



ISSN 1814-8069

18+

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**ВЕСТНИК  
ГЕМАТОЛОГИИ**

THE BULLETIN OF HEMATOLOGY

Том XXI №4 2025

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

**ВЕСТНИК ГЕМАТОЛОГИИ  
THE BULLETIN OF HEMATOLOGY**

**Том XXI    № 4    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](mailto:nasta2045@yandex.ru)

Ответственный секретарь — доктор медицинских наук

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

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

## **Адрес редакции:**

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

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

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

За содержание рекламных объявлений редакция ответственности не несет.

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

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

---

Обложка и художественное оформление *М. В. Келер*

Компьютерная верстка *М. В. Келер*

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

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

Подписано в печать 15.10.2025 г. Дата выхода 15.10.2025 г. Формат бумаги 60 × 90 1/8.

18 +

Бумага офсетная. Печать офсетная. Тираж 500 экз. Бесплатно. Заказ № 1185.

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

### ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

*Жернякова А.А., Крысюк О.Б., Глазанова Т.В., Кузьмич Е.В., Михалева М.А., Мартынкевич И.С., Кулешова А.В., Чебыкина Д.А., Бессмельцев С.С.*

АЛГОРИТМ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОГО МОНИТОРИНГА И КУРАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК .....4

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

*Богданов А. Н.*

ПАНЦИТОПЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....22

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

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЕ ВОЛЧАНОЧНОГО АНТИКОАГУЛЯНТА НА ТРОМБОТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ  
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....26

*Ассесорова Ю.Ю.*

РОЛЬ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ TP53 В ОНКОГЕНЕЗЕ КЛОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КРОВЕТВОРНОЙ И ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМ  
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....32

### ГЕМАТОЛОГИЯ: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА

*Романенко Н.А.*

КЛАССИФИКАЦИЯ АНЕМИИ. МИКРОАНГИОПАТИЧЕСКИЕ И КОМПЛЕМЕНТ-АССОЦИИРОВАННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ (Лекция) .....41

### ИНФОРМАЦИЯ О ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ДИССЕРТАЦИОННЫХ СОВЕТОВ

*Глазанова Т.В., Сидоркевич С.В.*

О РАБОТЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФГБУ РОСНИИГТ ФМБА РОССИИ .....56

## CONTENTS

### ORIGINAL ARTICLES

*Zherniakova A.A., Krysiuk O.B., Glazanova T.V., Kuzmich E.V., Mikhaleva M.A., Martynkevich I.S., Kuleshova A.V., Chebykina D.A., Bessmeltsev S.S.*

ALGORITHM OF CLINICAL AND LABORATORY FOLLOW-UP IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA DURING THE AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION .....4

### LITERATURE REVIEW

*Bogdanov A.N.*

PANCYTOPENIA IN CLINICAL PRACTICE. LITERATURE REVIEW .....22

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

ASSESSMENT OF THE EFFECT OF LUPUS ANTICOAGULANT ON THROMBOTIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH NEW CORONAVIRUS INFECTION  
LITERATURE REVIEW.....26

*Assesorova Yu.Yu.*

THE ROLE OF CYTOGENETIC AND MOLECULAR GENETIC ALTERATIONS OF TP53 IN THE ONCOGENESIS OF CLONAL DISEASES OF THE HEMATOPOIETIC AND LYMPHATIC SYSTEMS  
LITERATURE REVIEW .....32

### HEMATOLOGY: YESTERDAY, TODAY, TOMORROW

*N.A. Romanenko*

CLASSIFICATION OF ANEMIA. MICROANGIOPATHIC AND COMPLEMENT-ASSOCIATED HEMOLYTIC ANEMIAS (LECTURE) .....41

Жернякова А.А.<sup>1,2</sup>, Крысюк О.Б.<sup>1,3</sup>, Глазанова Т.В.<sup>1</sup>, Кузьмич Е.В.<sup>1</sup>, Михалева М.А.<sup>1</sup>,  
Мартынкевич И.С.<sup>1</sup>, Кулешова А.В.<sup>1</sup>, Чебыкина Д.А.<sup>1</sup>, Бессмельцев С.С.<sup>1,2</sup>

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

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

<sup>3</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

## АЛГОРИТМ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОГО МОНИТОРИНГА И КУРАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

**Резюме.** Значительные успехи в лечении множественной миеломы (ММ), отмеченные в последние годы, являются результатом влияния ряда факторов. Среди них можно выделить: использование в широкой клинической практике многокомпонентных схем терапии, с включением препаратов таргетного действия; проведение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), в качестве стандартной консолидирующей терапевтической опции для кандидатов на высокодозную химиотерапию; назначение поддерживающей терапии, интенсивность и длительность которой варьируют в зависимости от биологического фенотипа заболевания и объема остаточной болезни.

Вместе с тем, ММ остается неизлечимым заболеванием. При выборе терапевтической опции клиницисты руководствуются необходимостью достижения целей: 1) устойчивый негативный статус минимальной остаточной болезни (МОБ), обуславливающий бóльшую вероятность устойчивого ответа, более длительные выживаемость без прогрессии (ВБП) и общая выживаемость (ОВ); 2) оптимальное для конкретного пациента качество жизни (КЖ) с последующим сохранением его в течение максимально возможного периода времени.

Эффективность каждого этапа терапии ММ яв-

ляется существенным условием достижения приемлемого ответа на лечение. Так, эффективность аутоТГСК является интегральным показателем, который учитывает следующие факторы: вариант ответа на предшествующую терапию; интенсивность режима кондиционирования и оптимальное количество перелитых CD34+ гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), осложнения аутоТГСК. На эффективность аутоТГСК может оказывать влияние ряд дополнительных факторов: характеристики продукта афереза ГСК (трансплантата), влияние микробиоты кишечника и динамики ее изменений на фоне лечения, генетический профиль ММ. Успешное проведение аутоТГСК способствует своевременному переходу к следующему этапу комплексной терапии ММ.

Целью работы явилась разработка алгоритма клинико-лабораторного мониторинга пациентов с ММ при проведении аутоТГСК, с изучением факторов, оказывающих влияние на эффективность данного этапа терапии.

**Ключевые слова:** множественная миелома, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, качество жизни, минимальная остаточная болезнь, статус микробиоты кишечника, генетический фенотип.

Zherniakova A.A.<sup>1,2</sup>, Krysiuk O.B.<sup>1,3</sup>, Glazanova T.V.<sup>1</sup>, Kuzmich E.V.<sup>1</sup>, Mikhaleva M.A.<sup>1</sup>, Martynkevich I.S.<sup>1</sup>,  
Kuleshova A.V.<sup>1</sup>, Chebykina D.A.<sup>1</sup>, Bessmeltsev S.S.<sup>1,2</sup>

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

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

<sup>3</sup>Saint Petersburg State University

## ALGORITHM OF CLINICAL AND LABORATORY FOLLOW-UP IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA DURING THE AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

**Abstract.** The significant advances in the treatment of multiple myeloma (MM) noted in recent years are the result of a number of factors. Among them may be highlighted: the use of multicomponent therapy regimens in clinical practice, including target drugs; autologous hematopoietic stem cell transplantation

(HSCT), as a standard of consolidating therapeutic option for candidates for high-dose chemotherapy; the appointment of maintenance therapy, which intensity and duration may vary depending on the biological phenotype of MM and the extent of the residual disease.

However, MM remains an incurable disease. When

choosing a therapeutic option, clinicians are guided by the necessity to achieve these two goals: 1) to achieve a sustained negative status of minimal residual disease (MRD), which leads to a greater rate of a sustained clinical response, longer progression-free survival (PFS) and overall survival (OS); 2) to provide the optimal quality of life (QoL) status for a particular patient, followed by its preservation for the longer period of time.

The efficacy of every stage during the therapy of MM is an essential condition for the achievement of an acceptable response to treatment. Thus, the efficacy of autologous HSCT is an integral indicator that includes the following factors: the response to previous therapy; the intensity of the conditioning regimen and the optimal number of transfused CD34+ hematopoietic stem cells

**Введение.** Значительные успехи в лечении MM, отмеченные за последние годы, являются результатом взаимодействия нескольких факторов. Среди них, прежде всего, использование в широкой клинической практике многокомпонентных схем с включением ингибиторов протеасом, иммуномодуляторов и моноклональных антител как в индукционном периоде, так и при развитии рецидива и/или резистентности заболевания. Кроме того, проведение аутоТГСК, выполнение которой в настоящее время рассматривают в качестве стандартной консолидирующей терапевтической опции для пациентов, кандидатов на высокодозную химиотерапию. И, наконец, назначение поддерживающей терапии, интенсивность и длительность которой варьируют в зависимости от биологического фенотипа заболевания и объема остаточной болезни. Как ожидается, дальнейшее повышение эффективности терапии MM будет обусловлено внедрением новых медицинских технологий, в частности иммунотерапии, а также использованием новых препаратов целенаправленного (таргетного) действия.

Вместе с тем, MM остается неизлечимым заболеванием. Отражением данного факта является, с одной стороны, чередование периодов стабилизации с эпизодами «обострения» заболевания, что требует регулярного проведения противоопухолевого лечения. С другой стороны, вполне обоснована необходимость проведения сдерживающей терапии, которую назначают на период до прогрессии заболевания или развития непереносимости, т.е. нередко на многолетний промежуток времени. Совокупность указанных факторов обуславливает длительную персистенцию жалоб и снижение физической активности, вызванных как течением MM, в частности анемией, оссалгией и гипоальбуминемией, так и проводимым лечением, например, периферической нейропатией, кожными высыпаниями и цитопенией [1, 2]. Вполне ожидаемо, что у пациентов с MM имеет место значимое снижение КЖ, низкий уровень которого фиксируют уже при верификации диагноза и в первые 6 месяцев лечения. Максимальное ухудшение КЖ от-

(HSC), complications of HSCT. A number of additional factors also may affect the efficacy of autologous HSCT. These factors include the characteristics of the amount of HSC (graft), the effect of the intestinal microbiota with the dynamics of its changes during treatment, and the genetic profile of MM. Successful HSCT facilitates the timely transition to the next stage of MM therapy.

The aim of the study was to develop an algorithm for the clinical and laboratory monitoring of patients with MM during HSCT.

**Keywords:** multiple myeloma, autologous hematopoietic stem cell transplantation, quality of life, minimal residual disease, intestinal microbiota status, genetic phenotype.

мечают при переводе с активного лечения на сдерживающую, паллиативную терапию [3–5]. Таким образом, динамика параметров КЖ является критерием, который отражает активность (т.е. «агрессивность») клонального процесса при MM, что требует оценки с целью прогнозирования рецидива заболевания и отсутствия ожидаемой эффективности терапии.

В качестве приоритетных целей терапии MM рассматривают достижение устойчивой ремиссии заболевания в сочетании с устойчивым негативным статусом МОБ. Вместе с тем, динамика показателей КЖ при оценке эффективности проводимой терапии приобретает принципиальное значение, так как при выборе терапевтической опции клиницисты руководствуются необходимостью достижения двух целей: 1) достижение МОБ-негативного статуса, обеспечивающего большую вероятность устойчивого ответа, а также более длительную ВВП и, как ожидается, ОВ; 2) обеспечение поддержания оптимального для конкретного пациента КЖ с последующим сохранением его в течение максимально возможного периода времени [6, 7].

Таким образом, сохранение стабильных показателей КЖ в сочетании с клинико-лабораторными параметрами пациентов большинство экспертов рассматривают в качестве косвенного критерия устойчивости достигнутого ответа на терапию и более высокой вероятности длительного безрецидивного периода [8, 9].

В настоящее время, несмотря на регистрацию новых лекарственных препаратов и внедрение новых медицинских технологий, аутоТГСК остается базовой составляющей алгоритма лечения пациентов с MM [10, 11]. АутоТГСК включает несколько блоков, каждый из которых сопровождается риском развития осложнений, отличающихся по своему характеру и степени тяжести/выраженности. Тем самым, следует признать, что транзиторное ухудшение состояния пациентов, включая КЖ, на этапе проведения им аутоТГСК является также вполне прогнозируемым событием.

Стратификацию больных ММ на кандидатов и не кандидатов на аутоТГСК осуществляют на этапе диагностики ММ. Основным критерием при распределении больных в группу с проведением высокодозной химиотерапии является, прежде всего, возраст. В отличие от пожилых пациентов, практически всех молодых пациентов рассматривают как вероятных кандидатов на аутоТГСК.

В большинстве случаев после выполнения аутоТГСК отмечают улучшение качества ответа, а при оценке объема резидуальных миеломных клеток фиксируют отрицательный результат (их отсутствии) [12, 13]. Следствием указанных изменений является значительное улучшение показателей ВВП. В случае своевременно назначенной и адекватно проводимой поддерживающей терапии нередко улучшаются и показатели ОВ, что в настоящее время рассматривают в качестве одной из основных целей лечения пациентов с ММ [14]. Следует отметить, что столь оптимистичные результаты удается достичь преимущественно у пациентов моложе 60 лет. При разграничении пациентов на кандидатов и не кандидатов на проведение аутоТГСК принято принимать в расчет прежде всего возраст, числовая граница для которого составляет главным образом 65 лет [10]. В результате подавляющая часть пациентов с ММ, медиана возраста которых приравнивается к 70 годам, не получает высокодозной химиотерапии. Отказ от проведения аутоТГСК пациентам с ММ пожилого возраста нередко мотивирован неудовлетворительным общим состоянием и наличием сопутствующих заболеваний, которые присущи пациентам старшей возрастной группы.

Эффективность аутоТГСК – интегральный показатель. Он аккумулирует лечебный потенциал индукционных курсов, мелфалана в высоких дозах как режима кондиционирования и посттрансплантационной терапии. Немаловажной составляющей является биологический фенотип заболевания, который определяет чувствительность миеломных клеток к лекарственным препаратам, а также риск прогрессирования заболевания. Таким образом, обязательной представляется исходная стратификация пациентов на группы риска.

Как известно, стандартными факторами эффективности аутоТГСК являются: вариант ответа на предшествующую терапию, что отражает объем персистирующего опухолевого клона; оптимальное количество заготовленных и перелитых CD34+ ГСК и интенсивность проведенного режима кондиционирования, а также осложнения аутоТГСК. Среди осложнений аутоТГСК наиболее существенными являются длительная цитопения, которая сопровождается развитием инфекционных и геморрагических осложнений. На эффективность аутоТГСК может оказывать влияние ряд дополнительных факторов. Среди таких факторов, рассматриваемых в совокупности с получением клеточной взвеси (CD34+)

оптимальной клеточности, можно выделить следующие характеристики самого трансплантата (продукта афереза ГСК): достаточное количество жизнеспособных ГСК; количественный и качественный состав лимфоцитов в продукте афереза, а также иные характеристики продукта афереза, изучение которых представляет интерес.

Вместе с тем, микробиоту кишечника пациента и динамику ее изменений на фоне проведенного и проводимого лечения также принято рассматривать в качестве потенциально значимого фактора прогноза развития, прежде всего, инфекционных осложнений в посттрансплантационном периоде. Следует отметить, что состояние микробиоты у пациентов с различными гемобластозами привлекает внимание исследователей с 80-х годов прошлого века. Исследованиями последнего десятилетия продемонстрирована значительная роль микробиоты при аллогенной трансплантации ГСК (аллоТГСК) у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Однако ее значение при отдельных видах гемобластозов, в частности, при ММ, имеет свои особенности и требует дальнейшего изучения. Таким образом, исследование микробиома при аутоТГСК также требует дальнейшего изучения.

Успешное проведение аутоТГСК способствует своевременному переходу к следующему этапу комплексной терапии ММ, а именно консолидирующим режимам или терапии поддержки достигнутого ответа. В настоящее время использование комплексного подхода в лечении ММ, с включением аутоТГСК, новых классов препаратов и их комбинаций привело к увеличению медианы ОВ у пациентов моложе 70 лет, и составляет не менее 6-7 лет [14].

Проведение аллоТГСК пациентам с ММ в настоящее время является спорным, в виду того, что у данной категории пациентов оно сопряжено с высоким риском летальных осложнений вследствие токсичности терапии при проведении миелоаблативных режимов кондиционирования (РК). Вместе с тем, использование немиелоаблативных РК привело к увеличению частоты рецидивов ММ [15-17]. Также при длительном наблюдении в ряде исследований было продемонстрировано преимущество выполнения аутоТГСК с последующей аллоТГСК перед проведением тандемной аутоТГСК [18, 19]. По результатам метаанализа, проведенного К.Е. Armeson и соавт., высокая частота летальности, связанной с терапией, нивелирует преимущества последовательных аутоТГСК и аллоТГСК перед тандемной аутоТГСК [20]. Таким образом, единого понимания места аллоТГСК для пациентов с ММ не сформировано, и аллоТГСК может быть рассмотрена в качестве альтернативного варианта терапии только у пациентов с агрессивным течением ММ, а также у молодых соматически сохранных пациентов группы высокого риска при рефрактерно-рецидивирующем течении ММ [15].

Для данной категории пациентов наиболее целе-

сообразным представляется проведение аллоТГСК от полностью совместимого/идентичного по системе лейкоцитарных антигенов человека (HLA, Human Leukocyte Antigens) родственного донора [15, 21]. Тем не менее, вариант родственной гаплоидентичной (частично совместимой) по антигенам системы HLA аллоТГСК для данной категории пациентов при отсутствии полностью совместимого донора также следует рассматривать в качестве резервной опции терапии для пациентов, которым показано проведение аллоТГСК.

**Целью работы** явилась разработка алгоритма клиничко-лабораторного мониторинга и курации пациентов с ММ при проведении аутоТГСК, с изучением факторов, оказывающих влияние на эффективность данного этапа терапии.

**Материалы и методы.** Объектом исследования стали пациенты (n = 180) с диагнозом ММ, получавшие лечение в Клиническом отделении химиотерапии и трансплантации костного мозга клиники и в Клиническом отделении гематологии, химиотерапии и трансплантации костного мозга с блоком интенсивной терапии и дневным стационаром клиники ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России в период с 2011 г по 2021 год (ретроспективно, n = 107) и с 2023 г по 2025 г (проспективно, n = 73).

Диагностику ММ осуществляли согласно общепринятым стандартам, включая сбор анамнестических данных, изучение морфологических и гистологических препаратов костного мозга в совокупности с иммунологическими, биохимическими, молекулярно-генетическими и рентгенологическими методами исследования. Оценка эффективности терапии проводили в соответствии с критериями Международной группы по изучению ММ (IMWG) [22].

Лечение пациентов проводили согласно зарегистрированным схемам с соблюдением дозировок и длительности межкурсовых интервалов. Основанием для модификации доз и удлинении длительности периода между курсами были снижение клиренса креатинина, развитие глубокой и длительной цитопении. В качестве предтрансплантационной подготовки были использованы следующие режимы: мелфалан в монорежиме в дозе 200 мг/м<sup>2</sup> (Mel 200), мелфалан в монорежиме в дозе 140 мг/м<sup>2</sup> (Mel 140) а также мелфалан в комбинации с тиотепой (Mel + Thiotepa) и мелфалан в комбинации с карфилзомибом (Mel + Karfil). Критериями при выборе РК были возраст больного, функциональное состояние почек (клиренс креатинина), прогностический вариант заболевания и эффективность ранее проведенного лечения.

Методы исследования включали: клинические (опрос жалоб, сбор анамнеза жизни и заболевания с уточнением сопутствующей патологии, времени и вариантов первоначальных проявлений ММ, проведенного противоопухолевого лечения перед выполнением аутоТГСК; определение КЖ с оценкой

изменений как общего статуса, так и различных аспектов КЖ (с использованием опросников КЖ в качестве универсального инструмента); гематологические (оценка показателей клинического анализа крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов с применением микроскопии препаратов крови); оценка стандартных биохимических параметров, включавших оценку функции печени, поджелудочной железы, почек, электролитный состав крови, маркеры воспаления; коагулологические параметры (коагулограмма); цитогенетические и молекулярно-генетические (кариотипирование аспирата костного мозга, FISH-исследование, флуоресцентная гибридизация in situ) костного мозга и периферической крови с определением основных прогностических молекулярно-генетических маркеров ММ, секвенирование следующего поколения (next-generation sequencing, NGS), метилирование генов); иммунологические (оценка МОБ методом многоцветной проточной цитометрии, оценка клеточного профиля клеток афереза ГСК с определением их иммунологического фенотипа методом проточной цитометрии); оценка статуса микробиоты; методы лучевой диагностики (позитронно-эмиссионная томография всего тела (ПЭТ-КТ); статистические (с использованием программ Microsoft Excel 2010, IBM SPSS Statistics Version 26, в среде программирования для статистической обработки данных R).

Для оценки КЖ и выраженности симптомов у части пациентов (n = 30) применяли комбинацию опросников КЖ: Европейский опросник оценки качества жизни (EuroQoL, EQ-5D) и опросник «Эдмонтонская система оценки симптомов» (Edmonton Symptom Assessment Scale-Revised, ESAS-R). Во другой группе пациентов (n = 73) применяли иной набор опросников КЖ: общий опросник оценки здоровья (SF-36), шкалу беспокойства и депрессии (Госпитальная шкала тревоги и депрессии – Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), также Европейский опросник оценки качества жизни (EuroQoL, EQ-5D), опросник оценки функций в онкологии при трансплантации костного мозга (Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplantation, FACT-BMT). Обследование пациентов, проводимое в рамках данного исследования, включало два компонента: заполнение опросников пациентами и регистрация клинической информации врачом-исследователем. Информация, которую фиксирует врач-исследователь, должна соответствовать срокам заполнения опросников пациентом; не должно быть пропущенных данных. На динамических точках исследования врачом-исследователем регистрируются показатели клинического и биохимического анализов крови, коагулограмма. В период цитопении (на день +7 аутоТГСК) пациенты заполняли опросники HADS, EuroQoL EQ-5D-5L, а также повторно SF-36 и FACT-BMT. Перед выпиской (на день +14-

18 после аутоТГСК) пациенты заполняли все опросники повторно.

В качестве материала для оценки аутотрансплантата использовали пробы афереза ГСК (ауто-трансплантата) и венозной крови, полученные от пациентов с ММ, которым проводилась аутоТГСК. Забор проб проводили непосредственно в день выполнения процедуры афереза ГСК. Оценивали содержание клеток CD34+ в продукте афереза ГСК и субпопуляционный состав лимфоцитов в день проведения афереза ГСК. Забор проб венозной крови проводили при поступлении – перед проведением мобилизации ГСК и перед выпиской – после приживления трансплантата. Для оценки иммунологических показателей, а именно, клеточных характеристик аутотрансплантата и состояния клеточного иммунитета реципиента, использовали моноклональные антитела (Beckman Coulter, США) для выявления следующих антигенов на поверхности лимфоцитов: CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25, CD27, CD28, CD45RA, CD160, CD279. Определяли относительное содержание следующих субпопуляций лимфоцитов: CD3+ (общая популяция Т-клеток), CD3+ CD4+ (Т-хелперы), CD3+ CD8+ (Т-цитотоксические), CD4+CD25+ (Т-регуляторные клетки), CD16+ (NK-клетки), CD19+ (В-клетки) и иммунорегуляторных субпопуляций Т-клеток: CD3+CD16+, CD4+CD27+, CD4+CD28+, CD3+CD45RA+, CD3+CD160+, CD3+CD279+. Окрашивание клеток моноклональными антителами выполняли согласно рекомендациям производителя, приложенным к каждому из реагентов. Содержание клеток CD34+

в аферезе ГСК и субпопуляционный состав лимфоцитов оценивали методом проточной цитометрии на лазерном проточном цитофлуориметре «Navios» (Beckman Coulter, США) в десятицветном анализе, определяя параметры прямого и бокового светорассеяния и интенсивность флуоресцентного сигнала. Анализ и интерпретация полученных данных производили посредством программного обеспечения Kaluza Analysis (Beckman Coulter, США). Обработку данных осуществляли в режиме реального времени анализа многоцветных файлов.

Материалами для исследования микробиоты кишечника служили биологические образцы кала в подгруппе пациентов (n=30) с ММ на разных этапах проведения аутоТГСК. Протокол определения состава микробиоты кишечника включал сбор и низкотемпературное замораживание образцов кала, полученных от пациентов, экстракцию и очищение ДНК в каждом из биологических образцов, а также полногеномное секвенирование на платформе MiSeq Illumina (США) для количественной оценки видового состава микробиоты толстого кишечника и выявления доминирования отдельных типов микроорганизмов.

Для оценки генетического профиля пациентов проводили NGS. Секвенирование выполнялось с использованием таргетной NGS панели со средней глубиной прочтения 1000х методом парно-концевого прочтения. Панель, разработанная в ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, включает в себя ключевые 118 генов, задействованных в патогенезе онкогематологических неоплазий (рисунок 1).

<i>ABL1</i>	<i>AKT3</i>	<i>ALK</i>	<i>APC</i>	<i>ARID1A</i>	<i>ASXL1</i>	<i>ATM</i>	<i>ATRX</i>	<i>B2M</i>
<i>BCL2</i>	<i>BCOR</i>	<i>BCORL1</i>	<i>BCR</i>	<i>BIRC3</i>	<i>BRAF</i>	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>	<i>BTK</i>
<i>CALR</i>	<i>CARD11</i>	<i>CBL</i>	<i>CCND1</i>	<i>CD58</i>	<i>CD79B</i>	<i>CDKN2A</i>	<i>CDX2</i>	<i>CEBPA</i>
<i>CIITA</i>	<i>CREBBP</i>	<i>CSF3R</i>	<i>CUX1</i>	<i>DDX3X</i>	<i>DEK</i>	<i>DIS3</i>	<i>DNMT3A</i>	<i>EP300</i>
<i>ETV6</i>	<i>EZH2</i>	<i>FAT1</i>	<i>FBXW7</i>	<i>FLT3</i>	<i>GATA1</i>	<i>GATA2</i>	<i>GJB2</i>	<i>GNA13</i>
<i>GNAS</i>	<i>H1-1</i>	<i>HRAS</i>	<i>ID3</i>	<i>IDH1</i>	<i>IDH2</i>	<i>IKZF1</i>	<i>IKZF3</i>	<i>IRF4</i>
<i>ITPKB</i>	<i>JAK2</i>	<i>JAK3</i>	<i>KDM6A</i>	<i>KDR</i>	<i>KIT</i>	<i>KLF2</i>	<i>KMT2A</i>	<i>KMT2C</i>
<i>KMT2D</i>	<i>KRAS</i>	<i>MAP2K1</i>	<i>MEF2B</i>	<i>MGA</i>	<i>MPL</i>	<i>MSN</i>	<i>MYC</i>	<i>MYD88</i>
<i>NF1</i>	<i>NOTCH1</i>	<i>NOTCH2</i>	<i>NPM1</i>	<i>NRAS</i>	<i>NSD2</i>	<i>PDGFRA</i>	<i>PHF6</i>	<i>PIK3CB</i>
<i>PIM1</i>	<i>PKHD1</i>	<i>PLCG2</i>	<i>POT1</i>	<i>PRDM1</i>	<i>PTCH1</i>	<i>PTEN</i>	<i>PTPN11</i>	<i>PTPRD</i>
<i>RAD21</i>	<i>RBI</i>	<i>RHOA</i>	<i>RPS15</i>	<i>RUNX1</i>	<i>RYR1</i>	<i>SAMHD1</i>	<i>SETBP1</i>	<i>SF3B1</i>
<i>SH2B3</i>	<i>SMARCA4</i>	<i>SMC1A</i>	<i>SMC3</i>	<i>SOCS1</i>	<i>SRSF2</i>	<i>STAG2</i>	<i>STAT3</i>	<i>STAT6</i>
<i>SUZ12</i>	<i>SYK</i>	<i>TENT5C</i>	<i>TET2</i>	<i>TNFAIP3</i>	<i>TP53</i>	<i>U2AF1</i>	<i>WT1</i>	<i>XPO1</i>
<i>ZRSR2</i>								

*Рисунок 1. Гены таргетной NGS панели*

## ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

В качестве средства просмотра анализов секвенирования использовали программное обеспечение Illumina Sequence Analysis Viewer. Качество исходных данных NGS оценивали с помощью программного обеспечения FastQC в Illumina BaseSpace Sequence Hub.

Статистический анализ данных проводили в программе SPSS (IBM SPSS Statistics Version 26, Chicago, USA), в среде программирования для статистической обработки данных R. Диаграммы размаха построены с помощью пакета ggpubr. Сравнение независимых групп осуществляли с помощью непараметрических критериев Краскела-Уоллиса (с последующим попарным сравнением) и Манна-Уитни. Сравнение связанных групп проводили с помощью критериев Фридмана (с последующим апостериорным попарным сравнением) и Уилкоксона.

Средние показатели и медиану определяли с помощью программы Excel Microsoft. Выживаемость рассчитывали с помощью кривых Каплан-Майера. Точкой отсчета была дата проведения АутоТГСК.

Была использована статистическая программа GraphPad Prism, версия 6.0. Достоверность различий принимали при значении  $p < 0,05$ .

При оценке КЖ и симптомов для непрерывных данных использовали показатели количества наблюдений в группе, средние арифметические значения и стандартные отклонения; для категориальных переменных – частоты, процентные доли и 95 % доверительный интервал. Симптомы с выраженностью 1–3 балла расценивали как незначительно выраженные и 4–10 баллов как существенно выраженные. При сравнении двух групп использовали непараметрический метод сравнения для двух выборок – критерий знаковых рангов Уилкоксона. При сравнении четырех связанных групп применен непараметрический метод дисперсионного анализа (ANOVA) Фридмана.

Результаты и обсуждение. Клинико-гематологическая характеристика пациентов с ММ в разных возрастных группах при выполнении аутоТГСК представлена в Таблице 1.

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов

Показатели	≤60 лет	≥61 года	p
Число пациентов	78	29	-
Ме возраста (диапазон), лет	54 (26–60)	63 (61–70)	-
Ранее назначаемые препараты, n (%)			
- бортезомиб	77 (98,7)	29 (100)	0,540
- леналидомид	33 (42,3)	12 (41,4)	0,931
- антрациклины	15 (19,2)	2 (6,9)	0,120
- карфилзомиб	14 (17,9)	5 (17,2)	0,932
- даратумумаб	9 (11,5)	3 (10,3)	0,952
Режим мобилизации, n (%)			
- циклофосфан + Г-КСФ	23 (29,5)	2 (6,9)	0,014
- винорелбин + Г-КСФ	30 (38,5)	15 (51,7)	0,216
- Г-КСФ, монорежим	21 (26,9)	8 (27,6)	0,945
- Г-КСФ + плериксафор	4 (5,1)	4 (13,8)	0,129
Число CD34+ клеток, 10 <sup>6</sup> /кг веса (диапазон)	5,02 (1,76–10,2)	4,66 (1,16–23,29)	0,226
Варианты ответа перед аутоТГСК, n (%)			
- ПО	26 (33,4)	12 (41,4)	0,439
- ОХЧО	18 (23,1)	5 (17,2)	0,513
- ПО + ОХЧО	44 (56,5)	17 (58,6)	0,837
- ЧО	33 (42,3)	11 (37,9)	0,682
- стабилизация	1 (1,2)	1 (3,5)	0,462
Статус МОБ, n (%)			
- негативный	14 (46,7)	5 (38,5)	0,618
- позитивный	16 (53,3)	8 (61,5)	
Режим кондиционирования, n (%)			
- Mel 200	52 (66,7)	13 (44,8)	0,039
- Mel 140	8 (10,3)	9 (31,1)	0,009

- Mel200 + Mel140	60 (77,0)	22 (75,9)	0,908
- Mel + Karfil	14 (17,9)	4 (13,8)	0,609
- Mel + Thiothepa	4 (5,1)	3 (10,3)	0,332
Назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) после аутоТГСК, n (%)			
- да	67 (85,9)	27 (93,1)	0,310
- нет	11 (14,1)	2 (6,9)	
Лихорадка после аутоТГСК			
- да	55 (70,5)	19 (65,5)	0,619
- нет	23 (29,5)	10 (34,5)	
День максимального снижения лейкоцитов			
	6 (3–10)	6 (3–8)	0,171
Трансфузии эритроцитсодержащих сред			
- число пациентов, n (%)	26 (33,3)	9 (31,0)	0,821
- Ме числа доз (диапазон)	1 (1–3)	2 (1–4)	0,138
Трансфузии тромбоконцентрата			
- число пациентов, n (%)	77 (98,7)	28 (96,6)	0,462
- Ме числа доз (диапазон)	2 (1–7)	3 (1–16)	0,386
Сроки приживления аутотрансплантата			
- Ме абсолютн. числа нейтрофилов, 10 <sup>9</sup> /л (диапазон)	11 (9–19)	11 (9–26)	0,686
- Ме тромбоцитов, 10 <sup>9</sup> /л (диапазон)	15 (9–20)	15 (11–28)	0,987
Ме госпитализации от дня проведения аутоТГСК (диапазон)	16 (12–27)	16 (3–28)	0,171

Учитывая ранее выявленное отсутствие клинического приоритета тандемной трансплантации в аспекте увеличения ОВ, а также факт небольшого числа таких пациентов в исследовании и их преимущественно молодой возраст, при анализе ОВ результаты долгосрочного наблюдения за 15 пациентами с тандемной аутоТГСК были исключены. Дополнительно были изъяты результаты еще 12 пациентов, из которых 8 – из-за отсутствия информации и 4 – по причине ранней смерти. Таким образом, показатели выживаемости были проанализированы у 80 пациентов: 59 из группы 1 (60 лет и моложе) и 21 пациент из группы 2 (61 год и старше). Для исключения влияния осложнений, связанных с проведением аутоТГСК, был проведен дополнительный анализ выживаемости с точкой отсчета 3 месяца после трансплантации (land-mark анализ), в связи с чем число пациентов в группах 1 и 2 было снижено до 48 и 19 соответственно.

Медиана времени наблюдения составила 11 (1–57) месяцев в группе 1 и 18 (1–55) месяцев в группе 2. Медиана БПВ в группах 1 и 2 составила 32 и 47 месяцев соответственно;  $p = 0,704$ . Медиана ОВ – 57 месяцев и не достигнута соответственно;  $p = 0,577$ . Различие между показателями было не значимо (рисунок 2).

При проведении land-mark анализа также не выявлено значимой разницы. Медиана БПВ в группах 1 и 2 была 29 и 44 месяцев соответственно;  $p = 0,704$ .

Медиана ОВ составила 57 месяцев и не была достигнута соответственно;  $p = 0,577$  (рисунок 3).

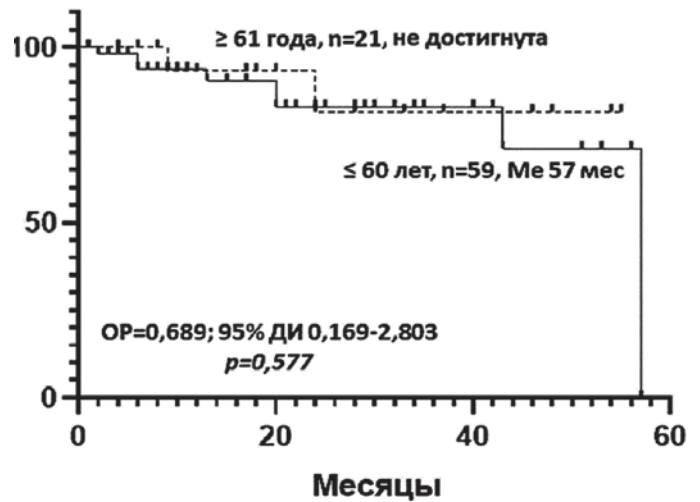
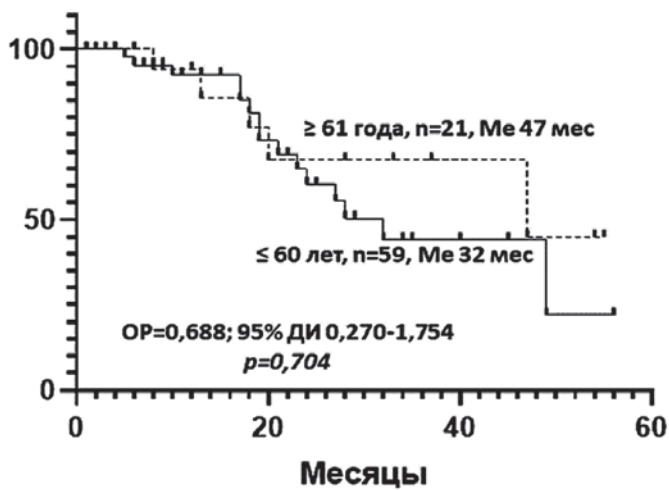
Данные проведенного исследования дают основание рекомендовать гематологам рассматривать всех пациентов впервые диагностированной ММ в возрасте до 70 лет включительно как потенциальных кандидатов на аутоТГСК. Проведение трансплантации больным старше 60 лет может обеспечить им выживаемость, сопоставимую с показателями молодых пациентов.

Выполнен ретроспективный анализ выживаемости 86 пациентов с впервые диагностированной ММ, которым аутоТГСК была выполнена в период с 2011 по 2022 годы в ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России. В зависимости от характера лекарственных препаратов, назначаемых в предтрансплантационном периоде, были сформированы 3 группы пациентов.

В группу 1 вошли 17 пациентов с медианой возраста 56 (24–63) лет, которым трансплантация была выполнена в период с 2019 по 2022 годы. В индукционном периоде помимо бортезомиба, который получали все без исключения пациенты, назначали карфилзомиб ( $n = 13$ ; 76,5 %), леналидомид ( $n = 8$ ; 47,1 %), моноклональные анти-CD38 антитела ( $n = 7$ ; 41,2 %) и помалидомид ( $n = 1$ ; 5,9 %). Только один из названных препаратов получили 7 (41,2 %) пациентов: 6 – карфилзомиб в составе схемы Kd и 1 – даратумумаб в монорежиме. Два препарата получили 8 (47,1 %) пациентов и три препарата – 2 (11,7 %)

**Беспрогрессивная выживаемость**

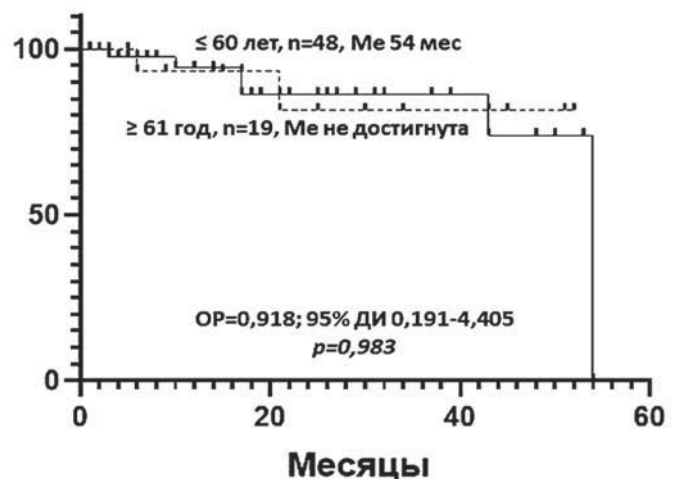
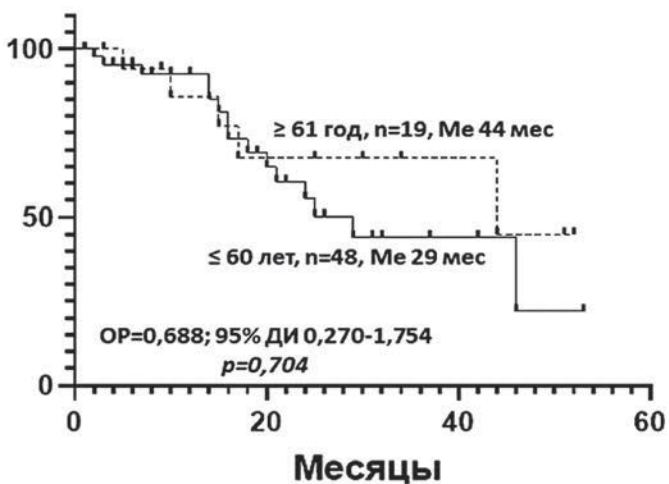
**Общая выживаемость**



**Рисунок 2.** Беспрогрессивная и общая выживаемость больных ММ в зависимости от возраста: ≤ 60 лет и ≥ 61 года

**Беспрогрессивная выживаемость**

**Общая выживаемость**



**Рисунок 3.** Беспрогрессивная и общая выживаемость больных ММ в зависимости от возраста: ≤ 60 лет и ≥ 61 года (land-mark анализ)

пациента. Наряду с уже указанными схемами применялись следующие комбинации препаратов: Rd, Rvd, KRd, DKd, DRd и IsaPd. Основаниями для перевода на новые схемы лечения была неэффективность первой, стандартно назначаемой бортезомиб-содержащей, схемы, что проявлялось в виде стабилизации заболевания или минимального ответа. Выбор схемы в большинстве случаев был мотивирован возможностями лечебного учреждения.

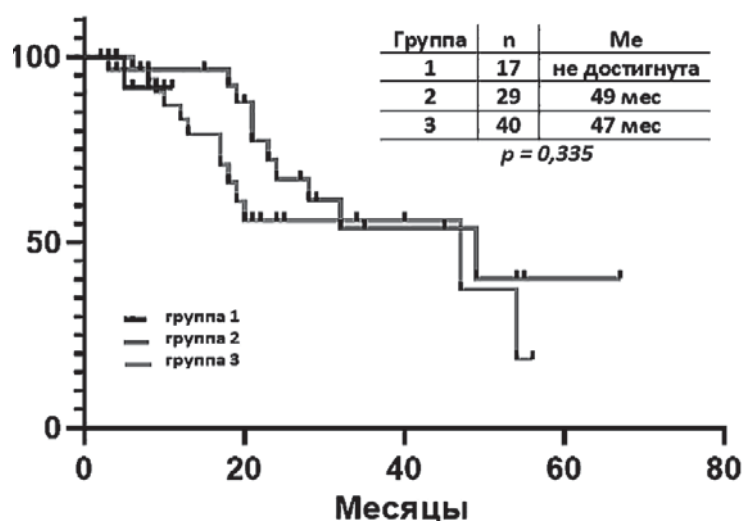
Группа 2 была составлена из 29 пациентов с медианой возраста 55,5 (42–69) года, которым аутоТГСК была выполнена с 2016 по 2022 годы. Все пациенты в период, предшествующий выполнению аутоТГСК, получали бортезомиб и леналидомид. Последний назначался преимущественно в составе схемы VRd и

реже – Rd.

В третью, самую многочисленную группу, были включены 40 пациентов, медиана возраста которых была 40 (34–68) лет и которым аутоТГСК была проведена с 2011 по 2022 годы. Пациентам проводили только бортезомибсодержащие схемы: преимущественно VCD и реже PAD. В посттрансплантационном периоде всем пациентам была рекомендована поддерживающая терапия. Медиана периода наблюдения за пациентами после аутоТГСК была 6 (3–15), 30 (4–77) и 17 (4–105) месяцев соответственно.

Расчетные показатели медианы БПВ были следующими: не достигнута в первой группе, 49 месяцев во второй и 47 месяцев в третьей группе. Различия как в целом ( $p = 0,335$ ), так и между отдельными

Беспрогрессивная выживаемость



Общая выживаемость

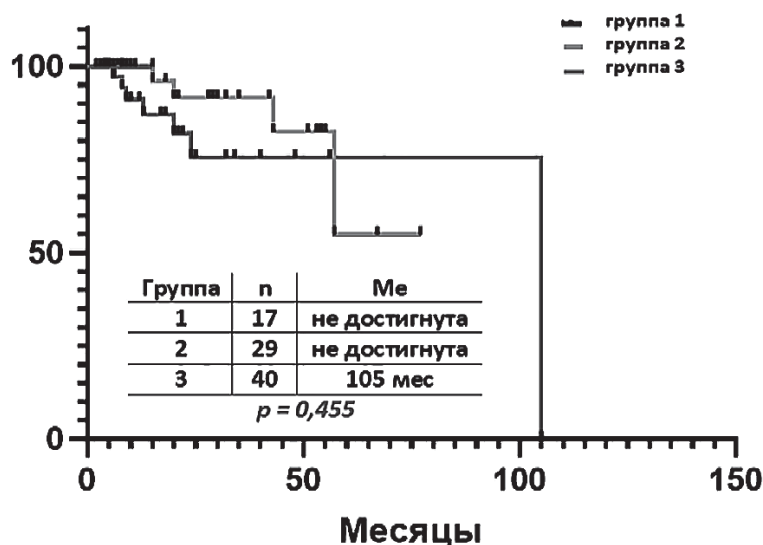


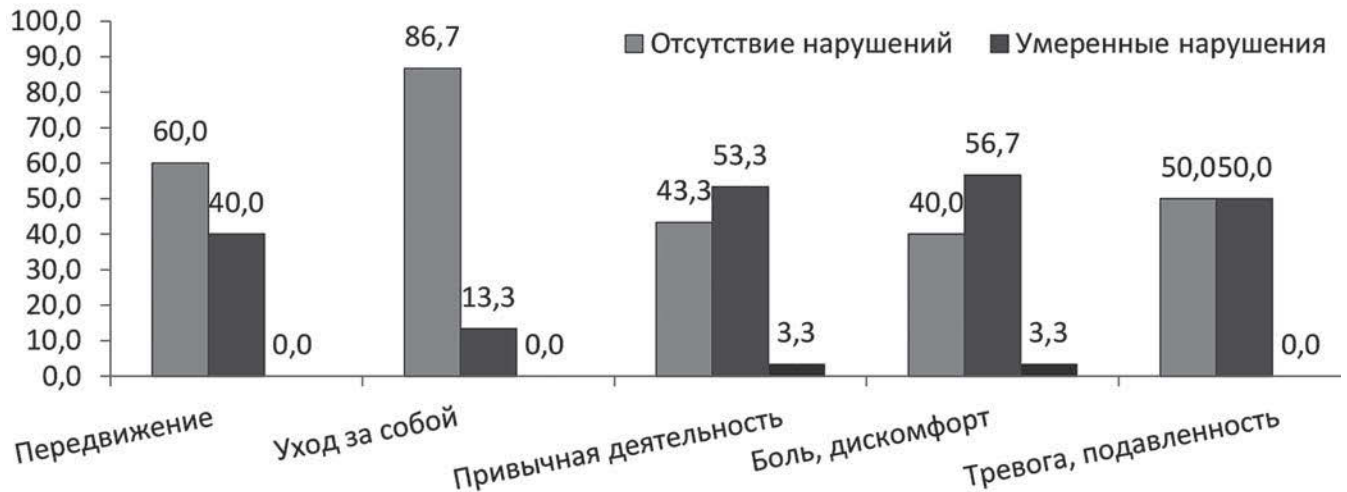
Рисунок 4. Беспрогрессивная и общая выживаемость больных ММ в группах с разным составом индукционных курсов

группами не достигали значимых величин. Между 1 и 2 группами: ОР = 0,64, 95 % ДИ 0,05–7,7;  $p = 0,612$ . Между 1 и 3 группами ОР = 0,94, 95 % ДИ 0,12–7,6;  $p = 0,944$ . Между 2 и 3 группами ОР = 1,7, 95 % ДИ 0,73–3,8;  $p = 0,124$  (рис. 3).

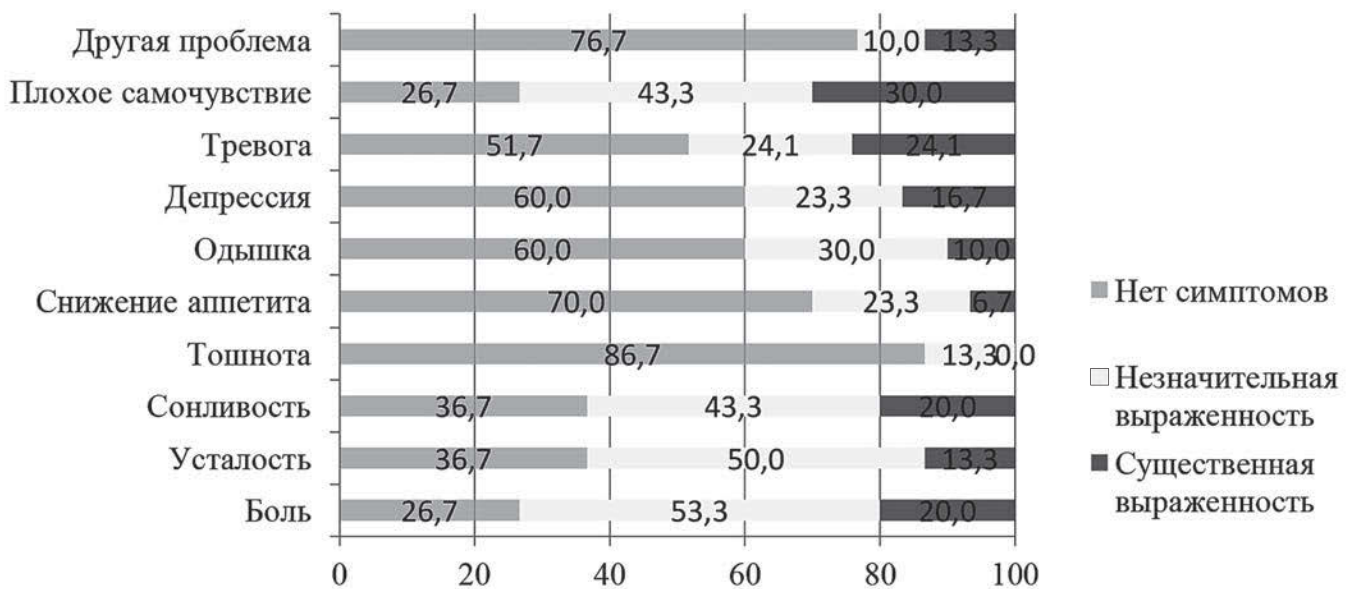
Расчетные показатели медианы ОВ были следующими: не достигнута в первой и второй группах и 105 месяцев в третьей группе. Так же, как и в случае с БПВ, различия по ОВ в целом ( $p = 0,455$ ) и между отдельными группами были незначимы. Между 1 и 2 группами  $p = 0,845$ . Между 1 и 3 группами  $p = 0,412$ . Между 2 и 3 группами;  $p = 0,138$  (рисунок 4).

Полученные данные дают основание рекомендовать ранний перевод на новые 3- и 4-компонентные схемы при неэффективности первой индукционной схемы, что будет способствовать быстрейшему купированию симптомов заболевания с улучшением КЖ, раннему достижению ПО и ОХЧО и увеличению кандидатов на аутоТГСК.

Показатели КЖ до мобилизации представлены на рисунке 5: представлено распределение пациентов согласно уровню нарушений для каждого из доменов опросника EQ-5D до мобилизации. У подавляющего большинства пациентов наблюдали



**Рисунок 5.** Распределение пациентов с ММ согласно уровню нарушений по доменам EQ-5D до мобилизации



**Рисунок 6.** Распределение пациентов с ММ согласно наличию и выраженности симптомов до мобилизации (по опроснику ESAS-R)

умеренные нарушения по доменам опросника или их отсутствие. Средний балл самооценки состояния здоровья составил ( $72,4 \pm 20$ ) балла.

На рисунке 6 представлено распределение пациентов согласно наличию и выраженности симптомов (по опроснику ESAS-R) до мобилизации. До начала мобилизации у 96,7 % пациентов имелись симптомы. Причем, у половины пациентов (50 %,  $n = 15$ ) встречались 5 и более из 9 анализируемых симптомов. У 53,3 % ( $n = 16$ ) пациентов имелись симптомы с выраженностью 4 и более баллов (существенно выраженные симптомы). Все симптомы (9/9) встречались у 2 пациентов (6,7 %). Наиболее часто встречающимися симптомами были следующие: плохое самочувствие (75,9 %), боль (73,3 %), усталость и

сонливость (по 63,3 % каждый), тревога (48,3 %), одышка и депрессия (по 40,0 % каждый).

Наиболее выраженными являлись следующие симптомы: плохое самочувствие ( $2,5 \pm 2,2$ ), боль ( $2,1 \pm 2,1$ ), тревога ( $2,0 \pm 2,8$ ), усталость ( $1,9 \pm 2,1$  балла).

Показатели КЖ в день лейкоцитафереза: на рисунке 7 представлено распределение пациентов с ММ согласно уровню нарушений для каждого из доменов опросника EQ-5D в день лейкоцитафереза. Анализ выполнен в группе из 30 пациентов.

Как видно из данных рисунка 7, в день лейкоцитафереза доля пациентов с умеренными нарушениями по домену боли/дискомфорта больше по сравнению с показателями до мобилизации. Средний балл самооценки состояния здоровья снизился по

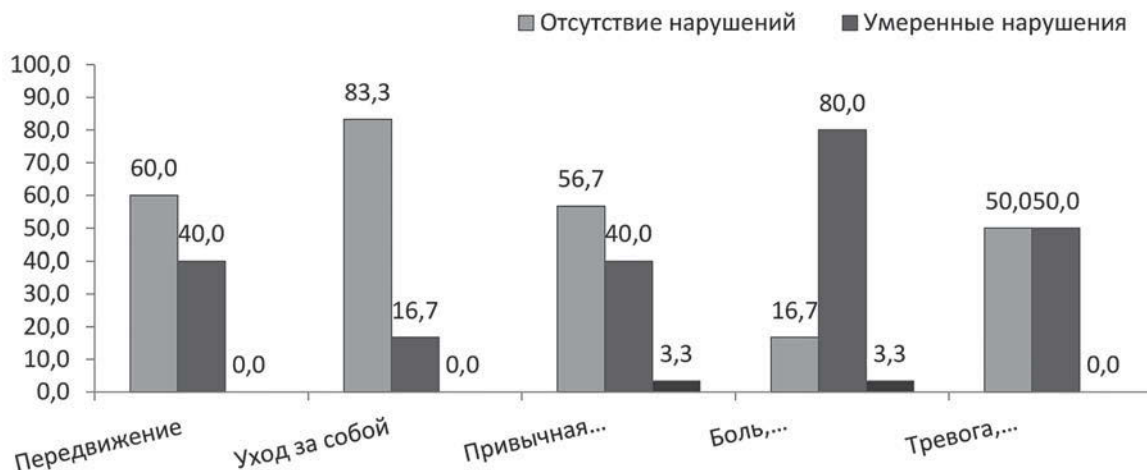


Рисунок 7. Распределение больных ММ согласно динамике симптомов в день лейкоцитафереза

сравнению с уровнем до мобилизации и составил  $(69,7 \pm 18,3)$  балла.

На рисунке 8 представлено распределение пациентов согласно изменению выраженности симптомов в день лейкоцитафереза по сравнению с их выраженностью до начала РМ. Как видно, у большей части пациентов происходило нарастание выраженности симптомов. Согласно полученным данным, по сравнению с исходными показателями у 80 % пациентов в 1 день лейкоцитафереза имело место снижение аппетита, у 63 % – нарастание боли и сонливости, у 43 % – нарастание усталости и у 33 % – усиление тревоги. У 70 % пациентов ухудшилось самочувствие.

Были проанализированы данные КЖ 43 паци-

ентов с ММ, 23 мужчин (53 %) и 20 женщин (47 %), медиана возраста составила 62 года (38-71 год) и 32 здоровых донора, 12 мужчин (37 %), 20 женщин (63 %), медиана возраста 58 лет (44-66 лет).

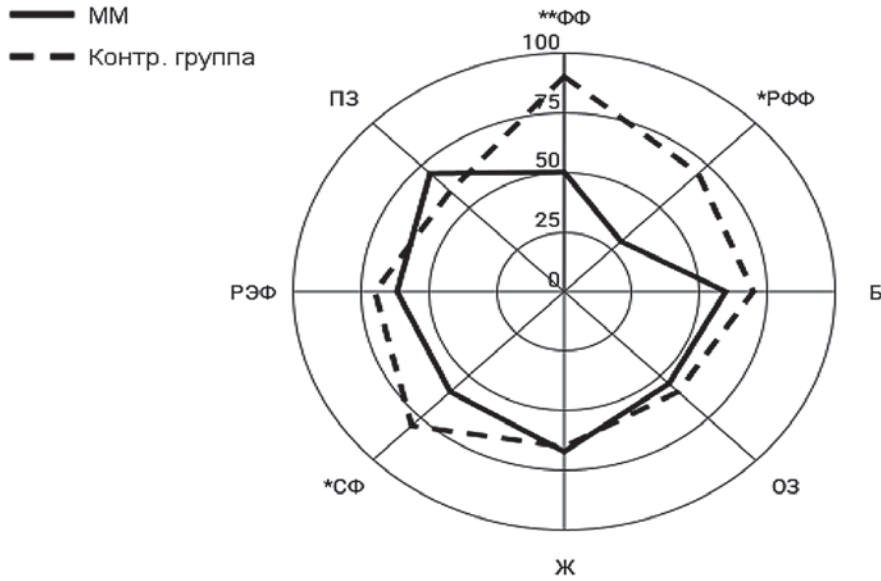
Перед инициированием РМ все пациенты с диагнозом ММ были проанкетированы по опроснику SF-36, результаты которого сравнили с группой контроля – группой здоровых доноров костного мозга (рисунок 9).

До проведения аутоТГСК показатели КЖ у пациентов с ММ были значительно снижены по сравнению с контрольной группой условно здоровых респондентов ( $n = 32$ ). Статистически значимые различия получены для шкал опросника SF-36 физическое функционирование (ФФ) ( $p < 0,001$ ), ролевое



Рисунок 8. Распределение больных ММ согласно динамике симптомов в 1 день лейкоцитафереза

**Оценка КЖ у больных ММ перед проведением аутоТГСК в сравнении с контрольной группой по опроснику SF-36**



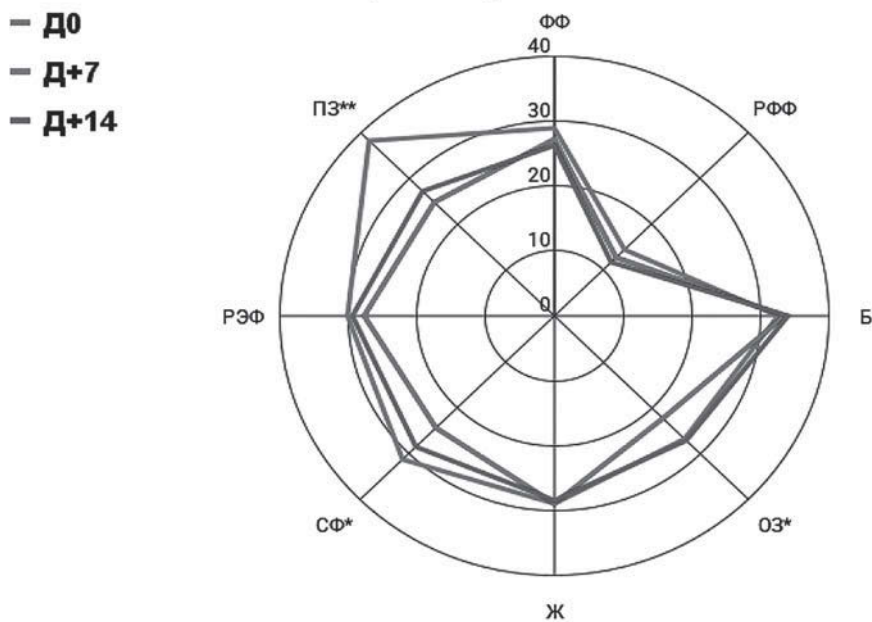
**Рисунок 9.** КЖ пациентов с ММ перед аутоТГСК

физическое функционирование (РФФ) ( $p < 0,05$ ) и социальное функционирование (СФ) ( $p < 0,05$ ). Физическая активность пациентов с ММ значительно ограничена в связи с наличием остеодеструктивного синдрома, который влияет на выполнение физических нагрузок. Наличие диагноза ММ в значительной степени влияет на самооценку и эмоциональное состояние пациентов.

В дальнейшем, пациенты с ММ были проанкетированы по опроснику SF-36 на 7-й день (Д+7) после аутоТГСК и на 14-й день (Д+14) после аутоТГСК (рисунок 10).

На Д+7 аутоТГСК отмечено достоверное снижение всех показателей КЖ, что наиболее вероятно обусловлено развитием нейтропении в посттрансплантационном периоде. Значительно ухудшились

**Оценка КЖ у больных ММ при аутоТГСК по опроснику SF-36**



**Рисунок 10.** КЖ пациентов с ММ при аутоТГСК (день аутоТГСК (Д0), Д+7 и Д+14)

Оценка состояния здоровья у больных ММ при аутоТГСК по опроснику FACT-BMT

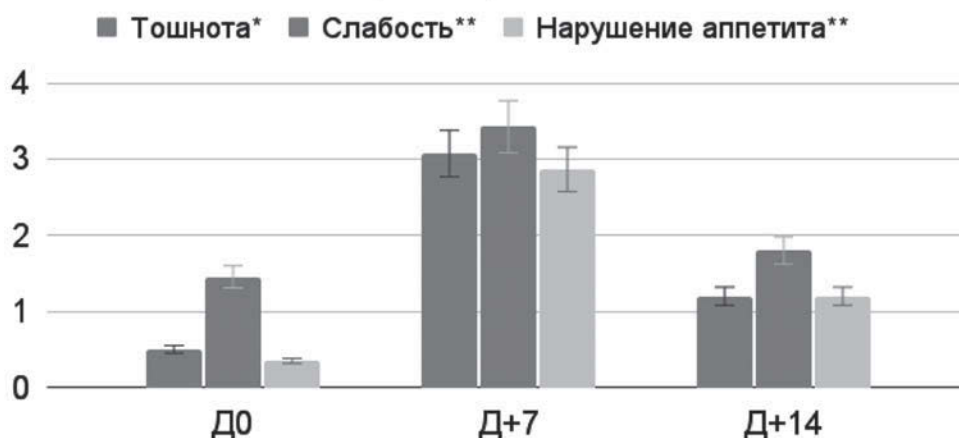


Рисунок 11. КЖ при аутоТГСК по опроснику FACT-BMT

показатели шкал общее здоровье (ОЗ), СФ и психическое здоровье (ПЗ) на Д+7 аутоТГСК. Также пациенты отмечали нарастание тошноты (ES = 1,22), слабости (ES = 0,76) и нарушение аппетита (ES = 0,74). К Д+14 аутоТГСК (показатели крови возвращаются к нормальным значениям), при отсутствии осложнений пациент готовится к выписке из стационара. На Д+14 показатели, характеризующие физическое здоровье пациента (ФФ, РФФ), оставались на том же уровне, что и на Д+7. Тем не менее, остальные шкалы, характеризующие эмоциональное состояние, интенсивность боли и другие продемонстрировали положительную динамику (p = 0,021).

Используя данные опросника FACT-BMT, можно дать характеристику изменений состояния пациентов в процессе лечения после проведения аутоТГСК. Пациенты с ММ заполняли опросник FACT-BMT в день аутоТГСК (Д0), затем на Д+7 и на Д+14 ау-

тоТГСК (рисунок 11).

В день проведения аутоТГСК пациенты отмечали значительно выраженную слабость (Д0). На Д+7 аутоТГСК пациентов в значительной степени беспокоили тошнота (p = 0,02), слабость (p = 0,01) и нарушение аппетита (p = 0,012), с наибольшим ухудшением КЖ на Д+7 и нормализацией показателей к выписке (Д+14).

При заполнении опросников HADS Д+7 и Д+14 аутоТГСК (рисунок 12) пациенты отмечали снижение общего эмоционального фона. Так, на Д+7 аутоТГСК у пациентов имела место субклинически выраженная депрессия (p = 0,02), а симптомы тревоги были наиболее интенсивными Д+7. К Д+14 зафиксирована субклинически выраженная тревога (p = 0,011), которая наиболее часто была обусловлена как общей усталостью от длительного нахождения в стационаре, так и неопределенностью дальнейшего статуса

Оценка состояния здоровья у больных ММ при аутоТГСК по опроснику HADS

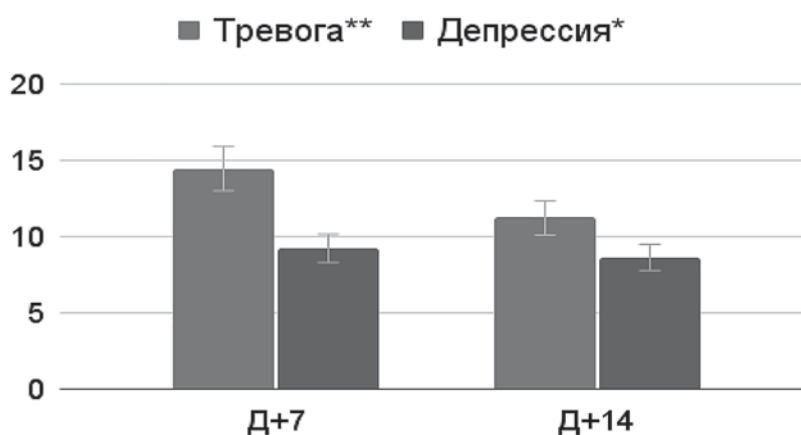


Рисунок 12. Оценка выраженности депрессии и тревоги у пациентов (HADS)

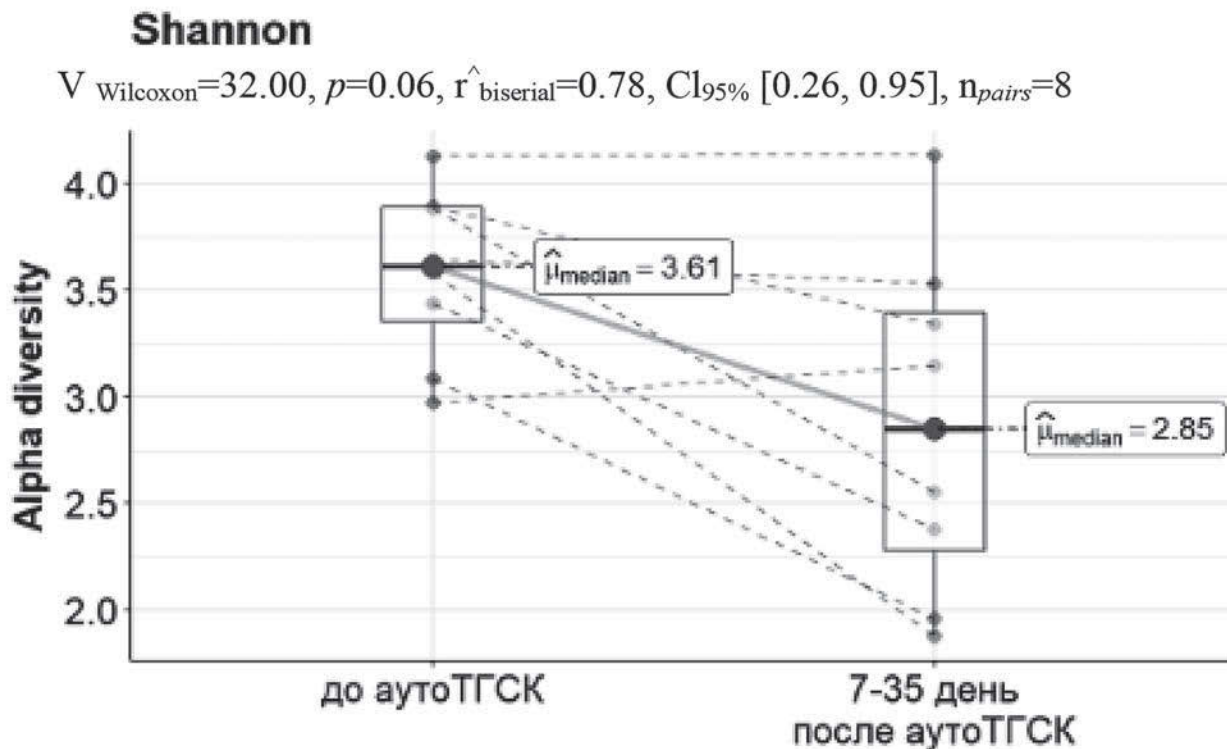
заболевания. На Д+7 пациенты отмечали, что испытывают внутреннее напряжение, внезапно возникающее чувство паники и страх того, что трансплантация может быть неуспешной. Данные показатели непосредственно связаны со шкалой тревоги. На Д+7 и на Д+14 пациенты отмечали, что не испытывают чувство бодрости, не способны рассмеяться и не следят за своей внешностью. По данным показателям был произведен расчет выраженности субклинической депрессии.

Характеристики аутотрансплантата. Принципиальным условием для успешного выполнения аутоТГСК и оптимального по срокам приживления трансплантата является объем заготовленных и перелитых пациенту ГСК. Оптимальным минимальным количеством CD34+ ГСК для аутоТГСК является  $2 \times 10^6$ /кг веса реципиента, а субоптимальным – менее  $2 \times 10^6$ /кг веса [23-25].

У всех пациентов (n=38) объем полученных CD34+  $\times 10^6$ /кг был оптимальным после одной процедуры афереза, лишь у одного пациента процедура афереза ГСК была проведена повторно на следующий день после первой, так как в результате первой процедуры было получено  $1,3 \times 10^6$ /кг CD34+. Неудач мобилизации ГСК зафиксировано не было. Анализ данных по собранным CD34+ клеткам у пациентов со схемой мобилизации Г-КСФ в монорежиме (n = 21) и Г-КСФ+химиопрепарат (n = 17) продемонстрировал отсутствие достоверных различий по группам:  $4,36 \pm 0,70 \times 10^6$ /кг в группе Г-КСФ моно и  $4,61 \pm 1,15 \times 10^6$ /кг в группе Г-КСФ+химиопрепарат, p=0,68.

Особенности иммунного статуса пациентов с ММ (день афереза). У всех пациентов (n=38) проводили оценку качественного и количественного содержания лимфоцитов и их субпопуляций. Среднее содержание лимфоцитов –  $43 \cdot 10^9$ /л ( $19,6-85,2 \cdot 10^9$ /л) составило 23,8 % (10,4-34,6 %) от общего количества лейкоцитов. Из них Т-лимфоциты (CD3+) составили 80,8 % (59,3-94,7 %) в следующих субпопуляциях: Т-хелперы (CD3+CD4+) – 51,5 % (42,7-55,0 %), Т-цитотоксические (CD3+CD8+) – 29,5 % (19,0-34,6 %), Т-активированные (CD3+CD25+) – 2,7 % (0,8-6,5 %), Т-регуляторные (CD3+CD4+CD25+) – 1,9 % (1,5-2,7 %), NK-клетки (CD3-CD16+) – 8,3 % (1,1-20,3 %), В-лимфоциты (CD19+) – 7,8 % (0,7-20,3 %). Обращает внимание сохранение соотношения Т-хелперы/Т-цитотоксические в пределах нормальных значений, а также достоверное снижение относительного содержания Т-регуляторных клеток (CD3+CD4+CD25+), p=0,03.

Негативный статус МОБ при ММ на фоне проведенной терапии, достигнутый после аутоТГСК, является важным прогностическим параметром, позволяющими косвенно судить о длительности возможного безрецидивного периода, и является суррогатным маркером общей выживаемости. Проведение аутоТГСК позволяет значительно улучшить отдаленные результаты лечения ММ за счет более полной эрадикации опухолевого клона. Статус МОБ после проведенной терапии также является прогностическим параметром, который, возможно, позволит использовать его при стратификации



**Рисунок 13.** Индекс разнообразия у пациентов до (сроки 1) и после (сроки 2) аутоТГСК

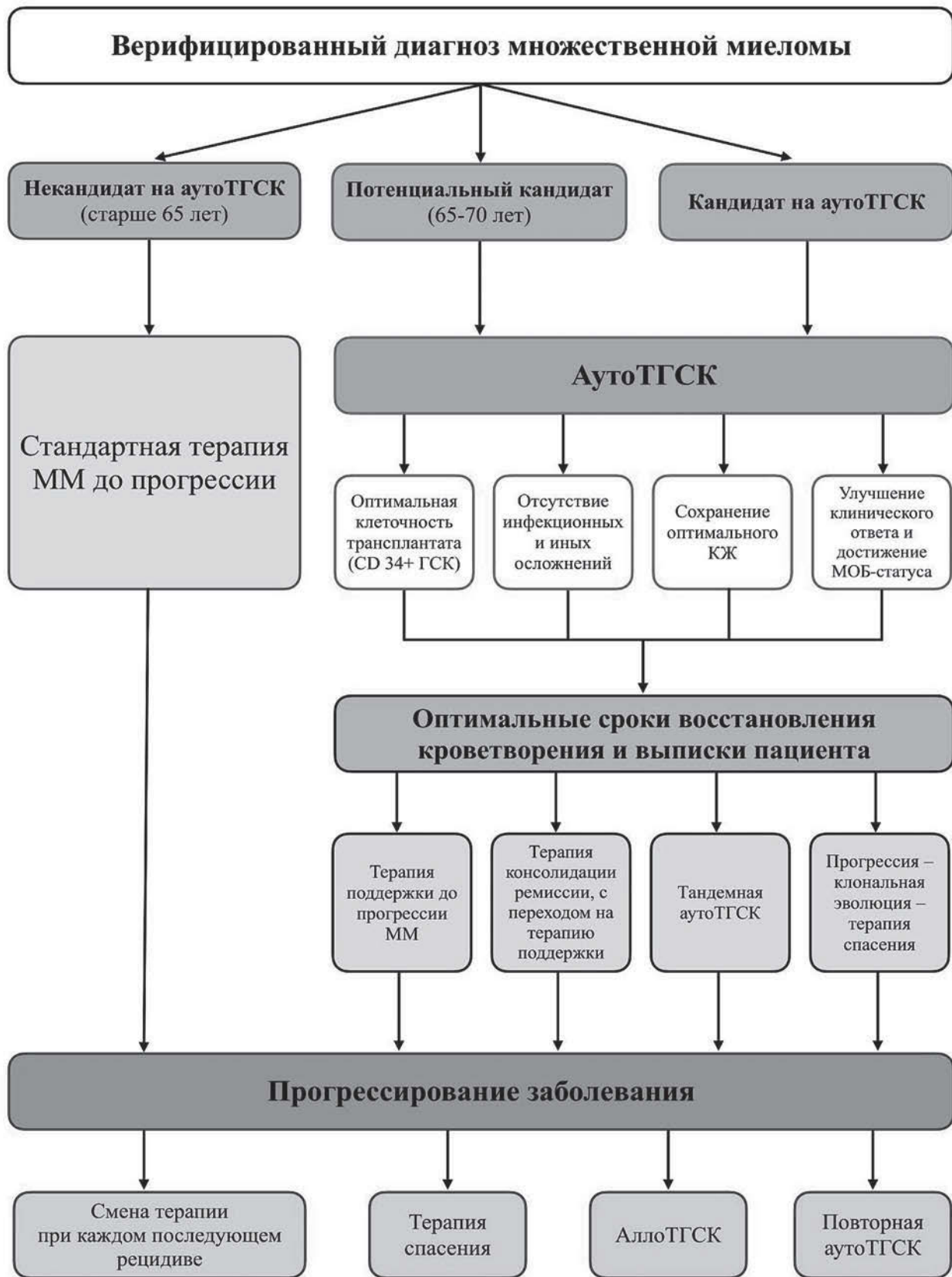


Рисунок 14. Алгоритм клиничко-лабораторного мониторинга и курации пациентов с ММ при проведении аутоТГСК

МОБ-адаптированной терапии.

Для оценки характера изменения МОБ, с определением ее воздействия на эффективность трансплантации, было проведено комплексное обследование 48 пациентов с ММ. Все пациенты получали бортезомиб-содержащие программы в первой линии противомеломной терапии. По данным проточной цитометрии МОБ-негативный статус (МОБ-) был достигнут у 31 пациента (64,6 %). Медиана общей выживаемости в подгруппе МОБ- не была достигнута, в подгруппе МОБ+ составила 114 мес. ( $p = 0,002$ ). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 68 мес. для МОБ- и 34 мес. для МОБ+ ( $p = 0,047$ ). Оценка остаточной опухолевой массы методом позитронной эмиссионной томографии с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) с 18-фтордезоксиглюкозой (18-ФДГ) была проведена у всех пациентов. ПЭТ-КТ-негативный полный ответ (ПЭТ-КТ-) достигнут у 27 пациентов (56,3 %). Медиана выживаемости без прогрессирования в подгруппе ПЭТ-КТ- составила 50 мес., в подгруппе ПЭТ-КТ+ – 29 мес. ( $p = 0,013$ ). В подгруппе ПЭТ-КТ- было отмечено достоверное снижение медианы выживаемости без прогрессирования при наличии МОБ+ результата в костном мозге. При анализе всех подгрупп было выявлено, что наилучшие показатели выживаемости без прогрессирования имеют пациенты с достижением полной элиминации опухолевого клона по данным обоих исследований – проточной цитометрии и ПЭТ-КТ ( $p=0,006$ ).

Характер изменений микробиоты кишечника. Важным показателем для оценки микробиоты кишечника является индекс ее разнообразия (индекс Шеннона). Результаты оценки изменения индекса разнообразия Шеннона у обследованных нами больных ММ в разные периоды до и после аутоТГСК представлены на рисунке 13. Было выявлено снижение альфа-разнообразия после аутоТГСК ( $p = 0,06$ ), вне зависимости от стадии ММ или наличия/отсутствия почечной недостаточности. Также был установлен негативный эффект антибактериальных и химиотерапевтических препаратов на многообразие микробиоты. Тем не менее, степень снижения альфа-разнообразия была различной. Как видно из рисунка 13, у одного пациента разнообразие микробиоты было высоким и оставалось таким и после аутоТГСК. У двух пациентов при исходном низком уровне разнообразия установлено его значительное понижение в посттрансплантационном периоде.

Полученные результаты подтверждают, что снижение индекса биологического разнообразия микробиоты присутствует при аутоТГСК.

Исследование таксонов микробиома до и после аутоТГСК показало, что преобладающими типами были *Bacteroides* и *Firmicutes*. Они оставались ведущими и после аутоТГСК. Однако важно отметить, что их относительная представленность несколько снизилась с 44,92 % и 40,71 % до 38,23 % и 33,38 % после ее проведения. У 30 из 43 пациентов проведе-

ны исследования микробиоты кишечника с помощью ПЦР-РВ, подтвердившие нарушения микробиоты, которые характеризовались разной степенью угнетения симбиотических микроорганизмов. Так, снижение содержания *Lactobacillus spp.* выявлено у 75 % больных, у 100 % пациентов – снижение титра *Bifidobacterium spp.* Наряду со снижением симбиотических микроорганизмов у 50 % пациентов при исследовании после проведения аутоТГСК выявлены условно патогенные микроорганизмы – *Proteus spp.* ( $n = 1$ ), *Klebsiella pneumoniae* ( $n = 2$ ), *Staphylococcus aureus* ( $n = 1$ ). Наиболее весомые нарушения микробиоты были получены при оценке соотношения *Bacteroides fragilis group/Faecalibacterium prausnitzii*, которые верифицировали у 87 % пациентов. Повышение этого соотношения свидетельствует о наличии анаэробного дисбиоза в кишечнике и представляет собой важный маркер нарушения микробиоты у пациентов исследуемой группы.

Проведено исследование возможной связи изменения микробиоты кишечника и развития желудочно-кишечной токсичности. Предполагается, что воздействие высоких доз мелфалана и противомикробных препаратов у пациентов, подвергающихся аутоТГСК для лечения ММ, приводит к микробному дисбактериозу желудочно-кишечного тракта, который, в свою очередь, связан с токсичностью, зависящей в наибольшей степени от режима аутоТГСК. Было показано, что при 2 степени токсичности в микробиоте наблюдается достоверное снижение *Bacteroides* (М-тест Манна-Уитни:  $p = 0,04$ ) по сравнению с группой пациентов, у которых наблюдали только первую степень токсичности.

Результаты исследования генетического фенотипа и метилирования генов. Для определения прогностической значимости всех найденных мутаций у каждого пациента была рассчитана опухолевая мутационная нагрузка (ТМВ), которую определяли как количество мутаций на 1 мегабазу (Mb) последовательности. При проведении NGS было выявлено 484 аллельных варианта, мутировано 57 из 118 исследуемых генов. Медиана VAF составила 46,91 % (10,0–50,38), медиана ТМВ – 5,0 мутаций/Mb.

Проведенный анализ в отношении 2-летней бессобытийной выживаемости (БСВ) в зависимости от величины ТМВ ( $\leq 5$  мутаций/Mb и  $> 5$  мутаций/Mb) продемонстрировал достоверные различия в группах: у пациентов с высокой ТМВ ( $> 5$ ) 2-летняя БСВ составила 69,6 % (95 % ДИ 50,3–96,5), с низкой ТМВ ( $\leq 5$ ) – 95,0 % (95 % ДИ 85,9–100),  $p = 0,046$ .

С другой стороны, при проведении анализа БСВ для количественных переменных (в нашем случае значение ТМВ для каждого пациента) точка отсечения составила 6,63 мутации/Mb, которая также продемонстрировала прогностическую значимость ТМВ у пациентов с ММ. Трехлетняя БСВ в группе с высокой ТМВ ( $\geq 6,63$ ) составила 42,8 % (95 % ДИ 22,6–81,0), у пациентов с низкой ТМВ ( $< 6,63$ ) – 76,7 % (95 % ДИ

22,6–81,0),  $p = 0,041$ . Наличие патогенных мутаций является неблагоприятным прогностическим параметром: 1-летняя (медиана наблюдения 12,9 месяца) БСВ у пациентов с патогенными мутациями составила 66,7 % (95 % ДИ 42,0–100,0), 2-летняя БСВ у пациентов без патогенных мутаций – 88,2 % (95 % ДИ 76,3–100,0),  $p = 0,078$ . Наибольшая частота мутаций отмечена в генах: KMT2C (31 %), KMT2D (18 %), APC (15 %), RYR1 (15 %), DNMT3A (13 %), BCR (13 %), MGA (13 %), ARID1A (13 %), FAT1 (10 %), ATM (8 %). Среди всех выявленных мутаций неблагоприятное влияние на течение ММ оказывали мутации в генах FAT1, NRAS и ATM. При анализе выживаемости 3-летняя ОВ у пациентов с мутацией FAT1 составила 37,5 % (95% ДИ 8,4–100,0), в группе дикого типа – 77,6 % (61,6–97,7),  $p = 0,0039$ . У пациентов с мутацией гена NRAS 3-летняя ОВ составила 50,0 % (95 % ДИ 12,5–100), в группе дикого типа – 74,8 %,  $p = 0,0043$ . Для пациентов с мутацией гена ATM 5-летняя ОВ составила 33,6 % (95 % ДИ 6,7–100,0) и была значимо ниже, чем в группе дикого типа – 76,9 %,  $p < 0,0001$ .

Таким образом, высокая мутационная нагрузка опухолевого клона являлась негативным фактором молекулярного риска ММ, а наличие хотя бы одной патогенной мутации ухудшало прогноз у пациентов с ММ. Мутации в генах FAT1, NRAS и ATM оказали неблагоприятное влияние на выживаемость пациентов с ММ.

На основании проведенного анализа собственных результатов исследований и данных современной научной литературы [26] был разработан и предложен алгоритм оптимизации аутоТГСК (рисунок 14).

**Заключение.** Принципиальным условием эффективности лечения пациентов с ММ является непрерывность лечения. Неизлечимость заболевания, проявляющаяся сменой эпизодов благополучия

активацией патологического процесса, требует постоянного терапевтического воздействия. Присоединение к симптомам заболевания осложнений проводимого лечения, несомненно, приводит к персистенции жалоб и значимому снижению КЖ пациентов. Эффективная коррекция отдельных показателей КЖ и симптомов возможна в случае адекватной оценки субъективного статуса пациентов с ММ.

Отличительной особенностью аутоТГСК является то, что она включает в себя несколько этапов. Ухудшение состояния пациентов на начальных этапах заболевания может трансформироваться в дальнейшее снижение соматического статуса, что негативно сказывается на результативности аутоТГСК в целом.

Использование представленного алгоритма клинико-лабораторного мониторинга и курации пациентов с ММ при проведении аутоТГСК, основанного на комплексном анализе клинического статуса пациента, включающего КЖ, а также результатах лабораторных и инструментальных исследований, призвано повысить эффективность лечения больных ММ.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования:** исследование не имело спонсорской поддержки

**Вклад авторов**

**Концепция и дизайн:** А.А. Жернякова, О.Б. Крысюк

**Сбор и обработка данных:** все авторы

**Представление материалов исследования:** все авторы

**Анализ и интерпретация:** все авторы

**Подготовка рукописи:** А.А. Жернякова, О.Б. Крысюк

**Окончательное одобрение рукописи:** все авторы

#### ЛИТЕРАТУРА

1. The importance of physical function in patients with multiple myeloma for improving quality of life / S. Kim, I. Kim, Y. Koh et al. // Support. Care. Cancer. – 2020. – Vol.28. – P. 2361–2367.
2. Patient perceptions regarding multiple myeloma and its treatment: Qualitative evidence from interviews with patients in the United Kingdom, France, and Germany // J. He, A. Duenas, H. Collacott et al. // Patient. – 2021. – Vol.14. – P. 613–623.
3. Physical function, psychosocial status, and symptom burden among adults with plasma cell disorders and associations with quality of life // C. Jensen, S. Vohra, K. Nyrop et al. // The Oncologist. – 2022. – Vol.27. – P. 694–702.
4. Real-world evaluation of health-related quality of life in patients with multiple myeloma from Germany / M. Engelhardt, G. Ihorst, M. Singh et al. // Clin. Lymphoma. Myeloma. Leuk. – 2020. – Vol.21. – P. 160–175.
5. The impact of disease-related symptoms and palliative care concerns on health-related quality of life in multiple myeloma: a multi-center study / C. Ramsenthaler, T. Osborne, W. Gao et al. // BMC. Cancer. – 2016. – Vol.16. – P. 427.
6. Бессмельцев С.С. Множественная миелома: диагностика и терапия (часть 1). // Вестник гематологии. – 2022. – Т. 8, № 2. – С. 4–26. [Bessmeltsev SS. Multiple myeloma: diagnosis and therapy (part 1). Vestnik gematologii. – 2022. – Vol.18, №2. – P. 4–26. (In Russ)].
7. Nielsen, L.K. A systematic review of health related quality of life in longitudinal studies of myeloma patients / Nielsen L.K., Jarden M., Andersen A. et al. // Europ. J. Haemat. – 2017. – Vol. 99. – P. 3–17.
8. Terpos, E. Management of patients with multiple myeloma beyond the clinical-trial setting: understanding the balance between efficacy, safety and tolerability, and quality of life / Terpos, E., Mikhael, J., Hajek, R. // Blood cancer journal. – 2021. – Vol. 11, No. 6. – P. 40.
9. Engelhardt M. Real-World Evaluation of Health-Related Quality of Life in Patients With Multiple Myeloma From Germany / Engelhardt M., Ihorst G., Moushmi Singh M. et al. // Clin. Lymph. Myel. Leuk. – 2012. – Vol. 21. – P. 160 – 175.
10. Dimopoulos M, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. // Ann Oncol. – 2021. – Vol. 32, №3. P.309–22. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014>. – URL: <http://bloodjournal.ru>

11. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. // *Am J Hematol.* –2022. – Vol.97, №8. P. 1086–107. – URL: <https://10.1002/ajh.26590>.
12. Кострома И.И., Сидорова Ж.Ю., Семенова Н.Ю. и др. Возможные предикторы и качество ответа после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при множественной миеломе. // *Клиническая онкогематология.* – 2021. №14(3). –С. 333–9. – URL: <https://10.21320/2500-2139-2021-14-3-333-339>. [Kostroma II, Sidorova ZhYu, Semenova NYu, et al. Potential Predictors and Response Quality after Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma. *Clinical oncohematology.* – 2021. – Vol.14, №3. – P 33–39. – URL: <https://10.21320/2500-2139-2021-14-3-333-339>. (In Russ)]
13. Beksac M, Hayden P. Upfront autologous transplantation still improving outcomes in patients with multiple myeloma. // *Lancet Haematol.* – 2023. – Vol.10, №2. – P.80–82. – URL: [https://10.1016/S2352-3026\(22\)00360-X](https://10.1016/S2352-3026(22)00360-X).
14. Richardson P, Jacobus S, et al. Triplet therapy, transplantation, and maintenance until progression in myeloma. // *N Engl J Med.* – 2022. – Vol.387, №2. – P.132–47. – URL: <https://10.1056/NEJMoa22049>.
15. Фирсова М.В., Менделеева Л.П., Паровичникова Е.Н., Соловьев М.В., Кузьмина Л.А., Рисинская Н.В., Абрамова Т.В., Гальцева И.В., Савченко В.Г. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток пациентам с множественной миеломой. // *Терапевтический архив.* – 2021. – №93 (7). – С. 778–784. – URL: <https://10.26442/00403660.2021.07.200929>.
16. Lokhorst HM, Segeren CM, Verdonck LF, et al. Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group. Partially T-cell-depleted allogeneic stem-cell transplantation for first-line treatment of multiple myeloma: a prospective evaluation of patients treated in the phase III study HOVON 24 MM. // *J Clin Oncol.* – 2003. – Vol.21, №9. – P.1728-33. – URL: <https://10.1200/JCO.2003.04.033>
17. Crawley C, Iacobelli S, Björkstrand B, et al. Reduced-intensity conditioning for myeloma: lower nonrelapse mortality but higher relapse rates compared with myeloablative conditioning. // *Blood.* –2007. – Vol.109, №8. – P.3588-94. – URL: <https://10.1182/blood-2006-07-036848>
18. Giaccone L, Storer B, Patriarca F, et al. Long-term follow-up of a comparison of nonmyeloablative allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. // *Blood.* –2011. – Vol. 117, №24. – P. 6721-7. – URL: <https://10.1182/blood-2011-03-339945>.
19. Gahrton G, Iacobelli S, Björkstrand B, et al. EBMT Chronic Malignancies Working Party Plasma Cell Disorders Subcommittee. Autologous/reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation vs autologous transplantation in multiple myeloma: long-term results of the EBMT-NMAM2000 study. // *Blood.* –2013. – Vol.121, №25 – P.5055-63. – URL: <https://10.1182/blood-2012-11-469452>
20. Armeson KE, Hill EG, Costa LJ. Tandem autologous vs autologous plus reduced intensity allogeneic transplantation in the upfront management of multiple myeloma: meta-analysis of trials with biological assignment. // *Bone Marrow Transplant.* – 2013. – Vol.48, №4. –562-7. – URL: <https://10.1038/bmt.2012.173>.
21. Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С., Алянский А.Л. и др. Выбор донора при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* – 2016. – Т. 3. – С. 30-36. – URL: <https://10.21682/2311-1267-2016-3-3-30-36>.
22. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma / S. Kumar, B. Paiva, K. Anderson et al. // *Lancet Oncol.* – 2016. – Vol.17. – P.328–46.
23. Schmid, A. Role of plerixafor in autologous stem cell mobilization with vinorelbine chemotherapy and granulocyte-colony stimulating factor in patients with myeloma: a phase II study (PAV-trial) / A. Schmid, D. Friess, B.M. Taleghani et al. // *Leuk. Lymphoma.* - 2015. - Vol. 56. - P. 608–614.
24. Грицаев С.В., Кузяева А.А., Бессмельцев С.С. Отдельные аспекты трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток больным множественной миеломой // *Клиническая онкогематология.* - 2017. - № 1. - С.7–12.
25. Nazha, A. Stem cell collection in patients with multiple myeloma: impact of induction therapy and mobilization regimen / A. Nazha, R. Cook, D.T. Vogl et al. // *Bone. Marrow. Transplant.* - 2011. - Vol. 46. - P. 59–63.
26. Федеральное руководство по гематологии. Т. 2 / [Бессмельцев С.С. и др.]; под ред. С.С. Бессмельцева и С.В. Сидоркевича. – М.: СИМК, 2024. – 572 с.

Богданов А. Н.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

<sup>2</sup> СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района»

## ПАНЦИТОПЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Резюме.** В статье представлено определение панцитопении, данные о частоте и основных причинах панцитопении в различных регионах мира, методах исследования и алгоритме диагностики

этого синдрома.

**Ключевые слова.** Панцитопения, частота, причины, алгоритм диагностики.

*Bogdanov A.N.<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> Saint Petersburg state University

<sup>2</sup> City hospital No. 40

## PANCYTOPENIA IN CLINICAL PRACTICE LITERATURE REVIEW

**Abstract.** The article provides the definition of pancytopenia, data on the frequency and main causes of pancytopenia in different regions of the world, as well as research methods and an algorithm for diagnosing

this syndrome.

**Keywords.** Pancytopenia, frequency, causes, diagnostic algorithm

Панцитопения – гематологический синдром, характеризующийся снижением концентрации гемоглобина менее 100 г/л, количества лейкоцитов менее  $4 \times 10^9$ /л или абсолютным количеством нейтрофилов менее  $1,5 \times 10^9$ /л и количеством тромбоцитов менее  $100 \times 10^9$ /л [1]. Развитие панцитопении ассоциируется с большим количеством доброкачественных и злокачественных заболеваний и состояний, что обуславливает необходимость тщательного обследования пациентов [2].

Причины панцитопении можно условно разделить на нарушения, связанные с периферическим разрушением клеток и с выработкой клеток костным мозгом. Однако в большинстве случаев наблюдаются признаки обоих нарушений, поскольку панцитопения может быть вызвана множеством различных патофизиологических механизмов [3].

Периферическое разрушение клеток моноцитарно-макрофагальной клеточной системой часто обусловлено гиперспленизмом при портальной гипертензии на фоне хронического заболевания печени (гепатиты и циррозы), реже вследствие инфекции (вирусы цитомегаловируса, Эпштейна-Барр, парвовирус, ВИЧ-инфекция, малярия, шистозоматоз, лейшманиоз), аутоиммунных заболеваний, хронического гемолиза, злокачественных опухолей [4]. При аутоиммунных заболеваниях (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Фелти, саркоидоз) панцитопения может вызываться не только гиперспленизмом, но и аутоиммунным разрушением клеток аутоантителами [5].

Нарушение выработки костного мозга может приводить к панцитопении при дефиците витами-

на В12 и/или фолиевой кислоты, инфильтрации костного мозга (острые лейкозы, миелодиспластические синдромы, реже метастазы рака в костном мозге, болезни накопления) или снижении его точности (апластическая анемия), что обычно сопровождается ретикулоцитопенией [3].

Наиболее распространёнными причинами панцитопении являются В12-дефицитная анемия, апластическая анемия, гиперспленизм и злокачественные новообразования, в том числе миелодиспластический синдром и острый миелоидный лейкоз [2]. К другим важным причинам относятся инфекции, приём лекарственных препаратов и аутоиммунные заболевания. У пациентов в тяжёлом состоянии также следует учитывать возможность гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, ДВС-синдрома и пароксизмальной ночной гемоглобинурии [3].

Во время пандемии Covid-19 описаны повторные случаи панцитопении, в том числе с инфильтрацией костного мозга SARS-CoV-2 [6]. Несмотря на тщательное обследование, у некоторых пациентов наблюдается необъяснимая цитопения, классифицируемая как идиопатическая цитопения неясного значения [7].

Причины панцитопении различаются в зависимости от экономического уровня региона. По данным проекта ВОЗ GLOBOCAN (Global Cancer Incidence, Mortality And Prevalence), в развитых странах наблюдается более высокая заболеваемость онкогематологическими заболеваниями, в том числе лимфомой Ходжкина, множественной миеломой, лейкозами и неходжкинскими лимфомами [8].

В США, несмотря на увеличение выживаемости при опухолях системы крови, не наблюдается достоверного снижения их частоты, а у мужчин моложе 50 лет распространенность лейкозов увеличилась [9]. Закономерно, что в Северной Америке наиболее распространенными причинами панцитопении являются онкогематологические заболевания, за которыми следуют апластическая анемия, мегалобластная анемия и ВИЧ-инфекция [10].

В странах Азии частыми причинами панцитопении являются мегалобластные анемии и инфекции, а также гиперспленизм и апластические анемии.

В исследовании, проведенном в Индии у пациентов молодого возраста (средний возраст  $33 \pm 13,23$  года), наиболее распространенной причиной панцитопении был дефицит витамина B12 (47,5% случаев), который чаще выявлялся у строгих вегетарианцев. Реже встречались малярия (22,5%), лихорадка денге (12,5%) и гиперспленизм (11,2%), на долю апластической анемии и острого лейкоза пришлось по 2,5% [11].

При обследовании пациентов в Пакистане ведущими причинами панцитопении были инфекции (17,9%), прежде всего брюшной тиф, малярия и туберкулез, за ними следовали мегалобластная анемия (17%), гиперспленизм (16%), злокачественные новообразования (15,1%), гиперспленизм и лекарственная анемия (по 9,4%), а также апластическая анемия, выявленная у 7,5% больных [12].

В ряде исследований, проведенных в Пакистане и Индии, наиболее частой причиной панцитопении были апластическая и мегалобластная анемия [13-15]. Это коррелирует с данными о том, что апластическая анемия встречается в Азии достоверно чаще, чем в Северной Америке и Европе [16].

Панцитопению могут вызывать ятрогенные воздействия: 1) алкоголь; 2) антибиотики (хлорамфеникол, триметоприм, линезолид); 3) цитостатики и иммунодепрессанты; 4) лучевая терапия; 5) противосудорожные препараты (карбамазепин, вальпроовая кислота); 6) лекарственные взаимодействия, например аллопуринол в сочетании с азатиоприном или метотрексат в сочетании с триметопримом [3].

При оценке состояния пациента с панцитопенией необходимо тщательно изучить анамнез, в том числе семейный (генетические заболевания) и географический (путешествия в регионы, эндемичные по тропическим инфекциям), характер питания, наличие хронической патологии (аутоиммунные заболевания, болезни печени, злокачественные новообразования), перенесенные недавно вирусные инфекции, алкогольный анамнез, проводимое лечение, прежде всего химиотерапию или лучевую терапию. Следует также оценить наличие желтухи, геморрагического синдрома, рецидивирующих инфекций, симптомов интоксикации (повышение температуры выше  $38^{\circ}\text{C}$ , проливные ночные поты,

снижение массы тела более чем на 10 % в течение последних 6 месяцев), лимфаденопатии и гепатоспленомегалии [3].

В ряде случаев панцитопения возникает при заболеваниях, непосредственно угрожающих жизни. Описано развитие панцитопении при сепсисе, осложнившимся развитием ДВС-синдрома и токсическим воздействием ванкомицина, с успешным обратным развитием на фоне смены антибактериальной терапии и лечения коагулопатии [17].

Причиной тяжелой панцитопении может быть вторичный гемофагоцитарный синдром, который развивается при тяжелых инфекциях, аутоиммунных заболеваниях, злокачественных новообразованиях, после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и проявляется лихорадкой, увеличением печени и селезенки, развитием полиорганной недостаточности, цитопении и вторичных инфекций [18]. Возможность гемофагоцитарного синдрома следует рассмотреть при концентрации ферритина  $\geq 2000$  нг/мл, для подтверждения диагноза используются критерии H-score [19].

У пациентов с панцитопенией и тромботическими осложнениями следует заподозрить пароксизмальную ночную гемоглобинурию (ПНГ), которая возникает из-за дефицита ингибиторов комплемента CD55 и CD99 и характеризуется развитием опосредованного комплементом разрушения эритроцитов [20]. Клиническая картина включает гемолитическую анемию, венозные и артериальные тромбозы необычной локализации, боли в брюшной полости, эректильную дисфункцию и хроническую болезнь почек [21]. Диагноз подтверждается выявлением в периферической крови ПНГ-клона методом проточной цитометрии [19].

Независимо от причины панцитопении, ее развитие ассоциируется с достоверным увеличением сроков госпитализации и риска летального исхода [22].

При обследовании пациента с панцитопенией первоначально выполняют развернутый клинический анализ крови с подсчетом количества ретикулоцитов. Повышенное количество ретикулоцитов характерно для периферической деструкции клеток, ретикулоцитопения – для макроцитарной анемии.

Подсчет лейкоцитарной формулы позволяет выявить изменения, характерные для опухолей системы крови (циркулирующие бластные клетки, признаки дисплазии ростков кроветворения, лейкоэритробластическая картина крови и т.д.). Для постановки диагноза онкогематологического заболевания используют все необходимые дополнительные исследования (стерильную пункцию, трепанобиопсию костного мозга, цитогенетические и молекулярно-генетические исследования).

При исключении опухоли системы крови про-

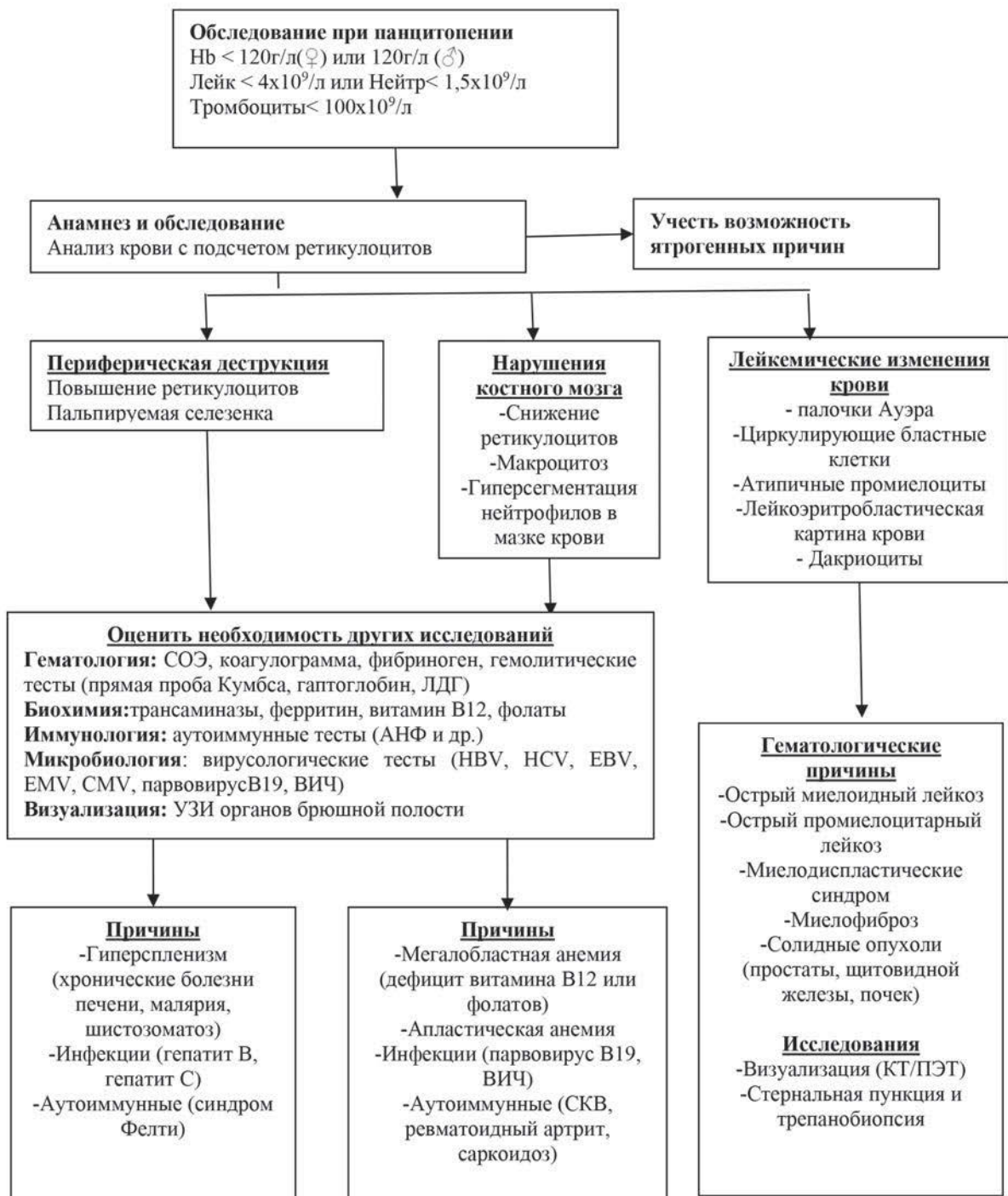


Рисунок 1. Алгоритм диагностики при панцитопении [3, с изменениями].

водят поиск для диагностики других причин панцитопении: неопухолевых заболеваний системы крови (В12-дефицитная, фолиеводефицитная, апластическая анемия), инфекций, гиперспленизма, аутоиммунных заболеваний.

Лечение панцитопении направлено на устранение основной причины, при тяжелой нейтропении и нейтропенической лихорадке используют антибиотики, при уровне гемоглобина ниже 70 г/л – трансфузии эритроцитарной массы [23].

Алгоритм диагностики панцитопении представлен на рисунке 1.

Список сокращений: Hb – Гемоглобин, Лейк – Лейкоциты, Нейтр - нейтрофилы, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, СРБ- С-реактивный белок, АНФ – антинуклеарный фактор, HBV – вирус гепатита В, HCV – вирус гепатита С, EBV – вирус Эпштейна-Барр, CMV – цитомегаловирус, СКВ – системная красная волчанка, КТ – компьютерная томография, ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Greenberg P., Cox C., LeBeau M.M. et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes // *Blood.* – 1997. – Vol. 89, No 6. – P. 2079–2088.
2. Vargas-Carretero C.J., Fernandez-Vargas O.E., Ron-Magaña A.L. et al. Etiology and clinico-hematological profile of pancytopenia: experience of a Mexican Tertiary Care Center and review of the literature// *Hematology.* – 2019. – Vol. 24, No 1. – P.399-404.
3. Chew S., Kamangar M. Approach to pancytopenia: From blood tests to the bedside // *Clin Med (Lond)* – 2024.– Vol. 24, No 5. – P. 100235.
4. Lv Y., Lau W.Y., Li Y. et al. Hypersplenism: history and current status // *ExpTher Med* – 2016. – Vol. 12, No 4. – P. 2377–2382.
5. Nikolopoulos D., Adamichou C., Bertias G. Suspected systemic rheumatic diseases in patients presenting with cytopenias // *Best Pract Res Clin Rheumatol.* – 2019. – Vol. 33, No 4. – 102424.
6. Issa N., Lacassin F., Camou F. First case of persistent pancytopenia associated with SARS-CoV-2 bone marrow infiltration in an immunocompromised patient//*Ann Oncol.* – 2020.–Vol. 31, No 10. – P. 1418-1419.
7. Steensma D.P. The clinical challenge of Idiopathic Cytopenias of Undetermined Significance (ICUS) and Clonal Cytopenias of Undetermined Significance (CCUS) // *CurrHematolMalig Rep.* – 2019. – Vol. 14, No 6. – P. 536-542.
8. Soerjomataram I., Kratzer T.B., Dikshit R et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012//*IARC– 2015.*–Vol. 136, No 5. –E359086.
9. Siegel R.L., Kratzer T.B., Giaquinto A.N. et al. Cancer statistics2025 // *CA Cancer J Clin.* –2025. – Vol. 75, No 1. – P. 10–45.
10. Devitt K.A., Lunde J.H., Lewis M.R. New onset pancytopenia in adults: a review of underlying pathologies and their associated clinical and laboratory findings // *Leuk Lymphoma.* – 2014. –Vol. 55, No 5. – P. 1099-1105.
11. Srivastava D.C., Verma R., Budhwani P. A study of clinical, hematological and biochemical profiles of patients with pancytopenia // *Indian J ClinMed.* –2024. – Vol.14, No 1.
12. Fazal W., Khan S., Akhtar R. et al. A comprehensive analysis of clinical presentations, laboratory findings, and etiologies of pancytopenia: a tertiary care experience // *Cureus.* –2024.– Vol. 16, No 11.–P. 73148.
13. Tariq M., Khan N., Basri R., Amin S. Aetiology of pancytopenia // *Professional Med J Jun*– 2010. – Vol.17, No 2. – P. 252-256.
14. Hayat A.S., Khan A.H., Baloch G.H., Shaikh N. Pancytopenia; study for clinical features and etiological pattern of at tertiary care settings in Abbottabad // *Professional Med J.* – 2014. – Vol. 21, No 1.– P.060-065.
15. Chandra H., Gupta A.K. Nath U.K. et al. Clinico-hematological study of pancytopenia: A single-center experience from north Himalayan region of India // *J Family Med Prim Care.* – 2019. – Vol. 8, No 12. – P. 3944–3948.
16. Issaragrisil S., Kaufman D.W., Anderson T., et al. The epidemiology of aplastic anemia in Thailand // *Blood.* – 2006. – Vol. 107. – P. 1299–1307.
17. Cho J.N., Avera S., Iyamu K. Pancytopenia as a consequence of sepsis and intravenous antibiotic drug toxicity // 2019.– Vol. 11, No 2. – e3994.
18. Потапенко В.Г., Климович А.В., Первакова М.Ю. и др. Вторичный гемофагоцитарный синдром у взрослых больных. Анализ 91 наблюдения // *Онкогематология.* – 2020.–Т. 15, 4. – С. 52–64.
19. Fardet L., Galicier L., Lambotte O. et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome // *Arthritis Rheumatol.* – 2014. – Vol. 66, No 9. – P. 2613–2620.
20. Hill A., DeZern A.E., Kinoshita T., Brodsky R.A. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria // *Nat Rev Dis Primers.* – 2017.– Vol. 3.– P. 17028.
21. Кулагин А.Д., Климова О.У., Добронравов А.В. и др. Клиническая манифестация и ошибки диагностики классической пароксизмальной ночной гемоглобинурии: анализ 150 наблюдений // *Клиническая онкогематология.* – 2017.– Т.10, 3. – С. 333-341.
22. Bagheri Z., Labbani-Motlagh Z., Mirjalili M. et al. Types and outcomes of cytopenia in critically ill patients // *J Comp Eff Res.* – 2020. – Vol. 9, No 9 – P. 627-637.
23. Carson J.L., Stanworth S.J., Dennis J.A., et al. Transfusion thresholds for guiding red blood cell transfusion // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2021. – Vol. 12, No 12.–CD002042.

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

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

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

## ОЦЕНКА ВЛИЯНИЕ ВОЛЧАНОЧНОГО АНТИКОАГУЛЯНТА НА ТРОМБОТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Резюме.** Новая коронавирусная инфекция сопровождается выраженными гиперкоагуляционными изменениями системы гемостаза, получившими специфическое название COVID-19-ассоциированной коагулопатии, провоцирующей развитие тромбозов различной локализации и часто сопровождающейся аутоиммунными нарушениями, в частности, появлением антифосфолипидных антител волчаночного типа – волчаночного антикоагулянта (ВА). Несмотря на то, что ВА не ассоциируются с тяжестью COVID-19 и в по-

давляющем большинстве они не выявлялись в период реконвалесценции, можно предположить, что их наличие в остром периоде заболевания может быть дополнительным фактором риска тромботических эпизодов.

**Цель.** На основе научных публикаций оценить влияние волчаночного антикоагулянта на тромботические осложнения у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

**Ключевые слова:** COVID-19, антифосфолипидные антитела, волчаночный антикоагулянт.

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

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

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

## ASSESSMENT OF THE EFFECT OF LUPUS ANTICOAGULANT ON THROMBOTIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH NEW CORONAVIRUS INFECTION LITERATURE REVIEW

**Abstract.** The new coronavirus infection is accompanied by pronounced hypercoagulation changes in the haemostasis system, which have received the specific name of COVID-19-associated coagulopathy, which provokes the development of thrombosis of various localizations and is often accompanied by autoimmune disorders, in particular, the appearance of lupus-type antiphospholipid antibodies – lupus anticoagulant (LA). Despite the fact that LA is not associated with the severity of COVID-19

and in the vast majority of cases they were not detected during the recovery period, it can be assumed that their presence in the acute period of the disease may be an additional risk factor for thrombotic episodes.

**Aim.** To assess the effect of lupus anticoagulant on thrombotic complications in patients with novel coronavirus infection based on scientific publications.

**Key words:** COVID-19, antiphospholipid antibodies, lupus anticoagulant.

**Введение.** В мае 2023 года Всемирная Организация Здравоохранения объявила, что вспышка новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, которая произошла в декабре 2019 года в Ухане (Китай), больше не является мировой чрезвычайной угрозой в области здравоохранения и статус пандемии был отменен. Однако, заболевание не исчезло из популяции и продолжает распространяться во многих странах, перейдя в разряд сезонного заболевания. Клиническая картина COVID-19 отличается большим разнообразием: от бессимптомной инфекции до тяжелой формы с полиорганной недостаточностью [1, 2, 7, 9, 10, 29-31]. По мере накопления

данных о влиянии вируса SARS-CoV-2 на организм человека, ученые стали рассматривать новую коронавирусную инфекцию как заболевание, часто осложняющееся тромботическими событиями, поражающее сердечно-сосудистую, кроветворную и иммунную системы, а также желудочно-кишечный тракт [3, 4, 7, 19, 28]. В основе патогенеза коагулопатии, связанной с COVID-19, лежит эндотелиальная дисфункция, при которой вирусной инвазией в эндотелиальные клетки запускается каскад провоспалительных и прокоагулянтных реакций. SARS-CoV-2 проникает в клетки через рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2, который в большом количестве экспрессируется на

эндотелиальных клетках, что приводит к прямому повреждению эндотелия [3, 11, 19]. Нарушение целостности эндотелия способствует активации тромбоцитов, привлечению лейкоцитов и нарушению регуляции высвобождения фактора Виллебранда, что предрасполагает к микрососудистому тромбозу и макрососудистым нарушениям [1, 3, 4, 23]. Кроме того, возникающая воспалительная реакция, характеризующаяся синдромом высвобождения цитокинов, усиливает дисфункцию эндотелия и активацию коагуляции, поддерживая порочный круг тромбовоспаления [2-4]. Развитие состояния гиперкоагуляции, часто сопутствующее заболеванию, является многофакторным процессом, в основе которого лежат реакции воспаления, ассоциированные с эндотелиальной дисфункцией, активацией системы гемостаза, аутоиммунными нарушениями, в том числе с появлением антифосфолипидных антител (аФА) [3-6]. Причины их синтеза до сих пор до конца не выяснены, однако известно, что их возникновение связано, в том числе, и с инфекционным процессом в организме [7, 8].

**Цель.** На основе научных публикаций оценить влияние волчаночного антикоагулянта на тромботические осложнения у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

**Материалы и методы.** Для достижения поставленной цели были проанализированы основные научные публикации, посвященные определению частоты выявления ВА в плазме крови у пациентов с разной степенью тяжести COVID-19, длительности его циркуляции после перенесенного инфекционного заболевания, а также анализ ошибок при лабораторном определении ВА в острый период болезни. Для изучения были отобраны 39 работ, опубликованных за последние 5 лет с момента начала пандемии.

**Результаты.** Современными исследованиями доказано, что аФА представляют собой иммуноглобулины классов G, M и A (IgG, IgM, IgA) или их комбинации и относятся к большой группе аутоантител, направленных как против фосфолипидов, так и связанных с фосфолипидами плазменных белков крови [12]. Антифосфолипидный синдром (АФС) является, в основном, приобретенной патологией, но предполагается и генетическая предрасположенность к его возникновению. Основными клиническими признаками являются венозные и артериальные тромбозы различной локализации и обязательное наличие стойко позитивных аФА [13, 14]. Согласно международным рекомендациям, все аФА можно разделить на те, которые входят в состав лабораторных критериев антифосфолипидного синдрома, и, так называемые, некритериальные антитела [12, 13]. Группа критериальных антител, которые обладают способностью влиять на фосфолипидзависимые коагуляционные тесты, имеет общее название волчаночный

антикоагулянт (ВА). Термин «волчаночный антикоагулянт» вводит в заблуждение, поскольку он не является ни диагностическим тестом на системную красную волчанку, ни антикоагулянтом. Присутствие его относится к парадоксальной реакции *in vitro*, при которой антитела ведут себя как антикоагулянты, однако положительный результат теста на ВА на самом деле указывает на протромботическое состояние *in vivo*. С помощью стандартизованного иммуноферментного анализа (ИФА) определяются другие критериальные антитела: к бета2-гликопротеину I ( $\beta$ 2GPI), к кардиолипину (аКЛ – иммуноглобулины G и M классов), а также некритериальные антитела.

В настоящее время выбор и эффективность исследований для выявления аФА тщательно регламентированы в соответствии с международными рекомендациями. В 1998 году в Саппоро были опубликованы первые клинико-лабораторные критерии АФС, пересмотренные и дополненные в 2006 г. по результатам 11 международного конгресса по аФА (Сидней, 2005) [14]. Для улучшения лабораторных исследований на АФС в 2009 году научный и стандартизирующий подкомитет по аФЛ Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH) опубликовал рекомендации по выявлению ВА, которые успешно стандартизировали этот тест на международном уровне [20]. Кроме того, были выпущены рекомендации по выявлению аКЛ и  $\beta$ 2GPI с помощью различных иммунологических анализов для дальнейшего изучения ключевых вопросов, таких, как определение пороговых значений, сопоставимость результатов внутри и между исследованиями, а также клиническая значимость [14]. Действующие в Российской Федерации клинические рекомендации по АФС, утвержденные Ассоциацией ревматологов России 2013 г. (с изменениями 2016 г.), основаны на указанных международных классификационных критериях [15].

В систематических обзорах литературы рядом авторов показано, что присутствие ВА в значительной большей степени коррелирует с тромботическими осложнениями, чем присутствие антикардиолипидных антител, так как тест ВА измеряет как присутствие анти- $\beta$ 2GPI антител, так и присутствие антипротромбиновых антител, которые также действуют протромботически [6-8, 15, 16], поэтому влияние ВА на течение и исход заболевания тщательно изучалось в течение всей пандемии коронавирусной инфекции.

Было отмечено, что ВА часто появляется во время острой фазы COVID-19 и в этот период выявляется самое большое количество положительных тестов: у 60–90 % госпитализированных пациентов [12, 17-19, 23].

В другом исследовании анализировались данные 24 госпитализированных пациентов с тяжелой формой COVID-19, у которых определяли на-

личие аФА. У всех пациентов диагностировалась пневмония и венозная тромбоэмболия. По итогам наблюдений только у двоих был выявлен слабоположительный ВА, других аФА выявлено не было [21]. Это согласуется с результатами еще одного анализа, в котором приняли участие 158 госпитализированных пациентов с COVID-19. У 16 из них постоянно выявлялся ВА, но только у двоих во время госпитализации развился тромбоз глубоких вен нижних конечностей [24]. В большинстве случаев титры ВА были низкими, и они не были связаны с неблагоприятными клиническими исходами, поэтому при сравнении результатов разных исследований необходимо учитывать их титры до начала заболевания. У 13 пациентов в критическом состоянии с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) в отделении интенсивной терапии у 7 были выявлены аКАТ IgM в сочетании с ВА, и это сочетание приводило к геморрагическим исходам [10]. Сходные результаты получены у пациентов с тройной положительной реакцией на наличие аФА: положительный ВА, наличие повышенного титра аКАТ в изотипах IgG и IgM, а также увеличение антител к  $\beta$ 2GPI в изотипе IgA [24]. У 7 из 10 обследованных развилась ТЭЛА. Полученные данные позволили сделать вывод о возможно особом значении сочетания ВА с другими критериальными аФА для развития тромботических осложнений.

Целью исследования Gazzaruso и др. [16] было изучение связи между волчаночным антикоагулянтом и смертностью в большой группе из 192 пациентов, госпитализированных с COVID-19. Волчаночный антикоагулянт был обнаружен у 95 пациентов (49,5 %). Не было выявлено различий в процентном соотношении пациентов с ВА среди 130 выживших и 62 умерших больных (47,7 % против 53,2 %;  $p = 0,4745$ ). Когда учитывались летальные исходы или потребность в искусственной вентиляции легких у выживших, разница в процентном соотношении пациентов с ВА в группах с летальным исходом ( $n = 76$ ) и выжившими, которым не требовалась искусственная вентиляция легких ( $n = 116$ ), не была существенной (52,6 % против 47,4 %;  $p = 0,4806$ ). По мнению авторов, исследование не выявило связи волчаночного антикоагулянта со смертностью и необходимостью в искусственной вентиляции лёгких у выживших пациентов. При многофакторном анализе предикторами неблагоприятного прогноза у пациентов или необходимости в искусственной вентиляции лёгких у выживших были курение, ожирение, низкая сатурация кислорода и повышенный уровень тропонина, измеренный при поступлении [32].

Весьма показательны оказались результаты сравнения тяжести заболевания 154 госпитализированных пациентов с наличием ВА с 95 госпитализированными пациентами без ВА. Сравнение не

выявило повышенного риска венозных тромбоэмболических осложнений или смертности, хотя частота положительных результатов на ВА в остром периоде была значительно выше у пациентов с COVID-19: 94 пациента с наличием ВА (60,9 %) против 25 (23,7 %,  $p < 0,001$ ) [26]. Титры его увеличивались со временем, достигали максимума через 1 месяц после начала инфекции, но, как правило, являлись временными. Через несколько месяцев у подавляющего большинства пациентов (94 %) с ранее выявленным положительным результатом на наличие ВА повторный тест был отрицательным [17].

Большое значение придавали данным обследования пациентов, у которых до заболевания COVID-19 уже выявлялись ВА без клинических проявлений или имевших системные аутоиммунные заболевания. В одной из опубликованных работ выявлено, что несмотря на высокие показатели распространенности ВА (из 48 пациентов у 10, что составило 22 %), они не обнаружили существенных различий по сравнению с когортами пациентов с первичным АФС [25]. В отличие от вышеупомянутых исследований, у пациентов с положительным результатом теста на ВА до заражения SARS-CoV-2 некоторым из них потребовалась госпитализация, в связи с возможностью развития катастрофического антифосфолипидного синдрома (КАФС). Предполагают, что новая коронавирусная инфекция, возможно, играет важную роль в запуске АФС, ускоряя эндотелиальное повреждение, развитие системного воспалительного ответа, приводя к такой опасной для жизни форме, как КАФС [25, 27]. Это позволяет предположить, что COVID-19 может провоцировать обострения АФС, подвергая таких пациентов ещё более высокому риску тромботических осложнений. К сожалению, данных о таких пациентах немного, и они не позволяют делать какие-либо выводы о том, как ведет себя ВА в острый период заболевания и в период реконвалесценции.

Имеется также сообщение и о значительном влиянии ВА на исход заболевания. В данном исследовании приняли участие 54 пациента с тяжёлой формой COVID-19. У 7 (12,9 %) пациентов были обнаружены положительные результаты аФА. Наличие ВА было более распространённым маркером по сравнению с другими критериальными аФА (11,1 %). Положительный результат с аКАТ (IgM или IgG) и  $\beta$ 2GPI (IgM или IgG) был выявлен у одной пожилой женщины, что составило 1,8 %. В группе с наличием ВА насыщение кислородом было ниже, чем в группе с отрицательным результатом (70,3±9 % против 84,8±9,7 %), а уровень смертности был значительно выше, чем в группе с отрицательным результатом (83,3 % против 27,1 %). Кроме того, потребность в механической вентиляции в группе с положительным результатом также была выше (50 % против 27,1 %). Это исследование показало,

что ВА может быть связан с критическими случаями и высокой смертностью от COVID-19. Тем не менее смертность в этой группе не была связана с тромботическими осложнениями [35].

Один из последних полных анализов, опубликованный в 2025 г., состоял из 59 наблюдений с участием 28 489 пациентов с COVID-19 [39]. Это исследование включало в себя различные методы, в том числе описание случаев, когортные исследования и исследования «случай-контроль». Географически они охватывали несколько стран, таких как США, Италия, Франция, Китай, Испания и другие, что способствовало глобальному пониманию роли аФА при COVID-19. Средний возраст пациентов составил 57 лет, что отражает широкий возрастной диапазон исследуемых случаев и свидетельствует о том, что COVID-19 затронул людей разных возрастных групп. Распределение по полу показало, что 60,22 % всей выборки составляли мужчины, а 40,04 % – женщины, что подчёркивает гендерное разнообразие среди пациентов с COVID-19. Было отмечено, что у 13 991 пациента (46,18 %) аФА не были выявлены, в то время как у 14 498 (50,84%) они были обнаружены. Были изучены такие показатели, как необходимость госпитализации в отделение интенсивной терапии, интубация и смертность в больнице. Например, 19,65 % пациентов без аФА нуждались в госпитализации в отделение интенсивной терапии по сравнению с 35,17 % пациентов с аФА. У обследованных пациентов в данном исследовании с тромбозом глубоких вен были выявлены различные типы антифосфолипидных антител, в том числе: аКАТ (IgG, IgM, IgA), аβ2GPI (IgG, IgM), а также ВА. В частности, антикардиолипиновые IgG были выявлены у 11,70 % пациентов, антикардиолипиновые IgM – у 16,50 %, а антикардиолипиновые IgA – у 21,15 %. Для аβ2GPI распространённость IgG составила 3,57 %, а IgM – 7,10 %. Распространённость ВА составила 17,20 %. Примечательно, что общая частота положительных аФА у пациентов с тромбозом глубоких вен (ТГВ) была 38,5 %. Из 998 обследованных без ТГВ ВА был выявлен у 299 (29,9 %), из 1860 обследованных с ТГВ ВА был выявлен у 320 (17,2 %) [39].

Вариабельность результатов тестирования на ВА остается проблемой, поскольку на их достоверность влияет множество факторов, в том числе условия исследований, антикоагулянтная терапия, выбор процедур, тяжесть заболевания в остром периоде, проводимая антикоагулянтная терапия, выбор тестов, наличие их до начала заболевания и т.д. Кроме того, в некоторых выборках отсутствовала медиана возраста, распределение по полу и выбранный профиль сопутствующих заболеваний, длительность наблюдений не всегда была одинакова. С другой стороны, для выявления истинной позитивности, а также характера и тенденции изменений в титрах антител у пациен-

тов с положительным ВА, лучше сравнивать всех пациентов, имеющих аутоиммунные заболевания, и без таковых. Для обеспечения точного выявления необходим стандартизированный подход к тестированию на ВА в соответствии с текущими рекомендациями, основанный на опубликованных данных и международном консенсусе, а также с вниманием к деталям. Поэтому, невозможность соблюсти необходимые условия для проведения данного исследования при COVID-19 с учетом всех факторов, часто ставили под сомнение полученные значения. Так, большинству пациентов, госпитализированных с COVID-19 в остром периоде, назначалась антикоагулянтные препараты, а те, у кого в анамнезе были тромбозы, возможно, поступали в стационар уже на данной терапии [23-26, 33, 36]. В то же время известно, что все антикоагулянты, включая антагонисты витамина К, гепарин (как нефракционированный – НФГ, так и низкомолекулярные гепарины – НМГ), а также прямые пероральные антикоагулянты увеличивают временные параметры ряда коагулологических тестов, в том числе и при определении ВА, что может явиться причиной ложноположительных результатов [16-18, 23-27]. Еще одним фактором, приводящим к ложноположительному результату, является высокий уровень С-реактивного белка (СРБ), связанный с тяжестью заболевания в остром периоде. Поскольку СРБ обладает высоким сродством к фосфолипидам, повышенный уровень СРБ может привести к значительному ложноположительному результату ВА при инфекционном заболевании [34]. В большинстве публикаций либо не идентифицировали антикоагулянты и/или высокий СРБ в когортах пациентов с COVID-19, либо не учитывали их, как возможные факторы, вмешивающиеся в выявление данной группы аФА. Следует отметить, что у пациентов с положительным результатом первого определения ВА, согласно международным рекомендациям, должно быть проведено повторное обследование с интервалом не менее 12 недель [14, 15]. Ряд авторов подчеркивает, что в большинстве исследований персистенцию аФА волчаночного типа не оценивали. В тех же случаях, когда наличие их проверяли после необходимого интервала времени, в среднем у девяти из десяти пациентов результаты были отрицательными, а тромботические проявления отсутствовали [25, 26].

С начала пандемии прошло более 5 лет и становятся все более очевидными долгосрочные последствия наличия аФА у переболевших COVID-19. Недавние исследования выявили заметную связь между антифосфолипидными антителами и постковидными осложнениями SARS-CoV-2 – состоянием, включающим ряд стойких симптомов и осложнений после острой инфекции. Было продемонстрировано, что у части пациентов были обна-

ружены различные аутоантитела, в том числе ВА, и данное обстоятельство указывает на длительный аутоиммунный ответ [39]. Более того, у пациентов, выздоравливающих после COVID-19, наблюдались тромбоэмболические осложнения, что еще больше указывает на связь аФА с долгосрочными сердечно-сосудистыми рисками [39].

**Заключение.** У пациентов с COVID-19 была обнаружена высокая частота циркулирования ВА, которая зависела от степени выраженности инфекционного процесса. Однако вопрос, на который еще не ответа, заключается в том, действительно ли они имеют какое-либо клиническое значение у пациентов. Наиболее распространенной гипотезой, по-видимому, является то, что это вторичное явление, вызванное инфекцией. Однако нет единого мнения по этому вопросу, поскольку во многих проведенных исследованиях есть погрешности, которые могут маскировать реальную роль ВА при COVID-19. Будущие изыскания должны стремиться к более стандартизированным подходам, чтобы повысить надежность и применимость результа-

тов в клинической практике.

Исходя из приведенных выше данных, можно с уверенностью сказать, что окончательная роль аФА волчаночного типа в течении COVID-19 ещё не определена и значение ВА в развитии тромбозов не ясна. Новая коронавирусная инфекция продолжает распространяться, поэтому необходимы более масштабные и качественные исследования для решения вопроса относительно истинной частоты ВА и других аФА и их значения для развития осложнений.

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

**Вклад авторов.**

**Концепция и дизайн:** все авторы.

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

**Предоставление материалов исследования:** все авторы.

**Подготовка рукописи:** все авторы.

**Окончательное одобрение рукописи:** все авторы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Vorobjeva N.V. Neutrophil Extracellular Traps: New Aspects. // Moscow Univ Biol Sci Bull. – 2020. – P. 173-188. doi:10.3103/S0096392520040112.
2. Bonaventura A., Vecchie A., Dagna L. et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenetic mechanisms in COVID-19. // Nat Immunol. – 2021. - Vol 21, N 5. – P. 319-329. doi:10.1038/41577-021-00536-9.
3. Dotan A., Muller S., Kanduc D. et al. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. // Autoimmun Rev. – 2021. – Vol. 20, N 4. – P. 102792. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102792.
4. Levi M., Thachil J., Iba T., Levy J.H. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID –19. // Lancet Haematol. – 2020. – №7. – P. 438–440. doi:10.1016/S2352 –3026(20)301.
5. Favaloro E.J., Henry B.M., Giuseppe Lippi. Is lupus anticoagulant an important symptom of COVID –19? Critical evaluation of literature. // Res Pract Thromb Haemost. – 2022. – Vol. 16, N 6. – P. 25387. doi:10.1002/rth2.15607.
6. Zlatković –Švenda M., Ovuka M. Antiphospholipid Antibodies and Vascular Thrombosis in Patients with Severe Forms of COVID –19. // Biomedicines. – 2023. – Vol. 11, N 12. – P. 3117. doi:10.3390/biomedicines11123117.
7. Toglu M.A., Pektezel M.Y., Oge D.D. et al. Stroke Mechanism in COVID –19. // Infection: A Prospective Case –Control Study. J Stroke Cerebrovasc Dis. – 2021. – Vol. 30, N. 8. – P. 105919. doi:10.1016.
8. Noordermeer T., Schutgens R. E. G., Visser C. Lupus anticoagulant causes thrombosis in COVID –19 patients admitted to intensive care units: a retrospective cohort study. // Res Pract Thromb Haemost. – 2022. – Vol. 16, N 6. – P.12809. doi:10.1002/rth2.12809.
9. Gando S., Shock T. W. Pathomechanisms Underlying Hypoxemia in Two COVID –19 –Associated Acute Respiratory Distress Syndrome Phenotypes. // Insights From Thrombosis and Hemostasis. – 2022. – Vol. 57, N 1. – P. 1 –6. doi:10.1097/SHK.0000000000001825.
10. Tan Y.K., Goh C., Leow A.S.T. et al. COVID –19 and ischemic stroke: a systematic review and meta –summary of the literature. // J Thromb Thrombolysis. – 2020. – Vol. 50, N 3. – P. 587 –595. doi:10.1007/s11239 –020 –02228.
11. Obeagu E., Obeagu G. U. Thromboinflammation in COVID –19: Unraveling the interplay of coagulation and inflammation. // Medicine. – 2024. – Vol. 103, N 28. – P. 38922. doi: 10.1097/MD.00000000000038922.
12. Sabaghyan T., Kharazmi A.B., Omid F., et al. Antiphospholipid Antibodies and COVID –19: A Systematic Review of Clinical Implications. // Immune Inflammatory Process. – 2025. – Vol. 13, N 2. – P. 70134. doi: 10.1002/iid3.70.
13. Miyakis S., Lockshin M., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) // J Thromb Haemost. – 2006. – Vol. 4. – P. 295 –306.
14. Swadzba J., Iwaniec T., Pulka M. et al. Lupus anticoagulant: performers of the tests as recommended by the latest ISTH guidelines. // J Thromb Haemost. – 2011. – Vol. 9. – P. 1776 –83.
15. Решетняк Т.М. Общероссийская общественная организация Ассоциация ревматологов России. Рекомендации по лечению антифосфолипидного синдрома. Федеральные клинические рекомендации по лечению антифосфолипидного синдрома. М.; 2013. – 24 с.
16. Gazzaruso C., Mariani G., Ravetto C. Lupus anticoagulant and mortality in patients hospitalized for COVID –19. // J Thromb Thrombolysis. – 2021. – Vol. 52, N 1. – P. 85 –91. doi: 10.1007/s11239 –020 –02335 –w.
17. Steizer M., Henes J., Saur S. The Role of Antiphospholipid Antibodies in COVID –19. // Curr Rheumatol Rep. – 2021. – Vol. 23, N 9. – P. 72. doi: 10.1007/s 11926 –02101041 –7.
18. Favaloro E.J., Henry B.M., Lippi G. Is lupus anticoagulant an important feature of COVID –19? A critical appraisal of literature. // Semin Thromb Hemost. – 2022. – Vol. 48, N 1. – P. 55 –71. doi: 10.1055 s –0041 –1729856.
19. Zahideen M.A., Iberahim S. Clinical and Laboratory Diagnostics of Antiphospholipid Syndrome: A Review. // Treatment. – 2024. – Vol. 16, N 6. – P. 19564. doi: 10.7759.

20. Devreese K.M.J., de Groot Ph., de Laat B. et al. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. // *J Thromb Haemost.* – 2018. – Vol.18, N 11. – P. 2828 – 2839.
21. Vandeveldel A., Chayoua W., Bas de Laat. Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies. // *J Thromb Haemost.* – 2022. – Vol. 20, N 9. – P. 2136 –2150. doi:10.1111/jth.15785.
22. Brblić T., Brčić K., Margetić S. Lupus anticoagulant –hypoprothrombinemia syndrome with severe bleeding diathesis after coronavirus disease 2019: a case report. // *Croat Med J.* – 2022. – Vol. 63, N 5. – P. 490 –494. doi: 10.3325/cmj.2022.63.490.
23. Nevio Cimolai. Uncovering the secrets of infection, thrombosis, vaccination and antiphospholipid antibodies in COVID –19. // *SN Compr Clin Med.* – 2021. – Vol. 3, N 10. – P. 2093 – 2108. doi:10.1007/s42399 –021 –00992 –3.
24. The APSANTICO study: a prospective observational study to evaluate antiphospholipid antibody profiles in patients with thromboembolic antiphospholipid syndrome (APS) following COVID –19 infection and/or vaccination. // *Observational study Int J Mol Sci.* – 2023. – Vol. 24, N 6. – P. 187940. doi:10.3390/ijms24065644.
25. Hasbani G.E., Taher A.T., Jawad A. et al. COVID –19, antiphospholipid antibodies and catastrophic antiphospholipid syndrome: a possible link? // *Clinical Data on Musculoskeletal Disorders in Arthritis.* – 2020. – Vol. 12. – P. 313. doi: 10.1177/1179544120978667.
26. Erden A., Karakas O., Armagan B. et al. COVID –19 outcomes in patients with antiphospholipid syndrome: a retrospective cohort study. // *Bratisl Lek Listy.* – 2022. – Vol. 123, N 2. – P. 120 –124. doi:10.4149/BLL.
27. Depietri L., Veropalumbo M.R., Leone M.C. et al. Antiphospholipid Syndrome State of the Art of Clinical Management. // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2025. – Vol. 39, N 2. – P. 385 –404. doi: 10.1007/s10557 –023 –07496 –3.
28. Cui S., Chen S., Li X. et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. // *J Thromb Haemost.* – 2020. – Vol. 18, N 6. – P. 1421 –1424. doi:10.1111/jth.14830.
29. Nopp S., Moik F., Jilma B. et al. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID –19: A systematic review and meta –analysis. // *Res Pract Thromb Haemost.* – 2020. – Vol. 13, N 7. – P. 1178 –1191. doi:10.1002/rth2.12439.
30. López de Ocariz X.G., Quismondo N.C., Guerrero E.V. Thrombosis and antiphospholipid antibodies in patients with SARS –COV –2 infection (COVID –19). // *Int J Lab Hematol.* – 2020. – Vol. 42, N 6. – P. 280 –282. doi:10.1111/ijlh.13320.
31. Nicolas Gendron, Marie –Agnès Dragon –Durey. Lupus Anticoagulant Single Positivity During the Acute Phase of COVID –19 Is Not Associated With Venous Thromboembolism or In –Hospital Mortality. // *Arthritis Rheumatol.* – 2021. – Vol. 73, N 11. – P. 1976 –1985. doi:10.1002/art.41777.
32. Carmine Gazzaruso, Giuseppe Mariani, Carolina Ravetto. Lupus anticoagulant and mortality in patients hospitalized for COVID –19. // *J Thromb Thrombolysis.* – 2021. – Vol. 52, N 1. – P. 85 –91. doi:10.1007/s11239 –020 –02335.
33. Navkirat Kahlon, Peyma Shazadeh Safavi, Ziad Abuhelwa. Prevalence and Clinical Significance of Antiphospholipid Antibodies in Hospitalized Patients With COVID –19 Infection. // *Cureus.* – 2022. – Vol. 14, N 8. – P. 27862. doi:10.7759/cureus.27862.
34. Schuvers S.M, Delang J.R, Devries K.M. Lupus anticoagulant (LAC) testing in patients with inflammation: does C –reactive protein influence LAC test result? // *Thrombosis.* – 2010. – Vol. 125, N 1. – P. 102 –104. doi:10.1016/j.thrombres.2009.09.001.
35. Maral Moafi , Mohammad Javad Ebrahimi, Firouze Hatami et al. Lupus Anticoagulant Is Associated with Critical Cases and High Mortality in COVID –19: A Literature Review. // *Tanaffos.* – 2023. – Vol. 22, N 1. – P. 53–60.
36. Gendron N., Dragon –Durey Marie –Agnès, Chocron R. et al. Lupus Anticoagulant Single Positivity During the Acute Phase of COVID –19 Is Not Associated With Venous Thromboembolism or In –Hospital Mortality. // *Arthritis Rheumatol.* – 2021. – Vol. 73, N 11. – P. 1976 – 1985. doi: 10.1002/art.41777.
37. Su Y., Yuan D., Chen D.G., et al. Multiple Early Factors Anticipate Post-Acute COVID-19 Sequelae. // *Cell.* – 2022. – №5. – P. 881895 .doi:10.1016/j.cell.2022.01.014.
38. Bejoy Philip, Prerona Mukherjee, Yuti Khare. COVID –19 and its long –term impact on the cardiovascular system. // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* – 2023. – Vol. 21, N 3. – P. 211 –218. doi: 10.1080/14779072.2023.2184800.
39. Tahereh Sabaghyan, Amir Behnam Kharazmi, Fatemeh Omidi et al. Antiphospholipid Antibodies and COVID –19: A Systematic Review of Clinical Implications. // *Immun Inflamm.* – 2025. – Vol. 13, N 2. – P. e70134. doi:10.1002/iid3.70134.

Ассесорова Ю.Ю.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан

## РОЛЬ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ TP53 В ОНКОГЕНЕЗЕ КЛОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КРОВЕТВОРНОЙ И ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Резюме.** Внедрение новых видов лечения опухолей кроветворной и лимфатической систем привело к значительному улучшению показателей выживаемости больных. Однако у существенной доли больных возникают генетические изменения, которые резко снижают эффективность терапии и выживаемость. Одним из таких изменений является генетически обусловленная дисфункция фактора транскрипции p53. Цель данного обзора – анализ данных современной литературы о роли молекулярных изменений гена TP53 и хромосомных aberrаций локуса 17p13.1 в возникновении и прогрессии злокачественных новообразований системы кроветворения. Обзор подготовлен на основе анализа публикаций, индексируемых в базах данных PubMed, MEDLINE и др. Данные литературы указывают на патогенетическую значимость генетических изменений TP53 во всех фазах онкогенеза гемобластозов. Отсутствие нормального p53 определяет малигнизацию клеток

и злокачественную прогрессию гемобластозов, дает опухолевым клеткам «эволюционное преимущество», проявляющееся более быстрым ростом, накоплением новых мутаций и устойчивостью к воздействию химиотерапевтических агентов. Наличие делеции или молекулярной мутации TP53 указывает на крайне неблагоприятное течение гемобластоза, требующее особых стратегий лечения и тщательного мониторинга. Таким образом, генетические изменения TP53 являются важнейшим маркером, позволяющим спрогнозировать группу риска, ответ на лечение и выживаемость больных различными злокачественными новообразованиями системы кроветворения, поэтому его выявление должно быть обязательным пунктом в алгоритме диагностических и мониторинговых исследований онкогематологических больных.

**Ключевые слова:** ген TP53, онкогенез, миелопролиферативные неоплазии, лимфолиферативные заболевания, острые лейкозы

Assesorova Yu. Yu.

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan

## THE ROLE OF CYTOGENETIC AND MOLECULAR GENETIC ALTERATIONS OF TP53 IN THE ONCOGENESIS OF CLONAL DISEASES OF THE HEMATOPOIETIC AND LYMPHATIC SYSTEMS LITERATURE REVIEW

### Abstract.

The integration of new treatment methods of the hematopoietic and lymphatic system neoplasms has led to a significant improvement in patient survival rates. However, a significant part of patients has a genetic change which sharply reduce the effectiveness of therapy and survival. One of these changes is a genetically determined dysfunction of the p53 transcription factor. The purpose of this review is to analyze the data of modern literature on the role of molecular changes in the TP53 gene and chromosomal aberrations of the 17p13.1 locus in the occurrence and progression of malignant neoplasms of the hematopoietic and lymphatic system. The review is based on an analysis of publications indexed in PubMed, Medline, and other databases. Literature data indicate the pathogenetic significance of TP53 genetic alterations in all phases of hemoblastosis oncogenesis. The absence

of normal p53 determines cell malignancy and malignant progression of hemoblastosis and gives tumor cells an "evolutionary advantage" manifested by faster growth, accumulation of new mutations, and resistance to chemotherapeutic agents. The presence of a TP53 deletion or molecular mutation indicates an extremely unfavorable course of hemoblastosis, requiring special treatment strategies and careful monitoring. Thus, genetic changes in TP53 are the most important marker that allows predicting the risk group, response to treatment and survival of patients with various malignant neoplasms of the hematopoietic and lymphatic system, therefore, its detection should be a mandatory item in the algorithm of diagnostic and monitoring studies of hematological patients.

**Keywords:** TP53 gene, oncogenesis, myeloproliferative neoplasia, lymphoproliferative diseases, acute leukemia

### Введение

Злокачественные новообразования системы кроветворения, включают лейкозы (острые и хронические), лимфомы и родственные заболевания. Несмотря на сравнительно невысокую распространенность, они существенно влияют на структуру онкологической заболеваемости. По глобальным оценкам, в 2020 году в мире было диагностировано около 495 тысяч новых случаев лейкозов, что составило ~2,6% всех случаев рака. В совокупности гемобласты (лейкозы, лимфомы, миеломы и др.) составляют порядка 6 % всех онкологических заболеваний [1].

К гемобластам относят опухоли, происходящие из гемопоэтических клеток, которые подверглись онкотрансформации на разных стадиях дифференцировки; их этиология многофакторная, но центральную роль играют генетические изменения в клетках-предшественниках кроветворения – хромосомные перестройки (транслокации, инверсии, делеции и др.), молекулярные мутации отдельных генов (замены нуклеотидов, микроделеции, микродупликации, изменения рамки считывания и другие модификации генетического кода), изменения числа копий генов и т.д. Такие изменения приводят к нарушению регуляции пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток, обуславливая клональное размножение злокачественных гемопоэтических клеток, экспансию опухолевого клеточного клона и клиническую манифестацию заболевания [2]. По мере развития и прогрессии гемобласта на базе первичного опухолевого клона возникают субклоны, обусловленные возникновением новых генетических изменений, которые усугубляют злокачественные свойства опухоли, делают ее резистентной к терапевтическим воздействиям и значительно снижают шансы на успех лечения.

Целью статьи является аналитический обзор современных взглядов на клинко-биологические аспекты транскрипционного фактора p53, а также роли цитогенетических и молекулярно-генетических изменений локуса 17p13.1 в возникновении и прогрессии злокачественных новообразований системы кроветворения.

### Материалы и методы

Данный обзор подготовлен на основе анализа публикаций, индексированных в базах данных PubMed, MEDLINE и других. Поиск включал ключевые слова «ген TP53, онкогенез, миелолипролиферативные неоплазии, лимфолипролиферативные заболевания, острые лейкозы». Предпочтение отдавалось научным статьям, опубликованным за последние 10 лет. В случае отсутствия искомой информации при глубине поиска 10 лет, авторы данной работы обращались к более ранним публикациям. При поиске применялся фильтр английского языка. Все найденные данные были обобщены и изложены в повествовательной манере с резюмирующими комментариями автора обзора. Приведенные факты и данные исследований, опубликованных в научной литерату-

ре, снабжены ссылками на источники.

### Онкогенез гемобластов и его генетические аспекты

Возникновение и развитие клонального злокачественного заболевания системы кроветворения – многоступенчатый процесс, в основе которого лежат генетические нарушения в кроветворных стволовых или прогениторных клетках. Под воздействием мутагенных факторов (радиация, химические канцерогены, вирусы) или спонтанно в клетке могут возникнуть генетические сбои, дающие ей преимущество в росте и выживании.

Установлен ряд генов, которые являются постоянными мишенями мутационных изменений, что дало основание считать их ключевыми звеньями онкогенеза гемобластов и стратифицирующими диагностическими маркерами. Так слияние гена мембранной тирозинкиназы ABL1 с фрагментом гена BCR, происходящее в результате транслокации t(9;22)(q34;q11.2), приводит к формированию химерного онкогена BCR::ABL1, бесконтрольно и неограниченно экспрессирующего тирозинкиназу. Онкоген BCR::ABL1 является в 100% случаев хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ), но помимо этого с высокой частотой (20-30 %) встречается при остром В-лимфобластном лейкозе (В-ОЛЛ). К маркерным лейкозогенным мутациям также относят t(15;17)(q24;q21), встречающуюся при остром промиелоцитарном лейкозе (ОПЛ); t(8;21)(q22;q22), являющуюся маркером М2-варианта ОМЛ; t(inv(16;16), обнаруживающуюся у 100 % больных с диагнозом М4-ОМЛ с эозинофилией и у 40 % пациентов с миеломонобластным лейкозом; t(12;21)(p13;q22), t(1;19)(q23;p13), t(4;11)(q21;q23), ассоциированные с острым лимфобластным лейкозом, и другие аномалии [3, 4]. В настоящее время в мире зарегистрировано несколько сотен различных видов генетических изменений, ассоциированных с лейкозами – от дисбалансирующих геномных изменений и структурных перестроек до внутригенных однонуклеотидных трансверсий.

Структурные перестройки (транслокации), обуславливающие онкогенез гемобластов, как правило приводят к образованию аномальных химерных генов, которые либо являются онкогенами, неограниченно экспрессирующими онкопротеины, либо генами-супрессорами с заблокированной экспрессией. Предшественниками онкогенов являются нормальные гены – протоонкогены, кодирующие белки, обеспечивающие контроль клеточного цикла и апоптоза, регулирующие клеточный рост и выживание. В норме они участвуют в процессах пролиферации и дифференцировки, но при активации в результате молекулярной мутации, амплификации, транслокации или инверсии приводят к беспредельному размножению клеток. Гены-супрессоры опухолей, напротив, обычно ограничивают пролиферацию или инициируют гибель поврежденных клеток. Инактивация этих генов мутациями снимает блокировку с перехода клетки

в S-фазу клеточного цикла, что приводит к размножению и накоплению генетически нестабильных клеток [5]. Классические примеры онкогенов, обуславливающих развитие гемобластозов, – химерный ген *BCR::ABL1*, *PML::RARα*, *AML1::ETO*, *CBFB::MYH11*, *ETV6::RUNX1*, *TCF3-PBX1*, *KMT2A::AFF1*, а также мутантные гены сигнальных белков *RAS*, *FLT3* [5]. Возникающая в гемопоэтической клетке-предшественнице, эти изменения нарушают баланс между пролиферацией и дифференцировкой, блокируют апоптоз, способствуя генерации и накоплению патологических клеток.

Однако при гемобластозах в опухолевых клетках часто выявляется одновременное наличие как активирующих мутаций онкогенов, так и инактивирующих мутаций генов-супрессоров [2]. Такая кооперация обеспечивает не только стимул к пролиферации, но и утрату механизмов контроля, что ведет к эволюции заболевания. Данные многочисленных исследований указывают на значимую роль в развитии и прогрессировании опухолей мутаций генов, прямо или опосредованно контролирующих клеточный цикл и смену фаз G1-S, таких как протоонкогены *MYB* (6q23), *EV11* (3q26.2) и *MYC* (8q24), гены, блокирующие активность циклин-зависимых киназ (*P16/CDKN2A* (9p21), *P18/CDKN2C* (1p32.3) и др.), гены тяжелых цепей иммуноглобулинов *IGH* (14q), гены-онкосупрессоры *TP53* (17p13.1) и других [6-11].

Таким образом, генетические изменения, затрагивающие онкогены и гены-супрессоры, лежат в основе патогенеза гемобластозов и определяют их клинико-биологические особенности.

### **Биологическая роль гена транскрипционного фактора TP53**

Ключевую роль в контроле роста гемопоэтических стволовых клеток и предотвращении их чрезмерной пролиферации играет белок p53, который является фактором транскрипции. Молекула белка состоит из 393 аминокислотных остатков и имеет три функциональных области: аминоконцевой домен, домен связывания ДНК и карбоксиконцевой домен [12]. Дикий тип p53 (wtр53) играет ключевую роль во многих важных биологических процессах, регулируя транскрипцию нескольких целевых генов. Однако генетически измененный p53 не только теряет функцию супрессора опухолей, но и приобретает новые функции [13]. Доказано, что конституциональная недостаточность белка TP53 ведет к избыточному накоплению плюрипотентных клеток и склонности к лейкозогенезу [14], а приобретенные мутации способствуют прогрессированию злокачественных опухолей [13].

Белок p53 кодируется ключевым геном-супрессором опухолей TP53, расположенным в хромосомном локусе 17p13.1 [13, 15]. Ген TP53 охватывает область длиной 32 772 п.н. и состоит из 11 экзонов и 10 интронов [16]. Функционируя как транскрипционный фактор, p53 контролирует экспрессию более 150 генов-мишеней, участвующих в репарации ДНК, задержке клеточного цикла, старении и программи-

руемой смерти клеток [14]. В нормальных условиях уровень p53 в клетке низок вследствие постоянной деградации, опосредованной фактором MDM2, но при стрессовых условиях экспрессия p53 активируется, в результате чего запускает каскад защитных реакций. Благодаря своему функциональному потенциалу p53 предохраняет клетки от накопления мутаций и злокачественной трансформации. Гемигенный дефект TP53 обуславливает синдром Ли-Фраумени – тяжелый наследственный предрак со множественными опухолями в молодом возрасте. Согласно оценкам N.Herold и соавт., более половины всех злокачественных новообразований имеют мутации TP53 либо потерю его аллеля [17].

Существенную роль играет p53 и в патогенезе гемобластозов. В норме p53 контролирует самообновление гемопоэтических стволовых клеток и предотвращает их чрезмерную пролиферацию. Кроме того, p53 участвует во врожденном иммунном ответе на опухолевые клетки, влияя на экспрессию контрольных точек иммунитета. Если функция p53 утрачена, стволовые клетки начинают чрезмерно продуцировать потомство, что создает почву для формирования лейкозного клона [14]. Утрата p53 связана с повышенной экспрессией PD-1, что позволяет клеткам избегать иммунного надзора [18]. Таким образом, TP53 – центральный «антионкоген», поддерживающий генетическую стабильность и устраняющий потенциально опасные клетки. Когда TP53 инактивируется (мутирует или теряется), клетки получают «лицензию» на бесконтрольное деление с накоплением поврежденной ДНК. Именно поэтому мутации и делеции TP53 связаны с агрессивным поведением многих опухолей, включая гемобластозы, и резистентностью к терапии [19].

На молекулярном уровне подавляющее большинство (~70–80 %) соматических мутаций TP53 – это миссенс-замены, чаще всего в центральном ДНК-связывающем домене белка. Такие «точечные» мутации приводят к замене аминокислот, нарушая способность p53 связываться с ДНК и транскрипционно активировать гены-мишени. Более того, мутантные формы p53 способны доминантно ингибировать остаточный нормальный аллель (доминант-негативный эффект). Остальные ~20–30 % патологических изменений – это нонсенс-мутации, сдвиг рамки считывания или полная потеря аллеля, также ведущие к утрате функции p53. В некоторых случаях определенные нейтральные мутантные варианты p53 приобретают онкогенные свойства (gain-of-function): например, ряд миссенс-мутаций способствует повышенной инвазии, метастазированию и лекарственной устойчивости опухолевых клеток. Такие эффекты связаны с тем, что мутантный p53 может нарушать работу других супрессоров (p63, p73) и менять клеточный метаболизм в пользу выживания опухоли [14]. Тем не менее, главной «мишенью» при онкогенезе гемобластозов являются именно два аллеля TP53 – для полного он-

когенного эффекта обычно происходит мутация одного аллеля и потеря второго, что устраняет противоопухолевую функцию p53 практически полностью [http://atlasgeneticsoncology.org/haematological/1142/del(17p)-in-myeloid-malignancies].

#### **Генетические модификации TP53 при опухолях**

Ген TP53 может подвергаться различным видам изменений, которые условно разделяют на полиморфизмы (нейтральные или малозначимые варианты), патогенные мутации (прямо нарушающие функцию гена) и структурные хромосомные перестройки с участием TP53 (транслокации, делеции).

Полиморфизмы гена TP53. Полиморфизмы обусловлены нуклеотидными заменами, происходящими в кодирующем ген участке ДНК. В популяции человека известен ряд однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в последовательности ДНК гена TP53, которые не приводят к явной потере функции белка p53. Примером может являться полиморфизм Arg72Pro (rs1042522: G>C), при котором происходит замена аргинина на пролин в кодоне 72 аминокислотной цепи белка. Эта аминокислотная замена лишь незначительно влияет на свойства p53, хотя некоторые исследования пытались связать генотип codon72 с риском развития рака [20]. Метаанализ 16 исследований (2337 больных лейкозом и 9494 контролей) показал статистически значимую, но умеренную связь варианта Pro/Pro с повышенным риском лейкоза (OR≈1,28 по рецессивной модели). В разных этнических группах эффект отличался, и в целом полиморфизм Arg72Pro рассматривается скорее как фактор предрасположенности, а не прямой причинный фактор лейкозогенеза [21]. В практическом плане нейтральные SNP гена TP53 могут служить маркерами, но не являются драйверными изменениями в опухолях.

Патогенетические точечные мутации гена TP53. Среди патогенных мутаций гена TP53 около 80 % являются миссенс-мутациями в экзонах 5-8 гена, приводящие к нарушениям ДНК-связывающей области белка p53 [14]. Другими возможными молекулярно-генетическими изменениями TP53 могут быть транскетирующие мутации, приводящие к нарушению структуры белка, изменению смысла кодонов или сдвигу рамки считывания генетического кода. Различные типы мутаций TP53 приводят к утрате контроля над клеточным циклом и апоптозом, что дает пролиферативное преимущество клеткам с поврежденным геномом и способствует развитию опухоли [13]. Например, при миелодиспластическом синдроме (МДС) и ОМЛ приобретенные мутации TP53 de novo выявляются у 9,3 % и 9,2 % пациентов соответственно [15]; значительно чаще они наблюдаются у пациентов с осложненным кариотипом [22]. Мутации TP53 при лейкозах однозначно ассоциированы с неблагоприятным прогнозом [23].

Нередко наряду с точечной мутацией одного из аллелей TP53 второй аллель TP53 теряется (например, при делеции 17p), что приводит к билаллельной

инактивации гена. Такие случаи описывают термином “multi-hit” TP53 [24]. Например, в крупном исследовании МДС (n >3300) показано, что пациенты с билаллельными поражениями TP53 имели значительно более высокую вероятность быстрой трансформации в острый лейкоз и смерти, тогда как при моноаллельных мутациях TP53 исход был ближе к таковому у больных МДС – носителей диких типов гена [14]. Таким образом, накопление патогенных мутаций TP53 – один из центральных механизмов прогрессии гемобластозов.

Хромосомные перестройки, приводящие к потере функции p53. В отличие от многих протоонкогенов, для TP53 не характерно образование активирующих слияний с другими генами при транслокациях: хромосомные перестройки, затрагивающие локус 17p13.1, обычно приводят к потере (делеции) TP53, а не к транслокационному формированию слитного химерного гена. Тем не менее, в отдельных опухолях описаны необычные ситуации, когда перестройка затрагивает промотор TP53. К примеру, в остеосаркомах недавно обнаружен феномен промоторного сваппинга: транслокации присоединяют промотор TP53 к онкогену-партнеру, приводя к повышенной экспрессии последнего, тогда как сам TP53 делетируется [17]. Такие транслокации промоторной области TP53 с различными генами отмечены в ~40 % образцов остеосарком. Однако для гемобластозов подобных случаев не описано. Наиболее значимой структурной аномалией, ведущей к потере гена функции p53, является делеция короткого плеча 17-й хромосомы – del(17p). При гематологических неоплазиях del(17p) может являться как самостоятельная аномалия, но чаще является частью сложного кариотипа.

Механизмы образования делеции могут быть разными. Это собственно потери фрагмента короткого (p) плеча хромосомы 17, это и хромосомные перестройки, эквивалентные потере 17p: несбалансированные транслокации t(17;?), при которых межхромосомный обмен фрагментами сочетается с потерей p-плеча вовлеченной в перестройку хромосомы 17; изохромосома 17q (i(17q)) – производная хромосома, состоящая из двух копий длинных (q) плеч хромосомы 17, и не содержащая ни одной копии p-плеча; потеря одного из гомологов хромосомы 17 – моносомия 17 (-17) и др. [25, 26]. На уровне кариотипа при стандартном цитогенетическом исследовании (СЦИ) с дифференциальной окраской метафазных хромосом обычно видна перестройка, затрагивающая участок 17p. Однако в ряде случаев перестройки локуса 17p13.1 не могут быть обнаружены СЦИ даже при разрешении 400 бэндов на кариотип и выше. Такие перестройки являются криптоическими (скрытыми) и детектируются только методом флуоресцентной гибридизации in situ (FISH). При этом методом FISH может быть установлено только наличие микроделеции локуса 17p13.1, но не механизм ее образования. Примечательно, что точка разрыва при несбалансированных структурных пере-

стройках хромосом, затрагивающих регион 17p13.1, практически всегда расположена проксимальнее (ближе к центромере) по отношению к локусу гена TP53. Это означает, что TP53 неизбежно теряется в составе делетированного сегмента. Нередко при делеции одного из аллелей TP53 оставшийся аллель уже мутирован (или инактивирован другим способом). В результате клетка полностью лишается нормального фактора транскрипции p53.

Характерно, что делеции 17p редко встречаются изолированно: как правило, они входят в комплекс хромосомных аномалий ( $\geq 3$  перестроек), включая потерю хромосомы 5 или ее длинного плеча (5q), потерю 7-й хромосомы или 7q, трисомию 8 (+8) и другие изменения [27, 28]. В цитоморфологическом плане del(17p) ассоциирована с выраженными признаками дисплазии клеток миелоидного ряда (так называемый синдром 17p у пациентов с МДС/ОМЛ). Клинически же наличие делеций 17p приводит к крайне неблагоприятному течению заболевания: такие опухоли резистентны к стандартной химиотерапии, а больные имеют очень низкую выживаемость. Например, в группе МДС высокого риска медиана общей выживаемости пациентов с мутированным/делеционным TP53 составляет ~16 месяцев, тогда как более половины пациентов с диким типом TP53 были живы на тот же срок наблюдения [29]. Таким образом, делеция TP53 – ключевое событие, завершающее «двухударную» инактивацию гена-супрессора и придающее опухолевым клеткам особую агрессивность.

### **Роль генетических изменений TP53 в онкогенезе и прогрессии МДС и ХМПН**

Накоплено множество данных о том, что генетически обусловленная потеря функциональности TP53 – мощный фактор, способствующий трансформации МДС в острый лейкоз и переходу хронической фазы миелопролиферативной неоплазии (ХМПН) в бластную стадию заболевания.

При МДС мутации TP53 выявляются примерно у 8-10 % пациентов на момент диагностики. Причем среди больных МДС с комплексным кариотипом доля TP53-ассоциированных случаев достигает 30-40 % [30, 21]. Если при МДС обнаруживают del(17p) или молекулярно-генетическую инактивацию TP53, заболевание классифицируется как особый подтип с множественным поражением TP53 (“multi-hit TP53”) – согласно нозологии «MDS с биаллельной мутацией TP53», введенной ВОЗ (WHO) в 2022 г. при 5-м пересмотре [14]. Этот подтип характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом: показано, что биаллельная инактивация TP53 ассоциирована с медианой выживаемости менее года и высоким риском прогрессии в острый лейкоз. В исследовании Bernard et al. (2020) указано, что при моноаллельной мутации TP53 исходы МДС намного лучше и сходны с таковыми у пациентов с неповрежденным TP53, тогда как мультифокальные поражения TP53 ведут к практически неизбежной трансформации в ОМЛ [31]. Таким

образом, делеция 17p – как компонент биаллельного дефекта TP53 – является ключевым маркером агрессивного варианта МДС. Кроме того, при МДС, индуцированном терапией (t-MDS), возникшем после химиотерапевтического или лучевого лечения другого вида рака, мутации TP53 встречаются в 30 % случаев. Эта подгруппа t-MDS также крайне склонна к прогрессии: 5-летняя выживаемость пациентов с мутантным TP53 при t-MDS составляет менее 2 % [14]. Считается, что химиотерапия элиминирует первичный опухолевый клон, но не влияет на единичные опухолевые клетки с делецией/мутацией TP53, которые затем экспандируют, создавая плацдарм для трансформации t-MDS в ОМЛ [32]. В подтверждение данного предположения у ряда пациентов до начала химиотерапии в периферической крови были обнаружены небольшие опухолевые субклоны с мутацией TP53, которые потом стали доминирующими [14]. Таким образом, генетическая дисфункция p53 при МДС – сильнейший драйвер перехода заболевания в острый лейкоз, характеризующийся химиорефрактерностью и крайне короткой продолжительностью жизни больных без аллогенной трансплантации.

При ХМПН потеря TP53 также ассоциирована с прогрессированием. В хронической фазе Ph-негативных ХМПН мутации TP53 достаточно редки (<5 % случаев) и обычно представлены субклональными вариантами с низкой аллельной нагрузкой. Однако по мере развития заболевания клон TP53-мутантных клеток может экспандировать, особенно под воздействием цитостатической терапии (например, длительного приема гидроксимочевины) [33]. Генетические исследования задокументировали инактивирующие мутации P53 примерно у 20 % пациентов с хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ), прогрессирующим до фазы бластного криза [34].

Обнаружение мутации/делеции TP53 у больного ХМПН – очень плохой прогностический признак: такие пациенты имеют значительно более короткую выживаемость и высокую вероятность бластной трансформации. Появление клонов с del(17p) или мутацией TP53 нередко предвосхищает переход ХМПН в фазу бластного криза. Так, в пост-миелофиброзных острых лейкозах мутации TP53 обнаруживаются более чем у половины пациентов [35]. У больных миелофиброзом с мутацией TP53 5-летняя выживаемость отмечена у 30 % против 68 % пациентов без мутации, а тенденция к лейкозной трансформации наблюдалась у 22 % против 10 % больных без мутации [36].

В хронической фазе ХМПН цитогенетически детектируемая делеция гена TP53 обнаруживается редко (обычно выявляются молекулярно-генетические мутации), однако в момент прогрессии у некоторых больных возникает именно клон с del(17p). Наглядный пример клональной эволюции при ХМПН с накоплением генетических аномалий, включая делецию TP53, приводящей к острому лейкозу иллюстрирует клинический случай, описанный Chernak et al. (2020):

больная эссенциальной тромбоцитемией в фазе миелофиброза приобрела сложный кариотип с производной хромосомой  $dic(5;17)(q;p)$ , характеризующейся потерей 17p и 5q. Кроме того, у больной были выявлены две новые стоп-кодонные мутации второго аллеля TP53. При этом у пациентки наблюдалось быстрое развитие острого эритромегакариобластного лейкоза [37]. В целом, наличие мутации и/или делеции TP53 позволяет отнести пациента с ХМПН к группе крайне высокого риска прогрессии.

В эпоху таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) значение TP53 хорошо видно на примере хронического миелолейкоза (ХМЛ): подавление онкогена BCR::ABL1 привело к длительным ремиссиям у большинства больных, однако у пациентов с клональной эволюцией развивается бластный криз. В ~20–30 % случаев бластного криза ХМЛ обнаруживаются генетические изменения TP53, часто с делецией второго аллеля [38]. Такие пациенты плохо поддаются лечению даже ИТК новых поколений.

Таким образом, при миелопролиферативных заболеваниях генетически обусловленная потеря функции p53 выступает молекулярным “триггером” преобразования хронического заболевания в острый лейкоз, определяя трудно поддающийся лечению ход болезни.

### **Роль генетических изменений TP53 в онкогенезе ОМЛ**

Первостепенную роль в развитии ОМЛ играют мутации, стимулирующие пролиферацию, такие как мутации FLT3-ITD, KIT, RAS, в сочетании с нарушениями дифференцировки, обусловленной мутациями генов транскрипционных факторов, эпигенетических регуляторов. Ген TP53 не относится к частым мишеням при возникновении *de novo* ОМЛ: в таких случаях мутированный TP53 выявляется лишь у ~5–10 % пациентов [22], а изолированная делеция 17p встречается приблизительно у 3–5 % больных ОМЛ [39]. Частота повреждений TP53 резко возрастает среди пациентов >60 лет, при вторичных лейкозах (например, при трансформации из МДС или лейкозах, связанных терапией), а также при неблагоприятном комплексе хромосомных перестроек. Более того, в подгруппе ОМЛ с комплексным кариотипом частота аномалий TP53 достигает ~70 % [38]. Это указывает на то, что потеря TP53 является одним из ранних событий клональной эволюции.

Патогенетическая значимость делеции TP53 для миелоидного онкогенеза подтверждается ее взаимосвязями с другими генетическими изменениями. Анализ 2272 случаев ОМЛ показал, что из 105 пациентов с  $del(17p)$ , ни один не имел  $t(8;21)$  или  $t(inv(16))$ , которые относят к благоприятным цитогенетическим аномалиям. Напротив,  $del(17p)$  статистически значимо сочеталась с прогностически неблагоприятными хромосомными изменениями: потерей 5q/-5 и моносомией 7. Таким образом, делеция TP53 является драйверным событием, формирующим агрессивный

опухолевый клон, а клинически при ОМЛ с делецией или молекулярной мутацией TP53 часто наблюдается резистентность к индукционной химиотерапии, ранние рецидивы и экстрамедуллярные проявления.

Наличие аномалий гена TP53 в острых лейкозах – один из самых важных предикторов неблагоприятного течения. Стандартная индукционная «7+3» химиотерапия у таких пациентов дает полноценную ремиссию менее чем у половины больных (примерно 20–40 %), тогда как при ОМЛ с неповрежденным геном TP53 ремиссии достигаются в ~70–80 % случаев [14]. Соответственно, медиана выживаемости при TP53-мутированных ОМЛ составляет всего около 6–9 месяцев, а двухлетняя выживаемость таких пациентов – <10 % [19]. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, являющаяся радикальным методом, лишь незначительно улучшает исход: даже среди трансплантированных больных с генетически измененным TP53 долгосрочная выживаемость наблюдается лишь у 10–15 % пациентов [14]. В реальной практике медиана общей выживаемости TP53-неполноценных ОМЛ обычно не превышает 1 года [40]. Добавление в схему лечения новых современных терапевтических агентов (гипометилирующих препаратов, венетоклакса) повышает частоту ответов, но не продлевает существенным образом жизнь этих пациентов: например, в исследовании VEN+AZA для TP53-мутированных ОМЛ медиана безрецидивной выживаемости составила 5,6 месяцев, общая – 7,2 месяца [14].

Таким образом, острый миелоидный лейкоз с делецией/мутацией TP53 характеризуется чрезвычайно агрессивным течением и резистентностью, часто приводя к рефрактерности или рецидиву в течение нескольких месяцев от начала терапии. В 2022 г. экспертами European LeukemiaNet ОМЛ с мутацией TP53 выделены в отдельную неблагоприятную категорию независимо от других признаков.

### **Роль делеции гена TP53 в онкогенезе лимфоидных лейкозов**

Среди лимфопролиферативных злокачественных заболеваний крови наиболее показательным примером влияния делеции гена TP53 является хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ). ХЛЛ является низкоклеточной В-клеточной опухолью, относительно инертной в исходном течении. Однако уже в дебюте заболевания примерно у 5–8 % больных ХЛЛ в клетках лейкозного клона обнаруживается  $del(17p)$  с потерей TP53 [18]. Этот подтип ХЛЛ характеризуется первичной химиорезистентностью и быстрым прогрессированием болезни. Медиана общей выживаемости больных ХЛЛ с  $del(17p)$  составляет около 2–3 лет, что существенно ниже, чем у больных без данной делеции. Объяснение этого факта заключается в том, что лимфоциты с отсутствием или со сниженной экспрессией p53 не отвечают апоптозом на химиопрепараты, делая стандартную химиотерапию неэффективной. Кроме того, более чем в 80 % случаев ХЛЛ с

del(17p) в другом аллеле гена присутствует и молекулярная мутация TP53, что полностью устраняет функцию p53 [18]. Поэтому в современной клинической практике для выбора адекватной терапии, ориентированной на p53-независимые пути, у всех больных ХЛЛ перед началом терапии проводится исследование FISH на детекцию del(17p) и секвенирование гена TP53.

Хронические лимфопролиферативные заболевания могут прогрессировать в более агрессивные формы. Классический пример – синдром Рихтера, при котором ХЛЛ трансформируется в агрессивную лимфому (обычно в диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому). Роль генетических изменений TP53 в этой трансформации чрезвычайно велика. По данным исследований, около 80 % случаев синдрома Рихтера характеризуются наличием в опухолевых клетках мутации или делеции TP53. Это означает, что клон, давший начало агрессивной лимфоме, почти всегда утрачивал функцию p53 еще до или во время трансформации, что способствует не только химиорезистентности, но и изменению биологии опухоли [18].

В целом, del(17p) при ХЛЛ – сильный отрицательный фактор прогноза: даже в эпоху широкого внедрения новых терапевтических агентов (ингибиторов тирозинкиназ В-клеток, BCL2-ингибиторов) такие пациенты имеют достоверно более низкую длительность ремиссий и выживаемости. ХЛЛ с абберациями TP53 ассоциируется с более короткой выживаемостью без прогрессирования во время лечения ибрутинибом, а также с более короткой общей выживаемостью по сравнению с ХЛЛ с диким вариантом TP53 (через 30 месяцев, 65 % и 83 % соответственно) [41]. Таким образом, генетическое изменение TP53 фактически предопределяет переход хронического лимфопролиферативного заболевания в злокачественную фазу, сопоставимую с острым лейкозом или агрессивной лимфомой.

Потеря TP53 может быть обнаружена и при ОЛЛ de novo, хотя встречается del(17p) при данном гемобластозе значительно реже, чем при миелоидных опухолях. В детском возрасте мутации TP53 при ОЛЛ обычно казуистичны, но у взрослых больных ОЛЛ частота мутаций TP53 выше: около 15-20 % взрослых пациентов с ОЛЛ имеют мутантный TP53 и/или del(17p). Как правило, данная аномалия ассоциирована с неблагоприятной цитогенетикой: почти в 90 % случаев ОЛЛ гиподиплоидный кариотип с числом хромосом <45 несет мутации TP53, притом зачастую наследственные (синдром Ли-Фраумени) [42]. Также частота дефекта гена TP53 повышена при Ph-подобном ОЛЛ и в рецидивах заболевания.

Уже на этапе возникновения лимфобластного лейкоза потеря TP53 формирует особо неблагоприятный вариант болезни, склонный к быстрым рецидивам и рефрактерности. Так при одинаковом лечении у взрослых больных В-ОЛЛ с мутантным TP53 медиана общей выживаемости составляет ~1,9 года против ~5

лет у пациентов с диким TP53. Трехлетняя выживаемость при В-ОЛЛ у взрослых больных с мутантным TP53 составляет около 18 %, тогда как при неизменном гене ~51 %. Аналогично, при Т-линейном ОЛЛ медиана выживаемости для мутантного TP53 составляет ~1,6 года, тогда как при Т-ОЛЛ с нормальным TP53 ~9,5 лет [42, 43].

Успехи в терапии ОЛЛ у молодых улучшили общие результаты, однако ОЛЛ с аномалиями гена TP53 имеют неблагоприятный прогноз. В педиатрической группе гиподиплоидных ОЛЛ наличие зародышевой мутации TP53 ассоциировано с крайне плохим прогнозом (выживаемость ~ <20 %), хотя такие случаи редки [42]. Добавление в схему лечения трансплантации костного мозга и таргетных препаратов (анти-тела, CAR-T) в некоторых исследованиях улучшало исход TP53-мутантного ОЛЛ, однако общая тенденция сохраняется: острые лейкозы с генетическими изменениями TP53 хуже отвечают на терапию и чаще рецидивируют.

Таким образом, накопление данных привело к пониманию того, что при TP53-неполноценный ОЛЛ ассоциирован с ускоренным неблагоприятным течением и является вариантом высокого риска.

#### **Заключение**

Клинические и научные данные последних лет убедительно подтвердили патогенетическую значимость делеции/мутации TP53 во всех фазах онкогенеза гемобластозов, сделав этот молекулярный маркер одним из центральных в прогностической стратификации и персонализации лечения пациентов. Обобщая, можно сказать, что генетическое изменение TP53 – критическое событие, определяющее малигнизацию и злокачественную прогрессию гемобластозов. На всех этапах – от зарождения опухолевого клона до его реакции на лечение – отсутствие нормального p53 дает клеткам «эволюционное преимущество», проявляющееся более быстрым ростом, геномной пластичностью (накоплением новых мутаций) и устойчивостью к цитотоксическому воздействию. Это делает TP53 привлекательной мишенью для новых подходов к терапии: ведутся работы по поиску способов реактивировать путь p53 в опухолевых клетках или селективно уничтожать p53-дефектные клоны. Пока же, наличие делеции или молекулярной мутации TP53 остается маркером крайне неблагоприятного течения гемобластозов, требующим особых стратегий лечения и тщательного мониторинга.

#### **Конфликт интересов.**

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

#### **Источники финансирования.**

Исследование проведено в рамках грантового научного проекта «Разработка патогенетически обоснованной платформы для молекулярно-генетической диагностики и мониторинга течения клональных злокачественных заболеваний крови» (шифр проекта AL-9224094089).

**ЛИТЕРАТУРА**

1. M. Amini, R. Sharma, C. Jani. Gender differences in leukemia outcomes based on health care expenditures using estimates from the GLOBOCAN 2020 // *Arch Public Health*. – 2023. – Vol. 81, No 1. – P. 151.
2. M. Kavianpour, A. Ahmadzadeh, S. Shahrabi, N. Saki. Significance of oncogenes and tumor suppressor genes in AML prognosis // *Tumour Biol*. – 2016. – Vol. 37, No 8. – P. 10041-10052.
3. P.A. Brown, B. Shah, A. Advani et al. Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2. 2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology // *J. Natl. Compr. Canc. Netw*. – 2021. – Vol. 19, No 9. – P. 1079-1109.
4. D.A. Pollyea, J.K. Altman, R. Assi et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology // *J. Natl. Compr. Canc. Netw*. – 2023. – Vol. 21, No 5. – P. 503-513.
5. S.R. Singh, R. Bhaskar, S. Ghosh et al. Exploring the Genetic Orchestra of Cancer: The Interplay Between Oncogenes and Tumor-Suppressor Genes // *Cancers (Basel)*. – 2025. – Vol. 17, No 7. – P. 1082.
6. K. Nakano, K. Uchamaru, A. Utsunomiya et al. Dysregulation of c-Myb Pathway by Aberrant Expression of Proto-oncogene MYB Provides the Basis for Malignancy in Adult T-cell Leukemia/Lymphoma Cells // *Clin. Cancer Res*. – 2016. – Vol. 22, No 23. – P. 5915-5928.
7. S. Ottema, R. Mulet-Lazaro, C. Erpelinck-Verschueren et al. The leukemic oncogene EVI1 hijacks a MYC super-enhancer by CTCF-facilitated loops // *Nat. Commun*. – 2021. – Vol. 12, No 1. – P. 5679.
8. Llombart V, Mansour MR. Therapeutic targeting of "undruggable" MYC // *EBioMedicine*. – 2022. – Vol. 75. – P. 103756.
9. E. Panatta, C. Zampieri, G. Melino, I. Amelio. Understanding p53 tumour suppressor network // *Biol. Direct*. – 2021. – Vol. 16, No 1. – P. 14.
10. Y. Gao, P. Yang, H. Shen et al. Small-molecule inhibitors targeting INK4 protein p18(INK4C) enhance ex vivo expansion of haematopoietic stem cells // *Nat. Commun*. – 2015. – Vol. 6. – P. 6328.
11. C. Gawad, F. Pepin, V.E. Carlton et al. Massive evolution of the immunoglobulin heavy chain locus in children with B precursor acute lymphoblastic leukemia // *Blood*. – 2012. Vol. 120, No 22. –P. 4407-4417.
12. L.J. Hernández Borrero, W.S. El-Deiry. Tumor suppressor p53: Biology, signaling pathways, and therapeutic targeting // *Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer*. – 2021. – Vol. 1876, No 1. – P. 188556.
13. X. Chen, T. Zhang, W. Su et al. Mutant p53 in cancer: from molecular mechanism to therapeutic modulation // *Cell Death Dis*. – 2022. – Vol. 13, No 11. – P. 974.
14. M. Shahzad, M.K. Amin, N.G. Daver et al. What have we learned about TP53-mutated acute myeloid leukemia? // *Blood Cancer J*. – 2024. – Vol. 14, No 1. – P. 202.
15. H.Y. Kim, S. Shin, J.M. Lee et al. TP53 Mutation Status in Myelodysplastic Neoplasm and Acute Myeloid Leukemia: Impact of Reclassification Based on the 5th WHO and International Consensus Classification Criteria: A Korean Multicenter Study // *Ann. Lab. Med*. – 2025. – Vol. 45, No 2. – P. 160-169.
16. Z. Kovács, H. Sugimura, T.A. György et al. Bioinformatic Identification of TP53 Gene Mutation Hotspots in Colorectal Cancer // *Int. J. Mol. Sci*. – 2024. – Vol. 25, No 12. – P. 6612.
17. N. Herold. A guardian turned rogue: TP53 promoter translocations rewire stress responses to oncogenic effectors in osteosarcoma // *Cancer Gene Ther*. – 2024. – Vol. 31, No 6. – P. 805-806.
18. C. Bagacean, A. Tempescul, D. Ternant et al. 17p deletion strongly influences rituximab elimination in chronic lymphocytic leukemia // *J. Immunother Cancer*. – 2019. – Vol. 7, No 1. – P. 22.
19. D.A. Sallman, M. Stahl. TP53-mutated acute myeloid leukemia: how can we improve outcomes? // *Blood*. – 2025. – Vol. 145, No 24. – P. 2828-2833.
20. A. Ounalli, I. Moumni, A. Mechaal et al. TP53 Gene 72 Arg/Pro (rs1042522) single nucleotide polymorphism increases the risk and the severity of chronic lymphocytic leukemia // *Front. Oncol*. – 2023. – Vol. 13. – P. 1272876.
21. E.K. Drokow, Y. Chen, H.A. Waqas Ahmed et al. The relationship between leukemia and TP53 gene codon Arg72Pro polymorphism: analysis in a multi-ethnic population // *Future Oncol*. – 2020. – Vol. 16, No 14. – P. 923-937.
22. B. Klimovich, L. Meyer, N. Merle et al. Partial p53 reactivation is sufficient to induce cancer regression // *J. Exp. Clin. Cancer Res*. – 2022. – Vol. 41, No 1. – P. 80.
23. V. Santini, M. Stahl, D.A. Sallman. TP53 Mutations in Acute Leukemias and Myelodysplastic Syndromes: Insights and Treatment Updates // *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book*. – 2024. – Vol. 44, No 3. – P. e432650.
24. H. Tariq, B. Vadasz, J. Gao et al. Clinicopathologic, genetic, and prognostic characteristics of single-hit versus multi-hit TP53-mutated chronic lymphocytic leukemia in the era of novel therapies // *Leuk. Res*. – 2025. – Vol. 156. – P. 107911.
25. A. Bazarbachi, J.E. Galimard, I.A. Dalle et al. Challenging the Adverse Label: Diverse Outcomes of ELN 2022 Adverse Cytogenetic Subgroups in Acute Myeloid Leukemia Patients Allografted in First Remission: From EBMT ALWP // *Am. J. Hematol*. – 2025. – Vol. 100, No 8. – P. 1374-1386.
26. K. Nachtkamp, F. Schulz, A. Kasprzak et al. Refinement of intermediate-risk Karyotypes according to the IPSS-R in patients with myelodysplastic neoplasms (MDS) // *Ann. Hematol*. – 2025. – Vol. 104, No 6. – P. 3251-3259.
27. X. Poiré, M. Labopin, J. Maertens et al. Allogeneic stem cell transplantation in adult patients with acute myeloid leukaemia and 17p abnormalities in first complete remission: a study from the Acute Leukemia Working Party (ALWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) // *J. Hematol. Oncol*. – 2017. – Vol. 10, No 1. – P. 20.
28. X. Poiré, M. Labopin, E. Polge et al. The impact of concomitant cytogenetic abnormalities on acute myeloid leukemia with monosomy 7 or deletion 7q after HLA-matched allogeneic stem cell transplantation // *Am. J. Hematol*. – 2020. – Vol. 95, No 3. – P. 282-294.
29. D.A. Sallman, Z. Xie. Frontline treatment options for higher-risk MDS: can we move past azacitidine? // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. – 2023. – Vol. 2023, No 1. – P. 65-72.
30. M.V. Shah, D.A. Arber, D.K. Hiwase. TP53-Mutated Myeloid Neoplasms: 2024 Update on Diagnosis, Risk-Stratification, and Management // *Am. J. Hematol*. – 2025. – Vol. 100 Suppl 4 (Suppl 4). – P. 88-115.
31. E. Bernard, Y. Nannya, R.P. Hasserjian et al. Implications of TP53 allelic state for genome stability, clinical presentation and outcomes in myelodysplastic syndromes // *Nat. Med*. – 2020. – Vol. 26, No 10. – P. 1549-1556.
32. E. Fabiani, A. Cristiano, H. Hajrullaj et al. Therapy-Related Myeloid Neoplasms: Predisposition and Clonal Evolution // *Mediterr J. Hematol. Infect. Dis*. – 2023. – Vol. 15, No 1. – P. e2023064.

33. B. Kubesova, S. Pavlova, J. Malcikova et al. Low-burden TP53 mutations in chronic phase of myeloproliferative neoplasms: association with age, hydroxyurea administration, disease type and JAK2 mutational status // *Leukemia*. – 2018. – Vol. 32, No 2. – P. 450-461.
34. A. Hasanova, C. Asadov, A. Shirinova, et al. Role of genetic factors in imatinib resistance of chronic myeloid leukemia: P53, RB1, ASS1 gene deletions, and chromosome 8 hyperdiploidy // *Pathol. Res. Pract.* – 2025. – Vol. 269. – P. 155943.
35. P. Gou, D. Liu, S. Ganesan et al. Genomic and functional impact of Trp53 inactivation in JAK2V617F myeloproliferative neoplasms // *Blood Cancer J.* – 2024. –Vol. 14, Vo 1. – P.1.
36. Y.S. Chang, Y.H. Wang, C.H. Wei et al. Comprehensive Characterization of Overt Myelofibrosis in an Asian Cohort: Phenotype, Mutation Landscape and Discordance Among Scoring Systems // *Hematol. Oncol.* – 2025. – Vol. 43, No 1. –P. e70040.
37. B.J. Chernak, F. Sen, N. Farnoud et al. Myeloproliferative Neoplasm Associated with Mutation and Loss of TP53 // *Hemasphere*. – 2020. – Vol. 4, No 4. – P. e411.
38. D. Koczkodaj, J. Muzyka-Kasietczuk, S. Chocholska, M. Podhorecka. Prognostic significance of isochromosome 17q in hematologic malignancies // *Oncotarget*. – 2021. – Vol. 12, No 7. – P. 708-718.
39. B. George, H. Kantarjian, N. Baran et al. TP53 in Acute Myeloid Leukemia: Molecular Aspects and Patterns of Mutation // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, No 19. – P. 10782.
40. F. Zingarelli, L. Zannoni, A. Curti. ,TP53 Mutant Acute Myeloid Leukemia: The Immune and Metabolic Perspective // *Hemato*. – 2022. – Vol. 3, No 4. – P. 742-757.
41. B. Eichhorst, M. Hallek. Prognostication of chronic lymphocytic leukemia in the era of new agents // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. – 2016. – Vol. 2016, No 1. – P. 149-155.
42. E.J. Harris, D.A. Karaoglu, M. Sukhanova, et al. Clinical and molecular characterization of TP53-mutant acute lymphoblastic leukemia in adults // *Blood Cancer J.* – 2025. – Vol. –15, No 1. – P. 138.
43. J. Ou, X. Xu, S/ Deng et al. Prognostic impact of TP53 mutations in adult acute lymphoblastic leukemia treated with a pediatric-type regimen // *Leuk Lymphoma*. – 2024. – Vol. 65, No 2. – P. 219-227.

Романенко Н.А.

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

### КЛАССИФИКАЦИЯ АНЕМИИ. МИКРОАНГИОПАТИЧЕСКИЕ И КОМПЛЕМЕНТ-АССОЦИИРОВАННЫЕ ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ (ЛЕКЦИЯ)

#### Резюме

В лекции приведена современная классификация анемий, одобренная Ассоциацией американских гематологов. Детально изложены этиология, патогенез, клиническая картина микроангиопатических и комплемент-ассоциированных гемолитических анемий. Приведены современные методы диагностики, новые подходы к лечению и профилактике отдельных нозологических форм гемолитической анемии. Особый акцент сделан на механизме развития и терапии гемолитической анемии у пациентов с болезнями Мошковица (тромботической тромбоцитопенической пурпурой), Маркиафавы-Микели (пароксизмальной ночной гемоглобинурией), Шен-

лейн-Геноха (геморрагическим васкулитом), а также типичным и атипичным гемолитико-уремическим синдромом. Лекция будет интересна для аудитории врачей-гематологов, анестезиологов-реаниматологов, терапевтов, педиатров, трансфузиологов, повышающих квалификацию, а также клинических ординаторов и студентов медицинских вузов.

**Ключевые слова:** анемия, атипичный гемолитико-уремический синдром, а-ГУС, микроангиопатия, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, ПНГ, болезнь Мошковица, болезнь Маркиафавы-Микели, комплемент, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, геморрагический васкулит, болезнь Шенлейна-Геноха

N.A. Romanenko

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

### CLASSIFICATION OF ANEMIA. MICROANGIOPATHIC AND COMPLEMENT-ASSOCIATED HEMOLYTIC ANEMIAS (LECTURE)

#### Abstract

In the lecture is presented a modern classification of anemias approved by the American Society of Hematology. The etiology, pathogenesis, and clinical presentation of microangiopathic and complement-associated hemolytic anemias are detailed. Modern methods of diagnosis, new approaches to treatment, and prevention of specific forms of hemolytic anemias are presented. A special emphasis is placed on the mechanisms of development and therapy of hemolytic anemia in patients with Moschcowitz's disease (thrombotic thrombocytopenic purpura), Markiafava-Micheli syndrome (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria),

Schönlein-Henoch syndrome (hemorrhagic vasculitis), as well as typical and atypical hemolytic-uremic syndrome. The lecture will be of interest to an audience of hematologists, anesthesiologists, therapists, pediatricians, transfusion specialists who are enhancing their qualifications, as well as clinical residents and medical students.

**Key words:** anemia, atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS, microangiopathy, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH, Moschcowitz disease, Markiafava-Micheli disease, complement, thrombotic thrombocytopenic purpura, hemorrhagic vasculitis, Schönlein-Henoch disease.

#### ВВЕДЕНИЕ

Среди заболеваний системы крови анемии занимают одно из лидирующих мест в связи с высокой частотой встречаемости, а также разнообразием их вариантов. Есть анемии, которые очень часто встречаются, например, железодефицитные анемии (порядка 15–20 млн человек в РФ по данным Росстата) и анемия хронических заболеваний (до 10 млн в России), однако есть и редкие формы анемии, такие как апластическая анемия (АА) (до 4 случаев на 1 млн населения в год) или пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) (до 1,3 случая на 1 млн населения). В настоящее время описано в медицинской литературе огромное множество различных видов анемий и их

необходимо классифицировать для лучшего понимания генеза развития, эффективной терапии, а также для удобства использования в клинической практике различными специалистами, а не только гематологами. Анемии можно группировать: 1) по размеру эритроцитов (микроцитарные – до 7 нм в диаметре, нормоцитарные – 7–8 нм, макроцитарные 8–12 нм и мегалоцитарные (мегалобластные) – более 12 нм); 2) по состоянию костномозгового кроветворения (а- или гипорегенераторные – снижение ретикулоцитов менее 0,2 % или менее  $20 \times 10^9$ /л, норморегенераторные – 0,2–2 % или  $20$ – $110 \times 10^9$ /л, гиперрегенераторные – более 2 % или  $110 \times 10^9$ /л); 3) по происхождению (наследственные и приобретенные); 4) по патогенезу

(снижение выработки эритроцитов, увеличение разрушения эритроидных клеток, кровопотеря и др.) и т.д. Разнообразие классификаций большое, они основаны на разных принципах и далеко не всегда преследуют одинаковые научно-практические цели.

Наиболее полной системной классификацией анемий следует считать классификацию, одобренную Ассоциацией американских гематологов (Lichtman M.A. 2022). В классификации выделено два основных типа анемий:

I. Абсолютная анемия (уменьшение объема эритроцитов), представленные двумя подтипами: А) снижение выработки эритроцитов; В) увеличение разрушения эритроцитов (гемолитические анемии).

II. Относительная анемия (увеличение объема плазмы): А) макроглобулинемия; В) беременность; С) спортсмены; D) космонавты (астронавты) после полета.

Все же истинной анемией является именно абсолютная анемия, характеризующаяся снижением объема эритроцитов – переносчиков кислорода – в периферической крови. Данный вид анемии подразделяют на три основные группы, внутри которой идет разделение на подгруппы. Для лучшего восприятия ниже представлена классификация.

### **КЛАССИФИКАЦИЯ АНЕМИИ, ОДОБРЕННАЯ АССОЦИАЦИЯ АМЕРИКАНСКИХ ГЕМАТОЛОГОВ**

#### **А. Снижение выработки эритроцитов**

##### **I. Приобретенное**

1. *Недостаточность плюрипотентных стволовых клеток:*

- 1) апластическая анемия:
  - индуцированная облучением,
  - индуцированная лекарственными препаратами и химическими веществами (хлорамфениколом, бензолом и т.п.),
  - индуцированная вирусами (гепатит не -А-С, Н, вирус Эпштейна-Барр и т.п.),
  - идиопатическая;
- 2) анемия лейкозов или миелодиспластических синдромов (МДС);

3) анемия, обусловленная инфильтрацией костного мозга (КМ) (метастазы рака, хронический лимфолейкоз и др.);

4) после химиотерапии (анемия, индуцированная противоопухолевой терапией).

2. *Недостаточность эритроидных прогениторных клеток (клеток-предшественниц эритропоэза):*

1) истинная эритроцитарная аплазия (парциальная красно-клеточная аплазия – инфекция, вызванная парвовирусом В19, индуцированная лекарственными препаратами, ассоциированная с тимоматами, аутоантителами к эритроидным предшественникам и т.п.);

2) эндокринные расстройства;

3) приобретенная сидеробластная анемия (лекар-

ственные препараты, дефицит меди и т.п.).

3. *Функциональные дефекты эритроидных и других прогениторных клеток, обусловленные нутриционными и иными причинами:*

- 1) мегалобластные анемии:
  - дефицит В12,
  - дефицит фолатов,
  - острая мегалобластная анемия, обусловленная оксидом азота N2O,
  - медикаментозная мегалобластная анемия (токсичность пеметрекседа, метотрексата, фенитоина и т.п.);
  - 2) железодефицитная анемия (ЖДА);
  - 3) анемия, обусловленная дефицитом других питательных веществ;
  - 4) анемия хронических заболеваний и воспаления;
  - 5) анемия заболеваний почек;
  - 6) анемия, вызванная химическими агентами (токсичность свинца);
  - 7) приобретенные талассемии (отмечаемые при некоторых клональных гемопоэтических заболеваниях);
  - 8) антитела к эритропоэтину.

##### **II. Наследственное**

1. *Недостаточность плюрипотентных гемопоэтических стволовых клеток:*

- 1) анемия Фанкони;
- 2) синдром Швахмана;
- 3) врожденный дискератоз.

2. *Недостаточность эритроидных прогениторных клеток (клеток предшественниц эритропоэза):*

- 1) синдром Даймонда-Блекфена;
- 2) врожденные дизэритропоэтические синдромы.
3. *Нарушение функции эритроидных и других прогениторных клеток, обусловленные нутриционными и иными причинами:*

- 1) мегалобластные анемии:
  - селективная мальабсорбция витамина В12 (болезнь Имерслунд-Гресбека),
  - врожденный дефицит внутреннего фактора Кастла,
  - дефицит транскобаламина II,
  - врожденные нарушения метаболизма кобаламина (метилмалоновая ацидурия, гомоцистеинурия и т.п.),
  - врожденные нарушения метаболизма фолатов (врожденная мальабсорбция фолатов, дефицит дигидрофолата, дефицит метилтрансферазы и т.п.);
  - 2) врожденные дефекты пуринов и пиримидинов (синдром Леша-Нихена, врожденная оротовая ацидурия и т.п.);
  - 3) нарушения метаболизма железа:
    - наследственная атрансферринемия,
    - гипохромная анемия, вызванная мутацией транспортера двухвалентных металлов (DMT-1),
    - наследственная сидеробластная анемия,
    - талассемии.

##### **В. Увеличение разрушения эритроцитов**

### I. Приобретенное

#### 1. Механическое:

- 1) макроангиопатическое:
  - маршевая гемоглобинурия,
  - искусственные клапаны сердца;
- 2) микроангиопатическое:
  - ДВС-синдром,
  - тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП),

- васкулиты и др.;

#### 3) паразиты и микроорганизмы:

- малярия,
- бартоонеллез,
- бабезиоз,
- газовая гангрена (*Clostridium perfringens*) и др.

#### 2. Антителоопосредованное (иммунные):

- 1) аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА) теплового типа:

- АИГА, обусловленная тепловыми агглютинами,

- АИГА, обусловленная тепловыми гемолизинами;

#### 2) криопатические синдромы:

- болезнь холодových агглютининов,
- пароксизмальная ночная гемоглобинурия;

- 3) трансфузионные реакции (аллоиммунные, трансиммунные):

- немедленного типа,

- замедленного типа.

#### 3. Гиперспленизм.

#### 4. Дефекты мембран эритроцитов:

- 1) гемолиз шиповидных клеток;
- 2) приобретенные акантоцитоз и стоматоцитоз и т.п.

5. Химические повреждения веществами (мышьяк, медь, хлораты, яд пауков, скорпионов, змей).

#### б. Физическое повреждение:

- тепло,
- кислород,
- облучение.

### II. Наследственное

#### 1. Гемоглобинопатии:

- 1) серповидноклеточная анемия (SS, EE, DD и др. смешанные);

2) талассемии (- $\alpha$ , - $\beta$ , др.);

3) нестабильные гемоглобины.

#### 2. Нарушения строения мембран эритроцитов:

- 1) нарушения строения цитоскелетных мембран:

- наследственный сфероцитоз,
- наследственный эллиптоцитоз,
- наследственный пиропойкилоцитоз.

#### 2) нарушение строения липидных мембран:

- наследственная абеталипипропротеинемия,
- наследственный стоматоцитоз и т.п.

3) мембранные нарушения, обусловленные аномалиями антигенов эритроцитов (синдром Маклеода, синдром дефицита резус-фактора и т.п.);

4) мембранные нарушения, обусловленные аномальным транспортом (наследственный ксероци-

тоз).

#### 3. Дефекты ферментов эритроцитов:

- дефицит пируваткиназы,
- дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Гл-6-ФД),

- дефицит 5-нуклеотидазы и др.

#### 4. Порфирии:

- врожденные эритропоэтические порфирии,
- врожденные гепатоэритропоэтические порфирии,
- редкая врожденная эритропоэтическая протопорфирия.

### С. Кровопотеря и перераспределение крови

#### 1. Острая кровопотеря.

#### 2. Криз селезеночной секвестрации.

Приведенная классификация характеризуется академическим подходом к диагностике анемий. В то же время в ней недостаточно освещена та часть, которая посвящена микроангиопатическим и комплемент-опосредованным гемолитическим анемиям. В связи с этим важным представляется более детальное рассмотрение именно этого раздела.

К микроангиопатическим ГА относятся неиммунные гемолитические анемии, при которых гемолиз обусловлен механическим повреждением эритроцитов внутри сосудов мелкого калибра. Микроангиопатические ГА наблюдаются при болезни Мошковица – тромботической тромбоцитопенической пурпуре, гемолитико-уремическом синдроме (ГУС) и других комплементзависимых заболеваниях, при патологии сосудистой стенки (гипертонический криз, эклампсия, отторжение трансплантированной почки, диссеминированные злокачественные опухоли, гемангиомы, геморрагический васкулит – болезнь Шенлейна-Геноха), при ДВС-синдроме. Основным механизмом повреждения эритроцитов при этих заболеваниях и состояниях является отложение фибрина на стенках артериол, а проходя под давлением сквозь нити фибрина, эритроциты повреждаются или даже разрезаются (разрушаются), что приводит к гемолитической анемии. Кроме того, при патологии, ассоциированной с повышенной активностью комплемента или с отсутствием защитных (якорных) белков от комплемента на клетке, повреждающий эффект может быть оказан не только на эндотелий сосудистой стенки, как это наблюдается при атипичном гемолитико-уремическом синдроме (а-ГУС), но и непосредственно на мембрану эритроцита, что характерно для ПНГ.

### ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ПАТОЛОГИЕЙ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ (СОСУДОВ МЕЛКОГО КАЛИБРА)

Есть заболевания (реакции отторжения, гипертонический криз, эклампсия у беременных, злокачественные новообразования), которые могут вызывать легкий механический гемолиз.

#### Генез

Механизм его обусловлен тем, что, например, при

злокачественной артериальной гипертензии вследствие экстремального давления на стенки сосудов мелкого калибра происходит механическое повреждение эндотелия с образованием сгустков тромбов в микроциркуляторном русле, которые повреждают проходящие мимо эритроциты, что ведет к их гемолизу.

#### **Диагностика**

В клиническом анализе крови характерны нормохромная анемия, ретикулоцитоз, возможна тромбоцитопения. Проба Кумбса отрицательная. Однако у таких больных выявляются клинико-диагностические признаки заболеваний, при которых отмечается анемия.

#### **Лечение**

1. Лечение основного заболевания (при злокачественных опухолях – противоопухолевая терапия, при эклампсии – родоразрешение, при гипертоническом кризе – адекватная гипотензивная и противоотечная терапия). При положительном ответе обычно прекращается гемолиз.

2. Лишь при выраженной анемии с гемоглобином менее 70–80 г/л проводят переливания эритроцитов.

3. При выявлении дефицита железа – препараты железа (лучше для парентерального введения). При онкологических заболеваниях с анемией, обусловленной токсическим эффектом химиотерапии, возможно назначение препаратов рекомбинантного эритропоэтина.

### **ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ – БОЛЕЗНЬ ШЕНЛЕЙНА-ГЕНОХА (код по МКБ10 – D69.0)**

Геморрагический васкулит (синонимы: анафилактическая пурпура, аллергическая пурпура, капилляротоксикоз, болезнь Шенлейн-Геноха, ревматоидная пурпура) – системное заболевание, обусловленное генерализованным воспалением мелких сосудов (артериол, капилляров), периваскулярным отеком с клеточной инфильтрацией нейтрофилами и эритроцитами, клинические проявления которого чаще бывают острыми с одновременным возникновением ряда симптомов: характерной сыпи, сопровождающейся ангионевротическим отеком, суставного, абдоминального, почечного синдромов.

#### **Причины**

В большинстве случаев патология носит инфекционно-аллергическую природу, а также есть связь с сезонной зависимостью (чаще в сырое и холодное время года). К триггерным факторам, предшествующими развитию заболевания, относят:

а) инфекционные заболевания: у большинства пациентов предшествует острая инфекция дыхательных путей (трахеобронхит, тонзиллит, ринофарингит), вызванная β-гемолитическим стрептококком, золотистым стафилококком, кишечной палочкой, аденовирусом, вирусом простого герпеса 1 и 2 типов, реже цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна-Барр, хламидиями, микобактериями туберкулеза, вирусом

гепатита В;

б) лекарственные препараты: антибиотики (пенициллины, макролиды), нестероидные противовоспалительные средства, антиаритмические средства (хинидин), профилактическая вакцинация (особенно после перенесенной ОРВИ);

в) аллергическая отягощенность (медикаментозная, пищевая, холодовая): у таких пациентов чаще имеется ассоциация с аллергическим дерматитом, поллинозом, экссудативно-катаральным диатезом;

г) может играть роль переохлаждение, избыточная инсоляция, укусы насекомых, травмы, беременность, сахарный диабет, злокачественные новообразования.

#### **Патогенез**

В основе развития заболевания лежит активация системы комплемента и образование иммунных комплексов (ИК) с отложением их в капиллярах, мелких артериолах, мезангии, что вызывает воспаление с повышением сосудистой проницаемости, приводя к выходу жидкой части плазмы в ткани и кровоизлияниям. В микротромбированных сосудах (капиллярах) происходит повреждение эритроцитов и их гемолиз.

#### **Эпидемиология**

Встречаемость преимущественно у детей в возрасте 5–14 лет с частотой 23–25 на 10 000 населения, чаще у лиц мужского пола.

#### **Клиническая картина**

Манифестации заболевания обычно предшествует инфекция верхних дыхательных путей (ОРВИ), стрептококковая ангина, пищевая или лекарственная аллергия.

Клиническая картина может быть представлена одним или несколькими синдромами (кожным, суставным, абдоминальным, почечным).

1. Кожный синдром (пурпура) наблюдается почти у 100 % пациентов. На коже разгибательных поверхностей конечностей (чаще нижних), на ягодицах, вокруг крупных суставов (голеностопы, голени) появляется симметричная мелкопятнистая или пятнисто-папулезная геморрагическая сыпь в виде мелких пятен до 1-2 мм, схожих с петехиями, но с выступанием над поверхностью кожи (определяется при пальпации) и сопровождаются явлениями воспаления. Сыпь не исчезает при надавливании. Интенсивность сыпи различна: от единичных элементов до обильной, сливной, иногда в сочетании с ангионевротическим отеком. Высыпание носит волнообразный, рецидивирующий характер. Пурпура часто сочетается с эритемой, везикулитами и даже образуются некротические зоны. На коже лица, туловища, ладонях и стопах высыпания бывают реже. При угасании сыпи остаётся пигментация, на месте которой при рецидивах появляется шелушение.

2. Суставной синдром – второй по частоте среди симптомов геморрагического васкулита, наблюдается у 60-80 %. Характерны: лихорадка, высыпания на коже, артралгии коленных и голеностопных суставов

с покраснением, отеком, нарушением функции. Поражаются преимущественно крупные суставы, особенно коленные и голеностопные. Артралгии держатся от нескольких часов до нескольких дней. Важно отметить, что стойкой деформации суставов и нарушения их функции не бывает.

3. Абдоминальный синдром обусловлен отеком и кровоизлияниями в стенку кишки, брыжейку или брюшину. Выявляют почти у 70 % детей. Боли в животе от незначительных до выраженных, приступообразного характера, напоминают колику, без четкой локализации. Может быть тошнота, рвота, неустойчивый стул, эпизоды кишечного и желудочного кровотечения. Наличие абдоминального синдрома с начала заболевания требует наблюдения хирургом в связи с тем, что болевой синдром может быть и проявлением болезни, и ее осложнением – инвагинация, перфорация кишки, желудочно-кишечное кровотечение.

4. Почечный синдром наблюдается у 25-60 % и у большинства возникает первым. Характерны: гематурия (с развитием гломерулонефрита – нефрит Шенлейн-Геноха), протеинурия (нефротический синдром), острая почечная недостаточность (ОПН); у 5-10 % развивается хронический гломерулонефрит, у 10 % – артериальная гипертензия

5. Смешанная форма: комбинация различных симптомов, включая поражение мелких сосудов головного мозга и оболочек.

Варианты течения бывают:

- молниеносный, длительностью несколько дней,
- острый, продолжающийся около месяца,
- затяжной, когда проявления заметны более 60-70 дней,
- рецидивирующий, особенно характерен для детей, когда заболевание возникает вновь по прошествии некоторого времени,
- хронический, с сохранением симптомов на срок более года, когда периодически появляются обострения.

Осложнения: инвагинация, острая кишечная непроходимость, перфорация кишки с развитием перитонита, гломерулонефрит с развитием ОПН и ХПН.

*Диагностика*

В гемограмме – лейкоцитоз с нейтрофилезом, тромбоцитоз. Коагулограмма обычно в норме, но может повышаться фибриноген (как воспалительный белок). При биопсии кожи, почек, слизистой желудочно-кишечного тракта наблюдаются отложения IgA в капиллярах. Уровень IgA в сыворотке повышен, обнаруживаются антинуклеарные антитела в низком титре, повышение С-реактивного белка.

*Дифференциальный диагноз*

При абдоминальной форме необходимо дифференцировать с острым аппендицитом, кишечной непроходимостью, прободной язвой желудка, панкреатитом, ишемией и тромбозом сосудов кишечника, а также с дизентерией. При поражении головного мозга необходимо исключить менингит. Нелегко диффе-

ренцировать кожную форму геморрагического васкулита с кожными проявлениями при злокачественных новообразованиях, гемобластозах (острых лейкозах, лимфопролиферативных новообразованиях, например, макроглобулинемии Вальденстрема, хроническом лимфолейкозе), вирусных гепатитах, системных заболеваниях соединительной ткани, лекарственной болезни и др. Основу диагностики составляют клинико-лабораторные критерии основного заболевания, на фоне которого возникло поражение кожи.

*Лечение*

Лечебные мероприятия необходимо проводить в условиях ревматологического стационара. Длительность терапии составляет 3-4 недели и более. Назначается этиотропная, патогенетическая, симптоматическая терапия и лечение осложнений. Начало терапии должно основываться на исключении из диеты аллергенов, следует избегать вакцинации, а также провести санацию очагов инфекции (полость рта, носоглотка, желудок, кишечник, желчные пути). В период остроты процесса ограничивается двигательный режим.

В терапии используют:

1) дезагреганты – клопидогрел (плавикс) по 75 мг 1 раз в сутки или дипиридамол (курантил) по 3-5 мг/кг/сут (лучше 4-6-и кратный прием по 75 мг) или аспирин по 75 мг в сутки в течение не менее 3-4 недель. Антикоагулянты в настоящее время используют редко, так как нет четкой доказательной базы их эффективности. Гепарин внутривенно в виде суточной инфузии до 40-80-100 МЕ/кг/сут (детям 100-250 МЕ/кг/сут) в течение 42-60 дней. Возможно назначение и 4-кратное в сутки подкожно или внутривенно;

2) иммуносупрессивные препараты. При поражении кожи – сульфосалазин 500-1000 мг 2 раза в день или колхицины 1-2 мг в сутки длительно. При поражении желудочно-кишечного тракта – метилпреднизолон по 300-500 мг в сутки в/в 3 дня подряд с последующим переходом на пероральный прием по 0,5 мг/кг в день в течение 2-3 недель с последующей постепенной отменой. При тяжелом поражении почек – преднизолон по 1 мг/кг/сут. в течение 4-6 недель с постепенным снижением дозы. Глюкокортикоиды особенно показаны при молниеносной форме, при гломерулонефрите, абдоминальной форме. При неэффективности глюкокортикоидной терапии возможно назначение циклофосфана по 15 мг/кг (не более 1 г) 1 раз в 3-4 недели в течение 6-18 мес.

3) при тяжелом поражении почек – внутривенный иммуноглобулин по 0,4-2,0 г/кг (инфузия в течение 1-5 суток). Применяют также плазмаферез 10-14 процедур с удалением 60 мл/кг плазмы и замещением ее альбумином 5 % в том же объеме;

3) симптоматическая терапия: антигистаминные препараты (супрастин, тавегил, лоратадин, цетрин) – при наличии аллергической предрасположенности, анальгетики (НПВС, трамадол, промедол) – при выраженном болевом синдроме.

*Профилактика*

Таким больным противопоказаны вакцинация, инсоляция, иммуномодуляторы, контакты с животными, переохлаждение, смена климата, психические и физические травмы.

**ТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА (БОЛЕЗНЬ МОШКОВИЦА) (код по МКБ10 – М31.1)**

*Характеристика*

Болезнь Мошковица (тромботическая (микроангиопатическая) тромбоцитопеническая пурпура, гемолитическая анемия с микроангиотромбозом, тромботическая микроангиопатия) – полисиндромная патология, протекающая с тромбоцитопенией, гемолитической анемией, окклюзией артериол с развитием ишемических поражений органов. Заболевание было впервые описано американским патологом Е. Мошковицем в 1924 году.

Это редкое заболевание, встречающееся с частотой 4:1 000 000 населения и характеризуется быстрым прогрессированием и высокой летальностью (до 90 %) при отсутствии эффективного лечения. Чаще болеют женщины, возраст 30-40 лет.

*Этиопатогенез*

В основе заболевания лежит глубокий дефицит металлопротеазы ADAMTS13 (менее 10 %), который ведет к нарушению расщепления мультимеров фактора фон Виллебранда (vWF) с циркуляцией этих гипермультимеров vWF в кровотоке и последующему образованию тромбоцитарных тромбов в сосудах мелкого калибра различных органов. Образование тромбов в мелких сосудах приводит к прогрессирующему повреждению внутренних органов и полиорганной недостаточности. Генез анемии обусловлен прохождением эритроцитов под высоким давлением через артериолы что приводит к механическому повреждению их мембраны с последующей гибелью (гемолиз).

Дефицит ADAMTS13 может быть:

1) наследственным (синдром Апшоу-Шульмана) – аутосомно-рецессивное наследование – мутация гена ADAMTS13, расположенного на 9 хромосоме. В настоящее время описано более 80 мутаций этого гена;

2) иммуноопосредованным (образуются аутоантитела к ADAMTS13) – вариант приобретенного заболевания.

Симптоматическая форма ТТП обусловлена иммунными механизмами, на которые указывает связь заболевания с беременностью, ВИЧ-инфекцией, ревматоидным артритом, системно-красной волчанкой, антифосфолипидным синдромом, системной склеродермией, HELLP-синдромом, синдромом Шегрена, псориазом, трансплантацией костного мозга и др. Кроме того, причинами снижения ADAMTS13 при ТТП могут быть метастазы рака, гемобластозы, ПНГ, высокодозная химиотерапия, инфекции, алкоголь. Описан случай развития ТТП, ассоциированной с лечением

клопидогрелем и интерфероном при гепатите С.

Факторами риска являются:

- женский пол (2:1),
- беременность (очень схожа ТТП с преэклампсией и эклампсией),
- прием десмопрессина,
- раса – у чернокожих в 7 раз чаще.

*Клиника*

Синдром Апшоу-Шульмана проявляется с раннего детства. Приобретенное заболевание начинается во взрослом возрасте.

Начало постепенное или развивается остро. Характерны пять симптомов:

- 1) тромбоцитопения ( $<100 \times 10^9 / \text{л}$ ) потребления с геморрагическим синдромом в виде петехий и экхимозов;
- 2) микроангиопатическая гемолитическая анемия (уровень гемоглобина  $<100 \text{ г/л}$ , наличие в мазке крови шизоцитов  $>1\%$ , отрицательная проба Кумбса, повышение ЛДГ более  $250 \text{ ЕД/л}$ );
- 3) повреждение почек – ОПН;
- 4) лихорадка;
- 5) транзиторные неврологические расстройства.

Наиболее характерны анемия и тромбоцитопения, а также дисфункция органов (чаще почек).

Тяжесть тромбоцитопении чаще соответствует тяжести анемии. Неврологическая симптоматика наблюдается более чем у 90 % умерших от ТТП больных. Нарушения со стороны нервной системы являются обычно при выраженной тромбоцитопении ( $<20 \times 10^9 / \text{л}$ ). Сначала могут появиться помрачение или угнетение сознания, затем наблюдаются эпилептические припадки, гемипарез, афазия, выпадение полей зрения, возможно развитие сопора и комы. Поражение сосудов сердца может привести к внезапной смерти.

*Диагностика*

Сочетание таких признаков, как: 1) тромбоцитопения без значительных изменений в показателях коагулограммы; 2) гемолитическая анемия с фрагментацией эритроцитов (шизоциты: шлемовидные, треугольные, деформированные эритроциты), снижение гемоглобина, гаптоглобина, повышение ЛДГ, непрямого билирубина, проба Кумбса отрицательная; 3) ОПН; 4) лихорадка; 5) неврологические нарушения, считается патогномоничным для ТТП. Основа диагностики – выявление сниженной менее 10 % активности ADAMTS13 (норма 40–130 %); для этого забор крови на исследование производится до проведения инфузионной терапии, особенно трансфузий гемокомпонентов (плазмы).

В диагностике помогает трепанобиопсия костного мозга или биопсия кожи, мышц, десен, лимфоузлов, где в 30–40 % случаев в мелких сосудах обнаруживаются гиалиновые тромбы с положительной окраской на фибрин, без признаков воспаления в сосудистой стенке. При иммунофлюоресцентном окрашивании в артериолах выявляют отложения комплемента и им-

муноглобулинов. В артериях, артериолах и клубочковых капиллярах почек обнаруживают отложения фибрина.

Тяжесть заболевания определяется:

- 1) выраженностью анемии,
- 2) тромбоцитопенией,
- 3) активностью ЛДГ в сыворотке (увеличивается вследствие внутрисосудистого гемолиза).

Показатели коагулограммы, включая протромбиновое время, АЧТВ, содержание фибриногена и продуктов деградации фибрина, обычно в норме или лишь слегка отклонены от референтных значений. Если же показатели коагулограммы указывают на значительное потребление факторов свертывания, то диагноз ТТП сомнителен, требуется дифференцировать с ДВС-синдромом. Почти у 20 % больных обнаруживают антинуклеарные антитела. Тест с лишней тромбоцитов плазмой больного, которая вызывает агрегацию отмытых нормальных донорских тромбоцитов, не купирующуюся аспирином, позволяет поставить диагноз ТТП.

### *Дифференциальный диагноз*

Необходимо дифференцировать ТТП с системными васкулитами, для которых характерно увеличение уровня IgG и комплемента на тромбоцитах, предрасполагающими к ее развитию.

Дифференциальную диагностику проводят также с иммунной тромбоцитопенией (ИТП) и синдромом Эванса-Фишера (аутоиммунная тромбоцитопения с аутоиммунной ГА), наблюдаемого при лимфолифферативных новообразованиях, заболеваниях с аутоиммунным компонентом. При ИТП отсутствует гемолитическая анемия. При синдроме Эванса-Фишера прямая проба Кумбса положительная, тогда как при ТТП – отрицательная, выявляются шизоциты в отсутствие микросфероцитоза.

ТТП дифференцируют с ДВС-синдромом, при котором в коагулограмме определяются маркеры тромбинемии (Д-димер, РФМК), депрессия основных физиологических антикоагулянтов (антитромбин-III, протеин С), а также при ДВС-синдроме характерно развитие синдрома полиорганной недостаточности. В то же время для ТТП характерна глубокая тромбоцитопения и гемолитическая анемия, большое количество циркулирующих агрегатов тромбоцитов, а в коагулограмме – без существенной депрессии физиологических антикоагулянтов.

### *Лечение*

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура – опасное для жизни прогрессирующее состояние, требующее неотложной терапии.

1. Плазмаферез – единственный эффективный способ терапии ТТП с массивным заменным переливанием свежзамороженной плазмы, чтобы повысить уровень ADAMTS13, защитить внутренние органы от повреждений и для повышения числа тромбоцитов путем ингибирования их активации. Трансфузию СЗП необходимо проводить срочно – в течение первых

4–8 часов от момента диагностики. Плазмаферез проводится в объеме 2-2,5 л с заменой плазмы больного таким же объемом донорской СЗП. Такой подход дает положительный эффект у 91 % пациентов. Если сравнивать эффективность переливаний СЗП и терапевтический плазмообмен, то последний существенно эффективней и позволяет увеличить выживаемость таких больных с 57 % до 85 %. Лечение с помощью плазмообмена представлено ниже, при рассмотрении а-ГУС.

При неэффективности плазмообмена проводят иммуноадсорбцию плазмы больного на обменных колонках с белком А (компонент клеточной стенки стафилококков) с сорбированием иммунных комплексов и мультимеров фактора фон Виллебранда.

2. Глюкокортикоидная терапия (преднизолон по 1-2 мг/кг в течение 21 дня или пульс-терапия метилпреднизолоном по 10-30 мг/кг 3 дня) должна проводиться совместно с плазмообменом.

3. При отсутствии ответа на глюкокортикоидную терапию спустя 4 дня (нет нормализации ЛДГ, нет увеличения тромбоцитов), назначается ритуксимаб по 375 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю (4 недели). Ритуксимаб сокращает длительность пребывания в стационаре и риск рецидива.

4. Если нет эффекта от плазмообмена с глюкокортикоидами и ритуксимабом, то назначают иммуносупрессивную терапию циклоспорином А (2-3 мг/кг 2 раза в день или бортезомибом по 1,3 мг/м<sup>2</sup> в 1, 4, 8, 11 дни в/в или п/к. Механизм действия циклоспорина обусловлен инактивирующим действием на Т-клетки, экспрессией рецепторов интерлейкина-2 и продукцией интерлейкина-2, а кроме того он подавляет продукцию антител к ADAMTS13. Бортезомиб ингибирует продукцию плазматическими клетками антител к ADAMTS13.

5. При рефрактерном течении возможно назначение каплацизумаба – фрагмент моноклонального антитела, который направлен на фактор Виллебранда, что приводит к ингибированию взаимодействия между фактором Виллебранда и тромбоцитами. Назначается совместно с плазмаферезом и иммунодепрессантами. Вводится в первый день по 11 мг в/в за 15 мин до плазмообмена, с последующим введением п/к по 11 мг после плазмафереза. В последующие дни 1 раз в день после плазмафереза по 11 мг. Длительность терапии – до 30-го дня от последнего плазмафереза. Осложнение – кровотечения.

### **ТИПИЧНЫЙ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ (код по МКБ10 – D59.3)**

#### *Характеристика*

Типичный гемолитико-уремический синдром (СТЕС-ГУС) – системная тромботическая микроангиопатия (ТМА), обусловленная дисрегуляцией в системе комплемента, которая характеризуется триадой признаков: 1) Кумбс-негативной гемолитической анемией, с наличием фрагментированных эритроци-

тов (шизоцитов), 2) тромбоцитопенией и 3) острой почечной недостаточностью. Эти признаки являются составляющими тромботической микроангиопатии, т.е. распространенной окклюзией сосудов мелкого калибра тромбами, возникшими из-за повреждения эндотелия. Гемолитико-уремический синдром во многом схож с ТТП. Для него характерны те же самые изменения в артериолах (однако могут быть поражены изолированно только почки) и те же лабораторные признаки, также имеется определенная связь с ADAMTS13, но есть ассоциация с кишечной инфекцией и ADAMTS13 не снижается ниже 10 %.

Подразделяют на: 1) типичный ГУС (чаще встречается у детей) – ассоциированный с кишечной инфекцией (пост-диарейный или STEC-ГУС/шигатоксин-продуцирующая *E. Coli*), реже с другими инфекциями; 2) атипичный ГУС (а-ГУС) – ассоциирован обычно с генными нарушениями, но может быть и приобретенной формой при образовании антител к факторам, регулирующим активацию системы комплемента (рассмотрен ниже – 4).

#### *Этиопатогенез*

Как правило, заболеванию предшествует гастроэнтерит с кровавым поносом, вызванный энтерогеморрагическим штаммом *E. coli* (с серотипом O111 или O121, или O103). Инфекция обнаруживается примерно у 85 % пациентов с ГУС. Эти бактерии вырабатывают шигатоксин или вератоксин (токсин, близкий цитотоксину *Shigella dysenteriae*). Токсин из кишечника попадает внутрь эндотелиальной клетки путем связывания его с рецептором Gb3 эндотелия почечных сосудов, ЦНС и других органов. Активная часть шигатоксина приводит к следующим негативным эффектам: 1) внутри клетки нарушает функцию рибосом, подавляя синтез белков с последующей гибелью эндотелиальной клетки; 2) активирует местную продукцию провоспалительных цитокинов, запускающих каскад воспалительных и прокоагуляционных событий, что ведет к поражению эндотелия, запуску системы свертывания и активации тромбоцитов с образованием тромбов в микроциркуляторном русле. Основным органом-мишенью являются почки, где происходит микротромбоз с последующим развитием ОПН. Кроме того, в результате механического повреждения эритроцитов, которые движутся с большой скоростью в сосудах, имеющих микротромбы, развивается гемолитическая анемия.

Изредка заболевание носит семейный характер. Возможно развитие ГУС у больных раком желудка, толстой кишки, молочной железы, при тяжелых инфекциях, а также после ТКМ. Противоопухолевые средства (митоминин, цисплатин, блеомицин и др.) также могут стать причиной ГУС.

В то же время а-ГУС связан с генетически обусловленными дефектами, приводящими к дисфункции каскада комплемента в виде неконтролируемой активации альтернативного пути. В зависимости от типа наследования заболевание может проявиться

в раннем детском возрасте или уже во взрослом. Нередко протекает волнообразно с чередованием периодов ремиссий различной продолжительности и обострений (детально рассмотрено ниже).

#### *Классификация*

Выделяют:

- типичный, ассоциированный с диареей, обусловленный STEC-инфекцией ГУС (STEC-ГУС),
- ассоциированный с пневмококковой инфекцией штаммами, продуцирующими нейраминидазу ГУС,
- атипичный гемолитико-уремический синдром, связанный с нарушением каскада комплемента.

#### *Клиническая картина*

Началу заболевания при типичном ГУС нередко предшествует вирусная инфекция. STEC-ГУС чаще развивается при разрешении инфекционного энтероколита.

Для заболевания характерны:

- 1) тромбоцитопения с геморрагическим синдромом в виде петехиальной сыпи на коже, носовых кровотечений,
- 2) неиммунная гемолитическая анемия (Кумбс-отрицательная),
- 3) лихорадка,
- 4) острая почечная недостаточность, которая протекает тяжело, часто с олигурией и артериальной гипертензией и, как правило, переходит в хроническую почечную недостаточность,
- 5) достаточно часто, помимо почек, поражается кишечник, что сопровождается разлитой болью в животе, диареей с примесью крови.

При поражении сердца наблюдаются предсердная аритмия, шум трения перикарда, перикардальный выпот.

Клиническая картина STEC-ГУС и а-ГУС существенно не отличается, но для ГУС типично поражение кишечника.

Прогноз у детей более благоприятный, чем у взрослых.

#### *Диагностика*

В гемограмме выявляется умеренная или тяжелая гемолитическая анемия, ретикулоцитоз; в мазке крови – множество шизоцитов (что характерно для ГУС и других микроангиопатических гемолитических анемий). Количество лейкоцитов обычно в норме; почти всегда отмечается тромбоцитопения. Также характерно снижение уровня гаптоглобина и повышение активности ЛДГ. Уровень билирубина в сыворотке крови чаще нормальный или слегка повышен. Прямая проба Кумбса отрицательна. Уровень креатинина в сыворотке к моменту диагностики синдрома повышен и продолжает повышаться в течение нескольких недель по мере нарастания ОПН.

Коагулограмма у большинства больных не изменена, однако может отмечаться незначительное удлинение тромбинового времени и повышение уровня продуктов деградации фибрина. В общем анализе мочи выявляется гематурия, протеинурия, цилин-

друрия (зернистые и гиалиновые цилиндры). Основным патоморфологическим признаком ГУС является отложение фибрина в стенке капилляров и артериол преимущественно в почках, значительно реже – в других органах.

Диагноз ГУС основывается на семейном анамнезе и лабораторных данных, исключающих другие варианты ТМА.

### *Дифференциальный диагноз*

Необходимо дифференцировать ГУС с ДВС-синдромом (аналогично дифференциальной диагностике при ТТП). Также проводят дифференциальный диагноз с ТТП: при гемолитико-уремическом синдроме преимущественно поражаются почки, чаще болеют дети, заболевание возникает остро, в большинстве случаев с инфекционно-токсического синдрома и ассоциировано с острой кишечной инфекцией, что отличает его от ТТП. Показан посев кала, определение антител к *E. coli*.

### *Лечение*

У пациентов с ГУС необходим четкий расчет жидкости с ее ограничением при водной перегрузке. Однако при гипогидратации может усиливаться ишемическое повреждение почек и других органов-мишеней. Для лечения часто используют диализ, заменное переливание плазмы, трансфузии эритроцитов.

1. Диализ необходимо проводить при олигурии, выраженной гиперкалиемии и метаболическом ацидозе. Рекомендуется проводить перитонеальный диализ с помощью катетера Tenckhoff до развития ОПН. Высокие дозы диуретиков (фуросемид, лазикс по 1–5 мг/кг массы тела), гипотензивная терапия периферическими вазодилататорами в настоящее время назначаются редко. Также нежелательно назначение растворов соды из-за риска усугубления гипергидратации.

2. При типичном ГУС в тяжелых случаях особенно при поражении ЦНС, рекомендуется проведение массивного заменного переливания плазмы, целью которого является удаление факторов свертывания и тромбообразования с последующим замещением с помощью СЗП необходимых факторов, прежде всего антитромбина. При атипичном ГУС рекомендуется назначение мембранного плазмафереза с объемом замещения до 50 мл/кг; возможно в качестве альтернативы переливание СЗП в дозе 10-20 мл/кг массы тела.

Следует помнить, что трансфузии тромбоцитов могут способствовать усугублению процессов образования микротромбов и ишемии тканей.

3. При анемии с гемоглобином менее 70-80 г/л – эритроцитная взвесь. Лучше использовать фильтрованную эритроцитную взвесь для уменьшения риска НЛА-иммунизации пациента.

4. Наблюдение хирургом. При возникновении перфорации или некрозе кишки – оперативное лечение. В последующем, если развилась тотальная ХПН – трансплантация донорской почки.

Применение гепарина, тромболитиков, антиагрегантов, глюкокортикоидных гормонов не дают существенного эффекта при СТЕС-ГУС, поэтому последнее время их не рекомендуют.

### *Профилактика*

Актуальна профилактика инфекций. Прием мясных продуктов только после хорошей термической обработки. Дети до 3-х лет должны употреблять молоко только пастеризованное или кипяченое. Лица, прикасавшиеся к крупному рогатому скоту и другим животным, должны тщательно мыть руки и умываться.

Рекомендуется эрадикация аденоидной, тонзиллярной, зубной инфекции. Следует учитывать, что назначение антибактериальной терапии уже при развитии ГУС может способствовать его прогрессированию. Вакцинация от гриппа и других инфекций хоть и несет потенциальный риск рецидива, но потенциальная польза от прививок выше, чем риск.

## **АТИПИЧНЫЙ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ (код МКБ10 – D 59.3)**

Атипичный гемолитико-уремический синдром (а-ГУС) – это редко встречающееся генетически обусловленное жизненно угрожающее системное заболевание, имеющее прогрессирующее течение и неблагоприятный прогноз. В основе заболевания лежит неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента с развитием генерализованного тромбообразования в сосудах микроциркуляторного русла, проявляющаяся тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией, лихорадкой и ишемическим поражением органов (почек, ЦНС). Встречается реже чем типичный ГУС – в 5–10 % случаев.

### *Патогенез*

Генетически обусловленная (или, реже, как результат аутоиммунных реакций) гиперактивность и дисфункция комплемента приводит к нарушению защиты эндотелиальных клеток от активации комплемента вследствие дефицита или функциональных нарушений белков-регуляторов. Среди факторов, приводящих к избыточной активации комплемента относятся: 1) мутации генов регуляторных белков комплемента (у 60–70 %), которые нарушают их функцию (CFH (чаще), CFI, MCP, THBD); 2) мутации генов фактора В – CFB и C3-комплемента, которые приводят к нарастанию их активации; 3) антитела к гену CFH и ассоциированная с ними делеция в генах CFH связанных белков (CFHR1, CFHR3, CFHR4).

Дисрегуляция комплемента ведет к непрекращающемуся расщеплению компонента C5 на мощный провоспалительный анафилаксин C5a и C5b, который инициирует образование мембраноатакующего комплекса C5b-9, обладающего протромботическим и цитолитическим действием. У пациентов с а-ГУС неконтролируемую активацию комплемента вызывают либо сниженная функция факторов, регулирующих

действие комплемента, либо усиление активности факторов, активирующих его. В обоих случаях развивается дисбаланс между факторами контроля и активации в сторону преобладания активации комплемента, что ведет к образованию мембраноатакующего комплекса (МАК), который повреждает эндотелий с обнажением субэндотелиального матрикса, трансформацией атромботического фенотипа в протромботический и провоспалительный с последующим образованием тромбов. Далее в поврежденном сосуде тромбообразование может привести к вплоть до полной окклюзии сосудов с ишемией тканей и последующему нарушению работы внутренних органов.

В патогенезе а-ГУС задействован «двойной удар»: генетическая аномалия комплемента является предрасполагающим фактором (это «первый удар»), а пусковой механизм («второй удар») – это фактор, активирующий комплемент: инфекции (дыхательных путей, ЖКТ), беременность, трансплантация органов или костного мозга, аутоиммунные заболевания, оперативное вмешательство.

Генез тромбоцитопении обусловлен потреблением тромбоцитов. Гемолитическая анемия обусловлена механическим гемолизом (микроангиопатическая гемолитическая анемия) при контакте с тромбами в суженных сосудах малого калибра. Гемолиз неиммунного генеза подтверждается повышением ЛДГ, снижением гаптоглобина, отрицательной пробой Кумбса и наличием шизоцитов (шистоцитов в крови).

#### *Эпидемиология*

Заболеваемость а-ГУС в мире достигает 0,23–1,9 на 1 млн населения в популяции. У детей и подростков чаще – 4,9 на 1 млн.

#### *Клиническая картина*

Симптоматика а-ГУС аналогична клиническим проявлениям при типичной форме гемолитико-уремического синдрома. Однако при диагностике важно учитывать имеет ли место связь с диареей, отсутствует ли лабораторное подтверждение наличия шигатоксина в организме. Основные симптомы, характерные для а-ГУС:

- 1) микроангиопатическая гемолитическая анемия (с наличием шизоцитов),
- 2) тромбоцитопения,
- 3) острое повреждение почек (уремия) – острая почечная недостаточность с азотемией, увеличением креатинина.

Микроангиопатическая гемолитическая анемия обусловлена механическим гемолизом в результате повреждения мембраны эритроцита при контакте с тромбами, которые с большой скоростью движутся по сосудам мелкого калибра. ГА характеризуется снижением уровня гемоглобина <100 г/л и проявляется бледностью кожных покровов, субиктеричностью склер, пастозностью век. Нарастает слабость, тахикардия. Вследствие гемолиза отмечается низкий уровень гаптоглобина, высокий уровень ЛДГ и непрямого билирубина. Микроангиопатический ге-

нез гемолиза обуславливает появление шизоцитов (шистацитов) в мазке крови. Пробы Кумбса прямая и непрямая – отрицательные, что подтверждает отсутствие иммунного генеза.

Тромбоцитопения обусловлена потреблением тромбоцитов и проявляется геморрагическим синдромом: носовые кровотечения, петехии и экхимозы на коже и слизистых. Может быть кровоизлияние в сетчатку.

Острая почечная недостаточность сопровождается олигурией или анурией, гематурией, протеинурией. ОПН в большинстве случаев требует гемодиализа. У больных часто развивается артериальная гипертензия вследствие перегрузки объемом в период олигурии. В последующем по мере выхода отмечается полиурия, которая может привести к быстрой потере воды и электролитов.

Часто наблюдается выраженный отечный синдром вплоть до анасарки, (гидроторакс, асцит, гидроперикард) в результате воздействия анафилотоксинов С3а, С5а, образующихся при альтернативном пути активации комплемента, что приводит к высвобождению биологически активных веществ (гистамин), который усиливает сосудистую проницаемость.

При поражении нервной системы отмечается прогрессирующая вялость, угнетение сознания вплоть до ступора или комы. Возможны нистагм, атаксия, судорожный синдром.

Нередко (до 40 %) наблюдается поражение сердца в виде дилатационной кардиомиопатии, инфаркта миокарда с нарушениями ритма, которые могут приводить к сердечной недостаточности и летальному исходу. При а-ГУС также может быть поражение пищеварительной системы с развитием диареи, рвоты, абдоминального болевого синдрома с панкреатитом, ишемическим некрозом печени.

#### *Диагностика*

В гемограмме выявляется снижение гемоглобина и тромбоцитов. Эритроциты фрагментируются, приобретают причудливую форму в виде треугольников и палочек (шизоциты). В биохимическом анализе крови выявляется повышенное содержание мочевины, креатинина, билирубина, трансаминаз, калия, магния, остаточного азота, снижается гаптоглобин, общий белок, хлор, натрий. В моче – повышенный белок, и эритроциты вплоть до явной гематурии. Проба Кумбса – отрицательная.

При диагностике а-ГУС важно исключить такие заболевания, как тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру, тромботическую микроангиопатию (ассоциированную с инфекцией, опухолями, аутоиммунными заболеваниями, антифосфолипидным синдромом, ДВС-синдромом, HELLP-синдромом, злокачественной артериальной гипертензией, после трансплантации костного мозга), STEC-ГУС, так как именно а-ГУС является диагнозом исключения. Исследование на шига-токсин в сыворотке крови, а также в стуле или ректальном мазке методом ПЦР, или

антител к липополисахариду *E. coli* (в России чаще O157:H7) – для дифференциальной диагностики типичного ГУС; металлопротеазы ADAMTS13 более 10 % – для тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП) уровень этого фермента ниже 10 %; развернутой коагулограммы с Д-димером, антитромбином III и другими параметрами для дифференциальной диагностики с ДВС-синдромом.

Для выявления дефектов комплемента рекомендуется исследовать уровень общей гемолитической активности комплемента (CH50), C3 (снижение у 50 %, но может быть и норма) и C4 (норма) фракции комплемента в сыворотке крови и регуляторных факторов комплемента CFH (антитела и мутации в гене), CFI, CFB. Однако снижение в крови фактора комплемента C5a и растворимого мембраноатакующего комплекса (C5b-9) характерно для тромботической микроангиопатии. Важно подчеркнуть, что выявление мутаций генов или их отсутствие не оказывает влияние на прогноз а-ГУС, но при планировании трансплантации почки от родственника наличие мутации может обуславливать рецидив.

Учитывая большое количество диагностических моментов, все же ключевыми диагностическими маркерами при а-ГУС являются: 1) клиническая картина в сочетании с 2) тромбоцитопатией ( $< 150 \times 10^9/\text{л}$  или снижение на 25 % от исходного уровня), 3) микроангиопатическая гемолитическая анемия с наличием шизоцитов, повышенным непрямым билирубином, 4) повышение ЛДГ, 5) отрицательная реакция Кумбса, 6) ADAMTS13 более 10 %, 7) отрицательный результат ПЦР на шига-токсин, 8) не нарушены АЧТВ, ПВ, Д-димер, антитромбин III, 9) нет СКВ, антифосфолипидного синдрома. Исключив системные заболевания, СТЕС-ГУС, ДВС-синдром, опухолевое заболевание, инфекционное, можно говорить о наличии а-ГУС.

### Лечение

Учитывая высокую частоту летальности, при а-ГУС лечение необходимо начинать максимально близко к моменту диагностики. Целью лечения является увеличение выживаемости, которое может быть достигнуто в результате применения терапии, направленной на: 1) снижение (ингибирование) неконтролируемой активации комплемента; 2) прекращение тромбообразования в микроциркуляторном русле; 3) купирование клинико-лабораторных проявлений тромботической микроангиопатии; 4) сохранение и восстановление функции пораженных органов-мишеней (ОПН, сердечной недостаточности).

1. Для снижения активации комплемента в первой линии терапии проводится плазмообмен, а при невозможности – трансфузии СЗП, которые необходимо осуществить в первые 4–8 часов с момента начала заболевания. Плазма донора содержит функционально активные белки-регуляторы комплемента, благодаря чему компенсируется дефицит собственных регулирующих факторов CFH, CFI, металлопротеазу ADAMTS13, которая ограничивает тромбообразова-

ние в микроциркуляции путем расщепления мультимеров фактора Виллебранда. Плазмообмен также убирает эндогенные активаторы комплемента и циркулирующие антитела к фактору CFH (при аутоиммунном варианте а-ГУС). Плазмообмен повышает выживаемость на 60 %, но не предотвращает риск рецидива и прогрессирования ХПН.

Доза СЗП при плазмообмене должна составлять 60–75 мл /кг массы тела больного или порядка 1,5 объема циркулирующей плазмы. При невозможности плазмообмена, переливают плазму по 25–30 мл/кг/сут для снижения выраженности симптоматики. Длительность терапии плазмообмена – 5 дней с контролем тромбоцитов, ЛДГ. При положительном ответе плазмообмен продолжают по 5 сеансов в день в течение 2 недель, а далее по 3 сеанса еще 2 недели. Только такой подход – залог успеха! Прекращение плазмообмена – при нормализации тромбоцитов и ЛДГ в течение 2-х дней подряд.

2. Если после 5 сеансов плазмообмена нет ответа, или есть зависимость от плазмообмена (при прекращении трансфузии СЗП тромбоциты падают, креатинин повышается), то терапию необходимо прекратить и перейти на патогенетическую комплемент-блокирующую терапию экулизумабом или равулизумабом. Экулизумаб вводится по 900 мг в/в капельно 1 раз в неделю 1–4 недели (№4), а далее по 1200 мг 1 раз в 2 недели длительно (по необходимости). Длительность терапии должна быть не менее 3-х месяцев после полного восстановления, так как рецидивы бывают чаще именно в этот период. Детально проведение терапии экулизумабом и равулизумабом представлено ниже при рассмотрении пароксизмальной ночной гемоглобинурии.

Критерием эффективности экулизумаба (часто снижается функциональная активность комплемента CH50 до нуля) является прекращение микроангиопатического гемолиза эритроцитов с нормализацией ЛДГ, нормализацией содержания тромбоцитов (в течение 3–4 недель), улучшением функции почек (через 3 месяца). Учитывая риск инфекций таким больным за 2 недели до первой инфузии экулизумаба, показана вакцинопрофилактика вне острого периода менингококком (*Neisseria meningitidis* A, C, W, Y), но учитывая остроту а-ГУС (при невозможности профилактической прививки), показана антибактериальная профилактика препаратами, проникающими через гематоэнцефалический барьер.

3. При аутоиммунном а-ГУС (обнаружение антител анти-CFH-антител) необходимо сочетанное применение плазмообмена с глюкокортикоидами или иммуносупрессивными препаратами (ритуксимаб по 375 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю №4 или циклофосфамид по 500 мг в/в 1 раз в 2 недели в течение 3 месяцев №6 – общая доза 3000 мг). Поддерживающая иммуносупрессивная терапия снижает риск смерти в течение 3 лет в 2,5 раза.

4. При анемии с уровнем гемоглобина менее 70–80

г/л – трансфузии эритроцитов. При инфекции – антибактериальная терапия. При ОПН с тяжелой почечной недостаточностью – гемодиализ. Если возникла ХБП 5 без ее восстановления – трансплантация почки.

**ПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ НОЧНАЯ ГЕМОГЛОБИУРИЯ  
(БОЛЕЗНЬ МАРКИАФАВЫ-МИКЕЛИ) (код по МКБ10 – D 59.5)**

*Характеристика*

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия – приобретенная форма гемолитической анемии, связанная с изменением структуры мембраны, обусловленной соматической мутацией. Относится к группе орфанных (редких) заболеваний.

*Патогенез*

Причина развития данного клонального заболевания обусловлена приобретенной соматической мутацией гена фосфатидил-инозитол-гликана класса А (PIG-A), расположенного на X-хромосоме (Xp22.1) и кодирующего синтез гликозил-фосфатидил-инозитольных протеинов (GPI) в гемопоэтических стволовых клетках (ГСК). Физиологическая роль этого протеина GPI-A, который называется якорным белком, заключается в том, что с помощью его на поверхности клеток фиксируются белковые структуры, защищающие собственные клетки крови от деструктивного воздействия активированного комплемента.

Наиболее значимыми якорными белками являются CD59 (Protectin; MAC-inhibitor) и CD55 (DAF – decay-accelerating factor). Белок CD59 формирует защитный барьер на эритроцитах от лизиса, вызываемого активацией системы комплемента, и предотвращает образование мембраноатакующего комплекса. Белок CD55 предотвращает формирование конвертаз C3, тем самым ослабляя каскад реакций комплемента.

Однако при мутации гена PIG-A появляется патологический клон эритроцитов, имеющих мембранные дефекты в виде сниженной экспрессии якорных белков. Поэтому такие эритроциты, утратившие защиту от МАК и активированного комплемента, легко подвергаются лизису (гемолизу). ПНГ-клон формируется на уровне гемопоэтической стволовой клетки, поэтому нарушенная экспрессия якорных протеинов может быть обнаружена на различных клеточных линиях, но повышенному разрушению подвержены именно эритроциты и внутрисосудистый гемолиз играет ключевую роль в картине заболевания.

В патогенезе ПНГ и ее исхода большое значение имеют тромбозы, обусловленные сочетанием повышенной активации тромбоцитов и эндотелия, нарушением фибринолиза, вазоконстрикцией сосудов. Тромботические осложнения у этих пациентов могут быть причиной летальных исходов в 40-60 % случаев.

Важным аспектом патогенеза ПНГ является хронический гемолиз, приводящий к выходу в сосудистое русло большого количества свободного гемоглобина, который частично соединяется с гаптоглобином, но так как резервы последнего быстро исчерпываются,

то на его обезвреживание идет оксид азота. Повышенный расход и дефицит последнего обуславливает нарушение сосудистой регуляции и дисфункцию желудочно-кишечного тракта, проявляющуюся болями в животе. Также постоянное присутствие большого количества свободного гемоглобина в крови и хронической гемоглобинурии приводит к развитию почечной недостаточности, обусловленной интерстициальным нефритом в результате отложения гемосидерина в проксимальных канальцах нефрона.

*Клиническая картина*

Основными клиническими синдромами, характерными для данной патологии, являются:

- 1) гемолитический (гемолитическая анемия),
- 2) тромботический (повышенное тромбообразование),

- 3) цитопенический (за счет нередкой при ПНГ костномозговой недостаточности с гипоплазией КМ).

Эти синдромы могут встречаться у пациентов с ПНГ в различном сочетании. Для данного заболевания характерны клинические и лабораторные признаки внутрисосудистого гемолита и костномозговая недостаточность, особенно при ассоциированных с апластической анемией форм (АА/ПНГ). В последнем случае наряду с признаками ПНГ выявляются и характерные критериальные признаки апластической анемии.

Заболевание может дебютировать с тромботического события, а обычная антикоагулянтная терапия не контролирует тромбозы при данной патологии. Возможны как венозные, так и артериальные тромбозы различной локализации, наблюдаемые даже при небольшом размере ПНГ клона и минимальном гемоллизе. Согласно данным сравнительных исследований, ПНГ является одним из наиболее опасных протромботических состояний – приобретенной тромбофилией. Тромботические осложнения наблюдаются у 29-44 % больных, из которых при тяжёлом течении ПНГ 40-67 % случаев заканчиваются летальным исходом.

Нередкими осложнениями при ПНГ являются ХБП и повышенное легочное давление.

ПНГ может быть: 1) отдельной нозологической формой; 2) ПНГ-клоном различной величины, встречающимся у определенной части больных АА (до 70 % больных), МДС (10–25 %) и, реже, при других онкогематологических заболеваниях. В связи с этим, согласно рекомендациям международных руководств и отечественных клинических рекомендаций, классификация ПНГ предусматривает следующие варианты:

- классическая форма, характеризующаяся клинико-лабораторными признаками внутрисосудистого гемолита без признаков других заболеваний, связанных с недостаточностью костного мозга;

- ПНГ, диагностируемая у пациентов с АА (АА/ПНГ), с МДС (МДС/ПНГ) и, крайне редко, с миелофиброзом (первичный миелофиброз/ПНГ), когда при этих заболеваниях имеются клинические и/или лабораторные признаки внутрисосудистого гемолита,

а в периферической крови определяется патологический клон клеток с ПНГ-фенотипом;

- субклиническая форма заболевания (АА/сПНГ, МДС/сПНГ, первичный миелофиброз/сПНГ), диагностируемая у пациентов без клинических и лабораторных признаков гемолиза, но при наличии минорного клона клеток с ПНГ-фенотипом.

### Диагностика

Стандартом диагностики является в настоящее время обнаружение ПНГ-клона (клеток с ПНГ-фенотипом) методом высокочувствительной проточной цитометрии с использованием скрининговой панели с маркерами CD55 и CD59 (для ретикулоцитов и эритроцитов), CD24/FLAER (для гранулоцитов), CD14/FLAER (для моноцитов). Этот метод позволяет определять популяцию клеток крови с дефицитом GPI-якорных протеинов (ПНГ-клон). Общий размер клона, определяемый по популяциям лейкоцитов, может колебаться в широких пределах. Размер клона менее 1 % обычно клинического значения не имеет. Проявления заболевания, связанные с наличием ПНГ-клона, начинают выявляться, как правило, при его размерах свыше 10 % от общего количества клеток крови.

Показаниями для исследования на ПНГ являются:

1) внутрисосудистый гемолиз по данным гемоглобинурии или повышению свободного гемоглобина в плазме;

2) необъяснимый гемолиз в комбинации с одним из следующих признаков: а) дефицит железа, б) боли в животе, в) тромбоз, 4) гранулоцитопения и/или тромбоцитопения. Приобретенная Кумбс-негативная гемолитическая анемия (без шизоцитов в анализе крови, не связанная с инфекциями);

3) тромбоз с необычными проявлениями: а) необычная локализация (печеночные и другие внутрибрюшные вены, церебральные синусы, кожные вены), б) признаками сопутствующей гемолитической анемии, в) необъяснимыми цитопениями;

4) признаки недостаточности КМ, в том числе при АА, вялотекущем МДС. При выявлении той или иной формы заболевания с наличием ПНГ-клона тактика ведения пациента зависит как от конкретной нозологической формы, так и от размера и клинической значимости ПНГ-клона.

При классической ПНГ и при сочетанных патологиях необходимо определить степень активности имеющегося гемолиза и оценить риск развития тяжёлых осложнений. Анемия не является индикатором активности процесса, поскольку при ПНГ отсутствие анемии не говорит об отсутствии клинически значимого гемолиза и риска тромбозов. Наиболее информативным показателем – биомаркером гемолиза при ПНГ – является уровень ЛДГ в сыворотке крови, так как лактатдегидрогеназа напрямую коррелирует с уровнем свободного гемоглобина, а повышение ЛДГ  $\geq$  в 1,5 раза выше верхней границы нормы при постановке диагноза почти в 5 раз увеличивает риск смертности у пациентов с ПНГ. Кроме того, показано,

что пороговое значение ЛДГ  $>1,5$  верхней границы нормы – наиболее чувствительный предиктор тромбозов. Больные с критическим превышением уровня этого показателя требуют тщательного наблюдения и активной терапии.

### Дифференциальный диагноз

Дифференцировать ПНГ необходимо с аутоиммунными ГА, при которых наблюдается внутрисосудистый гемолиз. В диагностике аутоиммунной ГА помогает положительная проба Кумбса, а также обнаружение неполных тепловых, полных холодных агглютининов и двухфазных гемолизиннов. При дифференциальной диагностике ПНГ с наследственной ГА, обусловленной дефицитом Г-6-ФДГ, необходимо учитывать, что гемолиз при последней развивается чаще после приема лекарств. Кроме того, качественное, а при необходимости и количественное определение активности Г-6-ФДГ помогает правильно поставить диагноз. Может возникнуть необходимость дифференцировать ПНГ от дизэритропоэтических анемий и свинцовой интоксикации. При дизэритропоэтических анемиях наблюдается нормальное содержание лейкоцитов и тромбоцитов, в костном мозге – увеличено количество двуядерных эритроидных клеток. При свинцовом отравлении в моче повышено содержание  $\delta$ -аминолевулиновой кислоты. Данные проточной цитометрии позволяют подтвердить или исключить наличие ПНГ-клона.

Может вызвать определенные трудности дифференциальный диагноз ПНГ и АА, особенно при размерах клона в пределах 20–50 %. Клон меньшего размера, как правило, сопровождается АА без клинически значимых проявлений, при наличии же клона свыше 50 % обычно имеются клинико-лабораторные признаки внутрисосудистого гемолиза и /или тромбозов.

### Лечение

При ПНГ тактику лечения определяет вариант патологии, степень активности заболевания и наличие факторов высокого риска угрожающих жизни осложнений.

1. В качестве симптоматического поддерживающего лечения применяют: а) трансфузии донорских лейкоредуцированных эритроцитсодержащих компонентов ввиду риска аллосенсибилизации; б) препараты железа – лишь при доказанном дефиците железа, но с осторожностью, поскольку возможно усиление гемолиза; в) хелаторы железа используют редко, поскольку риск вторичной перегрузки железом относительно низкий вследствие хронической потери железа за счёт гемоглобинурии и хронической гемосидеринурии; г) назначение фолиевой кислоты, цианокобаламина проводится в стандартных дозах у больных при гемолитической форме ПНГ; д) проведение инфузионной дезинтоксикационной терапии – при развитии гемолитического криза, а в некоторых случаях и применение методов экстракорпоральной детоксикации, вплоть до гемодиализа при ОПН.

2. Острые тромбозы, в особенности синдром Бад-

да-Киари и тромбоз синусов твердой мозговой оболочки, требуют тромболиза. Лечение гепарином начинают немедленно и продолжают в течение нескольких дней. Среди гепаринов предпочтительнее использовать низкомолекулярные гепарины (делтапарин натрия, надропарин кальция, парнапарин натрия, эноксапарин натрия, бемипарин натрия). Длительность терапии определяется в зависимости от сопутствующих заболеваний, степени тромбоцитопении, проведения патогенетической терапии. После терапии гепаринами переходят на пероральные антикоагулянты непрямого или прямого действия – варфарин, ривароксабан.

3. Как и при других анемиях, связанных с хроническим гемолизом, назначается поддерживающая терапия фолиевой кислотой, по показаниям, витамином В12.

4. Патогенетическая терапия – назначение таргетного препарата экулизумаба. Комплексная поддерживающая терапия при гемолитической ПНГ облегчает состояние пациентов и позволяет поддерживать уровень гемоглобина на достаточном уровне, но мало влияет на развитие жизненно угрожающих осложнений и прогноз заболевания, поскольку она не направлена на хроническую неконтролируемую активацию комплемента. Однако течение и прогноз ПНГ кардинально меняет применение средств таргетной терапии.

Экулизумаб представляет собой моноклональное антитело, блокирующее образование терминального комплекса активации комплемента на этапе активации C5-компонента и формирования мембраноатакующего комплекса (C5b-9). Препарат не излечивает больного и не уменьшает размер ПНГ-клона, но является единственным эффективным средством патогенетической терапии.

Стандартная схема терапии экулизумабом включает в себя 5-недельный начальный цикл с внутривенными введениями раствора по 600 мг препарата 1 раз в неделю в течение 4-х недель и 900 мг на 5-й неделе. В последующую поддерживающую фазу вводится по 900 мг экулизумаба каждые  $14 \pm 2$  дней. Данная схема обеспечивает удовлетворительный контроль комплемент-опосредованного гемолиза у абсолютного большинства больных. Эффективность терапии различная по причине генетически обусловленных индивидуальных особенностей фармакокинетики и фармакодинамики препарата, что приводит у части пациентов к явлениям так называемого «прорывного гемолиза». Для таких пациентов рассматриваются схемы введения с сокращением интервалов или повышением разовой дозы экулизумаба.

За 2 недели до начала применения препарата всем больным необходимо проводить вакцинацию против менингококка, а также ревакцинацию в плановые сроки. Основным параметром успешности таргетной терапии является снижение уровня ЛДГ менее 1,5 верхней границы нормы. Субоптимальный ответ с сохранением анемии и потребностью в трансфузиях

эритроцитов у части пациентов может быть обусловлен костномозговой недостаточностью, особенно при вариантах заболевания, ассоциированных с АА или С3-опосредованным экстраваскулярным гемолизом. В отдельных случаях недостаточная эффективность обусловлена индивидуальными особенностями фармакокинетики и фармакодинамики.

В последние годы для лечения ПНГ в России зарегистрированы равулизумаб, пэгцетакоплан, иптакопан. Равулизумаб (ултомилис) – это моноклональное антитело, которое связывается с белком C5 комплемента, подавляя его расщепление, что в конечном счете, предотвращает образование МАК C5b-9. То есть, равулизумаб ингибирует терминальный комплемент-опосредованный внутрисосудистый гемолиз у больных ПНГ. У препарата пролонгированный эффект; длительность периода полувыведения  $T_{1/2}$  составляет 49,7 дней. Препарат вводится в/в в виде капельной инфузии. Начало терапии с нагрузочной дозы по 2400 мг при массе тела менее 60 кг, 2700 мг – при массе 60-100 кг и 3000 мг – при массе более 100 кг. Через 2 недели проводится поддерживающее лечение каждые 8 недель в дозе по 3000 мг – при массе менее 60 кг, 3300 мг – при массе 60-100 кг и 3600 мг – при массе более 100 кг.

Пэгцетакоплан (эмпавели) – синтетический циклический пептид, конъюгированный с полиэтиленгликолем, который связывается специфически с C3 компонентом системы комплемента и его C3b фрагментом. При ингибировании C3 блокируются все пути активации комплемента (классический, лектиновый, альтернативный), т.е. подавляется опсонизация, воспаление и образование МАК. Назначают при недостаточной эффективности экулизумаба, т.е. если анемия сохраняется после лечения C5 ингибитором более 3-х месяцев. Период полувыведения  $T_{1/2}$  составляет 8 дней. Вводится подкожно по 1080 мг 2 раза в неделю. Учитывая риск инфекций, как и при назначении экулизумаба, рекомендуется вакцинация.

Иптакопан – низкомолекулярный селективный ингибитор фактора комплемента В. Его действие оказывается проксимально на альтернативный путь каскада комплемента, контролируя C3b-опосредованный внесосудистый гемолиз, а также терминальный комплемент-опосредованный внутрисосудистый гемолиз. Период полувыведения  $T_{1/2}$  составляет 25 часов. Препарат назначается перорально в фиксированной дозе по 200 мг 2 раза в сутки. Данный препарат особенно показан той когорте больных, у которой экулизумаб не обеспечивает достаточный эффект ввиду присутствия у них внесосудистого гемолиза.

5. Проведение трансплантации костного мозга является единственным радикальным методом лечения ПНГ, но сопряжено с высоким риском осложнений, особенно при наличии хронического внутрисосудистого гемолиза. Поэтому для лечения пациентов с классической формой ПНГ трансплантация, как са-

мостоятельный метод, не рекомендуется. Однако при сочетанных вариантах заболевания, т.е. ПНГ, ассоциированной с МДС или с АА, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток может рассматриваться в качестве лечебной опции, согласно показаниям, соответствующим этим заболеваниям.

6. При выявлении у больного ПНГ, связанной с другими синдромами костномозговой недостаточности, необходимо оценить степень аплазии и при ее ведущей роли в патогенезе анемии лечение необходимо проводить по программам терапии основного заболевания. В случае сочетания АА и гемолитической ПНГ тактика лечения может быть комбинированной и направленной как на лечение аплазии с использованием стандартных методов, так и на коррекцию патологических проявлений, обусловленных ПНГ, включая использование таргетной терапии в случаях тяжелого клинически значимого гемолиза. Имеются публикации об успешном и безопасном применении сочетанной иммуносупрессивной терапии больных

АА/ПНГ антитимоцитарным глобулином, циклоспорином и экулизумабом.

### Заключение

Таким образом, в данной лекции подробно изложена классификация анемий, одобренная Американским сообществом гематологов и представлены наиболее сложные варианты микроангиопатических и комплемент-ассоциированных гемолитических анемий, включая гемолитические анемии, обусловленные патологией сосудистой стенки, болезнь Шенлейна-Геноха, болезнь Мошковица, типичный и атипичный гемолитико-уремический синдром, болезнь Маркиафавы-Микели. В лекции детально приведена информация о патогенезе, клинической картине, диагностике, дифференциальной диагностике, а также подробно изложены современные методы лечения вышеупомянутых нозологических форм гемолитических анемий. Изучение данного материала будет полезным врачам-клиницистам различных специальностей в практической деятельности.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови / Под ред. Е.Н. Паровичниковой: в двух томах. Том 1. – М.: Практика, 2024. – 928 с.
2. Анемии. Краткое руководство для практических врачей всех специальностей / под ред. О.А. Рукавицына 2-е издание, переработанное и дополненное. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 352 с.
3. Гематология: национальное руководство / Под ред. О.А. Рукавицына. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2024. – 2-е изд. Перераб. и доп. – 916 с.: ил. – (Серия «Национальные руководства»). – <https://doi.org/10.33029/9704-8188-2GEM-2024-1-916>.
4. Гемолитические анемии: учебное пособие/ Н.А. Романенко, С.В. Грицаев, Е.Р. Шилова, В.Е. Солдатенков, Е.И. Кайтанджан. – СПб.: ООО Амиго-Принт», 2023. – 164 с. – Непрерывное образование (ISBN 978-5-6049814-0-5).
5. Инструкция по медицинскому применению препарата пэгцетакоплан ЛП-№(002459)-(РГ-РУ) от 02.06.2023. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс] [https://medi.ru/instrukciya/empaveli\\_27841/](https://medi.ru/instrukciya/empaveli_27841/) (последнее обращение 14.10.2025).
6. Клиническое применение компонентов крови: учебное пособие / С.В. Сидоркевич, И.И. Кробинец, Н.А. Романенко, Е.А. Киселева, Е.В. Ким, С.С. Бессмельцев. – Тверь: ООО «Издательство «Триада». – 2023. – 43 с.
7. Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л., Демьянова К.А. и др. Атипичный гемолитико-уремический синдром: клиническая картина, диагностика и лечение // Клиническая фармакология и терапия. – 2022. – Т. 31, №2. – С.43–50.
8. Кулагин А.Д. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия: современные представления о редком заболевании // Клиническая онкогематология. – 2019. – Т. 12, № 1. – С. 4–20.
9. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия. Актуальные клинические наблюдения редкого заболевания/ Под ред. А.Д. Кулагина, Б.В. Афанасьева. – М.: Практическая медицина, 2017. – 136 с. (ISBN 978-5-98811-456-7)
10. Рациональная фармакотерапия в гематологии / под ред. профессора О.А. Рукавицына. – Москва: Литера, 2021. – 784 с.
11. Романенко Н.А., Шилова Е.Р. Приобретенные гемолитические анемии неиммунного генеза (Лекция) Часть 3 // Вестник гематологии. – 2023. – Т. 19, №1. – С. 49-63.
12. Рукавицын О.А., Сахин В.Т., Удальева В.Ю. и др. Анемии как общемедицинская проблема: обзор литературы, данные собственных исследований и обоснование новой классификации // Медицинский вестник ГВГ им. Н.Н. Бурденко. – 2025. – №2. – С. 6–17.
13. Федеральное руководство по гематологии. Т. 1 / под ред. С.С. Бессмельцева и С.В. Сидоркевича. – М.: СИМК, 2024. – 572 с. (ISBN 978-5-91894-177-1)
14. Шилова Е.Р., Глазанова Т.В., Чубукина Ж.В. и др. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия у пациентов с апластической анемией: проблемы, особенности, анализ клинического наблюдения // Клиническая онкогематология. – 2019. – Т.12, № 4. – С.319–28.
15. Brodsky R.A., de Latour R.P., Rottinghaus S.T. et al. Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase 3 randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // Haematologica. – 2021. – Vol. 106, N. 1. – P. 230–237. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.236877>
16. Debureaux P.-E., Kulasekaraj A.G., Cacace F. et al. Categorizing hematological response to eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a multicenter real-life study // Bone Marrow Transplant. – 2021. – Vol. 56, N. 10. – P. 2600–2602. <https://doi.org/10.1038/s41409-021-01372-0>.
17. Fakhouri F., Schwotzer N., Fremiaux-Bacchi V. How I diagnose and treat atypical hemolytic uremic syndrome // Blood. – 2023. – Vol.141, N9. – P. 984-995.
18. Lee H., Kang E., Kang H.G. et al. Consensus regarding diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome// Korean J Intern Med. – 2020. – Vol. 35, N 1. – P. 25-40. <https://doi.org/10.3904/kjim.2019.388>.
19. Lichtman M.A., Kaushansky K., Prchal J.T. et al. Williams Manual of Hematology. 10th ed. New York: McGraw-Hill. – 2022. – 688 p. (ISBN 9781264269204).
20. Provan D., Baglin T., Dokal I., de Vos J. Oxford handbook of Clinical Haematology, 4th edition. Oxford University Press. 2015. – 820 p.

**Глазанова Т.В., Сидоркевич С.В.**

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

## **О РАБОТЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФГБУ РОСНИИГТ ФМБА РОССИИ**

Диссертационные советы – главное звено системы государственной аттестации научных и научно-педагогических работников. Деятельность диссертационных советов (ДС) является неотъемлемой частью в воспитании и становлении ученых (кандидатов и докторов наук). Диссертация является квалификационной работой, подтверждающей высокий научный уровень соискателя ученой степени. Коллективным экспертом в этом случае выступает ДС, в состав которого входят доктора наук по профилирующим научным специальностям. Количественный состав ДС в России регламентируется федеральными нормативными документами. Мнение о качественном составе формируется в научном сообществе через информацию о публикационной активности членов ДС.

Диссертационный совет, созданный на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России), утвержденный приказом Минобрнау-

ки России № 105/нк от 11.04.2012, функционирует в общей сложности более 30 лет и принимает к защите диссертации по специальности 3.1.28 (ранее 14.01.21) – гематология и переливание крови.

На рисунках 1-3 представлены сведения об общем количестве защит, а также распределении защит по отраслям науки в 2020 г. и в 2024 г. в диссертационных советах научно-педагогических организаций Российской Федерации по данным Минобрнауки.

Общее количество защит и защиты на один диссертационный совет по отраслям науки в 2024 г. в Российской Федерации по данным Минобрнауки представлено на рисунке 3.

Из представленных данных видно, что среднее количество защит по медицинским и биологическим наукам в совокупности в расчете на один диссертационный совет в масштабах всей страны несколько снизилось в 2024 г. по сравнению с 2020 г. – как для докторских, так и для кандидатских диссертаций.

Эти же сводные данные по Российской Федерации представлены в таблице 1.

**Таблица 1**

**Статистика защит  
(всего и на один диссертационный совет) по данным Минобрнауки**

Показатель/ отрасль наук	2020 г.		2024 г.	
	Докторские диссертации	Кандидатские диссертации	Докторские диссертации	Кандидатские диссертации
	Общее количество / на 1 совет	Общее количество / на 1 совет	Общее количество / на 1 совет	Общее количество / на 1 совет
Медицинские науки	220 / 0,9	1152 / 4,6	224 / 0,6	1512 / 4,0
Биологические науки	55 / 0,3	313 / 1,6	92 / 0,3	504 / 1,7
В сумме медицинские + биологические науки	275 / 1,2	1465 / 6,2	316 / 0,9	2016 / 5,7

Статистика защит в диссертационном совете 68.1.007.01 при ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России в динамике за различные периоды представлена в

таблице 2. Как видно из этих данных, показатели нашего диссертационного совета примерно соответствуют средним по РФ.

**Таблица 2**

**Количество защит в диссертационном совете 68.1.007.01 при ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России**

Количество защит в диссертационном совете при ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России	Докторские диссертации	Кандидатские диссертации
2014-2016	1,0	5,6
2017-2021	1,0	3,6
2022-2025	0,5	5,8

## ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА

Отрасль науки	Всего	Докторские	Кандидатские
Медицинские науки	1372	220	1152
Технические науки	1223	166	1057
Экономические науки	406	58	348
Педагогические науки	401	34	367
Биологические науки	368	55	313
Физико-математические науки	361	55	306
Филологические науки	332	41	291
Юридические науки	291	26	265
Химические науки	245	29	216
Сельскохозяйственные науки	222	27	195
Исторические науки	178	47	131
Психологические науки	88	6	82
Ветеринарные науки	79	9	70
Философские науки	78	19	59

**Рисунок 1.** Общее количество защит по отраслям науки, в том числе, по отраслям «медицинские науки» и «биологические науки» в 2020 году по данным Минобрнауки

Отрасль науки	Докторские	Кандидатские
Медицинские науки	0.9	4.6
Технические науки	0.3	1.8
Экономические науки	0.5	2.8
Педагогические науки	0.3	3.5
Биологические науки	0.3	1.6
Физико-математические науки	0.2	1.4
Филологические науки	0.4	3
Юридические науки	0.4	4.5
Химические науки	0.3	2.2
Сельскохозяйственные науки	0.3	2.2
Исторические науки	0.7	2
Психологические науки	0.2	2.1
Ветеринарные науки	0.4	2.9
Философские науки	0.4	1.3
Искусствоведение	0.3	2.5
Геолого-минералогические науки	0.2	1.2
Фармацевтические науки	0.3	5.7

**Рисунок 2.** Количество защит на один диссертационный совет по отраслям науки в 2020 г. по данным Минобрнауки

Количество диссертаций, защищенных в диссертационном совете при ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России по годам с 2014 по октябрь 2025 г. представлено на рисунке 4. Видны колебания общего количества защищенных диссертаций – от 4 до 13 защит за год, с некоторым снижением количества защищаемых ежегодного докторских диссертаций.

Соотношение защит диссертаций, выполненных в ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России и в других органи-

зациях в 2014-2016, 2017-2021 и 2022-2025 представлено на рисунке 5.

В рамках специальности 3.1.28. – гематология и переливание крови, освещаемая в диссертационных исследованиях тематика, была связана либо непосредственно с проблемами гематологических заболеваний и касалась их патогенеза, выявления прогностических факторов, ответа на терапию и прочих аспектов, либо касалась трансфузиологических аспектов, а

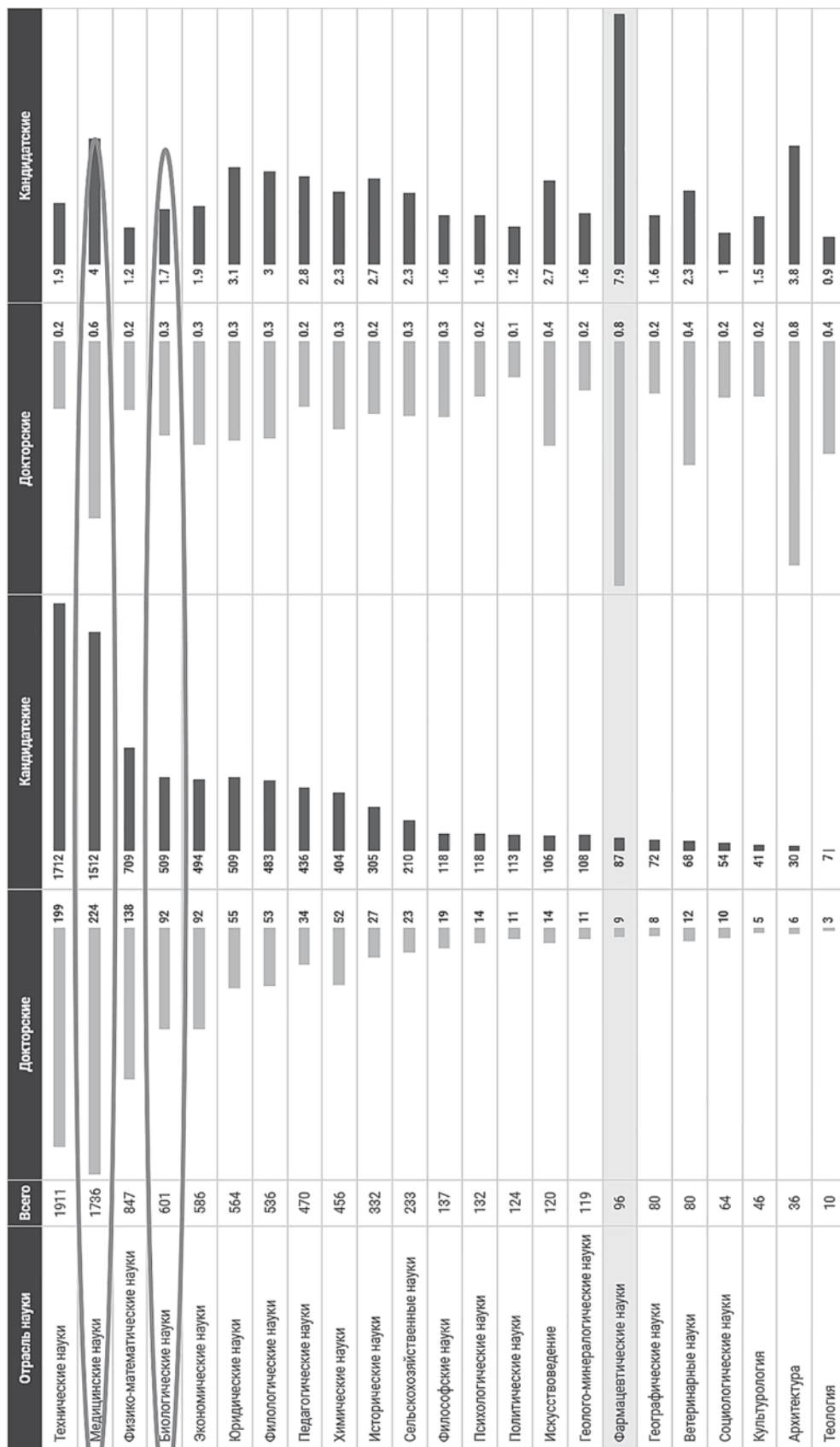


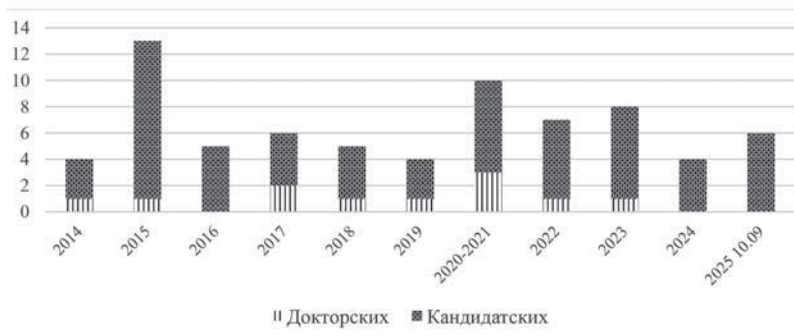
Рисунок 3. Общее количество защит и количество защит на один диссертационный совет по отраслям науки (всего и на один совет) в 2024 году по данным Минобрнауки

## ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА

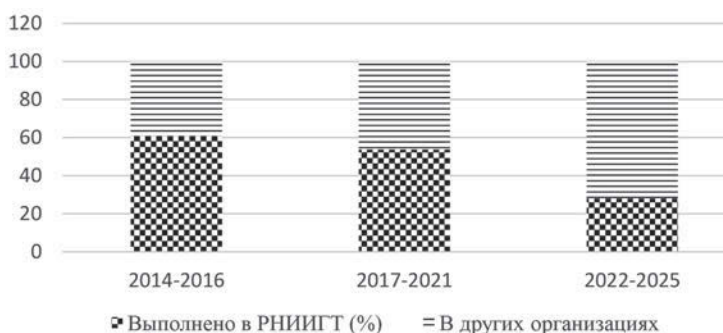
именно, вопросов заготовки и хранения компонентов крови, особенностей донорства крови, характеристик различных категорий доноров. Распределение защищенных диссертаций по тематике за периоды 2016-2020 г.г. и 2021-2025 г.г. представлено на рисунке 6 (А-Б). Представленные данные свидетельствуют о том, что распределение по общему направлению тематики практически не изменилось, с преобладанием исследований, посвященных проблемам заболеваний системы крови – 78 % и 74 % в 2016-2020 г.г. и 2021-

2025 г.г. соответственно. В том числе, вопросам трансплантации гемопоэтических стволовых клеток было посвящено 4 % (2016-2020 г.г.) и 10 % (2021-2025 г.г.) рассмотренных диссертаций.

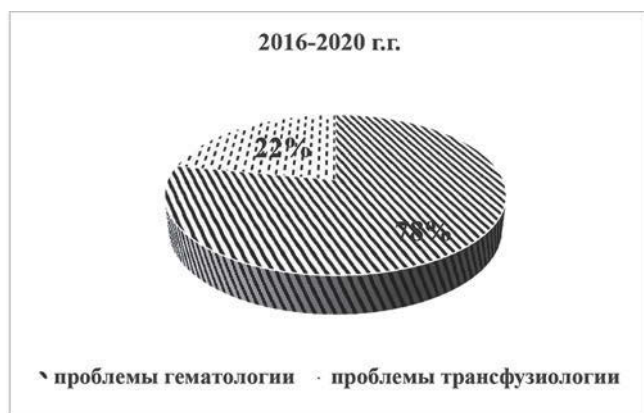
Распределение соискателей, защитившихся в диссертационном совете 68.1.007.01 при ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, по регионам показывает, что 59 % защищаемых диссертаций было выполнено соискателями из профильных учреждений Санкт-Петербурга и 41 % защищаемых диссертаций вы-



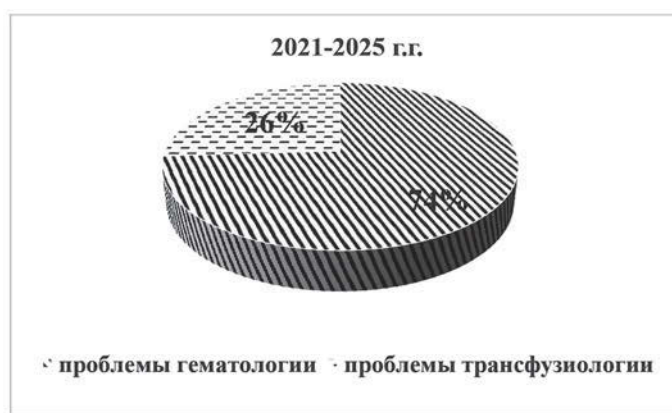
**Рисунок 4.** Количество диссертаций, защищенных в диссертационном совете при ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России в 2014-2025 г.г.



**Рисунок 5.** Соотношение защит диссертаций, выполненных в ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России и в других организациях, по результатам работы диссертационного совета 68.1.007.01 в 2014-2025 г.г.



(А)



(Б)

**Рисунок 6.** Распределение по тематике диссертаций, защищенных в диссертационном совете 68.1.007.01 за период 2016-2020 г.г. (А) и 2021-2025 г.г. (Б).

полнено представителями других регионов, в их числе такие города как Москва (17 %) и Киров (13 %); остальные 11 % включали по одному представителю из Астаны, Казани, Новосибирска, Ростов-на-Дону, Уфы и Челябинска.

В таблице 3 представлено количество защит диссертаций по специальности 3.1.28. – гематология и

переливание крови в функционирующих в Российской Федерации диссертационных советах, которым предоставлено право принимать к защите диссертации по данной специальности. Из этих данных следует, что количество защит в разных диссертационных советах по данной специальности в целом сопоставимо.

**Таблица 3**

**Количество защит диссертаций по специальности 3.1.28. – гематология и переливание крови в функционирующих диссертационных советах Российской Федерации в 2022-2024 г.г. (<https://science-expert.ru/search/dc>)**

	Организация, шифр диссертационного совета	2022		2023		2024	
		Докт.	Канд.	Докт.	Канд.	Докт.	Канд.
1	Национальный медицинский исследовательский центр гематологии Министерства здравоохранения Российской Федерации (медицинские науки) – 21.1.023.01	1	6	0	8	0	2
2	Национальный медицинский исследовательский центр гематологии Министерства здравоохранения Российской Федерации (биологические науки) – 21.1.023.02	0	0	0	1	0	1
3	Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева Министерства здравоохранения Российской Федерации (медицинские науки) – 21.1.025.01	1	2	2	5	0	2
4	Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (медицинские науки) – 21.2.046.07	1	0	0	2	0	2
5	Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации (медицинские науки) – 21.2.050.01	0	0	1	0	0	5
6	Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства (медицинские науки, биологические науки) – 68.1.007.01	0	2	1	7	0	4

Согласно данным о кадрах высшей научной квалификации, взятых из источника <https://science-expert.ru/search/opr>, перечень оппонентов, выступавших за последние 5 лет на защитах диссертаций по специальности 3.1.28, относительно невелик и включает в общей сложности 117 человек. Что касается выбора организации, ранее выступавшей в роли ведущей по диссертациям, защищенным за последние 5 лет по специальности 3.1.28 по данным из того же источника (<https://science-expert.ru/search/org>), то таких организаций оказалось всего 47.

Следует упомянуть о критериях оценки результативности научной деятельности членов диссертационного совета по рекомендациям ВАК. Согласно последней версии этих требований, член ДС должен иметь необходимое число публикаций в изданиях, отнесенных к категории К1 и К2, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, либо в научных изданиях, индексируемых в базе данных

RSCI, или в научных изданиях, индексируемых международными базами данных, перечень которых определен в соответствии с рекомендациями ВАК. В 2025 году по медицинским наукам этот показатель составляет не менее 11 публикаций за последние 5 лет.

На текущий момент диссертационный совет 68.1.007.01. соответствует всем требуемым показателям. Таким образом, деятельность диссертационного совета 68.1.007.01, продолжительное время функционирующего в ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, успешно продолжается, необходимые критериальные показатели достигнуты, динамика общих показателей количества защит в целом соответствует таковой по всей сети диссертационных советов, согласно статистике Минобрнауки.