



ISSN 1814-8069

18+

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**ВЕСТНИК
ГЕМАТОЛОГИИ**

THE BULLETIN OF HEMATOLOGY

Том XXI №3 2025

HEMATO pro

Для анализа геномных вариантов, ассоциированных с лимфоидными и миелоидными новообразованиями

HEMATO pro

Набор реагентов HEMATO pro предназначен для анализа геномных вариантов, связанных с лимфоидными и миелоидными заболеваниями.

HEMATO pro – это набор для анализа 137-ми генов с помощью молекулярно-генетического протокола, основанного на Next Generation Sequencing (NGS). Набор валидирован для анализа SNPs, indels, CNVs в образцах ДНК, выделенных из крови или других тканей.

Набор HEMATO pro все реагенты, необходимые для подготовки и связывания специально разработанных проб с ДНК для последующего анализа результатов секвенирования методом NGS на платформах Illumina или Oxford Nanopore.

ТЕХНОЛОГИЯ

Набор HEMATO pro предназначен для исследования ДНК, оптимизированным протоколом NGS, с помощью простой в использовании методики подготовки библиотеки и упрощенного автоматического анализа данных.

РАБОЧИЙ ПРОЦЕСС

Подготовка библиотеки производится с помощью проб, обогащающих образец таргетными участками ДНК.

Выполнение протокола занимает всего за 36 часов, с

<3 часов работы руками. Полученные библиотеки можно нормализовать, объединить в пул, а затем загрузить в ячейку для секвенирования. Подготовленные библиотеки секвенируют на любых совместимых секвенаторах Illumina и Oxford Nanopore.

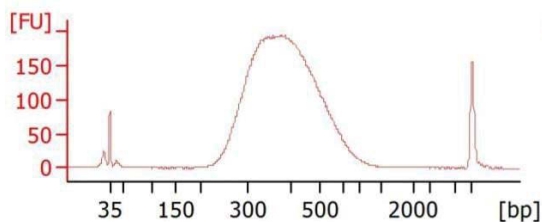


Рисунок 1. HEMATO pro library Bioanalyzer profile.

Таблица 1: список генов, исследуемых набором HEMATO pro

ABL1	CHEK2	GATA1	LUC7L2	RAD21	SRSF2	BIRC	IRF4	XPO1
ANKRD26	CREBBP	GATA2	MECOM	RAF1	STAG1	BTK	MAL	
ASXL1	CSF3R	GNAS	MET	RB1	STAG2	CARD11	MEF2B	
ASXL2	CSMD1	GNB1	MPL	RBBP6	STAT3	CCND1	MYD88	
ATM	CSNK1A1	HNRNPk	MYC	RPS19	STAT5B	CCND3	NFKBIE	
ATRX	CTCF	HRAS	NF1	RTEL1	TERC	CD58	NRAS	
BCOR	CUX1	IDH1	NOTCH1	RUNX1	TET	CD79A	PIM1	
BCORL1	DDX41	IDH2	NOTCH2	SAMD9	TET2	CD79B	PLCG2	
BRAF	DHX15	IKZF1	NPM1	SAMD9L	TP53	CDKN2B	POT1	
BRCC3	DNMT3A	JAK1	NRAS	SBDS	U2AF1	CHD2	PRDM1	
CALR	ELANE	JAK2	PAX5	SETBP1	WT1	CIITA	PTEN	
CBL	ETNK1	JAK3	PDGFRA	SF3B1	ZBTB7A	CXCR4	REL	
CBLB	ETV6	KDM6A	PHF6	SH2B3	ZRSR2	EP300	SOCS1	
CBLC	EZH2	KIT	PIGA	SMC1A	ARID1A	FBXW7	STAT6	
CCND2	FANCA	KMT2A	PML	SMC3	B2M	FOXO1	TCF3	
CDKN2A	FANCL	KMT2D	PPM1D	SOS1	BCL2	GNA13	TNFAIP3	
CEBPA	FLT3	KRAS	PTPN11	SRP72	BCL6	ID3	TNFRSF14	

Количество образцов за 1 запуск

Прибор	Кол-во образцов
MiSeq Nano Kit v2 (300-cycles)	1
MiSeq Nano Kit v2 (500-cycles)	1
MiSeq Micro Kit v2 (300-cycles)	6
MiSeq Kit v2 (300-cycles)	24
MiSeq Kit v2 (500-cycles)	24
MiSeq Kit v3 (600-cycles)	48
MiniSeq Mid Output Kit (300-cycles)	12
MiniSeq High Output Kit (300-cycles)	40
iSeq 100 i1 kit (300-cycles)	6
NextSeq 550 Mid-Output Kit	208
NextSeq 550High-Output Kit	640

* расчетное максимальное количество образцов на картридж/чип предполагает глубину покрытия 300x. Оптимальное количество образцов можно оценить эмпирически на конкретном приборе

Информация для заказа

Наименование	Кат. №
HEMATO pro	C3150-16X (16 тестов)
HEMATO pro	C3150-96X (96 тестов)
<i>Для Illumina</i>	
UDI Primers Set A (96 тестов)	7001
UDI Primers Set B (96 тестов)	7002
UDI Primers Set C (96 тестов)	7003
UDI Primers Set D (96 тестов)	7004
UDI Primers Set 16 (16 тестов)	7005

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

**ВЕСТНИК ГЕМАТОЛОГИИ
THE BULLETIN OF HEMATOLOGY**

Том XXI № 3 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, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, г. Москва.

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

тел. +7 921 343-01-05, почта: nasta2045@yandex.ru

Ответственный секретарь — доктор медицинских наук

Т. В. Глазанова, тел.: (812) 309-79-81 (доб. 303), почта: 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

Сайт: 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 01.09.2025 г. Дата выхода 01.09.2025 г. Формат бумаги 60 × 90 1/8.

18 +

Бумага офсетная. Печать офсетная. Тираж 500 экз. Бесплатно. Заказ № 569.

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

Отпечатано в типографии «ИП Козлов В.В.» СПб, Товарищеский пр., 2-1-272.

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

<i>Бессмельцев С.С.</i> ВЫБОР МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ АУТОИММУННОЙ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ	4
---	---

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

<i>Кузьмич Е.В., Глазанова Т.В., Павлова И.Е., Ефремова Ю.С., Шилова Е.Р., Бубнова Л.Н.</i> ОБРАЗОВАНИЕ АНТИТЕЛ К ВИРУСУ SARS-COV-2 У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ	22
--	----

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

<i>Гришина Г.В., Касьянов А.Д., Бессмельцев С.С.</i> УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ КОНЦЕНТРАТА ТРОМБОЦИТОВ В УЧРЕЖДЕНИЯХ СЛУЖБЫ КРОВИ (ОБЗОР)	27
--	----

ГЕМАТОЛОГИЯ: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА

<i>Мерабишвили В.М., Кулева С.А., Беляев А.М., Хабарова Р.И., Филатова Л.В.</i> СОСТОЯНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В РОССИИ: ЛИМФОМЫ. БОЛЕЗНЬ ХОДЖКИНА (С81). ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ (ЛЕКЦИЯ) ЧАСТЬ 2	34
--	----

<i>Романенко Н.А.</i> ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ (ЛЕКЦИЯ) ЧАСТЬ 2	42
--	----

ЮБИЛЕЙ

<i>Парамонов И.В., Ковтунова М.Е., Воробьев К.А., Минаева Н.В.</i> К 65-ЛЕТИЮ КИРОВСКОГО НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ИНСТИТУТА ГЕМАТОЛОГИИ И ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ	52
--	----

CONTENTS

EDITORIAL ARTICLE

<i>Bessmeltsev S.S.</i> THE CHOICE OF TREATMENT METHODS FOR AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA	4
--	---

ORIGINAL ARTICLES

<i>Kuzmich E.V., Glazanova T.V., Pavlova I.E., Efremova Y.S., Shilova E.R., Bubnova L.N.</i> SARS-COV-2 ANTIBODY FORMATION IN PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES	22
--	----

LITERATURE REVIEW

<i>Grishina G.V., Kasyanov A.D., Bessmeltsev S.S.</i> STORAGE CONDITIONS OF PLATELET CONCENTRATE IN BLOOD SERVICE INSTITUTIONS	27
---	----

HEMATOLOGY: YESTERDAY, TODAY, TOMORROW

<i>Merabishvili V.M., Kylyova S.A., Belyaev A. M., Khabarova R.I., Filatova L.V.</i> STATE OF CANCER CARE IN RUSSIA: LYMPHOMAS. HODGKIN'S DISEASE (C81). PATIENT SURVIVAL (LECTURE) PART 2	34
--	----

<i>Romanenko N.A.</i> DIAGNOSIS AND THERAPY OF NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS (LECTURE) PART 2	42
--	----

ANNIVERSARY

<i>Paramonov I.V., Kovtunova M.E., Vorobiov K.A., Minaeva N.V.</i> ON THE 65TH ANNIVERSARY OF THE KIROV SCIENTIFIC RESEARCH INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION	52
---	----

Бессмельцев С.С.^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»

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

ВЫБОР МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ АУТОИММУННОЙ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ

Резюме. Аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА) определяется повышенным разрушением эритроцитов, опосредованным аутоиммунными механизмами. В то время как кортикостероиды остаются первой линией терапии в большинстве случаев АИГА с тепловыми антителами, холодовая агглютининовая болезнь лечится путем воздействия на лежащую в основе клональную пролиферацию В-клеток или классический путь активации комплемента. Несколько новых установленных или исследуемых препаратов и схем лечения появились в течение последних 1-2 десятилетий, что привело к улучшению вариантов терапии, но также выявило проблемы в отношении того, как выбрать лучшее лечение для отдельных пациентов. При тяжелой АИГА с тепловыми антителами есть данные о начальном добав-

лении ритуксимаба к преднизолону в первой линии. Новые агенты, нацеленные на В-клетки, внесосудистый гемолиз или удаление IgG, дают дополнительные возможности при острых и рецидивирующих/рефрактерных формах заболеваний. При холодовой агглютининовой болезни разработка ингибиторов комплемента и агентов, направленных на В-клетки, позволяет индивидуализировать терапию на основе профиля заболевания и характеристик пациента. Для большинства пациентов с АИГА оптимальное лечение еще предстоит найти, и все еще существует потребность в более доказательной терапии.

Ключевые слова: клинические исследования, ингибиторы комплемента, болезнь холодовой агглютинации, кортикостероиды, иммуносупрессия, ритуксимаб, терапия, аутоиммунная гемолитическая анемия

Bessmeltsev S.S.^{1,2}

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

²Federal 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 CHOICE OF TREATMENT METHODS FOR AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA

Abstract. Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) is defined by increased erythrocyte turnover mediated by autoimmune mechanisms. While corticosteroids remain first-line therapy in most cases of warm-antibody AIHA, cold agglutinin disease is treated by targeting the underlying clonal B-cell proliferation or the classical complement activation pathway. Several new established or investigational drugs and treatment regimens have appeared during the last 1-2 decades, resulting in an improvement of therapy options but also raising challenges on how to select the best treatment in individual patients. In severe warm-antibody AIHA, there is evidence for the upfront addition of rituximab

to prednisolone in the first line. Novel agents targeting B-cells, extravascular hemolysis, or removing IgG will offer further options in the acute and relapsed/refractory settings. In cold agglutinin disease, the development of complement inhibitors and B-cell targeting agents makes it possible to individualize therapy, based on the disease profile and patient characteristics. For most AIHAs, the optimal treatment remains to be found, and there is still a need for more evidence-based therapies.

Keywords: clinical trials, complement inhibitors, cold agglutinin disease, corticosteroids, immune suppression, rituximab, therapy, autoimmune hemolytic anemia

Введение. Аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА) – гетерогенная группа аутоагрессивных заболеваний и синдромов, обусловленных разрушением эритроцитов, которое вызвано неконтролируемой продукцией антител против собственных эритроцитов. АИГА встречаются с частотой от 1:41 000 до 1:80 000 в любых возрастных группах; соотношение женщин и мужчин составляет 2:1 [1-3]. Иммунный патогенез обычно опосредован аутоантителами против поверхностных антигенов эритроцитов,

но также задействованы моноцитарно-макрофагальная система и Т-лимфоциты [4, 5]. Следует подчеркнуть, что АИГА является собирательным термином для нескольких заболеваний (таблица 1), классифицируемых в соответствии с результатами моноспецифического прямого антиглобулинового теста (DAT), классом аутоантител, температурным оптимумом реакции антиген-антитело и отсутствием или присутствием основного или ассоциированного заболевания [6-8].

Аутоиммунные гемолитические анемии

Аутоиммунная гемолитическая анемия с тепловыми антителами (wAIHA)	Аутоиммунная гемолитическая анемия с холодowymi антителами (cAIHA)	Атипичная аутоиммунная гемолитическая анемия
Первичная wAIHA	Холодовая агглютининовая болезнь (CAD)	Смешанная с тепловыми и холодowymi антителами
Вторичная wAIHA	Синдром вторичный холодовой агглютинации (CAS)	DAT-отрицательная АИГА
Лекарственно-индуцированная АИГА	Пароксизмальная холодовая гемоглинурия (ПХГ)	

Выбор оптимальной терапии различается в зависимости от нозологической формы; поэтому для выбора соответствующего лечения требуется точная диагностика подтипа анемии [3].

Первый известный случай АИГА был описан в 13 веке византийским придворным врачом Johannis Actuarius, который наблюдал черную мочу у пациента после воздействия низких температур [9]. Вероятно, этот пациент страдал пароксизмальной холодовой гемоглинурией (ПХГ). В 1903 году Karl Landsteiner открыл холодowe агглютинины [10] и только в 1938 году Dameshek и Schwartz провели различие между врожденной и приобретенной гемолитической анемией, а два года спустя они постулировали иммунный механизм, основанный на обнаружении гемолизина в сыворотках пациентов [11]. До начала нового тысячелетия лечение основывалось в основном на теоретических соображениях, клиническом опыте и мнении экспертов, но за последние два десятилетия ситуация изменилась. Было проведено несколько проспективных исследований по оценке эффективности различных лекарственных препаратов [1, 12, 13]. В настоящее время существуют достаточно эффективные методы лечения и, кроме того, проводится довольно много клинических исследований, способствующих выработке оптимальных лечебных подходов [14, 15]. Следует отметить, что со временем изменились не только варианты лечения, но и клинический ландшафт АИГА [16]. Сложность группы заболеваний и растущее число новых вариантов лечения подчеркивают необходимость тщательной диагностики, чтобы обеспечить основу для выбора “правильной терапии для каждого пациента” [17, 18].

Цель работы. Расширенный обзор текущих клинических, прогностических и терапевтических аспектов, обсуждение оптимального выбора терапии с учетом выявленного типа АИГА, особенностей заболевания и характеристик пациента, с особым акцентом на новые методы лечения.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели нами проанализированы основные научные публикации, посвященные аутоиммунной гемолитической анемии. Для изучения отобраны

100 работ, опубликованных в преобладающем большинстве в течение последние 10 лет. Включение более ранних работ допускалось в связи с высокоинформативными материалами либо, если это были первоисточники

Результаты

Существующая ситуация с АИГА и устоявшиеся методы лечения

АИГА с тепловыми гемолизинами/антителами

Примерно 70% случаев АИГА являются опосредованными тепловыми антителами (wAIHA). При wAIHA аутоантитела являются поликлональными, которые, главным образом, направлены на эритроцитарные антигены резус-системы, и имеют оптимальную температуру для связывания антигена 37°C. В основном тепловые антитела относятся к классу иммуноглобулинов G (IgG), но иногда могут быть задействованы IgA или IgM, реагирующие на тепло, отдельно или в комбинации с IgG [1, 8, 19]. Из подклассов IgG преобладающим является вовлечение IgG1, отдельно, либо в комбинации с другими подклассами [20]. Антитела IgG1 обладают свойствами, активирующими комплемент, а также высоким сродством к неонатальному Fc-рецептору (FcRn), который влияет на период полувыведения IgG [21, 22]. Оба эти свойства, как считается, способствуют тяжести и персистенции гемолиза.

Фагоцитоз иммуноглобулин-опсонизированных эритроцитов макрофагами мононуклеарной фагоцитарной системы, в значительной степени в селезенке, является важным механизмом внесосудистого гемолиза [23]. Опосредованное комплементом разрушение эритроцитов происходит примерно у 50% пациентов. Полиспецифический (“простой”) прямой антиглобулиновый тест (DAT) используется для подтверждения аутоиммунного патогенеза путем обнаружения связанного с антигеном иммуноглобулина и/или комплемента на поверхности эритроцитов [2, 24]. Конкретный класс(ы) иммуноглобулинов и наличие комплемента на эритроцитах могут быть идентифицированы с помощью моноспецифического (“расширенного”) DAT, в котором в качестве реагентов используются диагностические антитела, специфичные к IgG, IgM, IgA, фрагменту

белка комплемента 3с (С3с) и С3d [1, 2, 24].

Аутоиммунная гемолитическая анемия, опосредованная тепловыми антителами (wAИHA), встречается как первичное заболевание чуть менее чем

в 50% случаев, так и вторичная по отношению к другим заболеваниям [2, 8, 25-27]. Основные или ассоциированные заболевания во вторичных случаях перечислены в таблице 2.

Таблица 2

Основные или ассоциированные состояния при вторичной АИГА с тепловыми антителами

Лимфопролиферативные расстройства	В-клеточная лимфома (хронический лимфоцитарный лейкоз, В-клеточные неходжкинские лимфомы) Т-клеточная лимфома (Т-LGL-лейкоз, ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома) Лимфома Ходжкина Болезнь Кастанеллана
Другие гематологические расстройства	Миелоидные новообразования (миелодиспластический синдром, первичный миелофиброз) Ассоциированная иммунная цитопения, обычно ИТП, синдром Фишера-Эванса
Солидные опухоли	Дермоидная киста или карцинома яичника Тимома
Негематологические аутоиммунные и воспалительные заболевания	Ревматологические заболевания (СКВ, ревматоидный артрит, синдром Шегрена) Антифосфолипидный синдром Аутоиммунный гепатит Язвенный колит Саркоидоз Эозинофильный фасциит
Первичный иммунодефицит	Общий переменный иммунодефицит Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром
Инфекции	Вирусы (ВЭБ, гепатит, ЦМВ, ВИЧ, SARS-CoV-2) Бактерии (туберкулез, бруцеллез) Простейшие (бабезиоз)
Трансплантация	Аллогенная трансплантация костного мозга Органная трансплантация (печень, тонкая кишка)

Примечание. ЦМВ – цитомегаловирус; ВЭБ – вирус Эпштейна-Барр; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ИТП – иммунная тромбоцитопеническая пурпура; Т-LGL-лейкоз – Т-клеточный крупнозернистый лимфоцитарный лейкоз; SARS-CoV – тяжелый острый респираторный синдром, обусловленный коронавирусом; СКВ – системная красная волчанка.

Как показано в таблице 2, это могут быть различные онкогематологические (в первую очередь лимфопролиферативные) заболевания и солидные опухоли, а также аутоиммунные и воспалительные заболевания, инфекции, трансплантация костного мозга и органная трансплантация. Иногда присутствует более одного ассоциированного заболевания. Среди других гематологических расстройств интересным является синдром Фишера-Эванса, который первоначально определялся как АИГА с тромбоцитопенией [28]; в настоящее время обычно представляется как одновременная или последовательная комбинация по крайней мере двух аутоиммунных цитопений, чаще всего АИГА с иммунной тромбоцитопенией [2, 29, 30]. Вызванное инфекцией обострение ранее существовавшей первичной wAИHA не рассматривается как вторичное. Прямая проба Кумбса – основной метод диагностики – положительна более чем в 98% случаев. Как правило, обнаруживают IgG в сочетании с С3 фракцией ком-

племента или без него. При отрицательной прямой пробе Кумбса антитела к эритроцитам можно обнаружить при помощи агрегат-гемагглютационного теста (метод выявления антиэритроцитарных антител). Однако антитела могут не выявляться, особенно после гемолитического криза, о чем следует помнить.

В первой линии терапии wAИHA остается преднизолон (или преднизон), который назначается в высоких начальных дозах (фиксированная доза 100 мг или 1-1,5 мг/кг массы тела ежедневно), затем через 2-3 недели, после нормализации содержания гемоглобина, медленно снижается и прием прекращается примерно через 4-6 месяцев. Частота общего ответа составляет примерно 80% [1, 2, 31, 32]. Другие пероральные кортикостероиды не показали более высокой эффективности [33].

Пациентам, которые не реагируют на терапию первой линии, следует назначить повторное диагностическое обследование для выявления любого

упущенного из виду основного или сопутствующего заболевания, которое может быть предметом специфической терапии (аутоиммунные состояния, лимфопролиферативные нарушения, другие новообразования или неиммунные гемолитические анемии) [1, 2, 8, 34]. В дополнение к тщательной клинической оценке и истории приема лекарств необходимы обширные анализы на выявление аутоантител, электрофорез сывороточных белков, исследование костного мозга, исключение пароксизмальной ночной гемоглобинурии и врожденных гемолитических анемий [2, 35].

В качестве второй линии при первичной wAИHA в настоящее время рекомендуется ритуксимаб в обычной дозе (375 мг/м² в виде длительной внутривенной инфузии с интервалом в 1 неделю в течение 4 недель) или низкой дозе (фиксированная доза 100 мг по той же схеме) [1, 2, 36]. Эффективность терапии увеличивается в 1,5-2 раза при сочетании ритуксимаба с глюкокортикоидами.

Терапия третьей линии включает неспецифические иммуносупрессанты, такие как азатиоприн, циклоспорин, микофенолата мофетил и другие [1, 37]. Спленэктомия, которая ранее часто рекомендовалась во второй линии, теперь рассматривается как вариант лечения в третьей или последующих линиях терапии [1, 2, 13, 38].

За некоторыми исключениями, рекомендуемое лечение первой линии при вторичной wAИHA, как правило, такое же, как и при первичной wAИHA [1, 3, 32]. Эффективность моноклональных антител особенно высока у больных, патогенез аутоиммунного процесса которых обусловлен проявлением В-клеточного лимфопролиферативного заболевания. Лечение основного или ассоциированного заболевания показано, если это заболевание требует лечения само по себе или если терапия первой линии АИГА оказалась безуспешной.

Аутоиммунная гемолитическая анемия с холодowymi агглютинидами/антителами

Аутоиммунные гемолитические анемии, опосредованные холодowymi агглютинидами, можно разделить на холодovou агглютининовую болезнь (CAD), которая является четко выраженной клинико-патологической формой и клональным лимфопролиферативным заболеванием, и вторичный холодovou агглютининовый синдром (CAS), при котором аналогичная картина холодovou гемолитической анемии возникает вторично по отношению к другому отчетливому клиническому заболеванию.

Холодовая агглютининовая болезнь

Холодовая агглютининовая болезнь (CAD) составляет 20-30% всех случаев АИГА [7]. Аутоантитела, ответственные за гемолиз при CAD, называются холодowymi агглютинидами, что относится к их способности агглютинировать эритроциты при температурах ниже 37°C (антиген+антитело);

такие температуры обычно обнаруживаются в акральных частях тела [39]. Патогенез CAD существенно отличается от патогенеза поликлональных аутоиммунных заболеваний, таких как АИГА с тепловыми антителами. Большинство холодowych агглютининов при CAD представляют собой моноклональные IgMκ. Только примерно в 7% случаев выявляется легкая цепь λ. Холодовые агглютинины класса IgG встречаются менее чем в 5%, а моноклональный IgA еще реже и может быть не идентичен холодowym агглютинидам, а скорее быть наблюдателем. Следовательно, холоддовые агглютинины при CAD являются моноклональными, обычно класса IgM с рестрикцией легкой цепи κ, которые взаимодействуют с антигенами системы I/i на поверхности эритроцита [2, 40]. Холодовая агглютининовая болезнь представляет собой четко выраженную клинико-патологическую форму и клональное низкодифференцированное лимфопролиферативное заболевание, которое можно обнаружить в крови или костном мозге у пациентов без клинических или рентгенологических признаков злокачественных заболеваний [4]. Это отдельное клинико-патологическое образование следует называть заболеванием, а не синдромом [41]. Таким образом, в патогенезе холодovou агглютининовой болезни определяющая роль отводится моноклональной пролиферации В-лимфоцитов.

Связывание холодovou агглютинаина с его антигеном на клеточной поверхности приводит к агглютинации эритроцитов, приводящей к опосредованному компонентом гемолизу и, часто, симптомам нарушения периферической микроциркуляции, таким как акроцианоз (пальцы, кончик носа, уши) и проявлениям, характерным для синдрома Рейно [3, 40]. Но симптомы агглютинации и нарушения циркуляторного кровообращения не опосредованы компонентом. Комплемент активируется по классическому пути, запускаемому фиксацией комплекса C1qrs к связанному с антигеном IgM. Активированный C1s расщепляет C4 и C2, что приводит к образованию C3-конвертазы, покрытию эритроцитов C3b и фагоцитозу опсонизированных эритроцитов макрофагами (внесосудистый гемолиз), главным образом в печени [42, 43]. У пациентов с тяжелым течением заболевания или при обострениях продукты расщепления также могут объединяться с образованием C5-конвертазы на поверхности клеток, что приводит к образованию комплекса C5b-9 и внутрисосудистому гемолизу. Как при CAD, так и при CAS гемолиз опосредован классическим путем компонента и, следовательно, может приводить к образованию анафилотоксинов, таких как продукты расщепления компонента 3a (C3a) и, в некоторой степени, C5a, которые обладают провоспалительными свойствами и, как полагают, вызывают появление у многих пациентов с CAD таких симптомов, как слабость, утомление [15, 44]. Кроме того, пациенты

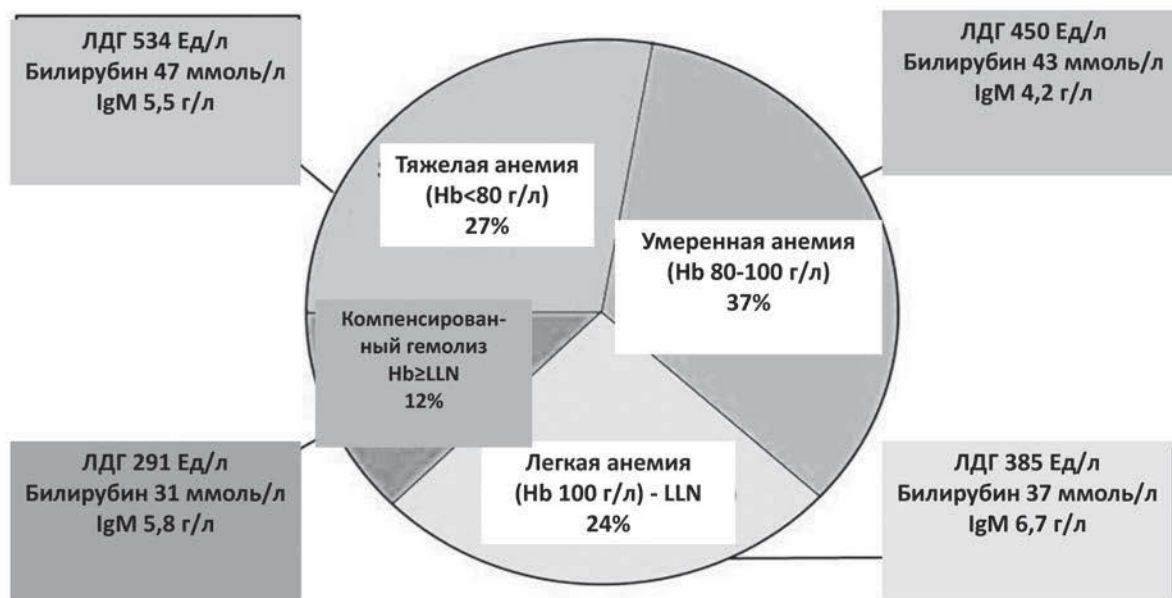


Рисунок 1. Тяжесть анемии при холодовой агглютининовой болезни (процент пациентов). Тяжесть анемии хорошо коррелирует с маркерами гемолиза (уровнями ЛДГ и билирубина), но не с уровнями IgM, которые могут быть связаны с комплемент-независимой агглютинирующей активностью эритроцитов, а также с гемолизом, опосредованным комплементом.

Примечание. Hb – уровень гемоглобина; LDH – лактатдегидрогеназа; LLN – нижняя граница нормы (Hb 11,5 г/дл у женщин и 12,5 г/дл у мужчин). Основано на данных Berentsen et al. [45]

имеют повышенный риск тромбозов.

Обострение гемолитической анемии может наблюдаться также после развития острой инфекции, серьезной травмы или обширной операции. Это явление лучше всего объясняется низкими уровнями компонентов классического пути, в частности C4, вызванными постоянным потреблением у пациентов с CAD. Вероятно, активация C4 ограничивает скорость опосредованного комплементом гемолиза. Когда возникает реакция острой фазы, вырабатывается повышенное количество белков комплемента, и наступает обострение. Прямая активация комплемента, например, микробными агентами, в некоторых ситуациях, также может способствовать обострению.

Диагностика CAD основывается на положительных результатах прямого антиглобулинового теста (пробы Кумбса) с моноспецифическими антителами к C3d и выявлении холодовых агглютининов в титре от 64 и выше при 40 С. В костном мозге и периферической крови больных выявляется популяция В-лимфоцитов без каких-либо клинических или радиологических признаков злокачественного процесса.

Тяжесть анемии при CAD хорошо охарактеризована в ретроспективном исследовании S. Berentsen et al. [45], согласно которому медиана уровня гемоглобина (Hb) у таких пациентов составила 9,2 г/дл (диапазон 4,5-15,3 г/дл). Гемолитическая анемия

легкой степени (или иногда даже компенсированной) зарегистрирована у 36% пациентов (Hb > 10,0 г/дл), умеренной (Hb 8,0–10,0 г/дл) – у 37% и тяжелой (Hb < 8,0 г/дл) – у 27%. Тяжесть анемии коррелировала с маркерами гемолиза, но не с уровнем IgM, что также может быть связано с комплемент-независимой агглютинирующей активностью эритроцитов (Рисунок 1).

По результатам многонационального обсервационного исследования, у 146 пациентов (69,5% из 210 пациентов, у которых имелись соответствующие данные) была выявлена гемолитическая анемия без симптомов нарушения периферического кровообращения или с нарушением легкой степени, у 44 (21%) – гемолитическая анемия с симптомами нарушения кровообращения, мешающими повседневной жизни, в то время как у 20 (9,5%) были симптомы нарушения кровообращения с компенсированным гемолизом [40]. Пациенты с отсутствием или слабыми симптомами не получили пользы от лечения. Однако симптоматическая анемия, характеризующаяся выраженной усталостью или беспокоящими симптомами нарушения периферического кровообращения, является показанием к лечению [3, 17, 46]. CAD не следует лечить кортикостероидами, неспецифическим иммуносупрессантами или спленэктомией [1, 3, 17, 40]. Спленэктомия неэффективна ввиду преимущественно го разрушения эритроцитов в печени. Между тем,

методы лечения, направленные на патогенный В-клеточный клон или классический путь комплемента, показали эффективность [40, 44, 46].

Ритуксимаб в дозе 375 мг/м² в неделю в течение 4 недель является наиболее широко используемой терапией первой линии, хотя частота ответа скромна, а его продолжительность относительно невелика [45, 46]. Добавление бендамустина значительно улучшает частоту и продолжительность ответа, но связано с некоторой токсичностью

Синдром вторичной холодовой агглютинации (CAS)

При вторичном синдроме холодовой агглютинации (CAS) холодовая агглютинин-опосредованная АИГА вызывается или ассоциирована с другим клиническим заболеванием, таким как инфекция *Mycoplasma pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia psittaci*, вирусом Эпштейна-Барр, цитомегаловирусом, SARS-CoV-2 или другими вирусами, или злокачественным заболеванием, чаще всего В-клеточной лимфомой [47-49]. Вторичный синдром, развившийся в ответ на инфекцию, характеризуется выявлением олигоклональных антител класса IgM (реже IgA или IgG), направленными против полисахаридных антигенов (анти-I или -i, анти-Rh) на поверхности эритроцитов. При CAS, ассоциированном с инфекцией, причинно-следственная связь между инфекцией и гемолитической анемией, опосредованной комплементом, иная, чем при CAD. При пневмонии *Mycoplasma pneumoniae*, холодовые агглютинины класса IgM продуцируются поликлональными лимфоплазмоцитоподобными клетками, вероятно, как часть физиологического иммунного ответа. Большинство из этих холодовых агглютининов не вызывают гемолиз, но иногда из-за высоких титров анти-I специфических антител может развиться глубокая гемолитическая анемия. Клинически значимый гемолиз наблюдается у 50–75% пациентов с микоплазменной инфекцией и примерно у 30% пациентов с другими инфекциями. Гемолитическая анемия обычно возникает довольно внезапно на второй неделе микоплазменной инфекции и проходит самостоятельно, обычно в течение 4-6 недель. При гемолитической анемии, вторичной по отношению к агрессивной В-клеточной лимфоме, фенотипом легкой цепи может быть как λ , так и κ [2, 47, 48].

Стандартной терапии CAS, основанной на результатах клинических исследований, не существует. В первую очередь следует обратить внимание на лечения основного заболевания [18, 22, 34].

Пароксизмальна холодовая гемоглобинурия

Пароксизмальна холодовая гемоглобинурия (ПХГ) представляет собой АИГА, опосредуемую поликлональными двухфазными антителами (анти-тела Доната-Ландштейнера), обычно IgG [50, 51]. Гемолиз происходит в основном во внутрисосуди-

стом русле. Термин "двухфазный" подразумевает, что реакция антиген-антитело и фиксация ранних компонентов комплемента происходят при температурах ниже 37°C, тогда как дальнейшая активация комплемента происходит после повторного согревания до температуры тела [2, 51, 52]. Таким образом, гемолиз на холоде не происходит, для развития гемолитической реакции необходимо согревание. Сегодня большинство случаев этого редкого заболевания протекает как острая транзиторная гемолитическая анемия после вирусной или другой инфекции у детей [51, 53]. Хроническая пароксизмальна (у взрослых) форма гемоглобинурии чрезвычайно редкая форма гемолитической анемии и может возникать при третичном сифилисе, гематологических злокачественных новообразованиях или без какой-либо идентифицируемой причины.

Атипичная АИГА

Смешанная (mix) АИГА, при которой выявляются и тепловые и холодовые гемолизины/антитела, подтверждается прямым антиглобулиновым тестом, положительным как для IgG, так и для C3d, высоким титром холодовых агглютининов и сопутствующим присутствием тепловых антител IgG в сыворотке [17, 54]. Многие пациенты страдают тяжелой анемией и проходят несколько линий терапии, прежде чем получают ответ.

DAT-отрицательная АИГА. У 3-10% пациентов с АИГА прямой антиглобулиновый тест с полиспецифическими антителами отрицательный, в основном из-за опсонизации тепловых аутоантител ниже уровня обнаружения. Диагностика DAT-негативной АИГА остается сложной и требует исключения неиммунных причин гемолиза [1, 8, 33]. Более чувствительные методы определения иммуноглобулина на поверхности эритроцитов могут быть полезными, но обладают меньшей специфичностью. Моноспецифический DAT на IgA также обязательен, несмотря на отрицательный полиспецифический тест [3, 37].

Как выбрать терапию при аутоиммунной гемолитической анемии, опосредованной тепловыми антителами (wAИГА)

Когда добавлять ритуксимаб в первую линию?

Как указывалось выше, большинству пациентов с wAИГА в качестве первой линии терапии рекомендуется прием преднизолона (монотерапия). Однако низкий уровень длительной ремиссии после уменьшения дозы и отмены препарата (30-40% через 1 год) вызывает озабоченность, особенно у пациентов с тяжелым заболеванием [55, 56]. В клинической практике пациенты сталкиваются с риском длительного приема неоправданно высоких доз стероидов в течение многих лет [13]. В двух проспективных рандомизированных исследованиях оценивалась предварительная добавка ритуксимаба (либо 4 инфузии по 375 мг/м² с интервалом в

одну неделю, либо 2 инфузии фиксированной дозы 1000 мг с интервалом в две недели) [56, 57]. Результаты были почти идентичны, демонстрируя вдвое большую частоту долгосрочных реакций у пациентов, которым предварительно была назначена комбинация, по сравнению с теми, кто получал только преднизолон. Международная консенсусная группа экспертов рекомендовала рассмотреть возможность назначения пациентам с тяжелой анемией (определяемой как уровень гемоглобина < 8 г/дл) комбинированной терапии ритуксимабом с преднизолоном в первой линии терапии [1].

Когда следует применять средства, стимулирующие эритропоэз?

Использование средств, стимулирующих эритропоэз (ESA; эритропоэтин [ЭПО] или его аналоги) при АИГА, изучалось в двух ретроспективных сериях исследований [58, 59]. В самом крупном и последнем из них 51 пациент с АИГА с тепловыми или холодowymi антителами и сниженным уровнем ЭПО или неадекватным ответом на ЭПО, получал ESA, начиная в среднем через 24 месяца после постановки диагноза [59]. Пятьдесят пять процентов пациентов ответили в течение 15 дней и более 70% – в течение 3 месяцев; большинство ответов сохранялись при продолжении терапии, а медиана повышения уровня Hb составила 2,1 г/дл. Попытка лечения ESA будет целесообразна у пациентов с неадекватным ретикулоцитозом и/или неадекватным уровнем эндогенного ЭПО в начале заболевания, а также после безуспешного лечения кортикостероидами, ритуксимабом и иммунодепрессантами. Для пациентов, которым необходима поддерживающая терапия кортикостероидами, ESA может быть эффективным стероидосберегающим препаратом.

Когда следует использовать внутривенный иммуноглобулин при wAИHA?

Предполагается, что введение внутривенного иммуноглобулина в общей дозе 2 г/кг массы тела (0,4 г/кг в день в течение 5 дней или 1 г/кг в течение 2 дней) ингибирует гемолиз за счет насыщения ретикулоэндотелиальной системы и Fc-рецепторов (FcR) [60]. Насыщение FcRn также способствует выведению аутоантител [61]. Внутривенное введение может быть рассмотрено при гемолитическом кризе и быть особенно полезным пациентам с сепсисом и пациентам с основным аутоиммунным заболеванием или первичным иммунодефицитом.

Когда рекомендовать спленэктомию?

Спленэктомия – далеко не новое лечение wAИHA, но ее место в терапевтическом арсенале изменилось. Частота ответов высока: 70-80% [17, 62], но долгосрочных ответов меньше [63]. Недостатками являются риск ранней или поздней бактериальной инфекции, повышенный риск тромбоза и необратимость процедуры [2, 64]. Поэтому рекомендуется выполнять спленэктомию только в третьей или

последующих линиях терапии. Некоторые эксперты предлагают отложить спленэктомию до тех пор, пока не будет испробован хотя бы один неспецифический иммунодепрессант, а кроме того, следует принимать во внимание предпочтения пациента [2, 13, 65]. Однако, учитывая трудности в лечении некоторых пациентов с wAИHA и относительно высокую эффективность удаления селезенки, от этого варианта не следует отказываться в случаях, невосприимчивых к лекарственным препаратам [1, 13]. Пациенты должны быть вакцинированы против инкапсулированных бактерий.

Ингибиторы неонатального Fc-рецептора

FcRn необходим для физиологической рециркуляции IgG, что объясняет длительный нормальный биологический период полураспада IgG1, IgG2 и IgG4, составляющий приблизительно 23 дня [66, 67]. FcRn связывает IgG при пониженной pH (6,0–6,5), что позволяет избежать деградации в лизосомах. После возвращения к клеточной поверхности IgG высвобождается при физиологических значениях pH (7,0–7,5). В итоге эта система обеспечивает длительную рециркуляцию IgG – от 1 до 3 недель, в зависимости от подкласса. Таким образом, блокада этого рецептора приводит к заметному сокращению периода полувыведения IgG и снижению уровня IgG примерно до 10% от нормы без ингибирования выработки [68]. Нипокалимаб (M281), розаноликсизумаб (UCB7665) и ориланолимаб (SYNT001) представляют собой моноклональные антитела, нацеленные на FcRn [69, 70], безопасность и эффективность которых изучается в клинических исследованиях. Имеющиеся клинические данные не позволяют предположить их будущую роль в лечении. Однако очень быстрая и обратимая фармакодинамика, наблюдаемая в доклинических исследованиях, может свидетельствовать об их использовании в острых случаях.

Фостаматиниб

В настоящее время изучаются ингибиторы клеточных медиаторов фагоцитоза для лечения АИГА. Во второй фазе исследования было обнаружено, что один из этих препаратов, фостаматиниб, ингибитор селезеночной тирозинкиназы (syk), повышает уровень Hb до ≥ 10 г/дл или на 2 г/дл и более у 46% пациентов с wAИHA [71]. Однако у 42% пациентов при использовании фостаматиниба наблюдалась диарея; частыми побочными явлениями были усталость, гипертония, головокружение и бессонница. Фостаматиниб может оказаться вариантом в третьей линии терапии.

Другие ингибиторы преобразователей сигналов

Рилзабрутиниб – обратимый ковалентный ингибитор тирозинкиназы Брутона (BTK) [72], в настоящее время изучается в рамках фазы 2 клинического исследования (NCT05002777). Парсаклизиб, ингибитор фосфоинозитид-3-киназы δ , является препаратом-кандидатом для терапии wAИHA, а так-

же САД [73]. Предварительные результаты фазы 2 при рецидивирующем или рефрактерном течении wAИHA демонстрируют 64% ответов, хотя и с токсическими проявлениями, включая диарею, реакцию цитомегаловируса и псориаз [74].

Терапия, направленная на плазматические клетки

Бортезомиб – мощный и селективный ингибитор протеасом, широко используемый для лечения множественной миеломы, показал многообещающие результаты при аутоиммунных заболеваниях, воздействуя на клетки, продуцирующие антитела, включая долгоживущие плазматические клетки. Благоприятный эффект бортезомиба при рефрактерном течении wAИHA, был описан в нескольких отчетах о случаях [75]. В ретроспективной серии 6 из 8 пациентов, получивших бортезомиб плюс дексаметазон, ответили уже после 2 (диапазон 1-4) циклов терапии [76]. Небольшое проспективное исследование выявило ответ на комбинацию бортезомиба с низкими дозами ритуксимаба и дексаметазона у 6 из 7 пациентов с рефрактерной wAИHA [77].

В настоящее время данные о применении бортезомиба при wAИHA ограничены, поскольку на оценку объединенных отчетов о случаях, вероятно, влияют предвзятость отбора и публикаций, а также потому, что два систематических исследования невелики. Несмотря на эти оговорки, терапия на основе бортезомиба может быть вполне эффективной при рефрактерных/рецидивирующих вариантах АИГА, у которых ритуксимаб оказался неэффективным или противопоказан.

В небольшой серии случаев терапия моноклональным антителом даратумумабом, нацеленным на CD38, была использована в качестве последнего средства у 3 пациентов с опасным для жизни рефрактерным течением wAИHA после трансплантации стволовых клеток [78]. У двух пациентов наблюдался полный и устойчивый ответ с незначительной токсичностью, в то время как у третьего пациента отмечено лишь временное улучшение в течение 8 месяцев, но затем произошел рецидив и летальный исход.

Сиролимус

Было обнаружено, что сиролимус, иммунодепрессивный ингредиент *Streptomyces hygroscopicus*, предотвращает отторжение трансплантата после трансплантации органов. После введения этого препарата у 4 детей с wAИHA была установлена ремиссия; у 2 из них выявлена перекрывающаяся чисто эритроцитарная аплазия [79]. Благоприятный эффект также наблюдался у детей с синдромом Фишера-Эванса. Ретроспективное исследование терапии сиролимусом у 45 взрослых и детей с рецидивирующими или рефрактерными ау-

тоиммунными цитопениями, из которых у 14 была первичная wAИHA и у 12 – синдром Фишера-Эванса, сообщило о благоприятном ответе и вполне удовлетворительной переносимости сиролимуса [80]. В то же время вызывают беспокойство частые гематологические, желудочно-кишечные, сердечные и иммунологические побочные эффекты.

Что делать в чрезвычайных ситуациях?

Предлагаемые методы неотложной терапии у пациентов с критической анемией wAИHA с отсутствием или замедленным ответом на преднизолон включают внутривенное введение высоких доз метилпреднизолона, внутривенные иммуноглобулины, плазмообмен, экстренную спленэктомию или частичную эмболизацию селезенки [1, 2, 3, 81].

Что касается новых подходов в условиях неотложной помощи, быстрый эффект ингибирования комплемента при высоких, часто повторяющихся дозах C1-ингибитора плазменного происхождения был зарегистрирован в единственном случае тяжелой вторичной IgM-опосредованной wAИHA с вовлечением комплемента [82]. Однако предварительные результаты предполагаемого исследования кажутся неутешительными. Использование специфического C1s-направленного моноклонального антитела сутимлимаба, в этом контексте, имеет существенное обоснование, но систематически не изучалось. Тем не менее, основываясь на теоретических соображениях, наблюдениях за пациентами и непосредственном влиянии на классический путь комплемента, ингибирование C1 может рассматриваться как малотоксичный и потенциально эффективный вариант при угрожающем жизни wAИHA с положительным DAT для фрагментов C3 [1, 82]. Кроме того, исследование фазы 2 ингибитора комплемента C3 пегцетакоплана показало некоторую эффективность при wAИHA с C3-положительным DAT [83].

Комбинированные схемы лечения на основе бортезомиба, рассмотренные выше, также могут применяться в чрезвычайных ситуациях, учитывая высокую частоту ответов и относительно низкую токсичность [77]. Потенциальные будущие средства для лечения острых состояний могут также включать уже упомянутые ингибиторы FcRn, которые повышают клиренс аутоантител, ограничивая таким образом гемолитический криз [66, 67].

Как выбрать терапию при холодовой агглютининовой болезни (САД)

Терапия, направленная на В-клетки или комплемент?

Сравнительные испытания В-клеточно-направленной терапии и ингибирования комплемента не проводились, однако некоторые выводы можно сформулировать (таблица 3).

Таблица 3

Терапия, направленная на В-клетки, в сравнении с комплемент-направленной терапией при CAD [40,44,45,46, 84,85]

Терапия	Эффективность	Время до ответа	Влияние на гемолиз	Продолжительность терапии	Продолжительность ответа	Токсичность
Ритуксимаб (моно)	Умеренная	Иногда длительное	Умеренное	Короткое	Кроткая; терапия может быть повторена	Низкая
Бендамустин + ритуксимаб	Высокая	Иногда длительное	Высокое	Короткое	Длительно; некоторые пациенты выздоравливают	Умеренная
Сутимлимаб	Высокая	Короткое	Высокое	Неопределенное	Длительно (терапия продолжительная)	Низкая

Преимущества существующих методов лечения, направленных на В-клетки, являются ограниченное по времени лечение, высокая частота общих и полных ответов и длительность ответа при применении бендамустина в сочетании с ритуксимабом, влияние на симптомы нарушения кровообращения, а также гемолитическую анемию, и относительно низкая токсичность монотерапии ритуксимабом (таблица 3). Недостатками являются часто длительное время достижения эффекта, существующая, хотя обычно поддающаяся лечению, токсичность бендамустина в сочетании с ритуксимабом, а также относительно низкая частота и короткая продолжительность ответа при монотерапии ритуксимабом.

Сутимлимаб — первое в своем классе гуманизованное моноклональное антитело, разработанное для селективного воздействия на комплемент C1, сериновую протеазу C1 комплекса, ответственную за активацию классического пути комплемента иммунной системы. Ингибирование предотвращает отложение опсоинов комплемента на поверхности эритроцитов, что приводит к подавлению гемолиза у пациентов с CAD.

Это наиболее изученный ингибитор комплемента, который обладает очевидными преимуществами в очень быстром наступлении эффекта, высокой частоте ответных реакций и низкой токсичности.

Эффективность, длительность эффекта, безопасность и переносимость сутимлимаба у пациентов с первичной CAD была изучена в проспективном, открытом, многоцентровом исследовании фазы 3 CADENZA (NCT03347396). Исследование состояло из 2 частей А и В). После завершения 26-недельной основной фазы исследования (часть А) в 2019 году, 1-летней промежуточной в 2020 году и 2-летней долгосрочной расширенной фазы (часть В) в 2021 году, сутимлимаб продемонстрировал эффективность и хорошую переносимость. Лечение сутимлимабом оказало быстрое и устойчивое воздействие на уровни Hb и гемолитические маркеры, а также привело к клинически значимому снижению утомляемости (вторичная конечная точка), при этом

только легкие или умеренные нежелательные явления были оценены как связанные с лечением.

Часть А состояла из основного этапа исследования, а часть В - из дополнительного этапа, на котором оценивались долгосрочная безопасность и длительность реакции, включая результаты, о которых сообщали пациенты.

Так, A. Röth et al. [85] опубликовали результаты 26-недельного рандомизированного, плацебо-контролируемого, двойного слепого исследования 3-й фазы CADENZA (часть А; завершено) с открытым периодом продления (часть В; продолжается), в ходе которого пациенты получали сутимлимаб в течение как минимум 1 года после завершения основного курса лечения. Исследование проводилось в 53 медицинских учреждениях из 14 стран.

В исследование вошли взрослые пациенты с подтвержденным диагнозом CAD, без недавних геотрансфузий в анамнезе, с содержанием Hb <10,0 г/дл, уровнем билирубина и ферритина выше нижней границы нормы. Диагноз подтверждался наличием хронического гемолиза, положительным полиспецифическим прямым антиглобулиновым тестом, моноспецифическим прямым антиглобулиновым строго позитивным тестом для C3d, IgG-прямым антиглобулиновым тестом <1, титром холодных агглютининов ≥ 64 при 4°C и отсутствием признаков явного злокачественного заболевания. В течение 3 месяцев после обследования у пациентов должны были появиться симптомы заболевания, которые определялись как одно или несколько из следующих: симптоматическая анемия, акроцианоз, феномен Рейно, гемоглобинурия, нарушение кровообращения и/или серьезные неблагоприятные сосудистые события, включая тромбоз.

Сутимлимаб (6,5 г при массе тела <75 кг; 7,5 г при массе тела ≥75 кг) или плацебо вводили внутривенно (500 мл) в течение 60 минут в 0-й, 7-й и последующие каждые 14 дней в течение 26 недель. Пациенты должны были получать переливание эритроцитов, если у них были симптомы анемии с Hb <9 г/дл (90 г/л) или наблюдалось бессимптомное течение при

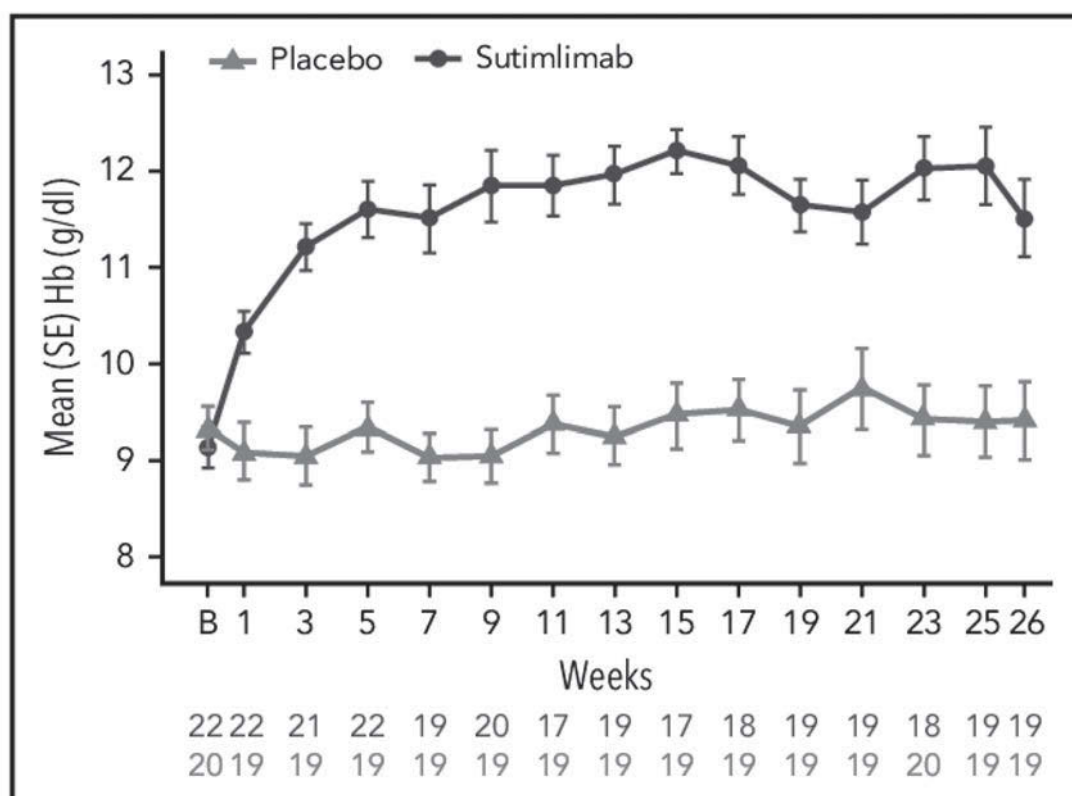


Рисунок 2. Эффект сутимлимаба на уровень гемоглобина в сравнении с плацебо в течение периода лечения, равного 26 недель.

Примечание. Верхняя кривая – сутимлимаб (Sutimlimab), нижняя – плацебо (Placebo)

содержании Hb <7 г/дл (70 г/л). Основной конечной точкой эффективности было повышение уровня гемоглобина по сравнению с исходным уровнем на 1,5 г/дл, отсутствие переливаний эритроцитов с 5-й по 26-ю неделю и отказ от приема запрещенных протоколом препаратов для лечения CAD с 5-й по 26-ю недели. Были рандомизированы 42 пациента для получения сутимлимаба (n=22) или плацебо (n=20).

Лечение сутимлимабом привело к быстрому (в течение 3 недель) и устойчивому повышению уровня гемоглобина, в то время как при приеме плацебо значимых изменений не наблюдалось (Рисунок 2).

Пациенты, получавшие сутимлимаб в течение 26 недель, имели значительно более высокие шансы на достижение критериев ответа. У 16 (72,7%) пациентов, получавших сутимлимаб и у 3 (15,0%) – плацебо, уровень гемоглобина повысился на 2 г/дл и 1,5 г/дл соответственно. В период с 5 по 26 неделю 18 (81,8%) пациентов в группе с сутимлимабом, и 16 (80,0%) пациентов, получавших плацебо, не нуждались в гемотранфузиях.

В целом при лечении сутимлимабом, уже с 3-й недели его применения, Hb повысился до 11 г/дл (110 г/л) и оставался стабильным до конца курса лечения у 73,7% пациентов, в то время как в группе плацебо аналогичные показатели были зарегистрированы только у 4 (20,0%) пациентов. Кроме

того, лечение сутимлимабом в течение 1-3 недель привело к полному контролю гемолиза. Пятнадцать (88,2%) пациентов, получавших сутимлимаб, и 4 (22,2%) – плацебо, достигли нормального уровня общего билирубина. Сходные результаты были обнаружены и для других маркеров гемолиза. У одиннадцати (57,9%) и у шести (30,0%) пациентов соответственно нормализовался уровень ЛДГ. Снижение количества ретикулоцитов и повышение уровня гаптоглобина при применении сутимлимаба соответствовало снижению уровня билирубина, в то время как в группе, получавшей плацебо, изменений не наблюдалось (рисунок 3).

Лечение сутимлимабом привело к почти полному подавлению активности классического пути комплемента, которое сохранялось на протяжении всего периода лечения [85].

Что касается нежелательных явлений (НЯ), следует отметить, что большинство из них не были связаны с лечением, проводимым в рамках исследования. Только у 8 (36%) пациентов было выявлено 28 случаев различных НЯ, которые были связаны с лечением сутимлимабом. В группе плацебо у 4 пациентов (20%) наблюдалось 7 побочных эффектов. У пациентов, получавших сутимлимаб, по сравнению с плацебо чаще отмечались головная боль (22,7% против 10,0%), повышенное напряжение (22,7%

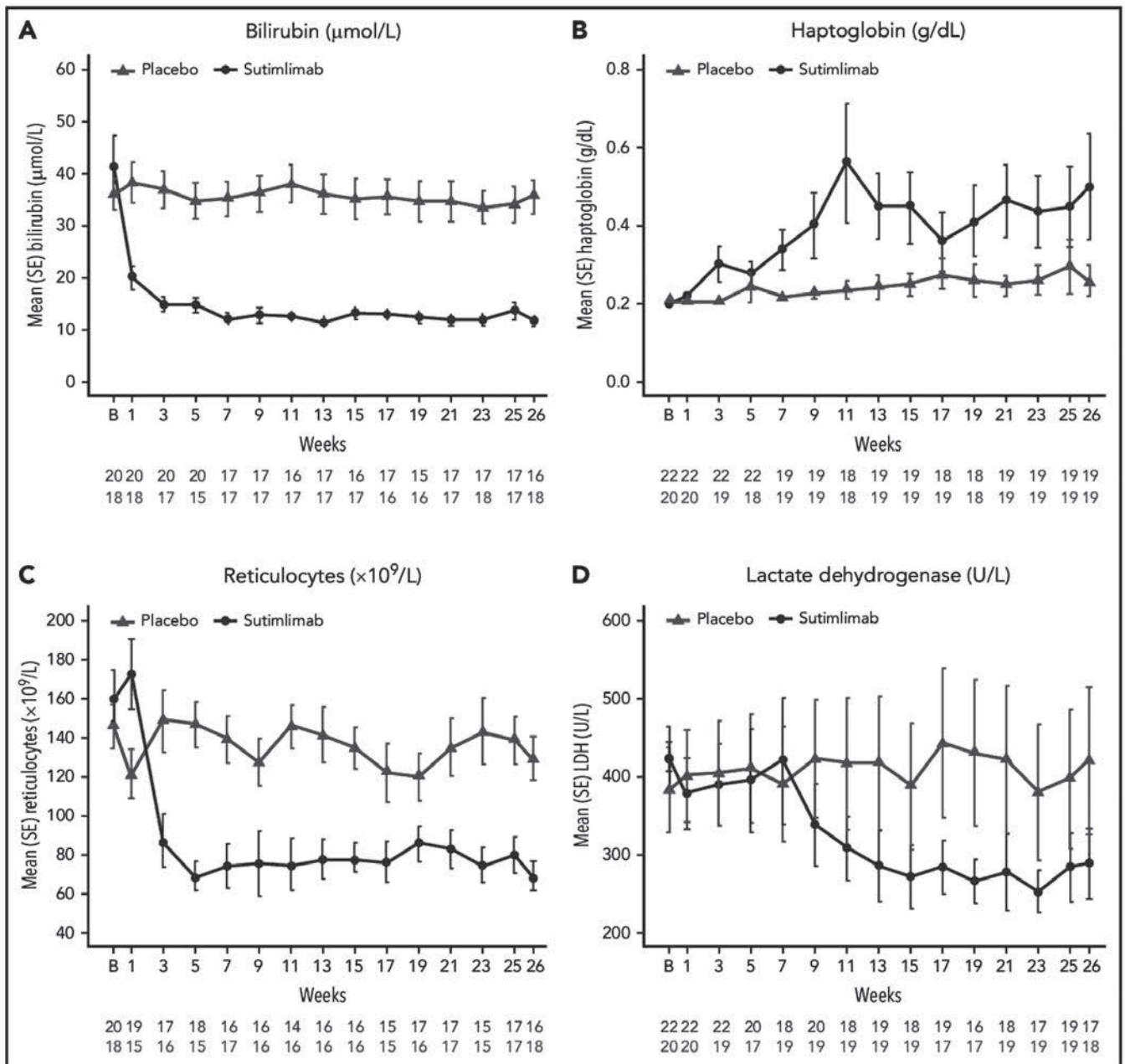


Рисунок 3. Влияние сутимлимаба на маркеры гемолиза от исходного уровня до 26 недели.

Примечание. (A) Анализ изменения билирубина от исходного уровня; (B) Изменение уровня гаптоглобина; (C) Параметры ретикулоцитов; (D) Активность ЛДГ

против 0%), ринит (18,2% против 0%), феномен Рейно (18,2% против 0%) и акроцианоз (13,6% против 0%). У 3 (14%) пациентов развились инфекционные осложнения. У пожилого пациента с сахарным диабетом в анамнезе на 86-й день развился тяжелый тромбоз вен головного мозга, лечение сутимлимабом было временно прекращено. В группе плацебо у 1 (5%) пациента была выявлена анемия, которая возникла на 21-й и 63-й дни терапии и 1 случай инфекции на 64-й день.

В целом у 10 (45%) пациентов, получавших сутимлимаб, и 10 (50%) – плацебо диагностированы

инфекционные осложнения различной степени тяжести. Однако ни один случай не привел к прекращению лечения. Только у 3 (14%) больных из группы сутимлимаба пришлось прервать прием препарата из-за НЯ. Так, 1 пациент прекратил лечение из-за повышения уровня IgM в крови, позже у него была диагностирована В-клеточная лимфома низкой степени тяжести. Еще у одного пациента наблюдалась реакция, связанная с инфузией сутимлимаба (боль в поясничном отделе позвоночника и обеих ногах).

Таким образом, сутимлимаб приводил к нормализации гемоглобина и маркеров гемолиза, а также

к клинически значимому снижению утомляемости у пациентов с САД. Причем положительная реакция на сутимлимаб наблюдалась уже в течение первых трех недель и сохранялась до 26 недели. Эффективность сутимлимаба в исследовании CADENZA коррелировала с ингибированием активности классического пути комплемента с 1-й недели до окончания лечения. На 26-й неделе в группе, получавшей сутимлимаб, средняя активность классического пути комплемента была почти полностью подавлена. Блокада C1s сутимлимабом в несколько раз повышала уровень циркулирующего C4 у пациентов, что является маркером активности сутимлимаба *in vivo*. Лечение сутимлимабом, как правило, хорошо переносилось. Летальных исходов и менингококковой инфекции не наблюдалось. Ни в одной из групп не было зарегистрировано случаев развития системной красной волчанки или серьезных реакций гиперчувствительности и/или анафилаксии. Ограничением данного исследования является то, что количество пациентов было небольшим, но оно соответствовало редкому заболеванию с клинической гетерогенностью.

Авторы [85] резюмируют, что сутимлимаб обладает новым механизмом действия, который конкретно направлен на устранение основной причины хронической гемолитической анемии. Сутимлимаб оказывает воздействие на классический путь комплемента C1s и представляет собой эффективный терапевтический подход к лечению САД, не зависящий от статуса переливания крови, с реакцией на лечение уже через 1 неделю и благоприятным профилем переносимости.

В 2023 г. были опубликованы результаты исследования CARDINAL [86], в котором лечение сутимлимабом также продемонстрировало улучшение по целому ряду показателей, оцениваемых с помощью функциональной оценки терапии хронических заболеваний (FACIT) – шкалы усталости и предварительных показателей, включающих краткий опросник состояния здоровья из 12 пунктов (SF-12), визуальную аналоговую шкалу EuroQoL (EQ-VAS), а также опросники "Общее впечатление пациента о степени тяжести (усталости)" (PGIS) и "Общее впечатление пациента об изменениях" (PGIC).

Исследование CARDINAL – открытое, однокрупное, многоцентровое (фаза 3) также из 2 частей. Часть А состояла из основной фазы исследования, а часть В – расширенная фаза, которая продолжалась 2 года для оценки долгосрочной безопасности, переносимости и стойкости ответа на лечение сутимлимабом после 26 недельного периода основного цикла. По сути, CARDINAL можно расценить как продолжение исследования CADENZA или как 2 исследования, дополняющие друг друга. В этом исследовании авторы представляют данные по долгосрочным результатам, о которых сообщают пациенты (PRO), результаты, демонстрирующие устойчивое влияние

на качество жизни, достигаемое при длительном лечении САД с помощью сутимлимаба. Значимые преимущества для физического и психического здоровья (включая снижение утомляемости) были связаны с улучшением уровня гемоглобина, основного показателя клинического исхода САД.

Все пациенты, завершившие часть А (22/24), включая тех, кому переливали эритроцитную массу, имели право на участие в исследовании и были переведены в часть В исследования CARDINAL. Они продолжали лечение той же двухнедельной дозой сутимлимаба в течение 2 лет после того, как последний пациент завершил часть А. Пропущенная доза (т.е. вне окна дозирования или >17 дней с момента последней дозы) была согласована с дополнительной ударной дозой за 1 неделю до следующей запланированной дозы, после чего возобновлялись двухнедельные визиты для введения препарата, который вводился также путем внутривенной инфузии в фиксированных дозах 6,5 г для пациентов с массой тела <75 кг и 7,5 г для пациентов с массой тела ≥75 кг. В исследование вошли пациенты в возрасте ≥18 лет с массой тела ≥39 кг, уровнем гемоглобина ≤10 г/дл, признаками активного гемолиза (уровень общего билирубина выше нормы), недавним анамнезом переливания крови (в течение 6 месяцев) и наличие ≥1 симптома, связанного с САД.

Все пациенты были обследованы во время контрольного визита в конце исследования через 9 недель после приема последней дозы препарата. Большинство пациентов составляли женщины (68,2%), медиана возраста – 71,5 года (диапазон 55-85 лет).

Качество жизни и профпригодность по указанным выше показателям оценивалось каждые 12 недель во время запланированных посещений как до, так и в течение всего периода лечения, а также во время 9-недельного последующего визита.

САД – это хроническое, тяжелое заболевание, проявляющееся симптомами, негативно влияющими на качество жизни пациентов, на их способность выполнять повседневную деятельность и ограничивающее их социальную и профессиональную жизнь. По результатам исследования, исходный средний балл FACIT-Fatigue был равен 32,4, что сопоставимо с уровнем усталости, наблюдаемым при других серьезных хронических заболеваниях, включая ревматоидный артрит и анемию, связанную с раком. Обследование пациентов с САД показало, что 44% пациентов испытывают эту усталость ежедневно. Поскольку САД – это заболевание, которое чаще всего встречается у пожилых пациентов, оно, вероятно, усугубляет последствия старения. Данные гематологических результатов исследования CARDINAL, продемонстрировали, что длительное ингибирование C1s сутимлимабом приводит к устойчивому снижению показателей гемолиза и увеличению содержания гемоглобина. В этом исследовании анализ PROs, включая FACIT-Fatigue, SF-12, EQ-VAS, PGIC

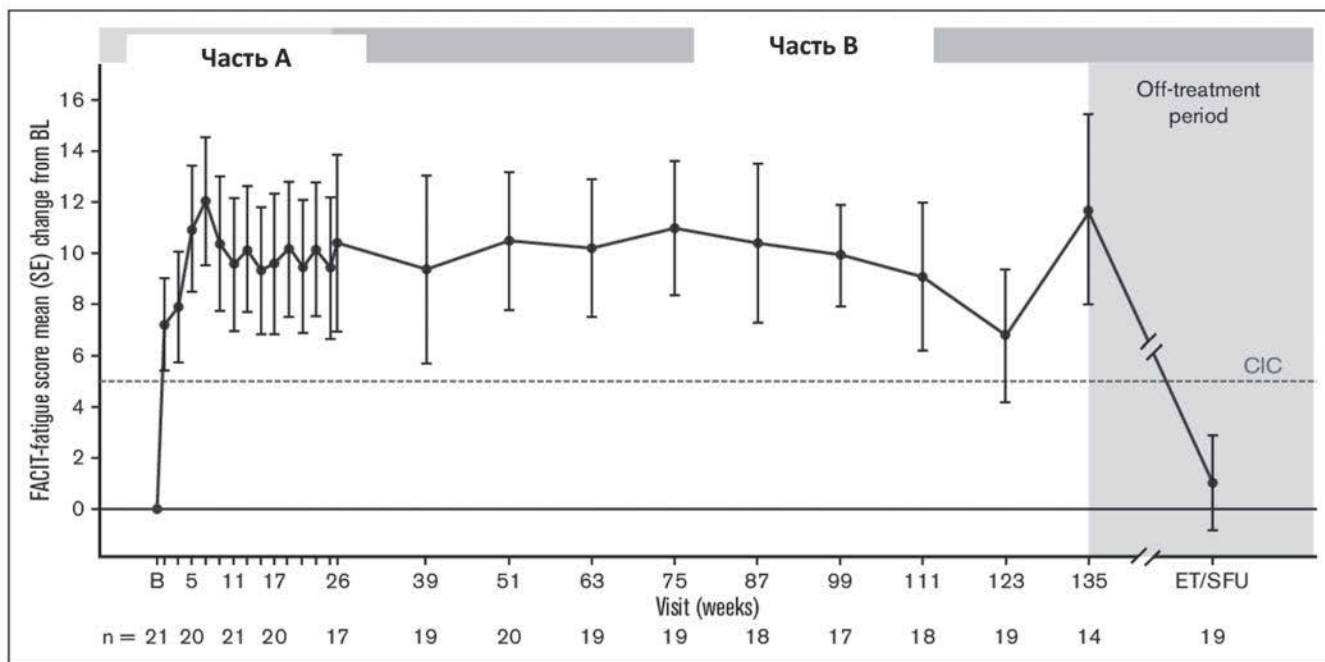


Рисунок 4. Медианное значение (SE) изменения показателя усталости по сравнению с исходным уровнем на протяжении основной (часть А) и продленной на 2 года (часть В) фаз CARDINAL, а также при последующем посещении ET/SFU через 9 недель после прекращения лечения сутимлимабом.

Примечание. CIC – клинически значимое улучшение; off-treatment period – период после окончания лечения

и PGIS, показал их существенное улучшение после лечения сутимлимабом по сравнению с исходным уровнем. Благоприятный эффект длительного лечения сутимлимабом в отношении утомляемости и других побочных эффектов сохранялся на протяжении всего периода лечения и уменьшился только после его прекращения (Рисунок 4).

На протяжении всего курса лечения улучшение показателей по шкале функциональной оценки терапии хронических заболеваний (FACIT-Fatigue) превысило заданное клинически значимое изменение на уровне ≥ 5 баллов по сравнению с исходным уровнем. Показатели физического и психического компонентов по результатам обследования здоровья оставались выше исходного уровня, при этом среднее изменение (SE) на 123-й неделе превысило клинически значимые изменения на 3,9 балла по физическому компоненту и на 2,8 балла по психическому компоненту, составив 4,7 (2,8) и 3,8 (5,7) балла соответственно. Визуальная аналоговая шкала EuroQoL, по которой оценивалось самочувствие пациентов, также оставалась выше исходного уровня, изменившись на 17,1 (5,6) балла на 135-й неделе. Общее впечатление пациента о степени тяжести (усталости) улучшилось по сравнению с исходным уровнем, что подтверждает оценку FACIT-Fatigue.

Таким образом, результаты исследования CARDINAL часть В показывают, что продолжающееся ингибирование классического пути комплемента

сутимлимабом обеспечивает устойчивые и долгосрочные преимущества лечения хронической CAD, включая продолжающееся значимое влияние на качество жизни пациента в долгосрочной перспективе.

Недостатками сутимлимаба являются отсутствие эффекта на симптомы нарушения кровообращения, вероятная необходимость в неопределенной продолжительности лечения, проведение внутривенных инфузий раз в две недели и очень высокая стоимость [87].

Как лечить пациентов с холодовой агглютининовой болезнью в критическом состоянии с анемией?

Обострения CAD часто провоцируются воздействием холода, инфекцией с лихорадкой, серьезной травмой или обширной операцией [40, 88]. В таких ситуациях разумно, при необходимости, устранить причину обострения, сделать пациенту переливание эритроцитной массы и, во многих случаях, подождать несколько недель до улучшения гемолитической анемии. У пациентов с CAD, у которых наблюдается глубокая анемия и которым требуется быстрый эффект от терапии, применение сутимлимаба в первой линии часто бывает успешным [44, 87]. После достижения стабильного ответа у тщательно отобранных пациентов может быть рассмотрен вопрос о переходе на ограниченную по времени терапию, нацеленную на В-клетки, в качестве альтернативы бессрочному приему сутимлимаба,

с учетом зависимости от характеристик пациента (подходит или не подходит), клинических особенностей заболевания (выраженные симптомы нарушения кровообращения или нет) и предпочтений пациента [87, 89]. Однако этот “связующий” подход в настоящее время не основан на фактических данных.

Как лечить пациентов с выраженными симптомами нарушения кровообращения?

Как объяснялось выше, симптомы периферического кровообращения отсутствуют или слабо выражены примерно у двух третей пациентов с САД, в то время как у одной пятой наблюдается гемолитическая анемия с симптомами нарушения кровообращения, мешающими повседневной жизни [2, 40]. У десятой части пациентов наблюдаются симптомы нарушения кровообращения с компенсированным гемолизом в качестве единственного или основного клинического проявления. Симптомы нарушения кровообращения могут быть показанием к началу лечения у 30% пациентов. Пациенты этой подгруппы должны получать терапию, направленную на В-клетки, которая потенциально может устранить симптомы нарушения кровообращения, а также гемолиз [15, 45].

Как выбрать наилучшую терапию для “типичного” пациента с САД?

Большая доля пациентов с САД, нуждающихся в терапии, имеет умеренную анемию, часто повышенную утомляемость и отсутствие или умеренные симптомы нарушения кровообращения (Рисунок 1). У таких пациентов текущие данные не позволяют давать какие-либо жесткие общие рекомендации, и терапия должна быть индивидуальной. В первой линии В-клеточный подход будет уместен для большинства этих пациентов [15]. При анемии от умеренной до тяжелой степени предпочтительнее ритуксимаб плюс бендамустин, тогда как при легкой клинической форме заболевания целесообразнее монотерапия ритуксимабом. Ритуксимаб в дозе 375 мг/м² в неделю в течение 4 недель является наиболее широко используемой терапией первой линии, хотя частота ответа скромна, а продолжительность ответа относительно невелика [46]. Добавление бендамустина значительно улучшает частоту и продолжительность реакции, но связано с некоторой токсичностью [40].

В ретроспективный анализ, представленный S. Berentsen et al. [40], вошли 232 пациента с холодовой агглютининовой болезнью. Медиана уровня Hb составила 9,3 г/дл (медиана 9,2; диапазон 4,5-15,3). У 62 (26,7%) пациентов уровень Hb был <8,0 г/дл, а у 89 пациентов (38,4%) – Hb ≥10 г/дл. Из 104 пациентов, получавших от 1 до 4 (медиана, 1) линий монотерапии ритуксимабом, 61 (59%) достигли ответа. Медиана продолжительности ответа составила 15 месяцев (диапазон 1-60). Однако была обнаружена более высокая частота ответов и более

длительная его продолжительность после терапии ритуксимабом в сочетании с бендамустином или флударабином. Большая часть ответов была полной в соответствии со строгими критериями. Данные последующего наблюдения указывают на еще более длительный ответ при применении ритуксимаба и бендамустина (средняя расчетная продолжительность ответа >88 месяцев; 5-летняя продолжительность ответа 77%), чем при применении ритуксимаба и флударабина.

Принимая во внимание растущее число эффективных методов лечения, многие авторы рассматривают симптоматическую анемию, выраженную усталость или беспокоящие симптомы нарушения кровообращения как показания к лечению [2, 3, 18]. САД плохо поддается терапии кортикостероидами, неспецифическим подавлением иммунитета или спленэктомией.

В этих условиях разумно рассматривать сутимлимаб в качестве препарата второй линии, который может быть использован в первой линии у пациентов, имеющих противопоказания к химиотерапии. Следует принимать во внимание предпочтения пациента. Варианты второй линии, помимо сутимлимаба, могут включать бортезомиб или клиническое исследование, в то время как применение ритуксимаба в сочетании с флударабином должно быть ограничено тщательно отобранными пациентами.

Что касается будущих подходов, направленных на борьбу с В-клетками, лечение ингибитором ВТК ибрутинибом показало весьма многообещающие результаты в ретроспективной серии исследований [90]. В этом исследовании 13 пациентов с САД или гемолитической анемии, вторичной по отношению к неходжкинской лимфоме, ответили на лечение; ответы сохранялись при продолжении лечения, препарат в целом хорошо переносился.

Следует также продолжить изучение методов лечения, направленных на комплементарную терапию. Ингибитор С3 пегцетакоплан (APL-2) – пегилированный циклический пептид, разработанный для подкожной инфузии, дал благоприятный ответ при низкой токсичности в исследовании фазы 2 [91]. Применение Пэгцетакоплана при САД в настоящее время проходит дальнейшее изучение в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании фазы 3 (ClinicalTrials.gov, NCT05096403). Другими агентами, нацеленными на комплемент, которые могут играть роль в лечении САД, являются ANX005, ингибитор С1q [92], BIVV020, который нацелен на С1s [93] и ARGX-117, который ингибирует С2 [94].

Что делать в экстренных случаях?

Традиционной неотложной терапией при САД является плазмообмен [95, 96]. Поскольку 80% IgM находится в кровотоке, теоретические шансы на успех должны быть высокими. Однако продолжительность ответа невелика, поэтому одновременное на-

чало фармакологической терапии обязательно. Для замещения следует использовать альбумин вместо плазмы, чтобы избежать инфузии экзогенного компонента [34].

Сегодня, учитывая очень быстрый эффект сукриминаба на гемолитическую анемию при САД, ингибирование комплемента C1 может быть предпочтительным в качестве неотложной терапии [1, 18, 44]. Даже ингибирование C5 с помощью экулизумаба может быть полезным, поскольку опосредованный C5b-9 внутрисосудистый гемолиз может быть заметным у пациентов с критическим гемолизом [1, 18].

Как выбрать терапию при других АИГА

Синдром вторичного холодового агглютинина

Синдром вторичного холодового агглютинина (CAS), вызванный *Mycoplasma pneumoniae* или вирусами, пройдет спонтанно после устранения инфекции. Однако при микоплазменной инфекции гемолитическая анемия иногда может быть глубокой и длительной, и начало гемолитического осложнения обычно наступает на второй неделе, когда антибактериальная терапия часто уже начата или даже завершена [45]. Переливание эритроцитарной массы безопасно при соблюдении тех же мер предосторожности, что и при САД (см. ниже).

Как лечить смешанную АИГА?

Смешанная АИГА с холодовыми и тепловыми антителами часто трудно поддается лечению. В первой линии можно использовать кортикостероиды в высоких дозах вместе с ритуксимабом [1, 3]. Если клинические симптомы, связанные с холодовым агглютинином, выражены, целесообразно лечить этот подтип как САД [3]. Спленэктомия не рекомендуется.

Каким пациентам с АИГА следует проводить переливание эритроцитов?

Переливание эритроцитарной массы пациентам с АИГА требует особых мер предосторожности и зависит от температурного диапазона аутоантител [1, 3]. При wAИГА переливание эритроцитарной массы может быть сопряжено с риском острой или отсроченной гемолитической реакции и риском аллоиммунизации. Однако, когда переливание эритроцитов явно необходимо, не следует отказываться от этой поддерживающей терапии, и она, как правило, безопасна при соблюдении необходимых мер предосторожности [98]. Необходимо отказаться от старого представления об использовании "наименее несовместимой донорской крови" [99]. Вместо этого рекомендуется провести расширенное фенотипирование, и по возможности предпочесть концентрат эритроцитов, идентичный фенотипу [100].

При САД меры предосторожности другие. Переливание эритроцитов, как правило, безопаснее, чем при wAИГА. Однако существует потенциальный риск агглютинации и гемолиза эритроцитов пациента, а также донорских эритроцитов из-за охлаждения. Предтрансфузионный скрининг и перекрестное со-

поставление, если выполняются при температуре 37°C, а температурная амплитуда холодового агглютинина приближается к 37°C, могут потребовать методы аутоадсорбции [15]. Пациент и его конечность, выбранная для переливания, должны находиться в тепле, и рекомендуется использовать встроенный подогреватель крови [1, 3, 18].

В настоящее время не существует валидированных прогностических инструментов для прогнозирования клинического течения АИГА. Однако выявлено несколько потенциальных факторов риска тяжелых исходов заболевания. Смертность может быть связана с синдромом Эванса, инфекциями, почечной недостаточностью, инфарктом миокарда, тромбозом легочной артерии и полиорганной недостаточностью. Низкий уровень гемоглобина в начале лечения (<8 г/дл) является показанием для госпитализации в отделение интенсивной терапии, фактором риска развития рецидива и летальных исходов.

Заключение

Для определения тактики ведения и терапии пациента необходима комплексная диагностика формы АИГА. Правильно выбранная терапия позволяет достаточно быстро достигнуть ремиссии, уменьшить число осложнений и улучшить качество жизни пациента. Для большинства пациентов в настоящее время удается подобрать лечение для достижения длительной ремиссии. Преднизолон в высоких начальных дозах остается препаратом первой линии для лечения wAИГА, но в тяжелых случаях следует рассмотреть возможность предварительного добавления ритуксимаба. При САД эффективные методы лечения направлены на патогенный В-клеточный клон или классический путь комплемента. За последнее десятилетие, как при АИГА, опосредованной тепловыми антителами, так и при воздействии холодовых антител, увеличилось число установленных и исследуемых вариантов лечения, а индивидуальный подход становится частью терапевтических соображений. Однако при любом типе АИГА идеальное лечение еще предстоит разработать, и некоторые рекомендации все еще основаны на относительно слабых доказательствах.

Состояние некоторых пациентов с глубокой анемией может быстро ухудшаться из-за неконтролируемого гемолиза, но данные о частоте и исходах тяжелой АИГА отсутствуют. Этот пробел в знаниях затрудняет распознавание пациентов, подверженных риску тяжелого течения заболевания. Поэтому проспективные клинические испытания важны для будущего улучшения терапии АИГА, опосредованной как тепловыми, так и холодовыми антителами. Будущие исследования должны быть сосредоточены на валидации факторов риска тяжелой АИГА, включающих клинические характеристики и иммунологические составляющие.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jäger U., Barcellini W., Broome C.M. et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: recommendations from the first international consensus meeting. // *Blood Rev.* – 2020. – Vol. 41:100648.
2. Федеральное руководство по гематологии. Т. 1 под ред. С.С. Бессмельцева и С.В. Сидоркевича. – М.: СИМК, 2024. – 572 с.
3. Berentsen S., Barcellini W. Autoimmune hemolytic anemias. // *N Engl J Med.* – 2021. – Vol. 385, N 15. – P. 1407–1419.
4. Hill Q.A., Hill A., Berentsen S. Defining autoimmune hemolytic anemia: a systematic review of the terminology used for diagnosis and treatment. // *Blood Adv.* – 2019. – Vol. 3, N 12. – P. 1897–1906.
5. Schwab C., Gabrysich A., Olbrich P. et al. Phenotype, penetrance, and treatment of 133 cytotoxic T-lymphocyte antigen 4-insufficient subjects. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2018. – Vol. 142, N 6. – P. 1932–1946.
6. Fatone M.C., Pavone F., Lauletta G., Russi S. Features of peripheral Cd8(+)/Cd57(+) lymphocytes in patients with autoimmune hemolytic anemia. // *Autoimmunity.* – 2018. – Vol. 51, N 4. – P. 166–174.
7. Sokol R.J., Hewitt S., Stamps B.K. Autoimmune haemolysis: an 18-year study of 865 cases referred to a regional transfusion centre. // *Br Med J (Clin Res Ed).* – 1981. – Vol. 282, N 6281. – P. 2023–2027.
8. Barcellini W., Fattizzo B., Zaninoni A. et al. Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a Gimema study of 308 patients. // *Blood.* – 2014. – Vol. 124, N 19. – P. 2930–2936.
9. Packman C.H. The spherocytic haemolytic anaemias. *Br J Haematol* (2001) 112(4):888–99.
10. Landsteiner K. Über beziehungen zwischen dem blutserum und den körperzellen. // *Münch Med Wschr.* – 1903. – Vol. 50. – P. 1812–1814.
11. Dameshek W., Rosenthal M.C., Schwartz L.I. The treatment of acquired hemolytic anemia with adrenocorticotrophic hormone (Acth). // *N Engl J Med.* – 1950. – Vol. 244, N 4. – P. 117–127.
12. Hill Q.A., Horan M., Charlton A. et al. Developing the evidence base for the management of autoimmune haemolytic anaemia (Aiha): the UK experience. // *Br J Haematol.* – 2021. – Vol. 192, N 2. – P. e54–e57.
13. Kuter D.J. Warm autoimmune hemolytic anemia and the best treatment strategies. // *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* – 2022. – Vol. 1. – P. 105–113.
14. Fattizzo B., Barcellini W. New therapies for the treatment of warm autoimmune hemolytic anemia. // *Transfus Med Rev.* – 2022. – Vol. 36, N 4. – P. 175–180.
15. Berentsen S., D'Sa S., Randen U., Malecka A., Vos J.M.I. Cold agglutinin disease: improved understanding of pathogenesis helps define targets for therapy. // *Hematol.* – 2022. – Vol. 3. – P. 574–594.
16. Barcellini W., Fattizzo B. The changing landscape of autoimmune hemolytic anemia. // *Front Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 946.
17. Barcellini W., Fattizzo B. How I treat warm autoimmune hemolytic anemia. // *Blood.* – 2021. – Vol. 137, N 10. – P. 1283–1294.
18. Berentsen S. How I treat cold agglutinin disease. // *Blood.* – 2021. – Vol. 137, N 10. – P. 1295–1303.
19. Meulenbroek E.M., de Haas M., Brouwer C., Folman C., Zeerleder S.S., Wouters D. Complement deposition in autoimmune hemolytic anemia is a footprint for difficult-to-Detect igm autoantibodies. // *Haematologica.* – 2015. – Vol. 100, N 11. – P. 1407–1414.
20. Li T.X., Sun F.T., Ji B.J. Correlation of IgG subclass with blood cell parameters in patients with autoimmune hemolytic anemia. // *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* – 2019. – Vol. 27, N 1. – P. 197–201.
21. Li Z., Shao Z., Xu Y. et al. Subclasses of warm autoantibody IgG in patients with autoimmune hemolytic anemia and their clinical implications. // *Chin Med J (Engl).* – 1999. – Vol. 112, N 9. – P. 805–808.
22. Saxena A., Wu D. Advances in therapeutic fc engineering - modulation of IgG-associated effector functions and serum half-life. // *Front Immunol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 580.
23. LoBuglio A.F., Cotran R.S., Jandl J.H. Red cells coated with immunoglobulin G: binding and sphering by mononuclear cells in man. // *Science.* – 1967. – Vol. 158, N 3808. – P. 1582–1585.
24. Zantek N.D., Koepsell S.A., Tharp D.R. Jr., Cohn C.S. The direct antiglobulin test: a critical step in the evaluation of hemolysis. // *Am J Hematol.* – 2012. – Vol. 87, N 7. – P. 707–709.
25. Hansen D.L., Møller S., Andersen K., Gaist D., Frederiksen H. Increasing incidence and prevalence of acquired hemolytic anemias in Denmark, 1980-2016. // *Clin Epidemiol.* – 2020. – Vol. 12. – P. 497–508.
26. Michel M. Classification and therapeutic approaches in autoimmune hemolytic anemia: an update. // *Expert Rev Hematol.* – 2011. – Vol. 4, N 6. – P. 607–618.
27. Болезнь Кастлемана и РОЕМС-синдром / С.С. Бессмельцев, А.М. Михайлов. – Москва: СИМК, 2025. – 200 с.
28. Evans R.S., Duane R.T. Acquired hemolytic anemia; the relation of erythrocyte antibody production to activity of the disease; the significance of thrombocytopenia and leukopenia. // *Blood.* – 1949. – Vol. 4, N 11. – P. 1196–1213.
29. Fattizzo B., Michel M., Giannotta J.A. et al. Evans Syndrome in adults: an observational multicenter study. // *Blood Adv.* – 2021. – Vol. 5, N 24. – P. 5468–5478.
30. Michel M. Adult Evans' syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am.* – 2022. – Vol. 36, N 2. – P. 381–392.
31. Roumier M., Loustau V., Guillaud C., Languille L., Mahevas M., Khellaf M. Characteristics and outcome of warm antibody autoimmune hemolytic anemia in adults: new insights based on single-center experience with 60 patients. // *Am J Hematol.* – 2014. – Vol. 89, N 9. – P. E150–E155.
32. Hill Q.A., Stamps R., Massey E. et al. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. // *Br J Haematol.* – 2017. – Vol. 176, N 3. – P. 395–411.
33. Meyer O., Stahl D., Beckhove P., Huhn D., Salama A. Pulsed high-dose dexamethasone in chronic autoimmune haemolytic anaemia of warm type. // *Br J Haematol.* – 1997. – Vol. 98, N 4. – P. 860–862.
34. Hill Q.A., Stamps R., Massey E. et al. Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune, haemolytic anaemia. // *Br J Haematol.* – 2017. – Vol. 177, N 2. – P. 208–220.
35. Fattizzo B., Giannotta J.A., Serpenti F., Barcellini W. Difficult cases of autoimmune hemolytic anemia: a challenge for the internal medicine specialist. // *J Clin Med.* – 2020. – Vol. 9, N 12. – P. 948.
36. Murakhovskaya I. Rituximab use in warm and cold autoimmune hemolytic anemia. // *J Clin Med.* – 2020. – Vol. 9, N 12. – P. 4034.

37. Fattizzo B., Cantoni S., Giannotta J.A. et al. Efficacy and safety of cyclosporine a treatment in autoimmune cytopenias: the experience of two Italian reference centers. // *Ther Adv Hematol.* – 2022. – Vol. 13:20406207221097780. eCollection 2022.
38. Ho G., Brunson A., Keegan T.H.M., Wun T. Splenectomy and the incidence of venous thromboembolism and sepsis in patients with autoimmune hemolytic anemia. // *Blood Cells Mol Dis.* – 2020. – Vol. 81:102388.
39. Романенко Н.А. Иммунные гемолитические анемии (лекция), часть 4 // *Вестник гематологии.* – 2023. - Т.19, №4. – 53-72.
40. Berentsen S., Barcellini W., D'Sa S., Randen U. et al. Cold agglutinin disease revisited: a multinational, observational study of 232 patients. // *Blood.* – 2020. – Vol. 136, N 4. – P. 480–488.
41. Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I. et al. The 5th edition of the world health organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. // *Leukemia.* – 2022. – Vol. 36, N 7. – P. 1720–1748.
42. Shi J., Rose E.L., Singh A., Hussain S., Stagliano N.E., Parry G.C. et al. Tnt003, an inhibitor of the serine protease C1s, prevents complement activation induced by cold agglutinins. // *Blood.* – 2014. – Vol. 123, N 26. – P. 4015–4022.
43. Berentsen S. Complement activation and inhibition in autoimmune hemolytic anemia: focus on cold agglutinin disease. // *Semin Hematol.* – 2018. – Vol. 55, N 3. – P. 141–149.
44. Röth A., Barcellini W., D'Sa S., Miyakawa Y. et al. Sutimlimab in cold agglutinin disease. // *N Engl J Med.* – 2021. – Vol. 384. – P. 1323–1334.
45. Dacie J. Auto-immune haemolytic anaemia (Aih): cold-antibody syndromes III: haemolytic anaemia following mycoplasma pneumonia. In: Dacie J, editor. *The haemolytic anaemias*, Vol. 3. London: Churchill Livingstone. - 1992. - P. 296–312.
46. Berentsen S., Ulvestad E., Langholm R. et al. Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients. // *Haematologica.* – 2006. – Vol. 91. – P. 460–466.
47. Schöllkopf C., Kjeldsen L., Bjerrum O.W. et al. Rituximab in chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 20 patients. // *Leuk Lymphoma.* – 2006. – Vol. 47, N 2. – P. 253–260.
48. Schubotho H., Merz K.P., Weber S. et al. Acute autoimmune hemolytic anemia caused by cold antibodies following mycoplasma pneumonia with fatal ending. // *Acta Haematol.* – 1970. – Vol. 44, N 2. – P. 111–123.
49. Zagorski E., Pawar T., Rahimian S., Forman D. Cold agglutinin autoimmune haemolytic anaemia associated with novel coronavirus (Covid-19). // *Br J Haematol.* – 2020. – Vol. 190, N 4. – P. e183–e184.
50. Crisp D., Pruzanski W. B-cell neoplasms with homogeneous cold-reacting antibodies (Cold agglutinins). // *Am J Med.* – 1982. – Vol. 72, N 6. – P. 915–922.
51. Donath J., Landsteiner K. Ueber paroxysmale hämoglobinurie. // *Münchener medizinische Wochenschrift.* – 1904. – Vol. 36. – P. 1590–1593.
52. Jacobs J.W., Villalba C.A.F., Booth G.S. et al. Clinical and epidemiological features of paroxysmal cold hemoglobinuria: a systematic review. // *Blood Adv.* - 2023. – Vol. 7, N 11. – P. 2520-2527.
53. Rosse W.F., Adams J., Logue G. Hemolysis by complement and cold-reacting antibodies: time and temperature requirements. // *Am J Hematol.* – 1977. – Vol. 2, N 3. – P. 259–270.
54. Lau-Braunhut S.A., Stone H., Collins G. et al. Paroxysmal cold hemoglobinuria successfully treated with complement inhibition. // *Blood Adv.* – 2019. - Vol. – 3, N 22. – P. 3575–3578.
55. Mayer B., Yurek S., Kiesewetter H., Salama A. Mixed-type autoimmune hemolytic anemia: differential diagnosis and a critical review of reported cases. // *Transfusion.* – 2008. – Vol. 48, N 10. – P. 2229–2234.
56. Kulpa J., Skrabs C., Simanek R. et al. Probability of remaining in unsustained complete remission after steroid therapy withdrawal in patients with primary warm-antibody reactive autoimmune hemolytic anemia. // *Wien Klin Wochenschr.* – 2016. – Vol. 128, N 7-8. – P. 234–237.
57. Michel M., Terriou L., Roudot-Thoraval F. et al. A randomized and double-blind controlled trial evaluating the safety and efficacy of rituximab for warm auto-immune hemolytic anemia in adults (the raiha study). // *Am J Hematol.* – 2017. – Vol. 92, N 1. – P. 23–27.
58. Birgens H., Frederiksen H., Hasselbalch H.C. et al. A phase iii randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy versus glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia. // *Br J Haematol.* – 2013. – Vol. 163, N 3. – P. 393–399.
59. Salama A., Hartnack D., Lindemann H.W. et al. The effect of erythropoiesis-stimulating agents in patients with therapy-refractory autoimmune hemolytic anemia. // *Transfus Med Hemother.* – 2014. – Vol. 41, N 6. – P. 462–468.
60. Fattizzo B., Michel M., Zaninoni A. et al. Efficacy of recombinant erythropoietin in autoimmune hemolytic anemia: a multicenter international study. // *Haematologica.* – 2021. – Vol. 106, N 2. – P. 622–625.
61. Flores G., Cunningham-Rundles C., Newland A.C., Bussel J.B. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune hemolytic anemia: results in 73 patients. // *Am J Hematol.* – 1993. – Vol. 44, N 4. – P. 237–242.
62. Roopenian D.C., Akilesh S. Fcγn: the neonatal fc receptor comes of age. // *Nat Rev Immunol.* – 2007. – Vol. 7, N 9. – P. 715–725.
63. Giudice V., Rosamilio R., Ferrara I., Seneca E., Serio B., Selleri C. Efficacy and safety of splenectomy in adult autoimmune hemolytic anemia. // *Open Med (Wars).* – 2016. – Vol. 11, N 1. – P. 374–380.
64. Pincez T., Aladjidi N., Heritier S., Garnier N. et al. Determinants of long-term outcomes of splenectomy in pediatric autoimmune cytopenias. // *Blood.* – 2022. – Vol. 140, N 3. – P. 253–261.
65. Patel N.Y., Chilsen A.M., Mathiason M.A., Kallies K.J., Bottner W.A. Outcomes and complications after splenectomy for hematologic disorders. // *Am J Surg.* – 2012. – P. 204, N 6. – P. 1014–1019.
66. Yui J.C., Brodsky R.A. Updates in the management of warm autoimmune hemolytic anemia. // *Hematol Oncol Clin North Am.* – 2022. – Vol. 36, N 2. – P. 325–339.
67. Berentsen S., Fattizzo B., Barcellini W. The choice of new treatments in autoimmune hemolytic anemia: how to pick from the basket? // *Front. Immunol.* – 2023. – Vol. 14. – P. 1-14.
68. Saxena A., Wu D. Advances in therapeutic fc engineering - modulation of IgG-associated effector functions and serum half-life. // *Front Immunol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 580.
69. Liu L., Garcia A.M., Santoro H., Zhang Y., McDonnell K. Dumont J. et al. Amelioration of experimental autoimmune myasthenia gravis

- in rats by neonatal fcr blockade. // *J Immunol.* – 2007. – Vol. 178, N 8. – P. 5390–5398.
70. Robak T., Kazmierczak M., Jarque I., Musteata V., Trelinski J., Cooper N. et al. Phase 2 multiple-dose study of an fcrn inhibitor, rozanolixizumab, in patients with primary immune thrombocytopenia. // *Blood Adv.* – 2020. – Vol. 4, N 17. – P. 4136–4146.
71. Castleman J.S., Moise K.J. Jr., Kilby M.D. Medical therapy to attenuate fetal anaemia in severe maternal red cell alloimmunisation. // *Br J Haematol.* – 2021. – Vol. 192, N 3. – P. 425–432.
72. Kuter D.J., Rogers K.A., Boxer M.A., Choi M., Agajanian R., Arnold D. et al. Fostamatinib for the treatment of warm antibody autoimmune hemolytic anemia: phase 2, multicenter, open-label study. // *Am J Hematol.* – 2022. – Vol. 97, N 6. – P. 691–699.
73. Langrish C.L., Bradshaw J.M., Francesco M.R. et al. Preclinical efficacy and anti-inflammatory mechanisms of action of the bruton tyrosine kinase inhibitor rilzabrutinib for immune-mediated disease. // *J Immunol.* – 2021. – Vol. 206, N 7. – P. 1454–1468.
74. Forero-Torres A., Ramchandren R., Yacoub A. et al. Parsaclisib, a potent and highly selective Pi3kdelta inhibitor, in patients with relapsed or refractory b-cell malignancies. // *Blood.* – 2019. – Vol. 133, N 16. – P. 1742–1752.
75. Barcellini W., Murakhovskaya I., Terriou L. et al. Long-term efficacy and safety results from an ongoing open-label phase 2 study of parsaclisib for the treatment of autoimmune hemolytic anemia (Aiha). // *HemaSphere.* – 2022. – Vol. 6, Suppl. – P. 186–187.
76. Ratnasingam S., Walker P.A., Tran H. et al. Bortezomib-based antibody depletion for refractory autoimmune hematological diseases. // *Blood Adv.* – 2016. – Vol. 1, N 1. – P. 31–35.
77. Fadlallah J., Michel M., Crickx E. et al. Bortezomib and dexamethasone, an original approach for treating multi-refractory warm autoimmune haemolytic anaemia. // *Br J Haematol.* – 2019. – Vol. 187, N 1. – P. 124–128.
78. Yao M., Zhang J., Li Y. et al. Combination of low-dose rituximab, bortezomib and dexamethasone for the treatment of autoimmune hemolytic anemia. // *Med (Baltimore).* – 2022. – Vol. 101, N 4. – P. e28679.
79. Schuetz C., Hoenig M., Moshous D. et al. Daratumumab in life-threatening autoimmune hemolytic anemia following hematopoietic stem cell transplantation. // *Blood Adv.* – 2018. – Vol. 2, N 19. – P. 2550–2553.
80. Miano M., Calvillo M., Palmisani E. et al. Sirolimus for the treatment of multi-resistant autoimmune haemolytic anaemia in children. // *Br J Haematol.* – 2014. – Vol. 167, N 4. – P. 571–574.
81. Li H., Ji J., Du Y. et al. Sirolimus is effective for primary Relapsed/Refractory autoimmune cytopenia: a multicenter study. // *Exp Hematol.* – 2020. – Vol. 89. – P. 87–95.
82. Thabet A.F., Faisal M. Pulse cyclophosphamide therapy in refractory warm autoimmune hemolytic anemia: a new perspective. // *Indian J Hematol Blood Transfus.* – 2014. – Vol. 30, N 4. – P. 313–318.
83. Wouters D., Stephan F., Strengers P. et al. C1-esterase inhibitor concentrate rescues erythrocytes from complement-mediated destruction in autoimmune hemolytic anemia. // *Blood.* – 2013. – Vol. 121, N 7. – P. 1242–1244.
84. Gertz M., Roman E., Fattizzo B. et al. Inhibition of C3 with apl-2 controls haemolysis and increases haemoglobin levels in subjects with autoimmune haemolytic anaemia (Aiha). // *HemaSphere.* – Vol. 2019. – Vol. 3, Suppl. 1. – P. 405.
85. Berentsen S., Randen U., Oksman M. et al. Bendamustine plus rituximab for chronic cold agglutinin disease: results of a Nordic prospective multicenter trial. // *Blood.* – 2017. – Vol. 130, N 4. – P. 537–541.
86. Röth A., Berentsen S., Barcellini W. et al. Sutimlimab in patients with cold agglutinin disease: results of the randomized placebo-controlled phase 3 Cadenza trial. // *Blood.* – 2022. – Vol. 140, N 9. – P. 980–991.
87. Röth A., Broome C.M., Barcellini W. et al. Long-term sutimlimab improves quality of life for patients with cold agglutinin disease: CARDINAL 2-year follow-up. // *Blood advances.* – 2023. – Vol. 7, N 19. – P. 5890–5897.
88. Berentsen S., Barcellini W., D'Sa S., Jilma B. Sutimlimab for treatment of cold agglutinin disease: why, how and for whom? // *Immunotherapy.* – 2022. – Vol. 14, N 15. – P. 1191–1204.
89. Tvedt T.H.A., Steien E., Øvrebø B. et al. Sutimlimab, an investigational C1s inhibitor, effectively prevents exacerbation of hemolytic anemia in a patient with cold agglutinin disease undergoing major surgery. // *Am J Hematol.* – 2022. – Vol. 97, N 2. – P. E51–E4.
90. Berentsen S. Cold agglutinins: fending off the attack. // *Blood.* – 2019. – Vol. 133, N 9. – P. 885–886.
91. Jalink M., Berentsen S., Castillo J.J. et al. Effect of ibrutinib treatment on hemolytic anemia and acrocyanosis in cold agglutinin Disease/ Cold agglutinin syndrome. // *Blood.* – Vol. 2021. – Vol. 138, N 20. – P. 2002–2005.
92. Grossi F., Shum M.K., Gertz M.A. et al. Inhibition of C3 with apl-2 results in normalisation of markers of intravascular and extravascular hemolysis in patients with autoimmune hemolytic anemia (Aiha). 60th annual meeting of the American society of hematology, San Diego, Ca. // *Blood.* – 2018. – Vol. 132, Suppl 1. – P. 3623.
93. Lansita J.A., Mease K.M., Qiu H., Yednock T., Sankaranarayanan S., Kramer S. Nonclinical development of Anx005: a humanized anti-C1q antibody for treatment of autoimmune and neurodegenerative diseases. // *Int J Toxicol.* – 2017. – Vol. 36, N 6. – P. 449–462.
94. Jalink M., de Boer E.C.W., Evers D. et al. Halting targeted and collateral damage to red blood cells by the complement system. // *Semin Immunopathol.* – 2021. – Vol. 43, N 6. – P. 799–816.
95. Van de Walle I., Silence K., Budding K. et al. Argx-117, a therapeutic complement inhibiting antibody targeting C2. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2021. – Vol. 147, N 4. – P. 1420–1429 e7.
96. Von Baeyer H. Plasmapheresis in immune hematology: review of clinical outcome data with respect to evidence-based medicine and clinical experience. // *Ther Apher Dial.* – 2003. – Vol. 7, N 1. – P. 127–140.
97. Schwartz J., Padmanabhan A., Aqui N. et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-Evidence-Based approach from the writing committee of the American society for apheresis: the seventh special issue. // *J Clin Apher.* – 2016. – Vol. 31, N 3. – P. 149–162.
98. Chen C., Wang L., Han B., Qin L., Ying B. Autoimmune hemolytic anemia in hospitalized patients: 450 patients and their red blood cell transfusions. // *Med (Baltimore).* – 2020. – Vol. 99, N 2. – P. e18739.
99. Johnson S.T., Puca K.E. Evaluating patients with autoimmune hemolytic anemia in the transfusion service and immunohematology reference laboratory: pretransfusion testing challenges and best transfusion-management strategies. // *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* – 2022. – Vol. 2022, N 1. – P. 96–104.
100. Raos M., Lukic M., Pulanic D., Vodanovic M., Cepulic B.G. The role of serological and molecular testing in the diagnostics and transfusion treatment of autoimmune haemolytic anaemia. // *Blood Transfus.* – 2022. – Vol. 20, N 4. – P. 319–328.

Кузьмич Е.В., Глазанова Т.В., Павлова И.Е., Ефремова Ю.С., Шилова Е.Р., Бубнова Л.Н.

ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России»

ОБРАЗОВАНИЕ АНТИТЕЛ К ВИРУСУ SARS-COV-2 У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Резюме. Пациенты с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями (ХЛПЗ) подвержены повышенному риску тяжелого течения COVID-19 вследствие иммунной дисфункции, лежащей в основе ХЛПЗ, и значительной гематологической токсичности системной цитостатической терапии. Гуморальный иммунный ответ играет важную роль в защите от тяжелых форм COVID-19. Целью нашего исследования являлось определение факторов, оказывающих негативное влияние на образование антител к вирусу SARS-CoV-2 у пациентов с ХЛПЗ. В исследование включены 59 пациентов с ХЛПЗ в возрасте 33-86 лет (медиана – 64 года), из них 30 женщин и 29 мужчин. Цитостатическую терапию с использованием моноклональных антител (мАТ) получили 36 пациентов, химиотерапию – 20, без лечения – 3 человека. Распределение событий, вызвавших иммунный ответ: заболевание COVID-19 – 27, вакцинация «Спутник V» – 10, заболевание COVID-19 и вакцинация «Спутник V» – 22 случая. Антитела класса G к SARS-CoV-2 определяли методом иммуноферментного анализа (наборы Вектор-Бест, Россия). Критерии оценки уровня антител (BAU/мл): <150

– низкий, от 150 до 500 – защитный, >500 – повышенный уровень. Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы Статистика 10 с использованием двухстороннего точного теста Фишера и метода логистической регрессии. В результате многофакторного анализа, выполненного с учетом возраста, пола, иммунизирующего события, вида ХЛПЗ, терапии ХЛПЗ (химиотерапия, терапия с применением конкретных мАТ), установлены тенденции негативного влияния на образование АТ к SARS-CoV-2 даратумумаба [ОШ 2,01; 95% ДИ 0,99-4,11; $p=0,05$] и возраста больного [ОШ 0,95; 95% ДИ 0,89-1,00; $p=0,06$]. При планировании сроков вакцинации больных ХЛПЗ, получавших терапию с использованием даратумумаба, необходимо учитывать негативное влияние препарата на уровень гамма-глобулинов и NK-клеток и период, необходимый для восстановления этих показателей после прекращения приема даратумумаба.

Ключевые слова. Антитела, вирус SARS-CoV-2, даратумумаб, хронические лимфопролиферативные заболевания.

Kuzmich E.V., Glazanova T.V., Pavlova I.E., Efremova Y.S., Shilova E.R., Bubnova L.N.

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology FMBA of Russia

SARS-COV-2 ANTIBODY FORMATION IN PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES

Abstract. Patients with chronic lymphoproliferative diseases (CLLD) are at increased risk of developing severe COVID-19 due to the immune dysfunction underlying CLLD and the significant hematologic toxicity of systemic cytostatic therapy. The humoral immune response plays an important role in protection against severe COVID-19. The aim of our study was to determine the factors that negatively influence antibody formation to SARS-CoV-2 virus in patients with CLPD. The examined group included 59 patients with CLPD aged 33–86 years (median – 64 years), of whom 20 – females and 29 males. 36 patients received therapy using monoclonal antibodies (mAbs), chemotherapy – 20, without treatment – 3 subjects. Event that triggered the immune response: COVID-19 disease – 27; Sputnik V vaccination – 10; COVID-19 disease and Sputnik V vaccination – 22 cases. IgG class antibodies (Abs) to SARS-CoV-2 were determined by ELISA (Vector-Best, Russia). Criteria for assessing antibody levels (BAU/ml):

<150 – low, 150 to 500 – protective, >500 – elevated level. Statistical analysis was performed using the Statistics 10 program, Fisher's two-sided exact test and logistic regression method. Multivariate analysis performed with age, sex, immunizing event, type of CLPD, and therapy for CLPD (chemotherapy, therapy with specific mAbs) established trends of negative effect on Abs formation to SARS-CoV-2 of daratumumab [OR 2.01; 95% CI 0.99-4.11; $p=0.05$] and patient age [OR 0.95; 95% CI 0.89-1.00; $p=0.06$]. When planning the timing of vaccination of CLPD patients treated with daratumumab, it is necessary to take into account the negative effect of the drug on the level of gamma-globulins and NK-cells and the period required to restore these indicators after discontinuation of daratumumab.

Key words. Antibodies, SARS-CoV-2 virus, daratumumab, chronic lymphoproliferative diseases.

Введение. SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) – РНК-геномный вирус из рода β -коронавирусов, впервые выявленный в декабре 2019 года, вызывает острое заболевание COVID-19, характеризующееся разнообразными клиническими проявлениями: от легких симптомов, таких как кашель, до тяжелых, таких как гипоксия, дыхательная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). ОРДС или тяжелая пневмония развиваются менее, чем у 20 % больных COVID-19, однако эти случаи часто приводят к летальному исходу [1]. Как установлено, к факторам, обуславливающим тяжелое течение новой коронавирусной инфекции, относятся пожилой возраст и различные сопутствующие заболевания [2]. Пациенты с гематологическими злокачественными опухолями подвержены повышенному риску развития тяжелых форм COVID-19 и смертности [3]. В случае хронических лимфопролиферативных заболеваний (ХЛПЗ) повышенная восприимчивость и риск тяжелого течения COVID-19 могут быть обусловлены как иммунной дисфункцией, лежащей в основе ХЛПЗ, так и значительной гематологической токсичностью системной цитостатической терапии, включая нейтропению и лимфопению [4-6].

Важную роль в защите от тяжелых форм COVID-19 играет гуморальный иммунный ответ, опосредованный В-лимфоцитами. Антитела, специфичные к вирусным антигенам, блокируют проникновение вируса SARS-CoV-2 в клетки. Долгоживущие плазматические клетки, образующиеся из активированных В-лимфоцитов во время вирусной инфекции, вырабатывают антиген-специфические антитела в течение длительного периода времени даже в отсутствие вирусных антигенов, что обеспечивает защиту от повторного заражения [7]. Однако уровень антителообразования и продолжительность защитной реакции зависят от состояния пациента, тяжести заболевания, типа вирусных патогенов и др. [1].

Целью исследования являлось определение факторов, оказывающих негативное влияние на обра-

зование антител к вирусу SARS-CoV-2 у пациентов с ХЛПЗ.

Материалы и методы. В исследование включены 59 пациентов с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями (множественная миелома, ММ – 37; неходжкинские лимфомы, НХЛ – 18; хронический лимфолейкоз, ХЛЛ – 4 человека), наблюдавшихся в клинических отделениях ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России в период 2022-2024 гг. Медиана возраста обследованных больных составила 64 года (диапазон 33 – 86 лет). Распределение по гендерному признаку: 30 женщин и 29 мужчин. Цитостатическую терапию с использованием моноклональных антител (мАТ) получили 36 пациентов (даратумумаб – 18; ритуксимаб – 15; обинутузумаб – 2; ритуксимаб и обинутузумаб – 1), химиотерапию – 20, без лечения – 3 человека. Распределение событий, вызвавших иммунный ответ: заболевание COVID-19 – 27, вакцинация «Спутник V» – 10, заболевание COVID-19 и вакцинация «Спутник V» – 22 случая. Антитела (АТ) класса G к SARS-CoV-2 определяли методом иммуноферментного анализа (наборы производства Вектор-Бест, Россия). Критерии оценки уровня антител (BAU/мл): <150 – низкий, от 150 до 500 – защитный, >500 – повышенный уровень. Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы Статистика 10 с использованием двухстороннего точного теста Фишера и метода логистической регрессии.

Результаты и обсуждение. Медиана возраста обследованных лиц составляла 64 года. Для анализа образования АТ к SARS-CoV-2 в зависимости возраста пациенты были разделены на две подгруппы: менее 64 лет, 64 года и старше. Низкий уровень АТ наблюдался у 40,7% пациентов моложе 64 лет и 21,9% пациентов 64 лет и старше, однако выявленные различия не достигали уровня статистической значимости ($p=0,16$). При сравнении защитного и повышенного уровня АТ у пациентов указанных возрастных групп достоверные различия также не были установлены (таблица 1).

Таблица 1

Образование АТ к SARS-CoV-2 у пациентов различных возрастных групп

Уровень АТ к SARS-CoV-2	Пациенты моложе 64 лет, n=27		Пациенты 64 лет и старше, n=32		P
	n	%	n	%	
Низкий	11	40,7	7	21,9	0,16
Защитный	3	11,1	10	31,2	0,11
Повышенный	13	48,2	15	46,9	1,0

В ходе анализа образования АТ к SARS-CoV-2 у пациентов женского и мужского пола существенные отличия сравниваемых показателей не выявлены

(таблица 2). Низкий уровень АТ наблюдался у 36,7% женщин и 24,1% мужчин ($p=0,40$).

Таблица 2

Образование АТ к SARS-CoV-2 у пациентов женского и мужского пола

Уровень АТ к SARS-CoV-2	Женщины, n=30		Мужчины, n=29		P
	n	%	n	%	
Низкий	11	36,7	7	24,1	0,40
Защитный	7	23,3	6	20,7	1,0
Повышенный	12	40	16	55,2	0,24

При сравнении антителообразования у пациентов с различными ХЛПЗ достоверные различия анализируемых показателей не были установлены (таблица 3). Независимо от вида заболевания, по-

вышенный уровень АТ к SARS-CoV-2 определялся у обследованных пациентов несколько чаще, чем низкий или защитный уровни.

Таблица 3

Образование АТ к SARS-CoV-2 у пациентов с различными ХЛПЗ

Уровень АТ к SARS-CoV-2	ММ ¹ , n=37		НХЛ ² , n=18		ХЛЛ ³ , n=4		p ^{1,2}	p ^{1,3}	p ^{2,3}
	n	%	n	%	n	%			
Низкий	11	29,7	7	38,9	0	0	0,55	-	-
Защитный	10	27	2	11,1	1	25	0,30	1	0,47
Повышенный	16	43,3	9	50	3	75	0,77	0,32	0,59

Анализ антителообразования в зависимости от события, вызывавшего иммунный ответ, показал, что повышенный уровень АТ значительно чаще наблюдался среди вакцинированных пациентов по сравнению с переболевшими COVID-19 (90% против 26%, p=0,0007). Также отмечалась тенденция большей распространенности повышенного уровня АТ

у переболевших/вакцинированных пациентов по сравнению с переболевшими COVID-19 (54,6% против 26%, p=0,08). При сравнении распространенности низкого и защитного уровней АТ у пациентов, перенесших разные иммунизирующие события, статистически достоверные различия не были выявлены (таблица 4).

Таблица 4

Образование АТ к SARS-CoV-2 в зависимости от события, вызывавшего иммунный ответ

Уровень АТ к SARS-CoV-2	Переболевшие COVID-19 ¹ , n=27		Вакцинированные ² , n=10		Переболевшие/вакцинированные ³ , n=22		p ^{1,2}	p ^{1,3}	p ^{2,3}
	n	%	n	%	n	%			
Низкий	10	37	1	10	7	31,8	0,22	0,77	0,38
Защитный	10	37	0	0	3	13,6	-	0,10	-
Повышенный	7	26	9	90	12	54,6	0,0007	0,08	0,11

Результаты, полученные при изучении образования АТ в зависимости от вида терапии онкогематологического заболевания, представлены в таблице 5. Снижение уровня АТ чаще наблюдалось у пациентов, получавших терапию с использованием

даратумумаба (44,4% случаев). Среди больных, получавших химиотерапию, снижение антителообразования являлось менее распространенным (15% случаев, p=0,07).

Таблица 5

Образование АТ к SARS-CoV-2 в зависимости от терапии ХЛПЗ

Уровень АТ к SARS-CoV-2	Химиотерапия ¹ , n=20		Терапия с применением ритуксимаба ² , n=15		Терапия с применением даратумумаба ³ , n=18		p ^{1,2}	p ^{1,3}	p ^{2,3}
	n	%	n	%	n	%			
Низкий	3	15	4	26,7	8	44,4	0,43	0,07	0,47
Защитный	6	30	2	13,3	4	22,2	0,42	0,72	0,66
Повышенный	11	55	9	60	6	33,4	1	0,21	0,17

Два пациента на терапии с применением обинутумаба имели низкий уровень АТ, из них первый пациент перенес заболевание COVID-19, второй – COVID-19 и вакцинацию. У больного, получавшего на разных

этапах терапии ритуксимаб и обинутумаб, был определен защитный уровень антител, сформированный в результате перенесенной новой коронавирусной инфекции. Из трёх пациентов без лечения два

имели повышенный уровень АТ как результат вакцинации; у одного пациента, перенесшего и вакцинацию, и COVID-19, был установлен низкий уровень антител.

Целью многофакторного анализа, выполненного с помощью метода логистической регрессии, являлось определение параметров, ассоциированных со снижением образования АТ к SARS-CoV-2. При проведении анализа учитывались следующие показатели: возраст (линейно); пол; событие, вызвавшее иммунный ответ; вид ХЛПЗ; терапия ХЛПЗ (химиотерапия, терапия с применением ритуксимаба, терапия с применением даратумумаба, терапия с применением обинутузумаба). Подтверждена тенденция негативного влияния даратумумаба на образование АТ к SARS-CoV-2 [отношение шансов, ОШ 2,01; 95% ДИ 0,99-4,11; $p=0,05$]. Также отмечена тенденция влияния на антителообразование возраста больного [ОШ 0,95; 95% ДИ 0,89-1,00; $p=0,06$]. Влияние возраста пациента на образование АТ к SARS-CoV-2 не было выявлено нами в ходе однофакторного анализа. Вероятной причиной может быть использованный принцип сравнения (выделение двух возрастных групп с границей 64 года). При проведении многофакторного анализа возраст учитывался линейно.

Взаимосвязь возраста пациента с характером течения COVID-19 продемонстрирована в различных исследованиях [8-10]. Одной из причин тяжелых вирусных инфекций у пожилых людей может быть снижение эффективности иммунной системы, наблюдающееся по мере старения [11].

Пациенты, включенные в наше исследование, получали различные иммунотерапевтические препараты, среди них анти-CD20 (ритуксимаб, обинутузумаб) и анти-CD38 (даратумумаб) моноклональные антитела. Снижение образования антител класса G к SARS-CoV-2 отмечалось у пациентов, получавших даратумумаб.

Даратумумаб является первым зарегистрированным моноклональным антителом против CD38. Трансмембранный гликопротеин CD38 экспрессируется на поверхности многих иммунных клеток, включая CD4+, CD8+, В-лимфоциты, натуральные киллерные клетки (NK-клетки). Являясь ферментом гидролазой, CD38 катализирует деградацию НАД (никотинамидадениндинуклеотид) или НАДФ, (никотинамидадениндинуклеотидфосфат) с образованием циклической АДФ-рибозы и никотинамида, которые необходимы для регулирования внутриклеточного пула Ca²⁺. CD38 участвует в клеточной адгезии, трансдукции сигналов и кальциевой сигнализации.

Как установлено, повышенная экспрессия CD38 может иметь место на клетках опухолей. В частности, высокий уровень CD38 определяется на миеломных клетках, независимо от стадии заболевания. Даратумумаб индуцирует гибель миеломных клеток за счет CD38-опосредованных иммунных механизмов (комплемент-зависимая цитотоксичность, антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность,

антителозависимый фагоцитоз), апоптоза и модуляции ферментативной активности CD38. Добавление даратумумаба к стандартным схемам лечения множественной миеломы позволило улучшить показатели ответа на терапию и значительно снизило риск прогрессирования заболевания [12-13]. В настоящее время проводятся исследования, посвященные использованию даратумумаба для лечения пациентов с плазмобластной лимфомой, рефрактерным или рецидивирующим Т-клеточным острым лимфобластным лейкозом и др. [14-15].

Важно подчеркнуть, что применение даратумумаба может приводить к быстрому истощению гамма-глобулинов и NK-клеток, что, в свою очередь, повышает риск развития инфекций [16-17]. Терапия анти-CD38 также может быть причиной нарушения реакции на вакцинацию против COVID-19. В проспективном исследовании гуморального и клеточного иммунного ответа на вакцину против SARS-CoV-2 Pfizer-BioNTech BNT162b2 у больных множественной миеломой без заболевания COVID-19 в анамнезе были выявлены более низкие титры антител класса IgG, но аналогичные титры антител класса IgA у лиц, получавших анти-CD38 терапию, по сравнению с теми, кто получал альтернативные методы лечения [18]. Результаты нашего исследования подтверждают негативную ассоциацию между применением даратумумаба и образованием IgG к SARS-CoV-2 у пациентов с ХЛПЗ.

Согласно опубликованным данным, уровень гамма-глобулинов и NK-клеток восстанавливается примерно через 6 месяцев после прекращения приема даратумумаба [19-20]. Эти наблюдения следует учитывать при определении сроков вакцинации больных ХЛПЗ.

Заключение. Факторами, ассоциированными со снижением антителообразования к вирусу SARS-CoV-2 у пациентов с ХЛПЗ, являются применение даратумумаба и возраст. При планировании сроков вакцинации больных ХЛПЗ, получавших терапию с использованием даратумумаба, необходимо учитывать негативное влияние препарата на уровень гамма-глобулинов и NK-клеток и период, необходимый для восстановления этих показателей после прекращения приема даратумумаба.

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: Все авторы

Предоставление материалов исследования: Все авторы

Анализ и интерпретация данных: Все авторы

Подготовка рукописи: Все авторы

Окончательное одобрение рукописи: Все авторы

ЛИТЕРАТУРА

1. Park U., Cho N.H. Protective and pathogenic role of humoral responses in COVID-19 // *Journal of Microbiology*. – 2022. – Vol. 60, № 3. – P. 268–275.
2. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // *N Engl J Med*. – 2020. – Vol. 382, № 18. – P. 1708–1720.
3. Jin D., He J., Wu W. et al. Outcomes of COVID-19 in multiple myeloma patients treated with daratumumab // *Cancer Science*. – 2024. – Vol. 115. – P. 237–246.
4. Hultcrantz M., Richter J., Rosenbaum C.A. et al. COVID-19 infections and clinical outcomes in patients with multiple myeloma in New York City: a cohort study from five academic centers // *Blood Cancer Discov*. – 2020. – Vol. 1, № 3. – P. 234–243.
5. Terpos E., Engelhardt M., Cook G. et al. Management of patients with multiple myeloma in the era of COVID-19 pandemic: a consensus paper from the European Myeloma Network (EMN) // *Leukemia*. – 2020. – Vol. 34, № 8. – P. 2000–2011.
6. Кочнева О.Л., Барях Е.А., Мисюрина Е.Н. и др. Хронический лимфолейкоз в сочетании с COVID-19: особенности течения и факторы неблагоприятного прогноза // *Онкогематология*. – 2023. – Т. 18, № 4. – С. 64–73.
7. Quast I., Tarlinton D. B cell memory: understanding COVID-19 // *Immunity*. – 2021. – Vol. 54, № 2. – P. 205–210.
8. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China // *New Engl J Med*. – 2020. – Vol. 382, № 18. – P. 1708–1720.
9. Khor S.S., Omae Y., Nishida N. et al. HLA-A11:01:01:01, HLA-C12:02:02:01-HLA-B52:01:02:02, Age and Sex Are Associated With Severity of Japanese COVID-19 With Respiratory Failure // *Front. Immunol*. – 2021. – Vol. 12. – Article 658570.
10. Кузьмич Е.В., Павлова И.Е., Глазанова Т.В. и др. Иммуногенетические маркеры тяжести течения COVID-19 у жителей Санкт-Петербурга // *Инфекция и иммунитет*. – 2024. – Т. 14, № 5. – С. 891–899.
11. Глазанова Т.В., Павлова И.Е., Беляева Е.В. и др. Особенности состояния иммунной системы у пациентов после перенесенной инфекции COVID-19 // *Вестник гематологии*. – 2023. – Т. XIX, № 2. – С. 18–25.
12. Sonneveld P., Chanan-Khan A., Weisel K. et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, and dexamethasone in previously treated multiple myeloma (CASTOR): a randomized, open-label, phase III Trial // *J Clin Oncol*. – 2023. – Vol. 41, № 8. – P. 1600–1609.
13. Dimopoulos M.A., Terpos E., Boccadoro M. et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial // *Lancet Oncol*. – 2021. – Vol. 22, № 6. – P. 801–812.
14. Noy A., Barta S.K., Kwon D. et al. Daratumumab with Dose-Adjusted EPOCH Is Feasible in Newly Diagnosed Plasmablastic Lymphoma: AIDS Malignancy Consortium 105 // *Blood*. – 2024. – Vol. 144, S1. – P. 870–871.
15. Prejzner W., Piekoś O., Beldzińska K. et al. The role of daratumumab in relapsed/refractory CD38 positive acute leukemias—case report on three cases with a literature review // *Front Oncol*. – 2023. – Vol. 13. – Article 1228481.
16. Vitkon R., Netanel D., Levi S. et al. Daratumumab in combination with proteasome inhibitors, rapidly decreases polyclonal immunoglobulins and increases infection risk among relapsed multiple myeloma patients: a single center retrospective study // *Ther Adv Hematol*. – 2021. – Vol. 12. – Article 20406207211035272.
17. Nahi H., Chrobok M., Gran C. et al. Infectious complications and NK cell depletion following daratumumab treatment of multiple myeloma // *PloS One*. – 2019. – Vol. 14, № 2. – Article: e0211927.
18. Henriquez S., Zerbit J., Bruel T. et al. Anti-CD38 therapy impairs SARS-CoV-2 vaccine response against alpha and delta variants in patients with multiple myeloma // *Blood*. – 2022. – Vol. 139, № 6. – P. 942–946.
19. Casneuf T., Xu X.S., Adams H.C. et al. Effects of daratumumab on natural killer cells and impact on clinical outcomes in relapsed or refractory multiple myeloma // *Blood Adv*. – 2017. – Vol. 1, № 23. – P. 2105–2114.
20. Silbermann R.W., Schmidt T.M., Bal S. et al. Humoral immune reconstitution following therapy with daratumumab, carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (Dara-KRd), autologous hematopoietic cell transplantation, and measurable residual disease-response-adapted treatment cessation // *EJHaem*. – 2023. – Vol. 4, № 3. – P. 775–778.

Гришина Г.В.¹, Касьянов А.Д.¹, Бессмельцев С.С.^{1,2}

¹ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург

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

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ КОНЦЕНТРАТА ТРОМБОЦИТОВ В УЧРЕЖДЕНИЯХ СЛУЖБЫ КРОВИ (ОБЗОР)

Резюме

Обзор посвящен данным, касающимся изучения метаболизма тромбоцитов при разных условиях хранения. Описаны возможности новых аспектов в биологии хранения тромбоцитов, которые позволяют установить взаимосвязи специфических метаболитов со способностью тромбоцитов к эффективной циркуляции после трансфузии. Исследователи предпринимают попытки установить корреляционные связи между изменениями содержания метаболитов

в тромбоцитах и их посттрансфузионной жизнеспособностью. Рациональный подход к переливанию концентрата тромбоцитов, с учетом степени активации тромбоцитов, приведет к улучшению клинической эффективности, определяемой приростом числа тромбоцитов после трансфузии, устойчивым гемостазом и снижением риска развития посттрансфузионных реакций у реципиентов.

Ключевые слова: тромбоциты, трансфузия тромбоцитов, микрочастицы

Grishina G.V.¹, Kasyanov A.D.¹, Bessmeltsev S.S.^{1,2}

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

²Federal 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

STORAGE CONDITIONS OF PLATELET CONCENTRATE IN BLOOD SERVICE INSTITUTIONS

Abstract

The review is devoted to data concerning the study of platelet metabolism under different storage conditions. The possibilities of new aspects in the biology of platelet storage are described, which allow establishing the relationship of specific metabolites with the ability of platelets to effectively circulate after transfusion. Researchers are attempting to establish correlations between changes in the content of metabolites in

platelets and their post-transfusion viability. A rational approach to transfusion of platelet concentrate, taking into account the degree of platelet activation, will lead to improved clinical efficacy determined by an increase in the number of platelets after transfusion, stable hemostasis and a reduced risk of post-transfusion reactions in recipients.

Key words: platelets, platelet transfusion, microparticles

Введение. В качестве альтернативы широкому применению консервированной крови в настоящее время в клинической трансфузиологии широко применяется компонентная гемотерапия. Дифференцированное использование различных компонентов крови, в зависимости от их дефицита при тех или иных заболеваниях, дает возможность не только повысить эффективность гемотерапии, но и более рационально использовать ресурсы донорской крови. К числу наиболее востребованных компонентов крови относится концентрат тромбоцитов (КТ). Переливание КТ является необходимой мерой коррекции тромбоцитопении, в первую очередь, в онкологической и гематологической практике [1]. Так возможность трансфузии донорских тромбоцитов во многом определяет успех пересадки костного мозга гематологическим больным, а также эффективность

лечения онкологических пациентов после применения агрессивных видов химио- и лучевой терапии, вызывающих угнетение процессов образования собственных тромбоцитов. Трансфузии КТ могут быть назначены не только в терапевтических целях, но и для профилактики интенсивных кровотечений у больных с тромбоцитопенией любой этиологии [2].

Несмотря на высокую клиническую потребность в КТ, адекватное обеспечение пациентов тромбоцитами представляет определенные сложности для службы крови и для врачей клинической практики. Это связано как с объективными свойствами самого компонента – коротким сроком хранения (до 5 суток), длительностью приготовления (до двух рабочих дней с учетом сроков апробации), так и с вероятностью быстрого развития у пациентов клинически значимой тромбоцитопении. Высокая себестоимость

лимитирует создание достаточного запаса КТ необходимых групп крови, а непредсказуемость развития тромбоцитопении создает трудности для расчета потребности каждого пациента в этом компоненте. В связи с этим определение возможностей улучшения процедур заготовки КТ, а также способов поддержания функциональной активности тромбоцитов, позволяющих увеличить срок их хранения, является одной из приоритетных задач современной трансфузиологии [3]. Создание адекватной среды для хранения выделенных тромбоцитов рассматривается как одна из возможностей повышения качества КТ и увеличения срока годности компонента.

Цель исследования. Выявить перспективный подход к условиям хранения тромбоцитного концентрата для повышения эффективности и безопасности трансфузий КТ.

Материалы и методы. Использованы ресурсы поисковых систем Pub Med и РИНЦ. Особое внимание уделено условиям хранения и активации тромбоцитов в КТ.

Результаты и обсуждение. Исследования, посвященные поиску сред для сохранения тромбоцитов, начались за рубежом в конце 80-х – начале 90-х годов прошлого века [4, 5]. Первоначально тромбоциты заготавливали с использованием 100% собственной плазмы крови донора [6, 7]. Однако переливаемая в составе тромбоцитов плазма может являться причиной гемолитических осложнений, аллергических и анафилактических реакций, острого поражения легких, быть источником гемотрансмиссивных инфекций [7, 8, 9]. В связи с этим были предприняты попытки снизить содержание плазмы в консервирующем растворе путем ее разведения. В числе первых добавочных растворов вместо плазмы крови был использован 0,9% изотонический раствор натрия хлорида [10]. Было установлено, что при замещении плазмы изотоническим 0,9% раствором натрия хлорида функциональная активность тромбоцитов сохранялась лишь в течение первых суток их хранения. Снижение жизнеспособности тромбоцитов в этих экспериментах объяснялось быстрым истощением энергетических ресурсов клеток, связанным с недостаточным содержанием в окружающей среде компонентов, необходимых для восполнения дефицита АТФ. В дальнейшем исследователями осуществлялся поиск оптимального соотношения плазмы и добавочного раствора в среде для хранения тромбоцитов, а также состава используемого раствора. По результатам экспериментальных исследований были предложены растворы для хранения тромбоцитов, представляющие собой смесь плазмы (20-50%) и добавочного (ресуспендирующего) раствора (50-80%).

Как показали исследования, использование добавочных растворов в сравнении с применением нативной плазмы позволяет получить значительные преимущества. Так уменьшение количества плазмы, переливаемой вместе с тромбоцитами, позволяет

сохранить плазму в качестве сырья для производства лечебных препаратов [11]. Наряду с этим, появляется возможность трансфузии не идентичных по группе крови тромбоцитов с более низким титром гемоагглютинации, что минимизирует частоту пост-трансфузионных реакций [7]. Снижение количества плазмы в КТ дает возможность его фотохимической обработки для инактивации бактерий и других патогенов с использованием современных методик [11, 12]. Кроме того, возможно улучшение условий хранения и сохранение функциональных свойств тромбоцитов [4, 5, 10, 13].

Важным аспектом использования добавочных растворов является возможность включения в состав компонентов, которые не присутствуют в плазме или в антикоагулянтах и имеют специфическое воздействие на тромбоциты. По мнению исследователей, уменьшение активации тромбоцитов и улучшение их метаболизма и функции путем включения ключевых компонентов в среду для хранения тромбоцитов – инструменты для оптимизации условий хранения тромбоцитов [4, 10].

В последние десятилетия проводятся активные исследования по изучению метаболизма тромбоцитов во время их хранения в различных растворах [1, 13, 14]. Ученые осуществляют поиски средств, способных целенаправленно поддерживать метаболизм и предотвращать активацию тромбоцитов. В состав экспериментальных растворов последнего поколения некоторые исследователи включают глюкозу, поскольку выяснено, что в средах, содержащих количества плазмы ниже 15-20%, количество присутствующей глюкозы становится слишком низким для поддержания метаболизма тромбоцитов при хранении в течение нескольких дней. Однако добавление глюкозы создает ряд проблем технологического характера, связанных с нестабильностью и карамелизацией глюкозы при стерилизации автоклавированием при физиологических значениях pH. Присутствие ацетата натрия в добавочном растворе существенно стабилизирует уровень pH [15]. Ацетат снижает продукцию лактата и повышает потребление тромбоцитами кислорода. Однако высокие концентрации ацетата ассоциируются с повышением активации тромбоцитов и снижением их жизнеспособности [16]. Фосфаты могут действовать на тромбоциты во время их хранения двумя путями – как буфер, предотвращающий падение значения pH, и как вещество, стимулирующее гликолиз и повышающее продукцию лактата.

Исследователи активно обсуждают роль добавляемых в растворы ионов калия и магния и изучают их влияние на тромбоцитарную активность в зависимости от концентраций этих ионов в среде [17, 18]. Присутствие в добавочном растворе ионов магния значительно ингибирует экспрессию Р-селектина, снижает присоединение фибриногена к активированным АДФ тромбоцитам и существенно уменьшает активацию тромбоцитов [18]. В литературе также

обсуждается целесообразность присутствия в растворах ионов кальция [7, 18, 19]. С одной стороны, ионы кальция, как известно, активируют агрегацию тромбоцитов во время их хранения, поэтому их присутствие нежелательно. С другой – добавка кальция, как было показано, улучшает метаболизм тромбоцитов и их клеточные характеристики, поскольку поддерживает проходимость ионов калия через мембрану тромбоцита.

Ряд исследователей обосновывает необходимость присутствия бикарбоната, поскольку этот компонент ингибирует падение pH, вызванное продукцией лактата [7]. При хранении тромбоцитов в условиях 2% плазмы в присутствии бикарбоната значение pH повышалось к 3 дню до 7,04, к 5 дню – до 7,39. Это повышение могло быть связано с увеличением содержания бикарбоната из-за прекращения продукции лактата к 3 дню, что показывает, по мнению авторов, важность присутствия бикарбоната в среде хранения тромбоцитов [7]. Раствор, содержащий бикарбонат и глюкозу, предупреждал развитие аллергических реакций без потери эффективности трансфузий детям с гематологическими и злокачественными заболеваниями [20].

В настоящее время КТ принято хранить в газонепроницаемых контейнерах при температуре от 20°C до 24°C с постоянным покачиванием в течение 5-7 дней. В некоторых странах назначен срок хранения тромбоцитов не более 5 дней для снижения риска бактериальной контаминации, которая способна вызвать сепсис после трансфузии. Очевидно, хранение тромбоцитов при температуре около 4°C в холодильнике потенциально может в значительной степени уменьшить бактериальный рост.

Известно, что тромбоциты, хранящиеся в холодильнике, сохраняют гемостатическую активность и успешно применялись ранее для лечения пациентов с активными кровотечениями. Однако низкие температуры значительно уменьшают выживаемость тромбоцитов при использовании *in vivo* [21-23]. После хранения в течение 24 часов при 4°C тромбоциты претерпевают обязательную потерю микротубул с повторным образованием цитоскелета, образуют сферическую форму, формируют псевдоподии, что приводит к снижению ответа на гипотонический шок. Продолжающееся хранение при 4°C ингибирует агрегационный ответ и активирует тромбоциты [24, 25].

Многие изменения, вызванные хранением тромбоцитов при 4°C, можно частично купировать прогреванием не позже, чем после 18 часов хранения. Более того, температурный цикл, состоящий из 12 часов хранения при 4°C и 30 минут при 37°C, позволяет вновь получить микротубулы и, частично, дискоидную форму тромбоцитов. Тромбоциты, хранившиеся при таких условиях в течение до 7 дней, сохраняли способность к агрегации и давали лучший ответ на гипотонический шок по сравнению с тромбоцитами,

хранившимися как при 4°C, так и при 20-24°C [26].

Следует учесть, что в банках крови практически невозможно мануальное перемещение тромбоцитов между инкубациями при 4°C и 37°C. Было проведено исследование тромбоцитов, хранившихся в инкубаторах, запрограммированных на циклы: 11 часов при 5°C, затем 1 час при 37°C. Одиннадцатичасовое исследование было выбрано для автоматизации циклических условий, которые позволили бы дополнительному таймеру для покачивания действовать циклически в фазе, чтобы цикл инкубации не нуждался в дальнейшем репрограммировании. Идентичные аликвоты тромбоцитов хранились при трех различных условиях: при 20-24°C с постоянным покачиванием, при 4°C без покачивания, с температурным циклом с временным покачиванием при нагревании [21]. В результате исследования оказалось, что тромбоциты, хранившиеся с использованием меняющегося температурного цикла, показали лучшие характеристики *in vitro*. Согревание тромбоцитов в течение часа после каждого холодного периода повышало гликолиз и потребление кислорода в сравнении с тромбоцитами, хранившимися при 4°C. Тромбоциты, хранившиеся при меняющемся температурном цикле, не полностью теряли дискоидную форму в течение 7 дней хранения и показали более низкие уровни маркеров апоптоза по сравнению с тромбоцитами, хранившимися при других условиях. Однако они не отличались от тромбоцитов, хранившихся как при 20-24°C, так и при 4°C, по степени жизнеспособности *in vivo* в эксперименте на животных. Необходимы клинические испытания для окончательного вывода о преимуществе тромбоцитов, хранившихся с использованием меняющегося температурного цикла.

Исследования *in vitro* показали, что тромбоциты, хранящиеся при комнатной температуре, функционально и метаболически превосходят тромбоциты, хранящиеся при 4°C [27, 28]. С другой стороны, ряд исследований доказывают, что хранившиеся при 4°C тромбоциты образуют более крепкий сгусток и снижают время кровотечения как у пациентов с тромбоцитопенией, так и у волонтеров, принимавших ацетилсалициловую кислоту [29]. По таким показателям, как число тромбоцитов, клеточная морфология, состояние мембраны, цитоплазматическая структура, скорость агрегации, гемостатическая функция, тромбоциты, хранящиеся при 4°C от 10 до 14 дней, были лучше, чем хранившиеся при 22°C в течение 5 дней [30].

Практика переливания тромбоцитов, хранившихся при 4°C, была отменена в 70-х годах прошлого века из-за снижения прироста тромбоцитов и их жизнеспособности по сравнению с тромбоцитами, хранившимися при комнатной температуре [31, 32]. В клиническом исследовании здоровых волонтеров сравнивались радиомеченые аутологичные полученные аферезом тромбоциты, хранившиеся в течение 7 дней при комнатной температуре и на холо-

де. Выяснилось, что тромбоциты, хранившиеся при комнатной температуре, были эффективнее в *in vivo* циркуляции, чем хранившиеся на холоде [33]. Однако имеются данные о том, что тромбоциты, хранившиеся при 4°C, циркулируют и снижают время кровотечения так же эффективно, как и тромбоциты, хранившиеся при комнатной температуре [34]. Проводятся исследования тромбоцитов разного срока хранения. Исследования более 4000 онкогематологических больных показали, что время до следующей необходимой трансфузии ТК укорачивается с повышением срока хранения введенных больному тромбоцитов [35]. С увеличением продолжительности хранения КТ возрастала частота воспалительных побочных реакций. Бактериальная контаминация КТ повышается к 6-му и 7-му дням хранения до 54% [36, 37].

Учитывая вышесказанное, многим ученым кажется предпочтительным холодное хранение КТ или его замораживание с диметилсульфоксидом, которое продлевает жизнь тромбоцитов на недели и месяцы [38, 38]. Чтобы быть клинически эффективными, тромбоциты должны функционировать и вернуться в циркуляцию после трансфузии. Возмещение *in vivo* и выживаемость – золотой стандарт в оценке тромбоцитов – не оценивает функцию тромбоцитов. Ни один из тестов *in vitro* не коррелирует с возмещением и выживаемостью тромбоцитов, хотя они и дают важную информацию о физиологии тромбоцитов и степени убывания их функций во время хранения [40, 41].

Появились исследования, посвященные изучению различий метаболизма тромбоцитов при разных условиях хранения [42, 43]. При проведении исследований по изучению метаболизма тромбоцитов ученые уделяют внимание поиску средств, способных целенаправленно поддерживать метаболизм и предотвращать активацию тромбоцитов.

В первые периоды пандемии в 2019 году имели место серьезные опасения по поводу нехватки компонентов крови [44, 45]. В США было получено несколько экстренных разрешений на продление срока годности КТ с использованием холодового хранения. В феврале 2020 года Техасский центр крови и тканей получил лицензию на производство и распространение тромбоцитов, хранящихся в холоде в течение 14 дней. Кроме того, в клинике Майо в Рочестере патоген-инактивированные тромбоциты после 5 дней хранения разрешили перевести в холодовой режим еще на 9 дней. В общей сложности 61 единица этих отложенных тромбоцитов, хранящихся в холодильнике, была перелита 40 пациентам. Большинству этих пациентов были сделаны операции на сердце. Результаты этих переливаний показали, что у реципиентов наблюдался адекватный гемостаз, сопоставимый с данными пациентов, получавших тромбоциты, хранящиеся в регламентированных условиях. Также не было задокументированных трансфузионных реакций, связанных с переливанием тромбоцитов, хранящихся в холодильнике [46]. Сохранность

функциональной способности тромбоцитов, общий объем трансфузий, количество посттрансфузионных реакций и осложнений, продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии и летальность были сопоставимы между пациентами, получавшими КТ, при использовании двух разных условий хранения [47].

В добавлении к вышесказанному отметим, что изучение микрочастиц может быть эффективным инструментом в процессе оценки качества КТ и ожидаемого эффекта его применения. Существенно расширяются диагностические возможности для оценки качества тромбоцитов на основании определения значимого маркера активации тромбоцитов – микрочастиц тромбоцитарного происхождения, циркулирующих микрочастиц (при использовании антител против антигенов CD41/61 или CD42b). Микрочастицы благодаря своему строению и биохимическому составу могут участвовать в передаче разнообразных активирующих стимулов при развитии иммунного ответа, воспалительных реакций и тромботических состояний [48-50]. Микрочастицы, образовавшиеся в результате хранения, связаны с повышенной агрегацией тромбоцитов и модуляцией иммунной системы. Обращает на себя внимание участие тромбоцитарных микрочастиц в иммунологических реакциях с опосредованной продукцией провоспалительных цитокинов и липидных медиаторов. Более того, повышенное содержание тромбоцитарных микрочастиц в КТ свидетельствует о менее продолжительной жизни и циркуляции донорских тромбоцитов в кровяном русле реципиента. В большинстве случаев увеличение микрочастиц является следствием и маркером внутрисосудистой активации тромбоцитов. Однако немаловажным фактором является их возможная роль в развитии трансфузиологических осложнений за счет потенциального провоспалительного эффекта в присутствии иммуноглобулина и компонентов комплемента.

Большой интерес вызывает изучение количества микрочастиц в КТ в связи с клинической эффективностью тромбоконцентрата. Перспективным для оценки качества лейкоредуцированного КТ является определение в нем концентрации микрочастиц. Однако трансфузии КТ, содержащих большое количество микрочастиц, могут быть клинически неэффективны [51]. Для профилактических переливаний онкогематологическим пациентам, важна длительность циркуляции тромбоцитов в кровотоке для снижения количества трансфузий и, соответственно, снижения аллоиммунизации и посттрансфузионных осложнений. Этим целям, на данный момент, больше соответствует КТ в добавочном растворе лейкоредуцированный, патоген-инактивированный, хранящийся при регламентированной нормативными документами температуре (22±2°C) при непрерывном помешивании, содержащий, вероятно, меньшее количество микрочастиц.

Заключение. Успех заместительной терапии во многом определяется функциональным состоянием переливаемых тромбоцитов. Качество тромбоцитов зависит от способа их приготовления и условий хранения, включая среду хранения, продолжительность хранения, тип контейнера. Поиску оптимизированного состава среды хранения, способной поддерживать функциональное состояние тромбоцитов в условиях их длительного хранения, посвящены многие отечественные и зарубежные исследования. Используемые в настоящее время в мировой практике среды хранения содержат 30-40% донорской плазмы и 60-70% добавочного (ресуспендирующего) раствора. Как показывает анализ литературы, одно из направлений улучшения качества среды хранения включает попытки исследователей максимально снизить содержание плазмы (вплоть до 8-2%), что повышает безопасность использования КТ для реципиента. Однако хранение тромбоцитов в таких условиях значительно сокращает сроки жизни клеток, что связано с низким содержанием в среде хранения КТ метаболитов, необходимых для поддержания жизнедеятельности тромбоцитов.

Одним из факторов, определяющих качество тромбоцитов, является температурный режим хранения клеток. Наиболее эффективным считается хранение КТ при температуре +20-24°C с постоянным покачиванием. Разрешенный срок хранения КТ в таких растворах составляет от 5 до 7 дней. Однако при указанной температуре возникает риск бактериальной контаминации компонента крови. Для подавления бактериального роста исследователи изучали возможность хранения КТ в холодильнике при температуре +4°C. Показано, что низкие температуры ингибируют агрегационные свойства тромбоцитов и снижают их выживаемость. Для предотвращения этих процессов разработаны методы хранения КТ с использованием попеременно меняющегося температурного цикла (инкубация при температуре +4°C и +37°C). При испытании метода в условиях *in vitro* получены обнадеживающие результаты. Однако для окончательного вывода необходимо подтверждение

этих данных в клинических условиях.

Известно, что физиологический срок жизни тромбоцитов не превышает 7-10 дней. Исходя из этого, долгосрочное хранение этого гемокомпонента может осуществляться лишь в условиях замораживания. По результатам исследования эффективности криоконсервирования КТ установлено, что после замораживания клеток при температуре как -30°C, так и -80°C сохраняется не менее 83% функционально активных клеток. Внедрение этого метода в широкую практику также, возможно, позволит решить многие организационные трудности обеспечения растущих потребностей клиницистов в лечебных дозах тромбоцитов.

Для проведения рутинного скрининга концентратов тромбоцитов требуется быстрый и простой неинвазивный тест, который оценивает характеристики тромбоцитов, имеющие значение для всех аспектов качества тромбоцитов. При переливании крови больным с онкологическими заболеваниями или перенесшими внутреннее кровотечение, активные тромбоциты представляют опасность, и поэтому требуются концентраты с минимальным содержанием микрочастиц. Измеряя состав концентрата тромбоцитов, содержание микрочастиц можно определить характеристики компонента при хранении, устойчивость к дополнительным нагрузкам и обосновать его оптимальное использование.

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. Даваасамбуу Б., Грицаев С.В., Глазанова Т.В. и др. Эффективность трансфузий тромбоцитоконцентрата при острых миелоидных лейкозах в период проведения стандартной индукционной химиотерапии // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2014. – Т. 7, № 2. – С. 213-219.
2. Четкин А.В., Тхоржевская З.С., Алексеева Н.Н. Новое об использовании факторов свертывания и тромбоцитов (информация о Европейском Симпозиуме «Оптимальное использование факторов свертывания и тромбоцитов») // Трансфузиология. – 2016. – № 4. – С. 93-101.
3. Четкин А.В., Макеев А.Б., Киселева Е.А. и др. Обеспечение безопасности и качества тромбоцитов для трансфузий онкогематологическим больным // Гематол и трансфузиол. – 2016. – № 1, прил. 1. – С. 80.
4. Gulliksson H. Platelet storage media // Vox Sang. – 2014. – Vol. 107, No 2. – P. 205-212.
5. Murphy S. The efficacy of synthetic media in the storage of human platelets for transfusion // Transfus. Med. Rev. – 1999. – Vol. 13. – P. 153-163.
6. Карпова О.В., Ройтман Е.В., Колесникова И.М. и др. Метаболические изменения при хранении тромбоцитных концентратов, заготовленных разными методами // Трансфузиология. – 2014. – Т. 15, № 3. – С. 22-30.
7. Oikawa S., Minegishi M., Endo K. et al. In vitro analysis of volume-reduced washed platelet concentrates stored in

- bicarbonated Ringer's solution containing less than 5% residual plasma // *Vox Sang.* – 2016. – Vol. 111, No 1. – P. 16-22.
8. Tobian A.A., Savage W.J., Tisch D.L. Prevention of allergic transfusion reactions to platelets and red blood cells through plasma reduction // *Transfusion.* – 2011. – Vol. 51, No 8. – P. 1676-1683.
 9. Dumont L.J., Cancelas J.A., Graminske S. et al. In vitro and in vivo quality of leukoreduced apheresis platelets stored in a new platelet additive solution // *Transfusion.* – 2013. – Vol. 53, No 5. – P. 972-980.
 10. Leitner G.C., List J., Horvath M. Additive solutions differentially affect metabolism and functional parameters of platelet concentrates // *Vox Sang.* – 2016. – Vol. 110, No 1. – P. 20-26.
 11. Cazenave J.P., Isola H., Waller C. et al. Use of additive solution and pathogen inactivation treatment of platelet components in a regional blood center: impact on patient outcomes and component utilization during a 3-year period // *Transfusion.* – 2011. – Vol. 51, No 3. – P. 622-629.
 12. Devine D.V., Serrano R. The platelet storage lesion // *Clin Lab. Med.* – 2010. – Vol. 30. – P. 475-487.
 13. Nogava M., Naito Y., Chatani M. Parallel comparison of apheresis-collected platelet concentrates stored in four different additive solutions // *Vox Sang.* – 2013. – Vol. 105, No 4. – P. 305-312.
 14. Dekkers D.W.C., de Cuyper I.M., van der Meer P.F. Influence of pH on stored human platelets // *Transfusion.* – 2007. – Vol. 47, No 10. – P. 1889-1895.
 15. Hornsey V.S., McColl K., Drummond O. Extend storage of platelets in SSP platelet additive solution // *Vox. Sang.* – 2006. – Vol. 91, No 1. – P. 41-46.
 16. Saunders C., Rowe G., Wilkins K. Impact of glucose and acetate on the characteristics of the platelet storage lesion in platelets suspended in additive solutions with minimal plasma // *Vox Sang.* – 2013. – Vol. 105, No 1. – P. 1-10.
 17. Gulliksson H. Defining of optimal storage conditions for the long-term storage of platelets // *Transfus. Med. Rev.* – 2003. – Vol. 17. – P. 209-215.
 18. Sheu J.R., Hsiao G., Shen M.Y. et al. Mechanisms involved in the antiplatelet activity of magnesium in human platelets // *Br. J. Haematol.* – 2002. – Vol. 119, No 4. – P. 1033-1041.
 19. Wagner J.W., Myrup A., Skripchenko A. Calcium is a key component for maintaining the in vitro properties of platelets suspended in the bicarbonate-containing additive solutions M-sol with low plasma levels // *Transfusion.* – 2010. – Vol. 50, No 5. – P. 1028-1035.
 20. Kobayashi J., Yanagisawa R., Ono T. et al. Administration of platelet concentrates suspended in bicarbonated Ringer's solution in children who had platelet transfusion reactions // *Vox Sang.* – 2018. – Vol. 113, No 2. – P. 128-135.
 21. Skripchenko A., Gelderman M.P., Awatefe H. et al. Automated cold temperature cycling improves in vitro platelet properties and in vivo recovery in a mouse compared to continuous cold storage // *Transfusion.* – 2016. – Vol. 56, No 1. – P. 24-32.
 22. Choi J.W., Pai S.H. Influence of storage temperature on the responsiveness of human platelet to agonists // *Ann. Clin. Lab. Sci.* – 2003. – Vol. 33. – P. 79-85.
 23. Currie L.M., Harper J.R., Allan H. et al. Inhibition of cytokine accumulation and bacteria growth during storage of platelet concentrates at 4 degrees with retention of in vitro functional activity // *Transfusion.* – 1997. – Vol. 37, No 1. – P. 18-24.
 24. Hornsey V.S., Drummond O., McMillan L. et al. Cold storage of pooled buffy-coat-derived, leukoreduced platelets in plasma // *Vox Sang.* – 2008. – Vol. 95, No 1. – P. 26-32.
 25. Skripchenko A., Thompson-Montgomery D., Awatefe H. et al. Addition of sialidase or p38 MARK inhibitors does not ameliorate decrements in platelet in vitro storage properties caused by 4°C storage // *Vox Sang.* – 2014. – Vol. 107, No 4. – P. 360-367.
 26. Xu F., Gelderman M.P., Farrell J. et al. Temperature cycling improves in vivo recovery of cold-stored human platelets in a mouse model of transfusion // *Transfusion.* – 2013. – Vol. 53, No 6. – P. 1178-1186.
 27. Reddoch K.M., Pidcoke H.F., Montgomery R.K. et al. Haemostatic function of apheresis platelets stored at 4°C and 22°C // *Shock.* – 2014. – Vol. 41, Suppl. 1. – P. 54-61.
 28. Pidcoke H.F., Cap A.P. Refrigerated platelets for the treatment of acute bleeding: a review of the literature and reexamination of current standards: reply // *Shock.* – 2015. – Vol. 43, No 2. – P. 298-299.
 29. Bynum J.A., Meledeo M.A., Getz T.M. et al. Bioenergetic profiling of platelet mitochondria during storage: 4°C storage extends platelet mitochondrial function and viability // *Transfusion.* – 2016. – Vol. 56, Suppl. S1. – P. S76-S84.
 30. Yang J., Yin W., Zhang Y. et al. Evaluation of the advantages of platelet concentrates stored at 4°C versus 22°C // *Transfusion.* – 2018. – Vol. 58, No 3. – P. 736-747.
 31. Valery C.R. Circulation and hemostatic effectiveness of platelets stored at 4°C or 22°C: studies in aspirin-treated normal volunteers // *Transfusion.* – 1976. – Vol. 16, No 1. – P. 20-23.
 32. Lee D.H., Blajchman M.A. Novel treatment modality: new platelet preparation and substitutes // *Br. J. Haematol.* – 2001. – Vol. 114, No 3. – P. 496-505.
 33. Vostal J.G., Gelderman M.P., Skripchenko A. et al. Temperature cycling during platelet cold storage improves in vivo recovery and survival in healthy volunteers // *Transfusion.* – 2018. – Vol. 58, No 1. – P. 25-33.
 34. Hoffmeister K.M., Josefsson E.C., Isaac N.A. et al. Glycosylation restores survival of chilled blood platelets // *Science.* – 2003. – Vol. 301. – P. 1531-1534.
 35. Caram-Deeler C., van der Bom J.G., Putter H. et al. Age of platelet concentrates and time to the next transfusion // *Transfusion.* – 2018. – Vol. 58, No 1. – P. 121-131.
 36. Losos M., Biller E., Li J. et al. Prolonged platelet storage associated with increased frequency of transfusion – related adverse events // *Vox Sang.* – 2018 – Vol. 113, No 2. – P. 170-176.
 37. Harm S.K., Szczepliorowski Z.M., Dunbar N.M. Routine use of day 6 and day 7 platelets with rapid testing: two hospitals assess impact 1 year after implementation // *Transfusion.* – 2018. – Vol. 58, No 4. – P. 938-942.

38. Waters L., Cameron M., Padula M.P. et al. Refrigeration, cryopreservation and pathogen inactivation: an updated perspective on platelet storage conditions // *Vox Sang.* – 2018 – Vol. 113, No 4. – P. 317-328.
39. Johnson L., Tan S., Jenkins E. et al. Characterization of biologic response modifiers in the supernatant of conventional, refrigerated and cryopreserved platelets // *Transfusion.* – 2018. – Vol. 58, No 4. – P. 927-937.
40. Rinder H.M., Snyder E.L., Tracey J.B. et al. Reversibility of severe metabolic stress in stored platelets after in vitro plasma rescue or in vivo transfusion: restoration of secretory function and maintenance of platelet survival // *Transfusion.* – 2003. – Vol. 43, No 9. – P. 1230-1237.
41. Slichter S.J., Bolgano D., Jones M.K. et al. Viability and function of 8-day-stored apheresis platelets // *Transfusion.* – 2006. – Vol. 46, No 10. – P. 1763-1769.
42. Paglia G., Sigurjonsson O.E., Rolfsson O. et al. Metabolic analysis of platelets during storage: a comparison between apheresis- and buffy coat-derived platelet concentrates // *Transfusion.* – 2015. – Vol. 55, No 2. – P. 301-313.
43. Paglia G., Sigurjonsson O.E., Rolfsson O. et al. Comprehensive metabolomic study of platelets reveals the expression of discrete metabolic phenotypes during storage // *Transfusion.* – 2014. – Vol. 54, No 11. – P. 2911-2933.
44. Shander A., Goobie S.M., Warner M.A. et al. Essential Role of Patient Blood Management in a Pandemic: A Call for Action // *Anesthesia Analg.* 2020, Vol. 131, No 1, pp.74–85.
45. Ngo A., Masel D., Cahill C. et al. Blood Banking and Transfusion Medicine Challenges During the COVID-19 Pandemic // *Clin. Lab. Med.* – 2020. – Vol. 40, No 4. – P. 587–601.
46. Warner M.A., Kurian E.B., Hammel S.A. et al. Transition from room temperature to cold-stored platelets for the preservation of blood inventories during the COVID-19 pandemic // *Transfusion.* – 2020. – Vol. 61, No 1. – P. 72–77.
47. Strandenes G., Sivertsen J., Bjerkvig C.K. et al. A Pilot Trial of Platelets Stored Cold versus at Room Temperature for Complex Cardiothoracic Surgery // *Anesthesiology.* – 2020. – Vol. 133, No 6. – P.1173–1183.
48. Noursri E. Effects of cell-derived microparticles on immune cells and potential implications in clinical medicine // *Lab Med.* – 2020. – No 20. – P. 1–14. (<https://academic.oup.com/labmed/article/52/2/122/5894906?login=false>)
49. Гришина Г.В., Касьянов А.Д., Ласточкина Д.В. и др. Микрочастицы как критерии качества концентрата тромбоцитов // *Медицина экстремальных ситуаций.* – 2024. – Т. 26, № 4. – С.132-140. <https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-4-132-140>.
50. Ying Ng. M., Tung J. P., Fraser J. F. Platelet storage lesions: what more do we know now? // *Transfus. Med. Rev.* – 2018. – Vol. 17. – P. 63–89.
51. Серебряная Н.Б., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Якуцени П.П. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Часть 2. Тромбоциты как участники иммунных реакций // *Медицинская иммунология.* – 2019. – Т.21, №1. – С. 9-20. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-1-9-20>

Мерабишвили В.М.¹, Кулева С.А.^{1,2}, Беляев А.М.¹, Хабарова Р.И.^{1,2}, Филатова Л.В.¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

СОСТОЯНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В РОССИИ: ЛИМФОМЫ. БОЛЕЗНЬ ХОДЖКИНА (С81). ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ (ЛЕКЦИЯ) ЧАСТЬ 2

Резюме. Болезнь Ходжкина (С81) или лимфома Ходжкина (ЛХ) относится к локализациям с высоким уровнем выживаемости или с низким уровнем летальности. Расчеты выживаемости больных осуществляются, как правило, на госпитальном уровне. Впервые расчет однолетней и пятилетней выживаемости больных ЛХ (С81) проведен нами после организации в России, в Санкт-Петербурге первого популяционного ракового регистра (ПРР) в 1993 году, а данные по ЛХ (С81) обобщены в 2006 году.

Целью исследования является анализ данных накоплений в ПРР СЗФО РФ за длительный период времени сведений о больных ЛХ (С81) отдельно для мужского и женского населения по каждой возрастной группе с расчетами однолетней и пятилетней наблюдаемой и относительной выживаемости больных. Оценить эффективность проводимых противоопухолевых мероприятий для жителей городской и сельской местности.

Материалы и методы. Материалом исследования явилась база данных (БД) ПРР СЗФО РФ боль-

ных ЛХ (С81) объемом 6340 наблюдений за период с 2000 по 2019 гг. Для расчета показателей выживаемости использована модифицированная программа Eurocare.

Результаты. Проведенное исследование позволило подтвердить низкий уровень (около 14,9%) одногодичной летальности больных ЛХ (С81) и высокий уровень однолетней выживаемости – 85,1%. Четко прослеживается отрицательная связь выживаемости с увеличением возраста больных (до 30-летнего возрастного периода эта величина составляет около 95-100%), в старческих группах до 55% у мужчин и до 64% у женщин. Выявлены дефекты в установлении стадии заболевания. Установлена положительная динамика детальной структуры ЛХ (С81).

Ключевые слова. Лимфома Ходжкина, популяционный раковый регистр, однолетняя и пятилетняя выживаемость, возрастные особенности, место жительства больного.

Merabishvili V.M.¹, Kylyova S.A.^{1,2}, Belyaev A. M.¹, Khabarova R.I.^{1,2}, Filatova L.V.¹

¹Petrov NMRC of Oncology named after of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg

STATE OF CANCER CARE IN RUSSIA: LYMPHOMAS. HODGKIN'S DISEASE (C81). PATIENT SURVIVAL (LECTURE) PART 2

Abstract. Hodgkin's disease (C81) or Hodgkin's lymphoma (HL) is a site with a high survival rate or low mortality rate. Calculations of patient survival are usually carried out at the hospital level. For the first time, we calculated the one-year and five-year survival rates of patients with HL (C81) after the organization of the first population-based cancer registry (PCR) in Russia, St. Petersburg in 1993. Data on HL (C81) were summarized in 2006.

Aim. The purpose of the study is to analyze the accumulated PCR data of the North-Western Federal District of the Russian Federation (NWFD RF) for a long period of time in patients with HL (C81) separately for the male and female population for each age with calculations of one-year and five-year observed and relative survival of patients and to evaluate the effectiveness of ongoing anti-cancer measures for residents of urban and rural areas.

Materials and Methods. The material was the database (DB) of the PCR NWFD RF patients with HL (C81) including 6340 reports for the period from 2000 to 2019. Survival rates were calculated using a modified Eurocare program.

Results. The study made it possible to confirm a low level (about 14,9%) of one-year mortality in patients with HL (C81) and a high one-year survival rate of 85.1%. A negative relationship between survival and increasing age of patients is clearly visible (up to the age of 30, this value is about 95-100%), in older groups up to 55% in men and up to 64% in women. Defects in establishing the stage of the disease have been identified. Positive dynamics of the detailed structure of HL (C81) has been established.

Keywords. Hodgkin's lymphoma, population-based cancer registry, one-year and five-year survival rates, age characteristics, the patient's place of residence.

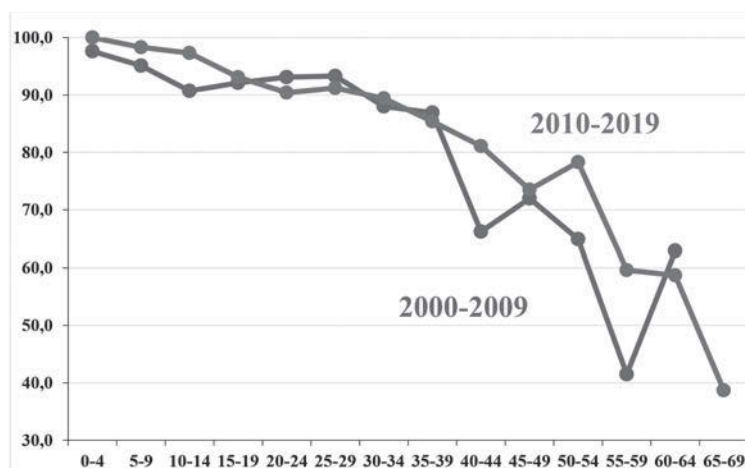


Рисунок 1. Сравнительные данные однолетней выживаемости мужчин, больных лимфомой Ходжкина (С81) по возрастным группам с СЗФО РФ (БД ПРР СЗФО РФ)

Расчет выживаемости больных злокачественными новообразованиями (ЗНО), исчисленной на основе БД ПРР является главным критерием оценки эффективности проведения противораковых мероприятий.

Надежность оценки работы онкологической службы существенно повышается, если эти расчеты ведутся на уровне федерального округа. Методологии расчета показателей выживаемости посвящено большое число исследований [1-21].

Такую работу возможно проводить только на основе популяционного ракового регистра. БД ПРР СЗФО РФ обслуживает около 14 млн. населения (более, чем население Белоруссии, Латвии и Эстонии вместе взятых) и в настоящее время включает более 1,5 млн. учтенных больных, в том числе 6340 больных ЛХ.

Изучение закономерностей выживаемости больных ЛХ (С81) на популяционном уровне по международным стандартам в России проводится впервые. Для этого использована модифицированная нами программа Eurocare [5-7]. Сравнение наших данных с международными возможно с использованием серии работ, выполненных по программам Eurocare [5, 22].

На рисунках 1 и 2 представлены сравнительные данные пятилетней наблюдаемой выживаемости за два периода наблюдения: 2000-2009 и 2010-2019 годы. В молодых возрастных группах у мужчин до 30 лет и женщин до 35 лет однолетняя выживаемость последние 20 лет достигает 95-100%, с более высокими показателями для девочек, затем уровень однолетней выживаемости существенно снижается, у мужчин до 37%, у женщин до 57%. По большинству возрастных групп выживаемость больных ЛХ (С81) возросла. Здесь необходимо обратить внимание на неверно пропагандируемое среди населения мнение о том, что рак злее среди молодых.

На рисунке 3 представлена динамика выживаемости больных ЛХ (С81) в СЗФО РФ за три периода наблюдения, сгруппированных для надежности показателей по пятилетним временным периодам: за 2002-2004, 2005-2009 и 2010-2014 годы и добавлен четвертый период 2015-2019. За весь период наблюдения однолетняя выживаемость возросла с 83,1 до 87,9% или на 5,8%, пятилетняя за три периода с 66,2 до 74,7% или на 12,8%. Относительная выживаемость была: одно-

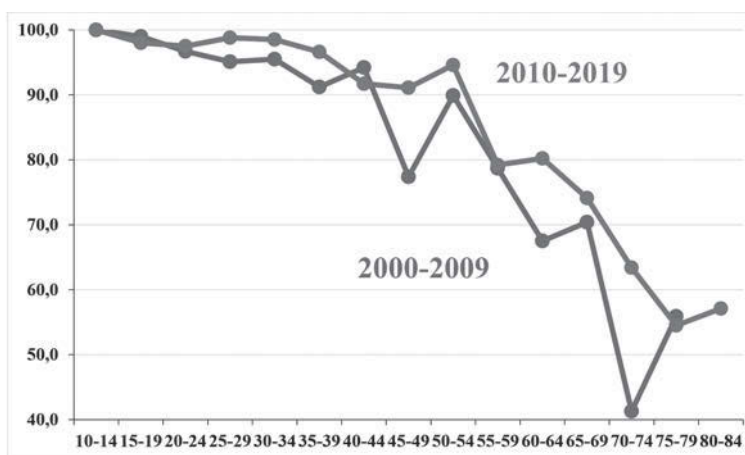
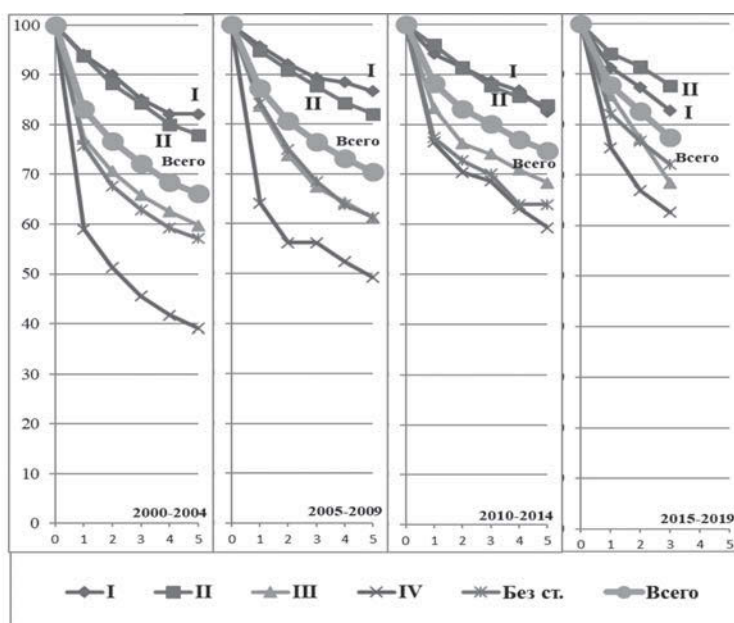


Рисунок 2. Сравнительные данные однолетней выживаемости женщин, больных лимфомой Ходжкина (С81) по возрастным группам с СЗФО РФ (БД ПРР СЗФО РФ)

летняя на 1-2% выше, пятилетняя – на 5-7%. Необходимо обратить внимание на дефекты диагностики. Относительно установления стадии заболевания вы-

живаемость больных ЛХ (С81) с первой стадией оказалась хуже, чем у больных со второй (третий период наблюдения) и их удельный вес существенно завышен.



Период		Стадии					Всего
		I	II	III	IV	Без ст.	
2000-2004	Кол-во	102	598	364	156	234	1454
	%	7,0	41,2	25,0	10,7	16,1	
	1	94,1	93,8	77,2	59,0	75,8	83,1
	2	90,1	88,2	70,6	51,3	67,7	76,7
	3	85,1	84,3	65,8	45,5	62,9	72,2
	4	82,1	80,0	62,5	41,7	59,2	68,4
2005-2009	Кол-во	121	664	371	162	282	1600
	%	7,6	41,5	23,2	10,1	17,6	
	1	95,7	94,7	83,6	64,2	84,3	87,2
	2	92,1	90,9	73,8	56,2	75,0	80,6
	3	89,3	87,7	67,4	56,2	68,5	76,5
	4	88,4	84,3	64,3	52,4	63,8	73,1
2010-2014	Кол-во	124	681	363	199	164	1531
	%	8,1	44,5	23,7	13,0	10,7	
	1	94,1	95,9	83,3	76,5	77,4	88,2
	2	91,4	91,5	76,2	70,4	72,7	83,1
	3	88,7	87,7	74,1	68,7	70,0	80,1
	4	86,8	85,6	70,9	63,2	64,0	77,0
2015-2019	Кол-во	137	719	352	260	144	1612
	%	8,5	44,7	21,8	16,1	8,9	
	1	91,3	94,1	85,8	75,4	82,1	87,9
	2	87,4	91,5	77,1	66,9	76,7	82,6
	3	82,8	87,7	68,4	62,6	72,1	77,4

Рисунок 3 с таблицей. Динамика однолетней и пятилетней выживаемости больных ЛХ (С81) в СЗФО РФ с учетом стадии заболевания. Оба пола. БД ПРР СЗФО РФ

ГЕМАТОЛОГИЯ: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА

В таблице 1 представлена динамика однолетней наблюдаемой выживаемости с посмертно учтенными больными ЛХ (С81) в СЗФО РФ. Всего отобрано 7071 наблюдение. За пять периодов наблюдения однолетняя заболеваемость возросла с 83,1 до 85,1% или на 2,4%.

Пятилетняя наблюдаемая выживаемость воз-

росла на оба пола с 66,2 до 74,7% или на 9,2% среди мужского населения с 59,1 до 95,5% или на 17,6%, среди женского населения, имевшего более высокие исходные уровни с 73 до 79,5% или на 8,9%.

Относительная выживаемость была: однолетняя на 1-2% выше, пятилетняя – на 5-6%.

Таблица 1

**Наблюдаемая выживаемость
больных СЗФО РФ лимфомой Ходжкина (С81). БД ПРР СЗФО РФ**

Оба пола						
Год установления диагноза		2000-2004	2005-2009	2010-2014	2015-2019	2020-2022
Абсолютное число заболевших		1454	1600	1531	1612	874
Период наблюдения	1	83,1	87,2	88,2	87,9	85,1
	2	76,7	80,6	83,1	82,6	
	3	72,2	76,5	80,1	77,4	
	4	68,4	73,1	77,0		
	5	66,2	70,5	74,7		
Мужчины						
Год установления диагноза		2000-2004	2005-2009	2010-2014	2015-2019	2020-2022
Абсолютное число заболевших		704	751	728	780	433
Период наблюдения	1	79,9	85,3	85,8	86,2	82,5
	2	71,8	77,5	80,1	80,5	
	3	67,0	72,2	77,2	73,5	
	4	61,9	68,0	72,6		
	5	59,1	64,9	69,5		
Женщины						
Год установления диагноза		2000-2004	2005-2009	2010-2014	2015-2019	2020-2022
Абсолютное число заболевших		750	849	803	832	441
Период наблюдения	1	86,1	88,9	90,4	89,6	87,6
	2	81,4	83,5	85,8	84,7	
	3	77,2	80,4	82,8	81,3	
	4	74,5	77,7	81,0		
	5	73,0	75,5	79,5		

В таблице 2 впервые в России представлена структура ЛХ (С81) с учетом четвертого знака МКБ-10 и однолетняя выживаемость больных. Основную долю учтенных больных ЛХ (С81) составили локализации С81.1 и С81.2 – нодулярный склероз и смешанно-клеточный вариант с уровнем однолетней выживаемости соответственно до 93,5 и 83,9%. Важно отметить уменьшение доли больных, отнесенной к рубрике С81.9 – Болезнь Ходжкина неуточнённая с 35,3 до 19,3%.

Особое внимание нами было обращено на динамику наблюдаемой пятилетней выживаемости больных ЛХ (С81) с СЗФО РФ с учетом места жительства пациентов. Для исследования было отобрано из БД

ПРР СЗФО РФ 2295 случаев заболеваний среди мужского населения и 2419 случаев заболеваний среди женского. Сельских жителей оказалось значительно меньше: мужчин 377, женщин 322 и на пределе возможности исчислять пятилетнюю выживаемость. В двух временных когортах везде выявлена положительная динамика. Однолетняя выживаемость мужчин, проживающих в городской местности, была на 11,1% выше, у женщин однолетняя выживаемость оказалась выше в сельской местности, что может быть связано со сложностью получения вовремя врачебных свидетельств о смерти сельских жителей, умерших в городских стационарах.

Таблица 2

Динамика детальной структуры и однолетней выживаемости больных ЛХ (С81) в СЗФО РФ (БД ПРР СЗФО РФ)

Нозология	Код по МКБ-10	2000-2009					2010-2019				2015-2019		
		Абсолютное число	%	Выживаемость			Абсолютное число	%	Выживаемость		Абсолютное число	%	Выживаемость
				1-летняя	5-летняя	10-летняя			1-летняя	5-летняя			
Болезнь Ходжкина	С81	3054	100	85,2	68,5	60,5	3143	100	88,1	73,1	874	100	85,1
Лимфоидное преобладание	С81.0	183	6,0	80,1	60,0	50,0	238	7,6	83,0	63,8	73	8,4	83,5
Нодулярный склероз	С81.1	950	31,1	95,5	82,9	76,0	1525	48,5	94,1	82,0	489	55,9	91,8
Смешано-клеточный вариант	С81.2	699	22,9	85,9	67,8	57,4	482	15,3	87,1	68,3	116	13,3	86,3
Лимфоидное истощение	С81.3	116	3,8	70,6	50,5	45,0	80	2,5	78,9	60,9	13	1,5	
Другие формы болезни Ходжкина	С81.7	27	0,9				27	0,9			14	1,6	
Болезнь Ходжкина неуточненная	С81.9	1079	35,3	77,8	59,3	52,2	791	25,2	79,9	62,8	169	19,3	71,2

Опыт лечения ЛХ в НИИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова

Одним из методов повышения клинической эффективности лечебных программ, используемых при ЛХ, стало выделение форм, не требующих эскалированных терапевтических режимов, чаще всего благоприятных или локализованных стадий. Выделение этих форм патологий стало возможным при стратификации больных с помощью прогностически неблагоприятных факторов, используя которые можно частично объяснить различия в течении и исходах болезни. Применяя однофакторные и многофакторные методы математического анализа, позволительно создавать прогностические модели и объективный прогностический индекс, основанный на силе взаимовлияния этих факторов. Роль прогностического индекса очень велика при риск-адаптированном подходе к лечению различных злокачественных образований у детей и взрослых, при котором клиническая и социальная эффективность (удовлетворенность и снижение уровня инвалидизации) заметно высоки [24].

Учет прогностических факторов и прогностические индексы помогают оптимизировать лечебную программу таким образом, чтобы пациенты различных групп риска имели приблизительно одинаковые результаты лечения. Но до сих пор не существует образцовой математической модели, которая позволила бы идентифицировать пациентов с высоким риском резистентности к имеющимся видам лечения. В связи с несовершенством моделей некоторые клинические рандомизированные исследования по-

терпели крах именно из-за неправильной стратификации пациентов на лечебные группы и проведения неадекватных объемов терапии. В настоящее время больных с неблагоприятным прогнозом можно определить лишь апостериорно, когда риск резистентности материализован либо в прогрессировании заболевания на фоне специфического лечения, либо в отсутствии полной ремиссии после завершения терапевтической программы. Перспективным направлением является методика «response-adapted therapy», при которой в обязательный диагностический минимум вводится оценка раннего ответа на лечение (после 2 цикла полихимиотерапии) с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), позволяя вовремя скорректировать лечебную программу.

Таким образом, в ожидании открытия идеальной прогностической модели или высокоэффективной комбинации прогностических факторов, или даже излечивающего 100% больных режима лекарственной терапии (в этом случае любое прогностическое исследование становится бесполезным) нам предлагается лишь усовершенствовать существующие детерминанты.

Детям и подросткам 10-17 лет проводилась терапия по педиатрическим протоколам: по программе DAL-HD ([D]eutsche [A]rbeitsgemeinschaft fur [L]eukaemieforschung und Behandlung im Kindesalter – Немецкая рабочая группа по изучению и лечению лейкозий у детей) – версии 87 и 90, по протоколу СПбЛХ ([С]анкт-[П]етербургская группа по изучению лечения [Л]имфомы [Х]оджкина у детей). Оба

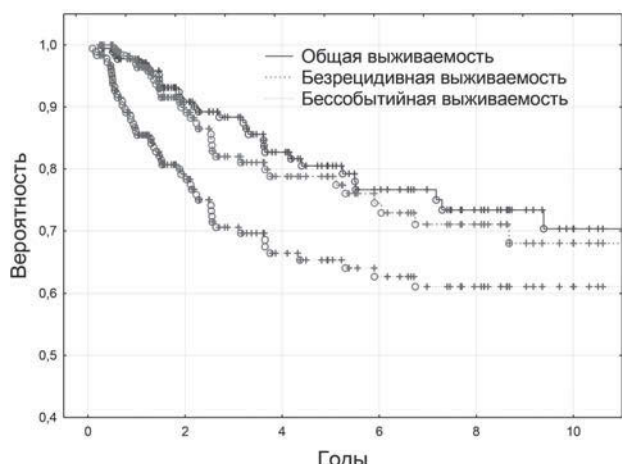


Рисунок 4. Выживаемость пациентов

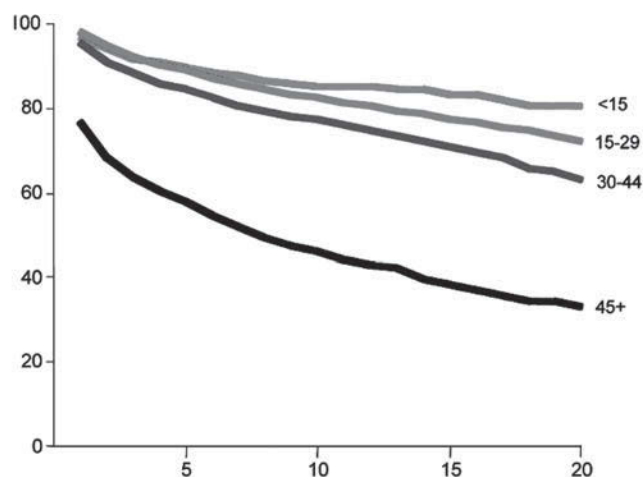


Рисунок 5. Выживаемость пациентов с ЛХ различного возраста

протокола включали в себя индукционную полихимиотерапию (ПХТ) и консолидирующее облучение, как правило, по методике, как максимум, «вовлеченных» полей. Количество циклов ПХТ определялось группой риска, при этом в 1-й группе проводилось 2 цикла, во 2-й – 4 и в 3-й группе – 6 циклов. Принципы стратификации на группы риска имели некоторые отличия в зависимости от применяемого протокола. Для индукции ремиссии в программе DAL-HD были использованы схемы полихимиотерапии (ПХТ) OPRA/OEPA ([O]ncovin, [P]rocarbazine/[E]toposide, [P]rednosolone, [A]driblastine – онковин, прокарбазин/этопозид, преднизолон, адрибластин) и COPP ([C]yclophosphamide, [O]ncovin, [P]rocarbazine, [P]rednosolone – циклофосфамид, онковин, прокарбазин, преднизолон). При определении группы риска – 1 (низкого), 2 (промежуточного) и 3 (высокого) принимались во внимание только

стадия заболевания и общие симптомы. Другие прогностически значимые признаки в стратах не учитывались. По окончании ПХТ проводилось облучение ранее вовлеченных, а иногда и смежных лимфатических зон, при этом суммарные очаговые дозы (СОД) зависели от полноты достигаемой ремиссии и составляли 25-40 Гр. Протокол СПбЛХ отличался от DAL-HD принципами стратификации пациентов: прогностический индекс формировался с учетом 6 неблагоприятных признаков: возраста старше 10 лет, IV стадии заболевания, размеров конгломерата более 5 см и/или медиастинально-торакальный индекс (МТИ) более 0,33, числа пораженных зон 4 и более, симптомов интоксикации и биологической активности процесса. Каждому признаку был присвоен 1 балл, величина прогностического индекса являлась арифметической суммой баллов. Больные стратифицировались на группы низкого (1 группа,

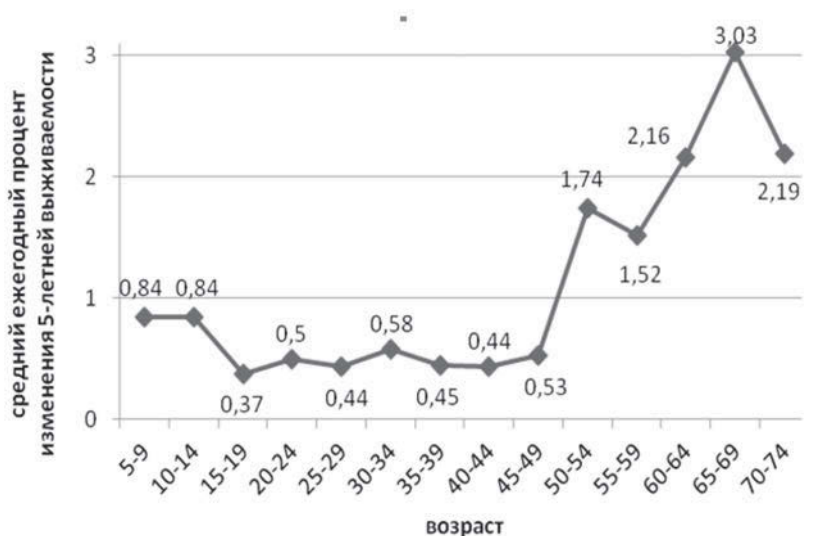


Рисунок 6. Средний ежегодный процент изменения 5-летней выживаемости

ПИ=0-2), промежуточного (2 группа, ПИ=3-4) и высокого (3 группа, ПИ=5-6) риска, что и определяло число циклов индуктивной полихимиотерапии. Для индукции ремиссии использовались схемы VBVP ([V]inblastine, [B]leomycin, [V]epeside, [P]rednosolone – винбластин, блеомицин, вепезид, преднизолон) и ABVD ([A]driblastine, [B]leomycin, [V]epeside, [D]acarbazine – адрибластин, блеомицин, вепезид, дакарбазин). Для консолидации ремиссии проводилось облучение всех ранее пораженных зон. СОД для конкретной лимфатической зоны зависело от полноты ремиссии после лекарственной терапии: при достижении полной ремиссии в лимфатической зоне или при уменьшении размеров конгломератов в результате ПХТ на 75% и более от первоначальной опухоли СОД составляла, как правило, 25 Гр, а при регрессии опухолевых новообразований менее, чем на 75% – 30-36 Гр [25, 26].

В группе взрослых лечение локализованных стадий (I-II стадии) проводилось по схеме ABVD, распространенных (III-IV стадии) – по схеме BEACOPP ([B]leomycin, [E]toposide, [A]driblastine, [C]yclophosphamide, [O]ncovin, [P]rocarbazine, [P]rednosolone – блеомицин, этопозид, адрибластин, циклофосфамид, онковин, прокарбазин, преднизолон) или эскалированный BEACOPP.

Общая 5-летняя выживаемость больных составила $80,5 \pm 3,6\%$, безрецидивная – $78,8 \pm 3,7\%$, бессобытийная – $65,4 \pm 4,2\%$, 10-летняя выживаемость соответствовала $70,3 \pm 5,3\%$, $68,1 \pm 5,4\%$ и $61,1 \pm 4,6\%$ (рисунок 4).

Достаточно высока по сравнению с другими воз-

растными группами выживаемость детей и подростков, однако кривые постепенно снижаются, не выходя на плато (рисунок 5).

Средний ежегодный процент изменения 5-летней выживаемости представлен на рисунке 6. Прогресс в значении коэффициента летальность/заболеваемость наименьший у 15-50-летних больных.

Таким образом, проведенное исследование позволило подтвердить низкий уровень (14,9%) однолетней летальности больных ЛХ (С81) и высокий уровень выживаемости – 85,1%. Четко прослеживается отрицательная связь выживаемости с увеличением возраста больных до 30-летнего периода около 95-100%, в старческих группах до 55% у мужчин и до 64% у женщин. Выявлены дефекты в установлении стадии заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Вклад авторов.

Мерабишвили В.М. – замысел, дизайн исследования, подготовка статьи, одобрение варианта статьи для опубликования, подготовка литературы.

Кулева С.А. – подготовка статьи, сбор клинических данных, подбор литературы.

Беляев А.М. – редактирование статьи.

Хабарова Р.И. – сбор клинических данных, подготовка литературы.

Филатова Л.В. – сбор клинических данных, подготовка литературы.

ЛИТЕРАТУРА

- Berrino F., Sant M., Verdecchia V., et al. Survival of cancer patients in Europe: the EURO CARE Study (IARC Scientific Publications No. 132). Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1995.
- Berrino F., Capocaccia R., Coleman M.P., et al. Survival of cancer patients in Europe: the EURO CARE-2 study (IARC Scientific Publications No. 151). Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1999.
- Berrino F., Capocaccia R., Esteve J., et al., eds. EURO CARE-3: the survival of cancer patients diagnosed in Europe during 1990-94. *Ann Oncol* 2003; 14 (Suppl. 5): pp1-155
- Capocaccia R., Gavin A., Hakulinen T., et al (eds.) Survival of cancer patients in Europe, 1995-2002. The EURO CARE-4 study. *Eur J Cancer* 2009; 45.
- De Angelis R., Sant M., Coleman M., et al, and the EURO CARE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO CARE-5—a population-based study. *Lancet Oncol* 2014; 15:23-34. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70546-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70546-1)
- Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологический больных. Выпуск второй. Часть I. - СПб.: КОСТА, 2011. - 330с. [Merabishvili V.M. Survival of cancer patients. St.Petersburg: KOSTA, 2011. - 330p.]
- Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологический больных. Выпуск второй. Часть II. - СПб.: КОСТА, 2011. - 408с. [Merabishvili V.M. Survival of cancer patients. St.Petersburg: KOSTA, 2011. - 408p.]
- Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск пятый. / Под ред. проф. А.М. Беляева, проф. А.М. Щербаква. – СПб.: Т8 Издательские технологии, 2020. – 236с. [Merabishvili V.M. Malignant tumors in the North-West Federal Region of Russia (morbidity, mortality, index accuracy, survival). Express-information. Fifth Issue. Editors: Prof. A.M. Belyaev, Prof. A.M. Shcherbakov. – St.Petersburg: T8 Publishing technologies, 2020. – 236p.]
- Аарелейд Т.П. Расчет показателей выживаемости больных раком молочной железы в Эстонской ССР за 1968–1981 гг. // Вопросы онкологии. 1986;32(12):8-12 [Aareleid T.P. Calculation of survival rates of patients with breast cancer in the Estonian SSR, 1968-1981 // Questions of oncology 1986;32(12):8-12
- Black RJ, Sharp L, Kendrick SW. Trends in cancer survival in Scotland 1968-90. *Edinburg*. 1993:261.
- Ederer F. A simple method for determining standard errors of survival rates, with tables. *J. Chron. Dis.* N 11. 1960;11(6):632-

45. doi:10.1016/0021-9681(60)90062-x.
12. Hakulinen T. On long-term relative survival rates. *J Chronic Dis.* 1977;30(7):431-43. doi:10.1016/0021-9681(77)90036-4.
 13. Parkin DM, Hakulinen T. Cancer registration: principles and methods. *Analysis of survival.* IARC Sci Publ. 1991;(95):159-76
 14. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск шестой. Пособие для врачей / Под ред. чл.-корр. РАН, проф. А.М. Беляева. – СПб, 2023 [Merabishvili V.M. Malignant tumors in the North-West Federal Region of Russia (Morbidity, mortality, prevalence rate, survival). Express-information. Sixth Issue. Manual for doctors / Ed. By prof A.M. Belyaev– SPb: T8 Publishing technologies, 2023. – 485 p.]
 15. Мерабишвили В. М., Беляев А.М. Состояние онкологической помощи в России: однолетняя выживаемость больных злокачественными новообразованиями и летальность на первом году жизни по всем локализациям опухолей. (популяционное исследование на уровне федерального округа). // Вопросы онкологии. – 2023. – Т. 69, № 1. – С. 55–66. – DOI 10.37469/0507-3758-2023-69-1-55-66. [Merabishvili V.M., Belyaev A.M. The state of cancer care in Russia: one-year survival rate of patients with malignant neoplasms and first-year mortality rate for cancer of any site. (Population study at the federal district level) // *Questions of oncology.* 2023; 69(1): 55-66]
 16. Мерабишвили В. М., Беляев А.М. Состояние онкологической помощи в России: динамика пятилетней выживаемости больных злокачественными новообразованиями и её ранговое распределение по всем локализациям опухолей. Популяционное исследование на уровне Северо-Западного федерального округа/ Вопросы онкологии. – 2023. – Т. 69, № 2. – С. 227-237. – DOI 10.37469/0507-3758-2023-69-2-227-237. [Merabishvili V.M., Belyaev A.M. The state of oncology care in Russia: dynamics of five-year survival of patients with malignant neoplasms and its ranked distribution across all tumor sites. Population study at the level of the Northwestern Federal District of Russia. // *Questions of oncology.* 2023; 69(2): 227-237]
 17. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): руководство для врачей. Часть I. - СПб.: ООО "Издательско-полиграфическая компания "КОСТА", 2011. - 221с. [Merabishvili V.M. Oncology statistics (traditional methods, new information technologies): a guide for doctors. Part I. St. Petersburg: LLC Publishing and printing company „COSTA “, 2011. 221 p. (In Russ.)].
 18. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): руководство для врачей. Часть II. - СПб.: ООО "Издательско-полиграфическая компания "КОСТА", 2011. - 248с. [Merabishvili V.M. Oncology statistics (traditional methods, new information technologies): a guide for doctors. Part II. – St. Petersburg: LLC "Publishing and printing company "COSTA"", 2011. – 248s.]
 19. Березкин Д.П. Изучение выживаемости и индивидуальный прогноз при злокачественных опухолях. Общая онкология. Под ред. Н.П. Напалкова. Л..1989:608-632. [Berezkin DP. The study of survival and individual prognosis in malignant tumors. General oncology. Napalkov NP, ed. L. 1989:608-632 (In Russ.)].
 20. Березкин Д.П. Методы изучения выживаемости онкологических больных. Методические рекомендации. Л.1982:24 [Berezkin DP. Methods of studying the survival of cancer patients. Methodological recommendations. L.1982:24 (In Russ.)].
 21. Иванов О.А., Сухарев А.Е., Старинский В.В. и др. Метод обработки базы данных онкологических больных (выживаемости). Методические рекомендации No 97/85. М. 1997:23 [Ivanov OA, Syharev AE, Starinskii VV, et al. The method of processing the database of cancer patients (survival rate). Methodological recommendations (97/85). M.1997:23 (In Russ.)].
 22. R. De Angelis, E. Demuru, P. Baili, et al, on behalf of the EURO CARE-6 Working Group. Complete cancer prevalence in Europe in 2020 by disease duration and country (EURO CARE-6): a population-based study. *Lancet Oncol* 2024; 25: 293–307 DOI [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00646-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00646-0)
 23. GLOBOCAN 2018: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [accessed 03.11.2018]. Available at: <http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie>
 24. Колыгин Б. А., Кулева С. А. Диагностика и лечение лимфомы Ходжкина. – СПб.: Гиппократ, 2009. – 208 с.
 25. Kulyova S.A., Kolygin B.A. Hodgkin's lymphoma in children and adolescents: a Saint Petersburg Hodgkin's Lymphoma Group Study // *J Oncol.* 2011; 2011: 958435.
 26. Кулева С. А., Анишкин М. Ю., Колыгин Б. А. Лимфома Ходжкина у детей и подростков: эффективность риск-адаптированного протокола СПбЛХ-05 // *Детская онкология.* – 2007. – №3-4. – С. 16.

Романенко Н.А.

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ (ЛЕКЦИЯ) ЧАСТЬ 2

Резюме

Во второй части лекции подробно изложены показания для инициации противоопухолевой терапии при отдельных формах лимфопролиферативных новообразований. Детально приведены различные варианты программного лечения больных диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой, лимфомой клеток мантии, фолликулярной лимфомой, включающие иммунохимиотерапию, высокодозную терапию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, таргетные препараты, лучевую терапию. Изложены методы оценки эф-

фективности противоопухолевой терапии. Лекция представляет интерес для врачей-гематологов, онкологов, терапевтов, педиатров, повышающих квалификацию, клинических ординаторов по данным специальностям, а также студентов медицинских вузов.

Ключевые слова: неходжкинская лимфома, цитогенетическая aberrация, диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, фолликулярная лимфома, лимфома клеток мантии, иммунохимиотерапия, ибрутиниб, полатузумаб ведотин, ритуксимаб, моноклональное антитело.

Romanenko N.A.

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

DIAGNOSIS AND THERAPY OF NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS (LECTURE) PART 2

Abstract

In the second part of the lecture are detailed the indications for initiation of antitumor therapy in selected forms of lymphoproliferative neoplasms. Different options of programmed treatment of patients with diffuse B-cell large cell lymphoma, mantle cell lymphoma, follicular lymphoma, including immunochemotherapy, high-dose therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation, targeting drugs, and radiation therapy are presented in detail. Methods for evaluating

the effectiveness of antitumor therapy are outlined. The lecture will be of interest to hematologists, oncologists, therapists, pediatricians, advanced training, clinical residents in these specialties, as well as students of medical universities.

Key words: non-Hodgkin's lymphoma, cytogenetic aberration, diffuse B-cell large cell lymphoma, follicular lymphoma, mantle cell lymphoma, immunochemotherapy, Ibrutinib, Polatumumab Vedotin, Rituximab, monoclonal antibody

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ДИФFUЗНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ

Показанием для инициации противоопухолевого лечения при таком варианте неходжкинской лимфомы (НХЛ), как диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ), является постановка диагноза, верифицированного с помощью иммуногистохимического (ИГХ) и/или иммунофенотипического методов исследования. «Золотым стандартом» в терапии агрессивных В-клеточных лимфом является назначение программы R-CHOP. У пациентов с ДВККЛ стандартного риска такая программа лечения позволяет добиться высокого процента полных ремиссий. Однако данная тактика не всегда приемлема для больных, имеющих промежуточный и высокий риск по шкале IPI (международный прогностический индекс), часто приводит к рецидиву или бывает рефрактерной по отношению к про-

водимым курсам терапии. Такой категории больных требуется персонифицированный подход к лечению с использованием более агрессивных программ терапии, например, высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) или назначения новых инновационных таргетных препаратов.

В основе терапии таргетными средствами лежит воздействие препарата на определенную мишень, которая может быть представлена в виде внутриклеточного сигнального пути (PI3-киназа, Брутоновская киназа и др.) или рецептора, экспрессированного на поверхности мембраны клетки (моноклональные антитела против CD20, CD79, CD19 и др.). Целесообразность применения таргетных пре-

паратов обусловлена их более высокой эффективностью, по сравнению со стандартной химиотерапией (ХТ), низкой токсичностью, что позволяет использовать их у больных с высокой коморбидностью, особенно у лиц старшей возрастной категории. Более того, таргетные препараты могут использоваться как в монотерапии, так и в комплексе с ХТ, что увеличивает противоопухолевый эффект.

Терапия ДВККЛ подразделяется на линии. При выборе первой линии терапии больных ДВККЛ необходимо определить группу риска по IPI: стандартный, промежуточный (в зависимости от варианта GCB – germinal B-cell like – герминальный подтип) и высокий [1, 2].

Первая линия терапии пациентов с ДВККЛ низкого риска (GCB-подтип и I-II стадии)

В группу пациентов стандартного риска относят больных ДВККЛ с вариантом GCB (герминальный подтип – лимфоидная клетка прошла дифференцировку в герминальном центре лимфатического узла (ЛУ)), имеющих по шкале IPI или NCCN IPI низкий (0–1 балла) и промежуточный (2–3 балла) риск. Для GCB-варианта характерно герминальное происхождение клеток с экспрессией CD10+, BCL6+/-, MUM1-. Худшим прогнозом обладает вариант ДВККЛ из ак-

тивированных В-клеток, так называемый ABC (non-GCB), для которого характерен иммунофенотип CD10-, BCL6-/+ , MUM1+ [3].

Перед началом терапии для снижения риска синдрома лизиса опухоли может быть рекомендовано проведение предфазы преднизолоном 5–7 дней с параллельным введением 2–3 л жидкости внутривенно и аллопуринол по 100 мг 3 раза в день внутрь. Стандартной терапией для нодальной ДВККЛ является иммунохимиотерапия (ИХТ) по программе R-CHOP-21 4–6 цикла, которую при необходимости усиливают лучевой терапией (таблица 1). Данная терапия эффективна у пациентов с ДВККЛ низкого риска по IPI. Однако эффективность такой терапии (5-летняя общая выживаемость (ОВ) и беспрогрессивная выживаемость (БПВ)) не превышает 60%, в то время как риск рецидива достигает 12–30%. Так, по результатам исследования ряда авторов, на фоне терапии R-CHOP у больных низкого и промежуточного низкого риска ранние рецидивы достигали 10%, а резистентность составляла 36,7% [4]. Добавление приема леналидомида внутрь по 25 мг с 1 по 10 дни каждого цикла к ХТ позволяет улучшить эффективность программы R-CHOP [3].

Таблица 1

Программа терапии R-CHOP [3]

Препарат	Доза	Путь введения	День терапии
Ритуксимаб	375 мг/м ²	В/в капельно на дозаторе	День 0
Винкристин	2 мг	В/в струйно	День 1
Доксорубин	50 мг/м ²	В/в капельно	День 1
Циклофосфамид	750 мг/м ²	В/в капельно	День 1
Преднизолон	40 мг/м ²	Внутрь	День 1–5

По окончании ХТ возможно в качестве консолидации ремиссии проведение лучевой терапии на остаточную опухолевую массу. В этой ситуации определение опухолевых очагов осуществляют с помощью компьютерной томографии (КТ) или позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ-КТ). При I–III стадиях ДВККЛ, когда заболевание ограничено поражением ЛУ, может быть использовано локальное облучение. Дистанционную лучевую терапию целесообразно осуществлять на линейном ускорителе электронов. Режим облучения – один раз в день, 5 раз в неделю с разовой очаговой дозой (РОД) 1,8–2,0 Гр (Грей); суммарная очаговая доза (СОД) – 30 Гр. Лучевая терапия проводится через 2–4 недели после проведения ИХТ [5].

Пациентам с ДВККЛ в возрасте старше 80 лет с выраженной сопутствующей патологией, с высоким ECOG ввиду риска возникновения токсических осложнений необходимо проводить менее токсичные режимы по типу R-CVP, R-B, R-mini-CHOP [5].

Тем не менее при проведении любого из курсов химиотерапии, даже не обладающих высокой токсичностью, необходим контроль гематологических

показателей и, прежде всего, гемограммы. Если снижаются показатели крови, например, выявляется нейтропения III–IV ст., то может потребоваться назначение гемостимулирующей, антибактериальной терапии, при тромбоцитопении или анемии III–IV ст. – заместительная терапия концентратом тромбоцитов, донорскими эритроцитами или препаратами рекомбинантного эритропоэтина [6, 7].

Первая линия терапии пациентов с ДВККЛ и non-GCB-подтипом I-IV стадии, GCB-подтипом II-IV стадии, трансформированной из лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ) – группа промежуточного риска

При прогрессии и рецидиве заболевания после терапии R-CHOP прогноз, как правило, неблагоприятный, а медиана ОВ составляет около 6 месяцев [8]. Также при non-GCB подтипе, DEL (Double Expressor Lymphoma – лимфома с двойной экспрессией белка c-MYC и bcl-2), DHL (Double Hit Lymphoma – лимфома с двойным ударом – лимфома с реаранжировкой генов c-MYC и bcl-2), при трансформированных формах ДВККЛ из предшествующей фолликулярной лимфомы (ФЛ), В-клеточного хронического лимфолейкоза

(В-ХЛЛ) и при промежуточном высоком и высоком риске по IPI 3–5 баллов, эффективность (5-летняя БПВ) такой терапии составляет менее 30% [3, 9]. Попытки усилить интенсивность с помощью R-СНОЕР, R-DA-ЕРОСН не привели к существенному улучшению. В то же время терапия по программе R-NHL-BFM-90, R-Hyper-CVAD, R-ACVBP, высокодозная терапия позволяет достигать 5-летнюю ОВ у 70–80%. Так по данным ряда исследователей, назначение терапии R-mNHL-BFM-90 по сравнению с R-DA-ЕРОСН позволяет получить полную ремиссию (ПР) в груп-

пах промежуточного риска 93,7% и 91,7%, соответственно, а в группе высокого риска – 93,7% против 62,0% ($p = 0,0167$) [10].

Пациентам в возрасте до 65 лет с ДВККЛ non-GCB и трансформированным из ЛМЗ, ФЛ (вариант 3В), плазмобластной лимфомой необходимо проводить блоковую терапию по программе R-mNHL-BFM-90. Более того, добавление леналидомид к ХТ позволяет значительно улучшить результативность терапии по программе R-СНОР, что может быть взято на вооружение (таблица 2) [3, 11].

Таблица 2

Программа терапии R-mNHL-BFM-90 + леналидомид [3]

Препарат	Доза	Путь введения	День терапии
Предфаза			
Дексаметазон	10 мг/м ²	В/в капельно	Дни 1–3
Циклофосфамид	200 мг/м ²	В/в капельно	День 1–3
R-Блок А + леналидомид			
Ритуксимаб	375 мг/м ²	В/в капельно на дозаторе	День 0
Ифосфамид	800 мг/м ²	В/в капельно	Дни 1–5
Метотрексат	1000 мг/м ²	В/в капельно на дозаторе в течение 12 ч	День 1
Винкристин	2 мг	В/в струйно	День 1
Доксорубин	50 мг/м ²	В/в капельно	День 3
Цитарабин	150 мг/м ²	В/в капельно 2 раза в сутки	Дни 4–5
Этопозид	120 мг/м ²	В/в капельно	Дни 4–5
Дексаметазон	10 мг/м ²	В/в	Дни 1–5
Леналидомид	25 мг	Внутрь	Дни 1–10
R-Блок В + леналидомид			
Ритуксимаб	375 мг/м ²	В/в капельно на дозаторе	День 0
Циклофосфамид	200 мг/м ²	В/в капельно	Дни 1–5
Метотрексат	1000 мг/м ²	В/в капельно на дозаторе в течение 12 ч	День 1
Винкристин	2 мг	В/в струйно	День 1
Доксорубин	25 мг/м ²	В/в капельно	Дни 4–5
Дексаметазон	10 мг/м ²	В/в	Дни 1–5
Леналидомид	25 мг	Внутрь	Дни 1–10

Данная программа показана в I–IV стадиях заболевания. Пациентам с I–II стадией заболевания необходимо провести по одному блоку «Блок R-A с леналидомидом» и «Блок R-B с леналидомидом», затем контроль ПЭТ-КТ, после чего повторить по одному блоку «Блок R-A с леналидомидом» и «Блок R-B с леналидомидом».

Контроль терапии проводят с помощью ПЭТ-КТ [3]. При невозможности проведения ПЭТ производится КТ-исследование. В сумме проводится 4 полных цикла терапии. Для I стадии non-GCB ДВККЛ иногда при невозможности блоковой терапии можно проводить 2 курса терапии R-СНОР с контролем ПЭТ-КТ и при эффективности продолжить лечение до 4–6 курсов. С большей вероятностью достижения ответа можно ожидать при усилении терапии леналидомидом.

В качестве возможных опций терапии у пациентов de novo с ДВККЛ с подтипом DEL показана достаточно высокая эффективность программы R-СНОР или R-DA-ЕРОСН по 6 курсов с консолидацией ВДХТ (по программе BEAM) с последующей аутологичной ТГСК [12].

У больных высоким риском поражения ЦНС (пациенты с ВИЧ-ассоциированной НХЛ, при выявлении МУС, VCL2 и/или VCL6, с вовлечением почек, надпочечников, молочных желез, яичка) необходимо проводить профилактику рецидива с поражением центральной нервной системы (ЦНС), включающее 4 введения интратекально триплетов с метотрексатом 15 мг, цитарабином 30 мг, дексаметазоном 4–5 мг и два системных введения высоких доз метотрексата (по 1,5–3,0 г/м²) [5].

Вторая и последующие линии терапии пациентов с рецидивом и рефрактерными формами ДВККЛ

Рецидивы ДВККЛ протекают часто очень агрессивно, нередко рефрактерны к первой линии терапии, поэтому тактика лечения должна быть агрессивной. По возможности необходимо проводить высокодозную терапию с последующей рекомендацией аутологичной ТГСК. Больным моложе 65 лет без значимой коморбидности проводят вторую линию терапии по программе DНAP, ESHAP, ICE, MINE,

GDP; эффективность их сопоставима и не превышает 20% [3].

Ниже представлена высокодозная химиотерапия по программе DНAP или R-DНAP. Проведение данной программы ВДХТ рекомендовано молодым пациентам с удовлетворительной коморбидностью (без тяжелой сопутствующей патологии) в количестве 2–3 курсов с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток или костного мозга (таблица 3).

Таблица 3

Программа терапии R-DНAP [5]

Препарат	Доза	Путь введения	День терапии
Ритуксимаб	375 мг/м ²	В/в капельно на дозаторе	День 0
Дексаметазон	40 мг	В/в	Дни 1–4
Цисплатин	100 мг/м ²	В/в капельно, 12-часовая инфузия	День 1
Цитарабин	2 г/м ²	В/в капельно, 2 раза в день	День 3

Однако протоколы ВДХТ все же не дают ожидаемого ответа. У таких пациентов, не резистентных к ХТ, даже после аутологичной ТГСК 5-летняя БСВ достигает 35%, а без ауто-ТГСК – менее 10% [8].

В то же время полатузумаб ведотин является моноклональным антителом (МКАТ) с высокой эффективностью. Это CD79b-таргетный конъюгат антитело-препарат. С помощью гуманизированного моноклонального антитела IgG1 в опухолевую В-клетку, экспрессирующую рецептор CD79b, доставляется антимицотический агент – монометилауристин Е, связанный с этим антителом. CD79b экспрессируется в >95% случаев ДВККЛ. Связываясь с CD79b, полатузумаб ведотин быстро интернализируется (попадает внутрь клетки), линкер расщепляется лизосомальными протеазами, и монометилауристин Е поступает внутрь ядра, где связывается с микротрубочками и приводит к гибели делящихся клеток путем ингибирования процесса деления клеток и индуцирования апоптоза.

Препарат зарегистрирован в Российской Федерации, его назначают пациентам с ДВККЛ во второй или последующей линии терапии в комбинации с бендамустином и ритуксимабом для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей / рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомой, которые не являются кандидатами для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Вводится внутривенно в виде инфузии. Рекомендуемая терапевтическая доза полатузумаба ведотина составляет 1,8 мг/кг массы тела, вводится в 1-й день цикла каждые 3 недели в комбинации с бендамустином (по 90 мг/м² в 1–2 дни внутривенно в виде инфузии) и ритуксимабом (по 375 мг/м² в 1-й день внутривенно в виде инфузии) на протяжении 6 циклов. При этом эффективность (объективный ответ) у пациентов с рецидивом или при рефрактерном течении составляет, как было показано Смыковой О.Г. и соавторами [13], при ДВККЛ GCB-подтипе 40%, а non-GCB – 68,8%.

Большой ответ может быть получен при последующем проведении трансплантации костного мозга.

Важно учитывать риск побочных эффектов:

- инфекционные заболевания – пневмония, инфекция, вызванная вирусом герпеса, инфекция верхних дыхательных путей, сепсис, цитомегаловирусная инфекция;
- фебрильная нейтропения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия, лейкопения, лимфопения;
- гипокалиемия, гипокальциемия, гипоальбуминемия;
- периферическая нейропатия, головокружение, нарушение походки, парестезия, гипестезия, нечеткость зрительного восприятия;
- кашель, пневмонит;
- снижение аппетита, диарея, тошнота, запор, рвота, боль в животе, снижение массы тела;
- кожный зуд;
- артралгия, повышенная утомляемость, пирексия, астения, озноб, инфузионные реакции;
- лабораторные нарушения в виде повышения активности трансаминаз, повышения липаз, гипофосфатемия.

Все же, если ранее у пациента проводилось лечение с аутологичной трансплантацией гемопоэтических клеток, то при возникновении рецидива такого больного необходимо рассматривать в качестве кандидата на аллогенную ТГСК или CAR-T клеточную терапию, а также рассмотреть вариант включения пациента в клиническое исследование с использованием биспецифических (анти-CD20 и анти-CD3) моноклональных антител – мосунетузумаба, глофитамаба. В соответствии с клиническими рекомендациями глофитамаб назначают при рецидивах и резистентных формах ДВККЛ после 2-х линий терапии. Начинают с внутривенного введения капельно в сниженной дозе, постепенно увеличивая до 30 мг на введение, ввиду высокого риска развития синдрома высвобождения цитокинов.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ КЛЕТОК МАНТИИ (ЛКМ)

Лимфома клеток мантии обусловлена транслокацией с участием гена CCND1. Данный ген находится на 13-м локусе длинного плеча 11 хромосомы; он переносится в область энхансера конституционально гиперэкспрессированных в В-лимфоцитах генов IgVH, с последующей высокой экспрессией циклина D1 – белка-регулятора клеточного цикла. Данная транслокация t(11; 14)(q13; q32) является основной, и FISH исследование позволяет в 99% случаев выявить ее при ЛКМ, что является важным этапом диагностики. Для диагностики также необходимо с помощью ИГХ исследования определить наличие циклина D1, экспрессия которого наблюдается у >95% больных, лишь у менее 5% возможна экспрессия циклинов D2 или D3 [14]. С целью подтверждения диагноза в перечень обязательных методов исследования входит определение экспрессии следующих антигенов, расположенных на клетках опухолевого биоптата (ЛУ, КМ или другой подозрительной ткани): CD3, CD5, CD10, CD20, CD23, BCL2, BCL6, Cyclin D1, Ki67, и для дифференциально диагностики индолентных и агрессивных вариантов ЛКМ – SOX11, TP53, LEF1 [15].

Лимфома клеток мантии – это гетерогенная группа НХЛ, которая в большинстве случаев носит агрессивное течение, характеризуется частыми рецидивами даже после получения полного ответа на терапию. Важно выделять следующие варианты ЛКМ:

- индолентный (вялотекущий, лейкоемический, неузловой): характеризуется отсутствием экспрессии гена SOX11, но наличием мутированного гена тяжелой цепи IgVH; пролиферативный индекс Ki67 <10%. Наблюдаются в периферической крови опухолевые лимфоциты, вовлечение костного мозга и селезенки, низкая опухолевая нагрузка;

- классический: характеризуется гиперэкспрессией SOX11+, но отсутствует соматическая гипермутация гена тяжелой цепи IgVH; пролиферативный индекс Ki67 10–30%;

- агрессивный (бластоидный или плеоморфный): характеризуется бластоидной или крупноклеточной

морфологией, высоким индексом Ki67 >30%, наличием В-симптомов, низкой частотой ответа на лечение; часто выявляют мутацию в гене TP53.

Показанием для инициации противоопухолевой терапии при ЛКМ является верификация диагноза с классическим и агрессивным вариантом. При индолентном варианте лимфомы клеток мантии у пациентов с I–II стадией и бессимптомным течением не требуется терапии; используется тактика «наблюдай и жди». При отсутствии массивного вовлечения ЛУ и факторов риска при I–II стадии в качестве первой линии терапии может применяться протокол R-CHOP (таблица 14) 4–6 циклов с последующей локальной лучевой терапией 30 Гр СОД при достижении ПР, или 36–40 Гр при частичной ремиссии (ЧР). При распространенной стадии и наличии факторов неблагоприятного прогноза – проведение ВДХТ с последующей ауто-ТГСК [14, 15].

Первая линия терапии больных ЛКМ

Пациентам с верифицированной лимфомой клеток мантии I–II стадии с массивным вовлечением ЛУ и/или при наличии факторов неблагоприятного прогноза терапия проводится по принципам лечения распространенной стадии заболевания. Если пациент моложе 65 лет без значимой коморбидности, необходимо планировать его на проведение ВДХТ с использованием в индукции высоких или средних доз цитарабина и последующей ауто-ТГСК. Циклы терапии рационально чередовать (альтернировать): R-Hyper-CVAD / R-HMA (таблица 4) или R-maxi-CHOP / R-HD-AraC (высокие дозы цитарабина), R-CHOP / R-DHAP (средние дозы цитарабина в комбинации с цисплатиной). Длительность терапии по 21–28 дней с числом циклов 6–8. При высоком риске синдрома лизиса (лейкоцитоз >50×10⁹/л) опухоли необходимо проведение предфазы циклофосфамид с дексаметазоном (таблица 2). Если достигнута полная ремиссия, то максимальный положительный эффект достигается при проведении ауто-ТГСК с режимом кондиционирования по программе BEAM ± R.

Таблица 4

Программа терапии R-HyperCVAD / R-HMA [5]

Препарат	Доза	Путь введения	День терапии / циклы
Циклы 1, 3, 5, 7 R-Hyper-CVAD			
Ритуксимаб	375 мг/м ²	В/в капельно (на дозаторе)	День 1, 11 / Циклы 1, 3
Циклофосфамид	300 мг/м ²	В/в капельно, каждые 12 ч	Дни 1–3 (всего 6 введений)
Метотрексат	1000 мг/м ²	В/в капельно в течение 12 ч (на дозаторе)	День 1
Дексаметазон	40 мг	В/в струйно или внутрь	Дни 1–4 и 11–14
Доксорубицин	50 мг/м ²	В/в капельно 24-часовая инфузия (на дозаторе)	День 4
Винкристин	2 мг/м ²	В/в струйно	Дни 4 и 11
Циклы 2, 4, 6, 8 R-HMA			
Ритуксимаб	375 мг/м ²	В/в капельно на дозаторе	День 2, 8 / Циклы 2, 4

ГЕМАТОЛОГИЯ: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА

Метотрексат	1000 мг/м ²	В/в капельно непрерывно в течение 24 ч (на дозаторе)	День 1
Цитарабин	3 г/м ² (у пациентов старше 60 лет 1 г/м ²)	В/в капельно каждые 12 часов (на дозаторе)	День 2, 3 (всего 4 введения)
Профилактика поражения ЦНС в виде 16 интратекальных введений: метотрексат 12 мг на 2-й день, цитарабин 100 мг на 7-й день цикла			

По программе терапии R-СНОР / R-ДНАР проводится 6–8 циклов (таблица 1 и 3). Важно подчеркнуть, что при ЛКМ в дальнейшем после ВДХТ важна поддерживающая терапия ритуксимабом, позволяющая увеличить бессобытийную (БСВ) и ОВ [16]. Поддерживающую терапию ритуксимабом проводят в стандартной дозе 1 раз в 2 месяца на протяжении 3-х лет [14, 15].

Пациентам старше 65 лет с удовлетворительным соматическим статусом, не являющимся кандидатами на проведение ВДХТ с ауто-ТГСК, в первой линии терапии проводят программное лечение R-СНОР 8 циклов, R-ВАС – для пожилых пациентов (ритуксимаб 375 мг/м² день 0, бендамустин 70 мг/м² день 1 и 2, цитарабин 500 мг/м² день 1–3 один раз в сутки; повторные циклы через 28 дней) или R-В 6 циклов. Эффективность у данных схем схожа, но R-В менее токсична [14, 15].

У пациентов старше 65 лет с тяжелой сопутствующей патологией возможно применение таких режимов как R-CVP, кладрибин + ритуксимаб. В ряде случаев возможно обсуждение с привлечением врачебной комиссии таких схем как леналидомид-ритуксимаб (леналидомид 20 мг 1–21 дни, цикл 28 дней), ритуксимаб-ибрутиниб (ибрутиниб по 560 мг, ежедневно), так как данные варианты рекомендованы для терапии второй линии [15].

Вторая и последующие линии терапии больных ЛКМ

Пациенты с верифицированным рецидивом или рефрактерной формой ЛКМ требуют более агрессивной терапии или включения таргетных препаратов.

Так для больных до 65 лет с удовлетворительным коморбидным статусом рекомендуется проведение одного из вариантов терапии:

1) R-ВАС (ритуксимаб 375 мг/м² день 0, бендамустин 70 мг/м² день 1 и 2, цитарабин 800 мг/м² день 2–4 один раз в сутки; повторные циклы через 28 дней);

2) R-NAD±B (ритуксимаб 375 мг/м² в/в капельно день 0 (или 1400 мг п/к), цитарабин 2000 мг/м² день 2-й и 3-й дни один раз в сутки, бортезомиб 1,5 мг/м², 1-й и 4-й дни в/в; дексаметазон 40 мг 1–4 дни, повторные циклы через 28 дней);

3) ибрутиниб в монорежиме по 560 мг ежедневно внутрь;

4) R-В (для больных, ранее получавших R-СНОР);

5) бортезомиб по 1,5 мг/м² (лучше использовать в комбинации с ХТ);

6) R-РЕРК (ритуксимаб 375 мг/м² в/в капель-

но день 0 (или 1400 мг п/к), преднизолон 20 мг внутрь, циклофосфамид 50 мг внутрь, этопозид 50 мг внутрь, прокарбазин 50 мг внутрь; длительность приема препаратов до момента снижения лейкоцитов менее 3×10⁹/л);

7) аллогенная трансплантация КМ (при достижении ремиссии);

8) ауто-ТГСК (при отсутствии ее на предыдущей линии терапии);

9) клиническое исследование;

10) лучевая терапия при локальном рецидиве [15].

Для пациентов пожилого возраста старше 65 лет рекомендуют применять одну из программ:

1) R-NAD±B (ритуксимаб 375 мг/м² в/в капельно день 0 (или 1400 мг п/к), цитарабин 1000 мг/м² день 2-й и 3-й дни два раза в сутки (4 введения), бортезомиб 1,5 мг/м², 1-й и 4-й дни в/в; дексаметазон 40 мг 1–4 дни, повторные циклы через 28 дней);

2) R-ВАС (ритуксимаб 375 мг/м² день 0, бендамустин 70 мг/м² день 1 и 2, цитарабин 500 мг/м² день 2–4 один раз в сутки; повторные циклы через 28 дней);

3) R-В (после R-СНОР);

4) ибрутиниб (560 мг внутрь);

5) бортезомиб с ритуксимабом;

6) R-РЕРК;

7) клиническое исследование;

8) лучевая терапия при локальном рецидиве [15].

По решению врачебной комиссии в индивидуальном порядке при невозможности проведения предложенных выше программ терапии или при их непереносимости могут быть назначены такие схемы терапии как ибрутиниб с леналидомидом и ритуксимабом, венетоклак с ибрутинибом, венетоклак в монорежиме.

У молодых пациентов с рецидивом и рефрактерной ЛКМ эффективным методом лечения является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, которая позволяет достичь медианы БПВ в течение 60 месяцев у 46%, ОВ – у 53% больных, а у пациентов, ранее получивших ауто-ТГСК, 2-х летнюю БПВ у 60%, а ОВ – у 65% [14]. Также у молодых пациентов с удовлетворительной коморбидностью высокого риска, особенно с бластоидным вариантом, наличием мутации в гене TP53, гиперлейкоцитозом более 50×10⁹/л, высоким МРП после индукционных курсов необходимо проводить алло-ТГСК. Лучшие результаты могут быть достигнуты при получении ПР в первой линии терапии [17].

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМОЙ

Фолликулярная лимфома – опухоль, происходящая из В-клеток герминального центра фолликула ЛУ; представлена центроцитами и центробластами, которая в подавляющем большинстве случаев имеет фолликулярный тип роста. Для ФЛ характерна хромосомная транслокация t(14;18)(q32;q21). По частоте встречаемости ФЛ занимает второе место в мире среди лимфом, составляя в среднем 20% от всех ЛПН взрослых, и в западных странах заболеваемость ФЛ составляет 5-7 на 100 000 населения. Медиана возраста пациентов с ФЛ составляет 60 лет. Эта лимфома относится к индолентным, хотя встречаются варианты агрессивного течения при ФЛ 3в типе [14, 18].

По морфологии фолликулярную лимфому подразделяют на цитологические типы в зависимости от соотношения центроцитов и центробластов, определяемых в поле зрения при микроскопическом подсчете:

- 1 тип – 0–5 центробластов,
- 2 тип – 6–15 центробластов,
- 3а тип – >15 центробластов с присутствием центроцитов,
- 3в тип – >15 центробластов с наличием фоллику-

лярных-нодулярных структур. Чаще (до 90%) выявляются 1 и 2 типы.

Основой диагностики является ИГХ исследование опухолевого субстрата (ЛУ, участок слизистой желудочно-кишечного тракта и др.) и/или иммунофенотипирование костного мозга и периферической крови. Иммунофенотип представлен клетками, экспрессирующими антигены CD20+, CD10+, CD23+ (реже отрицательно), CD5-, CD43-, BCL2+, BCL6+, CCND-. При 3 типе необходимо исследовать Ki57, Cyclin D1. Помогает в диагностике молекулярно-генетическое исследование t(14;18). Важным методом исследования при ФЛ является ПЭТ-КТ, позволяющая определить вовлеченность в опухолевый процесс не только ЛУ, но и органов и костного мозга [14].

Учитывая, что заболевание характеризуется индолентным типом, за пациентом в течение длительного периода наблюдают. Однако при прогрессировании ФЛ существуют определенные критерии GELF (Groupe d'Etude des Lymphomas Folliculaires), обнаружение которых является поводом для инициации противоопухолевой терапии (таблица 5).

Таблица 5

Показания для инициации терапии при ФЛ – критерии GELF [19; 20]

№	Показатель
1	Поражение ≥3 лимфатических зон, каждая из которых в диаметре ≥3 см
2	Любое нодальное или экстранодальное поражение размером 7 см и более
3	В-симптомы опухолевой интоксикации
4	Спленомегалия
5	Наличие плеврального и/или перитонеального выпота
6	Наличие компрессии органов
7	Цитопении (лейкопения < 1×10 ⁹ /л, тромбоцитопения < 100×10 ⁹ /л)
8	Лейкемический состав периферической крови (более 5×10 ⁹ /л опухолевых клеток)

Выявление хотя бы одного из критериев является показанием для начала противоопухолевого лечения. Важно подчеркнуть, что размеры опухоли (ЛУ, селезенки, конгломератов) должны оцениваться по КТ.

Первая линия терапии пациентов с фолликулярной лимфомой

Пациентам с ФЛ, имеющим показания к началу терапии в соответствии с критериями GELF, представленными в 1-й части лекции [11], с 1–2 цитологическим типом, с ранними стадиями (I–II ст.) в первой линии терапии показано проведение одного из двух вариантов лечения:

1) лучевая терапия на зоны поражения, СОД 24–30 Гр (РОД по 1,8–2,0 Гр 1 раз в день по 5 облучений в неделю). При отсутствии полной регрессии опухолевого процесса применяют дополнительно локальное облучение – «буст» – в суммарной очаговой дозе 6–10 Гр;

2) монотерапия: ритуксимаб по 375 мг/м² 1 раз в неделю 4 введения, а затем 4 введения 1 раз в 2 месяца – короткий курс или поддерживающая терапия каждые 8 недель (2 месяца) в течение 2-х лет (12 введений) – пролонгированный курс. При прогрессировании после завершения короткого курса возможно повторное назначение монотерапии ритуксимабом, также являющейся эффективной [19].

У больных с 1–2 цитологическим типом, ранее не получавших терапию, с распространенной стадией (III–IV стадиями), но с низкой опухолевой нагрузкой, при наличии показаний к инициации противоопухолевого лечения рекомендована монотерапия ритуксимабом, как и при I–II стадиях.

Однако у пациентов с большой опухолевой нагрузкой, ранее не получавшим лечение, с 1–2 цитологическим типом, с ранними или генерализованными стадиями, а также пациентам с 3 типом необходимо проводить системную ИХТ:

ГЕМАТОЛОГИЯ: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА

1) 6 циклов R-CHOP (с ритуксимабом) или G-CHOP (с обинутузумабом) + 2 дополнительных введения обинутузумаба на первом цикле терапии, т.е. МКАТ вводятся в 1-й день цикла, 8-й день и 15-й день;
2) 6 циклов R-V (с ритуксимабом) или G-V (с обинутузумабом) + 2 дополнительных введения обинутузумаба на первом цикле;

3) 8 циклов R-CVP (с ритуксимабом) или G-CVP (с обинутузумабом) + 2 дополнительных введения обинутузумаба на первом цикле (таблица 6).

Таблица 6

Программы терапии ФЛ с применением обинутузумаба [15]

Препарат	Доза	Путь введения	День терапии / циклы
G-CHOP для лечения ФЛ (6 циклов)			
Обинутузумаб	1000 мг	В/в капельно (на дозаторе)	1, 8, 15 дни / Цикла 1
Обинутузумаб	1000 мг	В/в капельно (на дозаторе)	День 1 / Циклы 2–6
Доксорубицин	50 мг/м ²	В/в капельно	День 1 / 1–6 циклов
Циклофосфамид	750 мг/м ²	В/в капельно	День 1 / 1–6 циклов
Винкристин	1,4 мг/м ² (до 2 мг)	В/в	День 1 / 1–6 циклов
Преднизолон	100 мг	Внутрь	1–5 дни / 1–6 циклов
G-CVP для лечения ФЛ (8 циклов)			
Обинутузумаб	1000 мг	В/в капельно (на дозаторе)	1, 8, 15 дни / Цикла 1
Обинутузумаб	1000 мг	В/в капельно (на дозаторе)	День 1 / Циклы 2–6
Циклофосфамид	750 мг/м ²	В/в капельно	День 1 / 1–8 циклов
Винкристин	1,4 мг/м ² (до 2 мг)	В/в	День 1 / 1–8 циклов
Преднизолон	100 мг	Внутрь	1–5 дни / 1–8 циклов
G-V для лечения ФЛ (6 циклов)			
Обинутузумаб	1000 мг	В/в капельно (на дозаторе)	1, 8, 15 дни / Цикла 1
Обинутузумаб	1000 мг	В/в капельно (на дозаторе)	День 1 / Циклы 2–6
Бендамустин	90 мг/м ²	В/в капельно	День 1 / 1–6 циклов
Филграстим 5 мкг п/к после окончания терапии до восстановления нормального числа нейтрофилов; пэгфилграстим – 6 мг, эмпэгфилграстим – 7,5 мг			

Первое введение обинутузумаба (газива) необходимо разделить на две инфузии: 1-й день 100 мг обинутузумаба, разведенного в 0,9% растворе натрия хлорида вводится в виде 4-х часовой инфузии в/в (25 мг/час); 2-й день оставшаяся часть 900 мг препарата вводится в виде инфузии начиная с 50 мг/час и доводя до 400 мг/час. Если на первую инфузию обинутузумаба была реакция, то введение препарата проводят медленнее – 25 мг/час с последующим увеличением скорости введения. В последующих циклах терапии препарат вводят по 1000 мг в каждый 1-й день цикла также пошагово, начиная с 50 мг/час и доводя до максимальной скорости – 400 мг/час.

У пожилых пациентов с соматической патологией при наличии показаний к терапии рекомендовано использование хлорамбуцила или циклофосфамида в монорежиме или в сочетании с ритуксимабом.

В качестве консолидирующей терапии после достижения ПР или ЧР больным проводится поддерживающая терапия ритуксимабом 1 раз в 2 месяца в течение 2-х лет (всего 12 введений). Не проводится терапия поддержки ремиссии пациентам, получившим терапию R-V в виду риска инфекционных осложнений. Если у больного было исходно массивное поражение ЛУ или экстранодальное поражение, выполняется ЛТ на остаточную опухоль в дозе (СОД) 26–30 Гр.

Вторая и последующие линии терапии пациентов с ФЛ (рецидивы и рефрактерные формы)

Для пациентов с ФЛ, имеющих ранний рецидив или прогрессию заболевания, показанием к началу терапии служат те же критерии GELF, а также – случаи трансформации в ДВККЛ, доказанной гистологически и иммунофенотипически. Если возникает ранний рецидив – после 24 месяцев с момента прекращения проводимой терапии, то рекомендовано повторное лечение в том режиме, который проводился в первой линии терапии. Если рецидив возник через 6–24 месяца после ХТ, в том числе, после поддерживающей терапии ритуксимабом, то применяют альтернативный вариант, например, ранее была программа терапии R-CHOP, меняют на R-V, или ритуксимаб меняют на обинутузумаб. Если рецидив развился менее чем через 6 месяцев, но без трансформации в ДВККЛ, то также – альтернативный вариант: смена R-CHOP на R-V или ритуксимаб меняют на обинутузумаб. В дальнейшем проводится поддерживающая терапия ритуксимабом или обинутузумабом (в случае отсутствия ответа на ритуксимаб).

Пациентам, кандидатам на трансплантацию, с рецидивом, развившимся менее чем через 24 месяца, а также при рефрактерности показана терапия по протоколам ДВККЛ, например, R-DHAP (таблица 15), R-ICE или аналогичным, при достижении ответа про-

водится ВДХТ в режиме ВЕАМ с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических клеток.

Важно выделить отдельно группу пациентов, у которых не определяется характерная для ФЛ транслокация t(14;18) – это группа больных, часто дающих рецидивы и имеющих более низкую ОВ и БСВ, поэтому им необходимо проводить терапию с включением ВДХТ с ауто-ТГСК или таргетных инновационных методов [21].

В отдельных случаях при рецидиве заболевания может быть использована терапия R2: леналидомид (по 20 мг с 1–21 дни) в сочетании с ритуксимабом (по 375 мг/м² дни 1, 8, 15, 22 первого цикла и далее введение в день 1 циклов 2–5). Длительность цикла 28 дней, всего – 12 циклов. Однако если у пациента имеется почечная недостаточность с клиренсом креатинина 30–60 мл/мин, то доза леналидомида должна быть снижена вдвое – до 10 мг/день. Для профилактики тромбозов всем пациентам показана терапия аспирином 75–100 мг/день, а при высоком риске венозных тромботических осложнений необходимо на весь период лечения леналидомидом назначать низкомолекулярный гепарин (эноксапарин или аналогичный) по 1 мг/кг массы в день ежедневно подкожно.

У пациентов с ФЛ, отягощенной двойной рефрактерностью (к ритуксимабу и алкилирующим агентам), но без признаков трансформации в ДВККЛ, ранее получивших не менее двух линий терапии, может быть обсужден вопрос о назначении таргетного препарата – ингибитора PI3-киназы – дувелисиба, который применяется по 25 мг 2 раза в сутки внутрь [15].

Оценка эффективности противоопухолевой терапии у больных ЛПН

Целью лечения пациентов с ЛПН является продление общей, бессобытийной выживаемости и выживаемости без прогрессии, что в большинстве случаев достигается благодаря получению полной ремиссии, особенно при агрессивных лимфомах. Для оценки результатов терапии используются общепринятые критерии, предложенные еще в 2007 году [1]. Однако в последние годы большую роль в оценке результатов лечения играет ПЭТ-КТ, позволяющая регистрировать метаболические изменения опухоли на фоне терапии. Для оценки используется визуальный анализ по шкале Deauville в зависимости от интенсивности накопления 18-ФДГ в патологическом очаге [5, 11, 14].

ПЭТ-КТ оценивают после 2-го и последующих циклов противоопухолевой терапии, по времени максимально дальше от проведенного курса ХТ, т.е. за 1–2 дня перед началом последующего цикла терапии или через 1 месяц после последнего. 1–3 балла по Deauville свидетельствует о полном ответе на терапию, а 4 или 5 баллов со снижением интенсивности накопления в патологических очагах в процессе ХТ без появления новых очагов – о частичном метаболическом ответе, но все же о чувствительности опухоли к ХТ. Если

4 или 5 баллов визуализируется на исходной (прежней) силе интенсивности или более высокой, то это свидетельствует о низкой эффективности проводимой ХТ. Появление новых очагов свидетельствует о неэффективности лечения. В любом случае, при показателе 4 и 5 баллов требуется продолжение ХТ или смена ее на следующую линию терапии.

Существуют ложноположительные результаты ПЭТ-КТ, которые могут быть при воспалительных (асептических и микробных) процессах. Иногда выявляются одиночные ПЭТ-позитивные очаги после ИХТ, обусловленные асептическим воспалением в зоне некроза. После использования ингибиторов контрольных точек могут возникать реакции, связанные с активацией иммунной системы, что имитирует прогрессирование опухоли. Поэтому такой одиночный очаг необходимо подвергать биопсии или оценивать в динамике. В любом случае, при сомнении в интерпретации результатов ПЭТ-КТ необходимо провести биопсию подозрительного очага с гистологическим, а иногда и ИГХ исследованием.

Однако важно подчеркнуть, что при проведении противоопухолевой терапии, будь то ВДХТ, ИХТ или назначение таргетных препаратов, у пациентов существует риск цитопенического синдрома с развитием инфекционных осложнений, анемии, тромбоцитопении с геморрагическим синдромом, что требует адекватной коррекции, а нередко гемокомпонентной поддержки [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лимфопрролиферативные новообразования – это большая группа заболеваний, характеризующихся пролиферацией лимфоидных элементов и имеющих определенную клиническую картину с частым поражением лимфатических узлов, селезенки, костного мозга, пищеварительной системы и других органов. ЛПН подразделяют на В- и Т/НК-клеточные, среди которых преобладают В-клеточные неходжкинские лимфомы. Из них чаще встречаются ДВККЛ, фолликулярная лимфома, лимфома клеток мантии, лимфома маргинальной зоны. НХЛ – это очень гетерогенная группа заболеваний, течение которых может быть, как агрессивное, требующие проведения противоопухолевой терапии, так и вялотекущее (индолентное), характеризующееся медленным ростом и прогрессированием заболевания с длительным периодом наблюдения без проведения химиотерапевтического лечения.

Обследование больного НХЛ на современном уровне должно проводиться комплексно, включая получение клинических, биохимических данных, результатов биопсии, ИГХ пораженного органа или ткани, цитогенетического, эндоскопического исследования, а также КТ, ПЭТ-КТ, что позволяет установить диагноз, стадию, определить прогноз заболевания и подобрать соответствующее лечение. Терапия ЛПН главным образом основывается на использовании химиопрепаратов и моноклональных антител, что в значитель-

ной мере позволяет достичь ремиссии у большинства пациентов. Однако у части больных ЛПН отмечается рефрактерность к проводимой терапии и рецидивы заболевания, которые приводят не только к снижению безрецидивной, но и общей выживаемости. Для решения этой проблемы в настоящее время разрабатываются инновационные препараты таргетного воздействия на опухолевую клетку, CART-клеточная терапия и трансплантация костного мозга.

Таким образом, комплексная диагностика ЛПН, определение риска заболевания, выбор правильной тактики лечения у конкретного пациента, а также отбор пациентов на терапию с использованием инновационных таргетных препаратов, своевременное проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток позволят повысить эффективность лечения и увеличить продолжительность жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E. et al. Revised response criteria for malignant lymphoma // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25, No 5. – P. 579–586.
2. Zhou Z., Sehn L.H., Rademaker A.W. et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era // *Blood.* – 2014. – Vol. 123. – P. 837–842.
3. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови: в двух томах. / под ред. Е.Н. Паровичниковой. Том 2. – М.: Практика, 2024. – 768 с.
4. Скланная Е.В., Ватутин Н.Т., Эль-Хатиб М.А. и др. Результаты лечения больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой низкого и низкого промежуточного риска при применении курса химиотерапии R-CHOP // *Гематология и трансфузиология (Приложение).* – 2024. – Т. 69, №2. – С. 79.
5. Клинические рекомендации – Агрессивные нефоликулярные лимфомы – диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта. – Утверждены в 2021 — 520 с. <http://v-kletochnaya-2021.pdf> (oncology-association.ru) (Дата обращения 2025-04-29).
6. Бессмельцев С.С., Романенко Н.А. Анемия при опухолевых заболеваниях системы крови: рук. для врачей. М.: СИМК, 2017. – 228 с.
7. Сопроводительная терапия при лечении заболеваний системы крови. Практическое руководство / Под ред. Е.Н. Паровичниковой, Г.М. Галстяна. – М.: Практика, 2024. – 512 с.
8. Crump M., Neelappu S.S., Farooq U. et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: result from the international SCHOLAR-1 study // *Blood.* – 2017. – Vol. 130, No 16. – P. 1800–1808.
9. Капланов К.Д., Волков Н.П., Клиточенок Т.Ю. и др. Результаты анализа регионального регистра пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой: факторы риска и проблемы иммунохимиотерапии // *Клиническая онкогематология.* – 2019. – Т. 12, №2. – С. 154–164.
10. Магомедова А.У., Мангасарова Я.К., Кравченко С.К. и др. Результаты лечения больных нодальной диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) (Данные многоцентрового рандомизированного исследования) www.clinicaltrials.gov NCT028-42931 // *Гематология и трансфузиология (Приложение).* – 2024. – Т. 69, №2. – С. 60–61.
11. Романенко Н.А. Диагностика и терапия неходжкинских лимфом (Лекция). Часть 1 // *Вестник гематологии.* – 2025. – Т. 21, №2. – С. 47–59.
12. Ковязин А.К., Филатова Л.В., Зюзгин И.С. и др. Влияние высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в первой линии на прогноз пациентов с IV стадией диффузной В-крупноклеточной лимфомы // *Вопросы онкологии.* – 2023. – Т. 69, №3. – С. 497–507.
13. Смыкова О.Г., Семенова А.А., Черных Ю.Б. и др. Эффективность и безопасность комбинации Pola-BR при рецидивах и резистентном течении агрессивных В-клеточных неходжкинских лимфом: российское многоцентровое исследование // *Клиническая онкогематология.* – 2022. – Т. 15, №3. – С. 232–239.
14. *Гематология: национальное руководство* / под ред. О.А. Рукавицына. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2024. – 2-е изд. Перераб. и доп. – 916 с.: ил. – (Серия «Национальные руководства»).
15. Клинические рекомендации – Лимфома из клеток мантии – 2020 -2021-2022 (31.01.2023) – Утверждены Минздравом РФ. – 41 с. [1304_kr20C83p1MZ.pdf](https://www.minzdrav.ru/kr20C83p1MZ.pdf).
16. Le Gouill S., Thieblemont C., Oberic L. et al. Rituximab after autologous stem-cell transplantation in mantle-cell lymphoma // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 377, No. 13. – P. 1250–1260.
17. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток: практическое руководство / под ред. Е.Н. Паровичниковой, Т.В. Гапоновой, М.Ю. Дроковой. – М.: Практика, 2024. – 640 с.
18. Бессмельцев С.С. Злокачественные лимфомы: история, распространенность, этиология и патогенез (лекция) // *Вестник гематологии.* – 2023. – Т. 19, №3. – С. 64–80.
19. Клинические рекомендации – Фолликулярная лимфома – 2020 - 2021 - 2022 (31.01.2023) – Утверждены Минздравом РФ. – 385 с. <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/03/folikulyarnaya-limfoma-2021.pdf>.
20. Программное лечение заболеваний системы крови: сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови / под ред. В.Г. Савченко. Том 2. – М.: Практика, 2012. – 1056 с.
21. Нестерова Е.С., Звонков Е.Е., Ковригина А.М. и др. Генетические факторы, влияющие на результаты лечения 362 больных фолликулярной лимфомой: 24-летний опыт НМИЦ гематологии // *Гематология и трансфузиология (Приложение).* – 2024. – Т. 69, №2. – С. 67–68.
22. Сидоркевич С.В., Кробинец И.В., Романенко Н.А., Киселева Е.А., Ким Е.В., Бессмельцев С.С. Клиническое применение компонентов крови. Учебное пособие / ООО «Издательство «Триада», Тверь, 2023. – 48 с.

Парамонов И.В., Ковтунова М.Е., Воробьев К.А., Минаева Н.В.

К 65-ЛЕТИЮ КИРОВСКОГО НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ИНСТИТУТА ГЕМАТОЛОГИИ И ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»

Резюме. Представлена краткая история Кировского научно-исследовательского института гематологии и переливания крови, современные направления деятельности и перспективы развития.

Ключевые слова: Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови, история, современное состояние, перспективы деятельности.

Paramonov I.V., Kovtunova M.E., Vorobiov K.A., Minaeva N.V.

ON THE 65TH ANNIVERSARY OF THE KIROV SCIENTIFIC RESEARCH INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION

*The Federal State-Financed Scientific Institution
Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion
under the Federal Medical Biological Agency*

Abstract. The article presents a brief history of the Kirov Scientific Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, current areas of activity and development prospects.

Keywords: Kirov Scientific Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, history, current state, prospects of activity.

1 октября 1960 года по решению Совета Министров РСФСР в Кирове открылся филиал Ленинградского ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательского института переливания крови. Первым директором института назначен профессор Н.В. Шестаков, выдающийся организатор здравоохранения, человек кипучей энергии, хозяйственник. Основы научной деятельности учреждения заложил заслуженный врач РСФСР, заслуженный деятель науки РСФСР, профессор Н.С. Епифанов. Были организованы первые научные лаборатории: биохимии крови, препаратов крови, консервирования крови и тканей, изосерологии, патофизиологии с виварием, бактериологическая, опытная, патогистологическая (патоморфологии крови), 4 клиники – гематологическая, хирургическая, терапевтическая и педиатрическая, открыта библиотека. Важным звеном, связавшим институт со службой крови страны и гематологическими стационарами, стал организационно-методический отдел. На базе отдела была организована патентоведческая служба.

Первые результаты научных разработок в области экспериментально-клинического изучения препаратов крови и кровезаменителей, исследования гистологических особенностей кроветворных тканей при заболеваниях системы крови, создания методов консервирования крови и тканей при ультранизкой температуре были доложены сотрудниками учреждения в 1961 году на научно-практической конференции с участием ученых Ленинграда и Москвы. Необходимо отметить, что становлению молодого института активно помогали ведущие ученые Ленинградского НИИ переливания крови. Они неоднократно приезжали в институт, знакомились с работой филиала, не только

помогали в планировании научных исследований, но и распахнули двери своего учреждения для аспирантов и клинических ординаторов из Кирова. Большую помощь оказывали сотрудники Центрального ордена Ленина института гематологии и переливания крови, курировавшие некоторые направления деятельности. Активное содействие развитию учреждения оказали Кировский областной отдел здравоохранения, лечебно-профилактические учреждения города Кирова.

В институте работали талантливые ученые, которые принесли ему известность. Среди первых научных сотрудников необходимо отметить Н.К. Бердинских, И.Н. Большева, В.С. Макарова, Л.В. Минакову, Л.Ф. Козьминых, С.Г. Конюхова, Л.Н. Тарасову, Н.А. Федоровскую, Д.И. Бельченко, Д.И. Рыжакова, Р.Н. Хохлову, Г.М. Синицыну, Н.П. Пампутиса, А.И. Козлова, Г.А. Столярову, Е.В. Преображенскую, Ю.Г. Прозорова, А.М. Королева, М.М. Али-Заде, Л.П. Счастливецеву, В.И. Корепанова, В.С. Шапкина и других. За первые пять лет существования учреждения его сотрудники защитили 2 докторские и 12 кандидатских диссертаций.

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения РСФСР к институту прикреплены 23 территории северо-востока Европейской части РСФСР. Под руководством Г.А. Тимофеева осуществлялся контроль деятельности станций переливания крови и состояние трансфузиологической помощи в лечебных учреждениях прикрепленной зоны. С целью повышения квалификации трансфузиологов и гематологов по инициативе Н.В. Шестакова проводились выездные семинары и конференции по вопросам службы крови, донорства, гематологии с участием научных сотрудников института. Благодаря заметным результатам научно-прак-

тической деятельности 1 ноября 1965 года филиал реорганизован в Кировский научно-исследовательский институт переливания крови. В 1966 году открыта станция переливания крови, ставшая производственной базой препаратов крови.

Основными направлениями деятельности учреждения стали разработка и усовершенствование методов инфузионно-трансфузионной терапии, например, определение дифференцированных показаний к использованию компонентов и препаратов крови, кровезамещающих растворов при лечении гнойных хирургических заболеваний, тиреотоксикоза и шока. В клинике проводили испытания новых отечественных препаратов крови и плазмозамещающих растворов: поливинола, альбуминага, кровостана. Одним из первых в стране профессор В.И. Корепанов внедрил в практику селективные и суперселективные контрастные исследования панкреато-дуоденальной зоны, печени, портальной системы. Впервые в стране доктором медицинских наук, профессором С.Г. Конюховым выполнена тромбэктомия при остром подвздошно-бедренном венозном тромбозе. Выдающийся хирург профессор А.И. Козлов выполнял восстановительные операции, в том числе кожную пластику. Хирургическая клиника института стала методическим центром по пластическим операциям. Под руководством профессора Н.П. Пампутиса начата работа по изучению хранения в жидком азоте аутологичного костного мозга для его последующей трансплантации онкологическим больным. Профессор В.С. Шапкин выполнил первые в Кировской области успешные операции на печени, сердце, поджелудочной железе. Он провел большую работу по изучению хирургической анатомии и техники анатомических резекций печени и в 1964 году успешно защитил докторскую диссертацию. В 1967 году вышла в свет первая в отечественной литературе его монография «Резекция печени (хирургическая анатомия и техника операций)».

После отъезда В.С. Шапкина разработку хирургических вмешательств на печени продолжил член-корреспондент РАМН, профессор В.А. Журавлев. Он разработал новые методы хирургического лечения пациентов, страдавших злокачественными и паразитарными заболеваниями печени. В.А. Журавлев – основатель школы хирургов-гепатологов. Его роль в развитии гепатологии признана во всем мире. С 1978 по 1989 год он являлся директором института и руководителем хирургической клиники. Этот период характеризовался активным развитием хирургии, трансфузиологии, лабораторной диагностики. Доктор медицинских наук Н.М. Поздеев впервые в Кировской области применил гемо- и лимфосорбцию при лечении больных с тяжелым интоксикационным синдромом.

Развитие в институте хирургической трансфузиологии связано с именем доктора медицинских наук, профессора В.П. Сухорукова. Основное направление его научных исследований – разработка проблемы общеанестезиологического и, в первую оче-

редь, инфузионно-трансфузионного обеспечения больших и расширенных резекций печени. Им разработаны и внедрены в широкую клиническую практику методики безопасного применения массивных и сверхмассивных трансфузий донорской крови при резекциях печени, гипероксигенации и УФО крови, реинфузий крови и асцитической жидкости. Он обосновал целесообразность интраоперационного проведения острой гипертонической гемодилуции с резервированием на начальном этапе операции больших объемов аутокрови с возмещением части резервируемых эритроцитов взвесью донорских криоконсервированных эритроцитов. Разработал новые устройства для проведения реинфузии крови, лечения асцитов, а также методы контроля эффективности инфузионно-трансфузионной терапии.

Активно функционировали научные лаборатории института. В этот период были созданы препараты крови: альбуминаг, PPSB, криамин, поливинол, специфические и нормальный иммуноглобулины для внутримышечного введения, фибринолизин, биологическая антисептическая паста. Проводилась работа по созданию жировой эмульсии. Изучали возможность получения иммунной плазмы от целенаправленно вакцинированных доноров для изготовления противогриппозного, противодизентерийного, против клещевого энцефалита и противостолбнячного полиглобулинов, антирезусного иммуноглобулина. За разработку полиглобулина против клещевого энцефалита сотрудники подразделения Л.В. Минакова и Л.Ф. Козьминых в 1970 году удостоены бронзовой медали ВДНХ.

В 1976 году за разработку диагностического стандарта для определения поверхностного антигена гепатита В и антител к нему, выполненную в бактериологической лаборатории института, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Г.А. Столярова удостоена серебряной медали ВДНХ. Под руководством профессора С.Г. Конюхова созданы два лиофилизированных лечебных препарата: препарат факторов протромбинового комплекса – PPSB и криамин из пула донорской плазмы. PPSB внедрен в практику лечения больных с врожденными коагулопатиями и для обеспечения гемостаза при обширных операциях на печени. За разработку препаратов из донорской плазмы профессор Л.Н. Тарасова награждена бронзовой медалью ВДНХ в 1977 году.

Разработка новых препаратов крови и кровезаместителей была бы невозможна без наличия лаборатории патофизиологии и вивария. Сотрудники подразделения во главе с профессором Д.И. Бельченко моделировали различные патологические состояния на экспериментальных животных. В частности, изучали влияние острой окклюзии печеночно-двенадцатиперстной связки на системную печеночную гемодинамику, характер вolemических и газообменных эффектов трансфузий консервированной крови разных сроков хранения при тяжелой кровопотере, возможность лечения дыхательной гипоксии дозированным внутрисосудистым введением кислорода. В 70-х годах лабораторию возглавил

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Ю.В. Зиновьев. Под его руководством проводились исследования по математическому моделированию гипоксии, изданы 2 монографии. В 80-х годах возникло новое направление деятельности лаборатории по исследованию течения спонтанных и перевивных лейкозов мышей инбредных линий. Совместно с руководителем лаборатории патоморфологии крови кандидатом медицинских наук, старшим научным сотрудником Н.В. Рябовым изучалась эффективность различных цитостатических средств *in vivo*.

Научно-исследовательская работа гематологической клиники, возглавляемой профессором Н.А. Федоровской, велась в нескольких направлениях: разработка методов диагностики, прогноза и лечения больных апластической анемией, острыми лейкозами, множественной миеломой и миелодиспластическим синдромом. Внедрены новые эффективные подходы к назначению терапии у пациентов с апластической анемией.

В центре по лечению больных гемофилией профессором С.А. Садковым совместно с врачами различных специальностей, инженерами, химиками разработаны способы ортопедической, гемостазиологической и психосоциальной реабилитации больных гемофилией. Предложены новые методы хирургического лечения геморрагических псевдоопухолей и их осложнений, сопровождающихся некрозом окружающих тканей и изъязвлением. Впервые в стране при хирургическом лечении больных гемофилией С.Г. Порохненко применил лазерный скальпель. Разработаны способ вакцинопрофилактики гепатита В и способ профилактики кровотечения при проведении пункционной биопсии печени у больных гемофилией. Впервые в России совместно с сотрудниками кафедры психиатрии Кировской государственной медицинской академии определены подходы к психотерапевтической коррекции и психологической реабилитации больных гемофилией и членов их семей. Создан кабинет психосоциальной реабилитации больных гемофилией.

В 1982 году учреждение переименовано в Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови, в 1983 году на базе хирургической клиники открыт зональный центр хирургии печени Министерства здравоохранения Российской Федерации. В этом же году коллективу института присвоено звание коллектива коммунистического труда. В 1986 году начато строительство собственного клиничко-лабораторного корпуса.

В 1987 году в Кирове открыт филиал Пермского государственного медицинского института, ректором которого назначен профессор В.А. Журавлев. В 1989 году директором Кировского научно-исследовательского института гематологии и переливания крови избран профессор С.Л. Шарыгин. Под его руководством впервые созданы отечественные специфические иммуноглобулиновые препараты человека для внутривенного введения: антистафилококковый, против клещевого энцефалита, противостолбнячный, антицитомегало-

вирусный.

С 1975 по 2001 год заместителем директора по научной работе являлся профессор Е.П. Сведенцов. Первым на Северо-Востоке Российской Федерации он стал проводить пересадки аутологичного костного мозга онкогематологическим больным. Им предложено устройство для взятия костного мозга и внутрикостной инъекции – костномозговая игла, разработаны способы заготовки аутологичного костного мозга, получения костного мозга из тел поясничных позвонков.

В конце 70-х – начале 90-х годов в институте активно развивалось направление криоконсервирования клеток и тканей, связанное с разработкой отечественных консервирующих растворов, не требующих отмывания, на основе раствора ГМБТОЭМ. Под руководством профессора Е.П. Сведенцова созданы криоконсерванты «Кримолит» – для замораживания тромбоцитов и «Гекмолит» – для гемопоэтических стволовых клеток и костного мозга. Дальнейшие исследования были посвящены разработке новых методов консервирования тромбоцитов при различных режимах замораживания. По его инициативе в строящемся клиничко-лабораторном корпусе был предусмотрен блок стерильных палат для выхаживания пациентов после трансплантации костного мозга, которую начали выполнять с 1992 года онкогематологическим больным. В 1999 году вышел в свет большой труд коллектива авторов под редакцией профессора Е.П. Сведенцова «Руководство по трансфузионной медицине», получивший положительные отзывы врачей-трансфузиологов.

Доктором медицинских наук А.А. Костяевым разработаны и запатентованы вторичная герметичная упаковка трансфузионных сред, одноразовые наборы-укладки для инфузионно-трансфузионной терапии в условиях чрезвычайных ситуаций, технические средства для оказания скорой медицинской помощи в условиях катастроф. Он опубликовал серию книг для школьников и младших школьников, в том числе с нарушениями зрения (с использованием шрифта Брайля), по проблеме воспитания культуры безопасности. Неоднократно становился лауреатом и дипломантом различных выставок, проводимых в Приволжском Федеральном округе.

Важнейшее направление деятельности учреждения – иммунологическое типирование доноров, с 1973 года эту работу возглавляла профессор Г.А. Зайцева. Под ее руководством проводились экспедиционные исследования с целью установления популяционных особенностей распределения НЛА-антигенов у народностей финно-угорской группы. Лаборатория иммуногематологии успешно участвовала в выполнении международных программ по тканевому типированию. Важным разделом деятельности подразделения являлось изучение иммунного статуса при различных заболеваниях у взрослых и детей, при патологии беременности, а также у доноров крови и ее компонентов. С 2001 года профессор Г.А. Зайцева работала в должности первого заместителя директора по научной работе, затем – ру-

ководителем научного направления.

С 1961 года осуществлялась подготовка профессиональных кадров в аспирантуре и ординатуре по специальности «Хирургия», с 80-х годов – по специальности «Гематология и переливание крови» и «Гематология» соответственно, позднее открыта аспирантура по специальности «Клиническая иммунология, аллергология». Учреждение подготовило 28 докторов и 160 кандидатов наук, 114 врачей успешно освоили программы обучения в ординатуре.

С 1997 по 2018 гг. на базе института функционировала кафедра усовершенствования врачей по специальностям «гематология» и «трансфузиология». За период ее работы прошли профессиональную переподготовку и повышение квалификации гематологи, трансфузиологи, анестезиологи-реаниматологи, хирурги, терапевты из 27 субъектов Российской Федерации.

С 2008 года учреждение находится в ведении Федерального медико-биологического агентства. В соответствии с Уставом осуществляется научная и научно-производственная деятельность в сфере гематологии и трансфузиологии, проводятся мероприятия по повышению эффективности высокотехнологической специализированной гематологической и трансфузиологической медицинской помощи, ведется подготовка высококвалифицированных работников и специалистов для указанной сферы научно-практической деятельности.

В 2013 году институт возглавил доктор медицинских наук И.В. Парамонов. Сотрудники учреждения активно включились в разработку приоритетных направлений научно-технического развития Российской Федерации, таких как переход к персонализированной, предиктивной и профилактической медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных) и использования генетических данных и технологий. Важнейшим событием в области гематологии и трансфузиологии стало создание в 2022 г. Федерального регистра доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, донорского костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, реципиентов костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток (далее Регистр). Полномочия по созданию и ведению Регистра возложены на ФМБА России. Администратором Федерального регистра является ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России», осуществляющий его ведение, а также решение вопросов по формированию системы обеспечения и контроля качества его деятельности, разработку алгоритмов наполнения Регистра с учетом генетического разнообразия российских популяций и пр.

Неотъемлемой составляющей для эффективного функционирования Регистра является лаборатория, осуществляющая генетическое HLA-типирование доноров и реципиентов костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток. Типирующая лаборатория

ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России» имеет набор необходимых компетенций и большой опыт практической работы, в частности, рутинно поддерживает все современные технологии гистотипирования и выполняет самый большой в РФ объем исследований по HLA-типированию, выполняет подтверждающее гистотипирование реципиентов для ряда федеральных трансплантационных центров (НМИЦ им. Блохина, НМИЦ им. Петрова и др.), с 2005 г. поддерживает международную аккредитацию (в EFI) в области HLA-типирования в высоком разрешении доноров и реципиентов и имеет устойчивые рабочие контакты с инспекторатом EFI, результаты типирования, получаемые в лаборатории, признаются зарубежными регистрами и центрами трансплантации, лабораторией обнаружено и подтверждено более 200 новых аллелей системы HLA, которые официально зарегистрированы в международной номенклатуре.

На сегодняшний день Регистр включает более 300 тысяч доноров, доступных для поиска и активации. В течение ближайших нескольких лет запланировано увеличение федерального регистра доноров ГСК и КМ до 500 тыс. человек, что обеспечит биологическим материалом до 90% российских пациентов, нуждающихся в трансплантации костного мозга.

Другим перспективным направлением научной деятельности института является разработка универсальной платформы получения препаратов адоптивной иммунотерапии онкогематологических заболеваний на основе Т-лимфоцитов, модифицированных генами химерных антигенных рецепторов (CAR). Новизна исследования заключается в оригинальном подходе создания молекул-посредников на основе конъюгата терапевтических моноклональных антител с белком барназа. В качестве распознающего внеклеточного домена в составе CAR используется белок барстар, который образует с барназой один из самых прочных природных белковых комплексов. Несомненным преимуществом таких конструкций является возможность контролировать нежелательные явления, возникающие при CAR-T терапии: нейротоксичность, скорость лизиса опухоли, цитокиновый шторм и др. Это достигается подбором оптимального количества вводимых молекул-посредников, поскольку сами CAR-T –лимфоциты неспособны эффективно распознавать целевые антигены на опухолевых клетках. С другой стороны, имея панель конъюгатов к различным опухолям ассоциированным антигенам, можно оперативно реагировать на изменение (утрату) антигенной специфичности опухолевыми клетками и, таким образом, преодолевать рефрактерность к проводимой терапии.

При выполнении исследований был обоснован дизайн и создана генетическая конструкция, кодирующая универсальный антигенный рецептор (UCAR), выбран опухоль ассоциированный антиген и нацеливающая на него молекула (моноклональное антитело (МКАТ)), разработаны основные методические подходы конъюгирования белка барназа с МКАТ, а также обоснована

клеточная модель с опухоль ассоциированным антигеном для оценки эффективности UCART-лимфоцитов *in vitro*. Результаты проведенных исследований показывают, что полученные UCART-лимфоциты проявляли выраженную цитотоксическую активность *in vitro* в отношении клеток, несущих целевой антиген CD20 при добавлении конъюгатов «МКАТ-барназа».

В настоящее время исследования направлены на расширение линейки конъюгатов «МКАТ-барназа» и оценку биологических и функциональных свойств UCART-лимфоцитов на модельных животных *in vivo*, а также подготовку к проведению доклинических исследований разработанного биомедицинского клеточно-продукта.

Последние несколько лет институт активно занимается проблемой разработки универсальной лиофилизированной донорской плазмы с использованием инновационного полимерного контейнера, обеспечивающим эффективное высушивание гемокомпонента в замкнутой системе с сохранением контура стерильности, его хранение и применение. Отсутствие необходимости хранения плазмы в замороженном состоянии, возможность быстрой регидратации перед применением без использования специального оборудования позволяют обеспечить оперативность и доступность трансфузионной терапии в экстремальных условиях, что чрезвычайно актуально для военной медицины и медицины катастроф. Работа завершится созданием укладки, включающей контейнер с лиофилизированной плазмой, растворитель и систему для трансфузий, что обеспечит длительное хранение, транспортировку и быструю подготовку гемокомпонента для переливания.

В области реализации национальной Концепции увеличения заготовки плазмы крови для производства лекарственных препаратов учреждениями службы крови ФМБА России и субъектов Российской Федерации на период до 2030 года, направленной на развитие отечественной фармацевтической промышленности и укрепление национальной безопасности, разрабатываются технологии получения стандартных образцов для определения показателя «специфическая активность» при производстве противостафилококкового, противостолбнячного и против гепатита В иммуноглобулинов человека, определение аттестуемых характеристик и стандартизация методик установления специфической активности препаратов крови и гипериммунной плазмы для их производства. В дальнейшем исследования будут направлены на получение нового поколения специфических иммуноглобулиновых препаратов.

В области персонификации лечебно-диагностических мероприятий при онкогематологических заболеваниях разработан способ выявления первично-рефрактерной формы множественной миеломы в дебюте заболевания до начала применения программной химиотерапии первой линии, включающий оценку полиморфизма гена IL10 (G1082A) в геномной ДНК. Это дает возможность персонифицировать тактику лече-

ния пациентов уже на этапе индукции. Определены принципы персонифицированного подхода к терапии больных гемобластозами, основанные на использовании комплекса прогностических факторов.

В клинике института проводятся исследования, направленные на преодоление антибиотикорезистентности, сепсис-индуцированной коагулопатии, тромбоэмболических и инфекционных осложнений на фоне химиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с заболеваниями системы крови. Своевременная и адекватная коррекция коагуляционных нарушений будет способствовать уменьшению частоты и выраженности органных дисфункций при сепсис-индуцированной коагулопатии и увеличению выживаемости больных гемобластозами с сепсисом.

Клиника оказывает высокотехнологичную специализированную медицинскую помощь пациентам, используя современные диагностические исследования, трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток и костного мозга, инновационные методы биотерапии острых лейкозов и злокачественных лимфом, рецидивов и рефрактерных форм лимфопролиферативных и миелолиферативных заболеваний, сопровождающихся глубокой миело- и иммуносупрессией и присоединением тяжелых оппортунистических инфекций.

В учреждении ежегодно амбулаторно специализированную консультативную помощь получают более 15000 пациентов. Общее количество случаев госпитализации (в круглосуточном и дневном стационаре) за 2024 год составило 2786, из них получили медицинскую помощь в условиях круглосуточного стационара 1448 человек, в том числе – 414 детей. В рамках видов медицинской помощи, не входящих в базовую программу ОМС в 2024 году пролечено 647 человек. С целью повышения эффективности использования имеющегося коечного фонда и снижения финансовых затрат активно внедряются стационар-замещающие технологии, мощность дневного стационара к 2025 году составила 35 пациенто-мест.

Трансплантационная активность отделения химиотерапии и трансплантации костного мозга за последние годы увеличилась более чем в два раза, достигнув 70 трансплантаций в год, в том числе, количество аллогенных трансплантаций достигло 154 (родственных, включая гаплоидентичные, неродственных).

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства» является сплавом научной, лечебной, производственной, образовательной деятельности в сфере гематологии и трансфузиологии. Опираясь на традиции, заложенные его основателями, благодаря инициативе, целеустремленности и энтузиазму нынешнего руководства и сотрудников институт развивается, создавая перспективные направления и тенденции в области охраны здоровья населения страны.

DNA
DIAGNOSTIC

HemaVision 7Q

Быстрый скрининг на
транслокации,
ассоциированные с
острыми и
хроническими
лейкозами

HemaVision®

- Быстро. Результат в течение 4-х часов
- Скрининг 7-ми транслокаций
- Определение более 40 breakpoints и splice variants
- CE-IVD

HemaVision

Определение транслокаций
за 4 часа

Введение

HemaVision® 7Q – это набор реагентов, который делает скрининг простым и точным. С явными преимуществами как для пациентов, так и для специалистов.

Быстрый, точный и целенаправленный процесс скрининга имеет жизненно важное значение для экономически эффективного обнаружения транслокаций. Постановка HemaVision® 7Q дает визуальный результат на графике ПЦР в реальном времени всего за 4 часа. Это обеспечивает высокоэффективную диагностику.

7 транслокаций

t(1;19)(q23;p13)(TCF3-PBX1)

t(4;11)(q21;q23)(KMT2A-AFF1)

t(8;21)(q22;q22)(RUNX1-RUNX1T1)

t(9;22)(q34;q11)(BCR-ABL1)

t(12;21)(p13;q22)(ETV6-RUNX1)

t(15;17)(q24;q21)(PML-RARA)

inv(16)(p13;q22)(CBFB-MYH11)

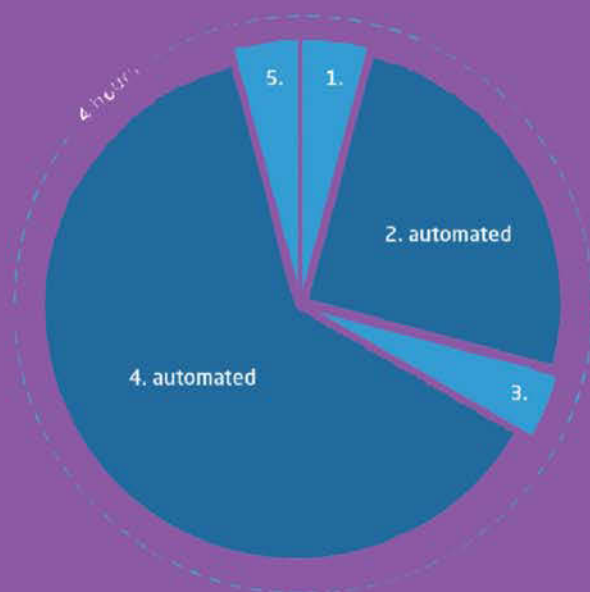
Как работает тест?

РНК выделяется из периферической крови или костного мозга, добавляется в готовую к использованию пробирку для обратной транскрипции – превращения РНК в кДНК – инкубация в течение 1 часа для синтеза кДНК.

Затем кДНК переносится в каждую из 7 предзаполненных ПЦР-пробирок для проведения ПЦР в реальном времени с праймерами и пробами Hema-Vision® 7Q.

ПЦР проводится в течение 2,5 часов с использованием каналов FAM, ROX и Cy5

Просто и быстро



1. Пипетирование, 2. синтез кДНК, 3. Пипетирование, 4. ПЦР в реальном времени, 5. Интерпретация результатов

Кат. № для заказа:

HV01-7Q

Больше информации: www.labstream.ru
или тел +7 (812) 612-12-17 info@labstream.ru

DNA DIAGNOSTIC

DNA DIAGNOSTIC A/S · VOLDBJERGVEJ 14 · 8240 RISSKOV · DENMARK

О производителе DNA Diagnostic A/S – датская биотех компания, основанная в 1992 году. DNA Diagnostic разрабатывает и производит наборы реагентов на основе qPCR для быстрой идентификации патогенных микроорганизмов в образцах человека, еды и животных. DNA Diagnostic ISO 13485 сертифицирована.