н., Паровичникова Е.Н., Масчан А.А. и др. Блинатумомаб в терапии острого лимфобластного лейкоза: Российское многоцентровое исследование // Клиническая онкогематология. – 2019. – Т.12, №2. – С.145–53. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-145-153.
23. Budde L.E., Sehn L.H., Matasar M., et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study // Lancet

- Oncol. – 2022. – Vol.23, №8. – P.1055-1065. doi:10.1016/S1470-2045(22)00335-7
24. Schuster S.J., Sehn L.H., Bartlett N.L. et al. Mosunetuzumab Monotherapy Continues to Demonstrate Durable Responses in Patients with Relapsed and/or Refractory Follicular Lymphoma after  $\geq 2$  Prior Therapies: 3-Year Follow-up from a Pivotal Phase II Study // *Blood*. – 2023. – Vol.142 (Suppl. 1). – Abst.603. doi:10.1182/blood-2023-173692
25. Tilly H., Morschhauser F., Sehn L.H. et al. Polatuzumab vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma // *N Engl J Med*. – 2022. – Vol.386, №4. – P. 351-363. doi:10.1056/NEJMoa2115304
26. Корсантия М.Н., Романкова Ю.Е., Мякова Н.В., Пшонкин А.В. Опыт применения препарата брентуксимаб ведотин в лечении детей и молодых взрослых с первично-рефрактерным течением и рецидивами лимфомы Ходжкина // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. – 2020. – Т.19, №1. – С.47-52. doi:10.24287/1726-1708-2020-19-1-47-52.
27. Белоусова И.Э., Горенкова Л.Г. Кравченко С.К. и др. Эффективность применения брентуксимаб ведотина у пациентов с CD30-позитивными лимфопролиферативными заболеваниями кожи: результаты первого проспективного исследования в Российской Федерации // *Вестник дерматологии и венерологии*. – 2022. – Т.98, №2. – С.53–62. doi:10.25208/vdv1319.
28. Тузова Е.А., Евстратов Д.А., Пшонкин А.В. и др. иннов Д.В., Мякова Н.В. Терапия ингибиторами иммунных контрольных точек детей и подростков с рефрактерной/рецидивирующей лимфомой Ходжкина: серия клинических наблюдений // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. – 2024. – Т.23, №1. – С.159-164. doi:10.24287/1726-1708-2024-23-1-159-164.
29. Падерина А.С., Валиев Т.Т. Применение ингибиторов PD-1 и PD-L1 в детской гематологии: обзор литературы // *Педиатрическая фармакология*. – 2024. – 21(3). – С.240–248. doi: 10.15690/pf.v21i3.2751.
30. Козловская Н.Л., Добронравов В.А., Боброва Л.А. и соавт. Клинические рекомендации по ведению взрослых пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом // *Нефрология и диализ*. – 2023. – Т.25, №4. – С.465-492. doi: 10.28996/2618- 9801-2023-4-465-492.
31. Legendre C.M., Licht C., Muus P. et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome // *N Engl J Med*. – 2013. – Vol.368, №23. – P.2169-2181. doi:10.1056/NEJMoa1208981
32. Lee J.W., Kulasekararaj A.G. Ravulizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Expert Opin Biol Ther*. – 2020. – Vol.20, №3. P. 227-237. doi:10.1080/14712598.2020.1725468
33. Общая характеристика лекарственного препарата Апварди® (даникопан) 50 мг и 100 мг, набор таблеток, покрытых пленочной оболочкой; 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Регистрационное удостоверение ЛП-№ (005663)-(РГ-RU) от 10.06.2024. <https://astrazeneca.ru/api/media/> (дата обращения 30.09.2024 г.)
34. Гаврилина О.А., Галстян Г.М., Щекина А.Е. и др. Терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором взрослых больных В-клеточными лимфолифолиферативными заболеваниями // *Гематол. и трансфузиол.* – 2022. – Т.67, №1. – С.8-28. doi:10.35754/0234-5730-2022-67-1-8-28.
35. Бессмельцев С.С. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у больных с впервые диагностированной множественной миеломой // *Вестник гематологии*. – 2023. – Т. XIX, № 1. – С. 4-22.

# ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ РЕШЕНИЯ ДЛЯ ЛАБОРАТОРИЙ ЛЮБОГО РАЗМЕРА

НАДЕЖНЫЕ  
РЕЗУЛЬТАТЫ  
ЕЩЁ БЫСТРЕЕ

DxH 500



Рабочая станция  
DxH 900 + DxH SMS II



DxH 900



ОФИЦИАЛЬНЫЙ ДИСТРИБЬЮТОР  
КОМПАНИИ BECKMAN COULTER  
ООО «ЛабТэкДиагностика»  
195197, г. Санкт-Петербург, а/я 50  
[lab-diag.com](http://lab-diag.com) / [info@lab-diag.com](mailto:info@lab-diag.com)

