

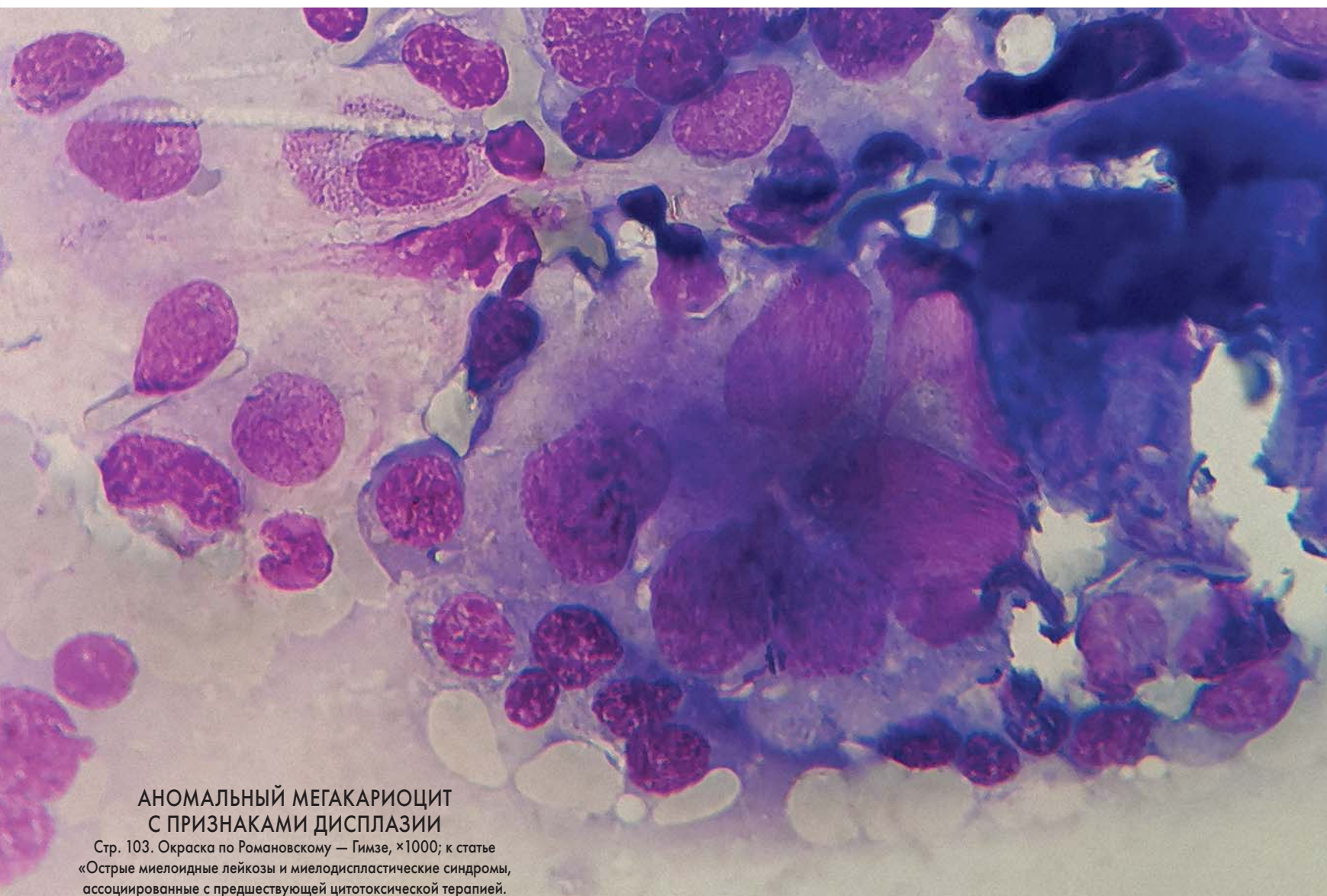
ISSN (Print) 0234-5730  
ISSN (Online) 2411-3042

ФГБУ НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ЦЕНТР ГЕМАТОЛОГИИ  
МИНЗДРАВА РОССИИ  
НАЦИОНАЛЬНОЕ  
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

# ГЕМАТОЛОГИЯ И ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ

70.1. 2025

RUSSIAN JOURNAL  
OF HEMATOLOGY AND  
TRANSFUSIOLOGY  
(GEMATOLOGIYA I TRANSFUSIOLOGIYA)



## АНОМАЛЬНЫЙ МЕГАКАРИОЦИТ С ПРИЗНАКАМИ ДИСПЛАЗИИ

Стр. 103. Окраска по Романовскому — Гимзе,  $\times 1000$ ; к статье  
«Острые миелоидные лейкозы и миелодиспластические синдромы,  
ассоциированные с предшествующей цитотоксической терапией.  
Характерные черты, прогноз и подходы к лечению». Валиев Т.Т. и соавт.  
Гематология и трансфузиология. 2025; 70(1): 97–113





## ПРОГРАММЫ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ И ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПЕРЕПОДГОТОВКИ

НА БАЗЕ ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ РАСПОЛОЖЕН ЦЕНТР ИННОВАЦИОННОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ, КОТОРЫЙ ОСУЩЕСТВЛЯЕТ ПОДГОТОВКУ СЛУШАТЕЛЕЙ ПО ПРОГРАММАМ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ И ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПЕРЕПОДГОТОВКИ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

### **Гематология Трансфузиология**

**И смежным специальностям (анестезиология-реаниматология, клиническая лабораторная диагностика, лабораторная диагностика, патологическая анатомия и др.)**

Регулярно проводятся циклы повышения квалификации и профессиональной переподготовки по гематологии и трансфузиологии. Реализация программ дополнительного профессионального образования проходит в очной, очно-заочной и заочной формах обучения, в том числе включает стажировку в клинических подразделениях.

### **Аккредитация**

На базе ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России проходит первичная специализированная аккредитация по специальностям гематология, трансфузиология, нефрология, патологическая анатомия. Проводится обучение ординаторов и врачей практическим навыкам в симулированных условиях (с помощью тренажеров для выполнения люмбальной пункции, трепанобиопсии, внутривенной инъекции, а также роботов-пациентов для отработки экстренной медицинской помощи, сердечно-легочной реанимации).

### **Контакты**

Подробная информация и расписание на сайтах [www.blood.ru](http://www.blood.ru) (раздел «Образование/дополнительное образование») и [edu.rosminzdrav.ru](http://edu.rosminzdrav.ru).  
Телефон: +7 (495) 6120192, Email: [dpo@blood.ru](mailto:dpo@blood.ru)



Журнал представлен  
в международной базе данных Scopus  
(Gematologiya i Transfuziologiya) и в российской базе  
РИНЦ (Российский индекс научного цитирования)

Импакт-фактор (РИНЦ) — 1,481

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК)  
Министерства образования и науки РФ журнал  
«Гематология и трансфузиология» включен в перечень  
ведущих научных рецензируемых журналов, в которых  
должны быть опубликованы основные научные  
результаты диссертаций на соискание ученой  
степени кандидата наук  
и ученой степени доктора наук

#### УЧРЕДИТЕЛИ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский  
центр гематологии»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
125167, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4

Некоммерческое партнерство содействия развитию  
гематологии и трансплантации костного мозга  
«Национальное гематологическое общество»

Периодичность издания: 4 номера в год  
Префикс DOI: 10.35754

#### АДРЕС РЕДАКЦИИ:

125167, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4  
Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский  
центр гематологии» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

Телефоны: 89268163887, 89166812291  
E-mail: o.levchenko@hjournal.ru

Научный редактор Галстян Г. М.  
Корректоры Пигулевская И. С., Зелексон Л. А.  
Верстка Чорненький С. И.

Дизайн Канивченко Л. Е.

Формат 230x297 мм  
Тираж 1000 экз.  
Выход в свет: 01.03.2025

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре РФ.  
Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-72666  
от 16 апреля 2018 года

Издательство: ООО «НЭИКОН ИСП»,  
115114, Москва, ул. Летниковская, д. 4, стр. 5, офис 2.4  
тел./факс: +7(499)754-99-94  
<https://neicon.ru/>

Объединенный каталог  
«Пресса России»: индекс 41284

Подписка через интернет: [www.ppressa-rl.ru](http://www.ppressa-rl.ru)  
Подписка на электронную версию журнала: [elibrary.ru](http://elibrary.ru)  
Журнал открыт для ознакомления на сайте  
<https://www.hjournal.ru/>

ISSN 0234-5730 (Print)  
ISSN 2411-3042 (Online)

Гематология и трансфузиология.  
Russian Journal of Hematology and Transfusiology  
(Gematologiya i Transfuziologiya)  
2025. Т. 70. №1, 1–137

© Федеральное государственное бюджетное учре-  
ждение «Национальный медицинский исследовате-  
льский центр гематологии» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации

Контент доступен под лицензией Creative Commons  
Attribution 4.0 License.

ЖУРНАЛ ОСНОВАН В 1956 ГОДУ

## Цели и задачи журнала

Обобщение научных и практических достижений в области гематологии и трансфузиологии, повышение квалификации врачей различных специальностей.

**Международный журнал «Гематология и трансфузиология»** публикует оригинальные и фундаментальные исследования, лекции, обзоры и клинические наблюдения, касающиеся различных разделов гематологии, гемостазиологии и трансфузиологии: физиологии и патофизиологии кроветворения, миелопоэза, иммуногематологии, состояний и заболеваний, обусловленных нарушениями функции и количества тромбоцитов, врожденных и приобретенных нарушений коагуляции и фибринолиза, тромбозов, тромбофилий, вопросов терапии антикоагулянтами и дезагрегантами, вопросов онкогематологии, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, генной терапии, экспериментальной биологии и экспериментальной терапии, эпидемиологических исследований, интенсивной терапии критических состояний, возникающих при заболеваниях системы крови, вопросов производственной трансфузиологии, а именно получения и тестирования компонентов крови, их клинического применения при различных заболеваниях.

#### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

**Паровичникова Елена Николаевна**

д.м.н., генеральный директор ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

#### ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

**Галстян Геннадий Мартинович**

д.м.н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

#### ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

**Троицкая Вера Витальевна**

д.м.н., первый заместитель генерального директора ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

#### ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ

**Левченко Ольга Константиновна**

к.м.н., зав. методическим аккредитационно-симуляционным центром ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

#### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Буланов Андрей Юльевич**, д.м.н., главный внештатный специалист-трансфузиолог Департамента здравоохранения г. Москвы, ведущий научный сотрудник отдела биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского» ДЗМ, (Москва, Россия)

**Гапонова Татьяна Владимировна**, д.м.н., главный внештатный специалист-трансфузиолог МЗ РФ, первый заместитель генерального директора — заведующая отделом трансфузиологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

**Гудков Андрей Владимирович**, д.б.н., профессор, директор Института рака (Розвелл Парк, Баффало, США)

**Звонков Евгений Евгеньевич**, д.м.н., заведующий отделением интенсивной высокодозной химиотерапии лимфом ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

**Зозуля Надежда Ивановна**, д.м.н., заведующая отделом коагулопатий ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

**Клясова Галина Александровна**, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

**Ковригина Алла Михайловна**, д.б.н., заведующая патолого-анатомическим отделением ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

**Крыжановский Олег Игоревич**, к.м.н., руководитель программы лечения злокачественных гематологических заболеваний онкологического центра Alta Bates Summit Medical Center (Беркли, Калифорния, США)

**Купряшов Алексей Анатольевич**, д.м.н., заведующий отделением переливания крови ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ (Москва, Россия)

**Масчан Алексей Александрович**, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заместитель генерального директора, директор Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

**Менделеева Лариса Павловна**, д.м.н., профессор, руководитель управления по научной и образовательной работе, заведующая отделом высокодозной химиотерапии парпротеинемических гемобластозов ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

**Никитин Евгений Александрович**, д.м.н., заведующий дневным стационаром гематологии, онкологии и химиотерапии ГБУЗ г. Москвы «КБ им. С.П. Боткина» ДЗ г. Москвы (Москва, Россия)

**Семочкин Сергей Вячеславович**, д.м.н., профессор кафедры онкологии и гематологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ (Москва, Россия)

**Судариков Андрей Борисович**, д.б.н., заведующий лабораторией молекулярной гематологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

**Трахтман Павел Евгеньевич**, д.м.н., заведующий отделением трансфузиологии, заготовки и процессинга гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

**Тумян Гаяне Сепуговна**, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ (Москва, Россия)

**Чернов Вениамин Михайлович**, д.м.н., член-корреспондент РАЕН, профессор, заведующий научно-консультативным отделом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Алешина Ольга Александровна**, к.м.н., заведующая отделом клеточной и иммунной терапии, гематолог отделения гематологии и химиотерапии острых лейкозов и лимфом ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

**Алейникова Ольга Витальевна**, член-корр. НАН Беларуси, д.м.н., профессор, директор Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии (Минск, Республика Беларусь)

**Аль-Ради Любовь Саттаровна**, к.м.н., зам. заведующего консультативного гематологического отделения с дневным стационаром по проведению интенсивной высокодозной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

**Байков Вадим Валентинович**, д.м.н., заведующий лабораторией патоморфологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)

**Бигильдеев Алексей Евгеньевич**, д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории физиологии кроветворения ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

**Бидерман Белла Вениаминовна**, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

**Бондаренко Сергей Николаевич**, д.м.н., руководитель отдела онкологии, гематологии и трансплантологии для подростков и взрослых Института детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)

**Васильев Сергей Александрович**, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник консультативного гематологического отделения с дневным стационаром по проведению интенсивной высокодозной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

**Гармаева Татьяна Цыреновна**, д.м.н., заведующая научно-организационным отделом ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

**Грицаев Сергей Васильевич**, д.м.н., руководитель Республиканского центра трансплантации костного мозга ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА» (Санкт-Петербург, Россия)

**Двирник Валентина Николаевна**, к.м.н., заведующая централизованной клинко-диагностической лабораторией ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

**Джулакян Унан Левонович**, к.м.н., ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

**Дроков Михаил Юрьевич**, к.м.н., руководитель сектора по изучению иммунных воздействий и осложнений после трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

**Дубинкин Игорь Владимирович**, к.б.н., ведущий специалист группы трансфузионной биотехнологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

**Исхаков Эльдор Джасурович**, заместитель директора по лечебной работе Республиканского специализированного центра научно-практического медицинского центра гематологии МЗ Республики Узбекистан (Ташкент, Узбекистан)

**Кохно Алина Владимировна**, к.м.н., начальник клинко-диагностического отдела ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

**Кузьмина Лариса Анатольевна**, к.м.н., заведующая отделением интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга с круглосуточным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

**Кулагин Александр Дмитриевич**, д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. проф. Б.В. Афанасьева, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)

**Куликов Сергей Михайлович**, к.т.н., заведующий информационно-аналитическим отделом ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

**Луговская Светлана Алексеевна**, д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ (Москва, Россия)

**Лукина Елена Алексеевна**, д.м.н., профессор, заведующая отделением орфанных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

**Магомедова Аминат Умарасхабовна**, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов с круглосуточным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

**Маккарти Филип**, профессор онкологии и внутренней медицины Института рака (Розвелл Парк, Баффало, США)

**Масчан Михаил Александрович**, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора, директор института молекулярной и экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ (Москва, Россия)

**Михайлова Елена Алексеевна**, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

**Моисеева Татьяна Николаевна**, к.м.н., заведующая консультативным гематологическим отделением с дневным стационаром по проведению интенсивной высокодозной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

**Нидервайзер Дитгер**, профессор медицины, руководитель отдела гематологии и онкологии университетского госпиталя (Лейпциг, Германия)

**Обухова Татьяна Никифоровна**, к.м.н., заведующая лабораторией кариологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

**Салимов Эмин Львович**, д.м.н., заведующий отделом заготовки крови и ее компонентов, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета ФGAOY BO «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) МЗ РФ (Москва, Россия)

**Сметанина Наталия Сергеевна**, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора, директор управления по научно-аналитической работе с регионами ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

**Туполева Татьяна Алексеевна**, д.м.н., заведующая отделом вирусологической диагностики ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

**Туркина Анна Григорьевна**, д.м.н., профессор, заведующая научно-консультативным отделением химиотерапии миелопролиферативных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

**Фидарова Залина Таймуразовна**, к.м.н., заведующая отделением химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

**Фоа Робин**, д.м.н., профессор гематологии, руководитель отдела гематологии Римского университета «La Sapienza» (Рим, Италия)

**Хамаганова Екатерина Георгиевна**, д.б.н., заведующая лабораторией тканевого типирования, ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

**Хелльман Ричард**, преподаватель клинической медицины в больнице Лоренс Мемориал (Нью-Лондон, США)

**Хольцер Дитер**, профессор медицины и гематологии университета Франкфурта, вице-президент Европейской школы гематологии и европейской и немецкой сети специалистов по лейкозам, координатор европейской рабочей группы острого лимфобластного лейкоза у взрослых (Франкфурт-на-Майне, Германия)

**Цаур Григорий Анатольевич**, д.м.н., заведующий лабораторией молекулярной биологии, иммуно-фенотипирования и патоморфологии ОКБ № 1 (Екатеринбург, Россия)

**Шипунова Ирина Николаевна**, д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории физиологии кроветворения ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

The journal is presented in the international database of Scopus (Gematologiya i Transfuziologiya) and Russian database RSCI (Russian science citation index)

IF (RISC) — 1,481

Under the decision of the Higher Attestation Commission (HAC) of the Ministry of Education and Science, Russian Journal of Hematology and Transfusiology is included in the list of leading peer-reviewed scientific journals, where the main scientific results of dissertations for academic degree of Candidate of Sciences and for academic degree of Doctor of Sciences should be published.

#### FOUNDERS

National Research Center for Hematology of the Ministry of Health of the Russian Federation  
125167, Moscow, Novyy Zhykovskiy proezd, 4

Non-profit partnership of assistance to development of hematology and bone marrow transplantation «National Society of Hematology»

Frequency: quarterly  
DOI Prefix: 10.35754

#### ADDRESS OF EDITORIAL

125167, Moscow, Novyy Zhykovskiy proezd, 4  
National Research Center for Hematology, Moscow

Phone: +7 (495) 921-22-04  
E-mail: [ht@htjournal.ru](mailto:ht@htjournal.ru)

Science editor Galstyan G. M.  
Correctors Pigulevskaya I. S., Zelekson L. A.  
Layout of Chornenkiy S. I.

Design by Kanivchenko L. E.

Format 230x297 mm  
Printed copies 1000  
Publication: 01.03.2025

The journal is registered in Roskomnadzor of the Russian Federation Registrations certificate  
PI No. FS77-72666 dated April 16, 2018

NEICON ISP Ltd, Letnikovskaya str., 4,  
bldg 5, of. 2.4, Moscow, 115114, Russia  
<https://neicon.ru/>

United Catalog «Press of Russia»: Index 41284  
Subscription via the Internet: [www.pressa-rt.ru](http://www.pressa-rt.ru)  
Subscription to the electronic version of the journal: [elibrary.ru](http://elibrary.ru)

ISSN 0234-5730 (Print)  
ISSN 2411-3042 (Online)

Гематология и трансфузиология.  
Russian Journal of Hematology and Transfusiology  
(Gematologiya i Transfuziologiya)  
2025. Vol. 70. No. 1, 1–137

© National Research Center for Hematology, Moscow

Content is distributed  
under Creative Commons Attribution 4.0 License

THE JOURNAL IS BASED IN JANUARY 1956

## Aims and Scope

**Hematology and Transfusiology** is a peer-reviewed scholarly journal aimed at presenting scientifically and practically significant research findings in the field of hematology and transfusiology, as well as at advancing professional competencies of physicians of various specialities.

**Hematology and Transfusiology** is an international peer-reviewed scholarly journal aimed publishes original research papers, reviews, clinical cases and lecture notes pertaining to a broad range of problems in the fields of hematology, hemostasiology and transfusiology. Among them are the physiology and pathophysiology of hematopoiesis, myelopoiesis, immunohematology; conditions and diseases caused by impaired platelet function and number, congenital and acquired disorders of coagulation and fibrinolysis, thrombosis, thrombophilia; therapy with anticoagulants and disaggregants; problems of oncohematology, hematopoietic stem cell transplantation, gene therapy, experimental biology and experimental therapy; epidemiological studies of blood system diseases, intensive therapy of critical conditions that arise due to various blood system diseases; issues of industrial transfusion, i.e. production of plasma and blood components for treating various diseases and conditions.

#### EDITOR-IN-CHIEF

**Elena N. Parovichnikova**

Dr Sci (Med.), Head of the National Research Center for Hematology (Moscow, Russia)

#### DEPUTY CHIEF EDITOR

**Gennady M. Galstyan**

Dr. Sci. (Med.), Head of the Intensive Care Department of the National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

#### EXECUTIVE SECRETARY

**Vera V. Troitskaya**

Dr. Sci. (Med.), First Deputy Director National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

#### HEAD OF THE EDITORIAL OFFICE

**Olga K. Levchenko**

Cand. Sci. (Med.), Head of the Medical Accreditation and Simulation Centre, National Medical Hematology Research Centre (Moscow, Russia).

#### EDITORIAL BOARD

**Andrei Yu. Bulanov**, Dr. Sci. (Med.), Chief Transfusiology Specialist of the Moscow Healthcare Department, Full Member of Transfusiologist of the Moscow Health Department N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, (Moscow, Russia)

**Tatyana V. Gaponova**, Dr. Sci. (Med.), Chief Transfusiology Specialist of the of the Ministry of Health of the Russian Federation, First Deputy Director, Head of the Department of Transfusiology, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

**Andrei V. Gudkov**, Dr. Sci. (Biol.), Prof., Director of the Roswell Park Comprehensive Cancer Center (Buffalo, USA).

**Evgeny E. Zvonkov**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of High-Dose Lymphoma Chemotherapy, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

**Nadezhda I. Zozulya**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Coagulopathy Department, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

**Galina A. Klyasova**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Laboratory of Clinical Bacteriology, Mycology and Antibiotic Therapy National Research Center for Hematology (Moscow, Russia)

**Alla M. Kovrigina**, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Pathology Department, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia)

**Oleg I. Kryzhanovsky**, Cand. Sci. (Med.), Director of Malignant Hematology Program Comprehensive Cancer Center "Alta Bates" Summit Medical Center (Berkeley, CA, USA)

**Alexey A. Kupryashov**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Blood Transfusion Department, A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery (Moscow, Russia)

**Alexey A. Maschan**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the of the Russian Academy of Science, Deputy General Director Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Director of the Institute of Hematology, Immunology and Cell's Technology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Moscow, Russia).

**Larisa P. Mendeleeva**, Dr. Sci. (Med.), Prof., head of the department for scientific and educational work, Head of the Department of Intensive High-Dose Chemotherapy of paraproteinemic haematological malignancies, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

**Evgeny A. Nikitin**, Dr. Sci. (Med.), Head of the day care Department of Hematology, Chemotherapy and Oncology, Botkin Moscow City Hospital (Moscow, Russia).

**Sergey V. Semochkin**, Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Chair of Oncology and Hematology, Pirogov Russian National Research Medical University, (Moscow, Russia).

**Andrey B. Sudarikov**, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Molecular Hematology, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

**Pavel E. Trakhtman**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Transfusiology, Procurement and Processing of Hematopoietic Stem Cells, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Moscow, Russia).

**Gayane S. Tumyan**, Dr. Sci. (Med.), Prof., of the Chair of Oncology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Leading Researcher, N.N. Blokhin National Medical Research Centre of oncology\* (Moscow, Russia).

**Veniamin M. Chernov**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the of the Russian Academy of Natural Sciences, Head of the Scientific Consulting Department, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Moscow, Russia).

## EDITORIAL COUNCIL

**Olga A. Aleshina**, Cand. Sci. (Med.), Head of the department of cell and immunotherapy, hematologist in the department of hematology & chemotherapy of acute leukemias and lymphoma, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

**Olga V. Aleinikova**, Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Corresponding Member, National Academy of Sciences of Belarus, Head of the Belarusian Research Center for Pediatric Oncology and Hematology (Minsk, Belarus).

**Lyubov S. Al-Radi**, Cand. Sci. (Med.), Deputy Head of the Advisory Hematology Outpatient Department for Intensive High-Dose Chemotherapy, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

**Vadim V. Baikov**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Pathology Department, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Associate Professor, Pathology Department, Pavlov First State Medical University of St. Petersburg (St. Petersburg, Russia).

**Alexey E. Bigildeev**, Dr. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Physiology of Hematopoiesis, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

**Bella V. Biderman**, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Hematology, Federal Medical Research Center of Hematology (Moscow, Russia).

**Sergey N. Bondarenko**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Oncology, Hematology and Transplantology for Adolescents and Adults, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First State Medical University of St. Petersburg (St. Petersburg, Russia).

**Sergey A. Vasiliev**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Leading Researcher of the Advisory Hematology Outpatient Department for Intensive High-Dose Chemotherapy for High-Dose Chemotherapy, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

**Tatyana Ts. Garmaeva**, Head of the Scientific and Organizational Department for Hematology, Transfusiology, Donation, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

**Sergey V. Gritsaev**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Republican Center for Bone Marrow Transplantation, Russian Scientific Research Institute of Hematology and Transfusiology under the Federal Medico-Biological Agency (St. Petersburg, Russia).

**Valentina N. Dvirnyk**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Centralized Clinical and Diagnostic Laboratory, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

**Hunan L. Julhakyan**, Cand. Sci. (Med.), Scientific Secretary, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

**Mikhail Yu. Drovkov**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Sector for the Study of Immune Effects and Complications After Bone Marrow Transplantation, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

**Igor V. Dubinkin**, Cand. Sci. (Biol.), Leading specialist of the Transfusion Biotechnology Group, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

**Eldor D. Iskhakov**, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Medical Work of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology of the Ministry of Healthcare of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Uzbekistan).

**Alina V. Kokhno**, Cand. Sci. (Med.), Head of the clinical and diagnostic department, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

**Larisa A. Kuzmina**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Intensive High-Dose Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

**Alexander D. Kulagin**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Director of RM Gorbacheva Research Institute, Head of the Postgraduate Department of Hematology, Transfusion Medicine, Transplantation with a Course of Pediatric Oncology n.a. Prof. B.V. Afanasyev, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia).

**Sergey M. Kulikov**, Cand. Sci. (Engineering), Head of the Information and Analytical Department, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

**Svetlana A. Lugovskaya**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Moscow, Russia).

**Elena A. Lukina**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Orphan Diseases Department, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

**Aminat U. Magomedova**, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Intensive High-Dose Chemotherapy of Hematological malignancies, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

**Philip McCarthy**, MD, Prof. of Oncology and Internal Medicine, Roswell Park Comprehensive Cancer Center (Buffalo, USA).

**Mikhail A. Maschan**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Deputy General Director, Director of the Higher School of Molecular and Experimental Medicine, Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Moscow, Russia).

**Elena A. Mikhailova**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Leading Researcher, of the Department of Chemotherapy of Hematological malignancies and Hematopoietic Depressions and Bone Marrow Transplantation, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

**Tatyana N. Moiseeva**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Advisory Hematology Outpatient Department for Intensive High-Dose Chemotherapy, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

**Dietger Niederwieser**, MD, Professor of Medicine, Head of the Department of Hematology and Oncology, Leipzig University Clinic (Leipzig, Germany).

**Tatyana N. Obukhova**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Karyology, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

**Emin L. Salimov**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Blood and its Component Banking; Prof., Department of Anesthesiology and Resuscitation, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia).

**Nataliya S. Smetanina**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Deputy General Director, Director of Management of scientific and analytical work with regions, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Moscow, Russia).

**Tatyana A. Tupoleva**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Virological Diagnostics, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

**Anna G. Turkina**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Scientific Advisory Department of Chemotherapy of Myeloproliferative Diseases, National Research Center for Hematology, (Moscow, Russia).

**Zalina T. Fidarova**, Cand. Sci. (Med.), Head of day hospital for Chemotherapy of Hematological malignancies and Hematopoietic Depressions, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

**Robin Foa**, MD, Professor of Hematology, Head of the Department of Hematology, University of Rome "La Sapienza" (Rome, Italy).

**Ekaterina G. Khamaganova**, Dr. Sci. (Biology), Head of the Laboratory of Tissue Typing, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

**Richard M. Hellman**, MD, Prof. of Hematology and Medical Oncology, Lawrence Memorial Hospital (New London, USA).

**Dieter Hoelzer**, MD, PhD, Prof. of Internal Medicine, University of Frankfurt; Vice-President of the European School of Hematology and the European and German Network of Specialists on Leukemia; Coordinator of the European Working Group for Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults (Frankfurt, Germany).

**Grigoriy A. Tsaur**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Molecular Biology, Immunophenotyping and Pathomorphology, Sverdlovsk Region Clinical Hospital No. 1 (Ekaterinburg, Russia).

**Irina N. Shipunova**, Dr. Sci. (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Physiology of Hematopoiesis, National Research Center for Hematology (Moscow, Russia).

## Оригинальные статьи

8–26

Сидорова Ю.В., Северина Н.А., Бидерман Б.В., Рисинская Н.В., Февралева И.С., Костромина М.А., Стародуб С.М., Кашлакова А.И., Лукьянова И.А., Судариков А.Б., Паровичникова Е.Н.

**Определение мутаций *FLT3* и мониторинг минимальной остаточной болезни при *FLT3*-позитивном остром миелоидном лейкозе**

27–39

Мангасарова Я.К., Бидерман Б.В., Обухова Т.Н., Абдурашидова Р.Р., Абрамова Т.В., Магомедова А.У., Чабаяева Ю.А., Габеева Н.Г., Звонков Е.Е., Судариков А.Б.

**Мутации в гене *TP53* и цитогенетические нарушения в опухолевых клетках у больных первичной медиастинальной В-клеточной крупноклеточной лимфомой**

40–50

Солдатова Т.А., Тихомиров Д.С., Крылова А.Ю., Игнатова Е.Н., Мисько О.Н., Старкова О.Г., Рекстынь А.В., Туполева Т.А.

**Наследуемый хромосомно-интегрированный вирус герпеса человека 6 у больных заболеваниями системы крови**

51–61

Кумукова И.Б., Старостин Н.Н., Левин П.А., Трахтман П.Е., Солопова Г.Г.

**Патоген-редуцированная эритроцитная взвесь в детской трансфузионной практике**

## Обзоры

62–84

Галстян Г.М., Берковский А.Л., Высочин И.В., Саркисов А.И.

**Сухая плазма: вперед в прошлое**

85–96

Потемкин И.А., Кюрегян К.К., Михайлов М.И.

**Гепатит Е у доноров крови: распространенность, риски посттрансфузионной инфекции и стратегия скрининга**

## Клинические наблюдения

97–113

Валиев Т.Т., Ширин А.Д., Кохно А.В., Антипова А.С., Баранова О.Ю., Френкель М.А., Палладина А.Д., Сенченко М.А.

**Острые миелоидные лейкозы и миелодиспластические синдромы, ассоциированные с предшествующей цитотоксической терапией. Характерные черты, прогноз и подходы к лечению**

## Original articles

Sidorova Y.V., Severina N.A., Biderman B.V., Risinskaya N.V., Fevrileva I.S., Kostromina M. A., Starodub S.M., Kashlakova A.I., Lukyanova I.A., Sudarikov A.B., Parovichnikova E.N.

**Determination of *FLT3* mutations and minimal residual disease monitoring in *FLT3*-positive acute myeloid leukemia**

Mangasarova Y.K., Biderman B.V., Obukhova T.N., Abdurashidova R.R., Abramova T.V., Magomedova A.U., Chabaeva Yu.A., Gabeeva N.G., Zvonkov E.E., Sudarikov A.B.

***TP53* gene mutations and cytogenetic aberrations in tumor cells of patients with primary mediastinal B-cell large cell lymphoma**

Soldatova T.A., Tikhomirov D.S., Krylova A.Yu., Ignatova E.N., Misko O.N., Starkova O.G., Rekstyn A.V., Tupoleva T.A.

**Inherited chromosomally integrated Human herpesvirus 6 in patients with blood system diseases**

Kumukova I.B., Starostin N.N., Levin P.A., Trakhtman P.E., Solopova G.G.

**Pathogen-reduced red blood cell suspension in pediatric transfusion practice**

## Reviews

Galstyan G.M., Berkovskiy A.L., Vysochin I.V., Sarkisov A.I.

**Dried plasma: Ahead to the past**

Potemkin I.A., Kyuregyan K.K., Mikhailov M.I.

**Hepatitis E in blood donors: prevalence, risks of post-transfusion infection and screening strategy**

## Case reports

Valiev T.T., Shirin A.D., Kokhno A.V., Antipova A.S., Baranova O.Yu., Frenkel M.A., Palladina A.D., Senchenko M.A.

**Acute myeloid leukemias and myelodysplastic syndromes associated with previous cytotoxic therapy. Characteristic features, prognosis, and treatment approaches**



## *Как я диагностирую и как я лечу*

114–127

Паровичникова Е.Н., Наумова Е.В., Двирнык В.Н.,  
Захарько Е.И., Дрокова Д.Г., Никифорова К.А.,  
Бабенко Е.В., Белякова Е.А., Миролюбова Ю.В.,  
Пронкина Н.В., Чубукина Ж.В., Лубяко Е.А.,  
Парылова Е.А., Вержбицкая Т.Ю., Селютина О.Н.,  
Боякова Е.В., Луговская С.А., Гривцова Л.Ю., Гальцева И.В.

**Межлабораторный консенсус по  
иммунофенотипической диагностике хронического  
лимфоцитарного лейкоза: рекомендации  
по оформлению заключений цитометрического  
исследования и подбору панелей моноклональных  
антител**

128–137

Галстян Г.М., Клебанова Е.Е., Мамлеева С.Ю.  
**Как я лечу тромботическую тромбоцитопеническую  
пурпуру**

## *How I Diagnose and How I Treat*

Parovichnikova E.N., Naumova E.V., Dvirnyk V.N.,  
Zakharko E.I., Drokova D.G., Nikiforova K.A., Babenko E.V.,  
Belyakova E.A., Mirolyubova Yu.V., Pronkina N.V.,  
Chubukina Z.V., Lubyako E.A., Partylyova E.A.,  
Verzbitskaya T.Yu., Selyutina O.N., Boyakova E.V.,  
Lugovskaya S.A., Gryvtsova L.Yu., Galtseva I.V.

**Interlaboratory consensus on the immunophenotypic  
diagnosis of chronic lymphocytic leukemia:  
Recommendations for the preparation of cytometric  
study reports and the selection of panels of monoclonal  
antibodies**

Galstyan G.M., Klebanova E.E., Mamleeva S.Yu.  
**How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura**

# ОПРЕДЕЛЕНИЕ МУТАЦИЙ *FLT3* И МОНИТОРИНГ МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ *FLT3*-ПОЗИТИВНОМ ОСТРОМ МИЕЛОИДНОМ ЛЕЙКОЗЕ

Сидорова Ю.В.<sup>1\*</sup>, Северина Н.А.<sup>1</sup>, Бидерман Б.В.<sup>1</sup>, Рисинская Н.В.<sup>1</sup>, Февралева И.С.<sup>1</sup>, Костромина М.А.<sup>2</sup>, Стародуб С.М.<sup>3</sup>, Кашлакова А.И.<sup>1</sup>, Лукьянова И.А.<sup>1</sup>, Судариков А.Б.<sup>1</sup>, Паровичникова Е.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Факультет фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», 119991, г. Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119048, г. Москва, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

**Введение.** Определение мутаций в гене *FMS*-подобной тирозинкиназы 3 (*FLT3*) играет важную роль в диагностике, определении прогноза и тактики терапии острого миелоидного лейкоза (ОМЛ).

**Цель:** сравнить основные методы, применяемые при диагностике мутаций *FLT3* у больных ОМЛ.

**Материалы и методы.** Молекулярно-генетическую диагностику мутаций *FLT3* проводили методами полимеразной цепной реакции (ПЦР) с фрагментным анализом (ПЦР-ФА), ПЦР-ФА с двойной меткой, методом тандемной дупликации (ТД-ПЦР), высокопроизводительного секвенирования (ВПС), аллель-специфичной ПЦР (АС-ПЦР) у больных ОМЛ, у которых устанавливали диагноз ОМЛ или которые наблюдались в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2017 г. по 01.06.2024.

**Результаты.** С помощью метода ПЦР-ФА были получены надежные результаты выявления внутренних тандемных дупликаций гена *FLT3* (*FLT3*-ITD). Метод ПЦР-ФА с двойной меткой обладает большей чувствительностью и специфичностью, что позволяет выявить *FLT3*-ITD у большего числа больных. ТД-ПЦР применим для определения минимальной остаточной болезни (МОБ) у части больных. ВПС не только позволяет получить информацию о месте вставки ITD и ее нуклеотидном составе, но также расширяет представления о точечных мутациях в первом и втором тирозинкиназных (TKD1 и TKD2) доменах, которые могут служить причиной резистентности к ингибиторам тирозинкиназ.

**Заключение.** Применение нескольких методов для исследования мутаций *FLT3* позволяет лучше идентифицировать минорные клоны *FLT3*-ITD, определять МОБ и точечные соматические мутации в TKD1 и TKD2 доменах. Даны рекомендации по молекулярно-генетической диагностике мутаций *FLT3* при ОМЛ.

**Ключевые слова:** острый миелоидный лейкоз, *FLT3*-ITD, *FLT3*-TKD, фрагментный анализ, ПЦР, высокопроизводительное секвенирование

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

**Финансирование:** исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Сидорова Ю.В., Северина Н.А., Бидерман Б.В., Рисинская Н.В., Февралева И.С., Костромина М.А., Стародуб С.М., Кашлакова А.И., Лукьянова И.А., Судариков А.Б., Паровичникова Е.Н. Определение мутаций *FLT3* и мониторинг минимальной остаточной болезни при *FLT3*-позитивном остром миелоидном лейкозе. Гематология и трансфузиология. 2025; 70(1):8–26. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-1-8-26>

# DETERMINATION OF *FLT3* MUTATIONS AND MINIMAL RESIDUAL DISEASE MONITORING IN *FLT3*-POSITIVE ACUTE MYELOID LEUKEMIA

Sidorova Y.V.<sup>1\*</sup>, Severina N.A.<sup>1</sup>, Biderman B.V.<sup>1</sup>, Risinskaya N.V.<sup>1</sup>, Fevraleva I.S.<sup>1</sup>, Kostromina M. A.<sup>2</sup>, Starodub S.M.<sup>3</sup>, Kashlakova A.I.<sup>1</sup>, Lukyanova I.A.<sup>1</sup>, Sudarikov A.B.<sup>1</sup>, Parovichnikova E.N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Faculty of Fundamental Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University, 119991, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119048, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**Introduction.** The identification of mutations in the *FLT3* gene is essential for the diagnosis, prognosis, and selection of treatment strategies for acute myeloid leukemia (AML).

**Aim:** to compare the main methods used in the diagnosis of *FLT3* mutations in patients with AML.

**Materials and methods.** Identification of *FLT3* gene mutations was carried out using polymerase chain reaction (PCR) with fragment analysis (PCR-FA), double-label PCR-FA, tandem duplication method (TD-PCR), next-generation sequencing (NGS), and allele-specific PCR (AS-PCR) in patients who were diagnosed or observed with AML at the National Medical Research Center for Hematology from 2017 to 01.06.2024.

**Results.** The PCR-FA method showed reliable results in the testing of internal tandem duplications of *FLT3* gene (*FLT3*-ITD). The double-label PCR-FA method had greater sensitivity and specificity that allowed detection of *FLT3*-ITD in a larger number of patients. TD-PCR was useful for determining minimal residual disease (MRD) in some patients. NGS provided information about the site of ITD insertion and its nucleotide composition, but also expanded our understanding of point mutations in the first and second tyrosine kinase (TKD1 and TKD2) domains, which may cause resistance to tyrosine kinase inhibitors.

**Conclusion.** The use of several methods to analyze *FLT3* mutations makes it possible to make a more accurate identification of minor *FLT3*-ITD clones, as well as the detection of MRD and somatic point mutations within the TKD1 and TKD2 domains. Recommendations are given on the molecular genetic diagnosis of *FLT3* mutations in AML

**Keywords:** acute myeloid leukemia, PCR, *FLT3*-ITD, *FLT3*-TKD, fragment analysis, next-generation sequencing

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**Funding:** the study was performed without external funding.

**For citation:** Sidorova Y.V., Severina N.A., Biderman B.V., Risinskaya N.V., Fevraleva I.S., Kostromina M.A., Starodub S.M., Kashlakova A.I., Lukyanova I.A., Sudarikov A.B., Parovichnikova E.N. Determination of *FLT3* mutations and minimal residual disease monitoring in *FLT3*-positive acute myeloid leukemia. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2025; 70(1):8–26 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-1-8-26>

## Введение

FMS-подобная тирозинкиназа — трансмембранный рецептор семейства тирозинкиназ 3, который играет ключевую роль в раннем развитии миелоидных и лимфоидных предшественников в костном мозге [1–3]. Активирующие мутации *FLT3* обеспечивают пролиферацию, выживание опухолевого клона [4]. Они встречаются примерно у 25–35 % взрослых

больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), ассоциированы с нормальным кариотипом, и частота их обнаружения снижается после 60 лет [5–7]. Большинство мутаций представляет собой внутренние тандемные дупликации (*FLT3*-ITD) в 14–15 экзоне, две трети которых приходится на околосмембранный домен (JMD), и около трети мутаций приходится

на первый тирозинкиназный домен (TKD 1) (рис. 1) [8]. Мутации *FLT3*-ITD являются фактором плохого прогноза и значимо ассоциированы с лейкоцитозом в дебюте ОМЛ, высоким риском рецидива и ухудшением бессобытийной и общей выживаемости [6–10]. Правильная диагностика мутаций *FLT3*-ITD на любом этапе позволяет не только стратифицировать больных на группы риска, но и назначить таргетные препараты — ингибиторы тирозинкиназ, такие как мидостаурин, гилтеритиниб, сорафениб [11–16]. Локализация места вставки варьирует от большого к больному, а длина вставки может быть от 3 пар нуклеотидов (п. н.) до более 300 п. н., что затрудняет молекулярно-генетическую диагностику.

Другая разновидность мутаций *FLT3*-TKD — это точечные мутации в тирозинкиназных доменах, основное количество которых приходится на 835–836-й кодоны 20-го экзона (домен TKD2) [17, 18]. Аминокислотные замены в этих кодонах выявляют у 5–7% больных ОМЛ, общее количество выявляемых точечных соматических мутаций в TKD доменах при ОМЛ составляет 10% и более [17, 18]. Мутации *FLT3*-TKD не влияют на прогноз, однако в последние годы вызывают большой интерес, т. к. могут обуславливать резистентность к ингибиторам тирозинкиназ [15, 17–19].

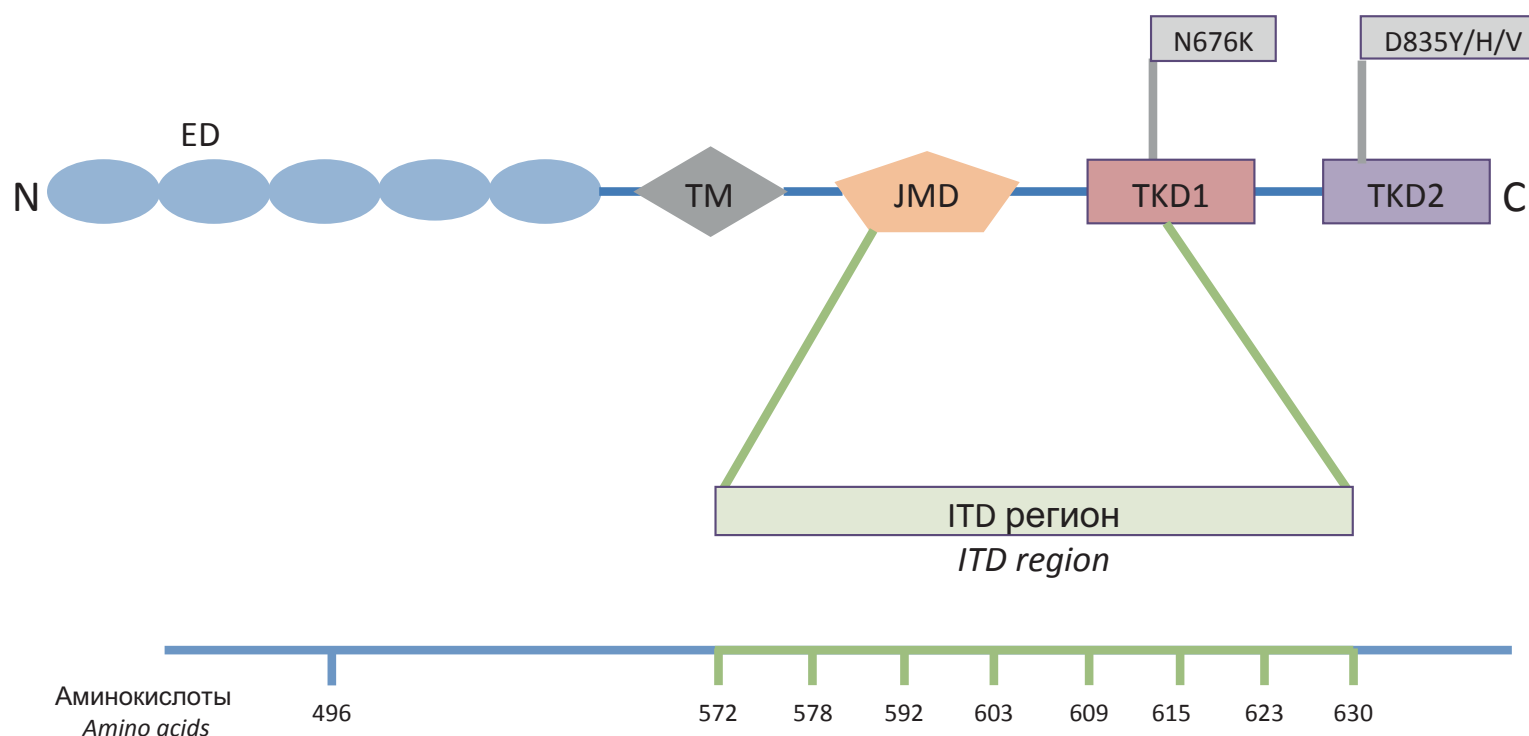
Цель настоящей работы — сравнить основные методы, применяемые при диагностике мутаций *FLT3* у больных ОМЛ.

## Материалы и методы

**Больные.** Молекулярно-генетическое исследование мутации *FLT3*-ITD методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим фрагментным анализом (ПЦР-ФА) проведено у 1863 больных ОМЛ, которым проводили диагностику ОМЛ или которые наблюдались в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2017 г. по 01.06.2024 по поводу ОМЛ. Возраст больных был от 19 до 87 лет, медиана — 44 года. Группу риска больных определяли по классификации ELN 2017 [20]. ПЦР-ФА с двойной меткой была применена у 76 больных. Методом ПЦР с tandemной дупликацией (ТД-ПЦР) мутации исследовали у 105 больных, а методом высокопроизводительного секвенирования (ВПС) — у 146 больных, мутации *FLT3*-TKD методом аллель-специфичной ПЦР (АС-ПЦР) были исследованы у 1481 больных, методом ВПС — у 86 больных.

**Соблюдение прав больных и правил биоэтики.** Протокол исследования соответствовал этическим принципам и одобрен на заседании локального этического комитета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России. Протокол № 153 от 25.02.2021.

**Выделение нуклеиновых кислот.** Геномную ДНК из клеток костного мозга выделяли по методике, описанной ранее [21]. Концентрацию определяли при помощи флуориметра Qubit (Thermo Fisher Scientific, США).



**Рисунок 1.** Схематичное изображение FMS-подобной тирозинкиназы 3: ED — внеклеточные домены; TM — трансмембранный домен; JMD — околомембранный домен; TKD — тирозинкиназный домен. Отмечены ITD регион, в котором происходят вставки *FLT3*-ITD, и наиболее клинически важные аминокислотные замены N676K и D835Y/H/V в TKD1 и TKD2 регионах соответственно

**Figure 1.** Schematic illustration of FMS-like tyrosine kinase 3: ED — extracellular domains; TM — transmembrane domain; JMD — juxtamembrane domain; TKD — tyrosine kinase domain. The diagram marks the ITD region, in which *FLT3*-ITD insertions occur and the most clinically important amino acid substitutions are N676K and D835Y/H/V in the TKD1 and TKD2 regions, respectively



*ПЦР-ФА и ПЦР-ФА с двойной меткой.* Для определения *FLT3*-ITD методом ПЦР-ФА были использованы последовательности праймеров, опубликованные ранее: *FLT3ITD\_F* 5'FAM-AGCAATTTAGGTATGAAAGCCAGC-3', *FLT3ITD\_R* 5'-gtttcttCATCTTTGTTGCTGTCCTTCCAC-3' (длина продукта 370 п.н.) [22]. Чтобы избежать аденилирования (присоединения лишнего аденина) при работе Taq полимеразы и возникновения эффекта «двойных» пиков при капиллярном электрофорезе, на 5' конце обратных праймеров была помещена нуклеотидная последовательность gtttctt в соответствии с рекомендациями [23]. Для определения *FLT3*-ITD методом ПЦР-ФА с двойной меткой были использованы праймеры: *FLT3ITD\_F* 5'FAM-AGCAATTTAGGTATGAAAGCCAGC-3', *FLT3ITD\_IP* 5'R6G-CAGAAACATTTGGCACATTCCA-3' (длина продукта 164 п.н.). Условия амплификации и капиллярного электрофореза были одинаковы для ПЦР-ФА и ПЦР-ФА с двойной меткой. Для ПЦР использовали реактивы ЗАО «Синтол» (Россия). 20 мкл реакционной смеси содержали: 100–200 нг ДНК, 5 пмоль прямого и обратного праймеров, dNTP (0,2 мМ), 10 × ПЦР-буфер, MgCl<sub>2</sub> (1,5 мМ), SynTaq ДНК-полимеразу (1 ед.). Для увеличения специфичности определения анализ выполняли в двух повторах. ПЦР 95° 7 мин, затем 30 циклов 95° 45 сек, 60° 45 сек, 72° 60 сек, затем окончательная элонгация 72° 5 мин. ПЦР проводили на амплификаторе «T100» (Bio-Rad Laboratories, США).

Для капиллярного электрофореза и фрагментного анализа ПЦР-продуктов использовали автоматический анализатор нуклеиновых кислот «Нанофор-05»

(Институт аналитического приборостроения РАН, Россия). Для этого 2 мкл разведенного в 50 раз ПЦР-продукта смешивали с 10 мкл Hi-Di формамида (Applied Biosystems, США) и 0,2 мкл маркера молекулярного веса СД 450 (ЗАО «Синтол», Россия). После денатурации при 95 °С в течение 3 мин и последующего охлаждения до 4 °С 10 мкл смеси наносили в лунку 96-луночной плашки и проводили капиллярный электрофорез высокого разрешения на полимере ПДМА-6 (ЗАО «Синтол», Россия). Время электрофореза составляло 2500 сек.

Флуоресценцию, площадь пиков и распределение амплификатов по длине оценивали при помощи компьютерной программы «GeneMapper v. 4.0» (Applied Biosystems, США). Для количественной оценки при ПЦР-ФА определяли аллельное отношение (АО) как отношение площади мутантного пика (Smt) или суммы площадей всех мутантных пиков к площади пика дикого аллеля (Swt) по формуле  $AO = \frac{\sum Smt}{(Swt + \sum Smt)}$ , где  $\sum Smt = Smt1 + Smt2 + \dots + Smti$ , где  $i$  — количество мутантных пиков. Для оценки индивидуального вклада каждого мутантного пика в общее аллельное отношение для каждого из них вычислялась аллельная нагрузка (АН) в процентах  $АН = (Smt / (Smt + Swt)) \times 100\%$ . АО и АН — разные величины; так, при равенстве площадей дикого и мутантного пиков АО = 1, АН = 50 %. Клиническое значение при определении группы риска, по рекомендациям ELN 2017 [20], имеет только АО.

*Метод tandemной дупликации (ТД-ПЦР).* Для ТД-ПЦР использовали принцип tandemной дупликации, описанный ранее, с модифицированными праймерами [24, 25]. Метод ТД-ПЦР позволяет определить

**Таблица 1.** Праймеры для метода TD-PCR  
**Table 1.** Primers for the TD-PCR method

Номер пробирки Tube number	Название праймера Primers name	Прямые и обратные праймеры Forward and reverse primers	Длина праймера (пн) Length of primer (bp)
1	TD1F TD1R	5'-GTCAAATGGGTGTTTCCAAGA-3' 5' FAM-ACTTGGAACTCTCCCATTTGAG-3'	21
2	TD2F TD2R	5'-AGACAAATGGGAGTTTCCAAGAGA-3' 5' FAM-AGACTTGGAAGCTCCCATTTGAGA-3'	24
3	TD3F TD3R	5'-GTGAGAATATGAATATGATCTCAA-3' 5' FAM-AAGAGATCATATTCATATTCTCTG -3'	24
4	TD4F TD4R	5'-ATGATCTACGTTGATATCAGAGAA-3' 5' FAM-AAGTCTGAAATCAACGTAGAAGTA-3'	24
5	TD5F TD5R	5'-GTGATAATGAGTACTTCTACGTTG-3' 5' FAM-GTACGTAGAAGTACTCATTATCTG-3'	24
6	TD6F TD6R	5'-ACTCCGGCTCCTCTGATAATGAG-3' 5' HEX-GAGATTATCTGTGGAGCCGGTCA-3'	23
7	TD7F TD7R	5'-CTTCGGCTCCTCAGATAATG-3' 5' FAM-GTTTATCAGAGGAGCCGGTC-3'	20
8	TD8F TD8R	5'-TACAGGAGACCGGCTCCTCA-3' 5' HEX-TGAGGAGCCGGTCACCTGTA-3'	20

минимальную остаточную болезнь (МОБ) при вставках длиной более 50 п. н. Для анализа в дебюте ОМЛ осуществляли постановку 8-ми отдельных реакций. Последовательности праймеров указаны в таблице 1. Далее определяли наличие специфического продукта по длине. Расчетную длину продукта определяли как сумму длин вставки и праймера. Определение МОБ проводили в трех повторах только с теми праймерами, с которыми амплификация проходила максимально эффективно при первичном исследовании.

Смесь для ПЦР 20 мкл содержала: 50 нг ДНК для первичного анализа или 500 нг ДНК для определения МОБ, 5 пмоль прямого и обратного праймеров, 2 × ПЦР-буфер «DirectGO» (Bioptic, Тайвань). Условия ПЦР: 95° 7 мин, затем 30 циклов для первичного анализа или 35 циклов для определения МОБ: 95° 30 сек, 60° 30 сек, 72° 30 сек, затем окончательная элонгация 72° 5 мин. ПЦР проводили на амплификаторе T100 (Bio-Rad Laboratories, США). Для капиллярного электрофореза и фрагментного анализа ПЦР-продуктов использовали автоматический анализатор нуклеиновых кислот «Нанофор-05» (Институт аналитического приборостроения РАН, Россия), методика капиллярного электрофореза при первичном анализе не отличалась от описанной выше для ПЦР-ФА. Для определения МОБ 2 мкл ПЦР-продукта разводили в 20 раз.

**АС-ПЦР в реальном времени для определения мутаций D835 FLT3-TKD.** Для исследования точечных соматических мутаций D835Y/H FLT3-TKD использовали метод АС-ПЦР в реальном времени с пробой TaqMan. Ставили две параллельные ПЦР-реакции, различающиеся парой аллель-специфических праймеров, участвующих в реакциях. Аллель-специфические праймеры для выявления нормального и мутантного аллелей имели одинаковую нуклеотидную последовательность, кроме нуклеотида на 3'-конце. У праймера для выявления нормального аллеля 3'-конец соответствовал немутантному нуклеотиду, а для выявления мутантного аллеля на 3'-конце был нуклеотид, соответствующий мутации. Обратный праймер и TaqMan-проба в обеих ПЦР были одинаковы. Последовательность

праймеров для АС-ПЦР: D835 Normal sense 5'-CATA GTTGGGAATCACTCATGATAGC-3'; D835Y/H Mutant sense 5'-CATAGTTGGAATCACTCATGATAGR-3' (R = А или G); D835 common antisense 5'-TCCATCACCGGTACCTCCTA-3'; D835 Probe 5'-FAM-ATATCTTCCACCACTTTCCCGTGGGTGA-RTQ1-3' 200 нг ДНК в объеме 5 мкл вносили в 20 мкл реакционной смеси (ЗАО «Синтол», Москва), содержащей по 10 пмоль прямого без мутации и обратного праймеров, 5 пмоль флуоресцентной пробы и 0.1 ед ТАQ-полимеразы. ПЦР проводили в дублях в амплификаторе Real-Time CFX 96 Touch (Bio-Rad, США). Условия ПЦР: 95° 5 мин, затем 45 циклов 95° 30 сек, 63° 20 сек, 72° 20 сек. АС-ПЦР осуществляли в двух повторах для каждого прямого праймера. В качестве отрицательных контролей использовали смесь ДНК здоровых доноров. В качестве положительных контролей — образцы с подтвержденными секвенированием по Сэнгеру мутациями.

**Высокопроизводительное секвенирование (ВПС).** ВПС проводили у больных с доказанной методом ПЦР-ФА мутацией FLT3 для уточнения места, размера вставки, ее нуклеотидной последовательности и определения точечных соматических мутаций в TKD доменах. Для ВПС проводили две реакции ПЦР с праймерами, указанными в таблице 2.

Смесь для ПЦР 20 мкл содержала: 100–200 нг ДНК, 5 пмоль прямого и обратного праймеров, 2 × ПЦР-буфер «DirectGO» («Bioptic», Тайвань). Условия ПЦР: 95° 7 мин, затем 30 циклов 95° 45 сек, 60° 45 сек, 72° 60 сек, затем окончательная элонгация 72° 5 мин. ПЦР проводили на амплификаторе T100 («Bio-Rad Laboratories», США). Полученные амплификаты использовали для приготовления библиотеки секвенирования с помощью наборов «Nextera XT DNA Library Prep» и «Nextera XT Index Kit v2» («Illumina», США) согласно инструкции производителя. Секвенирование проводили на генетическом анализаторе «MiSeq» («Illumina», США) с использованием набора «MiSeq Reagent Micro Kit v2 300-cycles» («Illumina», США). Фильтрация данных, удаление служебных после-

**Таблица 2.** Последовательности праймеров и длина продуктов для ВПС

**Table 2.** Primer sequences and product lengths for NGS

Номер пробирки Tube number	Название праймера Primers name	Прямые и обратные праймеры Forward and reverse primers	Длина продукта (пн) Length of product (bp)
1	FLT3ITD_F	5'-AGCAATTTAGGTATGAAAGCCAGC-3'	370
	FLT3ITD_R	5'-CATCTTTGTTGCTGTCCTTCCAC-3'	
2	TKD16F	5'-GCAGATTGACTCTGAGCTGAGA-3'	339
	TKD16R	5'- GTTTGAGAGTTCACACTGTGAC -3'	
	TKD17F	5'- GCCCTCCTAAGAGTATGTTG -3'	350
	TKD17R	5'- GACTTCACGGTGCCTTTAGA -3'	
	TKD20F	5'-TCCATCACCGGTACCTCCTA-3'	300
	TKD20R	5'-GTGCAGTTGTTTACCATGATAACG-3'	

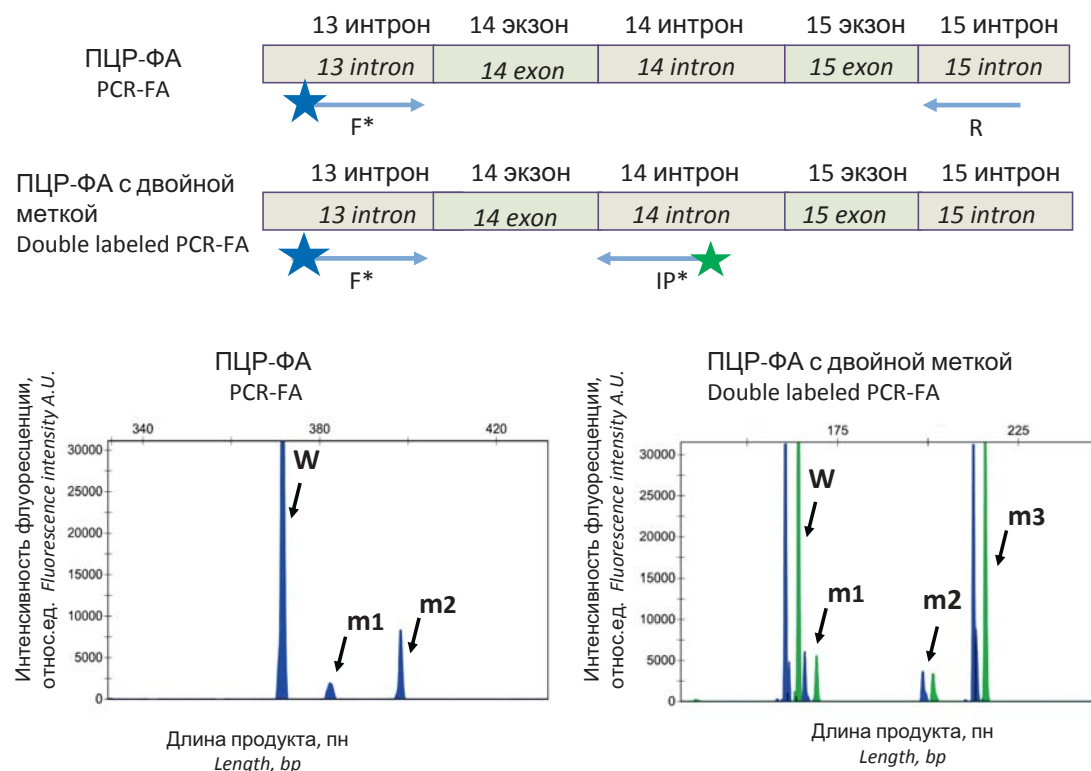
довательностей, картирование прочтений, поиск и аннотирование вариантов осуществляли при помощи утилит Trimmomatic [26], BWA [27], SAMtools [28], Vardict [29] и Annovar [30]. Информация о патогенности и клинической значимости мутаций была получена из открытых баз данных COSMIC, OncoKB, ClinVar, Franklin. Технически минимальная АН для аннотирования мутации составляла 0,5 %, однако нуклеотидные замены с АН менее 1 % не анализировались из-за большой доли неспецифических изменений, а все нуклеотидные замены с АН 1–2 % перепроверяли повторным проведением ВПС.

## Результаты

ПЦР с последующим фрагментным анализом (ПЦР-ФА) является «золотым стандартом» исследования *FLT3*-ITD. Принцип метода основан на амплификации области, в которой происходит абсолютное большинство внутренних тандемных дупликаций (14–15 экзон). При отсутствии вставок в этой области на электрофореграмме определяется один пик дикого типа длиной 370 п.н., а любые дополнительные пики большей длины расцениваются как наличие мутации *FLT3*-ITD (рис. 2). Для повышения специфичности анализ проводят в дублях. Метод позволяет в короткие сроки получить результат с чувствительностью

1–5 % и дать расчетные характеристики выявленным нарушениям: оценить длину вставки/делеции по количеству пар нуклеотидов и вычислить аллельное отношение. Было исследовано 1863 образца от больных с *de novo* ОМЛ, среди которых положительный результат определения *FLT3*-ITD был получен у 292 больных. Множественные мутации *FLT3*-ITD (более одного мутантного пика) выявлены у 124 (42,5 %) из 292 больных, при этом среди этих мутантных клонов минорные клоны (АН < 5 %) выявлены у 33 % больных с множественными мутациями. Единственная вставка *FLT3*-ITD выявлена у 168 (57,5 %) из 292 больных, частота выявления минорных клонов в этой группе составила 22 % (37 из 168). Длина вставок варьировала от 3 до 314 п.н. У 47 больных наблюдали *FLT3*-ITD с АО более 1, что соответствует потере гетерозиготности, состоянию, при котором в опухолевых клетках гомологичный участок хромосомы, содержащий «дикий» аллель, утерян за счет моносомии, делеции, однородительской дисомии и т.д.

Полимеразная цепная реакция с двойной меткой с последующим фрагментным анализом (ПЦР-ФА с двойной меткой). В ПЦР-ФА с двойной меткой оба праймера, прямой и обратный, мечены разными флуорофорами FAM и R6G, поэтому каждая из 2 цепочек синтезированных продуктов амплификации ДНК также мечена



**Рисунок 2.** На схеме метода ПЦР-ФА показано расположение прямого (F\*), меченого флуорофором FAM, и обратного (R) праймеров. На схеме ПЦР-ФА с двойной меткой показано расположение прямого (F\*) и обратного (IP\*) праймеров, меченых FAM (синий) и R6G (зеленый) флуорофорами соответственно. На электрофореграммах видны пики флуоресцентного сигнала ампликонов дикого (w) и мутантных (m) аллелей большей длины. Флуоресцентный сигнал продуктов ПЦР-ФА дает только синие пики (FAM), а при ПЦР-ФА с двойной меткой каждый продукт дает два пика (FAM и R6G), т.е. синий и зеленый сигнал, с разницей в  $4 \pm 1$  нуклеотида

**Figure 2.** The diagram of the PCR-FA method shows the location of the forward (F\*), labeled with the FAM fluorophore, and reverse (R) primers. The double-label PCR-FA diagram shows the location of the forward (F\*) and reverse (IP\*) primers labeled with FAM (blue) and R6G (green) fluorophores, respectively. The electropherograms below show peaks of the fluorescent signal of the amplicons of the wild (w) and mutant (m) alleles of greater length. The fluorescent signal of PCR-FA products gives only blue peaks (FAM), and with double-labeled PCR-FA, each product gives two peaks (FAM and R6G), i.e. blue and green signals, with a difference of  $4 \pm 1$  nucleotides

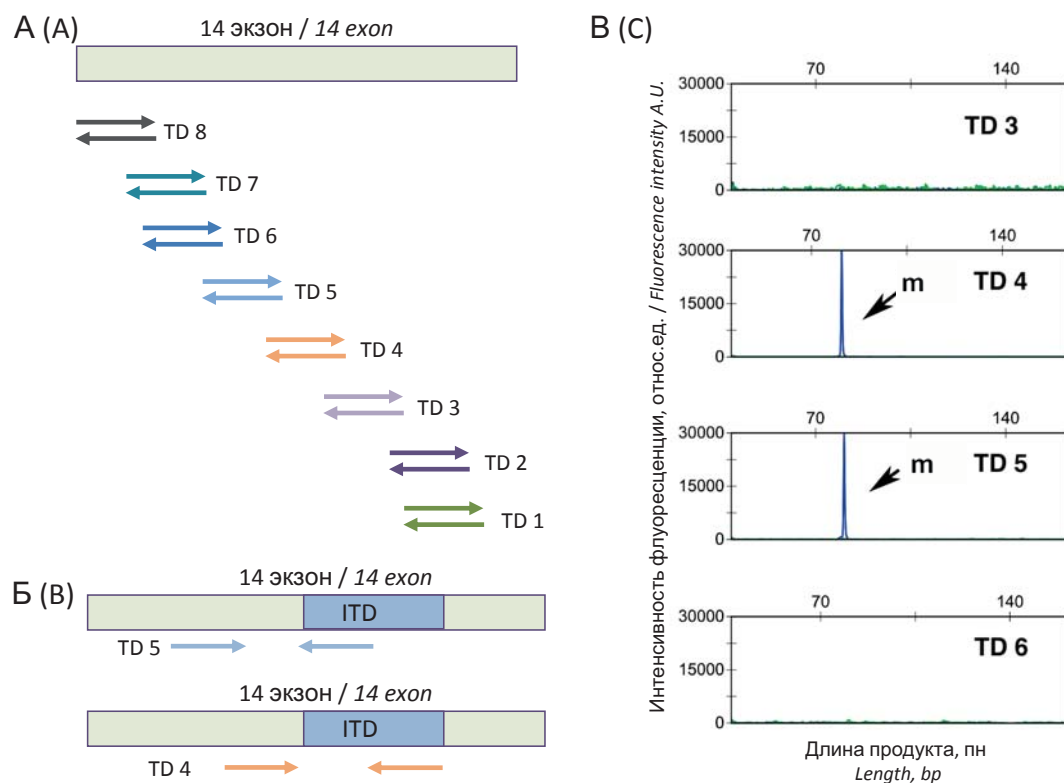
разным красителем. FAM и R6G имеют различную массу, заряд и электрофоретическую подвижность, что дает разницу в длине продукта при капиллярном электрофорезе. На электрофореграмме видны два пика, синий (FAM) и зеленый (R6G), с разницей 4 п.н.  $\pm 1$ , что увеличивает специфичность определения *FLT3*-ITD (рис. 2). При исследовании образцов 39 больных с выявленной методом ПЦР-ФА мутацией *FLT3*-ITD с помощью этого метода обнаружили большее количество вставок у 22 (56%) из 39 больных. Также были проанализированы 27 образцов костного мозга больных, относящихся к благоприятной группе риска по ELN 2017 [31] (мутация *NPM1* без *FLT3*-ITD), и 10, относящихся к промежуточной группе риска по ELN 2017 [31] (без мутации *NPM1* и без *FLT3*-ITD). ПЦР-ФА с двойной меткой позволил обнаружить мутацию дополнительно у 6 (16%) из 37 больных.

**ПЦР методом тандемной дупликации (ТД-ПЦР).** В основе метода — система из 8 пар праймеров/реакций, которые перекрывают возможную зону дупликации (рис. 3 А). В каждой паре прямой и обратный праймер комплементарны друг другу, и в случае отсутствия вставки *FLT3*-ITD ПЦР амплификация не происходит. Если есть дупликация *FLT3*, то один из праймеров «садится» на дублированный участок, что приводит к появлению ампликона, равного сумме длин вставки, и праймера (рис. 3 Б, В). При помощи капиллярного электрофореза и фрагментного анализа можно выя-

вить ампликон нужной длины. ТД-ПЦР применим только для больных, у которых длина вставки превышает 50 п.н. Это — 53% всех больных с мутациями *FLT3*-ITD. При вставках меньшей длины недостаточно места для посадки праймера, кроме того, амплификаты малой длины невозможно определить при капиллярном электрофорезе, так как они попадают в область димеров праймеров. Поскольку при таком виде анализа в реакцию амплификации вступает только опухолевая ДНК, содержащая вставку ITD, достигается высокая чувствительность метода, что позволяет определять МОБ у больных с мутацией *FLT3*-ITD. В отдельных экспериментах по 100/1000/10 000-кратным разведениям было показано, что чувствительность определения варьирует от больного к больному, зависит от длины вставки и эффективности праймеров и составляет  $10^{-3}$ – $10^{-5}$ .

Всего исследовано 105 первичных образцов от больных ОМЛ с *FLT3*-ITD мутацией, наличие которой было доказано методом фрагментного анализа стандартными протоколами. МОБ определяли методом ТД-ПЦР у 65 больных. Пример определения МОБ представлен на рисунке 4.

Сравнение методов определения *FLT3*-ITD (ПЦР-ФА, ПЦР-ФА с двойной меткой, ТД-ПЦР, ВПС). Результаты определения аналитической чувствительности, т.е. предела обнаружения мутантного аллеля, методами ПЦР-ФА, ПЦР-ФА с двойной мет-



**Рисунок 3.** Метод ТД-ПЦР. Схематичное изображение мест посадки праймеров внутри 14 экзона (А). Пример посадки праймеров TD4 и TD5 у больного (Б) и соответствующая электрофореграмма (В), на которой стрелкой указан мутантный пик (m). Длина m соответствует длине ITD плюс длина праймера

**Figure 3.** TD-PCR method. Schematic representation of primer landing sites within exon 14 (A). An example TD 4 and TD5 primers binding in a patient (B) and the corresponding electropherogram, in which the arrow indicates the mutant peak (m) (C). The length of m corresponds to the length of the ITD plus the length of the primer

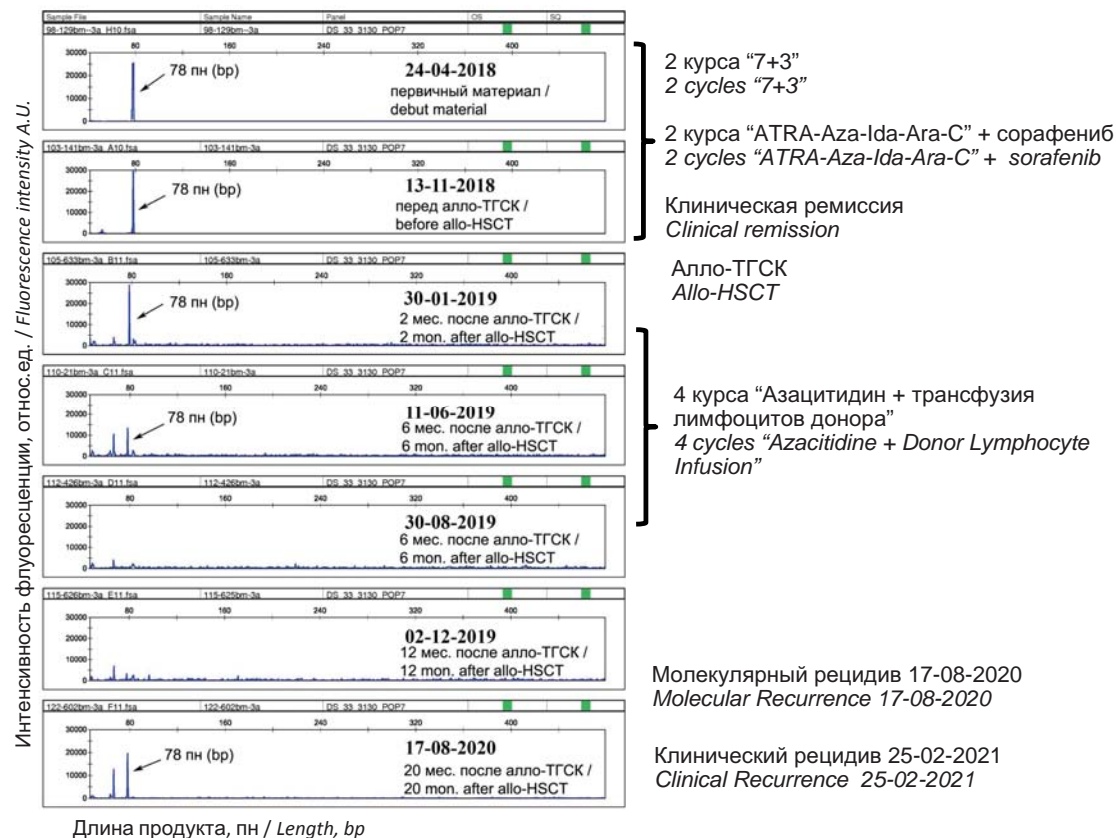


кой, ТД-ПЦР, представлены на рисунке 5. При серийном двукратном разведении ДНК больного со вставкой длиной 57 п.н. (АН 5%, концентрация ДНК = 230 нг/мкл) в ДНК здорового донора (концентрация ДНК = 230 нг/мкл) в случае ПЦР-ФА с двойной меткой мутантный пик определялся при процентном содержании опухолевой ДНК 0,16%; помимо этого, были обнаружены дополнительные субклоны. Для ПЦР-ФА это значение составило 0,31%. Таким образом, ПЦР-ФА с двойной меткой обладает большей чувствительностью по сравнению со стандартным ПЦР-ФА, что можно объяснить меньшей длиной продукта и большей специфичностью при определении ИТД.

Определение чувствительности в этой работе носит сравнительный характер. Чем длиннее определяемая вставка, тем ниже будет чувствительность определения у обеих методик. ТД-ПЦР показал наибольшую чувствительность, в этих серийных разведениях не был достигнут предел чувствительности. Чувствительность ВПС не определяли, однако наименьший размер АН составил 1%. Метод ВПС нельзя использовать для первичной диагностики, т.к. результат по выявлению *FLT3*-ИТД непредсказуем. При множественных вставках (более одной) методом ВПС было обнаружено меньшее количество вставок у 60 (41%) из 146 больных, не обнаружены вставки у 7

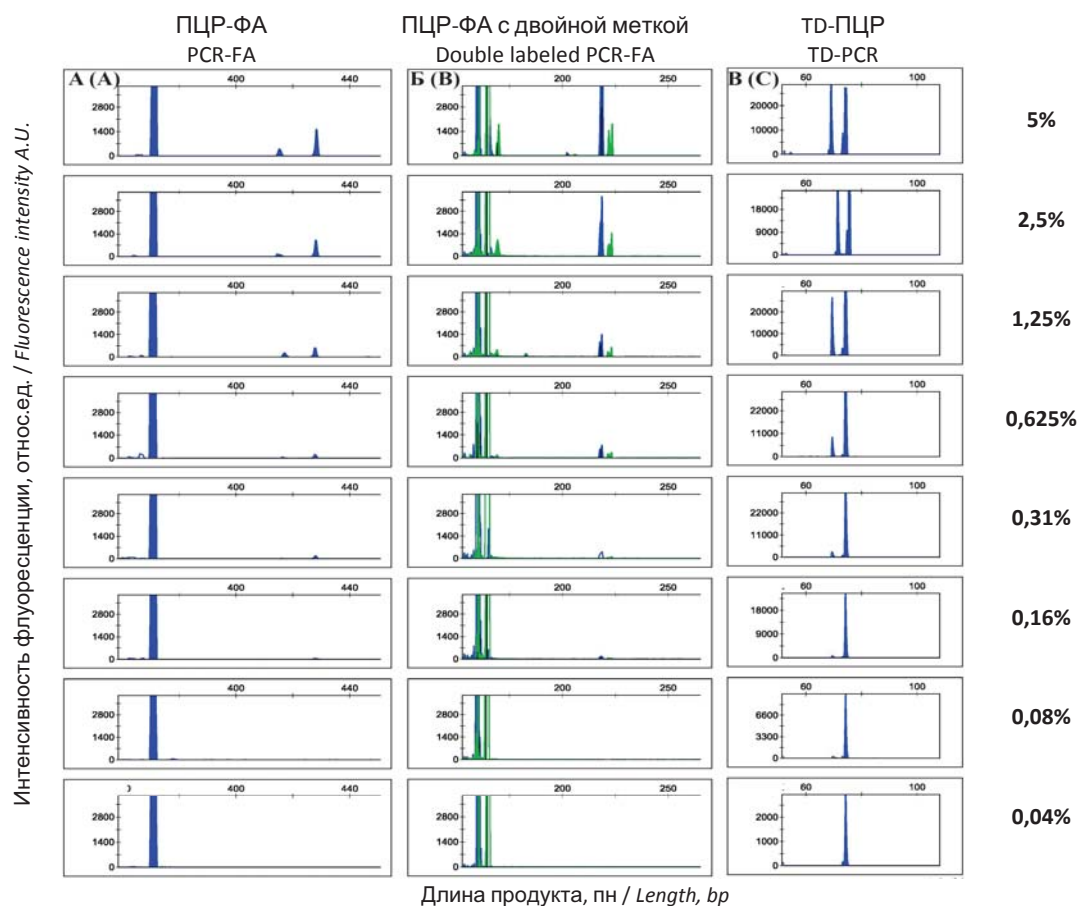
(5%) из 146 больных. При этом значение ВПС сложно переоценить, т.к. только этот метод позволяет точно выявить длину, последовательность и место вставки. Методы ФА в большинстве случаев не определяли точную длину вставок, в 90% случаев различия с ВПС по длине вставок попадали в диапазон  $\pm 3$  нуклеотида, при этом наибольшие различия наблюдались у больных с длинными (более 80 нуклеотидов) и короткими (менее 20 нуклеотидов) вставками.

*Сравнение методов определения FLT3-TKD (аллель-специфичной ПЦР и ВПС).* Поскольку наибольшее количество точечных соматических мутаций в области TKD располагаются в кодоне D835, был разработан метод АС-ПЦР, который позволяет выявить наиболее частые аминокислотные замены D835Y и D835H. Из 1481 больных, проанализированных методом АС-ПЦР, мутации TKD были выявлены только у 58 больных. Для расширения спектра мутаций и исследуемой области (TKD1 + TKD2) был применен метод ВПС у 82 неселектированных больных ОМЛ. Методом ВПС у 16 (19,5%) из 82 больных были выявлены мутации *FLT3*-TKD, тогда как методом АС-ПЦР только у 5 из 82 (6,1%) (табл. 3). У 6 (37,5%) из 16 больных методом ВПС были выявлены множественные мутации *FLT3*-TKD. Обращает на себя внимание наличие клонов/субклонов с малой аллельной нагрузкой (<5%) у 9 (56%) из 16 больных.



**Рисунок 4.** Пример определения МОБ методом ТД-ПЦР у больной О., 22 года, с диагнозом ОМЛ. На электрофореграммах стрелкой указан пик мутантного аллеля длиной 78 п.н. Справа представлены этапы лечения и основные события

**Figure 4.** Example of MRD determination using TD-PCR in patient O., 22 years old, diagnosed with AML. In the electropherograms, the arrow indicates the peak of the mutant allele, 78 bp long. The stages of treatment and main events are shown on the right



**Рисунок 5.** Результаты измерения аналитической чувствительности методами ПЦР-ФА (А), ПЦР-ФА с двойной меткой (Б), ТД-ПЦР (В). Представлены серийные двукратные разведения ДНК больного с ITD длиной 57 п. н. в ДНК здорового донора

**Figure 5.** Results of analytical sensitivity measuring using PCR-FA (A), double labeled PCR-FA (B), and TD-PCR (C). Serial 2-fold dilutions of patient DNA with a 57 bp ITD in the DNA of a healthy donor are shown

Интерес представляют больные, у которых *FLT3*-ITD и *FLT3*-TKD мутации были выявлены одновременно, т. к. мутации в TKD домене могут стать причиной резистентности к ингибиторам тирозинкиназ. В обследованной когорте было 8 (9,3%) из 86 больных с одновременным выявлением мутаций *FLT3*-ITD и *FLT3*-TKD, при этом общая выявляемость мутаций *FLT3*-ITD составила 35 (40,7%) из 86. Таким образом, почти четверть больных с мутацией *FLT3*-ITD могут иметь точечные соматические мутации в доменах TKD1/TKD2.

## Обсуждение

В соответствии с отечественными и зарубежными клиническими рекомендациями всем больным с *de novo* ОМЛ или при рецидиве ОМЛ необходимо провести исследование на *FLT3*-ITD и *FLT3*-TKD в кратчайшие сроки для определения прогноза и тактики терапии, решения вопроса о назначении ингибиторов тирозинкиназ [31–34]. Независимо от возраста, величины АО, типа мутации (*FLT3*-ITD или *FLT3*-TKD), первичного или рецидивного/резистентного статуса, наличия или отсутствия мутации *NPM1* назначение ингибиторов тирозинкиназ как в качестве монотерапии, так и в сочетании с химиотерапией, гипометилирующей

или таргетной терапией улучшает прогноз больного [11, 35–37].

Доказанные преимущества ингибиторов тирозинкиназ стали ключевым моментом пересмотра ELN рекомендаций в 2022 г. [37]. В рекомендациях ELN 2017 [20] важную роль играла оценка АО *FLT3*-ITD при определении прогноза и группы риска [20]. В ELN 2022 г. [37] все больные с *FLT3*-ITD, независимо от АО, с отсутствием благоприятных или неблагоприятных генетических аномалий попадают в группу промежуточного риска [37]. Это не отменяет необходимости определять АО при выявлении *FLT3*-ITD, т. к. величина АО позволяет принимать решения, например, относительно проведения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в первой ремиссии [38–41].

Для увеличения чувствительности на любых этапах диагностики ОМЛ рекомендуется использовать пунктат костного мозга, а не периферическую кровь [31–34, 42]. В рекомендациях ELN 2017 г. [20] и в большинстве исследований рекомендуется использовать для тестирования мутаций *FLT3* ДНК, а не РНК, т. к. только материал ДНК позволяет правильно определить величину АО, которая будет иметь клиническое значение [20, 32, 38–43]. «Золотым стандартом» оп-

**Таблица 3.** Результаты тестирования мутаций *FLT3* и характеристика больных с выявленными точечными мутациями в домене TKD методом ВПС

**Table 3.** Results of *FLT3* mutations testing and characteristics of patients with point mutations in the TKD domain identified by NGS

№	<i>FLT3</i> -ITD ПЦР-ФА (ΔH%) PCR-FA (VAF%)	<i>FLT3</i> -TKD АС-ПЦР AS-PCR	<i>FLT3</i> -TKD ВПС (ΔH%) NGS (VAF%)	Группа прогноза по ELN 2017 [20] и данные молекулярно-генетического тестирования Prognosis group (ELN 2017 [20]) and molecular genetic testing data
1	-	-	p.D835V (1,2)	<b>Благоприятная с мутированным NPM1 и нормальным кариотипом</b> <i>Favorable with mutated NPM1 and normal karyotype</i>
2	3	+	p.D835H (4,9)	<b>Благоприятная с мутированным NPM1, <i>FLT3</i>-ITD (АО &lt; 0,5) и нормальным кариотипом</b> <i>Favorable with mutated NPM, FLT3-ITD (AR &lt; 0.5) and normal karyotype</i>
			p.A680V (1,9)	
3	44	-	p.A680V (1)	<b>Промежуточная (del 7q)</b> <i>Intermediate (del 7q)</i>
4	-	-	p.N841K (2)	<b>Неблагоприятная (t (3;5))</b> <i>Adverse (t (3;5))</i>
			p.N676K (10,4)	
5	-	+	p.K623I (31)	<b>Промежуточная без мутированного NPM1 и без <i>FLT3</i>-ITD, нормальный кариотип</b> <i>Intermediate without NPM, without FLT3-ITD, normal karyotype</i>
			p.D839G (9,8)	
			p.D835Y (3)	
6	-	+	p.D835H (2,6)	<b>Благоприятная с мутированным NPM1 и нормальным кариотипом</b> <i>Favorable with mutated NPM1 and normal karyotype</i>
7	36	+	p.D835H (32)	<b>Благоприятная с мутированным NPM1, <i>FLT3</i>-ITD (АО &lt; 0,5) и нормальным кариотипом</b> <i>Favorable with mutated NPM, FLT3-ITD (AR &lt; 0.5) and normal karyotype</i>
8	2	-	p.N676K (1,8)	<b>Нет информации</b> <i>No data</i>
			p.D835E (1,7)	
9	-	-	p.D835E (16,7)	<b>Промежуточная без мутированного NPM1 и без <i>FLT3</i>-ITD, при кариотипировании нет митозов</b> <i>Intermediate without NPM1 and without FLT3-ITD, karyotyping — no mitosis</i>
10	-	-	p.M664I (40,9)	<b>Неблагоприятная (t (6;11), del 7q)</b> <i>Adverse (t (6;11), del 7q)</i>
11	39	-	p.N676K (12,6)	<b>Промежуточная с <i>FLT3</i>-ITD и трисомия 8,10</b> <i>Intermediate with FLT3-ITD and trisomy 8,10</i>
12	-	-	p.D839A (40)	<b>Благоприятная с мутированным NPM1 и нормальным кариотипом</b> <i>Favorable with mutated NPM1 and normal karyotype</i>
13	2	-	p.D835_M837delinsAAL (3,4)	<b>Промежуточная с <i>FLT3</i>-ITD и нормальным кариотипом</b> <i>Intermediate with FLT3-ITD and normal karyotype</i>
14	-	+	p.D835E (2,4)	<b>Благоприятная с <i>RUNX1</i>-<i>RUNX1T1</i>; t (8;21)</b> <i>Favorable with RUNX1-RUNX1T1; t (8;21)</i>
			p.D835Y (1,5)	
			p.N676K (1,7)	
			p.N676T (6,4)	
			p.M664I (10,3)	
15	1,8	-	p.N676K (26,8)	<b>Благоприятная с мутированным NPM1, <i>FLT3</i>-ITD (АО &lt; 0,5) и нормальным кариотипом</b> <i>Favorable with mutated NPM1, FLT3-ITD (AR &lt; 0.5) and normal karyotype</i>
16	8	-	p.D835E (28,4)	<b>Неблагоприятная с <i>FLT3</i>-ITD, мутированным <i>RUNX1</i> и трисомией 8</b> <i>Adverse with FLT3-ITD, mutated RUNX1 and trisomy 8</i>
			p.N676K (11,7)	

**Примечания:** “-” не выявлено мутаций, “+” выявлено.

Notes: “-” mutations not identified, “+” identified.

ределения мутаций *FLT3* считается ФА методом капиллярного электрофореза (КЭ), который позволяет не только анализировать *FLT3*-ITD и определять АО, но и при применении сайт-специфических эндонуклеаз (рестриктаз) определять мутации *FLT3*-TKD в кодах 835–836 [32, 42–44]. С тех пор как К. М. Murphy и соавт. в 2003 г. предложили этот метод, он практически не претерпел изменений [44].

Также используется ФА-КЭ при исследовании *FLT3*-ITD. Из преимуществ метода можно отметить надежность, быстроту проведения исследования, относительно низкую стоимость, возможность определения размера вставки и аллельного отношения. Существуют сложности при интерпретации пиков с небольшой аллельной нагрузкой (менее 1–2%), которые могут быть сравнимы с капиллярным базовым шумом. Высокая специфичность и чувствительность исследования достигается выполнением в повторях. Альтернативой ФА-КЭ является ФА методом гель-электрофореза, однако этот метод обладает меньшей чувствительностью, не позволяет измерить АО и визуализировать вставки небольшого размера [42, 45].

М. Sakaguchi и соавт. [42] определили, что для мутаций *FLT3*-ITD порог обнаружения при проведении гель-электрофореза колеблется в диапазоне АО от 0,034 до 0,072 (что эквивалентно АН от 3,3 до 6,7%), а при проведении ФА-КЭ АО = 0,017 (эквивалентно АН = 1,7%). Вследствие перечисленных выше причин преимущество получил именно ФА-КЭ, хотя гель-электрофорез все еще используется. В настоящей работе установили большую чувствительность ФА (АН = 0,31%), но чувствительность определения зависит от многих параметров: исходного количества и качества ДНК, длины мутантного аллеля (чем больше размер вставки *FLT3*-ITD, тем ниже чувствительность определения), степени разведения продукта при проведении КЭ, прибора для КЭ и приборного программного обеспечения.

В диагностике *FLT3*-ITD применяют и различные модификации ПЦР. Например, ПЦР методом тандемной дубликации, дельта ПЦР, ПЦР с двойной меткой [24, 25, 46]. Метод дельта ПЦР предполагает использование двух обратных меченых разными флуорофорами праймеров, нуклеотидная разница в расположении которых (дельта), обуславливает появление 2 пиков с разницей в дельта п. н. для 1-го мутантного клона на ФА [46]. В настоящей работе был применен принцип дельта, однако использовали не 2 обратных праймера, а флуорофоры FAM и R6G на прямом и обратном праймерах, разная масса и электрофоретическая подвижность которых, аналогично, обуславливает появление двух пиков у одного мутантного аллеля с дельтой 4 п. н. Такой подход обеспечил большую специфичность и чувствительность (АН = 0,16%) при определении *FLT3*-ITD. В нашей работе метод ПЦР-ФА с двойной меткой позволил выявить большее количество вставок

у 22 (56%) из 39 больных с *FLT3*-ITD, а также обнаружить вставки, которые не были обнаружены методом ПЦР-ФА у 16% (6 из 37) больных в без первично выявленной мутации *FLT3*-ITD из благоприятной (с мутацией *NPM1* без *FLT3*-ITD) и промежуточной (без мутаций *NPM1* и *FLT3*-ITD) группы риска ELN.2017 [20].

По данным литературы [10, 47, 48], множественные вставки *FLT3*-ITD (более 2) выявляются у 22–35% больных ОМЛ, что не влияет на прогноз и эффективность терапии ингибиторами тирозинкиназ. В случае применения метода ПЦР с двойной меткой обнаружили существенно большее количество больных с множественными вставками. У 8% больных смогли объяснить появление дополнительных пиков близким расположением обратного праймера и попаданием места его посадки на вставки *FLT3*-ITD.

Гораздо интересней возможность выявления большего числа больных с *FLT3*-ITD при первичном тестировании. В настоящем исследовании это 16% от больных с нормальным кариотипом, у которых *FLT3*-ITD не была выявлена стандартным методом ПЦР-ФА, но была выявлена методом ПЦР-ФА с двойной меткой. У этих больных есть шанс улучшить прогноз за счет добавления ингибиторов тирозинкиназ. По литературным данным [49, 50], у 20–40% больных ОМЛ при развитии рецидивов изменяется мутационный статус *FLT3*: изменяется состав (длина и количество) вставок ITD, теряются или приобретаются мутации ITD/TKD.

В настоящей работе у 3 больных, у которых новые мутации *FLT3*-ITD выявлены уже при развитии рецидива, при пересмотре материала, полученного в дебюте ОМЛ, были обнаружены данные клоны с применением дополнительных методов ТД-ПЦР и ПЦР-ФА с двойной меткой. Таким образом, используя только метод ПЦР-ФА, можно недооценить количество вставок *FLT3*-ITD у больных ОМЛ. Множественность вставок и различная АН соответствующих мутаций поддерживают тот факт, что у значительной части больных мутации *FLT3* представляют собой позднее онкогенное событие. Изменчивость *FLT3*-ITD и отсутствие стандартизируемых методик не позволяет использовать мутацию как единственный маркер МОБ [51].

Если учесть особую устойчивость клонов с мутациями *FLT3*-ITD, то, очевидно, что отслеживание этой мутации во время проведения терапии играет важную роль, и многие исследования поддерживают клиническую ценность определения МОБ при *FLT3*-позитивном ОМЛ [52–54]. Для определения МОБ в настоящей работе был применен метод ТД-ПЦР. Высокая чувствительность ТД-ПЦР достигается тем, что в реакцию ПЦР вступают только аллели со вставками ITD, но не «дикий» аллель. Этот метод как единственный не применим для первичной диагностики, однако может оказать помощь при верификации клонов с экс-



тремально низкой АН, менее 1%, или с длинными вставками ITD. Преимуществом ТД-ПЦР является применение стандартной, а не пациент-специфичной панели праймеров, что делает метод простым и легко используемым в клинической практике. Необходимо, однако, учитывать нюансы: возможность применения только у больных со вставками более 50 п.н., вариативность чувствительности  $10^{-3}$ – $10^{-5}$ , невозможность количественного ответа и затруднения в интерпретации при множественных вставках или появлении новых вставок в ходе определения МОБ.

В большом количестве работ показано успешное использование ВПС для поиска *FLT3*-ITD и определения МОБ [53–66]. Ограничения ВПС: высокая стоимость исследования, продолжительность до 20–30 дней, неточность подсчета АО, возможность получения ложноотрицательных результатов. Последние два пункта связаны с особенностями биоинформатической обработки данных ВПС при поиске инсерций и делеций и пока труднопреодолимы, несмотря на применение различных алгоритмов анализа [55–59]. В настоящей работе выявили вставки *FLT3*-ITD методом ВПС только у 95% положительных больных. При этом только метод ВПС позволяет точно определить место, длину и последовательность вставки/вставок ITD.

Последние годы активно изучается вопрос о том, какую прогностическую роль играют размер и место вставки ITD. Большой размер вставки либо негативно влияет на прогноз [60, 61], либо не оказывает влияния [10, 48, 62]. Многие исследователи считают, что место вставки играет важную прогностическую роль. По результатам исследований [63–65], у больных со вставками в TKD1 домене хуже прогноз по сравнению с теми, у которых вставки в JMD домене. Данные исследования RATIFY, в котором проведен анализ 452 больных, получавших мидостаурин против плацебо, показали, что у больных со вставкой в TKD1 домене не только хуже прогноз, но также в этой группе не был получен положительный эффект от мидостаурина [65].

Размер *FLT3*-ITD значимо коррелировал с местом мутации: чем более С-концевым является ITD, тем длиннее вставка [65, 66]. ВПС — идеальный метод для обнаружения именно однонуклеотидных замен. В настоящем исследовании обнаружили точечные соматические замены в доменах TKD1 и TKD2 у 16 (19,5%) из 82 больных ОМЛ, тогда как стандартная методика АС-ПЦР, рассчитанная на выявление мутаций в D835Y/H, — только у 4 (4,9%) из 82 больных.

Точечные соматические мутации *FLT3*-TKD, так же как мутации *FLT3*-ITD, являются поздними онкогенными событиями, демонстрируя у многих больных множественность и небольшую АН, а также могут сочетаться с любыми генетическими изменениями и встречаться в любой прогностической группе ELN. Интерес к мутациям *FLT3*-TKD в последние годы вырос значи-

тельно, поскольку приобретение некоторых из них вызывает резистентность к ингибиторам тирозинкиназ [67]. В случаях рецидива после лечения квизартинибом больных с *FLT3*-ITD-положительным ОМЛ сообщалось о вторичных мутациях в позициях D835, Y842, F691 [68]. Нуклеотидные замены в кодоне F691, так называемом «привратниковом» кодоне, в большинстве исследований признаны причиной мультирезистентности к ингибиторам тирозинкиназ [69–73]. В когорте первичных больных не было обнаружено мутаций в кодоне F691, зато у 6 (7,3%) из 82 больных обнаружена мутация в кодоне N676. Аналогичные результаты получены в исследовании F. G. Rücker и соавт. [65] на большей выборке больных; у 10 (3,6%) из 275 больных имелась мутация N676K. G. W. Roloff и соавт. [74] показали, что у больных с *FLT3*-ITD и N676K мутациями не обнаружена резистентность к мидостаурину и гилтеритинибу. Таким образом, ведутся активные поисковые исследования в данной области, неосуществимые без применения ВПС.

При проведении настоящей работы стало очевидно, что чем больше методов применяется, тем более информативным оказывается исследование мутаций *FLT3*. Гетерогенность и минорные клоны *FLT3*-ITD у большинства больных, широкий спектр точечных соматических мутаций в TKD1 и TKD2 доменах ставят новые задачи диагностики, не решаемые без внедрения новых методов. Все это позволяет сформулировать рекомендации по молекулярно-генетической диагностике мутаций *FLT3*.

1) Для исследования мутаций *FLT3* надо использовать материал ДНК, выделенный из клеток костного мозга. Только при отсутствии возможности выполнить пункцию (в случае «сухого пунктата») можно использовать периферическую кровь с количеством бластных клеток не менее 20%.

2) Всем больным ОМЛ необходимо выполнить исследование на наличие мутаций *FLT3*-ITD и *FLT3*-TKD при первичной диагностике в кратчайшие сроки для решения вопроса о назначении мидостаурина или других ингибиторов тирозинкиназ. У больных с рецидивом или резистентным течением ОМЛ должны быть выполнены повторные тесты.

3) Для первичной диагностики *FLT3*-ITD рекомендуется применять метод ПЦР с фрагментным анализом (капиллярным электрофорезом) с праймерами, перекрывающими область возможной вставки ITD от начала 14 экзона до конца 15 экзона. При этом технические условия капиллярного электрофореза должны позволять выявлять вставки большой длины (200–300 п.н.). Капиллярный электрофорез обладает должной чувствительностью и специфичностью (при выполнении в повторях) и позволяет осуществить подсчет аллельного отношения. Прочие методы электрофореза (агарозный, полиакриламидный) не позволяют точно определить

длину мутантного аллеля и вычислить АО, поэтому применяют их только при отсутствии возможности выполнить капиллярный электрофорез.

4) Рекомендуется у всех больных с выявленной мутацией рассчитывать величину аллельного отношения *FLT3*-ITD, что необходимо для принятия взвешенных клинических решений.

5) Ингибиторы тирозинкиназ должны назначаться при любой аллельной нагрузке *FLT3*-ITD, поэтому для увеличения специфичности первичной диагностики рекомендуется выполнять исследования в повторках, а также при вставках с небольшой аллельной нагрузкой, менее 2%, желателно применять дополнительные верифицирующие методы: ВПС, метод с двойной меткой и другие.

6) Прочие методы первичной диагностики *FLT3*-ITD, такие как ПЦР-ФА с двойной меткой, дельта ПЦР-ФА, ТД-ПЦР и другие, могут дать дополнительные сведения о вставках с небольшой аллельной нагрузкой или длинных вставках.

7) Применение ВПС для определения *FLT3*-ITD оправдано только в узких исследовательских целях: определение места, размера вставки ITD и ее нуклеотидного состава.

## Литература

1. Kazi J.U., Rönstrand L. FMS-like Tyrosine Kinase 3/FLT3: From Basic Science to Clinical Implications. *Physiol Rev.* 2019; 99(3): 1433–66. DOI: 10.1152/physrev.00029.2018.
2. Grafone T., Palmisano M., Nicci C., Storti S. An overview on the role of FLT3-tyrosine kinase receptor in acute myeloid leukemia: Biology and treatment. *Oncol. Rev.* 2012; 6: e8. DOI: 10.4081/oncol.2012.e8.
3. Kiyoi H., Naoe T. FLT3 in human hematologic malignancies. *Leuk Lymphoma.* 2002; 43(8): 1541–7. DOI: 10.1080/1042819021000002866.
4. Drexler HG, Meyer C, Quentmeier H. Effects of FLT3 ligand on proliferation and survival of myeloid leukemia cells. *Leuk Lymphoma.* 1999; 33(1–2): 83–91. DOI: 10.3109/10428199909093728.
5. Schneider F., Hoster E., Schneider S., et al. Age-dependent frequencies of NPM1 mutations and FLT3-ITD in patients with normal karyotype AML (NK-AML). *Ann. Hematol.* 2012; 91: 9–18. DOI: 10.1007/s00277-011-1280-6.
6. Papaemmanuil E., Gerstung M., Bullinger L., et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374: 2209–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1516192.
7. Ley T.J., Miller C., Ding L., et al. The Cancer Genome Atlas Research Network. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 2059–74. DOI: 10.1056/nejmoa1301689.
8. Kayser S., Schlenk R.F., Londono M.C., et al. German-Austrian AML Study Group (AMLSG). Insertion of FLT3 internal tandem duplication in the tyrosine kinase domain-1 is associated with resistance to chemotherapy and inferior outcome. *Blood.* 2009; 114(12): 2386–92. DOI: 10.1182/blood-2009-03-209999.
9. Fröhling S., Schlenk R.F., Breitnick J., et al. Prognostic significance of activating FLT3 mutations in younger adults (16 to 60 years) with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: A study of the AML Study Group Ulm. *Blood.* 2002; 100: 4372–80. DOI: 10.1182/blood-2002-05-1440.
10. Gale R.E., Green C., Allen C., et al. The impact of FLT3 internal tandem duplication mutant level, number, size, and interaction with NPM1 mutations in a large

8) Определение МОБ — важнейшее исследование, влияющее на принятие решений при терапии ОМЛ. Метод ТД-ПЦР позволяет определить МОБ при вставках длиной более 50 п.н., т.е. примерно у половины больных. Для ТД-ПЦР применяют стандартную (не пациент-специфичную) панель праймеров, что делает метод простым и легко применимым. Необходимо учитывать нюансы: вариативность чувствительности  $10^{-3}$ – $10^{-5}$ , невозможность количественного ответа и затруднения в интерпретации при множественных вставках или появлении новых вставок в ходе определения МОБ.

9) Для первичной диагностики *FLT3*-TKD можно использовать методы аллель-специфичной ПЦР или ПЦР с последующим электрофоретическим анализом рестрикционных фрагментов, которые позволяют быстро осуществить анализ и выявить мутации в 835–836 кодонах *FLT3*.

10) При назначении ингибиторов тирозинкиназ для поиска мутаций, отвечающих за резистентность, рекомендуется дополнительно выполнить секвенирование TKD регионов (16–17 и 20 экзоны), при этом метод ВПС предпочтителен, так как выявляет мутантные клоны с чувствительностью 1% и более.

## References

1. Kazi J.U., Rönstrand L. FMS-like Tyrosine Kinase 3/FLT3: From Basic Science to Clinical Implications. *Physiol Rev.* 2019; 99(3): 1433–66. DOI: 10.1152/physrev.00029.2018.
2. Grafone T., Palmisano M., Nicci C., Storti S. An overview on the role of FLT3-tyrosine kinase receptor in acute myeloid leukemia: Biology and treatment. *Oncol. Rev.* 2012; 6: e8. DOI: 10.4081/oncol.2012.e8.
3. Kiyoi H., Naoe T. FLT3 in human hematologic malignancies. *Leuk Lymphoma.* 2002; 43(8): 1541–7. DOI: 10.1080/1042819021000002866.
4. Drexler HG, Meyer C, Quentmeier H. Effects of FLT3 ligand on proliferation and survival of myeloid leukemia cells. *Leuk Lymphoma.* 1999; 33(1–2): 83–91. DOI: 10.3109/10428199909093728.
5. Schneider F., Hoster E., Schneider S., et al. Age-dependent frequencies of NPM1 mutations and FLT3-ITD in patients with normal karyotype AML (NK-AML). *Ann. Hematol.* 2012; 91: 9–18. DOI: 10.1007/s00277-011-1280-6.
6. Papaemmanuil E., Gerstung M., Bullinger L., et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374: 2209–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1516192.
7. Ley T.J., Miller C., Ding L., et al. The Cancer Genome Atlas Research Network. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 2059–74. DOI: 10.1056/nejmoa1301689.
8. Kayser S., Schlenk R.F., Londono M.C., et al. German-Austrian AML Study Group (AMLSG). Insertion of FLT3 internal tandem duplication in the tyrosine kinase domain-1 is associated with resistance to chemotherapy and inferior outcome. *Blood.* 2009; 114(12): 2386–92. DOI: 10.1182/blood-2009-03-209999.
9. Fröhling S., Schlenk R.F., Breitnick J., et al. Prognostic significance of activating FLT3 mutations in younger adults (16 to 60 years) with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: A study of the AML Study Group Ulm. *Blood.* 2002; 100: 4372–80. DOI: 10.1182/blood-2002-05-1440.
10. Gale R.E., Green C., Allen C., et al. The impact of FLT3 internal tandem duplication mutant level, number, size, and interaction with NPM1 mutations in a large

- cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2008; 111: 2776–84. DOI: 10.1182/blood-2007-08-109090.
11. Stone R.M., Mandrekar S.J., Sanford B.L., et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377: 454–64. DOI: 10.1056/NEJMoa1614359.
12. Perl A.E., Martinelli G., Cortes J.E., et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381: 1728–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1902688.
13. Badar T., Kantarjian H.M., Nogueras-Gonzalez G.M., et al. Improvement in clinical outcome of FLT3 ITD mutated acute myeloid leukemia patients over the last one and a half decade. *Am J Hematol.* 2015; 90(11): 1065–70. DOI: 10.1002/ajh.24140.
14. Oñate G., Pratcorona M., Garrido A. et al. Survival improvement of patients with FLT3 mutated acute myeloid leukemia: results from a prospective 9 years cohort. *Blood Cancer J.* 2023; 13: 69. DOI: 10.1038/s41408-023-00839-1.
15. Daver N., Schlenk R.F., Russell N.H., Levis M.J. Targeting FLT3 mutations in AML: Review of current knowledge and evidence. *Leukemia*. 2019; 33: 299–312. DOI: 10.1038/s41375-018-0357-9.
16. Yamamoto Y., Kiyoi H., Nakano Y., et al. Activating mutation of D835 within the activation loop of FLT3 in human hematologic malignancies. *Blood*. 2001; 97: 2434–9. DOI: 10.1182/blood.V97.8.2434.
17. Bacher U., Haferlach C., Kern W., et al. Prognostic relevance of FLT3-TKD mutations in AML: The combination matters—An analysis of 3082 patients. *Blood*. 2008; 111: 2527–37. DOI: 10.1182/blood-2007-05-091215.
18. Li S., Li N., Chen Y., et al. FLT3-TKD in the prognosis of patients with acute myeloid leukemia: A meta-analysis. *Front Oncol.* 2023; 13: 1086846. DOI: 10.3389/fonc.2023.1086846.
19. Eguchi M., Minami Y., Kuzume A., Chi S. Mechanisms Underlying Resistance to FLT3 Inhibitors in Acute Myeloid Leukemia. *Biomedicines*. 2020; 8(8): 245. DOI: 10.3390/biomedicines8080245.
20. Döhner H., Estey E., Grimwade D., et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017; 129: 424–47. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196.
21. Сидорова Ю.В., Сорокина Т.В., Бидерман Б.В. и др. Определение минимальной остаточной болезни у больных В-клеточным хроническим лимфолейкозом методом пациент-специфичной ПЦР. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2011; 12: 22–35.
22. Yokota S., Kiyoi H., Nakao M., et al. Internal tandem duplication of the FLT3 gene is preferentially seen in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome among various hematological malignancies. A study on a large series of patients and cell lines. *Leukemia*. 1997; 11(10): 1605–9. DOI: 10.1038/sj.leu.2400812.
23. Brownstein M.J., Carpten J.D., Smith J.R. Modulation of non-templated nucleotide addition by Taq DNA polymerase: primer modifications that facilitate genotyping. *Biotechniques*. 1996; 20(6): 1004–10. DOI: 10.2144/96206st01.
24. Lin M.T., Tseng L.H., Beierl K., et al. Tandem duplication PCR: an ultrasensitive assay for the detection of internal tandem duplications of the FLT3 gene. *Diagn Mol Pathol.* 2013; 22(3): 149–55. DOI: 10.1097/PDM.0b013e31828308a1.
25. Lin M.T., Tseng L.H., Dudley J.C., et al. A Novel Tandem Duplication Assay to Detect Minimal Residual Disease in FLT3/ITD AML. *Mol Diagn Ther.* 2015; 19(6): 409–17. DOI: 10.1007/s40291-015-0170-3.
26. Bolger A.M., Lohse M., Usadel B. Trimmomatic: A flexible trimmer for Illumina Sequence Data. *Bioinformatics*. 2014; 30: 2114–20. DOI: 10.1093/bioinformatics/btu170.
27. Li H., Durbin R. Fast and accurate long-read alignment with Burrows-Wheeler transform. *Bioinformatics*. 2010; 26: 589–95. DOI: 10.1093/bioinformatics/btp698.
- cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2008; 111: 2776–84. DOI: 10.1182/blood-2007-08-109090.
11. Stone R.M., Mandrekar S.J., Sanford B.L., et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377: 454–64. DOI: 10.1056/NEJMoa1614359.
12. Perl A.E., Martinelli G., Cortes J.E., et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381: 1728–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1902688.
13. Badar T., Kantarjian H.M., Nogueras-Gonzalez G.M., et al. Improvement in clinical outcome of FLT3 ITD mutated acute myeloid leukemia patients over the last one and a half decade. *Am J Hematol.* 2015; 90(11): 1065–70. DOI: 10.1002/ajh.24140.
14. Oñate G., Pratcorona M., Garrido A. et al. Survival improvement of patients with FLT3 mutated acute myeloid leukemia: results from a prospective 9 years cohort. *Blood Cancer J.* 2023; 13: 69. DOI: 10.1038/s41408-023-00839-1.
15. Daver N., Schlenk R.F., Russell N.H., Levis M.J. Targeting FLT3 mutations in AML: Review of current knowledge and evidence. *Leukemia*. 2019; 33: 299–312. DOI: 10.1038/s41375-018-0357-9.
16. Yamamoto Y., Kiyoi H., Nakano Y., et al. Activating mutation of D835 within the activation loop of FLT3 in human hematologic malignancies. *Blood*. 2001; 97: 2434–9. DOI: 10.1182/blood.V97.8.2434.
17. Bacher U., Haferlach C., Kern W., et al. Prognostic relevance of FLT3-TKD mutations in AML: The combination matters—An analysis of 3082 patients. *Blood*. 2008; 111: 2527–37. DOI: 10.1182/blood-2007-05-091215.
18. Li S., Li N., Chen Y., et al. FLT3-TKD in the prognosis of patients with acute myeloid leukemia: A meta-analysis. *Front Oncol.* 2023; 13: 1086846. DOI: 10.3389/fonc.2023.1086846.
19. Eguchi M., Minami Y., Kuzume A., Chi S. Mechanisms Underlying Resistance to FLT3 Inhibitors in Acute Myeloid Leukemia. *Biomedicines*. 2020; 8(8): 245. DOI: 10.3390/biomedicines8080245.
20. Döhner H., Estey E., Grimwade D., et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017; 129: 424–47. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196.
21. Sidorova Yu.V., Sorokina T.V., Biderman B.V., et al. The detection of minimal residual disease in patients with chronic B-cell lymphatic leukemia using patient-specified polymerase chain reaction. *Klinicheskaya i Laboratornaya Diganostika*. 2011; 12: 22–35 (In Russian).
22. Yokota S., Kiyoi H., Nakao M., et al. Internal tandem duplication of the FLT3 gene is preferentially seen in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome among various hematological malignancies. A study on a large series of patients and cell lines. *Leukemia*. 1997; 11(10): 1605–9. DOI: 10.1038/sj.leu.2400812.
23. Brownstein M.J., Carpten J.D., Smith J.R. Modulation of non-templated nucleotide addition by Taq DNA polymerase: primer modifications that facilitate genotyping. *Biotechniques*. 1996; 20(6): 1004–10. DOI: 10.2144/96206st01.
24. Lin M.T., Tseng L.H., Beierl K., et al. Tandem duplication PCR: an ultrasensitive assay for the detection of internal tandem duplications of the FLT3 gene. *Diagn Mol Pathol.* 2013; 22(3): 149–55. DOI: 10.1097/PDM.0b013e31828308a1.
25. Lin M.T., Tseng L.H., Dudley J.C., et al. A Novel Tandem Duplication Assay to Detect Minimal Residual Disease in FLT3/ITD AML. *Mol Diagn Ther.* 2015; 19(6): 409–17. DOI: 10.1007/s40291-015-0170-3.
26. Bolger A.M., Lohse M., Usadel B. Trimmomatic: A flexible trimmer for Illumina Sequence Data. *Bioinformatics*. 2014; 30: 2114–20. DOI: 10.1093/bioinformatics/btu170.
27. Li H., Durbin R. Fast and accurate long-read alignment with Burrows-Wheeler transform. *Bioinformatics*. 2010; 26: 589–95. DOI: 10.1093/bioinformatics/btp698.

28. Li H., Handsaker B., Wysocki A., et al. 1000 Genome Project Data Processing Subgroup. The Sequence Alignment/Map format and SAMtools. *Bioinformatics*. 2009; 25: 2078–9. DOI: 10.1093/bioinformatics/btp352.
29. Lai Z., Markovets A., Ahdesmaki M., et al. VarDict: a novel and versatile variant caller for next-generation sequencing in cancer research. *Nucleic Acids Res*. 2016; 44: e108. DOI: 10.1093/nar/gkw227.
30. Wang K., Li M., Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. *Nucleic Acids Res*. 2010; 38: e164. DOI: 10.1093/nar/gkq603.
31. Клинические рекомендации № 131 «Острые миелоидные лейкозы». URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/131\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/131_1).
32. Bergeron J., Capo-Chichi J.M., Tsui H., et al. The Clinical Utility of FLT3 Mutation Testing in Acute Leukemia: A Canadian Consensus. *Curr Oncol*. 2023; 30(12): 10410–36. DOI: 10.3390/curroncol30120759.
33. Cortes J.E., Tallman M.S., Schiller G.J., et al. Phase 2b study of 2 dosing regimens of quizartinib monotherapy in FLT3-ITD-mutated, relapsed or refractory AML. *Blood*. 2018; 132(6): 598–607. DOI: 10.1182/blood-2018-01-821629.
34. Larson R.A., Mandrekar S.J., Huebner L.J., et al. Midostaurin reduces relapse in FLT3-mutant acute myeloid leukemia: the Alliance CALGB 10603/RATIFY trial. *Leukemia*. 2021; 35(9): 2539–51. DOI: 10.1038/s41375-021-01179-4.
35. Döhner H., Weber D., Krzykalla J., et al. Midostaurin plus intensive chemotherapy for younger and older patients with AML and FLT3 internal tandem duplications. *Blood Adv*. 2022; 6: 5345–55. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022007223.
36. Jahn N., Jahn E., Saadati M., et al. Genomic landscape of patients with FLT3-mutated acute myeloid leukemia (AML) treated within the CALGB 10603/RATIFY trial. *Leukemia*. 2022; 36(9): 2218–27. DOI: 10.1038/s41375-022-01650-w.
37. Döhner H., Wei A.H., Appelbaum F.R., et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022; 140: 1345–77. DOI: 10.1182/blood.2022016867.
38. Ho A.D., Schetelig J., Bochtler T., et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation Improves Survival in Patients with Acute Myeloid Leukemia Characterized by a High Allelic Ratio of Mutant FLT3-ITD. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2016; 22: 462–9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.10.023.
39. Oran B., Cortes J., Beitinjaneh A., et al. Allogeneic Transplantation in First Remission Improves Outcomes Irrespective of FLT3-ITD Allelic Ratio in FLT3-ITD-Positive Acute Myelogenous Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016; 22(7): 1218–26. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.03.027.
40. Sakaguchi M., Yamaguchi H., Najima Y., et al. Prognostic impact of low allelic ratio FLT3-ITD and NPM1 mutation in acute myeloid leukemia. *Blood Adv*. 2018; 2(20): 2744–54. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018020305.
41. Brunet S., Labopin M., Esteve J., et al. Impact of FLT3 internal tandem duplication on the outcome of related and unrelated hematopoietic transplantation for adult acute myeloid leukemia in first remission: a retrospective analysis. *J Clin Oncol*. 2012; 30(7): 735–41. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.9868.
42. Sakaguchi M., Nakajima N., Yamaguchi H., et al. The sensitivity of the FLT3-ITD detection method is an important consideration when diagnosing acute myeloid leukemia. *Leuk Res Rep*. 2020; 13: 100198. DOI: 10.1016/j.lrr.2020.100198.
43. Pollyea D.A., Bixby D., Perl A., et al. NCCN Guidelines Insights: Acute Myeloid Leukemia, Version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021; 19(1): 16–27. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0002.
44. Murphy K.M., Levis M., Hafez M.J., et al. Detection of FLT3 internal tandem duplication and D835 mutations by a multiplex polymerase chain reaction and capillary electrophoresis assay. *J Mol Diagn*. 2003; 5(2): 96–102. DOI: 10.1016/S1525-1578(10)60458-8.
45. Маслюкова И.Е., Курочкин Д.В., Мартынова Е.В. и др. Сравнение методов фрагментного анализа и ПЦР-электрофореза для обнаружения мутаций
28. Li H., Handsaker B., Wysocki A., et al. 1000 Genome Project Data Processing Subgroup. The Sequence Alignment/Map format and SAMtools. *Bioinformatics*. 2009; 25: 2078–9. DOI: 10.1093/bioinformatics/btp352.
29. Lai Z., Markovets A., Ahdesmaki M., et al. VarDict: a novel and versatile variant caller for next-generation sequencing in cancer research. *Nucleic Acids Res*. 2016; 44: e108. DOI: 10.1093/nar/gkw227.
30. Wang K., Li M., Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. *Nucleic Acids Res*. 2010; 38: e164. DOI: 10.1093/nar/gkq603.
31. Clinical recommendations No. 131 “Acute myeloid leukemias”. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/131\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/131_1) (in Russian).
32. Bergeron J., Capo-Chichi J.M., Tsui H., et al. The Clinical Utility of FLT3 Mutation Testing in Acute Leukemia: A Canadian Consensus. *Curr Oncol*. 2023; 30(12): 10410–36. DOI: 10.3390/curroncol30120759.
33. Cortes J.E., Tallman M.S., Schiller G.J., et al. Phase 2b study of 2 dosing regimens of quizartinib monotherapy in FLT3-ITD-mutated, relapsed or refractory AML. *Blood*. 2018; 132(6): 598–607. DOI: 10.1182/blood-2018-01-821629.
34. Larson R.A., Mandrekar S.J., Huebner L.J., et al. Midostaurin reduces relapse in FLT3-mutant acute myeloid leukemia: the Alliance CALGB 10603/RATIFY trial. *Leukemia*. 2021; 35(9): 2539–51. DOI: 10.1038/s41375-021-01179-4.
35. Döhner H., Weber D., Krzykalla J., et al. Midostaurin plus intensive chemotherapy for younger and older patients with AML and FLT3 internal tandem duplications. *Blood Adv*. 2022; 6: 5345–55. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022007223.
36. Jahn N., Jahn E., Saadati M., et al. Genomic landscape of patients with FLT3-mutated acute myeloid leukemia (AML) treated within the CALGB 10603/RATIFY trial. *Leukemia*. 2022; 36(9): 2218–27. DOI: 10.1038/s41375-022-01650-w.
37. Döhner H., Wei A.H., Appelbaum F.R., et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022; 140: 1345–77. DOI: 10.1182/blood.2022016867.
38. Ho A.D., Schetelig J., Bochtler T., et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation Improves Survival in Patients with Acute Myeloid Leukemia Characterized by a High Allelic Ratio of Mutant FLT3-ITD. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2016; 22: 462–9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.10.023.
39. Oran B., Cortes J., Beitinjaneh A., et al. Allogeneic Transplantation in First Remission Improves Outcomes Irrespective of FLT3-ITD Allelic Ratio in FLT3-ITD-Positive Acute Myelogenous Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016; 22(7): 1218–26. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.03.027.
40. Sakaguchi M., Yamaguchi H., Najima Y., et al. Prognostic impact of low allelic ratio FLT3-ITD and NPM1 mutation in acute myeloid leukemia. *Blood Adv*. 2018; 2(20): 2744–54. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018020305.
41. Brunet S., Labopin M., Esteve J., et al. Impact of FLT3 internal tandem duplication on the outcome of related and unrelated hematopoietic transplantation for adult acute myeloid leukemia in first remission: a retrospective analysis. *J Clin Oncol*. 2012; 30(7): 735–41. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.9868.
42. Sakaguchi M., Nakajima N., Yamaguchi H., et al. The sensitivity of the FLT3-ITD detection method is an important consideration when diagnosing acute myeloid leukemia. *Leuk Res Rep*. 2020; 13: 100198. DOI: 10.1016/j.lrr.2020.100198.
43. Pollyea D.A., Bixby D., Perl A., et al. NCCN Guidelines Insights: Acute Myeloid Leukemia, Version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021; 19(1): 16–27. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0002.
44. Murphy K.M., Levis M., Hafez M.J., et al. Detection of FLT3 internal tandem duplication and D835 mutations by a multiplex polymerase chain reaction and capillary electrophoresis assay. *J Mol Diagn*. 2003; 5(2): 96–102. DOI: 10.1016/S1525-1578(10)60458-8.
45. Maslyukova I.E., Kurochkin D.V., Martynova E.V., et al. Comparison of fragment analysis and PCR electrophoresis methods for the detection of FLT3-ITD mu-



- FLT3-ITD у пациентов с острым миелоидным лейкозом. Онкогематология. 2022; 17(4): 118–25. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-118-125.
46. Beierl K., Tseng L.H., Beierl R., et al. Detection of minor clones with internal tandem duplication mutations of FLT3 gene in acute myeloid leukemia using delta-PCR. *Diagn Mol Pathol.* 2013; 22(1): 1–9. DOI: 10.1097/PDM.0b013e31825d81f4.
47. Meshinchi S., Stirewalt D.L., Alonzo T.A., et al. Structural and numerical variation of FLT3/ITD in pediatric AML. *Blood.* 2008; 111(10): 4930–3. DOI: 10.1182/blood-2008-01-117770.
48. Abou Dalle I., Ghorab A., Patel K., et al. Impact of numerical variation, allele burden, mutation length and co-occurring mutations on the efficacy of tyrosine kinase inhibitors in newly diagnosed FLT3- mutant acute myeloid leukemia. *Blood Cancer J.* 2020; 10(5): 48. DOI: 10.1038/s41408-020-0318-1 48.
49. Cloos J., Goemans B.F., Hess, C.J., et al. Stability and prognostic influence of FLT3 mutations in paired initial and relapsed AML samples. *Leukemia.* 2006; 20: 1217–20. DOI: 10.1038/sj.leu.2404246.
50. McCormick S.R., McCormick M.J., Grutkoski P.S., et al. FLT3 mutations at diagnosis and relapse in acute myeloid leukemia: Cytogenetic and pathologic correlations, including cuplike blast morphology. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2010; 134: 1143–51. DOI: 10.5858/2009-0292-OA.1.
51. Heuser M., Freeman S.D., Ossenkoppele G.J., et al. 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: A consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood.* 2021; 138: 2753–67. DOI: 10.1182/blood.2021013626.
52. Grob T., Sanders M.A., Vonk C.M., et al. Prognostic Value of FLT3-Internal Tandem Duplication Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2023; 41: 756–65. DOI: 10.1200/JCO.22.00715.
53. Loo S., Dillon R., Ivey A., et al. Pretransplant FLT3-ITD MRD assessed by high-sensitivity PCR-NGS determines posttransplant clinical outcome. *Blood.* 2022; 140: 2407–11. DOI: 10.1182/blood.2022016567.
54. Othman J., Potter N., Mokretar K., et al. FLT3 inhibitors as MRD-guided salvage treatment for molecular failure in FLT3 mutated AML. *Leukemia.* 2023; 37: 2066–72. DOI: 10.1038/s41375-023-01994-x.
55. Blätte T.J., Schmalbrock L.K., Skambraks S., et al. getITD for FLT3-ITD-based MRD monitoring in AML. *Leukemia.* 2019; 33(10): 2535–9. DOI: 10.1038/s41375-019-0483-z.
56. Bibault J.E., Figeac M., Hélevaut N., et al. Next-generation sequencing of FLT3 internal tandem duplications for minimal residual disease monitoring in acute myeloid leukemia. *Oncotarget.* 2015; 6(26): 22812–21. DOI: 10.18632/oncotarget.4333.
57. Lee S., Sun CH., Jang H., et al. ITDetect: a method to detect internal tandem duplication of FMS-like tyrosine kinase (FLT3) from next-generation sequencing data with high sensitivity and clinical application. *BMC Bioinformatics.* 2023; 24: 62. DOI: 10.1186/s12859-023-05173-8.
58. Spencer D.H., Abel H.J., Lockwood C.M., et al. Detection of FLT3 internal tandem duplication in targeted, short-read-length, next-generation sequencing data. *J Mol Diagn.* 2013; 15(1): 81–93. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2012.08.001.
59. Tung J.K., Suarez C.J., Chiang T., et al. Accurate Detection and Quantification of FLT3 Internal Tandem Duplications in Clinical Hybrid Capture Next-Generation Sequencing Data. *J Mol Diagn.* 2021; 23(10): 1404–13. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2021.07.012.
60. Stirewalt D.L., Kopecky K.J., Meshinchi S.P., et al. Size of FLT3 internal tandem duplication has prognostic significance in patients with acute myeloid leukemia. *Blood.* 2006; 107: 3724–6. DOI: 10.1182/blood-2005-08-3453.
61. Chen F., Sun J., Yin, C., et al. Impact of FLT3-ITD allele ratio and ITD length on therapeutic outcome in cytogenetically normal AML patients without NPM1 mutation. *Bone Marrow Transplant.* 2020; 55: 740–8. DOI: 10.1038/s41409-019-0721-z.
- tations in patients with acute myeloid leukemia. *Onkogematologiya.* 2022; 17(4): 118–25 (In Russian). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-118-125.
46. Beierl K., Tseng L.H., Beierl R., et al. Detection of minor clones with internal tandem duplication mutations of FLT3 gene in acute myeloid leukemia using delta-PCR. *Diagn Mol Pathol.* 2013; 22(1): 1–9. DOI: 10.1097/PDM.0b013e31825d81f4.
47. Meshinchi S., Stirewalt D.L., Alonzo T.A., et al. Structural and numerical variation of FLT3/ITD in pediatric AML. *Blood.* 2008; 111(10): 4930–3. DOI: 10.1182/blood-2008-01-117770.
48. Abou Dalle I., Ghorab A., Patel K., et al. Impact of numerical variation, allele burden, mutation length and co-occurring mutations on the efficacy of tyrosine kinase inhibitors in newly diagnosed FLT3- mutant acute myeloid leukemia. *Blood Cancer J.* 2020; 10(5): 48. DOI: 10.1038/s41408-020-0318-1 48.
49. Cloos J., Goemans B.F., Hess, C.J., et al. Stability and prognostic influence of FLT3 mutations in paired initial and relapsed AML samples. *Leukemia.* 2006; 20: 1217–20. DOI: 10.1038/sj.leu.2404246.
50. McCormick S.R., McCormick M.J., Grutkoski P.S., et al. FLT3 mutations at diagnosis and relapse in acute myeloid leukemia: Cytogenetic and pathologic correlations, including cuplike blast morphology. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2010; 134: 1143–51. DOI: 10.5858/2009-0292-OA.1.
51. Heuser M., Freeman S.D., Ossenkoppele G.J., et al. 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: A consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood.* 2021; 138: 2753–67. DOI: 10.1182/blood.2021013626.
52. Grob T., Sanders M.A., Vonk C.M., et al. Prognostic Value of FLT3-Internal Tandem Duplication Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2023; 41: 756–65. DOI: 10.1200/JCO.22.00715.
53. Loo S., Dillon R., Ivey A., et al. Pretransplant FLT3-ITD MRD assessed by high-sensitivity PCR-NGS determines posttransplant clinical outcome. *Blood.* 2022; 140: 2407–11. DOI: 10.1182/blood.2022016567.
54. Othman J., Potter N., Mokretar K., et al. FLT3 inhibitors as MRD-guided salvage treatment for molecular failure in FLT3 mutated AML. *Leukemia.* 2023; 37: 2066–72. DOI: 10.1038/s41375-023-01994-x.
55. Blätte T.J., Schmalbrock L.K., Skambraks S., et al. getITD for FLT3-ITD-based MRD monitoring in AML. *Leukemia.* 2019; 33(10): 2535–9. DOI: 10.1038/s41375-019-0483-z.
56. Bibault J.E., Figeac M., Hélevaut N., et al. Next-generation sequencing of FLT3 internal tandem duplications for minimal residual disease monitoring in acute myeloid leukemia. *Oncotarget.* 2015; 6(26): 22812–21. DOI: 10.18632/oncotarget.4333.
57. Lee S., Sun CH., Jang H., et al. ITDetect: a method to detect internal tandem duplication of FMS-like tyrosine kinase (FLT3) from next-generation sequencing data with high sensitivity and clinical application. *BMC Bioinformatics.* 2023; 24: 62. DOI: 10.1186/s12859-023-05173-8.
58. Spencer D.H., Abel H.J., Lockwood C.M., et al. Detection of FLT3 internal tandem duplication in targeted, short-read-length, next-generation sequencing data. *J Mol Diagn.* 2013; 15(1): 81–93. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2012.08.001.
59. Tung J.K., Suarez C.J., Chiang T., et al. Accurate Detection and Quantification of FLT3 Internal Tandem Duplications in Clinical Hybrid Capture Next-Generation Sequencing Data. *J Mol Diagn.* 2021; 23(10): 1404–13. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2021.07.012.
60. Stirewalt D.L., Kopecky K.J., Meshinchi S.P., et al. Size of FLT3 internal tandem duplication has prognostic significance in patients with acute myeloid leukemia. *Blood.* 2006; 107: 3724–6. DOI: 10.1182/blood-2005-08-3453.
61. Chen F., Sun J., Yin, C., et al. Impact of FLT3-ITD allele ratio and ITD length on therapeutic outcome in cytogenetically normal AML patients without NPM1 mutation. *Bone Marrow Transplant.* 2020; 55: 740–8. DOI: 10.1038/s41409-019-0721-z.

62. Ponziani V., Gianfaldoni G., Mannelli F., et al. The size of duplication does not add to the prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication in acute myeloid leukemia patients. *Leukemia* 2006; 20: 2074–6. DOI: 10.1038/sj.leu.2404368.
63. Schlenk R.F., Kayser S., Bullinger L., et al. German-Austrian AML Study Group. Differential impact of allelic ratio and insertion site in FLT3-ITD-positive AML with respect to allogeneic transplantation. *Blood*. 2014; 124(23): 3441–9. DOI: 10.1182/blood-2014-05-578070.
64. Schnittger S., Bacher U., Haferlach C., et al. Diversity of the juxtamembrane and TKD1 mutations (exons 13–15) in the FLT3 gene with regards to mutant load, sequence, length, localization, and correlation with biological data. *Genes Chromosomes Cancer*. 2012; 51(10): 910–24. DOI: 10.1002/gcc.21975.
65. Rücker F.G., Du L., Luck T.J., et al. Molecular landscape and prognostic impact of FLT3-ITD insertion site in acute myeloid leukemia: RATIFY study results. *Leukemia*. 2022; 36: 90–9. DOI: 10.1038/s41375-021-01323-0.
66. Blau O., Berenstein R., Sindram, A., Blau, I.W. Molecular analysis of different FLT3-ITD mutations in acute myeloid leukemia. *Leuk. Lymphoma*. 2013; 54: 145–52. DOI: 10.3109/10428194.2012.704999.
67. Kiyoi H., Kawashima N., Ishikawa Y. FLT3 mutations in acute myeloid leukemia: Therapeutic paradigm beyond inhibitor development. *Cancer Sci*. 2020; 111(2): 312–22. DOI: 10.1111/cas.14274.
68. Smith C.C., Paguirigan A., Jeschke G.R., et al. Heterogeneous resistance to quizartinib in acute myeloid leukemia revealed by single-cell analysis. *Blood*. 2017; 130: 48–58 DOI: 10.1182/blood-2016-04-711820.
69. Scholl S., Fleischmann M., Schnetzke U., Heidel F.H. Molecular Mechanisms of Resistance to FLT3 Inhibitors in Acute Myeloid Leukemia: Ongoing Challenges and Future Treatments. *Cells*. 2020; 9(11): 2493. DOI: 10.3390/cells9112493.
70. Lee, L.Y., Hernandez D., Rajkhowa T., et al. Preclinical studies of gilteritinib, a next-generation FLT3 inhibitor. *Blood*. 2017; 129: 257–60. DOI: 10.1182/blood-2016-10-745133.
71. Galanis A., Ma H., Rajkhowa T., et al. Crenolanib is a potent inhibitor of FLT3 with activity against resistance-conferring point mutants. *Blood*. 2014; 123(1): 94–100. DOI: 10.1182/blood-2013-10-529313.
72. Williams A.B., Nguyen B.; Li L., et al. Mutations of FLT3/ITD confer resistance to multiple tyrosine kinase inhibitors. *Leukemia*. 2012; 27: 48–55. DOI: 10.1038/leu.2012.191.
73. Staudt D., Murray H.C., McLachlan T., et al. Targeting Oncogenic Signaling in Mutant FLT3 Acute Myeloid Leukemia: The Path to Least Resistance. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(10): 3198. DOI: 10.3390/ijms19103198.
74. Roloff G.W., Wen F., Ramsland A., et al. Clinical and molecular response of acute myeloid leukemia harboring non-canonical FLT3 N676K driver mutations to contemporary FLT3 inhibitors. *Haematologica*. 2023; 108(8): 2234–9. DOI: 10.3324/haematol.2022.282148.

## Информация об авторах

**Сидорова Юлия Владимировна\***, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: sidorova.y@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1936-0084>

62. Ponziani V., Gianfaldoni G., Mannelli F., et al. The size of duplication does not add to the prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication in acute myeloid leukemia patients. *Leukemia*. 2006; 20: 2074–6. DOI: 10.1038/sj.leu.2404368.
63. Schlenk R.F., Kayser S., Bullinger L., et al. German-Austrian AML Study Group. Differential impact of allelic ratio and insertion site in FLT3-ITD-positive AML with respect to allogeneic transplantation. *Blood*. 2014; 124(23): 3441–9. DOI: 10.1182/blood-2014-05-578070.
64. Schnittger S., Bacher U., Haferlach C., et al. Diversity of the juxtamembrane and TKD1 mutations (exons 13–15) in the FLT3 gene with regards to mutant load, sequence, length, localization, and correlation with biological data. *Genes Chromosomes Cancer*. 2012; 51(10): 910–24. DOI: 10.1002/gcc.21975.
65. Rücker F.G., Du L., Luck T.J., et al. Molecular landscape and prognostic impact of FLT3-ITD insertion site in acute myeloid leukemia: RATIFY study results. *Leukemia*. 2022; 36: 90–9. DOI: 10.1038/s41375-021-01323-0.
66. Blau O., Berenstein R., Sindram, A., Blau, I.W. Molecular analysis of different FLT3-ITD mutations in acute myeloid leukemia. *Leuk. Lymphoma*. 2013; 54: 145–52. DOI: 10.3109/10428194.2012.704999.
67. Kiyoi H., Kawashima N., Ishikawa Y. FLT3 mutations in acute myeloid leukemia: Therapeutic paradigm beyond inhibitor development. *Cancer Sci*. 2020; 111(2): 312–22. DOI: 10.1111/cas.14274.
68. Smith C.C., Paguirigan A., Jeschke G.R., et al. Heterogeneous resistance to quizartinib in acute myeloid leukemia revealed by single-cell analysis. *Blood*. 2017; 130: 48–58. DOI: 10.1182/blood-2016-04-711820.
69. Scholl S., Fleischmann M., Schnetzke U., Heidel F.H. Molecular Mechanisms of Resistance to FLT3 Inhibitors in Acute Myeloid Leukemia: Ongoing Challenges and Future Treatments. *Cells*. 2020; 9(11): 2493. DOI: 10.3390/cells9112493.
70. Lee, L.Y., Hernandez D., Rajkhowa T., et al. Preclinical studies of gilteritinib, a next-generation FLT3 inhibitor. *Blood*. 2017; 129: 257–60. DOI: 10.1182/blood-2016-10-745133.
71. Galanis A., Ma H., Rajkhowa T., et al. Crenolanib is a potent inhibitor of FLT3 with activity against resistance-conferring point mutants. *Blood*. 2014; 123(1): 94–100. DOI: 10.1182/blood-2013-10-529313.
72. Williams A.B., Nguyen B.; Li L., et al. Mutations of FLT3/ITD confer resistance to multiple tyrosine kinase inhibitors. *Leukemia*. 2012; 27: 48–55. DOI: 10.1038/leu.2012.191.
73. Staudt D., Murray H.C., McLachlan T., et al. Targeting Oncogenic Signaling in Mutant FLT3 Acute Myeloid Leukemia: The Path to Least Resistance. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(10): 3198. DOI: 10.3390/ijms19103198.
74. Roloff G.W., Wen F., Ramsland A., et al. Clinical and molecular response of acute myeloid leukemia harboring non-canonical FLT3 N676K driver mutations to contemporary FLT3 inhibitors. *Haematologica*. 2023; 108(8): 2234–9. DOI: 10.3324/haematol.2022.282148.

## Information about the authors

**Yulia V. Sidorova\***, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Hematology, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: sidorova.y@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1936-0084>

**Северина Наталия Александровна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: severina.n@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7036-9968>

**Бидерман Белла Вениаминовна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: biderman.b@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6253-3334>

**Рисинская Наталья Владимировна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: risinskaya.n@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2957-1619>

**Февралева Ирина Серафимовна**, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: fevrалева.i@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8763-246X>

**Костромина Мария Александровна**, студентка факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», e-mail: mariya.kostromina.01@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2774-1938>

**Стародуб София Михайловна**, студентка института цифрового биодизайна и моделирования живых систем ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: starodub.sofi@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2614-986X>

**Кашлакова Анастасия Игоревна**, гематолог отделения химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: kashlakova.a@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3548-8929>

**Лукьянова Ирина Анатольевна**, кандидат медицинских наук, заведующая отделением дневного стационара онкологии и химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: lukyanova.i@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8337-2242>

**Nataliya A. Severina**, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Hematology, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: severina.n@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7036-9968>

**Bella V. Biderman**, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Hematology, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: biderman.b@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6253-3334>

**Natalya V. Risinskaya**, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Hematology, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: risinskaya.n@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2957-1619>

**Irina S. Fevrалева**, Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory of Molecular Hematology, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: fevrалева.i@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8763-246X>

**Maria A. Kostromina**, student of Faculty of Fundamental Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University, e-mail: mariya.kostromina.01@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2774-1938>

**Sofia M. Starodub**, 6th year student of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), e-mail: starodub.sofi@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2614-986X>

**Anastasia I. Kashlakova**, Hematologist, Department of Chemotherapy of Hemoblastosis and Hematopoietic Depressions with Bone marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: kashlakova.a@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3548-8929>

**Irina A. Lukyanova**, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Head of the Department of Chemotherapy of Hemoblastosis and Hematopoietic Depressions with a Day In-patient Facility, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: lukyanova.i@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8337-2242>

**Судариков Андрей Борисович**, доктор биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: sudarikov.a@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

**Паровичникова Елена Николаевна**, доктор медицинских наук, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: parovichnikova.e@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

**\* Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 22.08.2024

Принята к печати: 14.10.2024

**Andrey B. Sudarikov**, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Molecular Hematology, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: sudarikov.a@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

**Elena N. Parovichnikova**, Dr. Sci. (Med.), CEO National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: parovichnikova.e@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

**\* Corresponding author**

Received 22 Aug 2024

Accepted 14.Oct 2024



# МУТАЦИИ В ГЕНЕ *TP53* И ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ

Мангасарова Я.К.\*, Бидерман Б.В., Обухова Т.Н., Абдурашидова Р.Р., Абрамова Т.В., Магомедова А.У., Чабеева Ю.А., Габеева Н.Г., Звонков Е.Е., Судариков А.Б.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

**Введение.** Мутации в гене *TP53* и цитогенетические нарушения (*MYC*/8q24, *BCL2*/18q21, *BCL6*/3q27, del17p13 и комплексный кариотип) играют важную роль в прогнозировании и выборе терапии при многих лимфопролиферативных заболеваниях, однако их значение в патогенезе и прогнозе первичной медиастинальной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ПМВКЛ) мало изучено.

**Цель** — оценить частоту мутаций в гене *TP53* и цитогенетических нарушений (*MYC*/8q24, *BCL2*/18q21, *BCL6*/3q27, del17p13 и комплексный кариотип) и влияние этих нарушений на результаты лечения ПМВКЛ.

**Материалы и методы.** В исследование включен 51 больной, получивший терапию по ответ-адаптированному протоколу «DA-EPOCH-R» с 2012 по 2024 г. Выполнен анализ мутаций *TP53* (экзоны 4–10) методом высокопроизводительного секвенирования ( $n = 31/51$  (61 %)), флуоресцентная *in situ* гибридизация для выявления хромосомных нарушений с вовлечением локусов генов *MYC*/8q24, *BCL2*/18q21, *BCL6*/3q27 и del17p13 ( $n = 31/51$  (61 %)) и стандартное кариологическое исследование ( $n = 31/51$  (61 %)). Из-за низкой митотической активности опухолевых клеток достаточное количество митозов было получено только в 16/31 (52 %) образцах ПМВКЛ.

**Результаты.** Мутация *TP53* выявлена у 4 (13 %) из 31 больного, у 3 из них найденные мутации классифицировали как патогенные. У 2 (6 %) из 31 больного были выявлены изолированные транслокации с участием локуса *MYC*/8q24 и *BCL6*/3q27. Структурные перестройки хромосомы 17 в локусе гена *TP53* и транслокации с участием локуса гена *BCL2*/18q21 не были выявлены ни в одном случае. Общая выживаемость в группах *TP53*-WT и *TP53*-MUT на сроке 36 мес. составила 85 % против 100 % соответственно ( $p = 0,61$ ). Вероятность рецидивов/прогрессирования у больных с наличием *TP53*-MUT составила 33 %, а *TP53*-WT — 20 % ( $p = 0,35$ ).

**Заключение.** Исследуемые маркеры встречаются редко и не имеют прогностической значимости у больных ПМВКЛ. Необходимы исследования, направленные на идентификацию драйверных событий биологически дискретных подтипов В-клеточных агрессивных лимфом, выделение факторов риска для каждого из них, что будет служить основанием для прецизионной терапии.

**Ключевые слова:** первичная медиастинальная В-клеточная крупноклеточная лимфома, *TP53*, *MYC*/8q24, *BCL2*/18q21, *BCL6*/3q27, del17p13

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

**Финансирование:** исследование не имело спонсорской поддержки

**Для цитирования:** Мангасарова Я.К., Бидерман Б.В., Обухова Т.Н., Абдурашидова Р.Р., Абрамова Т.В., Магомедова А.У., Чабеева Ю.А., Габеева Н.Г., Звонков Е.Е., Судариков А.Б. Мутации в гене *TP53* и цитогенетические нарушения в опухолевых клетках у больных первичной медиастинальной В-клеточной крупноклеточной лимфомой. Гематология и трансфузиология. 2025; 70(1):27–39. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-1-27-39>

# TP53 GENE MUTATIONS AND CYTOGENETIC ABERRATIONS IN TUMOR CELLS OF PATIENTS WITH PRIMARY MEDIASTINAL B-CELL LARGE CELL LYMPHOMA

Mangasarova Y.K., Biderman B.V., Obukhova T.N., Abdurashidova R.R., Abramova T.V., Magomedova A.U., Chabaeva Yu.A., Gabeeva N.G., Zvonkov E.E., Sudarikov A.B.

National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**Introduction.** *TP53* gene mutations and cytogenetic abnormalities (*MYC*/8q24, *BCL2*/18q21, *BCL6*/3q27, del17p13, and complex karyotype) play an important role in prognosis and therapy selection for various lymphoproliferative diseases. However, their significance in the pathogenesis and prognosis of primary mediastinal B-cell large cell lymphoma (PMBCL) remains poorly understood and warrants further investigation.

**Aim:** to assess the frequency of *TP53* gene mutations and cytogenetic aberrations (*MYC*/8q24, *BCL2*/18q21, *BCL6*/3q27, del17p13, and complex karyotype) and their impact on treatment outcomes in PMBCL.

**Materials and methods.** The study included 51 patients who underwent therapy using the response-adapted DA-EPOCH-R protocol from 2012 to 2024. Analysis of *TP53* mutations (exons 4–10) was performed using high-throughput sequencing ( $n = 31/51$  (61 %)). FISH analysis was conducted to identify chromosomal abnormalities involving the loci of *MYC*/8q24, *BCL2*/18q21, *BCL6*/3q27, and del17p13 ( $n = 31/51$  (61 %)), and standard karyotyping was carried out ( $n = 31/51$  (61 %)). Due to the low mitotic activity of tumor cells, sufficient mitoses were obtained in only 16/31 (52%) PMBCL samples.

**Results.** *TP53* mutations were identified in 4/31 (13%) patients, with three of these mutations classified as pathogenic. Isolated translocations involving *MYC*/8q24 and *BCL6*/3q27 loci were detected in 2/31 (6 %) patients. Structural rearrangements of chromosome 17 in the *TP53* locus and translocations involving the *BCL2*/18q21 locus were not identified in any case. At 36 months, overall survival in the *TP53*-WT and *TP53*-MUT groups was 85 % and 100 %, respectively ( $p = 0.61$ ). The relapse/progression rate was 33 % in *TP53*-MUT patients and 20 % in *TP53*-WT patients ( $p = 0.35$ ).

**Conclusion.** The findings demonstrate the rarity and lack of prognostic significance of the investigated markers in PMBCL patients. These results underscore the need for further research to identify driver events in biologically discrete subtypes of aggressive B-cell lymphomas, as well as risk factors specific to each subtype. Such research will provide a foundation for the development of precision therapy approaches.

**Keywords:** primary mediastinal B-cell large cell lymphoma, *TP53*, *MYC*/8q24, *BCL2*/18q21, *BCL6*/3q27, del17p13

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**Financial disclosure:** the study had no financial support.

**For citation:** Mangasarova Y.K., Biderman B.V., Obukhova T.N., Abdurashidova R.R., Abramova T.V., Magomedova A.U., Chabaeva Yu.A., Gabeeva N.G., Zvonkov E.E., Sudarikov A.B. *TP53* Gene mutations and cytogenetic aberrations in tumor cells of patients with primary mediastinal B-cell large cell lymphoma. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2025; 70(1):27–39 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-1-27-39>

## Введение

Одним из самых распространенных генетических нарушений при злокачественных новообразованиях у человека являются инактивация (делеции или мутации) в гене опухолевого супрессора *TP53* [1, 2]. Среди лимфопролиферативных заболеваний значение этих нарушений хорошо изучено при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ). Делеции и мутации в гене *TP53* являются равнозначными факторами неблагоприятного прогноза и ассоциированы с резистентностью к иммунохимиотерапии [3]. Они могут быть как биаллельными аберрациями, так и изолированными *del* (17p) или мутациями в гене *TP53* с частой встречаемостью 60%, 10% и 30% случаев соответственно [4]. В эпоху таргетных препаратов значение выявления нарушений *TP53* становится не только прогностическим, но и предиктивным [5].

У больных лимфомой из клеток мантии (ЛКМ) так же, как при ХЛЛ, *del* (17p) и/или мутации в гене *TP53* ассоциированы с неблагоприятным прогнозом и влияют на терапевтический выбор. Наличие комплексного кариотипа (3 и более хромосомных аберрации), у этих больных усугубляет неблагоприятный прогноз, который невозможно нивелировать даже использованием ингибиторов сигнального В-клеточного пути и *BCL2* [6].

Влияние на прогноз нарушений в гене *TP53* и комплексного кариотипа при агрессивных В-клеточных лимфомах изучено недостаточно, это связано с их орфанностью и гетерогенностью. В ретроспективных и проспективных исследованиях установлено, что мутации в гене *TP53* (*TP53-MUT*) при ДВКЛ выявляются в 20–25% случаев и негативно влияют на общую выживаемость (ОВ) у больных, получивших терапию по схеме «R-СНОР» [7–9]. Их сочетание с транслокацией локуса гена *MYC* ассоциируется с крайне неблагоприятным прогнозом и требует интенсификации лечения, а в некоторых случаях использования клеточной терапии [10–12].

Одним из редких вариантов агрессивных В-клеточных лимфом является первичная медиастинальная (тимическая) В-клеточная лимфома (ПМВКЛ), которая характеризуется благоприятным прогнозом и возможностью полного излечения, однако в случае констатации рецидива или рефрактерности прогноз неутешительный [13]. Полногеномные исследования выявили специфические, повторяющиеся структурные нарушения, являющиеся критическими соматическими событиями в развитии ПМВКЛ. К ним относятся перестройки, влияющие на изменения транскриптов и белков, а также количества копий лигандов запрограммированной смерти 1 (*CD274*) и 2 (*PDCDILG2*), *JAK2*, *REL*, *CHTA*, позволяющие опухолевым клеткам накапливать генетические повреждения, способствующие защите от распознавания Т-клетками, и тем самым «уходить» от иммунного надзора [14–16].

Несмотря на идентифицированные важные генетические события в патогенезе ПМВКЛ, в настоящее время надежные биомаркеры, позволяющие стратифицировать больных на группы риска, не определены. Учитывая роль мутаций в гене *TP53* в онкогенезе, которая проявляется нарушением регуляции клеточного цикла и апоптоза, возникновением дополнительных событий и, как следствие, экспансией опухолевых клеток, при ПМВКЛ их значение изучено мало и представляется актуальным. Несмотря на неблагоприятную прогностическую роль молекулярных нарушений, интенсивная терапия способна улучшить прогноз, поэтому важным является включение в анализ больных, получавших единый протокол лечения [17].

Целью настоящего исследования явилась оценка частоты мутаций в гене *TP53* и цитогенетических нарушений (*MYC*/8q24, *BCL2*/18q21, *BCL6*/3q27, *del*17p13 и комплексный кариотип) и влияния этих нарушений на результаты лечения ПМВКЛ.

## Материалы и методы

Все случаи, проанализированные в настоящем исследовании, исходно были включены в одноцентровое проспективное клиническое исследование ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2012 по 2024 г. [13]. Ответ-адаптированный протокол включал в себя проведение 6 циклов иммунохимиотерапии по схеме «DA-EPOCH-R» [13]. В случае достижения полного метаболического ответа (1–3 балла по шкале Довиль, по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией) лечение завершали. При достижении частичного ответа (4–5 баллов по шкале Довиль) проводили 2 дополнительных курса «R-DHAP» [13] и трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Протокол был утвержден локальным этическим комитетом. Было получено информированное согласие больных на анализ клинических данных, результатов лечения и проведения дополнительной лабораторной диагностики биологического материала опухолевой ткани из архива. Диагноз ПМВКЛ устанавливали в соответствии с классификацией опухолей кроветворной системы ВОЗ 2017 г. [18].

Отбор в исследование осуществляли по принципу наличия доступного биологического материала больных, включенных в ответ-адаптированный протокол, достаточного по объему и надлежащего качества для проведения высокопроизводительного секвенирования (ВПС) гена *TP53* с 4-го по 10-й экзон, стандартного и кариологического исследования методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (Fluorescence *in situ* hybridization, FISH) на срезах парафиновых блоков или клеточной суспензии опухолевых биоптатов для выявления транслокаций с участием локуса генов *MYC*/8q24, *BCL2*/18q21, *BCL6*/3q27, делеции 17p13.

**Определение мутаций в гене TP53 (n = 31).** ДНК для исследований выделяли из биоптатов опухоли или срезов парафиновых блоков, как описано ранее [19]. С 4-го по 10-й экзон гена TP53 амплифицировали в 5 полимеразных цепных реакциях. Для создания библиотек ВПС использовали наборы «Nextera XT DNA Library Preparation Kit» и «Nextera XT Index v2» (Illumina, США). Секвенирование проводили на генетическом анализаторе «MiSeq» (Illumina, США), биоинформатический анализ осуществляли с помощью открытого программного обеспечения Trimmomatic [20], BWA [21], SAMtools [22], Vardict [23] и Annovar [24]. Вероятную патогенность полученных вариантов анализировали с помощью онлайн-баз данных Franklin by Genoox [25] и SESHAT [26].

**FISH-исследование (n = 31).** С целью выявления хромосомных нарушений с вовлечением локусов генов MYC/8q24, BCL2/18q21, BCL6/3q27 и del17p13 выполнено FISH-исследование в соответствии со стандартными протоколами. Наличие нарушений с вовлечением локуса гена del17p13 оценено у 16 больных, а MYC/8q24, BCL2/18q21, BCL6/3q27 — у 31 больного. Для анализа препаратов использовали флуоресцентный «Axio Imager.Z2» (Carl Zeiss, Германия) и документировали с использованием системы визуализации «ISIS» (MetaSystems, Германия). В каждом препарате анализировали по 200 интерфазных ядер с хорошим качеством сигналов.

**Стандартное кариологическое исследование (n = 31).** Проводили краткосрочное культивирование (18–24 ч) гомогенизированной клеточной взвеси биопсийного материала. Анализ хромосомных препаратов осуществляли с помощью микроскопа «Zeiss Axioscope» (Zeiss, Германия), используя систему визуализации «IKAROS» (Metasystems, Германия). В каждом препарате анализировали не менее 20 метафаз.

**Статистический анализ.** Для проверки гипотез о различиях распределений категориальных признаков в группах сравнения использовали анализ таблиц

сопряженности. Для оценки значимости применяли двусторонний критерий Фишера и критерий 2 в том случае, если минимальное ожидаемое значение для каждой градации было более 5. Для проверки гипотез о различиях распределений количественных признаков в группах сравнения использовали критерий Манна — Уитни. ОВ оценивали по времени от даты начала терапии до смерти от любой причины (событие) или даты последнего контакта (цензурирование). Вероятность прогрессии оценивали по времени от начала терапии до даты развития прогрессии или рецидива (событие) или даты последнего контакта/смерти (цензурирование). Анализ ОВ, вероятности прогрессии проводили с использованием оценок Каплана — Майера и критерия Log-Rank для сравнения групп. Различия признавали значимыми при  $p < 0,05$ . Анализ проводили с использованием процедур пакета R 4.1 (США).

Результаты

ВПС с 4-го по 10-й экзон гена TP53 выполнено 31 больному, у 4 (13%) из них выявлены TP53-MUT (табл. 1). У 3 больных найденные мутации классифицировали как патогенные согласно онлайн-базам данных, при этом в одном образце опухолевых клеток было выявлено редкое сочетание двух патогенных мутаций в цис-положении в непосредственной близости. В опухолевых клетках четвертого больного выявленная мутация классифицировалась в базах данных как вариант неясного значения, поэтому ее влияние на течение заболевания оценить невозможно, в дальнейшем его не учитывали в анализе выживаемости и вероятности рецидивов/прогрессирования заболевания. В настоящее время этот больной находится в ремиссии в течение 38 мес. без признаков прогрессии заболевания после проведения 6 курсов химиотерапии по программе «DA-EPOCH-R».

Учитывая, что генетические мутации могут быть драйверным событием или присутствовать на субкло-

Таблица 1. Мутации в гене TP53, выявленные у больных ПМБКЛ  
Table 1. TP53 mutations detected in patients with PMBCL

Больной Patient	Экзон Exon	кДНК cDNA	Белок Protein	Аллельная нагрузка VAF	Клиническое значение Clinical significance	Жив Alive	Эффективность «DA-EPOCH-R» Efficiency of DA-EPOCH-R
1	9	c.C941T	p.S314F	23 %	Неизвестно Unknown	Да/Yes	ПР/CR
2	7	c.T712C	p.C238R	50 %	Патогенная Pathogenic	Да/Yes	Прогрессия Progression
3	8	c.C844T	p.R282W	64 %	Патогенная Pathogenic	Да/Yes	ПР/CR
4	7	c.G747T	p.R249S	33 %	Патогенная Pathogenic	Да/Yes	ПР/CR
	7	c.C748T	p.P250S	33 %	Патогенная Pathogenic		

Примечание: ПР — полная ремиссия.  
Note: CR — complete remission.



нальном уровне и появляться в процессе эволюции опухолевого клона, представляло интерес наличие aberrации *TP53* в дебюте и при прогрессии заболевания. С учетом доступности биологического материала и небольшой доли больных с прогрессией заболевания запланированный анализ выполнен 2 больным. Мутации в гене *TP53* при повторном исследовании не были выявлены ни в одном из образцов опухоли.

Группы больных без и с *TP53-MUT* в опухолевых клетках были сопоставимы по основным клиническим характеристикам (табл. 2).

У 2 из 31 больного, которым выполнили FISH-исследование, обнаружены изолированные транслокации с участием локуса *MYC/8q24* и *BCL6/3q27*. Структурные перестройки хромосомы 17 в локусе гена *TP53* и транслокации с участием локуса гена *BCL2/18q21* не были выявлены ни в одном случае (табл. 3).

Из-за низкой митотической активности опухолевых клеток при всех типах лимфом стандартное цитогенетическое исследование было затруднено. Получено достаточное количество митозов только в 16 из 31 биоптата опухоли больных ПМВКЛ, из них комплексный кариотип был в 8 (50%) (табл. 4). У одного больного повторное кариотипирование выполнено при прогрессии заболевания. Комплексный кариотип в дебюте (А) и прогрессии (Б) заболевания представлен ниже:

А) 47~50, XX, ?+4,+9, der (9), ?+12, der (16) x2, ?+18,+1~2mar, inc [cp5]/46, XX [3].

Б) 49~50, XX, der (1), ?del (2) (p11), -5, ?der (6), ? 7, +9, add (9) (q3?4), +12, add (14) (q?32), der (16)x2,+18,+3~4mar, inc [cp15].

Исследование кариотипа было выполнено у всех больных с наличием патогенных мутаций в гене *TP53*. У 1 из них был нормальный кариотип, у 2 — комплексный кариотип (больные № 4 и 7 в табл. 4). Ни у одного из больных не выявили биаллельных нарушений, т. е. сочетания с *del17p13*. Транслокации с участием локусов генов *MYC/8q24* и *BCL6/3q27* при выполнении FISH-исследования также у этих больных не выявлены.

Учитывая, что все больные в дебюте заболевания получали лечение по единому протоколу, что свидетельствует об отсутствии селекции опухолевого клона интенсивностью химиотерапевтического воздействия, было оценено влияние *TP53-MUT* на течение основного заболевания. Из анализа был исключен 1 больной с *TP53-MU* неизвестного клинического значения. Медиана наблюдения за больными составила 36 мес. (диапазон 5–107 мес.). Ауто-ТГСК на разных этапах терапии была выполнена 5 больным: 1 (33,3%) из 3 в группе с *TP53-MUT* и 4 (14,8%) из 27 — с *TP53-WT*. Прогрессия заболевания в группе *TP53-WT* и *TP53-MUT* наблюдалась у 4/27 (14,8%) и 1/3 (33,3%) соответственно. Летальные исходы, связанные с течением основного заболевания, в группах *TP53-WT* и *TP53-MUT* были у 2 (7,4%) из 27 больных против 0, соответственно.

**Таблица 2.** Характеристика больных с *TP53-MUT* и *TP53-WT*

**Table 2.** Characteristics of patients with *TP53-MUT* and *TP53-WT*

Характеристика/Characteristics	<i>TP53-MUT</i> , n = 3	<i>TP53-WT</i> , n = 27	p
Мужчины: женщины/Males: females	1:2	9:18	1
Возраст, медиана (диапазон), годы Age, Median (range), years	35 (25–41)	33 (20–49)	0,556
aalPI, n (%)			
0–1	0	3	0,502
2	2	21	
3	1	3	
ПЭТ-КТ SUV max, медиана (диапазон) PET-CT SUV max, median (range)	17 (13–20)	21 (9–35)	0,185
Ki67, медиана (диапазон) Ki67, median (range)	70 (70–80)	70 (50–90)	0,783
ЛДГ > нормы LDH > normal range, n (%)	3 (100)	27 (100)	0,998
Экстрамедиастинальное поражение, n (%) Extramediaastinal lesion, n (%)	2 (66,7)	5 (18,5)	0,128
Массивное опухолевое поражение, n (%) Bulky disease, n (%)	3 (100)	27 (100)	0,998

Примечания: *TP53-MUT* — мутантный тип *TP53*; *TP53-WT* — дикий тип *TP53*; ПЭТ-КТ — позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией; SUV (standardized uptake value) — стандартизированный уровень накопления; aalPI (age-adjusted International Prognostic Index) — международный прогностический индекс, скорректированный по возрасту; ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

Notes: *TP53-MUT* — mutated *TP53* gene; *TP53-WT* — wild type *TP53* gene; PET-CT — Positron emission tomography combined with computed tomography; SUV — standardized uptake value; aalPI — age-adjusted International Prognostic Index; LDH — lactate dehydrogenase.

Таблица 3. Цитогенетическое и молекулярно-генетическое исследование  
Table 3. Cytogenetic and molecular genetic study

Параметр/Parameter	Значение, n (%) / Value n (%)
Стандартное цитогенетическое исследование, n = 31 Standard cytogenetic study, n = 31	
Комплексный кариотип/Complex karyotype	8 (26%)
Нормальный кариотип/Normal karyotype	8 (26%)
Нет митозов/No mitoses	15 (48%)
Флуоресцентная гибридизация in situ BCL2/18q21, n = 31 Fluorescence in situ hybridization of BCL2/18q21, n = 31	
Транслокация с участием локуса ген BCL2 Translocation involving BCL2 gene locus	0
Трисомия/дупликация/амплификация BCL2 BCL2 Trisomy/duplication/amplification BCL2	5 (16,1%)
Флуоресцентная гибридизация in situ BCL6/3q27, n = 31 Fluorescence in situ hybridization of BCL6/3q27, n = 31	
Транслокация с участием локуса ген BCL6 Translocation involving BCL6 gene locus	1 (3,2%)
Трисомия/дупликация/амплификация BCL6 Trisomy/duplication/amplification BCL6	6 (19,3%)
Флуоресцентная гибридизация in situ MYC/8q24, n = 31 Fluorescence in situ hybridization of MYC/8q24, n = 31	
Транслокация с участием локуса гена MYC Translocation involving MYC gene locus	1 (3,2%)
Трисомия/дупликация/амплификация MYC Trisomy/duplication/amplification MYC	6 (19,3%)
Флуоресцентная гибридизация in situ делеция/TP53, n = 16 Fluorescence in situ hybridization of deletion/TP53, n = 16	
Делеция 17p13/Deletion 17p13	0
ВПС TP53 с 4 по 10 экзон, n = 31 NGS of TP53 gene, exons 4 to 10, n = 31	
Патогенная мутация в гене TP53 Pathogenic mutation of TP53 gene	3 (9,7%)
Мутация в гене TP53 неизвестного значения Mutation of TP53 gene of unknow significance	1 (3,2%)

Примечание: ВПС — высокопроизводительное секвенирование гена.  
Note: NGS — next generation sequencing

Таблица 4. Комплексный кариотип  
Table 4. Complex karyotype

Больные Patients	Комплексный кариотип Complex karyotype
1	52, XX,+X,+X,+der (X)t (X;?) (p22;?), dup (1) (q?31q34), del (2) (p?13), add (6) (q27), der (7),+8,+9,+12 [6]/46, XX [14]
2	45, XX,—8,—13, add (21) (p13),+mar [22]/46, XX [6]
3	46, XY, del (1) (p36), del (9) (p12), add (9) (p24) [18]/46, XY [6]
4	56, XX,+Xx3,+3, del (3) (q21),+5,+9x2,+12,+18,+mar1 [13]/56~57, idem,+X [1],+4 [1],+17 [1],+mar2 [2] [cp5]/46, XX [2]
5	49~50, XX, der (3),—6,+4mar, inc [4]
6	47~50, XX,?+4,+9, der (9),?+12, der (16)x2,?+18,+1~2mar, inc [cp5]/46, XX [3]
7	43~48, XX,?add (6) (p?) or t (6;11) (p1?; q?13),+9, add (9) (p2?),—11, del (16) (p11~12), add (19) (p?q?),+21,+1~2mar [15]/46, XX [1]
8	50, XY,+X,+8,+11, der (11),+mar [5]/46, XY [15]

## Обсуждение

Мутации в гене *TP53* занимают лидирующие позиции в общей структуре генетических событий онкогенеза, а белок p53 назван «хранитель генома» [27, 28]. Однако отсутствие четкого понимания, что является драйверным событием опухолевой прогрессии при каждом виде рака, не позволяет *TP53-MUT* рассматривать как универсальный фактор неблагоприятного прогноза для всех неоплазий [1, 2, 29, 30].

Среди лимфопролиферативных заболеваний ХЛЛ и ЛКМ — яркие примеры того, что мутации в гене *TP53*, приобретенные в ходе опухолевой эволюции, являются поздним генетическим событием и ассоциируются с неблагоприятным прогнозом и рефрактерностью к иммунохимиотерапии. В настоящее время исследования на наличие aberrации *TP53* являются обязательными в дебюте и при рецидиве ХЛЛ и ЛКМ, а их выявление служит показанием к использованию таргетной и клеточной терапии [6, 31].

При агрессивных В-клеточных лимфомах ситуация более сложная и неоднозначная, что связано с их гетерогенностью [12, 32]. Тримя крупными исследовательскими группами с помощью секвенирования следующего поколения был исследован геном ДВКЛ, определен спектр соматических мутаций и продемонстрировано отсутствие универсального драйверного события [33–37]. Предложена молекулярная классификация, которая внесла некоторую систематичность и ясность в понимание патогенеза. Однако отсутствие консенсуса привело к прогностической гетерогенности выявляемых генетических событий, в частности мутаций в гене *TP53*. Это связано с тем, что согласно LymphGen и Harvard группе случаи с aberrациями *TP53* выделены в отдельный кластер с неблагоприятным прогнозом (A53/C2), а в других отнесены в другие подтипы [33–37]. Все это затрудняет использование мутаций в гене *TP53* как единственного и основного фактора неблагоприятного прогноза при агрессивных В-клеточных лимфомах, в отличие от ХЛЛ и ЛКМ.

Мутации в гене *TP53* при ПМБКЛ встречаются в 2 раза реже, чем при ДВКЛ, что, вероятно, связано с разными молекулярными характеристиками этих лимфом [17, 38]. Предполагается, что ПМБКЛ, как и классическая лимфома Ходжкина (кЛХ), происходит из тимической В-клетки и имеет с ней общие молекулярные особенности, включая амплификацию локуса *REL/BCL11A* (2p16.1), *JAK2/PDL2* (9p24.1) и перестройки *СНТА* (16p13.13), которые также встречаются при медиастинальной лимфоме «серой зоны» (МЛСЗ) [39–43]. ПМБКЛ и кЛХ, находятся в одном патобиологическом континууме, а МЛСЗ описывается как «недостающее звено» между этими заболеваниями [42, 44, 45]. Исследования свидетельствуют, что при ПМБКЛ, в отличие от ДВКЛ, часто наблюда-

ются мутации в генах *CD58* и *B2M* (36,4 и 36,4 % против 16,7 и 5,1 % соответственно) [46–48].

D. Noerenberg и соавт. [17] исследовали 340 биоптатов опухоли больных ПМБКЛ и оценили профиль соматических мутаций, проанализировали число копий и структурных вариантов на основании полногеномного ( $n = 20$ ), полноэкзомного ( $n = 78$ ) и таргетного ( $n = 308$ ) секвенирований. Была показана прогностическая ценность только мутаций в генах *CD58* и *DUSP2*, которые выявлялись в 31 и 24 % случаев соответственно. Больные ПМБКЛ и *CD58-MUT*, получившие химиотерапию по программе «R-CHOP», имели низкую 5-летнюю ОВ — 58 %. Улучшить неблагоприятный прогноз заболевания позволило использование интенсивной химиотерапии. Больные с *DUSP2-MUT*, напротив, имели благоприятное течение заболевания, даже при использовании химиотерапии по программе «R-CHOP» 5-летняя ОВ у них составила 98 % [17]. В 2024 г. были представлены данные о частоте встречаемости мутаций в гене *CD58* у 49 больных ПМБКЛ, которые исходно получили интенсивные схемы лечения («DA-EPOCH-R» и «mNHL-BFM-90» в 85,4 и 14,6 % случаев соответственно). Соматические мутации в гене *CD58* были выявлены у 18 (36,7 %) больных, однако на выживаемость и риск рецидивов/прогрессию заболевания это влияния не оказало [49].

Метод ВПС у больных ПМБКЛ позволил выявить частые нарушения в сигнальном пути p53 с незначительными соматическими структурными вариациями в генах, связанных с *TP53* (*TP63*, *TP73* и *WWOX*), и показал новые, способствующие «уклонению» от иммунного надзора (*DOCK8* и *CD83*) [17]. Накопление p53 в ядре, связанное с мутациями в гене *TP53*, приводит к увеличению плотности инфильтрирующих опухоль лимфоцитов и, как следствие, может регулировать иммунный ландшафт [1, 50]. Мутации в гене *TP53* могут привести к усилению неоангиогенеза и ремоделированию внеклеточного матрикса, нарушению врожденного противоопухолевого иммунитета, генотоксической стрессовой реакции по пути Toll-подобного рецептора, способствовать противоопухолевой активности макрофагов и изменять противоопухолевый клеточно-опосредованный иммунитет [28]. Все вышеописанные изменения микроокружения, связанные с aberrациями *TP53*, в сочетании с основными биологическими характеристиками опухолевых клеток ПМБКЛ, демонстрирующие иммунологическую «толерантность», вероятно, могут расширить их предиктивную ценность в назначении не только «малых молекул», но и ингибиторов иммунных контрольных точек [30, 51–53].

Согласно полученным в настоящей работе результатам частота мутаций в гене *TP53* при ПМБКЛ составила 13 %, не выявлено статистически значимого

влияния этих мутаций на прогноз, что, возможно, связано с редкой встречаемостью этого события и относительно небольшой выборкой больных. Недостаток исследования, обусловленный малой численностью больных, включенных в исследование, можно объяснить эпидемиологической редкостью ПМВКЛ, малым объемом исходного материала, учитывая труднодоступную локализацию опухоли, и, в некоторых случаях, плохим качеством ДНК, полученной из парафиновых блоков.

Преимуществом настоящего исследования является то, что впервые удалось оценить частоту встречаемости и значимость мутаций в гене *TP53* в рамках одного протокола терапии. У 2 из 3 больных с патогенной *TP53-MUT* был выявлен комплексный кариотип, однако это не повлияло на ОВ больных. Напротив, первично-рефрактерное течение ПМВКЛ с летальным исходом было в группе *TP53-WT* в 7,4 % случаев. Аберрации гена *TP53* не были биаллельными и не сочетались с реаранжировкой генов *MYC/8q24*, *BCL2/18q21* и *BCL6/3q2*. Изолированное выявление *MYC/8q24* и *BCL6/3q27* также не оказало влияния на прогноз.

Определение генетических маркеров, обладающих прогностическим и предиктивным значением, дает

возможность принимать верные решения при выборе тактики терапии. Молекулярно-генетические тесты должны проводиться не только до начала первой линии терапии, но и при прогрессии и рецидиве заболевания. Поэтому в настоящей работе у 2 больных было оценено наличие *TP53-MUT* в дебюте и прогрессии заболевания. Ни на одном из этапов опухолевой эволюции аберрации гена *TP53* не выявлены.

В настоящем исследовании мутации в гене *TP53*, вероятно, не оказали своего неблагоприятного влияния на прогноз не только из-за использования интенсивной химиотерапии, но и наличия других генетических событий, которые не были идентифицированы. Негативное влияние *MYC* и *TP53-MUT* у больных ДВКЛ может быть «уравновешено» транслокацией с участием локусов гена *BCL2/18q21* [8, 54]. Подобный феномен описан у больных ХЛЛ; при сочетании аберрации *TP53* и мутации *IGHV*-генов заболевание может протекать длительно и благоприятно [55]. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на идентификацию драйверных событий биологически дискретных подтипов В-клеточных агрессивных лимфом, выделение факторов риска для каждого из них, что будет служить основанием прецизионной терапии.

## Литература

1. Blagih J., Buck M. D., Vousden K. H. p53, cancer and the immune response. *Journal of Cell Science*. 2020; 133(5): jcs237453. DOI: 10.1242/jcs.237453.
2. Chasov V., Mirgayazova R., Zmievskaya E., et al. Key Players in the Mutant p53 Team: Small Molecules, Gene Editing, Immunotherapy. *Front. Oncol.* 2020; 10: 1460. DOI: 10.3389/fonc.2020.01460.
3. Döhner H., Stilgenbauer S., Benner A., et al. Genomic Aberrations and Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2000; 343(26): 1910–6. DOI: 10.1056/NEJM200012283432602.
4. Campo E., Cymbalista F., Ghia P., et al. TP53 aberrations in chronic lymphocytic leukemia: an overview of the clinical implications of improved diagnostics. *Haematologica*. 2018; 103(12): 1956–68. DOI: 10.3324/haematol.2018.187583.
5. Pospisilova S., Sutton L.A., Malcikova J., et al. Innovation in the prognostication of chronic lymphocytic leukemia: how far beyond TP53 gene analysis can we go? *Haematologica*. 2016. 101(3): 263–5. DOI: 10.3324/haematol.2015.139246.
6. Eskelund C.W., Dahl C., Hansen J. W., et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. *Blood*. 2017; 130(17): 1903–10. DOI: 10.1182/blood-2017-04-779736.
7. Xu-Monette Z.Y., Wu L., Visco C., et al. Mutational profile and prognostic significance of TP53 in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP: report from an International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Blood*. 2012; 120(19): 3986–96. DOI: 10.1182/blood-2012-05-433334.
8. Schiefer A.-I., Kornauth C., Simonitsch-Klupp I., et al. Impact of Single or Combined Genomic Alterations of TP53, MYC, and BCL2 on Survival of Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphomas: A Retrospective Cohort Study. *Medicine*. 2015; 94(52): e2388. DOI: 10.1097/MD.0000000000002388.

## References

1. Blagih J., Buck M. D., Vousden K. H. p53, cancer and the immune response. *Journal of Cell Science*. 2020; 133(5): jcs237453. DOI: 10.1242/jcs.237453.
2. Chasov V., Mirgayazova R., Zmievskaya E., et al. Key Players in the Mutant p53 Team: Small Molecules, Gene Editing, Immunotherapy. *Front. Oncol.* 2020; 10: 1460. DOI: 10.3389/fonc.2020.01460.
3. Döhner H., Stilgenbauer S., Benner A., et al. Genomic Aberrations and Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2000; 343(26): 1910–6. DOI: 10.1056/NEJM200012283432602.
4. Campo E., Cymbalista F., Ghia P., et al. TP53 aberrations in chronic lymphocytic leukemia: an overview of the clinical implications of improved diagnostics. *Haematologica*. 2018; 103(12): 1956–68. DOI: 10.3324/haematol.2018.187583.
5. Pospisilova S., Sutton L.A., Malcikova J., et al. Innovation in the prognostication of chronic lymphocytic leukemia: how far beyond TP53 gene analysis can we go? *Haematologica*. 2016. 101(3): 263–5. DOI: 10.3324/haematol.2015.139246.
6. Eskelund C.W., Dahl C., Hansen J. W., et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. *Blood*. 2017; 130(17): 1903–10. DOI: 10.1182/blood-2017-04-779736.
7. Xu-Monette Z.Y., Wu L., Visco C., et al. Mutational profile and prognostic significance of TP53 in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP: report from an International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Blood*. 2012; 120(19): 3986–96. DOI: 10.1182/blood-2012-05-433334.
8. Schiefer A.-I., Kornauth C., Simonitsch-Klupp I., et al. Impact of Single or Combined Genomic Alterations of TP53, MYC, and BCL2 on Survival of Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphomas: A Retrospective Cohort Study. *Medicine*. 2015; 94(52): e2388. DOI: 10.1097/MD.0000000000002388.



9. Zenz T., Kreuz M., Fuge et al. TP53 mutation and survival in aggressive B cell lymphoma. *Intl Journal of Cancer*. 2017; 141(7): 1381–8. DOI: 10.1002/ijc.30838.
10. Porpacz E., Wohlfarth P., Königsbrügge O., et al. Influence of TP53 Mutation on Survival of Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the CAR T-Cell Era. *Cancers*. 2021; 13(22): 5592. DOI: 10.3390/cancers13225592.
11. Мисюрин А.Е., Кравченко С.К., Мисюрин В.А. и др. Мутации гена TP53 в опухолевых клетках у пациентов с агрессивными В-клеточными лимфомами. *Клиническая онкогематология*. 2019; 12(3): 263–70. DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-263-270.
12. Clipson A., Barrans S., Zeng N., et al. The prognosis of MYC translocation positive diffuse large B-cell lymphoma depends on the second hit. *J Pathol Clin Res*. 2015; 1(3): 125–33. DOI: 10.1002/cjp2.10.
13. Мангасарова Я. К., Абдурашидова Р. Р., Магомедова А.У. и др.. Ответ-адаптированная стратегия терапии первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы: результаты проспективного одноцентрового клинического исследования. *Клиническая онкогематология*. 2024; 17(4): 335–46. DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-4-335-346.
14. Twa D.D.W., Steidl C. Structural genomic alterations in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Leuk Lymph*. 2015; 56(8): 2239–50. DOI: 10.3109/10428194.2014.985673.
15. Steidl C., Gascoyne R.D. The molecular pathogenesis of primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 2011; 118(10): 2659–69. DOI: 10.1182/blood-2011-05-326538.
16. Dunleavy K. Primary mediastinal B-cell lymphoma: biology and evolving therapeutic strategies. *Hematology*. 2017; 2017(1): 298–303. DOI: 10.1182/asheducation-2017.1.298.
17. Noerenberg D., Briest F., Hennch C., et al. Genetic Characterization of Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma: Pathogenesis and Patient Outcomes. *J Clin Oncol*. 2024; 42(4): 452–66. DOI: 10.1200/JCO.23.01053.
18. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S. A., et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016; 127(20): 2375–90. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.
19. Sidorova J.V., Biderman B. V., Nikulina E.E., et al. A simple and efficient method for DNA extraction from skin and paraffin-embedded tissues applicable to T-cell clonality assays. *Exp Dermatol*. 2012; 21(1): 57–60. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2011.01375.x.
20. Bolger A.M., Lohse M., Usadel B. Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data. *Bioinformatics*. 2014; 30(15): 2114–20. DOI: 10.1093/bioinformatics/btu170.
21. Li H., Durbin R. Fast and accurate long-read alignment with Burrows–Wheeler transform. *Bioinformatics*. 2010; 26(5): 589–95. DOI: 10.1093/bioinformatics/btp698.
22. Li H., Handsaker B., Wysoker A., et al. The Sequence Alignment/Map format and SAMtools. *Bioinformatics*. 2009; 25(16): 2078–9. DOI: 10.1093/bioinformatics/btp352.
23. Lai Z., Markovets A., Ahdesmaki M., et al. VarDict: a novel and versatile variant caller for next-generation sequencing in cancer research. *Nucleic Acids Res*. 2016; 44(11): e108. DOI: 10.1093/nar/gkw227.
24. Wang K., Li M., Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. *Nucleic Acids Research*. 2010; 38(16): e164. DOI: 10.1093/nar/gkq603.
25. Expanding Genomic Clinical Knowledge — Together! Franklin. <https://franklin.genoox.com/variant/snp/chr1-237821276-T-C>
26. SESHAT: <http://vps338341.ovh.net/>
9. Zenz T., Kreuz M., Fuge et al. TP53 mutation and survival in aggressive B cell lymphoma. *Intl Journal of Cancer*. 2017; 141(7): 1381–8. DOI: 10.1002/ijc.30838.
10. Porpacz E., Wohlfarth P., Königsbrügge O., et al. Influence of TP53 Mutation on Survival of Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the CAR T-Cell Era. *Cancers*. 2021; 13(22): 5592. DOI: 10.3390/cancers13225592.
11. Misyurina A.E., Kravchenko S.K., Misyurin V.A., et al. TP53 Gene Mutations in Tumor Cells of Patients with Aggressive B-Cell Lymphomas. *Klinicheskaya Onkogematologiya* 2019; 12(3): 263–70 (In Russian). DOI: 10.21320/2500-2139-2019-12-3-263-270.
12. Clipson A., Barrans S., Zeng N., et al. The prognosis of MYC translocation positive diffuse large B-cell lymphoma depends on the second hit. *J Pathol Clin Res*. 2015; 1(3): 125–33. DOI: 10.1002/cjp2.10.
13. Mangasarova Ya.K., Abdurashidova R.R., Magomedova A.U., et al. Response-Adapted Strategy in the Treatment of Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: Results of a Prospective Single-Center Clinical Trial. *Klinicheskaya Onkogematologiya*. 2024; 17(4): 335–46 (In Russian). DOI: 10.21320/2500-2139-2024-17-4-335-346.
14. Twa D.D.W., Steidl C. Structural genomic alterations in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Leuk Lymph*. 2015; 56(8): 2239–50. DOI: 10.3109/10428194.2014.985673.
15. Steidl C., Gascoyne R.D. The molecular pathogenesis of primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 2011; 118(10): 2659–69. DOI: 10.1182/blood-2011-05-326538.
16. Dunleavy K. Primary mediastinal B-cell lymphoma: biology and evolving therapeutic strategies. *Hematology*. 2017; 2017(1): 298–303. DOI: 10.1182/asheducation-2017.1.298.
17. Noerenberg D., Briest F., Hennch C., et al. Genetic Characterization of Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma: Pathogenesis and Patient Outcomes. *J Clin Oncol*. 2024; 42(4): 452–6. DOI: 10.1200/JCO.23.01053.
18. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S. A., et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016; 127(20): 2375–90. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.
19. Sidorova J.V., Biderman B. V., Nikulina E.E., et al. A simple and efficient method for DNA extraction from skin and paraffin-embedded tissues applicable to T-cell clonality assays. *Exp Dermatol*. 2012; 21(1): 57–60. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2011.01375.x.
20. Bolger A.M., Lohse M., Usadel B. Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data. *Bioinformatics*. 2014; 30(15): 2114–20. DOI: 10.1093/bioinformatics/btu170.
21. Li H., Durbin R. Fast and accurate long-read alignment with Burrows–Wheeler transform. *Bioinformatics*. 2010; 26(5): 589–95. DOI: 10.1093/bioinformatics/btp698.
22. Li H., Handsaker B., Wysoker A., et al. The Sequence Alignment/Map format and SAMtools. *Bioinformatics*. 2009; 25(16): 2078–9. DOI: 10.1093/bioinformatics/btp352.
23. Lai Z., Markovets A., Ahdesmaki M., et al. VarDict: a novel and versatile variant caller for next-generation sequencing in cancer research. *Nucleic Acids Res*. 2016; 44(11): e108. DOI: 10.1093/nar/gkw227.
24. Wang K., Li M., Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. *Nucleic Acids Research*. 2010; 38(16): e164. DOI: 10.1093/nar/gkq603.
25. Expanding Genomic Clinical Knowledge — Together! Franklin. <https://franklin.genoox.com/variant/snp/chr1-237821276-T-C>
26. SESHAT: <http://vps338341.ovh.net/>

27. Kandoth C., McLellan M. D., Vandin F., et al. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature*. 2013; 502(7471): 333–9. DOI: 10.1038/nature12634.
28. Agupitan A.D., Neeson P., Williams S., et al. P53: A Guardian of Immunity Becomes Its Saboteur through Mutation. *IJMS*. 2020; 21(10): 3452. DOI: 10.3390/ijms21103452.
29. Haapaniemi E., Botla S., Persson J., et al. CRISPR–Cas9 genome editing induces a p53-mediated DNA damage response. *Nat Med*. 2018; 24(7): 927–30. DOI: 10.1038/s41591-018-0049-z.
30. Liu J., Gao J. Efficacy of immunotherapy as second-line or later-line therapy and prognostic significance of KRAS or TP53 mutations in advanced non-small cell lung cancer patients. *Eur J Cancer Prev*. 2023; 32(6): 590–9. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000799.
31. Hallek M., Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. *Am J Hematol*. 2021; 96(12): 1679–705. DOI: 10.1002/ajh.26367.
32. Sehn L.H., Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2021; 384(9): 842–58. DOI: 10.1056/NEJMra2027612.
33. Wright G.W., Huang D. W., Phelan J. D., et al. A Probabilistic Classification Tool for Genetic Subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma with Therapeutic Implications. *Cancer Cell*. 2020; 37(4): 551–68.e14. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.03.015.
34. Schmitz R. Wright G. W., Huang D. W., et al. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018; 378(15): 1396–407. DOI: 10.1056/NEJMoa1801445.
35. Chapuy B., Stewart C., Dunford A. J., et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med*. 2018; 24(5): 679–90. DOI: 10.1038/s41591-018-0016-8.
36. Lacy S.E., Barrans S. L., Beer P. A., et al. Targeted sequencing in DLBCL, molecular subtypes, and outcomes: a Haematological Malignancy Research Network report. *Blood*. 2020; 135(20): 1759–71. DOI: 10.1182/BLOOD.2019003535.
37. Hartmann S., Schuhmacher B., Rausch T., et al. Highly recurrent mutations of SGK1, DUSP2 and JUNB in nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Leukemia*. 2016; 30(4): 844–53. DOI: 10.1038/leu.2015.328
38. Габеева Н.Г., Королева Д.А., Татарникова С.А. и др. Промежуточные результаты терапии первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы по протоколам «ПМЛ-16» и «ПМЛ-19». *Гематология и трансфузиология*. 2022; 67(3): 328–50. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-328-350.
39. Eberle F.C., Salaverria I., Steidl C., et al. Gray zone lymphoma: chromosomal aberrations with immunophenotypic and clinical correlations. *Mod Pathol*. 2011; 24(12): 1586–97. DOI: 10.1038/modpathol.2011.116.
40. Eberle F.C., Rodriguez-Canales J., Wei L., et al. Methylation profiling of mediastinal gray zone lymphoma reveals a distinctive signature with elements shared by classical Hodgkin's lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2011; 96(4): 558–66. DOI: 10.3324/HAE-MATOL.2010.033167.
41. Pittaluga S., Nicolae A., Wright G.W., et al. Gene Expression Profiling of Mediastinal Gray Zone Lymphoma and Its Relationship to Primary Mediastinal B-cell Lymphoma and Classical Hodgkin Lymphoma. *Blood Cancer Discov*. 2020; 1(2): 155–61. DOI: 10.1158/2643-3230.BCD-20-0009.
42. Rosenwald A., Wright G., Leroy K., et al. Molecular Diagnosis of Primary Mediastinal B Cell Lymphoma Identifies a Clinically Favorable Subgroup of Diffuse Large B Cell Lymphoma Related to Hodgkin Lymphoma. *J Exp Med*. 2003; 198(6): 851–62. DOI: 10.1084/JEM.20031074.
27. Kandoth C., McLellan M. D., Vandin F., et al. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature*. 2013; 502(7471): 333–9. DOI: 10.1038/nature12634.
28. Agupitan A.D., Neeson P., Williams S., et al. P53: A Guardian of Immunity Becomes Its Saboteur through Mutation. *IJMS*. 2020; 21(10): 3452. DOI: 10.3390/ijms21103452.
29. Haapaniemi E., Botla S., Persson J., et al. CRISPR–Cas9 genome editing induces a p53-mediated DNA damage response. *Nat Med*. 2018; 24(7): 927–30. DOI: 10.1038/s41591-018-0049-z.
30. Liu J., Gao J. Efficacy of immunotherapy as second-line or later-line therapy and prognostic significance of KRAS or TP53 mutations in advanced non-small cell lung cancer patients. *Eur J Cancer Prev*. 2023; 32(6): 590–9. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000799.
31. Hallek M., Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. *Am J Hematol*. 2021; 96(12): 1679–705. DOI: 10.1002/ajh.26367.
32. Sehn L.H., Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2021; 384(9): 842–58. DOI: 10.1056/NEJMra2027612.
33. Wright G.W., Huang D. W., Phelan J. D., et al. A Probabilistic Classification Tool for Genetic Subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma with Therapeutic Implications. *Cancer Cell*. 2020; 37(4): 551–68.e14. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.03.015.
34. Schmitz R. Wright G. W., Huang D. W., et al. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018; 378(15): 1396–407. DOI: 10.1056/NEJMoa1801445.
35. Chapuy B., Stewart C., Dunford A. J., et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med*. 2018; 24(5): 679–90. DOI: 10.1038/s41591-018-0016-8.
36. Lacy S.E., Barrans S. L., Beer P. A., et al. Targeted sequencing in DLBCL, molecular subtypes, and outcomes: a Haematological Malignancy Research Network report. *Blood*. 2020; 135(20): 1759–71. DOI: 10.1182/BLOOD.2019003535.
37. Hartmann S., Schuhmacher B., Rausch T., et al. Highly recurrent mutations of SGK1, DUSP2 and JUNB in nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Leukemia*. 2016; 30(4): 844–53. DOI: 10.1038/leu.2015.328
38. Gabeeva N.G., Koroleva D.A., Tatarnikova S.A., et al. Interim results of the PML-16, PML-19 protocols for primary mediastinal large B-cell lymphoma therapy. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2022; 67(3): 328–50 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-328-350.
39. Eberle F.C., Salaverria I., Steidl C., et al. Gray zone lymphoma: chromosomal aberrations with immunophenotypic and clinical correlations. *Mod Pathol*. 2011; 24(12): 1586–97. DOI: 10.1038/modpathol.2011.116.
40. Eberle F.C., Rodriguez-Canales J., Wei L., et al. Methylation profiling of mediastinal gray zone lymphoma reveals a distinctive signature with elements shared by classical Hodgkin's lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2011; 96(4): 558–66. DOI: 10.3324/HAE-MATOL.2010.033167.
41. Pittaluga S., Nicolae A., Wright G.W., et al. Gene Expression Profiling of Mediastinal Gray Zone Lymphoma and Its Relationship to Primary Mediastinal B-cell Lymphoma and Classical Hodgkin Lymphoma. *Blood Cancer Discov*. 2020; 1(2): 155–61. DOI: 10.1158/2643-3230.BCD-20-0009.
42. Rosenwald A., Wright G., Leroy K., et al. Molecular Diagnosis of Primary Mediastinal B Cell Lymphoma Identifies a Clinically Favorable Subgroup of Diffuse Large B Cell Lymphoma Related to Hodgkin Lymphoma. *J Exp Med*. 2003; 198(6): 851–62. DOI: 10.1084/JEM.20031074.

43. Sarkozy C., Copie-Bergman C., Damotte D., et al. Gray-zone Lymphoma Between cHL and Large B-Cell Lymphoma: A Histopathologic Series From the LYSA. *Am J Surg Pathol.* 2019; 43(3): 341–51. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001198.
44. Traverse-Glehen A., Pittaluga S., Gaulard P., et al. Mediastinal Gray Zone Lymphoma: The Missing Link Between Classic Hodgkin's Lymphoma and Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. *Am J Surg Pathol.* 2005; 29(11): 1411–21. DOI: 10.1097/01.pas.0000180856.74572.73.
45. Sarkozy C., Hung S. S., Chavez E. A., et al. Mutational landscape of gray zone lymphoma. *Blood.* 2021; 137(13): 1765–76. DOI: 10.1182/blood.2020007507.
46. Cao Y., Zhu T., Zhang P., et al. Mutations or copy number losses of CD58 and TP53 genes in diffuse large B cell lymphoma are independent unfavorable prognostic factors. *Oncotarget.* 2016; 7(50): 83294–307. DOI: 10.18632/ONCOTARGET.13065.
47. Qin Y., He X., Chen X., et al. Efficacy and safety of PD-1 monoclonal antibody plus rituximab in relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma patients. *Eur J Haematol.* 2023; 111(3): 356–64. DOI: 10.1111/EJH.14013.
48. Donzel M., Pesce F., Trecourt A., et al. Molecular Characterization of Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphomas. *Cancers.* 2023; 15(19): 4866. DOI: 10.3390/CANCERS15194866/S1.
49. Абрамова Т.В., Мангасарова Я.К., Селиванова Д.С. и др. Исследование мутационного статуса генов B2M и CD58 у больных первичной медиастинальной В-клеточной крупноклеточной лимфомой. *Гематология и трансфузиология.* 2024; 69(Приложение): 22.
50. Kaur H.B., Lu J., Guedes L. B., et al. TP53 missense mutation is associated with increased tumor-infiltrating T cells in primary prostate cancer. *Human Pathol.* 2019; 87: 95–102. DOI: 10.1016/j.humpath.2019.02.006.
51. Hellmann M.D., Nathanson T., Rizvi H., et al. Genomic Features of Response to Combination Immunotherapy in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancer Cell.* 2018; 33(5): 843–52.e4. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.03.018.
52. Lin X., Wang L., Xie X., et al. Prognostic Biomarker TP53 Mutations for Immune Checkpoint Blockade Therapy and Its Association With Tumor Microenvironment of Lung Adenocarcinoma. *Front. Mol. Biosci.* 2020; 7: 602328. DOI: 10.3389/fmolb.2020.602328.
53. Zinzani P.L., Thieblemont C., Melnichenko V., et al. Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: Final Analysis of KEYNOTE-170. *Blood J.* 2023; 142(2): 141–5. DOI: 10.1182/blood.2022019340.
54. Schuster C., Berger A., Hoelzl M.A., et al. The cooperating mutation or “second hit” determines the immunologic visibility toward MYC-induced murine lymphomas. *Blood.* 2011; 118(17): 4635–45. DOI: 10.1182/blood-2010-10-313098.
55. Best O.G., Gardiner A. C., Davis Z. A., et al. A subset of Binet stage A CLL patients with TP53 abnormalities and mutated IGHV genes have stable disease. *Leukemia.* 2009; 23(1): 212–4. DOI: 10.1038/lev.2008.260.
43. Sarkozy C., Copie-Bergman C., Damotte D., et al. Gray-zone Lymphoma Between cHL and Large B-Cell Lymphoma: A Histopathologic Series From the LYSA. *Am J Surg Pathol.* 2019; 43(3): 341–51. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001198.
44. Traverse-Glehen A., Pittaluga S., Gaulard P., et al. Mediastinal Gray Zone Lymphoma: The Missing Link Between Classic Hodgkin's Lymphoma and Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. *Am J Surg Pathol.* 2005; 29(11): 1411–21. DOI: 10.1097/01.pas.0000180856.74572.73.
45. Sarkozy C., Hung S. S., Chavez E. A., et al. Mutational landscape of gray zone lymphoma. *Blood.* 2021; 137(13): 1765–76. DOI: 10.1182/blood.2020007507.
46. Cao Y., Zhu T., Zhang P., et al. Mutations or copy number losses of CD58 and TP53 genes in diffuse large B cell lymphoma are independent unfavorable prognostic factors. *Oncotarget.* 2016; 7(50): 83294–307. DOI: 10.18632/ONCOTARGET.13065.
47. Qin Y., He X., Chen X., et al. Efficacy and safety of PD-1 monoclonal antibody plus rituximab in relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma patients. *Eur J Haematol.* 2023; 111(3): 356–64. DOI: 10.1111/EJH.14013.
48. Donzel M., Pesce F., Trecourt A., et al. Molecular Characterization of Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphomas. *Cancers.* 2023; 15(19): 4866. DOI: 10.3390/CANCERS15194866/S1.
49. Abramova T. V., Mangasarova Ya. K., Selivanova D. S., et al. Study of the mutational status of B2M and CD58 genes in patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Gematologiya i Transfusiologiya.* 2024; 69(2 Suppl): 22 (In Russian).
50. Kaur H.B., Lu J., Guedes L. B., et al. TP53 missense mutation is associated with increased tumor-infiltrating T cells in primary prostate cancer. *Human Pathol.* 2019; 87: 95–102. DOI: 10.1016/j.humpath.2019.02.006.
51. Hellmann M.D., Nathanson T., Rizvi H., et al. Genomic Features of Response to Combination Immunotherapy in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancer Cell.* 2018; 33(5): 843–52.e4. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.03.018.
52. Lin X., Wang L., Xie X., et al. Prognostic Biomarker TP53 Mutations for Immune Checkpoint Blockade Therapy and Its Association With Tumor Microenvironment of Lung Adenocarcinoma. *Front. Mol. Biosci.* 2020; 7: 602328. DOI: 10.3389/fmolb.2020.602328.
53. Zinzani P.L., Thieblemont C., Melnichenko V., et al. Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: Final Analysis of KEYNOTE-170. *Blood J.* 2023; 142(2): 141–5. DOI: 10.1182/blood.2022019340.
54. Schuster C., Berger A., Hoelzl M. A. et al. The cooperating mutation or “second hit” determines the immunologic visibility toward MYC-induced murine lymphomas. *Blood.* 2011; 118(17): 4635–45. DOI: 10.1182/blood-2010-10-313098.
55. Best O.G., Gardiner A. C., Davis Z. A., et al. A subset of Binet stage A CLL patients with TP53 abnormalities and mutated IGHV genes have stable disease. *Leukemia.* 2009; 23(1): 212–4. DOI: 10.1038/lev.2008.260.

## Информация об авторах

**Мангасарова Яна Константиновна\***, кандидат медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток с дневным стационаром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: mangasarova.y@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5522-7531>

**Бидерман Белла Вениаминовна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: bella\_biderman@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6253-3334>

**Обухова Татьяна Никифоровна**, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией кариологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: obukhova\_t@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-652X>

**Абдурашидова Руниза Равильевна**, гематолог отделения химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток с дневным стационаром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: runiza.abdurashidova@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-51488355>

**Абрамова Татьяна Валерьевна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории генной инженерии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: abramova.blood@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3163-4930>

**Магомедова Аминат Умарасхабовна**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток с дневным стационаром,  
e-mail: maminat@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4263-8275>

**Чабаяева Юлия Александровна**, кандидат технических наук, заместитель заведующего информационно-аналитическим отделом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: uchabaeva@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8044-598X>

## Information about the authors

**Yiana K. Mangasarova\***, Cand. Sci. (Med.), head of the Department of Chemotherapy of Lymphatic tumors with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: mangasarova.y@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5522-7531>

**Bella V. Biderman**, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Hematology, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: bella\_biderman@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6253-3334>

**Tatiana N. Obukhova**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Karyology Laboratory, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: obukhova\_t@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-652X>

**Runiza R. Abdurashidova**, hematologist of the Department of Lymphatic Tumors with Hematopoietic stem cell transplantation unit and day hospital, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: runiza.abdurashidova@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-51488355>

**Tatyana V. Abramova**, Cand. Sci. (Med.), Research associate Laboratory of Genetic Engineering, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: abramova.blood@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3163-4930>

**Aminat U. Magomedova**, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Lymphatic Tumors with a hematopoietic stem cell transplantation unit and a day hospital, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: maminat@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4263-8275>

**Yuliya A. Chabaeva**, Cand. Sci. (Tech.), deputy Head of the information and analytical Department, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: uchabaeva@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8044-598X>



**Габеева Нэлли Георгиевна**, кандидат медицинских наук, гематолог отделения гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: dr.gabeeva@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5171-0414>

**Евгений Евгеньевич Звонков**, доктор медицинских наук, заведующий отделением гематологии и химиотерапии лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: dr.zvonkov@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

**Судариков Андрей Борисович**, доктор биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: dusha@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

**\* Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 02.12.2024

Принята к печати: 14.02.2025

**Nelli G. Gabeeva**, Cand. Sci. (Med.), hematologist of the Department of Hematology and Chemotherapy of Lymphomas with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: dr.gabeeva@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5171-0414>

**Evgeny E. Zvonkov**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Hematology and Chemotherapy of Lymphomas with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: dr.zvonkov@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

**Andrey B. Sudarikov**, Dr. Sci. (Biol.), Head of Molecular Genetic Lab, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: dusha@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

**\* Corresponding author**

Received 02 Dec 2024

Accepted 14 Feb 2025

# НАСЛЕДУЕМЫЙ ХРОМОСОМНО-ИНТЕГРИРОВАННЫЙ ВИРУС ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА 6 У БОЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

Солдатова Т.А.\*; Тихомиров Д.С., Крылова А.Ю., Игнатова Е.Н., Мисько О.Н., Старкова О.Г., Рекстынь А.В., Туполева Т.А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

**Введение.** Вирус герпеса человека 6 (ВГЧ-6) занимает особое место среди оппортунистических агентов, способных вызвать различные осложнения у больных заболеваниями системы крови. Особенностью вируса является его способность к интеграции в теломерные участки хромосом клеток человека, благодаря чему возможна наследственная передача вирусного генома. Такая форма вируса носит название «наследуемый хромосомно-интегрированный ВГЧ-6» (нхи-ВГЧ-6). Частота этого события среди больных заболеваниями системы крови, а также значимость этого феномена для клинической практики остаются недостаточно изученными.

**Цель:** определить частоту встречаемости нхи-ВГЧ-6 у больных заболеваниями системы крови.

**Материалы и методы.** Проанализированы клиничко-лабораторные данные 4998 больных, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в период с 2020 по 2024 г. Клинические материалы, полученные от больных, были исследованы молекулярно-биологическими методами на наличие ДНК вируса.

**Результаты.** У 14 нхи-ВГЧ-6 из 4998 (0,26 %) обследованных больных опухолевыми и неопухолевыми заболеваниями системы крови выявлен нхи-ВГЧ-6. У 5 (35,7 %) больных во время лечения основного заболевания отмечались признаки герпесвирусной инфекции, у 9 (64,3 %) больных эти признаки не наблюдались. Реципиентами гемопоэтических стволовых клеток являлись 5 из 14 больных с нхи-ВГЧ-6. Предложены и апробированы критерии и лабораторные исследования, позволившие заподозрить и доказать наличие нхи-ВГЧ-6.

**Заключение.** Наличие нхи-ВГЧ-6 у больных заболеваниями системы крови выявлено в 0,26 % случаев. Высокая концентрация ДНК ВГЧ-6 при исследовании с помощью полимеразной цепной реакции, а также отсутствие отрицательных результатов вирусологического исследования при проведении противовирусной терапии позволяют заподозрить нхи-ВГЧ-6. Рекомендовано проведение исследования образцов ногтевых пластин и волосяных фолликулов на ДНК ВГЧ-6, которое позволяет подтвердить у больного наличие нхи-ВГЧ-6. Необходимость проведения противовирусной терапии требует дополнительных исследований. При трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток реципиенту-носителю нхи-ВГЧ-6 возможны реактивация ВГЧ-6, персистенция высокой вирусной нагрузки без клинических симптомов, феномен «провала».

**Ключевые слова:** хромосомно-интегрированный вирус герпеса человека 6, лабораторная диагностика, трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

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

**Финансирование:** работа не имела спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Солдатова Т.А., Тихомиров Д.С., Крылова А.Ю., Игнатова Е.Н., Мисько О.Н., Старкова О.Г., Рекстынь А.В., Туполева Т.А. Наследуемый хромосомно-интегрированный вирус герпеса человека 6 у больных заболеваниями системы крови. Гематология и трансфузиология. 2025; 70(1):40–50. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-1-40-50>

# INHERITED CHROMOSOMALLY INTEGRATED HUMAN HERPESVIRUS 6 IN PATIENTS WITH BLOOD SYSTEM DISEASES

Soldatova T.A.\*, Tikhomirov D.S., Krylova A.Yu., Ignatova E.N., Misko O.N., Starkova O.G., Rekstyn A.V., Tupoleva T.A.

National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**Introduction.** Human herpesvirus 6 (HHV-6) is an opportunistic agent causing various complications in patients with hematological diseases. The virus has a unique ability to integrate into telomeres of human chromosomes, which makes hereditary transmission of the viral genome possible. This form of the virus is called inherited chromosomally integrated HHV-6 (iciHHV-6). The iciHHV-6 frequency among patients with blood system diseases is unknown and its significance for clinical practice remains insufficiently studied.

**Aim** — to determine the prevalence of ichHHV-6 in patients with hematological diseases.

**Materials and methods.** Clinical and laboratory data in 4,998 adult patients treated at the National Medical Research Center for Hematology (Moscow, Russia) from 2020 to 2024 were analyzed. Clinical materials obtained from patients were examined by molecular-biological methods for the presence of HHV-6 DNA.

**Results.** IciHHV-6 was confirmed in 14 out of 4,998 (0.26 %) enrolled patients. 5 patients (38,5 %) had clinical manifestations of herpesvirus infection during treatment, while the other 9 patients (61.5 %) showed no signs of the infection. 5 of 14 iciHHV-6-positive patients underwent hematopoietic stem cell transplantation. Criteria and laboratory tests for suspicion for iciHHV-6 were designed and successfully verified, which made it possible to suspect and prove the presence of hci-HCV-6.

**Conclusion.** The presence of ichHHV-6 among patients with hematological diseases was detected in 0.26 % of cases. The high concentration of HCV-6 DNA during polymerase chain reaction testing, as well as the absence of negative virological results during antiviral therapy, make it possible to suspect HCV-HCV-6. Screening for iciHHV-6 by qPCR of hair follicles and nails is recommended for patient with high viremia. A positive result in such tests confirms iciHHV-6-positive status. The efficiency of antiviral therapy in iciHHV-6-individuals requires further research. During transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells to a recipient-carrier of hci-HCV-6, HCV-6 reactivation, asymptomatic persistence of high viremia, and a dramatic decrease of the viral load are all possible.

**Keywords:** chromosomally integrated HHV-6, laboratory diagnostics of HHV-6, HSCT

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**Financial disclosure:** the study had no sponsorship.

**For citation:** Soldatova T.A., Tikhomirov D.S., Krylova A.Yu., Ignatova E.N., Misko O.N., Starkova O.G., Rekstyn A.V., Tupoleva T.A. Inherited chromosomally integrated Human herpesvirus 6 in patients with blood system diseases. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2025; 70(1):40–50 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-1-40-50>

## Введение

Термин «вирус герпеса человека 6» (ВГЧ-6) — это интегративное название двух разных, но очень похожих вирусов: ВГЧ-6 А и ВГЧ-6 В. Их относят к подсемейству *Betaherpesvirinae* вместе с цитомегаловирусом и вирусом герпеса человека 7. ВГЧ-6 обладает тропностью к широкому спектру клеток организма человека. Преимущественно это моноциты, макро-

фаги, НК-клетки, мегакариоциты, глиальные клетки (астроциты, олигодендроциты), клетки печени и почек, эпителиальные и эндотелиальные клетки [1–4]. Выделяют следующие стадии ВГЧ-6-инфекции: первичная, хроническая (латентная) инфекция и реактивация. Врожденная (внутриутробная) инфекция протекает без манифестации развернутого заболевания,

поэтому описания таких случаев встречаются редко. Первичная инфекция, как правило, возникает в возрасте от 6 мес. до 2 лет [5] и проявляется в виде внезапной экзантемы (розеолы) либо инфекционного мононуклеоза. После первичного инфицирования ВГЧ-6, как и другие герпесвирусы, персистирует в организме человека пожизненно, формируя латентную инфекцию. Такая персистенция протекает обычно бессимптомно. Однако имеются сообщения о связи ВГЧ-6 с тиреоидитом Хашимото, женским бесплодием, рассеянным склерозом, болезнью Альцгеймера и др. [6–16]. Клиническое значение ВГЧ-6-хронической (латентной) инфекции, ассоциированной с данными патологическими состояниями, неоднозначно и требует дальнейших исследований. В течение жизни может происходить реактивация вируса, которая чаще всего возникает у иммунокомпрометированных лиц, в частности у больных, получающих химиотерапию, а также у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) или солидных органов. Реактивация может проявляться лихорадкой, макулопапулезной сыпью, тромбоцитопенией, лейкопенией, анемией, гепатитом, увеитом, ретинитом, пневмонией, энцефалитом, менингоэнцефалитом, судорогами. Таким образом, вирус ассоциируется со многими клиническими синдромами и заболеваниями (табл. 1) [6–16].

В отличие от других герпесвирусов, которые для становления латентной инфекции образуют экстрахромосомные кольцевые эписомы ДНК в зараженных клетках, преимущественным способом персистенции ВГЧ-6 является его полногеномная интеграция в теломерные участки хромосом клеток хозяина [2, 17]. Механизмы хромосомной интеграции ВГЧ-6 до конца не изучены. Важную роль в этом играют парные

и непарные теломерные последовательности нуклеотидов (пТПН и нпТПН) в геноме ВГЧ-6, которые гомологичны теломерным последовательностям хромосом человека. Показано [5], что удаление пТПН снижало частоту интеграции генома ВГЧ-6 в хромосомы. В то же время удаление нпТПН оказывало незначительное влияние на частоту встройки, что может свидетельствовать об их вспомогательной функции. Таким образом, одним из механизмов этого процесса может выступать гомологичная рекомбинация [5]. Такая интеграция не сайт-специфична и может происходить в любой хромосоме любой клетки организма, пораженной вирусом. Доказана его способность к встраиванию в геном половых клеток [18]. При слиянии гамет, содержащих интегрированный геном вируса, образуется организм, у которого каждая клетка несет копию вирусного генома. Такая форма носит название «наследуемый хромосомно-интегрированный ВГЧ-6» (нхи-ВГЧ-6) [5].

Группой авторов из Японии в 1999 г. было выдвинуто предположение о возможной наследственной передаче вирусного генома [19]. При обследовании больной лимфомой Беркитта, у которой в крови определялась высокая концентрация ДНК ВГЧ-6, методом флуоресцентной гибридизации *in situ* обнаружили интеграцию вирусного генома в локусе хромосомы 22q13. Муж больной тоже оказался носителем хромосомно-интегрированного вирусного генома, но в локусе хромосомы 1q44. У дочери вирусный геном был обнаружен в обоих локусах хромосом (22q13 и 1q44), что соответствует местам интеграции вируса у матери и отца.

Диагностика нхи-ВГЧ-6 методом флуоресцентной гибридизации *in situ* является дорогостоящей и трудоемкой. Существуют более простые способы доказатель-

Таблица 1. Заболевания и синдромы, ассоциированные с ВГЧ-6  
Table 1. Diseases and syndromes associated with HCV-6

Стадии инфекции/Stage of infection		
Первичная инфекция Primary infection	Хроническая (латентная) инфекция Chronic (latent) infection	Реактивация Reactivation
<b>Внезапная экзантема</b> Exanthema subitum <b>Инфекционный мононуклеоз</b> Infectious mononucleosis <b>Фебрильные судороги</b> Febrile seizures	<b>Тиреоидит Хашимото</b> Hashimoto's thyroiditis <b>Бесплодие женское</b> Female infertility <b>Миокардит</b> Myocarditis <b>Болезнь Альцгеймера</b> Alzheimer's disease <b>Рассеянный склероз</b> Multiple sclerosis	<b>Фебрильная нейтропения</b> Febrile neutropenia
		<b>Миелосупрессия</b> Bone marrow suppression
		<b>Реакция «трансплантат против хозяина»</b> Graft-versus-host disease
		<b>Сыпь/Rash</b>
		<b>DRESS-синдром</b> Drug-induced hypersensitivity syndrome
		<b>Увеит/Uveitis</b>
		<b>Ретинит/Retinitis</b>
		<b>Пневмония/Pneumonitis</b>
		<b>Колит/Colitis</b>
		<b>Гастроэнтерит/Gastroenteritis</b>
		<b>Гепатит/Hepatitis</b>
		<b>Энцефалит/Encephalitis</b>
		<b>Менингоэнцефалит</b> Meningoencephalitis



ства наличия нхи-ВГЧ-6 в организме. Подтвердить его присутствие может исследование образцов тканей, которые не поддерживают репликацию ВГЧ-6, например ногтевых пластин и волосяных фолликулов [20].

Хромосомная интеграция — это не завершающий этап жизненного цикла вируса. В экспериментах была доказана способность нхи-ВГЧ-6 к реактивации как *in vitro*, так и *in vivo* [2, 17, 21]. Кроме этого, в течение жизни существует возможность суперинфицирования другим штаммом ВГЧ-6. Было показано, что у больного с нхи-ВГЧ-6 А при проведении иммуногистохимического исследования обнаружены антигены ВГЧ-6 В [22]. Феномен нхи-ВГЧ-6 встречается довольно редко, около 1 % людей являются носителями такой формы вируса. В зависимости от региона распространенность нхи-ВГЧ-6 варьирует от 0,2 % в Японии [23] до 2,0–2,9 % в европейских странах [24], в России — 0,4 % [25].

Цель настоящей работы — определить частоту встречаемости нхи-ВГЧ-6 у больных заболеваниями системы крови.

## Материалы и методы

Проведен анализ клинико-лабораторных данных 4998 больных, получивших лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в период с января 2020 по сентябрь 2024 г. Всем больным методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени проводили исследования на наличие ДНК ВГЧ-6 в образцах различных биологических материалов (периферическая кровь, моча, слюна, жидкость бронхоальвеолярного лаважа, биоптаты органов и тканей). Для выделения ДНК ВГЧ-6 из полученных образцов были использованы наборы реагентов: «МагноПрайм ЮНИ» (ООО «НекстБио»), «ДНК-сорб-В» (ООО «ИнтерЛабСервис»). Выделение происходило с помощью автоматической станции для выделения нуклеиновых кислот «Xiril» («Neon 100 series») и роботизированной станции «MICROLAB STARlet». Для детекции и определения концентрации ДНК ВГЧ-6 методом ПЦР использовались наборы реагентов: «АмплиСенс» «EBV/CMV/HHV6-скрин-FL» (ООО «ИнтерЛабСервис»), «АмплиПрайм® EBV/CMV/HHV6» (ООО «НекстБио»). Для амплификации нуклеиновых кислот использовался амплификатор «RotorGene 6000 Q bplex». При проведении реакции оценивали концентрации вирусной ДНК-мишени, эндогенного (ВКО Glob) и экзогенного (ВКО-FL) внутренних контрольных образцов. В качестве эндогенного внутреннего контроля использовали последовательность ДНК β-глобинового гена, который содержится во всех ядродержащих клетках человеческого организма. Данная мишень позволяла контролировать качество взятия биологического материала, эффектив-

ность выделения и амплификации клеточной ДНК. С помощью ВКО-FL, являющегося генно-инженерной конструкцией и добавляющегося на стадии выделения нуклеиновых кислот, контролировали отсутствие примесей, ингибирующих реакцию. Расчет концентраций мишеней проводили в автоматическом режиме при помощи программного обеспечения («FRT Manager», ООО «ИнтерЛабСервис»). Сроки проведения ПЦР-исследований определяли согласно протоколам, принятым в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, или по клиническим показаниям. Для подтверждения нхи-ВГЧ-6 проводили ПЦР-исследование образцов ногтевых пластин и волосяных фолликулов в случае наличия у больных следующих критериев:

- высокая вирусная нагрузка в цельной крови (>40 000 копий геном-эквивалент ДНК ВГЧ-6 на 10<sup>5</sup> ядродержащих клеток человека (коп.);
- одновременное обнаружение ДНК ВГЧ-6 помимо цельной крови и в других биологических материалах;
- отсутствие отрицательных результатов ПЦР на наличие ДНК ВГЧ-6 при динамическом наблюдении.

При обнаружении ДНК ВГЧ-6 в образцах ногтевых пластин и волосяных фолликулов констатировали наличие нхи-ВГЧ-6.

## Результаты

14 (0,28 %) из 4998 больных было подтверждено наличие нхи-ВГЧ-6 (табл. 2). Среди них были 4 больных острыми миелоидными лейкозами, 4 больных лимфопролиферативными заболеваниями, 3 больных острым лимфобластным лейкозом и 3 больных апластической анемией.

Всем 14 больным с нхи-ВГЧ-6 проведены дополнительные исследования образцов ногтевых пластин и волосяных фолликулов, лишь у одной больной образец ногтевой пластины не был исследован из-за декоративного гелевого покрытия ногтей. В 13 из 14 исследованных образцах были получены валидные положительные результаты, т.е. получены сигналы как для вирусной последовательности ДНК, так и для ВКО Glob и ВКО-FL. Образцы волосяных фолликулов были исследованы у всех 14 больных, но в 2 из 14 образцов волосяных фолликулов был получен невалидный результат (отсутствовал сигнал ВКО Glob). Суммируя все результаты дополнительных исследований, нхи-ВГЧ-6 был подтвержден у всех 14 больных.

В качестве лечения заболевания системы крови у 5 из 14 больных с нхи-ВГЧ-6 выполнили трансплантацию ГСК (ТГСК): у 2 больных — трансплантацию аутологичных ГСК (ауто-ТГСК), у 3 больных — трансплантацию аллогенных ГСК (алло-ТГСК). У реципиентов ауто-ГСК анализ динамики вирусной нагрузки в крови не выявил значительных колебаний

**Таблица 2.** Клинико-лабораторные данные больных с нхи-ВГЧ-6  
**Table 2.** Clinical and laboratory data of patients with hci-HCV-6

Больной Patient	Пол Sex	Возраст, годы* Age, years *	Диагноз Diagnosis	ТГСК HSCT	Время** Time **
1	М/М	63	ОМЛ/AML	алло-ТГСК/allo-HSCT	5 лет/years
2	Ж/Ж	37	АА/AA	Нет/No	5 лет/years
3	Ж/Ж	57	ФЛ/FL	Нет/No	2 нед./Weeks
4	Ж/Ж	54	ОЛЛ/ALL	Нет/No	1,5 г./years
5	Ж/Ж	36	АА/AA	Нет/No	1 нед./Week
6	Ж/Ж	59	ЛКМ/MCL	ауто-ТГСК/auto-HSCT	1 нед./Week
7	Ж/Ж	32	ОМЛ/AML	алло-ТГСК/allo-HSCT	1 мес./month
8	Ж/Ж	57	ОМЛ/AML	Нет/No	1 мес./month
9	М/М	34	ОЛЛ/ALL	алло-ТГСК/allo-HSCT	5 мес./months
10	Ж/Ж	42	ОПЛ/APL	Нет/No	5 дней/days
11	Ж/Ж	30	АА/AA	Нет/No	3 дня/days
12	Ж/Ж	65	ДВККЛ/DLBCL	Нет/No	3 г./years
13	Ж/Ж	33	ОЛЛ/ALL	Нет/No	2 дня/days
14	М/М	29	ЛХ/HL	ауто-ТГСК/auto-HSCT	2 дня/days

Примечания: \* — возраст на момент установления факта нхи-ВГЧ-6, \*\* — время с момента получения первого положительного результата до констатации нхи-ВГЧ-6, ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ОМЛ — острый миелоидный лейкоз, АА — апластическая анемия, ФЛ — фолликулярная лимфома, ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз, ОПЛ — острый промиелоцитарный лейкоз, ЛКМ — лимфома из клеток мантии, ДВККЛ — диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, ЛХ — лимфома Ходжкина.

Notes: \* — age at the time when hci-HHV-6 was confirmed, \*\* — time till hci-HHV-6 confirmation, HSCT — hematopoietic stem cell transplantation, AML — acute myeloid leukemia, AA — aplastic anemia, FL — follicular lymphoma, ALL — acute lymphoblastic leukemia, APL — acute promyelocytic leukemia, MCL — mantle cell lymphoma, DLBCL — lymphoma diffuse large B-cell lymphoma, HL — Hodgkin lymphoma.

концентрации вирусной ДНК, в отличие от реципиентов алло-ТГСК.

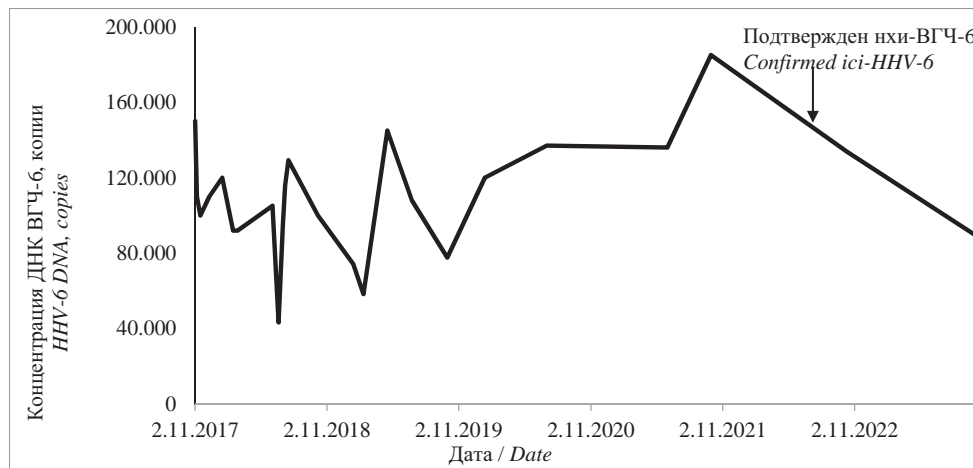
Больной № 1 (табл. 2) наблюдался в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2017 г., но наличие нхи-ВГЧ-6 было заподозрено только в 2022 г. На протяжении всего периода наблюдения у него отмечали колебания концентрации вирусной ДНК в крови (рис. 1). В 2017 г. ему была выполнена алло-ТГСК от родственного полностью совместимого донора (сестры). В раннем посттрансплантационном периоде на сроке +2,5 мес. при проведении противовирусной терапии ганцикловиром в дозе 10 мг/кг/сут. отметили появление макулопапулезной сыпи на коже, сухости глаз. При гистологическом исследовании биоптата кожного лоскута диагностирована острая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Также была диагностирована острая РТПХ глаз первой степени, проявления которой в результате проводимой иммуносупрессивной терапии регрессировали. Поздний посттрансплантационный период осложнялся периодическими эпизодами развития миелосупрессии, пневмонии, бронхоолита и хронической РТПХ роговицы, которая ассоциировалась с активностью ВГЧ-6. По месту жительства больному в течение полутора лет ежемесячно, а затем с перерывами в 3 мес. проводилась терапия внутривенным иммуноглобулином в связи с положительными результатами ПЦР на наличие ДНК ВГЧ-6. При анализе динамики вирусной нагрузки в образцах крови (рис. 1) отмечались колебания, которые были расценены как ответ на противовирусную

терапию, но они сохранялись и в отсутствие клинической картины вирусной инфекции.

У больного № 9 (табл. 2) нхи-ВГЧ-6 был подтвержден через 5 мес. после первичного выявления высокой концентрации ДНК ВГЧ-6. Поэтому во время поиска потенциального донора ТГСК было проведено обследование ближайших родственников (отца, матери и родной сестры) на наличие нхи-ВГЧ-6. У отца и сестры больного нхи-ВГЧ-6 был подтвержден, а у матери — нет. В качестве донора было принято решение о заготовке трансплантата от сестры. В посттрансплантационном периоде назначали профилактическую противовирусную терапию, клинических проявлений реактивации ВГЧ-6 не было, восстановление показателей крови произошло на +19 день. Вирусная нагрузка в крови после алло-ТГСК сохранялась в области высоких значений (рис. 2).

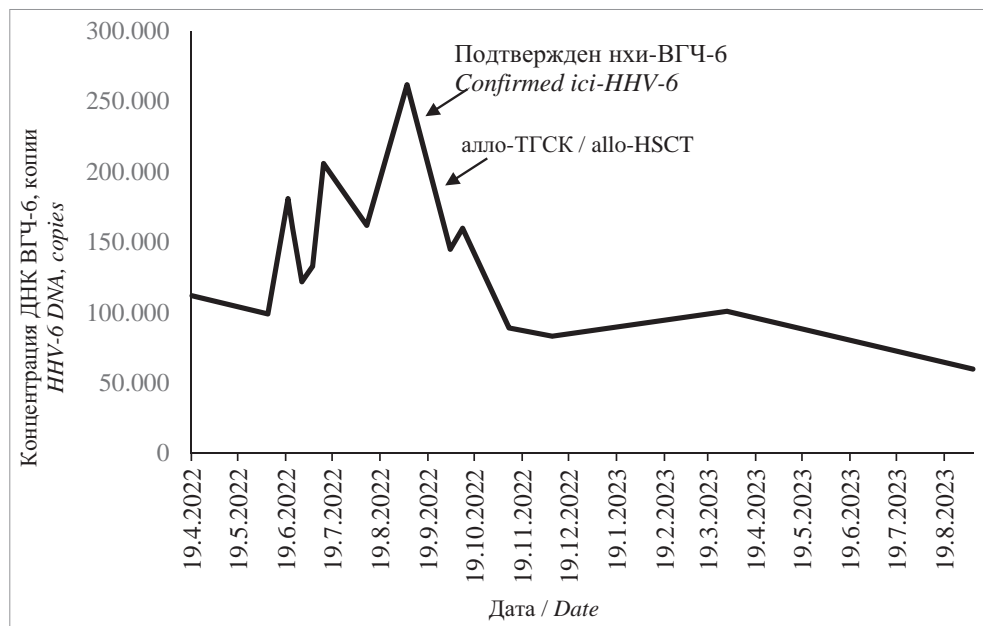
У больной № 7 (табл. 2) нхи-ВГЧ-6 был подтвержден через 1 мес. после первичного выявления высокой концентрации ДНК ВГЧ-6. После проведения химиотерапии отмечалось появление пятнистой сыпи и стоматита. Проявления регрессировали в результате проведения противовирусной терапии. Была выполнена алло-ТГСК от нхи-ВГЧ-6-негативного донора, после чего в крови, по результатам ПЦР, отметили резкое уменьшение концентрации вирусной ДНК (рис. 3).

Спустя 2 месяца после трансплантации у больной констатировали молекулярную ремиссию заболевания и донорское кроветворение. На +16 день концентрация ДНК ВГЧ-6 по результатам ПЦР в крови резко снизи-



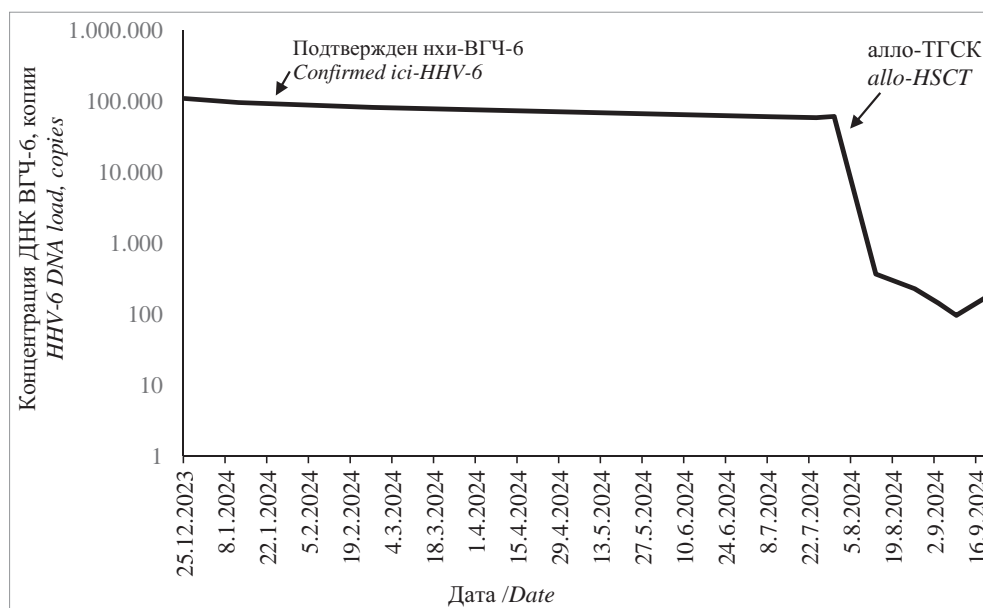
**Рисунок 1.** Динамика вирусной нагрузки ВГЧ-6 в цельной крови больного № 1

**Figure 1.** Changes of DNA HHV-6 concentrations in whole blood samples of patient no. 1



**Рисунок 2.** Динамика показателей вирусной нагрузки в крови больного № 9

**Figure 2.** Dynamics of DNA HHV-6 viral load in whole blood samples of patient no. 9



**Рисунок 3.** Динамика показателей вирусной нагрузки в крови больной № 7

**Figure 3.** Dynamics of DNA HHV-6 viral load in whole blood samples of patient no. 7

лась и составила  $230$  копий/ $10^5$  клеток, а еще через 2 месяца достигла  $97$  копий/ $10^5$  клеток. Однако отрицательных результатов ПЦР-исследований за весь период наблюдения после трансплантации получено не было. Кроме того, у больной на момент госпитализации была беременность 13 недель. Через месяц после начала терапии на 15–16-й неделе беременности произошел самопроизвольный аборт. В образце плаценты была обнаружена ДНК ВГЧ-6 и ДНК парвовируса В19.

У 3 больных, которым не выполняли ТГСК, отмечались признаки герпесвирусной инфекции в виде стоматита и мукозита, которые регрессировали в результате проведения противовирусной терапии. У остальных 6 больных клинических проявлений не наблюдали, однако в крови определялась высокая вирусная нагрузка без значительных колебаний концентрации ДНК ВГЧ-6.

## Обсуждение

Анализ клинико-лабораторных данных позволил предположить на основании предложенных критериев у 14 из 4998 больных, включенных в исследование, наличие нхи-ВГЧ-6, а исследование специфических материалов (волосяных фолликулов и ногтевых пластин) подтвердило это предположение. Показано, что достаточно дополнительного исследования только ногтевых пластин, так как для всех образцов этого типа ( $n = 13$ ) получены валидные положительные результаты. Под валидными результатами понимали соответствие количества копий ДНК внутренних контрольных образцов (ВКО-FL и ВКО Glob) заявленным характеристикам использованного набора реагентов. При исследовании волосяных фолликулов в 2 из 14 образцов были получены невалидные результаты, так как количество копий ДНК ВКО Glob было ниже линейного диапазона чувствительности набора. Это свидетельствовало о недостаточной клеточности образца, что может быть обусловлено неудовлетворительным качеством взятия материала. Соблюдение правил взятия клинического материала и использование наборов реагентов для количественного анализа, в которых в качестве ВКО используется последовательность  $\beta$ -глобинового гена, важно для исключения ложноотрицательных результатов.

Большинство больных заболеваниями системы крови относятся к категории иммунокомпрометированных, поэтому вероятность реактивации эндогенного вируса у них высока [17]. В настоящем исследовании у 9 (64,3%) из 14 больных — носителей нхи-ВГЧ-6 колебания вирусной нагрузки и клинические симптомы, которые можно было бы отнести к проявлениям инфекции, не наблюдали. Среди этих больных: у 5 человек не проводили ТГСК, у 2 — после ауто-ТГСК и 2 — алло-ТГСК (больные № 7 и 9). Анализ наблюдения 3 случаев обнаружения нхи-ВГЧ-6 у реципиентов алло-ТГСК показал разные сценарии. Отмечены следующие варианты развития событий: возможная реак-

тивация ВГЧ-6, высокая вирусная нагрузка без клинических симптомов и феномен «провала».

Важными аспектами при ведении больных с нхи-ВГЧ-6 является вопрос о проведении противовирусной терапии и оценке ее эффективности. При долгом наблюдении за больным № 1 установлены колебания концентрации вирусной ДНК в периферической крови как при наличии клинических симптомов инфекции, так и во время их отсутствия. Не представляется возможным ни подтвердить, ни исключить реактивацию эндогенного ВГЧ-6 или суперинфекцию экзогенным штаммом ВГЧ-6 рутинными методами лабораторной диагностики, но колебания концентраций вирусной ДНК в пределах одного порядка могут быть обусловлены лабораторными особенностями диагностического процесса и связаны с эффективностью выделения ДНК из образцов клинического материала, а также амплификации целевой последовательности вирусной ДНК и ДНК человека, выступающей в качестве эндогенного контроля ПЦР. С 2017 г. у больного № 1 в крови выявлены высокие концентрации ДНК ВГЧ-6. Несмотря на многочисленные курсы противовирусной терапии, отрицательных результатов ПЦР тестирования достигнуто не было и не могло быть получено, поскольку больной — носитель нхи-ВГЧ-6. Среди подтверждающих исследований образцов тканей, которые не поддерживают репликацию ВГЧ-6, у больного № 1 в 2022 г. было доказано наличие нхи-ВГЧ-6. У данного больного период от момента предположения о наличии нхи-ВГЧ-6 до его подтверждения составил около 5 лет. Разработка критериев и способов лабораторной диагностики позволили сократить время от момента впервые выявленной вирусемии до подтверждения инфицирования нхи-ВГЧ-6 с нескольких лет до нескольких дней (табл. 2). Это позволяет на ранних этапах определить тактику ведения больных — носителей нхи-ВГЧ-6 или скорректировать противовирусную терапию.

Обследование доноров ГСК на наличие хромосомно-интегрированного ВГЧ-6 рутинно не рекомендуется, но при проведении алло-ТГСК больному наличие или отсутствие хромосомно-интегрированного ВГЧ-6 у донора имеет значение. Описаны случаи появления высоких концентраций ДНК ВГЧ-6 у реципиентов ГСК после алло-ТГСК от нхи-ВГЧ-6-позитивного донора, при отсутствии клинических симптомов ВГЧ-6-инфекции [26]. В настоящем исследовании больному № 9, носителю нхи-ВГЧ-6, была проведена ТГСК от сестры, также являвшейся носителем нхи-ВГЧ-6. В течение посттрансплантационного периода в крови у него сохранялась высокая концентрация вирусной ДНК без клинических проявлений инфекции. Данное наблюдение показательным тем, что алло-ТГСК от нхи-ВГЧ-6-позитивного донора не оказала влияния на вирусологический статус нхи-ВГЧ-6-позитивного реципиента ГСК.



Другая ситуация была отмечена у больной № 7. После алло-ТГСК наблюдалось резкое уменьшение концентрации вирусной ДНК в периферической крови по результатам ПЦР. Но отрицательных результатов получено не было за весь период наблюдения. В зарубежных источниках описаны подобные случаи падения концентрации вирусной ДНК после трансплантации от нхи-ВГЧ-6-негативного донора нхи-ВГЧ-6-позитивному реципиенту [26, 27]. Однако в отечественной практике такой феномен «провала» описан впервые. В таких случаях снижение вирусной нагрузки происходит быстро, и концентрация вирусной ДНК может оставаться низкой в течение нескольких лет после трансплантации, очевидно, за счет замещения кроветворения донорским, когда в крови начинают циркулировать клетки, свободные от последовательностей вирусной ДНК в геноме. В настоящем исследовании у больной в раннем посттрансплантационном периоде констатируется стопроцентное донорское кроветворение. Отрицательных результатов ПЦР исследования образцов крови после трансплантации получено не было, что предположительно может указывать на высвобождение генома ВГЧ-6 из негемопозитических клеток [26]. Клинических проявлений ВГЧ-6 инфекции после трансплантации у больной отмечено не было, противовирусную терапию не назначали.

Последний случай примечателен еще и тем, что на момент госпитализации больная находилась на 13-й неделе беременности. Через месяц после начала терапии (на 15–16-й неделе беременности) у больной случился самопроизвольный аборт. В образце плаценты была обнаружена ДНК ВГЧ-6, а также ДНК парвовируса В19. В литературе встречаются сообщения о связи нхи-ВГЧ-6 с повышенным риском спонтанного аборта и преэклампсии [28]. Однако в настоящем наблюдении установить подобную связь не предоставляется возможным в связи с многочисленными факторами, повлиявшими на исход беременности. Также не удалось установить факт наличия нхи-ВГЧ-6 у плода, несмотря на положительный результат ПЦР-исследования образца плаценты. Интерпретировать данный результат в пользу наследуемой интеграции неправомерно.

## Литература

1. Kondo K., Kondo T., Okuno T., et al. Latent human herpesvirus 6 infection of human monocytes/macrophages. *J Gen Virol.* 1991; 72(6): 1401–8. DOI: 10.1099/0022-1317-72-6-1401.
2. Arbuckle J.H., Medveczky M.M., Luka J., et al. The latent human herpesvirus-6A genome specifically integrates in telomeres of human chromosomes in vivo and in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; 107(12): 5563–8. DOI: 10.1073/pnas.0913586107.
3. Yoshikawa T., Asano Y., Akimoto S., et al. Latent infection of human herpesvirus 6 in astrocytoma cell line and alteration of cytokine synthesis. *J Med Virol.* 2002; 66(4): 497–505.

В настоящее время не существует международных количественных стандартов ДНК HHV-6A и/или HHV-6B для калибровки тест-систем. Поэтому результаты количественных исследований в разных лабораториях могут быть различны. Это является актуальной проблемой диагностики ВГЧ-6-и других герпесвирусных инфекций не только в России, но и за рубежом.

Таким образом, ВГЧ-6 представляет особый интерес как с точки зрения фундаментальных исследований в рамках понимания механизмов интеграции в человеческий геном и последствий этого феномена для организма в целом, так и для клинической практики. Интерес к подобным явлениям растет, как и потребность в разработке методов диагностики самого нхи-ВГЧ-6, а также активной инфекции у таких индивидуумов для своевременного начала специфической терапии и профилактики осложнений. Больным с высокой концентрацией ДНК ВГЧ-6 при первичном ПЦР-исследовании крови и/или другого клинического материала, а также больным, у которых длительное время не удается добиться отрицательных результатов, в том числе при проведении противовирусной терапии, можно рекомендовать провести подтверждающее исследование образцов ногтевых пластин и волосных фолликулов на ДНК ВГЧ-6. Положительные результаты таких исследований позволяют констатировать у больного нхи-ВГЧ-6. Важно при проведении подтверждающих исследований использовать количественную тест-систему, в которой используется в качестве эндогенного контроля ДНК человека для исключения ложноотрицательных результатов.

Подтверждение наличия реактивации эндогенного вируса или возможной суперинфекции другим штаммом у нхи-ВГЧ-6-позитивных больных представляет сложную лабораторную задачу. Наличие высокой концентрации вирусной ДНК в крови у больных с нхи-ВГЧ-6 не всегда свидетельствует об активном инфекционном процессе и является показанием к проведению противовирусной терапии. При проведении алло-ТГСК реципиенту — носителю нхи-ВГЧ-6 возможны различные сценарии развития событий: реактивация ВГЧ-6, персистенция высокой вирусной нагрузки без клинических симптомов, феномен «провала».

## References

1. Kondo K., Kondo T., Okuno T., et al. Latent human herpesvirus 6 infection of human monocytes/macrophages. *J Gen Virol.* 1991; 72(6): 1401–8. DOI: 10.1099/0022-1317-72-6-1401.
2. Arbuckle J.H., Medveczky M.M., Luka J., et al. The latent human herpesvirus-6A genome specifically integrates in telomeres of human chromosomes in vivo and in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; 107(12): 5563–8. DOI: 10.1073/pnas.0913586107.
3. Yoshikawa T., Asano Y., Akimoto S., et al. Latent infection of human herpesvirus 6 in astrocytoma cell line and alteration of cytokine synthesis. *J Med Virol.* 2002; 66(4): 497–505.

4. Ahlqvist J., Fotheringham J., Akhyani N., et al. Differential tropism of human herpesvirus 6 (HHV-6) variants and induction of latency by HHV-6A in oligodendrocytes. *J Neurovirol.* 2005; 11(4): 384–94. DOI: 10.1080/13550280591002379.
5. Aimola G., Beythien G., Aswad A., Kaufer B.B. Current understanding of human herpesvirus 6 (HHV-6) chromosomal integration. *Antiviral Res.* 2020; 176: 104720. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104720.
6. Shiohara T., Mizukawa Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019. *Allergol Int.* 2019; 68(3): 301–8. DOI: 10.1016/j.alit.2019.03.006.
7. Кричевская Г.И. Роль вируса герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6) в общей патологии и при заболеваниях глаз. *Российский офтальмологический журнал.* 2016; 9(1): 98–104. DOI: 10.21516/2072-0076-2016-9-1-98-104.
8. Hill J.A., Myerson D., Sedlak R.H., et al. Hepatitis due to human herpesvirus 6B after hematopoietic cell transplantation and a review of the literature. *Transpl Infect Dis.* 2014; 16(3): 477–83. DOI: 10.1111/tid.12208.
9. Mysore K.R., Phan T.L., Himes R.W., et al. Human Herpesvirus 6 Infection in Pediatric Liver Transplantation: Single-Center Study of Incidence, Outcomes, and Management. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021; 10(5): 599–606. DOI: 10.1093/jpids/piaa166.
10. de la Villa S., Catalina M.V., Conthe A. Fulminant HHV-6 hepatitis requiring liver transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2022; 24(2): e13797. DOI: 10.1111/tid.13797.
11. Seyyedi N., Dehbidi G.R., Karimi M., et al. Human herpesvirus 6A active infection in patients with autoimmune Hashimoto's thyroiditis. *Braz J Infect Dis.* 2019; 23(6): 435–40. DOI: 10.1016/j.bjid.2019.10.004.
12. Caselli E., Zatelli M.C., Rizzo R., et al. Virologic and immunologic evidence supporting an association between HHV-6 and Hashimoto's thyroiditis. *PLoS Pathog.* 2012; 8(10): e1002951. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002951.
13. Leibovitch E.C., Jacobson S. Evidence linking HHV-6 with multiple sclerosis: an update. *Curr Opin Virol.* 2014; 9: 127–33. DOI: 10.1016/j.coviro.2014.09.016.
14. Tarlinton R.E., Martynova E., Rizvanov A.A., et al. Role of Viruses in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Viruses.* 2020; 12(6): 643. DOI: 10.3390/v12060643.
15. Voumvourakis K.I., Fragkou P.C., Kitsos D.K., et al. Human herpesvirus 6 infection as a trigger of multiple sclerosis: an update of recent literature. *BMC Neurol.* 2022; 22(1): 57. DOI: 10.1186/s12883-022-02568-7.
16. Тихомиров Д.С., Гаранжа Т.А., Троицкая В.В. и др. Лабораторная диагностика герпесвирусных инфекций у больных острыми лейкозами. *Вопросы вирусологии.* 2009; 54(1): 19–21.
17. Arbuckle J.H., Pantry S.N., Medveczky M.M., et al. Mapping the telomere integrated genome of human herpesvirus 6A and 6B. *Virology.* 2013; 442(1): 3–11. DOI: 10.1016/j.virol.2013.03.030.
18. Kaufer B.B., Flamand L. Chromosomally integrated HHV-6: impact on virus, cell and organismal biology. *Curr Opin Virol.* 2014; 9: 111–8. DOI: 10.1016/j.coviro.2014.09.010.
19. Daibata M., Taguchi T., Nemoto Y., et al. Inheritance of chromosomally integrated human herpesvirus 6 DNA. *Blood.* 1999; 94(5): 1545–9.
20. Ward K.N., Leong H.N., Nacheva E.P., et al. Human herpesvirus 6 chromosomal integration in immunocompetent patients results in high levels of viral DNA in blood, sera, and hair follicles. *J Clin Microbiol.* 2006; 44(4): 1571–4. DOI: 10.1128/JCM.44.4.1571-1574.2006.
21. Gabrielli L., Balboni A., Borgatti E.C., et al. Inherited Chromosomally Integrated Human Herpesvirus 6: Laboratory and Clinical Features. *Microorganisms.* 2023; 11(3): 548. DOI: 10.3390/microorganisms11030548.
4. Ahlqvist J., Fotheringham J., Akhyani N., et al. Differential tropism of human herpesvirus 6 (HHV-6) variants and induction of latency by HHV-6A in oligodendrocytes. *J Neurovirol.* 2005; 11(4): 384–94. DOI: 10.1080/13550280591002379.
5. Aimola G., Beythien G., Aswad A., Kaufer B.B. Current understanding of human herpesvirus 6 (HHV-6) chromosomal integration. *Antiviral Res.* 2020; 176: 104720. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104720.
6. Shiohara T., Mizukawa Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019. *Allergol Int.* 2019; 68(3): 301–8. DOI: 10.1016/j.alit.2019.03.006.
7. Krichevskaya G.I. The Role of Human Herpesvirus-6 (HHV-6) in General Pathology and Ocular Inflammatory Disorders. *Rossiyskiy oftalmologicheskiy zhurnal.* 2016; 9(1): 98–104 (In Russian). DOI: 10.21516/2072-0076-2016-9-1-98-104.
8. Hill J.A., Myerson D., Sedlak R.H., et al. Hepatitis due to human herpesvirus 6B after hematopoietic cell transplantation and a review of the literature. *Transpl Infect Dis.* 2014; 16(3): 477–83. DOI: 10.1111/tid.12208.
9. Mysore K.R., Phan T.L., Himes R.W., et al. Human Herpesvirus 6 Infection in Pediatric Liver Transplantation: Single-Center Study of Incidence, Outcomes, and Management. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021; 10(5): 599–606. DOI: 10.1093/jpids/piaa166.
10. de la Villa S., Catalina M.V., Conthe A. Fulminant HHV-6 hepatitis requiring liver transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2022; 24(2): e13797. DOI: 10.1111/tid.13797.
11. Seyyedi N., Dehbidi G.R., Karimi M., et al. Human herpesvirus 6A active infection in patients with autoimmune Hashimoto's thyroiditis. *Braz J Infect Dis.* 2019; 23(6): 435–40. DOI: 10.1016/j.bjid.2019.10.004.
12. Caselli E., Zatelli M.C., Rizzo R., et al. Virologic and immunologic evidence supporting an association between HHV-6 and Hashimoto's thyroiditis. *PLoS Pathog.* 2012; 8(10): e1002951. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002951.
13. Leibovitch E.C., Jacobson S. Evidence linking HHV-6 with multiple sclerosis: an update. *Curr Opin Virol.* 2014; 9: 127–33. DOI: 10.1016/j.coviro.2014.09.016.
14. Tarlinton R.E., Martynova E., Rizvanov A.A., et al. Role of Viruses in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Viruses.* 2020; 12(6): 643. DOI: 10.3390/v12060643.
15. Voumvourakis K.I., Fragkou P.C., Kitsos D.K., et al. Human herpesvirus 6 infection as a trigger of multiple sclerosis: an update of recent literature. *BMC Neurol.* 2022; 22(1): 57. DOI: 10.1186/s12883-022-02568-7.
16. Tikhomirov D.S., Garanzha T.A., Troitskaya V.V., et al. Laboratory diagnosis of herpesvirus infections in patients with acute leukemias. *Voprosy virusologii.* 2009; 54(1): 19–21 (In Russian).
17. Arbuckle J.H., Pantry S.N., Medveczky M.M., et al. Mapping the telomere integrated genome of human herpesvirus 6A and 6B. *Virology.* 2013; 442(1): 3–11. DOI: 10.1016/j.virol.2013.03.030.
18. Kaufer B.B., Flamand L. Chromosomally integrated HHV-6: impact on virus, cell and organismal biology. *Curr Opin Virol.* 2014; 9: 111–8. DOI: 10.1016/j.coviro.2014.09.010.
19. Daibata M., Taguchi T., Nemoto Y., et al. Inheritance of chromosomally integrated human herpesvirus 6 DNA. *Blood.* 1999; 94(5): 1545–9.
20. Ward K.N., Leong H.N., Nacheva E.P., et al. Human herpesvirus 6 chromosomal integration in immunocompetent patients results in high levels of viral DNA in blood, sera, and hair follicles. *J Clin Microbiol.* 2006; 44(4): 1571–4. DOI: 10.1128/JCM.44.4.1571-1574.2006.
21. Gabrielli L., Balboni A., Borgatti E.C., et al. Inherited Chromosomally Integrated Human Herpesvirus 6: Laboratory and Clinical Features. *Microorganisms.* 2023; 11(3): 548. DOI: 10.3390/microorganisms11030548.

22. Strenger V., Caselli E., Lautenschlager I., et al. Detection of HHV-6-specific mRNA and antigens in PBMCs of individuals with chromosomally integrated HHV-6 (ciHHV-6). *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20(10): 1027–32. DOI: 10.1111/1469-0691.12639.
23. Tanaka-Taya K., Sashihara J., Kurahashi H., et al. Human herpesvirus 6 (HHV-6) is transmitted from parent to child in an integrated form and characterization of cases with chromosomally integrated HHV-6 DNA. *J Med Virol.* 2004; 73(3): 465–73. DOI: 10.1002/jmv.20113.
24. Gravel A., Dubuc I., Morissette G., et al. Inherited chromosomally integrated human herpesvirus 6 as a predisposing risk factor for the development of angina pectoris. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015; 112(26): 8058–63. DOI: 10.1073/pnas.1502741112.
25. Домонова Э.А., Сильвейстрова О.Ю., Гоптарь И.А. др. Первые данные о распространенности в России хромосомно-интегрированного Human betaherpesvirus 6A/B, передаваемого по наследству. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2019; 9(4): 43–50. DOI: 10.18565/epidem.2019.9.4.43-50.
26. Berneking L., Both A., Langebrake C., et al. Detection of human herpesvirus 6 DNA and chromosomal integration after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective single center analysis. *Transpl Infect Dis.* 2022; 24(3): e13836. DOI: 10.1111/tid.13836.
27. Hubacek P., Hyncicova K., Muzikova K., et al. Disappearance of pre-existing high HHV-6 DNA load in blood after allogeneic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40: 805–6. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705813.
28. Miura H., Kawamura Y., Ohye T., et al. Inherited Chromosomally Integrated Human Herpesvirus 6 Is a Risk Factor for Spontaneous Abortion. *J Infect Dis.* 2021; 223(10): 1717–23. DOI: 10.1093/infdis/jiaa606.
22. Strenger V., Caselli E., Lautenschlager I., et al. Detection of HHV-6-specific mRNA and antigens in PBMCs of individuals with chromosomally integrated HHV-6 (ciHHV-6). *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20(10): 1027–32. DOI: 10.1111/1469-0691.12639.
23. Tanaka-Taya K., Sashihara J., Kurahashi H., et al. Human herpesvirus 6 (HHV-6) is transmitted from parent to child in an integrated form and characterization of cases with chromosomally integrated HHV-6 DNA. *J Med Virol.* 2004; 73(3): 465–73. DOI: 10.1002/jmv.20113.
24. Gravel A., Dubuc I., Morissette G., et al. Inherited chromosomally integrated human herpesvirus 6 as a predisposing risk factor for the development of angina pectoris. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015; 112(26): 8058–63. DOI: 10.1073/pnas.1502741112.
25. Domonova E.A., Silveistova O.Yu., Goptar I.A., et al. First data on the prevalence of inherited chromosomally integrated human Betaherpesvirus 6A/B in Russia. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni. Aktual'nye voprosy.* 2019; 9(4): 43–50 (In. Russian). DOI: 10.18565/epidem.2019.9.4.43-50.
26. Berneking L., Both A., Langebrake C., et al. Detection of human herpesvirus 6 DNA and chromosomal integration after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective single center analysis. *Transpl Infect Dis.* 2022; 24(3): e13836. DOI: 10.1111/tid.13836.
27. Hubacek P., Hyncicova K., Muzikova K., et al. Disappearance of pre-existing high HHV-6 DNA load in blood after allogeneic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40: 805–6. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705813.
28. Miura H., Kawamura Y., Ohye T., et al. Inherited Chromosomally Integrated Human Herpesvirus 6 Is a Risk Factor for Spontaneous Abortion. *J Infect Dis.* 2021; 223(10): 1717–23. DOI: 10.1093/infdis/jiaa606.

## Информация об авторах

**Солдатова Татьяна Андреевна\***, врач клинической лабораторной диагностики отделения инфекционной безопасности трансфузий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: soldatova.t@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6320-4241>

**Тихомиров Дмитрий Сергеевич**, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией анализа посттрансфузионных вирусных инфекций ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: tihomirovgnc@bk.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2553-6579>

**Крылова Анастасия Юрьевна**, врач клинической лабораторной диагностики отделения инфекционной безопасности трансфузий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: krylova.a@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6884-3328>

## Information about the authors

**Tatiana A. Soldatova**, Clinical Laboratory Physician, Department of Blood Transfusion Infectious Safety, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: soldatova.t@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6320-4241>

**Dmitry S. Tikhomirov**, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Virology, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: tihomirovgnc@bk.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2553-6579>

**Anastasiia Yu. Krylova**, Clinical Laboratory Scientist, Department of Blood Transfusion Infectious Safety, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: krylova.a@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6884-3328>

**Игнатова Елена Николаевна**, ведущий специалист лаборатории анализа посттрансфузионных вирусных инфекций ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: ihele@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3121-037X>

**Мисько Ольга Николаевна**, биолог отделения инфекционной безопасности трансфузий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: misko.o@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4728-2610>

**Старкова Оксана Газимагомедовна**, врач клинической лабораторной диагностики отделения инфекционной безопасности трансфузий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: starkova.o@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1480-6139>

**Рекстынь Артем Владимирович**, медицинский регистратор группы рекрутинга доноров ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: rekstone@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4633-5546>

**Туполева Татьяна Алексеевна**, доктор медицинских наук, заведующая отделом вирусологии, заведующая отделением инфекционной безопасности трансфузий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: ttupoleva@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4668-9379>

**\* Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 02.12.2024

Принята к печати: 14.02.2025

**Elena N. Ignatova**, Researcher, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: ihele@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3121-037X>

**Olga N. Misko**, Biologist, Department of Blood Transfusion Infectious Safety, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: misko.o@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4728-2610>

**Oksana G. Starkova**, clinical Laboratory physician, Department of Blood Transfusion Infectious Safety, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: starkova.o@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1480-6139>

**Artem V. Rekstyn**, medical receptionist, donor recruitment group, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: rekstone@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4633-5546>

**Tatiana A. Tupoleva**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Blood Transfusion Infectious Safety, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: ttupoleva@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4668-9379>

**\* Corresponding author**

Received 02 Dec 2024

Accepted 14 Feb 2025



# ПАТОГЕН-РЕДУЦИРОВАННАЯ ЭРИТРОЦИТНАЯ ВЗВЕСЬ В ДЕТСКОЙ ТРАНСФУЗИОННОЙ ПРАКТИКЕ

Кумукова И.Б.<sup>1,2,3\*</sup>, Старостин Н.Н.<sup>1</sup>, Левин П.А.<sup>1</sup>, Трахтман П.Е.<sup>1,3</sup>, Солопова Г.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117198, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы, 142770, г. Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБОУ ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

**Введение.** Технологии редукции патогенов в компонентах донорской крови обеспечили превентивный подход в отношении множества гемотрансмиссивных инфекционных агентов, а также профилактику осложнений, обусловленных трансфузией донорских лейкоцитов. Однако если редукция патогенов в плазме и концентратах тромбоцитов в настоящее время широко распространена, то методы, обеспечивающие редукцию патогенов в эритроцитсодержащих компонентах донорской крови, еще только изучаются.

**Цель:** анализ результатов трансфузий патоген-редуцированной эритроцитной взвеси больным различными онкологическими, гематологическими заболеваниями и дефектами иммунной системы, нуждавшимся в профилактике трансфузионной передачи цитомегаловирусной инфекции.

**Больные и методы.** Представлены результаты трансфузий патоген-редуцированной эритроцитной взвеси для профилактики трансфузионной передачи цитомегаловирусной инфекции 27 больным, которым выполнили переливания в течение длительного периода наблюдения.

**Результаты.** Всего 27 больных получили 167 трансфузий патоген-редуцированной эритроцитной взвеси. Эффективность трансфузии, оцененная приростом концентрации гемоглобина, зависела от объема трансфузии в пересчете на массу тела, но не зависела от сроков хранения эритроцитной взвеси в измеренном интервале. Трансфузии были эффективны и переносились без осложнений.

**Заключение.** Использование патоген-редуцированной эритроцитной взвеси является безопасным и обеспечивает клиническую и лабораторную эффективность.

**Ключевые слова:** трансфузии, патоген-редуцированные компоненты крови, методы инактивации патогенов, инфекционная безопасность трансфузий

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

**Финансирование:** работа не имела финансовой поддержки.

**Для цитирования:** Кумукова И.Б., Старостин Н.Н., Левин П.А., Трахтман П.Е., Солопова Г.Г. Патоген-редуцированная эритроцитная взвесь в детской трансфузионной практике. Гематология и трансфузиология. 2025; 70(1):51–61. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-1-51-61>

# PATHOGEN-REDUCED RED BLOOD CELL SUSPENSION IN PEDIATRIC TRANSFUSION PRACTICE

Kumukova I.B.<sup>1,2,3\*</sup>, Starostin N.N.<sup>1</sup>, Levin P.A.<sup>1</sup>, Trakhtman P.E.<sup>1,3</sup>, Solopova G.G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Rogachev Federal Scientific and Clinical Centre of Pediatric Hematology Oncology and Immunology, 117198, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", 142770, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, 125993, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**Introduction.** Pathogen reduction technologies in donor blood products have provided a preventive approach against a variety of hemotransmissible infections as well as prevention of donor leukocyte complications. However, while pathogen reduction in plasma and platelet concentrates is currently widespread, methods for reducing pathogens in red blood cell (RBC)-containing products are still being studied.

**Aim:** to analyze the transfusion results of a pathogen-reduced RBC suspension in patients with various oncological and hematological diseases as well as defects of the immune system in order to prevent transfusion transmission of cytomegalovirus infection.

**Patients and methods.** The results of transfusion therapy of a pathogen-reduced RBC suspension for the prevention of transfusion transmission of CMV infection in 27 patients who underwent transfusions during a long follow-up period are presented.

**Results.** A total of 27 patients received 167 transfusions of pathogen-reduced RBC suspension. Transfusion efficacy, assessed by hemoglobin increase, was dependent on the transfusion volume per body weight, but was independent of the storage time of the RBC suspension over the measured interval. The transfusions were effective and tolerated without complications.

**Conclusion.** The clinical use of pathogen-reduced RBC suspension is safe and provides sufficient clinical and laboratory efficacy.

**Keywords:** transfusions, pathogen-reduced blood products, pathogen inactivation methods, infectious safety of transfusions

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**Financial disclosure:** the study had no financial support.

**For citation:** Kumukova I.B., Starostin N.N., Levin P.A., Trakhtman P.E., Solopova G.G. Pathogen-reduced red blood cell suspension in pediatric transfusion practice. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2025; 70(1):51–61 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-1-51-61>

## Введение

Трансфузии компонентов донорской крови — метод лечения, сопряженный с рядом потенциально неблагоприятных последствий для больных. По этой причине трансфузии применяют тогда, когда альтернативные методы коррекции и помощи больному отсутствуют. Несмотря на прогресс, в XXI веке инфекционная и иммунологическая безопасность трансфузий остается актуальной проблемой [1, 2]. В современной клинической практике существует большое количество методов профилактики трансфузионной передачи инфекций [3, 4], но, несмотря на достигнутые успехи, из-за

несовершенства лабораторного тестирования (период «серонегативного окна», ложноотрицательные результаты), технических ошибок при заготовке и маркировке компонентов донорской крови риск инфицирования при трансфузиях не исключен [5]. Бактериальная контаминация может произойти на любом этапе заготовки и обработки компонентов крови и представляет угрозу безопасности реципиентов [6].

Развитие туризма и иммиграции привело к распространению вирусов и паразитов на эндемических территориях, где не проводится скрининг перед до-

нацией на данные инфекции [7, 8]. Обеспечение мер инфекционной безопасности трансфузий в большинстве случаев основано на внедрении новых тестовых систем или новых критериев отбора доноров после того, как была выявлена угроза для реципиентов, т. е. сначала должно возникнуть инфекционное заражение донорской крови и появиться пострадавшие от этих инфекций, чтобы были приняты соответствующие контрмеры. Однако в настоящее время трансфузионная медицина все больше склоняется к превентивному подходу обеспечения инфекционной безопасности трансфузий [9]. Технологии редуции патогенов (РП) в донорской крови и ее компонентах обеспечивают подобный превентивный подход, направленный против широкого спектра различных гемотрансмиссивных инфекций.

Актуальной остается проблема иммунной безопасности компонентов донорской крови. Лейкоредукция уменьшает, но не устраняет нежелательные эффекты трансфузии донорских лейкоцитов [10, 11]. Облучение компонентов крови предотвращает посттрансфузионную реакцию «трансплантат против хозяина» (пТРТПХ), но использование облучателей сопряжено с материальными и техническими трудностями [12].

Технологии РП обеспечивают инфекционную и иммунологическую безопасность компонентов донорской крови. Их применение изменило парадигму обеспечения безопасности трансфузий — от бесконечного поиска новых инфекционных агентов и способов их обнаружения к предотвращению заражения реципиентов широким спектром различных микроорганизмов, а также обеспечению профилактики пТРТПХ без использования источников ионизирующего излучения [13]. Считают, что технологии РП должны рутинно применяться для всех компонентов крови [14]. Согласно разработанным экономическим моделям материальные затраты, связанные с внедрением таких технологий, оправдываются отношением затрат к выгоде [15].

Еще одной актуальной проблемой является обеспечение больных компонентами донорской крови, негативными по цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции. Сложно переоценить трудности и затраты, сопряженные с поиском ЦМВ-негативных доноров в Российской Федерации. В индустриально развитых странах частота инфицирования ЦМВ взрослого населения достигает 70%, а в странах третьего мира может составлять 100% [16]. Эта проблема решается применением технологий РП для обработки всех донорских компонентов крови для ЦМВ-негативных реципиентов трансфузий. Технологии РП нивелируют существующие недостатки профилактики гемотрансмиссивных инфекций и уменьшают частоту побочных реакций, вызванных трансфузией лейкоцитов донора [13]. Применение технологий РП для концентратов тромбоцитов и плазмы крови является рутинным, в то время как технологии РП для эритроцитсодержа-

щих компонентов крови находятся на стадии клинических исследований.

В ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России технология РП для цельной крови была внедрена в рамках исследования в 2017 г. Применение патоген-редуцированной эритроцитной взвеси было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Законные представители и больные подписывали информированное добровольное согласие на применение данного вида трансфузионной терапии. Были опубликованы результаты оценки качества эритроцитной взвеси, полученной из патоген-редуцированной цельной крови [17, 18], а также клинического пилотного исследования [19–21]. В рутинной клинической практике в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России технологию РП для цельной крови с дальнейшим получением патоген-редуцированной эритроцитной взвеси применяют для профилактики трансфузионной передачи ЦМВ-инфекции у ЦМВ-негативных больных детского возраста, получающих терапию, вызывающую выраженную иммуносупрессию, в том числе у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток, доноры для которых также являются ЦМВ-негативными. Таким больным проводят трансфузии концентратов тромбоцитов и плазмы крови, также обработанные по технологии РП.

**Цель** настоящей работы — анализ результатов трансфузий патоген-редуцированной эритроцитной взвеси больным различными онкологическими, гематологическими заболеваниями и дефектами иммунной системы, нуждавшимся в профилактике трансфузионной передачи ЦМВ-инфекции.

## Больные и методы

Для трансфузии применяли компоненты донорской крови, обработанные по технологии РП, основанной на сочетанном действии рибофлавина и ультрафиолетового облучения (система инактивации патогенов «Mirasol® PRT» (Terumo, Caridian BCT Biotechnologies, Lakewood, CO, США). Обработку донорской цельной крови проводили, как было описано ранее, на стадии пилотного исследования [17].

Проанализированы результаты трансфузионной терапии патоген-редуцированной эритроцитной взвесью у 27 больных различными гематологическими, онкологическими заболеваниями и дефектами иммунной системы, проведенные в 2018–2023 гг. Все больные получали лечение в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева». В анализ включены 167 трансфузий патоген-редуцированной эритроцитной взвеси, которые выполнили в период потребности больных в ЦМВ-негативных компонентах донорской крови.

Тестирование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на ДНК ЦМВ проводили еженедельно

в течение всего периода трансфузий патоген-редуцированной эритроцитной взвеси. После завершения трансфузий каждому больному проводили исследование методом ПЦР на ДНК ЦМВ на 7 и 14-й дни после последней трансфузии, если период наблюдения не сокращался по разным причинам. Для выявления ДНК ЦМВ методом ПЦР применяли амплификатор «Rotor-Gene Q» (QIAGEN, США) и ПЦР-комплект «FRT-100FN» (AmpliSens, Россия).

**Статистический анализ.** Для статистической обработки данных использовали программу «RStudio Server» версии 1.3.959. Количественные характеристики описывали медианой, межквартильным интервалом (МКИ), диапазоном значений, качественные — количеством и долей в процентах. Для анализа изменения количественных показателей до и после трансфузии использовали парный знаково-ранговый критерий Манна — Уитни. Для оценки зависимости изменения одной количественной величины от другой применили модель линейной регрессии, а также линейную модель со смешанными эффектами, зависящими от больного (mixed effects model). Выявление различий между показателями для разных групп проводили оценкой среднего с помощью линейной модели со смешанными эффектами. Корреляция описывали коэффициентом линейной корреляции Пирсона. Уровень значимости был принят равным 0,05.

Результаты

Характеристики больных представлены в таблице 1. Показаниями для выполнения трансфузии явились: анемический синдром (*n* = 153), низкая концентрация гемоглобина перед проведением экстракорпорального фотофереза (*n* = 9) и оперативного вмешательства (*n* = 5). Медиана количества трансфузий патоген-редуцированной эритроцитной взвеси у больного за период потребности в ЦМВ-негативных компонентах крови составила 3 (2–8) трансфузии; диапазон от 1 до 27 трансфузий (рис. 1). Медиана длительности

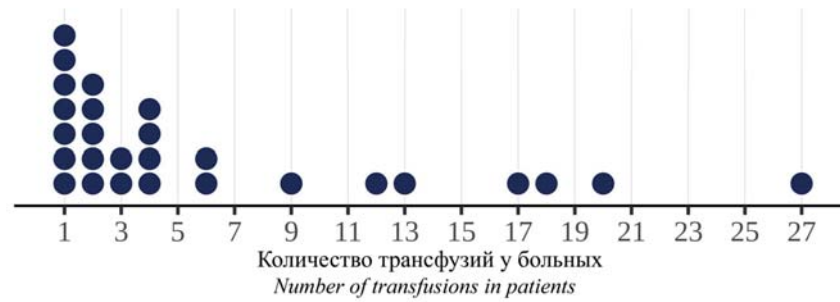
трансфузионного периода (срок от первой до последней трансфузии) для всех больных составила 33 дня (МКИ 5–92 дня, диапазон 1–213 дней) (рис. 2). Была оценена длительность периода между трансфузиями у больных различными заболеваниями. Для анализа сроков между трансфузиями в зависимости от диагноза оценивали средние показатели для каждого диагноза с помощью линейной регрессии со смешанными эффектами, зависящими от больного (mixed effects model), примененной к логарифмам сроков. Статистически значимой ассоциации между нозологической формой и длительностью интервалов между трансфузиями не обнаружено. Медиана перелитого объема эритроцитной взвеси за одну трансфузию в пересчете на массу тела реципиента составила 11,8 мл/кг (МКИ 6,1–14,3 мл/кг; диапазон 4,1–29,4 мл/кг); этот показатель был распределен бимодально: видны два кластера с границей 7 мл/кг (рис. 3). Медиана концентрации гемоглобина до трансфузии составила 77 г/л (МКИ 74–81 г/л; диапазон 64–109 г/л), после трансфузии — 102 г/л (МКИ 92–109 г/л, диапазон 64–147 г/л). Медиана прироста концентрации гемоглобина составила 23 г/л (МКИ 16–30 г/л; диапазон 12–68 г/л). На графике прироста гемоглобина (рис. 4) можно отметить два кластера, характеризующих бимодальное распределение по объему трансфузии в пересчете на массу тела (описано выше). В большинстве случаев концентрация гемоглобина после трансфузий значительно повысилась (*p* < 0,001, тест Манна — Уитни для парных данных), кроме 3 трансфузий у разных больных, после которых концентрация гемоглобина стала ниже исходных значений до трансфузии. Для оценки связи прироста концентрации гемоглобина с перелитым объемом в пересчете на массу тела использовали линейную модель со смешанными эффектами, зависящими от больного (mixed effects model) (рис. 5). Прирост концентрации гемоглобина в среднем увеличивался при увеличении показателя объема трансфузии, коэффициент регрессии 1,4 (0,9; 1,9).

Таблица 1. Характеристики больных  
Table 1. Patient characteristics

Параметр / Parameter	Количество / Number
Число больных / Number of patients	27
Количество трансфузий Number of transfusions	167
Пол, женский : мужской Gender, Male : Female	6 : 21
Возраст, годы* / Age, years*	0,75 (0,1–16,0)
Диагнозы / Diagnosis	ПИД — 17 (63 %) (в том числе реципиентов алло-ГСК — 9), ОЛЛ — 3 (11 %) (в том числе реципиентов алло-ГСК — 3) ОМЛ — 4 (15 %) (в том числе реципиентов алло-ГСК — 3, нейробластома — 3 (11 %) PID — 17 (63 %), (including recipients of allo-HSCs — 9), ALL — 3 (11 %) (including recipients of allo-HSC — 3), AML — 4 (15 %) (including recipients of allo-HSCs — 3), Neuroblastoma — 3 (11 %)

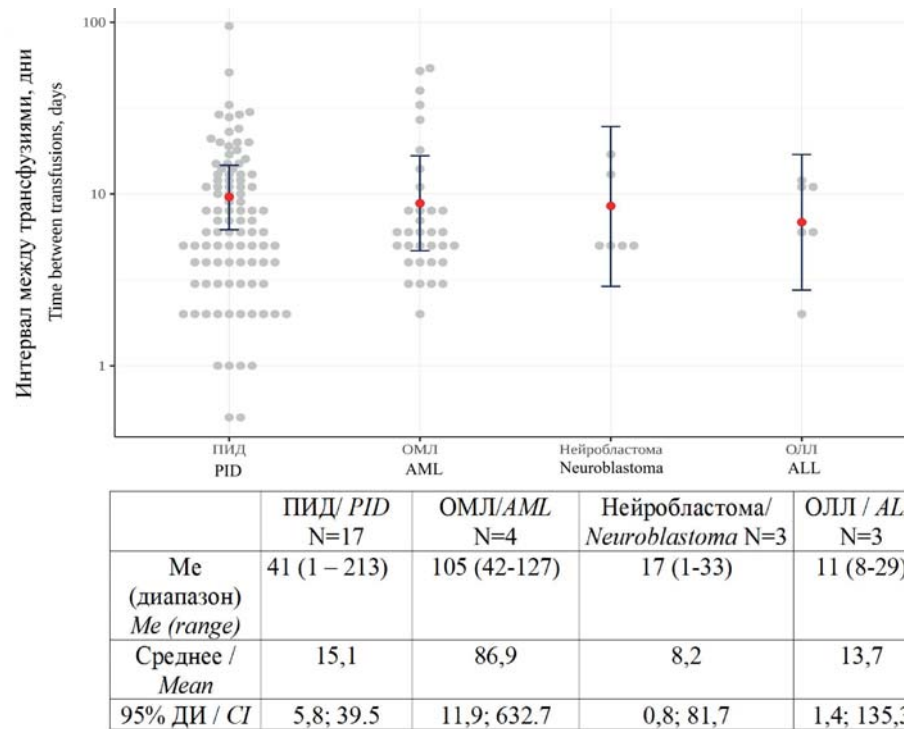
Примечания: \* медиана (диапазон); ПИД — первичный иммунодефицит; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз, алло-ГСК — аллогенные гемопоэтические стволовые клетки.  
Notes: \* median (range); AML — acute myeloid leukemia, ALL — acute lymphoid leukemia; PID — primary immunodeficiency disorder; allo-HSCs — allogeneic hematopoietic stem cells.





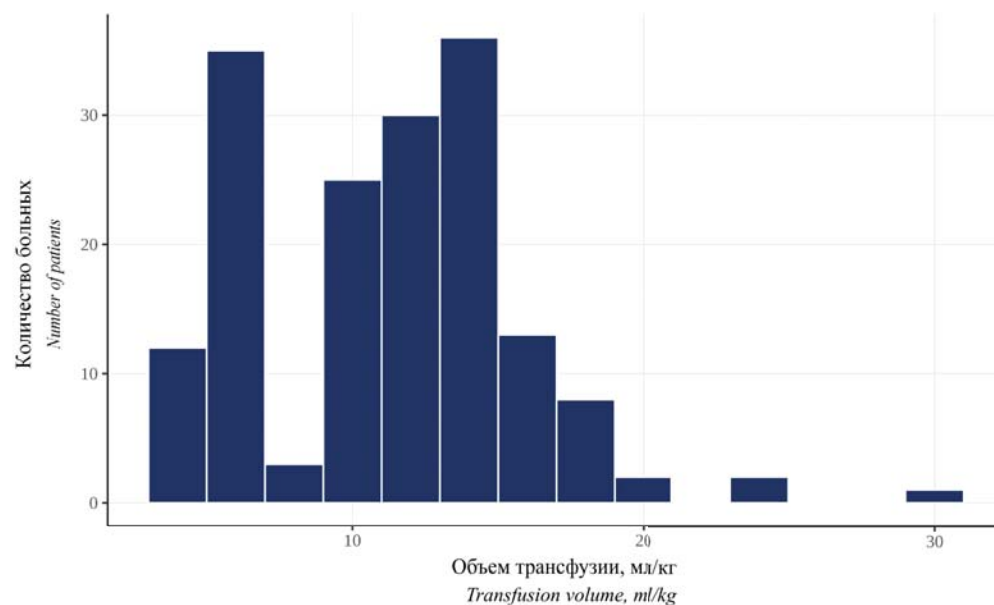
**Рисунок 1.** Количество трансфузий у больных.

**Figure 1.** Number of transfusions



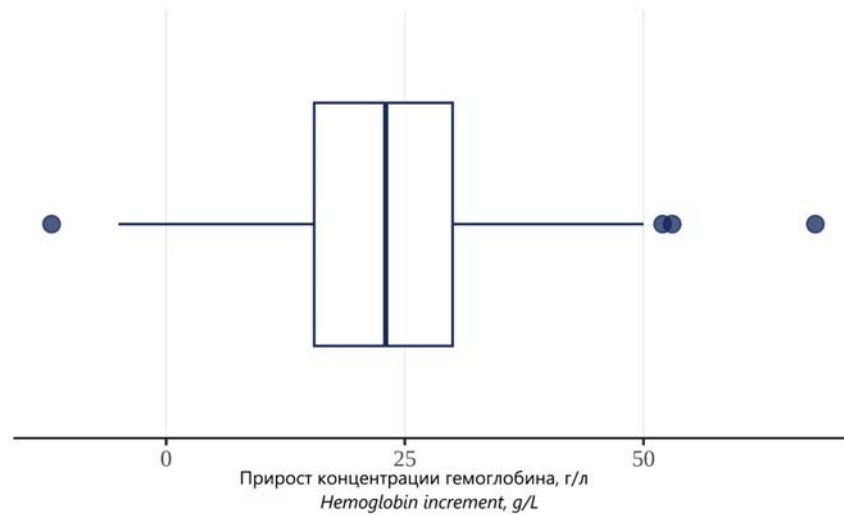
**Рисунок 2.** Длительность межтрансфузионного интервала у больных с различными диагнозами

**Figure 2.** Duration of transfusion therapy period



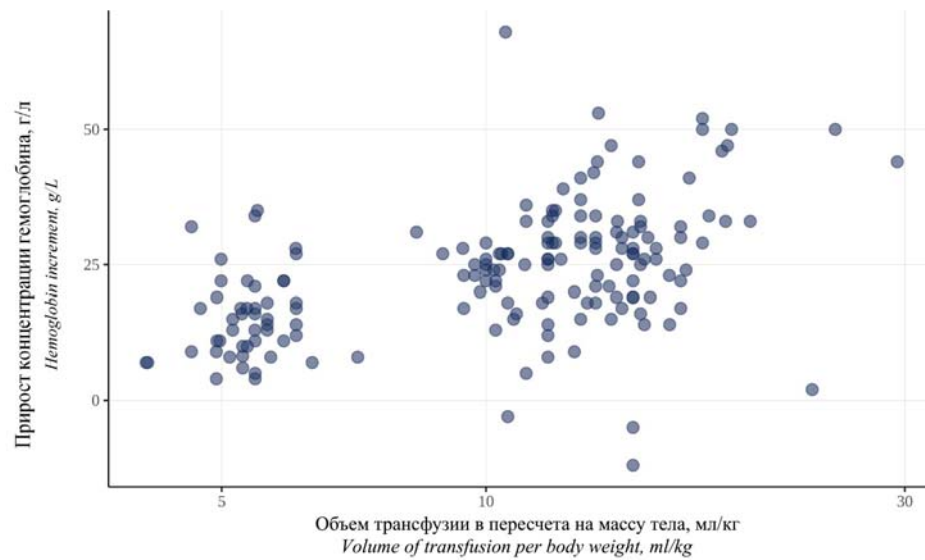
**Рисунок 3.** Объем перелитой за одну трансфузию патоген-редуцированной эритроцитной взвеси в пересчете на массу тела больного

**Figure 3.** Volume of transfused PR-RBCS, calculated per patient's body weight



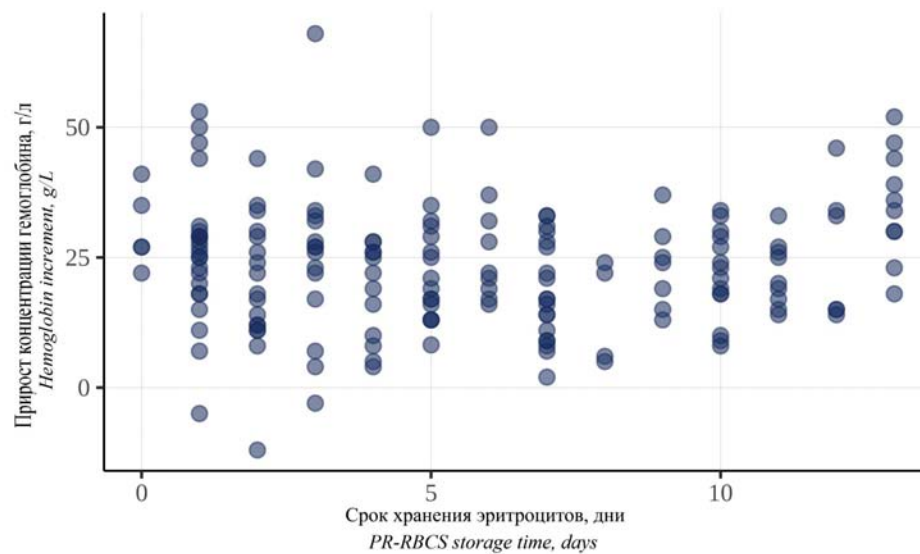
**Рисунок 4.** Прирост концентрации гемоглобина после трансфузии

**Figure 4.** The hemoglobin increment after transfusion



**Рисунок 5.** Зависимость прироста концентрации гемоглобина от объема трансфузии в пересчете на массу тела

**Figure 5.** Hemoglobin increment dependence on the volume of transfusion per body weight



**Рисунок 6.** Взаимосвязь сроков хранения эритроцитной взвеси и прироста концентрации гемоглобина после трансфузии

**Figure 6.** Relationship between PR-RBCS storage time and hemoglobin increment

**Таблица 2.** Характеристика периодов трансфузии патоген-редуцированной эритроцитной взвеси и причин прекращения трансфузий  
**Table 2.** Characteristics of transfusion periods and reasons for cessation of transfusions

№	Диагноз и возраст больного <i>Patient's diagnosis, age</i>	Количество трансфузий <i>Number of transfusions</i>	Причина прекращения трансфузий <i>Reason for transfusion cessation</i>	ПЦР на ДНК ЦМВ после последней трансфузии, срок, результат <i>PCR for CMV DNA after last transfusion, date, result</i>
1	ПИД после ТГСК, 4 месяца <i>PID after HSCT, 4 months</i>	2	Отсутствие необходимости в трансфузиях, выписка больного <i>No need for transfusions, patient discharge</i>	+14 дней, отрицательный <i>+ 14 days, negative</i>
2	ПИД после ТГСК, 1 год <i>PID after HSCT, 1 year</i>	20	Выписка больного <i>Patient discharge</i>	+2 дня, отрицательный <i>+2 days, negative</i>
3	ОЛЛ после ТГСК, 11 лет <i>ALL, after HSCT, 11 years</i>	4	Отсутствие необходимости в трансфузиях <i>No need for transfusions</i>	+14 дней, отрицательный <i>+ 14 days, negative</i>
4	ПИД после ТГСК, 9 месяцев <i>PID after HSCT, 9 months</i>	3	Отсутствие необходимости в трансфузиях <i>No need for transfusions</i>	+14 дней, отрицательный <i>+ 14 days, negative</i>
5	ПИД после ТГСК, 2 месяца <i>PID after HSCT, 2 months</i>	13	Отсутствие необходимости в трансфузиях <i>No need for transfusions</i>	+14 дней, отрицательный <i>+ 14 days, negative</i>
6	ПИД после ТГСК, 1 год <i>PID after HSCT, 1 year</i>	7	Отсутствие необходимости в трансфузиях <i>No need for transfusions</i>	+14 дней, отрицательный <i>+ 14 days, negative</i>
7	ПИД, 3 месяца <i>PID, 3 months</i>	1	Предстоящая ТГСК от ЦМВ+ донора <i>Upcoming HSCT from CMV+ donor</i>	+14 дней, отрицательный <i>+ 14 days, negative</i>
8	ПИД, 6 месяца <i>PID, 6 months</i>	2	Предстоящая ТГСК от ЦМВ+ донора <i>Upcoming HSCT from CMV+ donor</i>	+14 дней, отрицательный <i>+ 14 days, negative</i>
9	ОМЛ после ТГСК, 7 лет <i>AML after HSCT, 7 years</i>	9	Отсутствие необходимости в трансфузиях <i>No need for transfusions</i>	+14 дней, отрицательный <i>+ 14 days, negative</i>
10	ПИД после ТГСК, 9 месяцев <i>PID after HSCT, 9 months</i>	4	Отсутствие необходимости в трансфузиях, выписка больного <i>No need for transfusions, patient discharge</i>	+14 дней, отрицательный <i>+ 14 days, negative</i>
11	Нейробластома, 2 месяца <i>Neuroblastoma, 2 months</i>	1	Выписка больного <i>Patient discharge</i>	+14 дней, отрицательный <i>+ 14 days, negative</i>
12	ОМЛ после ТГСК, 16 лет <i>AML after HSCT, 16 years</i>	19	Отсутствие необходимости в трансфузиях <i>No need for transfusions</i>	14 дней, отрицательный <i>+ 14 days, negative</i>
13	ОМЛ, 7 месяцев <i>AML, 7 months</i>	6	Передача ЦМВ от родителя через 3 нед. после последней трансфузии <i>Transmission of CMV from a parent 3 weeks after the last transfusion</i>	+14 дней, отрицательный <i>+ 14 days, negative</i>
14	ПИД, 1 месяц <i>PID, 1 month</i>	1	Предстоящая ТГСК от ЦМВ+ донора <i>Upcoming HSCT from CMV+ donor</i>	+14 дней, отрицательный <i>+ 14 days, negative</i>
15	ПИД после ТГСК, 12 лет <i>PID after HSCT, 12 years</i>	28	Умер <i>Died</i>	+4 дня, отрицательный <i>+4 days, negative</i>
16	Нейробластома, 2 месяца <i>Neuroblastoma, 2 months</i>	6	Выписка больного <i>Patient discharge</i>	+5 дней, отрицательный <i>+5 days, negative</i>
17	ОЛЛ после ТГСК, 4 года <i>ALL after HSCT, 4 years</i>	3	Отсутствие необходимости в трансфузиях <i>No need for transfusions</i>	+14 дней, отрицательный <i>+ 14 days, negative</i>
18	ПИД после ТГСК, 6 месяцев <i>PID after HSCT, 6 months</i>	21	Отсутствие необходимости в трансфузиях <i>No need for transfusions</i>	+14 дней, отрицательный <i>+ 14 days, negative</i>
19	ПИД, 8 месяцев <i>PID, 8 months</i>	1	Предстоящая ТГСК от ЦМВ+ донора <i>Upcoming HSCT from CMV+ donor</i>	+14 дней, отрицательный <i>+ 14 days, negative</i>
20	ОМЛ после ТГСК, 2 года <i>AML after HSCT, 2 years</i>	4	Отсутствие необходимости в трансфузиях <i>No need for transfusions</i>	+14 дней, отрицательный <i>+ 14 days, negative</i>
21	ПИД, 1 год <i>PID, 1 year</i>	1	Предстоящая ТГСК от ЦМВ+ донора <i>Upcoming HSCT from CMV+ donor</i>	+14 дней, отрицательный <i>+ 14 days, negative</i>
22	ПИД, 7 месяцев <i>PID, 7 months</i>	1	Предстоящая ТГСК от ЦМВ+ донора <i>Upcoming HSCT from CMV+ donor</i>	+14 дней, отрицательный <i>+ 14 days, negative</i>

Таблица 2. Продолжение  
Table 2. Continued

№	Диагноз и возраст Patient's diagnosis, age	Количество трансфузий Number of transfusions	Причина прекращения трансфузий Reason for transfusion cessation	ПЦР на ДНК ЦМВ после последней трансфузии, срок, результат PCR for CMV DNA after last transfusion, date, result
23	ОЛЛ после ТГСК, 9 лет ALL after HSCT, 9 years	2	Выписка больного Patient discharge	+8 дней, отрицательный +8 days, negative
24	ПИД, 4 года PID, 4 years	1	Предстоящая ТГСК от ЦМВ+ донора Upcoming HSCT from CMV+ donor	+14 дней, отрицательный +14 days, negative
25	ПИД, 8 месяцев PID, 8 months	13	Умер Died	-3 дня, отрицательный -3 days, negative
26	Нейробластома, 1 год Neuroblastoma, 1 year	2	Передача ЦМВ от родителя через 1 месяц после последней трансфузии Transmission of CMV from a parent 1 month after the last transfusion	+14 дней, отрицательный +14 days, negative
27	ПИД после ТГСК, 1,5 года PID after HSCT, 1.5 years	2	Отсутствие необходимости в трансфузиях No need for transfusions	+14 дней, отрицательный +14 days, negative

Примечания: ПИД — первичный иммунодефицит; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз, ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ЦМВ — цитомегаловирус.

Notes: AML — acute myeloid leukemia, ALL — acute lymphoid leukemia; PID — primary immunodeficiency disorder; allo-HSCs — allogeneic hematopoietic stem cells.

Медиана сроков хранения эритроцитной взвеси перед трансфузией составила 5 дней (МКИ 2–9 дней, диапазон 1–13 дней). Значимой линейной связи между сроком хранения эритроцитной взвеси и приростом концентрации гемоглобина не обнаружено (рис. 6).

Всего 12 больных завершили полный посттрансфузионный период наблюдения ПЦР ЦМВ (табл. 2), составивший 14 дней, без признаков передачи ЦМВ. У 7 больных трансфузии были прекращены из-за предстоящей трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от ЦМВ-положительного донора. У всех этих больных с помощью ПЦР не была выявлена ДНК ЦМВ на 7-й и 14-й день после последней трансфузии. Четверо больных были выписаны из учреждения после трансфузии. Тестирование ПЦР-ЦМВ проводилось за 4–14 дней до выписки. Двое больных умерли от инфекционных осложнений, не связанных с ЦМВ. Последний тест ПЦР на ДНК ЦМВ был проведен за 3 дня до последней трансфузии у одного больного и через 4 дня после последней трансфузии у второго больного. У 2 больных была подтверждена передача ЦМВ от родителя, осуществлявшего уход за больным ребенком. Период наблюдения после последней трансфузии у этих больных был соблюден, и возможность трансфузионной передачи ЦМВ была исключена.

## Обсуждение

В работе представлены результаты реальной клинической практики использования патоген-редуцированной эритроцитной взвеси для профилактики трансфузионной передачи ЦМВ-инфекции у ЦМВ-негативных больных группы риска с гемато-

логическими, онкологическими заболеваниями и первичными иммунодефицитами, в том числе реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Ни у одного больного в период наблюдения не возникли реакции и осложнения, обусловленные трансфузией патоген-редуцированных эритроцитов, в том числе пТРТПХ, хотя больные относились к группе риска развития данного осложнения. Лабораторные исследования гемотрансмиссивных инфекционных агентов оставались отрицательными, выработки антител к антигенам эритроцитов не отмечено. Несмотря на гораздо более короткий срок хранения [17], 14 дней достаточно для планирования и поддержания резерва патоген-редуцированных эритроцитов: ни одна доза данного вида компонента донорской крови не была утилизирована в связи с истечением сроков годности.

В работе выявлена связь между приростом концентрации гемоглобина и объемом трансфузии в пересчете на массу тела. При этом значимой связи между длительностью хранения и приростом концентрации гемоглобина после трансфузии в измеренных интервалах хранения не обнаружено. Прирост концентрации гемоглобина был адекватным, клиническая и лабораторная эффективность трансфузии эритроцитов была достигнута.

Таким образом, применение патоген-редуцированной эритроцитной взвеси в детской клинической практике является эффективной трансфузионной стратегией, обеспечивает инфекционную и иммунологическую безопасность трансфузий, облегчает доступность ЦМВ-негативных компонентов донорской крови и не несет дополнительных рисков для реципиентов.



## Литература

- Haass K.A., Sapiano M.R.P., Savinkina A., et al. Transfusion-Transmitted Infections Reported to the National Healthcare Safety Network Hemovigilance Module. *Transfus Med Rev.* 2019; 33(2): 84–91. DOI: 10.1016/j.tmr.2019.01.001.
- Koplovic I., Ostro J., Tsubota H., et al. A systematic review of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Blood.* 2015; 126(3): 406–14. DOI: 10.1182/blood-2015-01-620872.
- Godbey E.A., Thibodeaux S.R. Ensuring safety of the blood supply in the United States: Donor screening, testing, emerging pathogens, and pathogen inactivation. *Semin Hematol.* 2019; 56(4): 229–35. DOI: 10.1053/j.semin-hematol.2019.11.004.
- Stramer S., Dodd R. Transfusion-transmitted emerging infectious diseases: 30 years of challenges and progress. *Transfusion.* 2013; 53: 2375–83.
- Glynn S., Busch M., Dodd R., et al. Emerging infectious agents and the nation's blood supply: responding to potential threats in the 21st century. *Transfusion.* 2013; 53: 438–54.
- de Korte D., Curvers J., de Kort W., et al. Effects of skin disinfection method, deviation bag, and bacterial screening on clinical safety of platelet transfusions in the Netherlands. *Transfusion.* 2006; 46: 476–85.
- Letowska M., Windyga J., Poglod R. Clinical effect of therapeutic plasma exchange (TPE) with Mirasol PRT-treated fresh frozen plasma in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion.* 2013; 53(Suppl): 116A.
- Lanteri M., Kleinman S., Glynn S., et al. Zika virus: a new threat to the safety of the blood supply with worldwide impact and implications. *Transfusion.* 2016; 56(7): 1907–14.
- Klein H., Anderson D., Bernardi M., et al. Pathogen inactivation: making decisions about new technologies. Report of a consensus conference. *Transfusion.* 2007; 47(12): 2338–47.
- Hayashi H., Nishiuchi T., Tamura H., Takeda K. Transfusion associated graft versus-host disease caused by leukocytefiltered stored blood. *Anesthesiology.* 1992; 79: 1419–21.
- Akahoshi M., Takanashi M., Masuda M., et al. A case of transfusion associated graft versus host disease not prevented by white cell-reduction filters. *Transfusion.* 1992; 32: 169–72.
- Mintz P. Cesium cessation? An advantage of pathogen reduction treatments. *Transfusion.* 2011; 51: 1369–76.
- Alter H. Pathogen reduction: a precautionary principle paradigm. *Transfusion Medicine Reviews.* 2008; 22(2): 97–102.
- Seltsam A. Pathogen inactivation of cellular blood products — an additional safety layer in transfusion medicine. *Front Med.* 2017; 4: 219.
- Grégoire Y., Delage G., Custer B., et al. Cost-effectiveness of pathogen reduction technology for plasma and platelets in Québec: A focus on potential emerging pathogens. *Transfusion.* 2022; 62(6): 1208–17. DOI: 10.1111/trf.16926.
- Schottstedt V., Blümel J., Burger R., et al. Human Cytomegalovirus (HCMV) — Revised. *Transfus Med Hemother.* 2010; 37(6): 365–75. DOI: 10.1159/000322141.
- Кумукова И.Б., Трахтман П.Е., Старостин Н.Н. и др. Сравнение лабораторных показателей патоген-редуцированных и рентгеноблученных эритроцитных взвесей. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2018; 17(1): 64–74. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-1-64-74.
- Kumukova I., Trakhtman P., Starostin N., et al. Quality assessment of red blood cell suspensions derived from pathogen-reduced whole blood. *Vox Sang.* 2021; 116(5): 547–56. DOI: 10.1111/vox.13039.
- Haass K.A., Sapiano M.R.P., Savinkina A., et al. Transfusion-Transmitted Infections Reported to the National Healthcare Safety Network Hemovigilance Module. *Transfus Med Rev.* 2019; 33(2): 84–91. DOI: 10.1016/j.tmr.2019.01.001.
- Koplovic I., Ostro J., Tsubota H., et al. A systematic review of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Blood.* 2015; 126(3): 406–14. DOI: 10.1182/blood-2015-01-620872.
- Godbey E.A., Thibodeaux S.R. Ensuring safety of the blood supply in the United States: Donor screening, testing, emerging pathogens, and pathogen inactivation. *Semin Hematol.* 2019; 56(4): 229–35. DOI: 10.1053/j.semin-hematol.2019.11.004.
- Stramer S., Dodd R. Transfusion-transmitted emerging infectious diseases: 30 years of challenges and progress. *Transfusion.* 2013; 53: 2375–83.
- Glynn S., Busch M., Dodd R., et al. Emerging infectious agents and the nation's blood supply: responding to potential threats in the 21st century. *Transfusion.* 2013; 53: 438–54.
- de Korte D., Curvers J., de Kort W., et al. Effects of skin disinfection method, deviation bag, and bacterial screening on clinical safety of platelet transfusions in the Netherlands. *Transfusion.* 2006; 46: 476–85.
- Letowska M., Windyga J., Poglod R. Clinical effect of therapeutic plasma exchange (TPE) with Mirasol PRT-treated fresh frozen plasma in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion.* 2013; 53(Suppl): 116A.
- Lanteri M., Kleinman S., Glynn S., et al. Zika virus: a new threat to the safety of the blood supply with worldwide impact and implications. *Transfusion.* 2016; 56(7): 1907–14.
- Klein H., Anderson D., Bernardi M., et al. Pathogen inactivation: making decisions about new technologies. Report of a consensus conference. *Transfusion.* 2007; 47(12): 2338–47.
- Hayashi H., Nishiuchi T., Tamura H., Takeda K. Transfusion associated graft versus-host disease caused by leukocytefiltered stored blood. *Anesthesiology.* 1992; 79: 1419–21.
- Akahoshi M., Takanashi M., Masuda M., et al. A case of transfusion associated graft versus host disease not prevented by white cell-reduction filters. *Transfusion.* 1992; 32: 169–72.
- Mintz P. Cesium cessation? An advantage of pathogen reduction treatments. *Transfusion.* 2011; 51: 1369–76.
- Alter H. Pathogen reduction: a precautionary principle paradigm. *Transfusion Medicine Reviews.* 2008; 22(2): 97–102.
- Seltsam A. Pathogen inactivation of cellular blood products — an additional safety layer in transfusion medicine. *Front Med.* 2017; 4: 219.
- Grégoire Y., Delage G., Custer B., et al. Cost-effectiveness of pathogen reduction technology for plasma and platelets in Québec: A focus on potential emerging pathogens. *Transfusion.* 2022; 62(6): 1208–17. DOI: 10.1111/trf.16926.
- Schottstedt V., Blümel J., Burger R., et al. Human Cytomegalovirus (HCMV) — Revised. *Transfus Med Hemother.* 2010; 37(6): 365–75. DOI: 10.1159/000322141.
- Kumukova I.V., Trakhtman P.E., Starostin N.N., et al. Comparison of laboratory parameters of X-ray irradiated erythrocyte suspensions and suspensions, prepared from whole blood pre-treated with ultraviolet in the presence of riboflavin. *Voprosy Gematologii / Onkologii i Immunopatologii v Pediatrii.* 2018; 17(1): 64–74 (In Russian). DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-1-64-74.
- Kumukova I., Trakhtman P., Starostin N., et al. Quality assessment of red blood cell suspensions derived from pathogen-reduced whole blood. *Vox Sang.* 2021; 116(5): 547–56. DOI: 10.1111/vox.13039.

19. Trakhtman P., Kumukova I., Starostin N., et al. The pathogen-reduced red blood cell suspension: single centre study of clinical safety and efficacy in children with oncological and haematological diseases. *Vox Sang.* 2019; 114(3): 223–31. DOI: 10.1111/vox.12757.
20. Кумукова И.Б., Трахтман П.Е., Старостин Н.Н. и др. Результаты клинического применения патоген-редуцированной эритроцитарной взвеси у детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2018; 17(4): 43–50. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-43-50.
21. Kumukova I., Starostin N., Trakhtman P. Universal pathogen reduction in blood components is a close perspective. *Vox Sang.* 2021; 116(6): 735–6. DOI: 10.1111/vox.13093.

## Информация об авторах

**Кумукова Ирина Борисовна\***, кандидат медицинских наук, заведующая отделением трансфузиологии ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы, научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент кафедры гематологии и трансфузиологии им. акад. И.А. Кассирского и А.И. Воробьева ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: irina\_kumukova@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9881-1041>

**Старостин Николай Николаевич**, трансфузиолог отделения трансфузиологии заготовки и процессинга гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: nikolai.starostin@fccho-moscow.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1219-8654>

**Левин Павел Александрович**, заместитель начальника отдела биостатистики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: pavel.levin@dgoi.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2410-1223>

**Трахтман Павел Евгеньевич**, доктор медицинских наук, заведующий отделением трансфузиологии заготовки и процессинга гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры гематологии и трансфузиологии им. акад. И.А. Кассирского и А.И. Воробьева ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: trakhtman@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0231-1617>

19. Trakhtman P., Kumukova I., Starostin N., et al. The pathogen-reduced red blood cell suspension: single centre study of clinical safety and efficacy in children with oncological and haematological diseases. *Vox Sang.* 2019; 114(3): 223–31. DOI: 10.1111/vox.12757.
20. Kumukova I.B., Trakhtman P.I., Starostin N.N., et al. Results of clinical application of pathogen-reduced red blood cell suspension in children with oncological and hematological diseases. *Voprosy Gematologii/Onkologii I Immunopatologii V Pediatrii.* 2018; 17(4): 43–50 (In Russian). DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-43-50.
21. Kumukova I., Starostin N., Trakhtman P. Universal pathogen reduction in blood components is a close perspective. *Vox Sang.* 2021;116(6):735–6. DOI: 10.1111/vox.13093.

## Information about the authors

**Irina B. Kumukova\***, Cand. Sci. (Med.), Head of the transfusion department of the Moscow Multidisciplinary Clinical Center Kommunarka; Research fellow of the Rogachev Federal Scientific and Clinical Centre of Pediatric Hematology Oncology and Immunology, docent of the Department of Hematology and Transfusiology named after Academicians I.A. Kassirsky and A.I. Vorobyov, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, e-mail: irina\_kumukova@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9881-1041>

**Nikolay N. Starostin**, transfusiologist of the transfusion department of the Rogachev Federal Scientific and Clinical Centre of Pediatric Hematology Oncology and Immunology, e-mail: nikolai.starostin@fccho-moscow.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1219-8654>

**Pavel A. Levin**, deputy head of department, biostatistics Department of the Rogachev Federal Scientific and Clinical Centre of Pediatric Hematology Oncology and Immunology, e-mail: pavel.levin@dgoi.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2410-1223>

**Pavel E. Trakhtman**, Dr. Sci. (Med.), Head of the transfusion department of the Rogachev Federal Scientific and Clinical Centre of Pediatric Hematology Oncology and Immunology, Professor of the Department of Hematology and Transfusiology named after Academicians I.A. Kassirsky and A.I. Vorobyov, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, e-mail: trakhtman@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0231-1617>

**Солопова Галина Геннадиевна**, кандидат медицинских наук, заведующая отделением инфекционного контроля ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: galina.solopova@dgoi.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1680-7269>

**Galina G. Solopova**, Cand. Sci. (Med.), head of the Infection Control Department of the Rogachev Federal Scientific and Clinical Centre of Pediatric Hematology Oncology and Immunology,  
e-mail: galina.solopova@dgoi.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1680-7269>

**\* Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 04.10.2024

Принята к печати: 14.10.2024

**\* Corresponding author**

Received 04 Oct 2024

Accepted 14.Oct 2024

## СУХАЯ ПЛАЗМА: ВПЕРЕД В ПРОШЛОЕ

Галстян Г.М.<sup>1\*</sup>, Берковский А.Л.<sup>2</sup>, Высочин И.В.<sup>3</sup>, Саркисов А.И.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> НПО «Ренам» МБООИ «Общество больных гемофилией», 125212, г. Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> ГБУЗ Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Минздрава Московской области», 141009, Московская область, г. Мытищи, Российская Федерация

<sup>4</sup> ООО «Научно-производственное предприятие Биотех-М», 123181, г. Москва, Российская Федерация

### РЕЗЮМЕ

**Введение.** Сухая плазма применяется уже более 80 лет. За это время отношение к ней менялось — от широкого признания во время Второй мировой войны до полного запрета в послевоенном периоде и возобновления производства в последние годы.

**Цель:** анализ данных литературы о производстве, безопасности, качестве, хранении и клинической эффективности сухой плазмы.

**Основные сведения.** Приводится историческая справка применения сухой плазмы, анализируется состав сухой плазмы в зависимости от метода производства, регидратации, длительности хранения и редукции патогенов. Приводятся сведения о клиническом применении и эффективности сухой плазмы, в том числе концентрированной сухой плазмы.

**Ключевые слова:** сухая плазма, лиофилизированная плазма, спрей-высушенная плазма, факторы свертывания, регидратация, концентрированная плазма

**Финансирование:** работа не имела спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов:** Саркисов А.И. является сотрудником компании, производящей медицинские изделия для получения лиофилизированной плазмы, остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Галстян Г.М., Берковский А.Л., Высочин И.В., Саркисов А.И. Сухая плазма: вперед в прошлое. Гематология и трансфузиология. 2025; 70(1):62–84. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-1-62-84>



## DRIED PLASMA: AHEAD TO THE PAST

Galstyan G.M.<sup>1\*</sup>, Berkovskiy A.L.<sup>2</sup>, Vysochin I.V.<sup>3</sup>, Sarkisov A.I.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> SPD Renam, Society for Persons with Hemophilia, 125212, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region, 141009, Moscow region, Mytishchi, Russian Federation

<sup>4</sup> Biotech-M Co. Ltd., 123181, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

**Introduction.** Dried plasma has been used for more than 80 years. During this time the attitude to it has changed — from wide acceptance during the Second World War, to a complete ban in the post-war period and the resumption of production in recent years.

**Aim:** to analyze literature data on the production, safety, quality, storage and clinical efficacy of dried plasma

**Main findings.** A history of the use of dried plasma is provided; the composition of dry plasma is analyzed depending on the production method, rehydration, storage duration and pathogen reduction. Information is provided on the clinical use and effectiveness of dry plasma, including concentrated dried plasma.

**Keywords:** dried plasma, lyophilized plasma, spray-dried plasma, coagulation factors, rehydration, concentrated plasma

**Financial disclosure:** the study had no sponsorship.

**Conflict of interest:** A.I. Sarkisov is an employee of a company that manufactures medical devices for the production of lyophilized plasma, the other authors declare that there is no conflict of interest.

**For citation:** Galstyan G.M., Berkovskiy A.L., Vysochin I.V., Sarkisov A.I. Dried plasma: ahead to the past. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2025; 70(1):62–84 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-1-62-84>

## Введение

Сухая плазма применяется уже более 80 лет. За это время отношение к ней менялось — от широкого признания во время Второй мировой войны до полного запрета в послевоенном периоде и возобновления производства в последние годы.

**Цель:** анализ данных литературы о производстве, безопасности, качестве, хранении и клинической эффективности сухой плазмы.

## История создания

Первое упоминание о необходимости трансфузии плазмы было сделано в 1918 г. в письме в редакцию Британского медицинского журнала, в котором всего в одном столбце на 21 строчке капитан медицинского корпуса Королевской армии Великобритании Gordon R. Ward, анализируя опубликованные ранее случаи гемолиза при переливаниях крови, предположил, что «этой проблемы можно было бы избежать, если бы вообще не переливали красные кровяные тель-

ца, а переливать только цитратную плазму, которую было бы легко хранить и легко вводить» [1]. Однако от этого предположения до его реализации прошли десятилетия. Изучая возможность трансфузий плазмы, Max M. Strumia начал работать над созданием плазмы в 1927 г. и, потратив всю свою карьеру для достижения этой цели, опубликовал первые результаты работы только в 1940 г. [2]. Однако его опередил John Elliott, которому принадлежала идея полностью заменить трансфузии крови трансфузиями жидкой плазмы.

John Elliott родился в 1901 г. в штате Нью-Джерси и в 17-летнем возрасте поступил на службу в ВМФ США, где обучился лабораторному медицинскому делу. Покинув ВМФ, поселился в Солсбери (США). Там необразованный техник стал сразу почетным доктором наук на основании документа, выданного небольшим местным колледжем, без указания даже научных работ, которые он выполнил, но это не помешало ему позже стать одним из основателей Американской

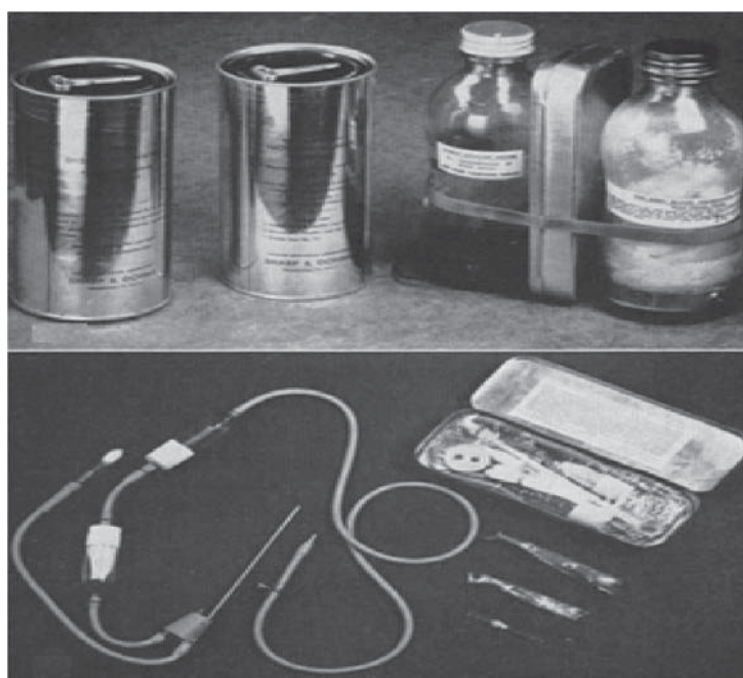
ассоциации банков крови [3]. Первую трансфузию плазмы J. Elliott выполнил в 1936 г. [4], а к 1940 г. им и его коллегами было уже выполнено 482 трансфузии плазмы, причем переливали ее внутривенно, подкожно, внутримышечно, при этом регистрировали всего 3 побочные реакции [5]. J. Elliott смешивал плазму от 8 доноров, чтобы нейтрализовать анти-А и анти-В антитела и избежать тем самым необходимости проведения перекрестной пробы [6]. Плазма стала широко использоваться для лечения геморрагического шока.

После начала Второй мировой войны в Европе американский Красный Крест в июле 1940 г. получил заказ на поставку крови и плазмы в Лондон, который подвергался воздушным бомбардировкам. Ассоциация по улучшению качества крови вместе с Обществом трансфузиологов Нью-Йорка согласились изготовить плазму Эллиотта, если Красный Крест рекрутирует достаточное количество доноров. Проект получил название «Кровь для Британии», с 1940 по 1941 г. только в Нью-Йорке было сдано почти 15 000 доз крови, большая часть которых была использована для производства жидкой плазмы, а эритроциты и тромбоциты были утилизированы. Плазму собирали в 8 госпиталях, а затем направляли для тестирования, пулирования, разливания по бутылкам и отправки в Британию. Эти поставки были прерваны из-за бактериальной контаминации плазмы, которую часто выявляли уже при транспортировке по морю. Хотя массовое производство «жидкой плазмы Эллиотта» потерпело неудачу, концепция применения плазмы для лечения травматического/геморрагического шока была бесспорной [3].

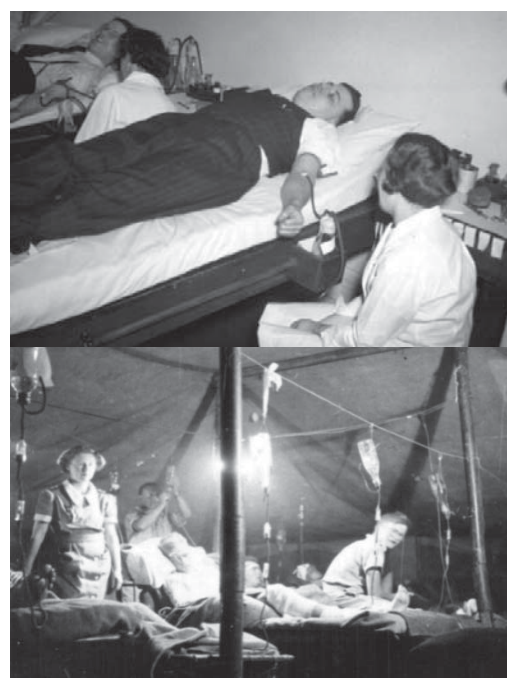
В это же время Max Strumia уже экспериментировал с превращением «жидкости Эллиотта» в стерильный порошок — сухую плазму. Военные сразу оценили преимущество использования сухой плазмы, Max Strumia получил финансирование для производства сотен единиц сухой плазмы для армии и флота и от военных, и от Красного Креста. Сухая плазма могла храниться неограниченное время при положительной температуре, не требовала особых условий транспортировки, была проста в использовании. Порошок можно было развести дистиллированной водой или 0,9% раствором натрия хлорида и тут же использовать для переливания [2]. Первые успешные трансфузии были выполнены экспериментальным животным [7, 8] и людям [2].

Max M. Strumia продолжал экспериментировать с превращением жидкой плазмы в стерильный порошок и усовершенствовал процесс, изобретая устройство для сублимационной сушки в вакууме. Он произвел несколько сотен единиц сухой плазмы для тестирования армией и флотом США, и в 1941 г. лиофилизированная плазма была одобрена для использования Советом по фармации и химии Американской медицинской ассоциации. Высушенная плазма хранилась во флаконах, к которым придавался флакон со стерильной водой для разведения [9]. За годы Второй мировой войны в Великобритании было произведено более 500 000 доз сухой плазмы, в США — более 6 000 000 доз, в Швеции — 17 000 доз спрей-высушенной плазмы [6, 9] (рис. 1).

В Канаде во время Второй мировой войны была инициирована кампания «Кровь для раненых» для постра-



А/А



Б/Б

**Рисунок 1.** Лيوфилизированная плазма в годы Второй мировой войны. А — лиофилизированная плазма британской (справа) и американской (слева) армий и британское устройство для регидратации плазмы; Б — трансфузия плазмы в военном госпитале [9]

**Figure 1.** A. British (right) and US Army dried plasma units. British dispensing set for plasma. B. Plasma transfusions in military hospital [9]

давших в Великобритании, в рамках которой было выполнено 1500 000 донаций крови, из которой произведено 400 000 флаконов с сухой пулированной плазмой [10].

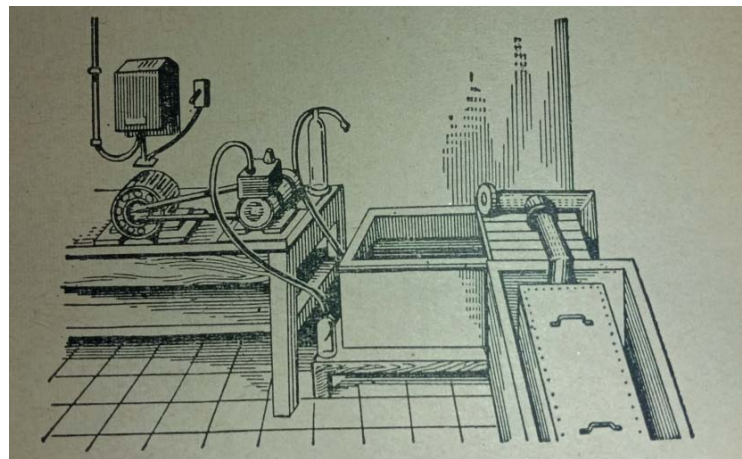
В Советском Союзе метод сублимации плазмы был запатентован еще в 1921 г. инженером Г.И. Лаппа-Старженецким, в дальнейшем этот метод был усовершенствован, были созданы коллекторные аппараты для его осуществления (Флосдор, Мадд, Flosdorf, Mudd), а затем впервые в мире в Ленинградском институте переливания крови (ЛИПК) была разработана камерная установка сублимации плазмы, отмеченная Сталинской премией в 1952 г. [11].

Высушивание плазмы для клинических целей в Советском Союзе было начато в 1939 г. в Центральном институте гематологии и переливания крови (ЦОЛИПК) в Москве и тогда же в Ленинградском институте переливания крови (ЛИПК). Применяли различные методы высушивания: метод сублимации Л.Г. Богомоловой и А.Н. Филатова (1939) в ЛИПКе и тепловой метод Г. Я Розенберга (1940) в ЦОЛИПКе [10] (рис. 2). Сухую плазму изготавливали даже в условиях блокадного Ленинграда для нужд воинских частей и Балтийского флота [11]. Плазму производили преимущественно из донорской крови группы АВ (IV). Всего за годы войны было произведено 3950 доз сухой плазмы. Производство сухой плазмы проводилось методом высушивания плазмы из замороженного состояния в условиях глубокого вакуума. Плазму фасовали в стандартные банки, бутылки или стеклянные ампулы. Более сложные изделия производили в виде ампул, которые содержали сухую плазму и дистиллированную воду для ее растворения [12].

К концу Второй мировой войны стало понятно, что хотя применение сухой плазмы и уменьшило частоту бактериального заражения, однако привело к росту заболеваемости вирусным гепатитом. Во время войны в Корее в 1950–1953 гг. заболеваемость вирусным гепатитом американских военнослужащих, получавших сухую плазму, увеличилась до 21 %, и после нескольких смертей от гепатита сухая плазма перестала использоваться [13]. Более того, в 2023 г. в Канаде после регидратации была исследована сухая плазма, заготовленная в 1943 г., и в ней спустя 80 лет (!) обнаружили ДНК вируса гепатита В и антитела к ядерному антигену гепатита В [12]. В 1953 г. Министерство обороны США постановило, что из-за риска сывороточного гепатита, высокой стоимости и необходимости использования для производства специфических глобулинов сухая плазма не должна использоваться для поддержания объема крови [14].

## Показания к применению сухой плазмы в современных условиях

В 1980–1990-х годах вновь обратились к производству и применению сухой плазмы, причем как в военной, так



**Рисунок 2.** Сушильная установка камерного типа для производства лиофилизированной плазмы [9]

**Figure 2.** Chamber type drying unit [9]

и гражданской медицины, но уже с учетом требований Гемовиджиленс: был улучшен скрининг доноров, процедура их обследования, внедрена редукция патогенов. Во время городских боев американской армии в столице Сомали г. Могадишо в 1993 г. СЗП хранили в пластиковых пакетах, треть которых растрескалась во время оттаивания [15]. Во время боевых действий США в Афганистане в госпиталях было перелито 110 000 доз свежезамороженной плазмы (СЗП). При этом были проблемы с ее транспортировкой, необходимостью наличия рефрижераторов, требовались устройства и время для размораживания, ее применение было ограничено при аэромобильной эвакуации [15].

В военном госпитале в Кабуле в 2010–2011 гг. французские военные врачи в течение первых 24 ч после ранения применяли в среднем 2 (от 0 до 12) дозы эритроцитсодержащих компонентов крови, одну дозу (от 0 до 18) цельной крови и 2 дозы (от 0 до 14) сухой плазмы, что позволило сделать вывод о том, что сочетание цельной крови и сухой плазмы позволяет заменить СЗП и концентрат тромбоцитов при массивной кровопотере [16]. Сухую плазму (Lyophilized Plasma FLyP) в настоящее время рутинно использует при эвакуации по воздуху с театра военных действий французская армия [17]. Во время операции французских вооруженных сил в Африке в странах группы Сахель против исламистских террористических группировок в 2013–2021 гг. FLyP была самым часто используемым компонентом крови при транспортировке раненых по воздуху, медиана перелитой раненому FLyP составила 2 дозы [18].

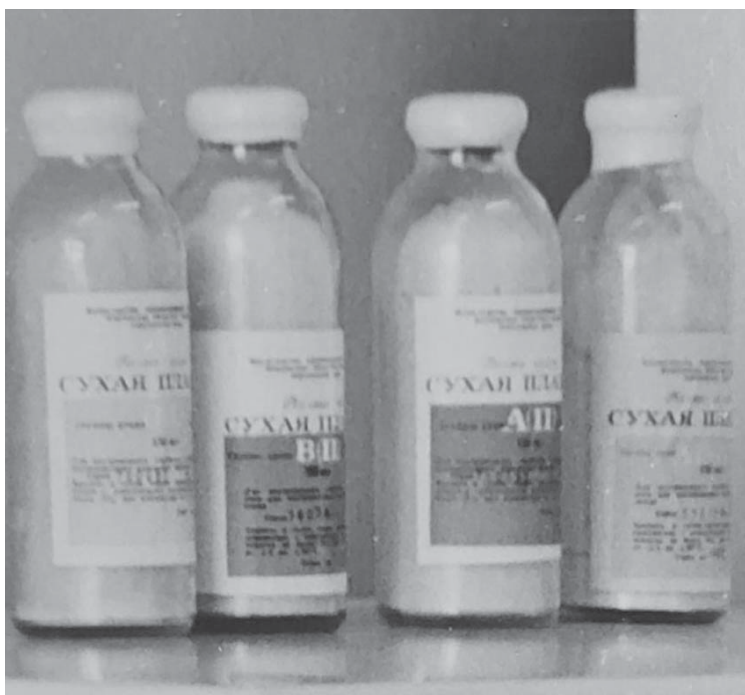
В американской армии при операции «Несокрушимая свобода» в 2007–2017 гг. в 64 % случаев сухую плазму переливали раненым вне протокола массивных трансфузий, как правило, при огнестрельных ранениях и тупой травме, и лишь в 36 % случаев — в рамках протокола массивных трансфузий при кровотечениях, обусловленных минно-взрывной травмой [19]. Сухая плазма широко использовалась и в гражданской



медицине. После Великой Отечественной войны в советской/российской военной медицине также использовали сухую плазму, в том числе на догоспитальном этапе при боевой травме в войсках специального назначения, в современных вооруженных конфликтах, во время войны в Афганистане [20, 21], а также в настоящее время на этапах эвакуации [22].

Необходимость в применении сухой плазмы возникает и в гражданской медицине, например в медицине катастроф, при стихийных бедствиях, массовых поступлениях пострадавших, а также в отдаленных регионах, в которых имеются сложности с транспортировкой, доставкой и хранением СЗП, криопреципитата [23]. В этом отношении сухая плазма имеет целый ряд преимуществ перед СЗП. Для ее хранения не требуются рефрижераторы, ее значительно легче транспортировать. В Германии с 2007 по 2011 г. были перелиты 230 000 доз сухой плазмы против 343 000 доз СЗП [24], то есть чуть меньше чем в половине случаев. По крайней мере к 2023 г. в 3 исследованиях, суммарно включавших 676 больных, изучалось применение сухой плазмы в гражданской медицине уже на догоспитальном этапе (исследования ReNIL RePHILL, PRE-HO PLYO и исследование австралийских авторов) [25].

Обсуждая использование сухой плазмы, следует выделить вопросы ее производства, безопасности, качества, хранения и клинической эффективности. Все эти аспекты тесно взаимосвязаны между собой, поскольку производство, подбор и характер доноров, редукция патогенов влияют на содержание факторов в сухой плазме, а следовательно, и на ее клиническую эффективность.



**Рисунок 3.** Российская лиофилизированная плазма (Plasm) ГУЗ «Ивановская областная станция переливания крови» [27]

**Figure 3.** Russian lyophilized plasma (Plasm) from Ivanovo regional blood transfusion station [27]

## Производство сухой плазмы

Сухую плазму производят методом лиофилизации, получая лиофилизированную плазму (ЛП), или распылительной сушки — спрей «высушенная плазма» (СВП) [26].

## Ллиофилизированная плазма

Ллиофилизация — это способ высушивания, при котором плазму замораживают, вакуумируют и сублимируют. Вода испаряется из твердого состояния без перехода в жидкую фазу. Таким образом, уменьшают содержание воды в плазме до 1–2 %. В результате получают продукт, который после регидратации готов к трансфузии через несколько минут. Активность факторов свертывания крови в регидратированной плазме близка к таковой в СЗП, поэтому ЛП рассматривают как альтернативу СЗП [9].

За рубежом налажен выпуск ЛП (Freeze-Dried Plasma, FDP): Lyophilized Plasma (FLyP) во Франции, LyoPlas N-w в Германии, Bioplasma FDP в ЮАР, OctaplasLG Lyo в Швейцарии и SLBIO в Китае. Однако эти препараты, как и многие другие, упакованы в хрупкой таре — стекле, что затрудняет логистику и использование этих препаратов, особенно в условиях военной медицины и медицины катастроф. Производятся эти компоненты путем пулирования плазмы с последующей инактивацией патогенов в чистых зонах, что значительно удорожает производство и повышает технологические потери. В США ведутся разработки и клинические испытания сухой плазмы RePlas™ freeze-dried plasma компанией Teleflex (TFX) [6].

В Российской Федерации производство ЛП под наименованием «Плазма» (Plasm) (рег. №: ЛС-002619 от 29.12.06) в качестве препарата продолжалось до 2011 г. в ГУЗ «Ивановская областная станция переливания крови» (рис. 3) [27].

Одними из первых возобновили в 1994 г. производство ЛП — FLyP во Франции. Донорскую плазму обрабатывают амотосаленом и подвергают ультрафиолетовому облучению с целью редукции патогенов. При ее заготовке исключены доноры-женщины с антителами к лейкоцитарному антигену человека для уменьшения риска развития острого повреждения легких, обусловленного трансфузиями [26] (табл. 1). Немецкий Красный Крест произвел более 300 000 доз пулированной ЛП (LyoPlas) с 1990 по 2006 г., редукцию патогенов в которой осуществляли с использованием сольвент-детергента. С 2007 г. по настоящее время ЛП производится от одного донора. Вооруженные силы Канады вместе с Канадской службой крови разработали ЛП, производимую по новой технологии сублимационной сушки. Комплект для трансфузии состоит из одной единицы ЛП и 250 мл стерильной воды, каждый из которых хранится в пластиковом пакете [26]. С 1996 г.



в Южной Африке успешно используется лиофилизированная Bioplasma FDP.

Для производства ЛП за рубежом организованы фармацевтические производства с чистыми помещениями классов А и Б. ЛП высушивают в стеклянных флаконах из боросиликатного стекла, не вызывающего активации и сохраняющих лабильные факторы свертывания крови. Лيوфилизацию замороженной на стенку флакона плазмы проводят в открытых флаконах в вакууме. По завершении лиофилизации флаконы с сухим продуктом стерильно укупоривают. Лيوфилизаторы дополнительно снабжают конвейерными линиями с подачей инертного газа, автоматами для укупоривания и завальцовки флаконов большой мощности. Капитальные затраты и эксплуатационные расходы такого сложного оборудования составляют значительную часть в структуре цены конечного продукта.

В соответствие с пунктом 27 Приложения 1 к Постановлению Правительства РФ от 22.06.2019 г. № 797 «Об утверждении Правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов...» ЛП является компонентом крови, который разрешено производить в центрах крови с использованием штатного оборудования [28]. В связи с этим научно-производственным предприятием «Биотех-М» (Москва) разработана мембранная технология «Лиобиотех®», мобильная установка для лиофилизации плазмы «Лиомед®» и мембранные полимерные контейнеры «Лиокон» для производства отечественной ЛП «Лиоплазма®». Производство ЛП с их использованием может быть быстро развернуто на обычных площадях центров крови и/или отделений переливания крови без дополнительных затрат на капитальное строительство чистых производственных помещений классов А и В. Для этого достаточно установки компактных и мобильных лиофилизаторов «Лиомед®» камерного типа с низким энергопотреблением (3 кВт, 220 В) (рис. 4).

Оборудование сопрягается с одноразовыми мембранными контейнерами «Лиокон». Эти лиофилизаторы не имеют асептических функций, обязательных при использовании других технологий, поскольку мембранные контейнеры «Лиокон» представляют собой закрытую систему и обеспечивают внутри себя локальную стерильность при лиофилизации плазмы. Эти уплощенные полимерные контейнеры с ЛП помещают в прочную пыле-, влаго- и воздухонепроницаемую полимерную упаковку, защищающую ЛП от воздействия окружающей среды при хранении и транспортировке. Контейнеры с ЛП вакуумируют, длительно хранят и транспортируют при положительной и отрицательной температурах любыми видами транспорта. ЛП в контейнерах «Лиокон» разрешена Росздравнадзором к производству и применению в ме-



**Рисунок 4.** Лيوфилизатор мобильного камерного типа «Лиомед®» (фотография авторов)

**Figure 4.** Mobile chamber-type lyophilizer Liomed® (author's photo)



**Рисунок 5.** «Лиоплазма®» — комплект с отечественной лиофилизированной плазмой, содержащий в вакуумированной упаковке контейнеры с сухой плазмой и регидратирующим раствором, трансфузионную систему и соединитель контейнеров

дицинской практике (ПУ № РЗН 2023/19471), выпускается как гемокомпонент, что позволяет ускорить производство ЛП (рис. 5).

В настоящее время производственные участки получения «Лиоплазма®» в мембранных контейнерах «Лиокон» по технологии «Лиобиотех®» на лиофилизаторе «Лиомед®» установлены в четырех гражданских лечебно-профилактических учреждениях и госпиталях, в том числе в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий — Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского» МО РФ [29, 30]. В 2022–2023 гг. заготовлено более 1000 доз ЛП, 700 из которых перелито, некоторая часть — в полевых условиях [29, 30]. Характеристика зарубежных и отечественной образцов сухой плазмы представлена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика сухой плазмы различных производителей (из [26, 29, 30] с изменениями и дополнениями)  
Table 1. Characteristics of dried plasma from different manufacturers (from [26, 29, 30] with modification).

Наименование Name	Метод Method	Источник Source	Изготовление Manufacture	Регидратация, хранение Rehydration, storage	Свойства Properties	Где используют Where is used
FLyP, Франция France	Лиофилизация Lyophilization	Пулированная плазма от 11 доноров, амотосален + УФА Pooled plasma from 11 donors, amotosalen +UFA treated	Быстрая заморозка в стеклянных флаконах и высушивание в течение 4 суток Quickly frozen in a glass bottle before being freeze-dried in a freeze dryer for 4 days	Регидратация 200 мл воды. Хранится до 2 лет при комнатной температуре Reconstituted in 200 mL of water, shelf life of 2 years at room temperature	Содержание факторов свертывания соответствует СЗП, ABO универсальная Normal clotting factor levels, ABO-universal	С 1994 г. использовали французские военные, с 2018 г. — военные США, гражданская медицина — с 2012 г. Military and civilian use
LyoPlas N-w Германия Germany	Лиофилизация Lyophilization	Плазма от 1 донора Single-donor plasma	1 дозу плазмы (200 мл) фильтруют и переносят в стеклянный флакон, замораживают до -30 °C, лиофилизируют с постепенным повышением температуры с -45 до +15 °C. One unit of plasma (200 mL) transferred and filtered to a glass bottle frozen below -30 °C, followed by lyophilization by a stepwise increase in the temperature from -45 °C to 15 °C	Регидратация 200 мл воды, готова к использованию через 10 мин. Хранится до 2 лет при +2–8 °C, при хранении отмечается уменьшение активности на 10 % факторов V, VIII и vWF, при хранении при комнатной температуре отмечается уменьшение активности на 54 % фибриногена и vWF, в этом случае рекомендуется хранение 15 мес. Normal clotting factor levels, shelf life of 24 months at 2–8 °C, most factors remained stable, with only 10 % reduction in FV, VIII and vWF, while storage at RT led to 54 % decrease in fibrinogen levels and vWF activity	Нормальное содержание факторов свертывания, ABO специфичная ABO type specific	В Германии, Израиле и Великобритании в гражданской и военной медицине In general population in German, Israeli, and UK militaries, as well as in civilian population
Bioplasma FDP ЮАР South Africa	Лиофилизация Lyophilization	Пулированная плазма от 1500 доноров, СД обработанная Pooled plasma from 11 donors, SD treated	Заморозка в стеклянных флаконах по 50 или 200 мл Freeze-dried in 50 mL and 200 mL glass bottles	Регидратация 50 или 200 мл воды, готовность < 10 мин. Хранение до 2 лет при 25 °C. Reconstituted with 50 or 200 mL of water in < 10 min. Shelf life of 2 years	Факторы свертывания >40 МЕ/мл, ABO универсальная Clotting factor levels ≥ 040 IU/mL, ABO-universal	Применяется в гражданской медицине с 1996 г. In civilian medicine since 1996
RePlas/EZ-PLAZ (Teleflex Inx, USA)	Лиофилизация Lyophilization	Плазма от 1 донора Single-donor plasma	Приготовлена по технологии Millrock (замораживание, сушка) Magnum shelf freeze dryer (Millrock Technology)	Регидратация 260–270 мл воды для инъекций за 67 с Reconstituted with 260–270 mL of water in 67 s	ABO специфичная ABO type specific	Применяется в гражданской медицине In civilian medicine

**Таблица 1.** Продолжение  
**Table 1.** Continued

Наименование Name	Метод Method	Источник Source	Изготовление Manufacture	Регидратация, хранение Rehydration, storage	Свойства Properties	Где используют Where is used
<b>TFDP (Terumo)</b>	Лиофилизация Lyophilization	СЗП от 1 донора или пулированная после оттаивания от 10 доноров Single donor or pooled after thawing plasma from 10 donors	Используют систему заморозки/сушки Terumo. Using Terumo's freeze-drying system	Регидратация 250–270 мл воды для инъекций за 3 мин. Хранят 2 года при комнатной температуре и +4 °C Reconstituted within 3 min with 250 mL water, stored for up to 2 years at room temperature and 4 °C	Сохранены факторы свертывания, специфичная по ABO Coagulation factor ac- tivities, which were within clinical ranges, ABO type specific	Применяется в гражданской медицине In civilian medicine
<b>CFDP Канада Canada</b>	Лиофилизация Lyophilization	СЗП от 10 доноров пулированная после оттаивания Pooled FFP from 10 do- nors	Используют систему заморозки/сушки Terumo. Using Terumo's freeze-drying system	Регидратация 250–270 мл водой в течение менее 5 мин Reconstituted within 5 min with 250– 270 mL water	Эквивалентна исходной СЗП, специфичная по ABO Equivalent to initial FFP, ABO type specific	Применяется в гражданской медицине In civilian medicine
<b>НетоСон</b>	Лиофилизация Lyophilization	СЗП от 1 донора Single-donor plasma	СЗП помещают в лиофилизационный пластиковый контейнер с полупроницаемой мембраной CORE, замораживают и лиофилизируют в течение 4–6 дней FFP is placed in a lyophilization plastic container with a semi- permeable CORE membrane, frozen and lyophilized for 4–6 days	Регидратация 200–250 мл pH подобранной водой в течение 2 мин Reconstituted with 200–250 mL of pH- adjusted sterile water in 2 min	Потеря факторов свертывания < 15 % по сравнению с СЗП Loss of coagulation factors < 15 % activity compared to FFP	Применяется в гражданской медицине In civilian medicine
<b>OstarplasLG Lyo, Швейцария</b>	Лиофилизация Lyophilization	СД обработанная пулированная плазма (630– 1520 доз СЗП) SD pooled plasma (630–1520 units)	Фильтруется в стеклянные флаконы, замораживается и лиофилизируется Filter and lyophilized in glass bottles.	Регидратация водой в течение 10 мин Reconstituted with water in 10 min	ABO универсальная, сохраняются факторы свертывания Factors within normal range, ABO-universal	Применяется в гражданской медицине In civilian medicine
<b>Resusix (Entegriion)</b>	Спрейвысу- шенная Spray-dried	СД пулированная плазма (1000– 1500 доз) SD treated pooled plas- ma (1000–1500 units)	Методом распыления при высоких температурах (55 °C) газообразного азота в течение 15 мсек A spray-drying technique where a stream of plasma is exposed to high-temperature nitrogen gas (55 °C)	Регидратация цитрат- фосфатным буфером Reconstituted with citrate phosphate buffer	Универсальная по ABO ABO-universal	Применяется в гражданской медицине In civilian medicine

Таблица 1. Продолжение  
Table 1. Continued

Наименование Name	Метод Method	Источник Source	Изготовление Manufacture	Регидратация, хранение Rehydration, storage	Свойства Properties	Где используют Where is used
Frontline On-Demand Plasma (ODP) (Velico Medical)	Спрейвысу- шенная Spray-dried	Плазма от 1 донора, обработанная глицин-соляной кислотой Single donor plasma treated with glycine- hydrochloric acid	Плазма высушивается при атмосферном давлении и высоких температурах A prototype spray continuous- flow spray-drying in an open- system plastic disposable	Регидратация в течение 5 мин водой и 1,5 % глицином, хранится при 1–6 °С Reconstituted with water and 1.5 % gly- cine within 5 min., stored at 1 to 6 °C	ABO специфична ABO type specific	Применяется в гражданской медицине In civilian medicine
«Лео- плазма®», Россия Lyoplasma, Russia	Леофилизация Lyophilization	СЗП от 1 донора, аутоплазма Single donor FFP, auto- plasma	Производство в закрытых мембранных пластиковых контейнерах с полупроницаемой мембраной «Леокон», в мобильных лиофилизаторах «Леомед» Production in closed membrane plastic containers with semiper- meable membrane "Lyokon", in mobile lyophilizers "Lyomed"	Регидратация 250 мл 0,9 % раствора NaCl 3–5 мин, хранение 5 лет при +5...+20 °С Reconstituted with 0.9 % NaCl within 3–5 min < shelf life 5 years at tempera- ture from +5 to +20 °C	Сохранены факторы свертывания, ABO специфичная Factors within normal range, ABO type specific	Применяется в гражданской и военной медицине In military and civilian medicine



## Спрей высушенная плазма

При изготовлении СВП (*Spray-dried plasma, SDP*) методом распылительной сушки быстро, в течение менее одного часа, удаляется вода. Технология основана на использовании нагретого до 150 °С чистого сухого воздуха или азота для испарения воды из мелкодисперсных капель, переменных скоростей потока плазмы, давления и специальных распылительных форсунок для распыления плазмы и быстрого удаления фракции воды до остаточной влажности 1 % [9]. Однако распылительная сушка одновременно подвергает плазму воздействию высоких значений pH и тепла, которые влияют на термолабильные белки. В результате в СВП отмечается уменьшение на 25 % содержания фибриногена, активности фактора IX и протеина S, на 70 % — факторов V и VIII, на 50 % — активности фактора фон Виллебранда, при этом, в отличие от активности, антиген фактора фон Виллебранда уменьшается только на 13 % [31], что свидетельствует о том, что уменьшение происходит вследствие потери высокомолекулярных мультимеров [9]. СВП изготавливается быстрее, чем ЛП, поскольку распылительная сушка обеспечивает быстрое образование очень мелких частиц и испарение воды из них, на изготовление одной дозы СВП уходит около 25 мин [9]. На изготовление ЛП уходит больше времени. Первичное замораживание-высушивание при –25 °С занимает около 15–18 ч, затем проводится вторичное высушивание в течение 4–6 часов, чтобы убрать остаточную влажность и достичь конечной влажности менее 1 %. [32]. Быстрее происходит и регидратация СВП, чем ЛП, поскольку образующиеся в СВП частицы имеют гораздо меньший размер и быстрее растворяются.

## Регидратация

Перед использованием сухой плазмы ее необходимо регидратировать. Значительная потеря активности факторов происходит при регидратации СВП, в частности при регидратации водой. Сохранить факторы свертывания в СВП позволяет регидратация 1,5 % раствором глицина [31]. После регидратации в присутствии глицина активность большинства факторов свертывания (I, V, VII, IX, протеинов S и C) и ADAMTS 13 не отличалась от таковой в СЗП и составляла от 72 до 98 % (за исключением активности фактора VIII, которая составила после регидратации 58 %). При регидратации СВП водой активность большинства факторов свертывания оказалось ниже, чем в СЗП (от 23 до 92 %) [31]. Для регидратации СВП требуется не более 5 минут [31]. В экспериментах на свиньях с моделью геморрагического шока при переливании ЛП, забуференной перед лиофилизацией аскорбиновой кислотой и впоследствии регидратированной стерильной водой или раствором Рингера лактата, кровопотеря была меньше, чем после переливания

ЛП, регидратированной 0,9 % раствором натрия хлорида [33]. Наилучшие показатели тромбоэластограммы (периоды R, k, максимальная амплитуда), а также наименьшая концентрация в сыворотке интерлейкина-6 были после трансфузии ЛП, регидратированной стерильной водой. Авторы [33] делают вывод, что стерильная вода — это наилучшее средство для регидратации ЛП. Однако в Российской Федерации, согласно нормативной документации, в компоненты крови, в частности в ЛП, не могут быть добавлены никакие лекарства или инфузионные растворы, кроме физиологического раствора [28, 34].

Возникает вопрос: какую плазму лучше использовать — ЛП или СВП? Какова их эффективность в сравнении с СЗП, которую можно принять за «золотой стандарт»? При этом есть смысл рассматривать их различие и по составу, и по клинической эффективности, и по побочным эффектам.

## Состав сухой плазмы

Высушивание ЛП приводит к повышению pH на 0,8–1,0 вследствие потери растворенного CO<sub>2</sub>. Трансфузии такой ЛП с pH более 8,5 в эксперименте на свиньях приводили к летальным исходам [35]. Поэтому при производстве ЛП необходимо выполнять ее «подкисление», что может быть сделано добавлением соляной кислоты, лимонной кислоты, фосфорной кислоты либо аскорбиновой кислоты [6, 35]. В OctaplasLG Lyo коррекция pH среды осуществляется добавлением лимонной и фосфорной кислоты перед началом лиофилизации, а также откачиванием плазмы в условиях низкого давления [36]. Добавление аскорбиновой кислоты в ЛП HemCon позволило сохранить 84 % активности факторов свертывания [37]. В экспериментах на животных было показано, что переливание ЛП, в которой в качестве буфера использовали аскорбиновую кислоту, приводило к уменьшению в сыворотке крови концентрации интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли [38]. В другом экспериментальном исследовании [39] сравнили эффекты добавления в ЛП аскорбиновой кислоты с другими буферами, такими как соляная кислота или лимонная кислота. Было установлено, что после переливания ЛП у всех животных в сыворотке через 2 ч в одинаковой степени была повышена концентрация интерлейкина-6, но через 2 ч медиана (диапазон) концентрации интерлейкина-6 у животных, которым перелили ЛП с аскорбиновой кислотой, составила 113 (0–244) нг/мл, в то время как у тех, кому перелили ЛП с лимонной кислотой, — 181 (69–3414) нг/мл, а с соляной кислотой — 182 (421–2310) нг/мл ( $p = 0,03$ ).

При обработке плазмы растворителем-детергентом расщепляются липиды [40]. Поэтому OctaplasLG Lyo (Octapharma) не содержит липидов, а на стадии процесса ее фильтрации удаляются также клеточный детрит и микрочастицы [9, 36].



По концентрации электролитов регидратированная ЛП, если ее восстанавливать до исходного объема диализированной водой, не отличается от СЗП [32].

## Содержание факторов свертывания в сухой плазме

Целью применения сухой плазмы, как и СЗП, является коррекция нарушений гемостаза. Поэтому одним из основных требований к ней является сохранение баланса факторов свертывающей и противосвертывающей систем [41]. Если брать за «золотой стандарт» СЗП, то в процессе лиофилизации может происходить уменьшение активности факторов свертывания крови. По сравнению с СЗП в ЛП активность факторов свертывания меньше примерно на 10%. Наиболее выражено уменьшается активность фактора фон Виллебранда (почти на 25%). Генерация тромбина при этом не уменьшается, хотя уменьшается содержание тканевого фактора. Процесс производства ЛП, выбор стабилизаторов могут влиять на потерю факторов свертывания [9]. Содержание факторов свертывания в ЛП несколько выше, чем СВП, поскольку в процессе изготовления ЛП температура остается все время низкой, что позволяет лучше сохранить активность факторов свертывания. В то же время имеется требование Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США, согласно которому активность определенных факторов свертывания крови в сухой плазме, изготовленной любым способом, не должна быть менее 80% [42].

При сравнении сухой плазмы, изготовленной с помощью лиофилизации, с СЗП (табл. 2) не выявлено существенной разницы в активности большинства факторов свертывания крови. Причем для этого сравнения специально отобраны образцы, не подвергавшиеся редукции патогенов, которая могла повлиять на активность факторов (табл. 2). В отечественной ЛП «Лиоплазма®» также сохранен гемостатический потенциал. Параметры безопасности Лиоплазма® соответствовали требованиям постановления Правительства РФ от 22.06.2019 № 797 [28]: концентрация общего белка —  $80 \pm 6$  г/л, активность фактора VIII —  $1,1 \pm 0,3$  МЕ/мл. Дополнительные нерегламентируемые параметры: активность факторов II —  $136 \pm 6\%$ , IX —  $135 \pm 7\%$ , X —  $114 \pm 8\%$ , V —  $115 \pm 7\%$ , активность протеина С —  $120 \pm 12\%$ , антитромбина III —  $116 \pm 10\%$ , ADAMTS13 —  $124 \pm 4\%$ , активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) —  $29 \pm 2$  с, протромбиновое время —  $14 \pm 1$  с, концентрация фибриногена —  $4,6 \pm 1$  г/л. Лиоплазма® стерильна. Осмолярность —  $310 \pm 9$  и  $640 \pm 22$  мОсмоль/л при разведении водой для инъекций и 0,9% раствором натрия хлорида соответственно [43].

Еще один подход — это сравнить активность факторов свертывания в плазме до лиофилизации с та-

ковой после лиофилизации и регидратации. *In vitro* были сопоставлены гемостатические параметры в 32 партиях FLyP до и после ее лиофилизации и регидратации [44]. Протромбиновое время и АЧТВ были несколько выше во FLyP, чем в плазме до лиофилизации (соответственно, на  $8 \pm 3\%$ ,  $P < 0,05$ , и на  $11 \pm 5\%$ ,  $P < 0,001$ ). Активность факторов V и VIII была снижена на  $25 \pm 12\%$  и  $20 \pm 7\%$  соответственно по сравнению с плазмой до лиофилизации. Активность остальных факторов значимо не отличалась. Значимо не отличались и параметры тромбоэластограммы, т.е. уменьшение активности факторов V и VIII не сказалось на глобальной способности ЛП образовывать сгусток *in vitro*. Однако на вопрос о клиническом значении подобного уменьшения активности факторов это исследование ответа не дает.

При сравнении СВП и СЗП активность факторов свертывания крови (II, V, VII, VIII, IX, X, XII, XIII) в СВП составила от 83 до 106% таковых в СЗП, снижена была только активность фактора свертывания XIII от таковой в СЗП. [9, 45]. По другим данным, в СВП по сравнению с СЗП снижается активность только фактора VIII и фактора фон Виллебранда, что обусловлено термическим воздействием на эти факторы [31]. Данные представлены в таблице 2.

## Хранение

Сухая плазма может длительно храниться при комнатной температуре. Срок хранения ЛП сильно зависит от ее остаточной влажности. Именно поэтому рекомендуется выдерживать остаточную влажность готовой ЛП в пределах 1%. После хранения FLyP при комнатной температуре в течение 2 лет концентрации фибриногена и факторов свертывания остаются такими же, как в СЗП [15]. Отечественный комплект «Лиоплазма» имеет срок хранения 5 лет при температуре от +5 до +20 °C.

На сохранность факторов свертывания в сухой плазме влияют сроки и режим хранения. Когда в 2023 г. в Канаде исследовали после регидратирования содержание факторов свертывания в ЛП, замороженной в 1943 г., то концентрация антитромбина составила 0,15 ед/мл, плазминогена 0,18 ед/мл, протеина С 0,20 ед/мл, протеина S 0,16 ед/мл, т.е. были сопоставимы с сывороткой, а не плазмой. ПВ, АЧТВ не определялись, активность фактора VIII была ниже детектируемых значений, при тромбоэластометрии сгусток не образовался [12].

В Израиле исследовали факторы свертывания используемой в стране плазмы Lyo-Plas N, производимой Красным Крестом Германии [46]. Исследовали активность факторов свертывания V, VIII, XI, фактора фон Виллебранда, протеинов С и S, концентрацию фибриногена, АЧТВ, международное нормализованное отношение (МНО) при хранении Lyo-Plas N, при 4,

**Таблица 2.** Сравнение параметров гемостаза в различных видах сухой плазмы по отношению к СЗП [9, 45]**Table 2.** Comparison of hemostasis parameters in various types of dried plasma in relation to FFP [9, 45]

Параметр Parameter	СЗП FFP	ЛП FDP	СВП SDP	Δ % разницы СЗП-ЛП/ СЗП-СВП % of difference FFP- FDP/FFP-SDP
АЧТВ/APTT	29,3 ± 3,0	34,6 ± 3,3	29,9 ± 3,4	+6,8/+2,0
ПВ/PT	11,3 ± 0,9	15,2 ± 0,8	12,5 ± 0,9	+10,1/+10,0
Фибриноген, г/дл Fibrinogen, g/dl	263,0 ± 52,0	302 ± 65	214 ± 39	-3,5*/-18,0
FII, %	96,3 ± 11,7	83,0 ± 12,0	85,5 ± 11,0	-5,7*/нд
FV, %	98,8 ± 20,4	86,0 ± 15,0	104,4 ± 20,2	-8,5%/+6,0%
FVII, %	100,3 ± 20,7	90,0 ± 16,0	92,3 ± 20,2	-6,3%/-9,0%
FVIII, %	127,4 ± 33,3	92,0 ± 23,0	106,5 ± 27,2	-9,8/-17,0%
FIX, %	119,6 ± 17,6	86,0 ± 18,0	109,4 ± 17,0	-7,5/-9,0%
FX, %	101,0 ± 17,4	95,0 ± 16,0	88,9 ± 14,6	0,0/-12,0%
FXI, %	110,3 ± 20,4	88,0 ± 18,0	105,4 ± 19,8	-2,2/-5,0%
FXII, %	103,5 ± 23,4	99,0 ± 24,0	88,8 ± 21,4	-1,1%/-15,0%
FXIII, %	131,3 ± 21,4	103,0 ± 12,0	98,2 ± 18,3	??/-26,0%
АТ III, %	92,3 ± 12,0	93,0 ± 12,0	91,3 ± 13,0	0,0%/-1,0%
ADAMTS 13	128,5 ± 9,3	104,0 ± 12,0	135,0 ± 5,3	4,0%/+5,0%
Протеин С, % Protein C, %	104,0 ± 20,0	94,0 ± 18,0	98 ± 20	-11,3%/-7%
Протеин S, %	106,0 ± 20,0	89,0 ± 17,0	98,0 ± 19,2	-5,3%/-8%
vWF: AC, %	105,0 ± 40,5	88,0 ± 37,0	62,3 ± 23,5	-11,1/-40%

Примечания: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ПВ — протромбиновое время, АТIII — антитромбин III, F — фактор свертывания, нд — нет данных

Notes: APTT — activated partial thromboplastin time, PT — prothrombin time, ATIII — antithrombin III, F — coagulation factor, nd — no data

25 и 40 °C в течение 6 и 12 месяцев. При 4 °C за 12 месяцев слегка уменьшилась активность фактора V. При 25 °C значительно уменьшились концентрация фибриногена и активность фактора V за 6 и 12 месяцев. Хранение при 40 °C привело к тому, что все показатели оказались ниже нормальных значений, за исключением протеина С. Таким образом, можно сделать вывод, что если не превышать температурный режим хранения, то сухая плазма сохраняет свои свойства.

## Совместимость сухой плазмы по системе АВО

Одним из свойств ЛП является ее специфичность по системе АВО, поскольку в плазме, в зависимости от группы крови донора, могут содержаться изогемагглютинины. В силу этого возникает необходимость подбирать ее с учетом группы крови реципиента. Есть несколько подходов для решения этой задачи.

Во-первых, заготовка сухой плазмы от одного донора с учетом группы крови по системе АВО, но такая сухая плазма требует учета группы крови при переливании, как, например, ЛП LyoPlas, RePlas/EZPLAZ (Teleflex), ЛП от компании Terumo, ЛП НемоCon (табл. 1).

Второй подход — использование аутоплазмы, когда планируемым реципиентом ЛП будет сам донор плазмы. Это радикально решает вопрос о патогенредукции и АВО специфичности. Такую сухую плаз-

му получают из нативной плазмы либо из СЗП. Уже есть опыт заготовки и применения такой аутологичной «Лиоплазма®» в военной медицине, в частности, в войсках специального назначения [22, 23]. Упаковка с ЛП в силу малой массы и компактности позволяет, не опасаясь повреждения и нарушения стерильности, переносить собственную плазму в индивидуальной носимой аптечке бойца с высоким риском ранения. В случае необходимости быстро регидратировать физиологическим раствором сухую аутологичную плазму и экстренно перелить раненому с большой кровопотерей без трансфузиологических осложнений. Причем в условиях жаркого климата она сохраняла свои свойства до 3 месяцев [47].

Возможно создание универсальной сухой плазмы, т.е. плазмы, в которой отсутствуют антиэритроцитарные антитела А и В, что позволяет применять ее у реципиентов различных групп крови. Есть несколько ситуаций, при которых может потребоваться переливание универсальной плазмы. Во-первых, это переливание плазмы в экстренных ситуациях реципиенту с неизвестной группой крови, в том числе в условиях военных действий, в очагах массового поражения, при катастрофах. Во-вторых, использование плазмы, полученной от реконвалесцентов, перенесших новые инфекционные заболевания, например COVID-19. В-третьих, для использования в небольших удаленных

медицинских стационарах, где нет возможности хранить плазму всех групп крови [48].

Для изготовления универсальной плазмы используют плазму доноров групп крови II (A), III (B), а также IV (AB), но не I (O). В плазме доноров второй группы крови содержатся анти-В антитела, третьей группы — анти-А, четвертой групп — нет антител. В зависимости от титра анти-А антител выделяют плазму с высоким титром анти-А-антител ( $\geq 128$ ), низким титром анти-А ( $\leq 1:64$ , но  $\geq 1:16$ ) и очень низким титром ( $< 1:16$ ), у которых очень низок риск трансфузионных реакций. Для универсальной сухой плазмы после регидратации титр анти-А и анти-В-антител должен быть  $< 8$  для IgM и  $< 32$  для IgG. Универсальность по системе АВО может достигаться разными способами.

Одним из распространенных способов является пулирование больших объемов плазмы доноров групп II (A), III (B), а также IV (AB), но не группы крови I (O). При пулировании в определенной пропорции больших объемов плазмы этих групп крови происходит дилуция каждого из антител, и их титр снижается до допустимых безопасных значений ( $< 1:32$ ). Например, Uniplas® («Октафарма», Вена, Австрия) изготавливается путем пулирования 380 литров плазмы (70 % группы A, 20 % группы B и 10 % AB плазмы), что позволяет уменьшить титры антител менее 8 для анти-А и анти-В IgM антител и менее чем 32 для анти-А и анти-В IgG антител [49, 50]. Этот путь был выбран и для производства универсальной ЛП OctaplasLG Lyo (Octapharma), Resusix (Entegriion), Bioplasma.

Простым и доступным методом деpleции агглютининов является метод, при котором смешивают плазму групп A или B с небольшой дозой эритроцитов групп B или A. Для получения плазмы с деpleцированными агглютинидами три дозы плазмы группы A (II) смешивают с 40 мл эритроцитов группы B (III) [48].

Для деpleции агглютининов анти-В в 300 мл плазмы группы A (II) достаточно 15 мл эритроцитов группы B (III), для деpleции агглютининов анти-А в 300 мл плазмы группы B (III) достаточно 23 мл эритроцитов группы A (II). Процесс происходит в закрытой системе, что исключает бактериальную контаминацию. Агглютининовые агрегаты с эритроцитами удаляются путем центрифугирования (рис. 6). В полученной таким образом плазме свободный гемоглобин повышался в 2 раза, оставаясь в пределах допустимых значений ( $с 26,0 \pm 15,0$  до  $53,7 \pm 7,7$  мкмоль/л), а титр анти-В-антител составил менее 1:1, титр анти-А-антител — 1:1. При этом титр агглютининов был ниже, чем в коммерческой универсальной плазме, такой как Bioplasma FDP или Uniplas, где титр агглютининов составил  $< 1:32$  [48].

Эффективным, но дорогостоящим методом является деpleция антител анти-А и анти-В с помощью специальных фильтров, разработанных компанией

Cytosorbent & Technology (США). При пропускании через них плазмы они позволяют в течение 30 минут удалить из нее до 98,9 % антител анти-А и 99,4 % анти-В [51].

К сожалению, в России нет не только производства универсальной плазмы, но этот компонент крови, который уже напоминает больше препарат, даже не прописан в действующем «Порядке по трансфузиологии» [52].

## Инфекционная безопасность

Важным требованием является инфекционная безопасность сухой плазмы. Она может достигаться различными путями. Самый простой и очевидный — изготовление сухой аутоплазмы, но область ее применения, как уже упоминалось выше, весьма ограничена.

Другой подход — изготовление сухой плазмы из карантинизированной СЗП (LyoPlas, RePlas/EZPLAZ, Nemo, Con ODP, Лиоплазма), но при этом плазма может быть получена только от одного донора, так как только таким способом можно добиться карантинизации с последующим повторным обследованием донора. Хотя некоторые производители пулируют плазму перед высушиванием после оттаивания карантинизированной СЗП (например, CFDP).

Возможно и другое решение этой проблемы — высушивание пулов плазмы, подвергнутой редукции патогенов. По этому пути пошли компании Octapharma (OctaplasLG Lyo), Entegriion (Resusix), Национальный институт биопродуктов ЮАР (Bioplasma), французская плазма (FLyP). Это позволяет пулировать плазму, полученную от достаточно большого пула доноров (от 10 до 1500 доноров). Но здесь также возникают вопросы о составе этой сухой плазмы, поскольку, помимо технологии высушивания, на содержании факторов свертывающей и противосвертывающей систем может оказывать влияние и технология редукции патогенов. Редукция патогенов может осуществляться различными способами: раствор-детергентной (СД) обработкой, амтосаленом + ультрафиолетовым облучением спектра А (АУФА), обработкой метиленовым синим + облучение видимым светом (МС+ВС), обработкой рибофлавином + ультрафиолетовым облучением спектра В (РУФАВ).

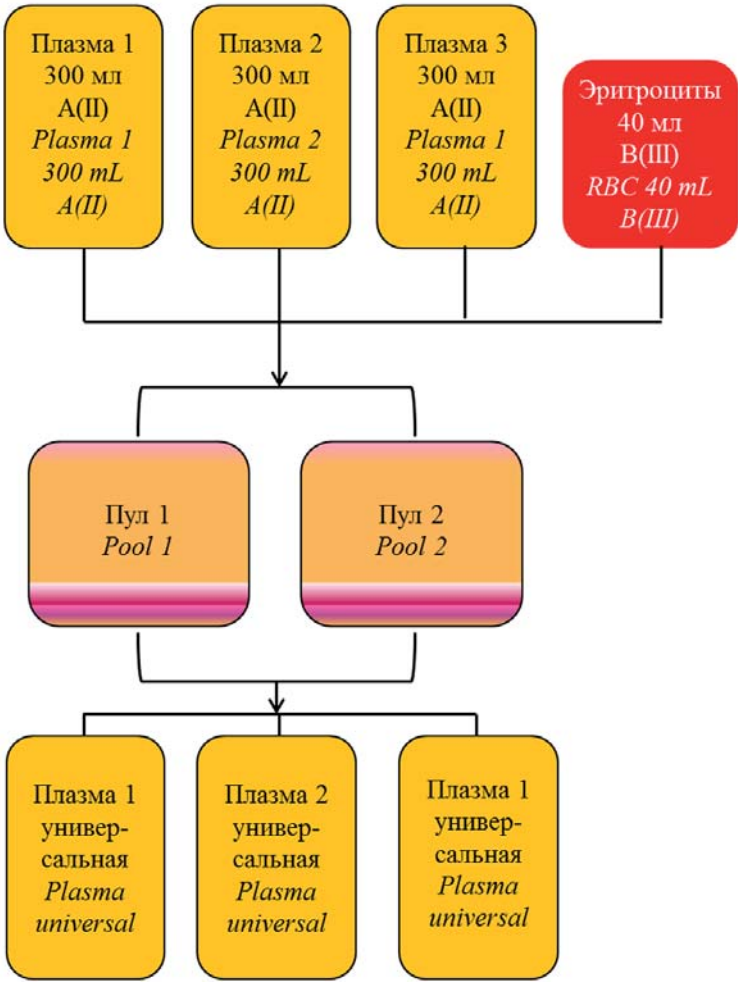
Наиболее лабилен (до 20 % снижения) фактор VIII, в меньшей степени — фибриноген и фактор X. Тем не менее изменение содержания этих факторов не выходит за физиологические границы [55]. В целом в плазме, обработанной метиленовым синим + облучением видимым светом, более выражена ретенция факторов свертывания (фибриногена, фактора VIII). При раствор-детергентной обработке в процессе фильтрации удаляется фактор фон Виллебранда, в то же время сохраняется активность металлопротеазы ADAMTS13, что имеет значение при лечении больных

**Таблица 3.** Ретенция факторов свертывания и антикоагулянтов после редукции патогенов (в % от факторов в исходной плазме) [53, 54]  
**Table 3.** Retention of coagulation and anticoagulants after pathogen reduction (% of initial plasma) [53, 54]

Факторы/ <i>Factors</i>	Редукция патогенов/ <i>Pathogen reduction</i>			
	СД/ <i>SD</i>	МС + ВС/ <i>MBVL</i>	АУФА/ <i>AUVA</i>	РУФВ/ <i>RUVB</i>
Фибриноген/ <i>Fibrinogen</i>	84	65	72	77
FV	63	77	92	73
FVIII	78	67	73	77
FXI	95	73	86	67
Протеин С <i>Protein C</i>	97	95	94	79
Протеин S <i>Protein S</i>	56	100	98	91
AT III	96	102	97	100
vWF	Снижен <i>Dereased</i>	Норма <i>Normal</i>	Норма <i>Normal</i>	Некоторая потеря <i>Some loss</i>
ADAMTS13	100	100	96	96

Примечания: СД — растворитель-детергент, АУФА — амтосален + ультрафиолет А, МС + ВС — метиленовый синий + видимый свет, РУФВ — рибофлавин + ультрафиолет В, AT III — антитромбин III, F — фактор свертывания.

Notes: SD — Solvent/detergent, AUVA — amotosalaen + UVA, MBVL methylene blue visible light, RUVB — riboflavin UV light, ATIII — antithrombin III, F — coagulation factor.



**Рисунок 6.** Получение универсальной плазмы путем смешивания с эритроцитами: пулирование трех доз A (II) плазмы и B (III) эритроцитов; инкубация при комнатной температуре 2 ч (анти-В связываются с эритроцитами); центрифугирование при 4000 g 10 мин (эритроциты и связанные с анти-В эритроциты выпадают в осадок); разделение супернатанта на 3 дозы, получается плазма, не содержащая анти-В (универсальная плазма [48])

**Figure 6.** Process of the production of universal plasma. Three A (II) plasma units are mixed with B (III) RBC. Incubation at RT for 2 h, anti-B binds to RBC. Centrifugation at 4000 g for 10 min RBC and bound anti-B sediment. Dividing the supernatant into 3 units. The plasma is now depleted of anti-B [48]



тромботической тромбоцитопенической пурпурой. Отечественные авторы сравнили содержания факторов свертывания в 50 образцах ЛП, произведенной из плазмы, предварительно вирусиактивированной МС + ВС, и в 50 образцах, предварительно вирусиактивированных по технологии АУФА, полученные результаты были сравнены с результатами исследования факторов свертывания крови в 100 образцах СЗП [56]. В вирусиактивированной плазме колебание было следующим: фактор II — от 79 до 88 %, фактор V — от 60 до 76 %, фактор VII — от 86 до 98 %, фактор VIII — от 52 до 72 %, фактор IX — от 66 до 79 %, фактор X — от 86 до 94 %, антитромбин III — от 82 до 94 %,  $\alpha$ -2-антиплазмин — от 76 до 92 %, протеин C — от 91 до 99 %, протромбиновое время — от 16 до 23 сек, АЧТВ время — от 34 до 42 сек. Лиофилизация вирусиактивированной плазмы человека привела к некоторому увеличению показателей свертывания крови (АЧТВ и протромбинового времени) и к снижению ниже физиологической нормы концентрации факторов V и VIII. Остальные факторы и показатели оставались в пределах физиологической нормы. Существенных различий в показателях между образцами плазмы, инактивированной различными методами, не выявлено [56].

Интерес представляет сравнение двух видов плазмы (сухой и замороженной) одного и того же производителя после одинаковой редукции патогенов методом СД (OctaplasLG и OctaplasLG Lyo). После оттаивания OctaplasLG и регидратации OctaplasLG Lyo концентрация коагуляционных факторов, антитромбина III, протеина C, плазминогена в них оставалась в пределах референсных значений, хотя при этом в сравнении с СЗП, не подвергавшейся СД обработке, была больше активность факторов II, VIII, XI и ниже XII [36]. Активность фактора VIIa, так же как и содержание тромбин-антитромбиновых комплексов, D-димера, были сопоставимы в OctaplasLG, OctaplasLG Lyo и СЗП, что свидетельствует о том, что в процессе замораживания и высушивания плазмы не происходило активации фактора VII свертывания. В процессе высушивания не отмечено активации и системы комплемента, поскольку C1q, C3 и C4 были в обоих видах solvent-детергентной плазмы сопоставимы. В то же время вариабельность параметров свертывающей системы от лота к лоту у OctaplasLG и OctaplasLG Lyo была меньше, чем у СЗП. Можно предполагать, что это происходит за счет пулирования и таким образом усреднения концентрации [36].

### *Клиническая эффективность сухой плазмы*

В ранней работе, опубликованной в 1993 г., когда еще не было массового применения концентратов фактора VIII, Т. Krutvacho и соавт. [57] сравнили эффективность ЛП и СЗП, переливаемых в дозе 12 мл/кг

для лечения эпизодов кровотечений у больных гемофилией, в 16 случаях применяли ЛП и в 12 случаях — СЗП. Геморрагический синдром эффективно контролировался как ЛП, так и СЗП. Зарегистрировали повышение активности фактора VIII на  $14,1 \pm 5,3\%$  спустя 30 мин после трансфузии ЛП и на  $12,1 \pm 3,7\%$  после СЗП. Не было серьезных осложнений после трансфузий. Авторы [57] сделали вывод, что ЛП может служить альтернативой СЗП при лечении больных гемофилией.

Конечно, сейчас никто плазму для лечения больных гемофилией не применяет, для этого есть плазматические и рекомбинантные концентраты факторов свертывания. Основное показание к применению сухой плазмы в гражданской медицине — это применение в экстренных ситуациях при травме. И здесь возникает вопрос — когда, как, на каком этапе? Какова ее эффективность? В России применение компонентов крови возможно только в условиях медицинского стационара. Однако если сухая плазма становится универсальной, т.е. не надо учитывать группы крови, патогенредуцированной, вследствие пулирования в ней достигаются небольшие отклонения содержания факторов, то ее можно будет приравнять к препаратам, а не к компонентам крови. Тогда возникает вопрос о возможности ее применения на догоспитальном этапе. Появились работы, в которых анализируется эффективность применения сухой плазмы на догоспитальном этапе.

В исследование RePHILL [58], проведенное с 2016 по 2022 г., были включены 432 больных с травмой, 209 из которых получали на догоспитальном этапе трансфузии до 2 доз эритроцитов + 2 дозы LyoPlas, а 223 больных — 2 дозы эритроцитов и 4 пакета по 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Смертность между группами значимо не различалась (64 и 65 %,  $p = 0,966$ ).

В исследовании PREHO-PLYO [59], проведенном с 2016 по 2019 г., были проанализированы 134 больных с геморрагическим шоком, которые были рандомизированы на 2 группы в зависимости от тактики инфузионной терапии на догоспитальном этапе: 64 больных получили 0,9% раствор натрия хлорида (контрольная группа) и 68 — ЛП (группа лечения). Оценивали международное нормализованное отношение при поступлении в стационар, различия в котором оказались незначимыми (1,21 против 1,20,  $p = 0,88$ ).

В австралийском исследовании [60], проведенном в 2021 г., оценили эффективность ЛП при транспортировке больных с травмой на вертолете, которая длилась в среднем 92,5 мин. Больные были рандомизированы на получивших 2 дозы ЛП (LyoPlas) (9 человек) либо получивших стандартную терапию без плазмы (911 человек). Смертность в течение 24 часов оказалась ниже в группе ЛП (11,1 %), чем в группе стандартной



терапии (45,4 %) (относительный риск 0,24; 95 % доверительный интервал 0,03–1,73).

Эти три работы были критически проанализированы W.P. Sheffield и соавт. [25]. Однозначного вывода о необходимости применения сухой плазмы на догоспитальном этапе в течение первых 40–90 мин не сделано. Вреда не принесет, однако есть ли польза? Для ответа на этот вопрос нужны дальнейшие исследования.

На госпитальном этапе трансфузии плазмы являются одним из распространенных методов лечения травматической коагулопатии. Анализируя эффективность сухой плазмы, целесообразно сравнить ее как с кристаллоидными растворами, так и с СЗП, которая может в этой ситуации рассматриваться как «золотой стандарт».

В открытое рандомизированное исследование [61] были включены 48 больных с травматической коагулопатией, которых рандомизировали на получавших ЛП (FLyP) ( $n = 24$ ) и получавших СЗП ( $n = 24$ ). Через 45 минут после рандомизации в группе ЛП у больных была выше концентрация фибриногена в плазме крови (разница 0,29 г/л, 95 % ДИ 0,08–0,49), короче протромбиновое время, выше активность факторов V ( $53,17 \pm 26,00$  % против  $32,83 \pm 23,00$  %,  $p < 0,001$ ) и II ( $59,35 \pm 21,00$  % против  $43,83 \pm 16,00$  %,  $p < 0,001$ ). Эти различия сохранялись в течение 6 ч. Разница в смертности была незначима: в группе ЛП 22 %, в группе СЗП 29 % ( $p = 0,56$ ). Таким образом, ЛП позволяла быстрее и более выражено повысить концентрацию фибриногена и улучшить коагулогические параметры по сравнению с СЗП. Для выполнения трансфузии ЛП, с учетом выполнения регидратации, требуется 20–25 мин, в то время как для СЗП, с учетом оттаивания, — 70–145 мин. [62].

В систематическом обзоре [63], в который были включены 9 исследований, результаты которых опубликованы с 1980 по 2018 г., оценена эффективность ЛП. В качестве первичного результата был выбран показатель смертности. В 3 из 9 исследований были группы сравнения, из них одно было рандомизированным, 6 исследований были неконтролируемыми. Всего было проанализировано 606 больных, получивших ЛП, и 72 больных, получивших другие трансфузии. В 2 исследованиях сравнили эффективность ЛП со СЗП и не нашли различий в 30-дневной смертности между группами (соответственно, 29 % против 29 % и 26 % против 34 %). Полученные данные не позволили авторам сделать однозначный вывод о рекомендации либо же об отказе от переливания ЛП, требуются дальнейшие исследования.

По параметрам качества, эффективности и безопасности применение ЛП не уступает СЗП [43]. Трансфузии отечественной «Лиоплазмы®» в условиях чрезвычайных ситуаций позволяли быстро эвакуировать пострадавших [23]. Показана эффективность

трансфузий «Лиоплазмы®» при коррекции коагулопатии у ожоговых больных [64].

## Сухая плазма при травматических повреждениях мозга

Нейропротективное действие сухой плазмы показано в основном в экспериментах на животных, причем обычно в сравнении с кристаллоидными растворами. В экспериментах на свиньях было показано, что трансфузии ЛП оказывают нейропротективное действие при травме мозга. У животных, которым переливали ЛП, по сравнению с теми, кому переливали 0,9 % раствор натрия хлорида, был меньше выражен неврологический дефицит и быстрее восстанавливались неврологические функции, хотя степень повреждения мозга, оцененная с помощью магнитно-резонансной томографии, не различалась [65]. В другой экспериментальной модели повреждения мозга было показано, что по сравнению с инфузией 0,9 % раствора натрия хлорида трансфузия ЛП или СЗП через 6 ч приводит к уменьшению размера повреждения на 50 % и уменьшению отека мозга на 54 % [66]. Можно предположить, что такое действие ЛП и СЗП по сравнению с физиологическим раствором обусловлено онкотическим эффектом, что приводит к уменьшению отека мозга. К сожалению, нет исследований, в которых была бы оценена эффективность сухой плазмы у нейрохирургических больных.

## Сухая плазма при лечении тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП)

Можно предположить, что сухая плазма будет эффективнее, чем СЗП, в лечении ТТП [67]. В сухой плазме снижено содержание фактора фон Виллебранда, а содержание металлопротеазы ADAMTS13 остается таким же и даже выше, чем в СЗП, что выгодно использовать для лечения ТТП, которое характеризуется избыточным количеством мультимеров фактора фон Виллебранда и сниженной активностью ADAMTS13 [68]. Европейские медицинские власти одобрили применение ЛП OctaplasLG Lyo (Octapharma) для проведения терапевтического плазмообмена у больных ТТП [69].

## Сухая плазма при COVID-19

Нашла свое место сухая плазма и в лечении больных COVID-19. Была сравнена *in vitro* ЛП, изготовленная из СЗП доноров до пандемии COVID-19 (прековидная ЛП) и реконвалесцентов COVID-19 (реконвалесцентная ЛП) [70]. Не выявлено различий в параметрах РОТЭМ, концентрации фибриногена, D-димера, активности антитромбина III, факторов V, VIII, протейна C.

## Концентрированная сухая плазма

В отличие от СЗП сухую плазму можно регидратировать в меньшем по сравнению с исходным объеме, получая тем самым концентрированную плазму, содержащую факторы свертывания в большей концентрации. При регидратации СВП лишь на треть ( $1/3 \times \text{СВП}$ ) от объема плазмы, из которой она была изготовлена, в ней было значимо выше концентрация фибриногена ( $245 \pm 11$  мг/дл против  $84 \pm 8$  мг/дл), активность факторов свертывания II ( $32 \pm 5\%$  против  $15 \pm 3\%$ ), VII ( $25 \pm 4\%$  против  $9 \pm 1\%$ ), IX ( $309 \pm 34\%$  против  $190 \pm 13\%$ ), но ниже активность протеина С ( $51 \pm 2\%$  против  $56 \pm 2\%$ ), выше протеина S ( $13 \pm 1\%$  против  $10 \pm 0\%$ ), при этом показатели протромбинового времени и частичного тромбопластинового времени были больше в концентрированной плазме, чем исходной плазме, из которой концентрированная плазма была изготовлена (соответственно,  $16,8 \pm 1$  с против  $14 \pm 0,4$  с и  $41 \pm 5$  с против  $28 \pm 2$  с) [71].

Концентрированная ЛП отличается от полностью регидратированной ЛП по своему электролитному составу, осмолярности и концентрации альбумина. Установлено [38], что 50% ЛП по сравнению со 100% ЛП имеет большую осмолярность ( $621 \pm 118$  осмоль/л против  $329 \pm 44$  осмоль/л), выше концентрацию калия ( $9,2 \pm 4,7$  ммоль/л против  $4,7 \pm 1,3$  ммоль/л), натрия ( $297 \pm 48$  ммоль/л против  $171 \pm 22$  ммоль/л), хлора ( $139 \pm 30$  ммоль/л против  $80 \pm 14$  ммоль/л), кальция ( $11,0 \pm 2,5$  ммоль/л против  $6,5 \pm 0,9$  ммоль/л), альбумина ( $2,0 \pm 0,3$  ммоль/л против  $1,0 \pm 0,2$  ммоль/л), но такой же pH ( $7,11 \pm 0,11$  ммоль/л против  $7,18 \pm 0,08$  ммоль/л).

На сколько можно безопасно «сконцентрировать», а точнее — «недерегидратировать» сухую плазму? Возможно ли проведение с ее помощью малообъемной реанимации? На этот вопрос в эксперименте попытались ответить Т. Н. Лее и соавт. [72]. У подопытных свинок воспроизвели модель геморрагического шока путем кровопускания 60% объема циркулирующей крови. Возмещение кровопотери осуществляли ЛП, регидратированной либо на 100% (100% ЛП), либо на 50% (50% ЛП) от оригинального объема плазмы, из которого была произведена ЛП. Регидратация 50% ЛП занимала всего 3 минуты. Объем перелитой 100% ЛП соответствовал объему кровопотери. Количество перелитых доз 50% ЛП было такое же, как и 100% ЛП, но, соответственно, объем был меньше. Объем 100% ЛП составил  $1,5 \pm 0,03$  л, а 50% ЛП —  $0,73 \pm 0,05$  л. Несмотря на различия в объемах перелитой ЛП, не было значимых различий между группами в гемодинамических параметрах (частота сердечных сокращений, среднее АД), в концентрации сывороточного лактата, гематокрита, концентрации всех электролитов и pH остались в пределах физиологической нормы и не различались между группами, как и показатели тромбоэластограммы (время реак-

ции, угол и максимальная амплитуда), а также величина МНО. Авторы сделали вывод о возможности и безопасности проведения малообъемного возмещения кровопотери с помощью концентрированной сухой плазмы [72].

В другом эксперименте изучили, приводит ли трансфузия концентрированной сухой плазмы к объемной перегрузке [73]. Для этого крысам, у которых была воспроизведена модель сердечной недостаточности, переливали плазму (контрольная группа), стандартно регидратированную ЛП и концентрированную гипертоническую ЛП, регидратированную в 2 раза меньшим объемом. Не выявлено значимых различий в величине конечного диастолического давления в левом желудочке, а также в маркерах легочного повреждения (масса легких, гистопатологические изменения) у экспериментальных животных всех трех групп. Таким образом, переливание концентрированной плазмы не приводит к циркуляторной перегрузке.

В экспериментальной модели геморрагического шока у морских свинок трансфузии концентрированной ЛП и концентрированной ЛП, обогащенной тромбоцитами, по сравнению с трансфузиями ЛП приводили к большему повышению АД и сердечного выброса, оказывали позитивное влияние на избыток оснований, концентрацию креатинина сыворотки, показатели РОТЭМ и параметры коагуляции [74].

В экспериментах на мышах трансфузии  $1/3 \times \text{СВП}$ ,  $1 \times \text{СЗП}$ , а также  $1 \times \text{ЛП}$  быстро корригировали протромбиновое время, а также максимальную амплитуду тромбоэластограммы при лечении коагулопатии, вызванной острой массивной кровопотерей вследствие травмы [71]. Раствор  $1/3 \times \text{СВП}$  является гипертоническим и гиперосмотическим, что оказывает одновременно и волевическое действие. После трансфузии  $1/3 \times \text{СВП}$  артериальное давление у животных в первые минуты после трансфузии хотя и было меньше, чем у животных, получивших  $1 \times \text{СЗП}$  и  $1 \times \text{ЛП}$ , что можно объяснить меньшим объемом, уже через 1 час повысилось и сравнялось с показателями давления у животных, получивших  $1 \times \text{СЗП}$  и  $1 \times \text{ЛП}$ , и оставалось таковым на протяжении 4 часов [71].

При сравнении *in vitro* гемостатического потенциала СЗП с ЛП регидратированной до оригинального объема в 200 мл, а также с меньшей регидратацией (100 и 50 мл, т.е. концентрированной в 2 и 4 раза), было установлено, что хотя коагуляционный потенциал и увеличивался с увеличением концентрации плазмы, генерация тромбина оставалась прежней, что авторы объясняют сохранением баланса между основными прокоагулянтными и антикоагулянтными факторами [75]. Это отличает концентрированную сухую плазму от концентратов факторов протромбинового комплекса, в которые специально добавляю-

ся те или иные антикоагулянты, чтобы уменьшить их тромбогенность, например гепарин и протеин С в препарате «Октаплекс» (Octapharma, Австрия) или гепарин и антитромбин III в препарате «Протромплекс» (Takeda Pharmaceuticals, Австрия) [76]. Следовательно, можно ожидать, что концентрированная сухая плазма будет менее тромбогенна, чем концентраты факторов протромбинового комплекса.

## Экономическая целесообразность

Несмотря на то что производство ЛП требует дополнительных затрат, они сопоставимы и экономически оправданы по сравнению с производством СЗП, если учитывать значительные совокупные затраты на хранение, логистику и применение СЗП [77, 78]. По данным Департамента здравоохранения Южной Африки [77], экономия при производстве ЛП включает в себя компактное хранение при комнатной температуре, длительность хранения (2 года и более), простую транспортировку сухой плазмы, не требующей, в отличие от СЗП, холодовой цепи, а также наличия оборудования для оттаивания на месте применения. Кроме того, регидратация ЛП происходит значительно быстрее, чем оттаивание плазмы, что является значительным преимуществом в случае необходимости экстренного применения. По данным американских авторов, фактором, уменьшающим стоимость, является также редукция патогенов, в частности, обработка сольвент-детергентом, которая позволяет уменьшить количество побочных реакций, обусловленных трансфузиями, для лечения которых также требуются капиталовложения [78].

## Литература

1. Ward G.R. Transfusion of plasma. *Br Med J.* 1918;1(2984):301.
2. Strumia M.M., Wagner J.A., Monaghan J.F. The intravenous use of serum and plasma, fresh and preserved. *Ann Surg.* 1940; 111(4): 623–9.
3. Schmidt P.J. The plasma wars: A history. *Transfusion.* 2012; 52(SUPPL. 1): 2–4. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2012.03689.x.
4. Elliott J. A preliminary report of a new method of blood transfusion. *South Med Surg.* 1936; 97: 7–10.
5. Elliott J., Busby C.F., Tatum W.L. Some factors and observations on preparation and preservation of dilute plasma. *JAMA.* 1940; 115(2): 1006–8. DOI: 10.1001/jama.1940.02810380036008.
6. Zaza M., Kalkwarf K., Holcomb J.B. Dried Plasma. In: Spinella PC, editor. *Damage Control Resuscitation: Identification and Treatment of Life-Threatening Hemorrhage.* Springer Nature; 2019. P. 145–262. DOI: 10.1007/978-3-030-20820-2.
7. Mahoney E.B. A study of experimental and clinical shock with special reference to its treatment by the intravenous injection of preserved plasma. *Arch Surg.* 1938; 108: 178–93.
8. Thompson W., Ravdin I., Rhoads J., et al. Use of lyophile plasma in correction of Hypoproteinemia, and prevention of wound disruption. *Arch Surg.* 1938; 36: 509–18.
9. Pusateri A.E., Given M.B., Schreiber M.A., et al. Dried plasma: State of the science and recent developments. *Transfusion.* 2016; 56(April): S128–39. DOI:10.1111/trf.13580.

Современные технологии позволили усовершенствовать на новых принципах ранее разработанные отечественные лиофилизаторы камерного типа. Удельная стоимость 1 грамма отечественной «Лиоплазмы®» оценивается в 1000 руб., зарубежных аналогов — 6000–9000 руб. [43].

Таким образом, сухая плазма (лиофилизированная или высушенная методом распыления) позволяет быстро оказать трансфузиологическую помощь при коагулопатиях и массивных кровотечениях, особенно когда имеются серьезные логистические трудности с доставкой СЗП. При угрожающих жизни кровотечениях все решают минуты. В таких условиях сухая плазма, по образному выражению Mark Popovsky и Nathan White [79], — «мост из крови». При этом остается ряд нерешенных вопросов. В нормативной документации по трансфузиологии не определены показания для трансфузии лиофилизированной, спрей высушенной плазмы, патогенредуцированной плазмы.

В то же время в России существует целый ряд проблем по применению сухой плазмы: не налажено производство сухой плазмы из патогенредуцированной плазмы, что не позволяет делать ее из больших пулов, нет производства универсальной плазмы, регидратация сухой плазмы возможна только физиологическим раствором и невозможна стерильной водой, что ведет к гиперосмолярности получаемой плазмы, не прописано в отечественных нормативных документах применение концентрированной плазмы, не разрешено применение сухой плазмы на догоспитальном этапе, даже в чрезвычайных ситуациях. Все эти вопросы требуют своего решения.

## References

1. Ward G.R. Transfusion of plasma. *Br Med J.* 1918; 1(2984): 301.
2. Strumia M.M., Wagner J.A., Monaghan J.F. The intravenous use of serum and plasma, fresh and preserved. *Ann Surg.* 1940; 111(4): 623–9.
3. Schmidt P.J. The plasma wars: A history. *Transfusion.* 2012; 52(SUPPL. 1): 2–4. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2012.03689.x.
4. Elliott J. A preliminary report of a new method of blood transfusion. *South Med Surg.* 1936; 97: 7–10.
5. Elliott J., Busby C.F., Tatum W.L. Some factors and observations on preparation and preservation of dilute plasma. *JAMA.* 1940; 115(2): 1006–8. DOI: 10.1001/jama.1940.02810380036008.
6. Zaza M., Kalkwarf K., Holcomb J.B. Dried Plasma. In: Spinella PC, editor. *Damage Control Resuscitation: Identification and Treatment of Life-Threatening Hemorrhage.* Springer Nature; 2019. P. 145–262. DOI: 10.1007/978-3-030-20820-2.
7. Mahoney E.B. A study of experimental and clinical shock with special reference to its treatment by the intravenous injection of preserved plasma. *Arch Surg.* 1938; 108: 178–93.
8. Thompson W., Ravdin I., Rhoads J., et al. Use of lyophile plasma in correction of Hypoproteinemia, and prevention of wound disruption. *Arch Surg.* 1938; 36: 509–18.
9. Pusateri A.E., Given M.B., Schreiber M.A., et al. Dried plasma: State of the science and recent developments. *Transfusion.* 2016; 56(April): S128–39. DOI: 10.1111/trf.13580.



10. Филатов А.Н., Богомолова Л.Г., Андрианова И.Г. Сухая плазма крови и ее применение с лечебной целью. Л.: Медицина; 1964. 144 с.
11. Чечеткин А.В., Алексеева Н.Н., Старицына Н.Н. и др. Производство и применение лиофилизированной плазмы: исторические аспекты и современное состояние. Трансфузиология. 2018; 19(4): 67–80.
12. Singh K., Peng H.T., Moes K., et al. Past meets present: Reviving 80-year-old Canadian dried serum from World War II and its significance in advancing modern freeze-dried plasma for prehospital management of haemorrhage. Br J Haematol. 2024; 204(4): 1515–22. DOI: 10.1111/bjh.19298.
13. Moore M.A., Beckett A. A brief history of Canadian freeze-dried blood products: Ingenuity, collaboration, and leadership. J Mil Veteran Fam Heal. 2022; 8(s2): 115–22. DOI: 10.3138/jmvfh-2022-0117.
14. Pusateri A.E., Weiskopf R.B. Dried Plasma for Trauma Resuscitation. In: Moore HB, Moore EE, Neal DM, editors. Trauma Induced Coagulopathy. Second. Aurora, Pittsburgh, Denver: Springer; 2021. P. 705–18. DOI: 10.1007/978-3-030-53606-0.
15. Daban J., Clapson P., Ausset S., et al. Freeze dried plasma: a French army specialty. Crit Care. 2010; 14: 412.
16. Esnault P., Cungi P.J., Romanat P.E., et al. Transfusion sanguine en opération extérieure. Expérience à l'hôpital médico-chirurgical de Kaboul. Ann Fr Anesth Reanim. 2013; 32(10): 670–5. DOI: 10.1016/j.annfar.2013.06.007.
17. Sailliol A., Martinaud C., Cap A.P., et al. The evolving role of lyophilized plasma in remote damage control resuscitation in the French Armed Forces Health Service. Transfusion. 2013; 53(SUPPL. 1): 65S-71S. DOI: 10.1111/trf.12038.
18. Py N., Pons S., Boye M., et al. An observational study of the blood use in combat casualties of the French Armed Forces, 2013–2021. Transfusion. 2023; 63(1): 69–82. DOI: 10.1111/trf.17193.
19. Cuenca C.M., Charny G., Schauer S.G. Freeze Dried Plasma Administration Within the Department of Defense Trauma Registry. J Spec Oper Med. 2020; 20(1): 43–5. DOI: 10.55460/N7HJ-PSME.
20. Усов С.А., Шмидт Т.В., Евсеев С.Л. Не поддающиеся компрессии кровотечения при боевой травме: обзор современных тенденций в оказании помощи и потенциал подразделений сил специального назначения войск. Военно-правовые и гуманитарные науки Сибири. 2021; 8(2): 31–9.
21. Ровенских Д.Н., Усов С.А. Догоспитальная помощь при травматическом геморрагическом шоке: уроки современной войны (обзор литературы). Сибирское медицинское обозрение. 2021; 5: 32–40. DOI: 10.20333/25000136-2021-5-32-40.
22. Зайцев Д.В., Любимов М.Д., Высочин И.В. и др. Особенности обеспечения ограниченного контингента ВС РФ средствами для проведения гемотрансфузионной терапии. В кн: «Прикладные вопросы военной медицины. Материалы Всероссийской межведомственной научно-практической конференции». Санкт-Петербург; 2021.
23. Зайцев Д.В., Федоров К.С., Любимов М.Д. и др. Особенности оказания трансфузиологической помощи пострадавшим на этапах эвакуации. В кн: «Тезисы доклада на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Медицина катастроф — 2023». Москва; 2023.
24. Bux J., Dickhörner D., Scheel E. Quality of freeze-dried (lyophilized) quarantined single-donor plasma. Transfusion. 2013; 53(12): 3203–9. DOI: 10.1111/trf.12191.
25. Sheffield W.P., Singh K., Beckett A., et al. Prehospital Freeze-Dried Plasma in Trauma: A Critical Review. Transfus Med Rev. 2024; 38(1): 150807. DOI: 10.1016/j.tmr.2023.150807.
26. Peng H.T., Singh K., Rhind S.G., et al. Dried Plasma for Major Trauma: Past, Present, and Future. Life. 2024; 14(5):619. DOI: 10.3390/life14050619.
27. Справочник Видаль 2022. Лекарственные препараты в России. Видаль рус.; 2022. 1120 с.
10. Filatov A.N., Bogomolov L.G. Andrianova I.G. Dried blood plasma and its use for treatment. Leningrad. Meditsina; 1964. 144 p. (In Russian).
11. Chechetkin A.V., Alekseeva N.N., Staritsyna N.N. et al. The production and use of lyophilized plasma: historical aspects and current status. Transfusiologiya. 2018; 19(4): 67–80 (In Russian).
12. Singh K., Peng H.T., Moes K., et al. Past meets present: Reviving 80-year-old Canadian dried serum from World War II and its significance in advancing modern freeze-dried plasma for prehospital management of haemorrhage. Br J Haematol. 2024; 204(4): 1515–22. DOI: 10.1111/bjh.19298.
13. Moore M.A., Beckett A. A brief history of Canadian freeze-dried blood products: Ingenuity, collaboration, and leadership. J Mil Veteran Fam Heal. 2022; 8(s2): 115–22. DOI: 10.3138/jmvfh-2022-0117.
14. Pusateri A.E., Weiskopf R.B. Dried Plasma for Trauma Resuscitation. In: Moore HB, Moore EE, Neal DM, editors. Trauma Induced Coagulopathy. Second. Aurora, Pittsburgh, Denver: Springer; 2021. P. 705–18. DOI: 10.1007/978-3-030-53606-0.
15. Daban J., Clapson P., Ausset S., et al. Freeze dried plasma: a French army specialty. Crit Care. 2010; 14: 412.
16. Esnault P., Cungi P.J., Romanat P.E., et al. Transfusion sanguine en opération extérieure. Expérience à l'hôpital médico-chirurgical de Kaboul. Ann Fr Anesth Reanim. 2013; 32(10): 670–5. DOI: 10.1016/j.annfar.2013.06.007.
17. Sailliol A., Martinaud C., Cap A.P., et al. The evolving role of lyophilized plasma in remote damage control resuscitation in the French Armed Forces Health Service. Transfusion. 2013; 53(SUPPL. 1). DOI: 10.1111/trf.12038.
18. Py N., Pons S., Boye M., et al. An observational study of the blood use in combat casualties of the French Armed Forces, 2013–2021. Transfusion. 2023; 63(1): 69–82. DOI: 10.1111/trf.17193.
19. Cuenca C.M., Charny G., Schauer S.G. Freeze Dried Plasma Administration Within the Department of Defense Trauma Registry. J Spec Oper Med. 2020; 20(1): 43–5. DOI: 10.55460/N7HJ-PSME.
20. Usov S.A., Schmidt T.V., Evseev S.L. Non compressible hemorrhages in combat casualties: modern care trends review and national guard troops special forces units' potential. Voenno-pravovie I humanitarnie nauki Sibiri. 2021; 8(2): 31–9 (In Russian).
21. Rovenskikh D.N., Usov S.A. Pre-hospital management of traumatic hemorrhagic shock: lessons of modern warfare (a literature review). Sibirskoe meditsinskoe obozrenie. 2021; 5: 32–40 (In Russian). DOI: 10.20333/25000136-2021-5-32-40.
22. Zajcev D.V., Lubimov M.D., Vy'sochin I.V., et al. Features of providing a limited contingent of the RF Armed Forces with means for conducting blood transfusion therapy. In: Prikladnie voprosy voennoy neditziny. Materialy Vserossiyskoy mezvedomstvennoy nauchno-prakticheskoy konferentsii. Saint Peterburg, 2021 (In Russian).
23. Zajcev D.V., Fedorov K.S., Lubimov M.D., et al. Features of providing transfusiological assistance to victims at the stages of evacuation. In: Abstracts of the report at the All-Russian scientific and practical conference with international participation "Disaster Medicine — 2023". Moscow; 2023 (In Russian).
24. Bux J., Dickhörner D., Scheel E. Quality of freeze-dried (lyophilized) quarantined single-donor plasma. Transfusion. 2013; 53(12): 3203–9. DOI: 10.1111/trf.12191.
25. Sheffield W.P., Singh K., Beckett A., et al. Prehospital Freeze-Dried Plasma in Trauma: A Critical Review. Transfus Med Rev. 2024; 38(1): 150807. DOI: 10.1016/j.tmr.2023.150807.
26. Peng H.T., Singh K., Rhind S.G., et al. Dried Plasma for Major Trauma: Past, Present, and Future. Life. 2024; 14(5). DOI: 10.3390/life14050619.
27. Vidal Directory 2022. Medicines in Russia. Ed by Tolmacheva E.A. Vidal Rus. 2022. 1120 p. (In Russian).

28. Постановление Правительства РФ от 22.06.2019 г. № 797 «Об утверждении Правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов и о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации». 2019.
29. Берковский А.Л., Гурвиц И.Д., Астрелина Т.А. и др. Отечественная лиофилизированная плазма Лиоплазма® для коррекции кровопотери. Тромбоз, гемостаз и реология. 2024; 1: 19–20.
30. Высочин И.В., Саркисов И.Ю., Саркисов А.И. и др. Инновационная отечественная технология получения лиофилизированной плазмы. Трансфузиология. 2022; 23(2): 48–9.
31. Booth G.S., Lozier J.N., Nghiem K., et al. SPRAY: Single Donor Plasma Product For Room Temperature Storage. *Transfusion*. 2012; 52(4): 828–33. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2011.03419.x.SPRAY.
32. Isarangkura P.B., Pundhawong S., Pintadit P., et al. Fresh dried plasma: a solution for the shortage of blood products in developing countries. *Ric Clin Lab*. 1987; 17(4): 349–54. DOI: 10.1007/BF02886918.
33. Lee T.H., McCully S.P., McCully B.H., et al. Comparison of the hemostatic efficacy of low-volume lyophilized plasma reconstituted using sterile water, lactated Ringer's, normal saline, and Hextend solutions. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014; 76(2): 264–72. DOI: 10.1097/TA.000000000000109.
34. Национальный стандарт РФ. Кровь Донорская и ее компоненты. Руководство по применению компонентов донорской крови. ГОСТ Р 53470-2009. 2010. 1–72 с.
35. McCully S.P., Martin D.T., Cook M.R., et al. Effect of ascorbic acid concentrations on hemodynamics and inflammation following lyophilized plasma transfusion. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015; 79(1): 30–8. DOI: 10.1097/TA.0000000000000684.
36. Heger A., Gruber G. Frozen and freeze-dried solvent/detergent treated plasma: Two different pharmaceutical formulations with comparable quality. *Transfusion*. 2022; 62(12): 2621–30. DOI:10.1111/trf.17139.
37. Spoerke N., Zink K., Cho S.D., et al. Lyophilized plasma for resuscitation in a swine model of severe injury. *Arch Surg*. 2009; 144(9): 829–34. DOI: 10.1001/archsurg.2009.154.
38. Lee T.H., Van P.Y., Spoerke N.J., et al. The use of lyophilized plasma in a severe multi-injury pig model. *Transfusion*. 2013; 53(SUPPL. 1):72S-79S. DOI: 10.1111/trf.12039.
39. Van P.Y., Hamilton G.J., Kremenevskiy I. V., et al. Lyophilized plasma reconstituted with ascorbic acid suppresses inflammation and oxidative DNA damage. *J Trauma*. 2011; 71(1): 20–5. DOI: 10.1097/TA.0b013e3182214f44.
40. Жибурт Е.Б. Пути повышения качества отечественных препаратов крови. Ремедиум. 2004; 4: 42–4.
41. Берковский А.Л., Сергеева Е.В., Суворов А.В. и др. Получение лиофилизированной плазмы с сохраненной активностью факторов свертывания. Гематология и трансфузиология. 2016; 61(4): 204–8. DOI: 110.18821/0234-5730/2016-61-4-204-208.
42. FDA. Considerations for the Development of Dried Plasma Products Intended for Transfusion; Guidance for Industry. 2019.
43. Берковский А.Л., Высочин И.В., Саркисов И.Ю. и др. Безопасность и экономический потенциал отечественной лиофилизированной плазмы Лиоплазма® для лечения массивной кровопотери. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(S2): 91–2.
44. Martinaud C., Civadier C., Ausset S., et al. In vitro hemostatic properties of french lyophilized plasma. *Anesthesiology*. 2012; 117(2): 339–46. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3182608cdd.
45. Liu Q.P., Carney R., Sohn J., et al. Single-donor spray-dried plasma. *Transfusion*. 2019; 59(2): 707–13. DOI: 10.1111/trf.15035.
28. Decree of the Government of the Russian Federation dated June 22, 2019 No. 797 "On approval of the Rules for the procurement, storage, transportation and clinical use of donor blood and its components and on the invalidation of certain acts of the Government of the Russian Federation". 2019. (In Russian).
29. Berkovskiy A.L., Gurvits I.D., Astrelina T.A., et al. Domestic lyophilized plasma Lioplasma® for the correction of blood loss. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2024; 1: 19–20 (In Russian).
30. Vy'sochin I.V., Sarkisov I. Yu, Sarkisov A.I. et al. Innovative domestic technology for producing lyophilized plasma. *Transfusiologiya*. 2022; 23(2): 48–9 (In Russian).
31. Booth G.S., Lozier J.N., Nghiem K., et al. SPRAY: Single Donor Plasma Product For Room Temperature Storage. *Transfusion*. 2012; 52(4): 828–33. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2011.03419.x.SPRAY.
32. Isarangkura P.B., Pundhawong S., Pintadit P., et al. Fresh dried plasma: a solution for the shortage of blood products in developing countries. *Ric Clin Lab*. 1987; 17(4): 349–54. DOI:10.1007/BF02886918.
33. Lee T.H., McCully S.P., McCully B.H., et al. Comparison of the hemostatic efficacy of low-volume lyophilized plasma reconstituted using sterile water, lactated Ringer's, normal saline, and Hextend solutions. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014; 76(2): 264–72. DOI:10.1097/TA.000000000000109.
34. National standard of the Russian Federation. Donor blood and its components. Guidelines for the use of donor blood components.. GOST P 53470-2009. 2010. 1–72p. (In Russian).
35. McCully S.P., Martin D.T., Cook M.R., et al. Effect of ascorbic acid concentrations on hemodynamics and inflammation following lyophilized plasma transfusion. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015; 79(1): 30–8. DOI:10.1097/TA.0000000000000684.
36. Heger A., Gruber G. Frozen and freeze-dried solvent/detergent treated plasma: Two different pharmaceutical formulations with comparable quality. *Transfusion*. 2022; 62(12): 2621–30. DOI:10.1111/trf.17139.
37. Spoerke N., Zink K., Cho S.D., et al. Lyophilized plasma for resuscitation in a swine model of severe injury. *Arch Surg*. 2009; 144(9): 829–34. DOI:10.1001/archsurg.2009.154.
38. Lee T.H., Van P.Y., Spoerke N.J., et al. The use of lyophilized plasma in a severe multi-injury pig model. *Transfusion*. 2013; 53(SUPPL. 1). DOI:10.1111/trf.12039.
39. Van P.Y., Hamilton G.J., Kremenevskiy I. V., et al. Lyophilized plasma reconstituted with ascorbic acid suppresses inflammation and oxidative DNA damage. *J Trauma*. 2011; 71(1): 20–5. DOI: 10.1097/TA.0b013e3182214f44.
40. Zhiburt E.B. Ways to improve the quality of domestic blood products. *Remedium*. 2004; 4: 42–4 (In Russian).
41. Berkovskiy A.L., Sergeeva E.V., Suvorov A.V., et al. Preparing lyophilized plasma with the preserved activity of coagulation factors. *Gematologiya i Transfusiologiya*. 2016; 61(4): 204–8 (In Russian). DOI: 110.18821/0234-5730/2016-61-4-204-208.
42. FDA. Considerations for the Development of Dried Plasma Products Intended for Transfusion; Guidance for Industry, 2019.
43. Berkovskiy A.L., Vy'sochin I.V., Sarkisov I.Yu, et al. Safety and economic potential of Russian lyophilized plasma Lioplasma® for treatment massive hemorrhage. *Gematologiya i Transfusiologiya*. 2024; 69(S2): 91–2. (In Russian)
44. Martinaud C., Civadier C., Ausset S., et al. In vitro hemostatic properties of french lyophilized plasma. *Anesthesiology*. 2012; 117(2): 339–46. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3182608cdd.
45. Liu Q.P., Carney R., Sohn J., et al. Single-donor spray-dried plasma. *Transfusion*. 2019; 59(2): 707–13. DOI: 10.1111/trf.15035.



46. Zur M., Glassberg E., Gorenbein P., et al. Freeze-dried plasma stability under prehospital field conditions. *Transfusion*. 2019; 59(11): 3485–90. DOI: 10.1111/trf.15533.
47. Зайцев Д.В., Любимов М.Д., Высочин И.В. и др. Сохранность лиофилизированной плазмы при транспортировке в странах с жарким климатом. Прикладные вопросы военной медицины. (СПб, 22–23 сентября 2021 г.). 2021; 225–6.
48. Raster J., Jacob M., Greinacher A., et al. Plasma Isoagglutinin Depletion for Blood Group Independent Plasma Transfusion. *Transfus Med Hemother*. 2022; 49(5): 280–7. DOI: 10.1159/000521217.
49. Solheim B.G. Universal pathogen-reduced plasma in elective open-heart surgery and liver resection. *Clin Med Res*. 2006; 4(3): 209–17. DOI: 10.3121/cmr.4.3.209.
50. Heger A., Brandstätter H., Prager B., et al. Universal pooled plasma (Uniplas®) does not induce complement-mediated hemolysis of human red blood cells in vitro. *Transfus Apher Sci*. 2015; 52(1): 128–35. DOI: 10.1016/j.transci.2013.04.039.
51. Malloy W.W., Ananou A.B., DeVan M.L., et al. An in-Vitro Analysis of the Hemostatic Properties of Universal Whole Blood and Plasma Manufactured with the Hemodefend™ Adsorber Device. *Transfusion*. 2020; 69(S5): 31A.
52. Приказ Минздрава РФ от 28.10.2020 № 1170н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю “трансфузиология”».
53. Liunbruno G.M., Franchini M. Solvent/detergent plasma: pharmaceutical characteristics and clinical experience. *J Thromb Haemost*. 2015; 39(1): 118–28. DOI: 10.1007/s11239-014-1086-1.
54. Lozano M., Cid J., Müller T.H. Plasma treated with methylene blue and light: clinical efficacy and safety profile. *Transfus Med Rev*. 2013; 27(4): 235–40. DOI: 10.1016/j.tmr.2013.08.001.
55. Жибурт Е.Б., Губанова М.Н., Коденев А.Т. и др. Вирусинактивированная плазма для переливания. Почему хороший продукт медленно внедряется? Вестник Росздравнадзора. 2009; 4: 13–7.
56. Кривов И.А., Рагимов А.А., Салимов Э.Л. Сравнение влияния процесса лиофилизации на показатели плазменного гемостаза в вирусинактивированной плазме крови человека, инактивированной двумя различными методами. Национальная ассоциация ученых. 2022; 84: 33–8. DOI: 10.31618/NAS.2413-5291.2022.1.84.639.
57. Krutvacho T., Chuansumrit A., Isarangkura P., et al. Response of hemophilia A with bleeding to fresh dry plasma. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1993; 24(Suppl 1): 169–73.
58. Crombie N., Doughty H.A., Bishop J.R.B., et al. Resuscitation with blood products in patients with trauma-related haemorrhagic shock receiving prehospital care (RePHILL): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2022; 9(4): e250–61. DOI: 10.1016/S2352-3026(22)00040-0.
59. Jost D., Lemoine S., Lemoine F., et al. Prehospital Lyophilized Plasma Transfusion for Trauma-Induced Coagulopathy in Patients at Risk for Hemorrhagic Shock: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2022; 5(7): E2223619. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.23619.
60. Mitra B., Meadley B., Bernard S., et al. Pre-hospital freeze-dried plasma for critical bleeding after trauma: A pilot randomized controlled trial. *Acad Emerg Med*. 2023; 30(10): 1013–9. DOI: 10.1111/acem.14745.
61. Garrigue D., Godier A., Glacet A., et al. French lyophilized plasma versus fresh frozen plasma for the initial management of trauma-induced coagulopathy: a randomized open-label trial. *J Thromb Haemost*. 2018; 16(3): 481–9. DOI: 10.1111/jth.13929.
62. Nguyen C., Bordes J., Cungi P.J., et al. Use of French lyophilized plasma transfusion in severe trauma patients is associated with an early plasma transfusion and
46. Zur M., Glassberg E., Gorenbein P., et al. Freeze-dried plasma stability under prehospital field conditions. *Transfusion*. 2019; 59(11): 3485–90. DOI: 10.1111/trf.15533.
47. Zajcev D.V., Lubimov M.D., Vy'sochin I.V. et al. Safety of lyophilized plasma during transportation in countries with a hot climate. *Prikladnye voprosy voennoy mediyisy*. (SPb) 2021; 225–56 (In Russian).
48. Raster J., Jacob M., Greinacher A., et al. Plasma Isoagglutinin Depletion for Blood Group Independent Plasma Transfusion. *Transfus Med Hemother*. 2022; 49(5): 280–7. DOI: 10.1159/000521217.
49. Solheim B.G. Universal pathogen-reduced plasma in elective open-heart surgery and liver resection. *Clin Med Res*. 2006; 4(3): 209–17. DOI: 10.3121/cmr.4.3.209.
50. Heger A., Brandstätter H., Prager B., et al. Universal pooled plasma (Uniplas®) does not induce complement-mediated hemolysis of human red blood cells in vitro. *Transfus Apher Sci*. 2015; 52(1): 128–35. DOI: 10.1016/j.transci.2013.04.039.
51. Malloy W.W., Ananou A.B., DeVan M.L., et al. An in-Vitro Analysis of the Hemostatic Properties of Universal Whole Blood and Plasma Manufactured with the Hemodefend™ Adsorber Device. *Transfusion*. 2020; 69(S5): 31A.
52. Order of Ministry of Health of the Russian Federation 28.10.2020 No. 1170n. On approval of the procedure for providing medical care to the population in the field of transfusiology (In Russian).
53. Liunbruno G.M., Franchini M. Solvent/detergent plasma: pharmaceutical characteristics and clinical experience. *J Thromb Haemost*. 2015; 39(1): 118–28. DOI: 10.1007/s11239-014-1086-1.
54. Lozano M., Cid J., Müller T.H. Plasma treated with methylene blue and light: clinical efficacy and safety profile. *Transfus Med Rev*. 2013; 27(4): 235–40. DOI: 10.1016/j.tmr.2013.08.001.
55. Zhiburt E.B., Gubanov E.B., Kodenev A.T., et al. Viral — inactivated plasma for transfusion. Why is a good product slow to implement. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2009; 4: 13–7 (In Russian).
56. Krivov I.A., Ragimov A.A., Salimov E.L. Comparison of the influence of the lyophilization process on indicators of plasma hemostasis in virus-activated human blood plasma inactivated by two different methods. *National Association of Scientists*. 2022; 84: 33–8 (In Russian). DOI: 10.31618/NAS.2413-5291.2022.1.84.639.
57. Krutvacho T., Chuansumrit A., Isarangkura P., et al. Response of hemophilia A with bleeding to fresh dry plasma. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1993; 24(Suppl 1): 169–73.
58. Crombie N., Doughty H.A., Bishop J.R.B., et al. Resuscitation with blood products in patients with trauma-related haemorrhagic shock receiving prehospital care (RePHILL): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2022; 9(4): e250–61. DOI: 10.1016/S2352-3026(22)00040-0.
59. Jost D., Lemoine S., Lemoine F., et al. Prehospital Lyophilized Plasma Transfusion for Trauma-Induced Coagulopathy in Patients at Risk for Hemorrhagic Shock: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2022; 5(7): E2223619. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.23619.
60. Mitra B., Meadley B., Bernard S., et al. Pre-hospital freeze-dried plasma for critical bleeding after trauma: A pilot randomized controlled trial. *Acad Emerg Med*. 2023; 30(10): 1013–9. DOI: 10.1111/acem.14745.
61. Garrigue D., Godier A., Glacet A., et al. French lyophilized plasma versus fresh frozen plasma for the initial management of trauma-induced coagulopathy: a randomized open-label trial. *J Thromb Haemost*. 2018; 16(3): 481–9. DOI: 10.1111/jth.13929.
62. Nguyen C., Bordes J., Cungi P.J., et al. Use of French lyophilized plasma transfusion in severe trauma patients is associated with an early plasma transfusion

- early transfusion ratio improvement. *J Trauma Acute Care Surg.* 2018;84(5):780–5. DOI:10.1097/TA.0000000000001801.
63. Feuerstein S.J., Skovmand K., Møller A.M., et al. Freeze-dried plasma in major haemorrhage: a systematic review. *Vox Sang.* 2020;115(4):263–74. DOI:10.1111/vox.12898.
64. Утлик А.А., Калинин А.Г., Пархоменко М.Н. и др. Применение лиофилизированной плазмы для коррекции нарушений гемостаза. *Трансфузиология.* 2024;25 (2 Приложение 1):77–8.
65. Georgoff P.E., Nikolian V.C., Halaweish I., et al. Resuscitation with Lyophilized Plasma Is Safe and Improves Neurological Recovery in a Long-Term Survival Model of Swine Subjected to Traumatic Brain Injury, Hemorrhagic Shock, and Polytrauma. *J Neurotrauma.* 2017;34(13):2167–75. DOI:10.1089/neu.2016.4859.
66. Halaweish I., Bambakidis T., Nikolian V.C., et al. Early resuscitation with lyophilized plasma provides equal neuroprotection compared with fresh frozen plasma in a large animal survival model of traumatic brain injury and hemorrhagic shock. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016;81(6):1080–7. DOI:10.1097/TA.0000000000001204.
67. Sheffield W.P., V. Devine D. Rejuvenated and safe: Freeze-dried plasma for the 21st century. *Transfusion.* 2022;62:257–60. DOI: 10.1111/trf.16803.
68. Галстян Г.М., Гапонова Т.В., Шерстнев Ф.С. и др. Клиническое использование криосупернатантной плазмы. *Гематология и трансфузиология.* 2020; 65(3): 351–9. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-3-351-359.
69. EMA. European authorities approve lyophilised S/D treated plasma octaplasG® for pre-hospital transfusion. Lachen; 2023.
70. Peng H.T., Rhind S.G., Moes K., et al. Freeze-dried plasma: From damage control resuscitation to coronavirus disease 2019 therapy. *Transfusion.* 2022; 62(7): 1408–16. DOI: 10.1111/trf.16947.
71. Shuja F., Finkelstein R.A., Fukudome E., et al. Development and testing of low-volume hyperoncotic, hyperosmotic spray-dried plasma for the treatment of trauma-associated coagulopathy. *J Trauma.* 2011; 70(3): 664–71. DOI: 10.1097/TA.0b013e31820e83be.
72. Lee T.H., Watson K., Fabricant L., et al. Hyperosmolar reconstituted lyophilized plasma is an effective low-volume hemostatic resuscitation fluid for trauma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013;75(3):369–75. DOI:10.1097/ta.0b013e31829bb67c.
73. Bulle E.B., Klanderman R.B., de Wissel M.B., et al. Can volume-reduced plasma products prevent transfusion-associated circulatory overload in a two-hit animal model? *Vox Sang.* 2023;118(3):185–92. DOI:10.1111/vox.13395.
74. Dufour-Gaume F., Cardona V., Bordone A., et al. Efficacy and safety of novel freeze-dried plasma products in a porcine combat casualty model. *Transfusion.* 2024;(February):1–13. DOI:10.1111/trf.17971.
75. Iapichino G.E., Ponschab M., Cadamuro J., et al. Concentrated lyophilized plasma used for reconstitution of whole blood leads to higher coagulation factor activity but unchanged thrombin potential compared with fresh-frozen plasma. *Transfusion.* 2017;57(7):1763–71. DOI:10.1111/trf.14123.
76. Галстян Г.М. Применение концентратов протромбинового комплекса по утвержденным и неутвержденным показаниям: новые перспективы старых препаратов. *Гематология и трансфузиология.* 2018;63(1):78–91. DOI:10.25837/HAT.2018.30.1.008.
77. Health National Department R. of S.A. Price comparison of fresh frozen plasma (FFP) vs lyophilized plasma (FDP). 2019.
78. Huisman E.L., de Silva S.U., de Peuter M.A. Economic evaluation of pooled solvent/detergent treated plasma versus single donor fresh-frozen plasma in patients receiving plasma transfusions in the United States. *Transfus Apher Sci.* 2014; 51(1): 17–24. DOI: 10.1016/j.transci.2014.07.006.
79. Popovsky M.A., White N. Spray-dried plasma: A post-traumatic blood “bridge” for life-saving resuscitation. *Transfusion.* 2021; 61(S1): S294–300. DOI: 10.1111/trf.16536.
- and early transfusion ratio improvement. *J Trauma Acute Care Surg.* 2018; 84(5): 780–5. DOI: 10.1097/TA.0000000000001801.
63. Feuerstein S.J., Skovmand K., Møller A.M., et al. Freeze-dried plasma in major haemorrhage: a systematic review. *Vox Sang.* 2020; 115(4): 263–74. DOI: 10.1111/vox.12898.
64. Utlik A.A., Kalinin F.G., Parchomenko M.N., et al. The use of lyophilized plasma for correction of hemostasis disturbances. *Transfusiologiya.* 2024; 25(2 Suppl 1): 77–8 (In Russian).
65. Georgoff P.E., Nikolian V.C., Halaweish I., et al. Resuscitation with Lyophilized Plasma Is Safe and Improves Neurological Recovery in a Long-Term Survival Model of Swine Subjected to Traumatic Brain Injury, Hemorrhagic Shock, and Polytrauma. *J Neurotrauma.* 2017; 34(13): 2167–75. DOI: 10.1089/neu.2016.4859.
66. Halaweish I., Bambakidis T., Nikolian V.C., et al. Early resuscitation with lyophilized plasma provides equal neuroprotection compared with fresh frozen plasma in a large animal survival model of traumatic brain injury and hemorrhagic shock. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016; 81(6): 1080–7. DOI: 10.1097/TA.0000000000001204.
67. Sheffield W.P., V. Devine D. Rejuvenated and safe: Freeze-dried plasma for the 21st century. Vol. 62, *Transfusion.* 2022. P. 257–60. DOI: 10.1111/trf.16803.
68. Galstyan G.M., Gaponova T.V., Sherstnev F.S., et al. Clinical guidelines for cryosupernatant transfusions. *Gematologiya I Transfusiologiya.* 2020; 65(3): 351–9 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-3-351-359.
69. EMA. European authorities approve lyophilised S/D treated plasma octaplasG® for pre-hospital transfusion. Lachen; 2023.
70. Peng H.T., Rhind S.G., Moes K., et al. Freeze-dried plasma: From damage control resuscitation to coronavirus disease 2019 therapy. *Transfusion.* 2022; 62(7): 1408–16. DOI: 10.1111/trf.16947.
71. Shuja F., Finkelstein R.A., Fukudome E., et al. Development and testing of low-volume hyperoncotic, hyperosmotic spray-dried plasma for the treatment of trauma-associated coagulopathy. *J Trauma.* 2011; 70(3): 664–71. DOI: 10.1097/TA.0b013e31820e83be.
72. Lee T.H., Watson K., Fabricant L., et al. Hyperosmolar reconstituted lyophilized plasma is an effective low-volume hemostatic resuscitation fluid for trauma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013; 75(3): 369–75. DOI: 10.1097/ta.0b013e31829bb67c.
73. Bulle E.B., Klanderman R.B., de Wissel M.B., et al. Can volume-reduced plasma products prevent transfusion-associated circulatory overload in a two-hit animal model? *Vox Sang.* 2023; 118(3): 185–92. DOI: 10.1111/vox.13395.
74. Dufour-Gaume F., Cardona V., Bordone A., et al. Efficacy and safety of novel freeze-dried plasma products in a porcine combat casualty model. *Transfusion.* 2024; (February): 1–13. DOI: 10.1111/trf.17971.
75. Iapichino G.E., Ponschab M., Cadamuro J., et al. Concentrated lyophilized plasma used for reconstitution of whole blood leads to higher coagulation factor activity but unchanged thrombin potential compared with fresh-frozen plasma. *Transfusion.* 2017; 57(7): 1763–71. DOI: 10.1111/trf.14123.
76. Galstyan G.M. On-label and off-label applications of prothrombin complex concentrates. New perspectives of old drugs. *Gematologiya I Transfusiologiya.* 2018; 63(1): 78–91 (In Russian). DOI:10.25837/HAT.2018.30.1.008.
77. Health National Department R. of S.A. Price comparison of fresh frozen plasma (FFP) vs lyophilized plasma (FDP). 2019.
78. Huisman E.L., de Silva S.U., de Peuter M.A. Economic evaluation of pooled solvent/detergent treated plasma versus single donor fresh-frozen plasma in patients receiving plasma transfusions in the United States. *Transfus Apher Sci.* 2014; 51(1): 17–24. DOI: 10.1016/j.transci.2014.07.006.
79. Popovsky M.A., White N. Spray-dried plasma: A post-traumatic blood “bridge” for life-saving resuscitation. *Transfusion.* 2021; 61(S1): S294–300. DOI: 10.1111/trf.16536.

## Информация об авторах

**Галстян Геннадий Мартинович\***, доктор медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: gengalst@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

**Берковский Арон Леонидович**, кандидат биологических наук, директор НПО «Ренам», МБООИ «Общество больных гемофилией»,  
e-mail: aron\_56@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8213-1810>

**Высочин Игорь Валерьевич**, кандидат медицинских наук, заведующий кабинетом трансфузиологии ГБУЗ Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Минздрава Московской области»,  
e-mail: i.vysochin@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4452-7862>

**Саркисов Артур Игоревич**, кандидат технических наук, заместитель генерального директора ООО «Научно-производственное предприятие Биотех-М»,  
e-mail: gemospf@gmail.com  
ORCID <https://orcid.org/0009-0009-2666-1046>

**\* Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 11.09.2024

Принята к печати: 14.10.2024

## Information about the authors

**Gennadiy M. Galstyan\***, Dr. Sci. (Med.), Head of the Resuscitation and Intensive Care Department, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: gengalst@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

**Aron L. Berkovskii**, Cand. Sci. (Biol.), Head of SPD Renam, Society for Persons with Hemophilia,  
e-mail: aron\_56@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8213-1810>

**Igor V. Vysochin**, Cand. Sci. (Med.), Head of the transfusion department, Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow region,  
e-mail: i.vysochin@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4452-7862>

**Artur I Sarkisov**, Cand. Sci. (Tech.), Deputy CEO "Biotech-M" Co. Ltd.,  
e-mail: gemospf@gmail.com  
ORCID <https://orcid.org/0009-0009-2666-1046>

**\* Corresponding author**

Received 11 Sep 2024

Accepted 14 Oct 2024

# ГЕПАТИТ Е У ДОНОРОВ КРОВИ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, РИСКИ ПОСТТРАНСФУЗИОННОЙ ИНФЕКЦИИ И СТРАТЕГИЯ СКРИНИНГА

Потемкин И.А.<sup>1,2\*</sup>, Кюрегян К.К.<sup>1,2</sup>, Михайлов М.И.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», 105064, г. Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Введение.** Вирус гепатита Е (ВГЕ) передается преимущественно через загрязненные воду и пищу, однако описаны случаи посттрансфузионной ВГЕ-инфекции (ПТ-ВГЕ). ПТ-ВГЕ может представлять серьезную проблему для иммунокомпрометированных больных, таких как реципиенты гемопоэтических стволовых клеток или трансплантатов солидных органов. Риск ПТ-ВГЕ связан с вирусемией ВГЕ у доноров, протекающей без симптомов заболевания.

**Цель:** обзор литературы о распространенности ВГЕ-инфекции среди доноров и рисках ПТ-ВГЕ в разных регионах, а также подходах к скринингу доноров на ВГЕ.

**Основные сведения.** Анализ результатов исследований, проведенных в ограниченных когортах доноров, а также данных, полученных в реальной практике при внедрении универсального скрининга доноров, свидетельствует об актуальности тестирования доноров крови на РНК ВГЕ. Результаты исследований, проводившихся в России, отражают частоту выявления вирусемии ВГЕ у доноров, сопоставимую с наблюдаемой в странах, где уже внедрен универсальный скрининг доноров на РНК ВГЕ. Отсутствие в России документированных случаев ПТ-ВГЕ может быть обусловлено недостаточной доступностью диагностики гепатита Е и/или недостаточной настороженностью врачей в отношении этой инфекции.

**Ключевые слова:** вирус гепатита Е, вирусемия, посттрансфузионная инфекция, доноры

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

**Финансирование:** работа не имела спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Потемкин И.А., Кюрегян К.К., Михайлов М.И. Гепатит Е у доноров крови: распространенность, риски посттрансфузионной инфекции и стратегия скрининга. Гематология и трансфузиология. 2025; 70(1):85–96. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-1-85-96>



# HEPATITIS E IN BLOOD DONORS: PREVALENCE, RISKS OF POST-TRANSFUSION INFECTION AND SCREENING STRATEGY

Potemkin I.A.<sup>1,2\*</sup>, Kyuregyan K.K.<sup>1,2</sup>, Mikhailov M.I.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, 111123, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> I.I. Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute, 105064, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**Introduction.** Hepatitis E virus (HEV) is transmitted primarily through contaminated water and food, but cases of transfusion-transmitted HEV infection (TT-HEV) have also been described. TT-HEV may pose a serious risk for immunosuppressed patients, such as recipients of hematopoietic stem cell transplants or solid organ transplants. The risk of TT-HEV is associated with HEV viremia in asymptomatic donors. In recent years, several European countries and Japan have introduced universal screening of blood donors for HEV RNA.

**Aim:** to systematize published data on the prevalence of HEV infection among donors and the levels of risk of TT-HEV in different regions of the world, as well as approaches to screening donors for HEV.

**Main findings.** An analysis of the research data obtained in limited donor cohorts, as well as real-world data obtained following the implementation of universal donor screening indicates the relevance of testing blood donors for HEV RNA. The results of studies conducted in the Russian Federation indicate the frequency of detection of HEV viremia in donors comparable to that observed in countries where universal screening of donors for HEV RNA has already been implemented. The absence of documented cases of TT-HEV in the Russian Federation may be due not to the absence of the problem as such, but to insufficient availability of hepatitis E diagnostics and/or the lack of awareness of clinicians regarding this infection.

**Keywords:** hepatitis E virus, viremia, transfusion-transmitted infection, blood donor

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**Financial disclosure:** the study had no sponsorship.

**For citation:** Potemkin I.A., Kyuregyan K.K., Mikhailov M.I. Hepatitis E in blood donors: prevalence, risks of post-transfusion infection and screening strategy. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2025; 70(1):85–96 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-1-85-96>

## Введение

Вирус гепатита Е (ВГЕ), или *Paślabepēvirus balayani*, является представителем семейства *Hepeviridae*. Геном вируса представлен одноцепочечной РНК положительной полярности. ВГЕ является основной причиной острого вирусного гепатита в мире. В настоящее время известно 8 генотипов (ГТ) ВГЕ. ГТ 1–4 являются наиболее актуальными. ГТ 1 и 2 вызывают строго антропонозную инфекцию, в основном передаются через загрязненную воду, вызывая вспышки острого гепатита преимущественно в странах тропического пояса. Инфекция, вызываемая ГТ 3 и 4, является зоонозом и распространена повсеместно. ГТ 3 и 4 были идентифицированы у широкого спектра хозяев, вклю-

чая человека, свиней, кабанов, оленей и др., при этом данные ГТ могут вызывать хроническую инфекцию у иммунокомпрометированных больных. Учитывая зоонозный характер ВГЕ-инфекции, вызываемой ГТ 3 и 4, потребление сырого или недостаточно термически обработанного мяса животных признается основной, но не единственной причиной возникновения спорадических случаев в развитых странах. Наряду с передачей вируса через воду и пищу описаны случаи посттрансфузионной ВГЕ-инфекции (ПТ-ВГЕ) [1]. ПТ-ВГЕ может представлять серьезную проблему для иммунокомпрометированных больных, таких как реципиенты гемопоэтических стволовых клеток

или трансплантатов солидных органов. Такие больные подвержены риску развития хронической ВГЕ-инфекции, приводящей к поражению и циррозу печени [2].

Риск ПТ-ВГЕ связан с виремией ВГЕ у доноров, протекающей без симптомов заболевания. Бессимптомный инкубационный период при ВГЕ-инфекции может достигать 88 дней [3], при этом симптомы заболевания могут не появляться совсем, а соотношение симптоматических и бессимптомных случаев, по данным наблюдений в эндемичных странах, варьирует от 1:2 до 1:13 [4]. Риск ПТ-ВГЕ оценивают на основе распространенности РНК ВГЕ среди доноров крови, выявляемой методами молекулярной диагностики.

Несмотря на то что основной орган-мишень при ВГЕ-инфекции — это печень, вирус способен реплицироваться в различных тканях, что приводит к внепеченочным проявлениям, таким как неврологические симптомы, миозит, почечные и гематологические осложнения [5].

В настоящее время обследование доноров, лабораторные скрининговые тесты и процедуры инактивации патогенов считаются важнейшими инструментами снижения риска инфекций, передающихся при переливании крови. Тестирование донорской крови и карантинизация могут свести к минимуму возможность посттрансфузионной передачи инфекционных агентов. Предпосылками к изучению ВГЕ среди доноров крови и оценке возможности внедрения скрининга, наряду с описанными случаями ПТ-ВГЕ, стали данные о широкой распространенности антител к ВГЕ (анти-ВГЕ) в общей популяции. В 2013 г. среди населения Нидерландов и Германии были зарегистрированы уровни анти-ВГЕ IgG от 18 до 30 %, а в некоторых регионах Франции — еще более высокие показатели, превышающие 50 % [6]. Основываясь на данных о распространенности серологических маркеров ВГЕ-инфекции и предполагаемом риске ПТ-ВГЕ, в ряде европейских стран и Японии в последние годы введен универсальный скрининг доноров крови на РНК ВГЕ посредством тестирования мини-пулов (МП) или индивидуальных донаций (ИД) [7, 8].

**Цель** настоящего обзора — анализ распространенности ВГЕ-инфекции среди доноров и рисках ПТ-ВГЕ, а также подходов к скринингу доноров на ВГЕ.

## Распространенность ВГЕ-инфекции среди доноров

Накоплено значительное количество данных о выявлении РНК ВГЕ и/или анти-ВГЕ иммуноглобулинов (Ig) класса М (IgM), свидетельствующих о текущей или недавно перенесенной инфекции, полученных в исследованиях, проводившихся в ограниченных группах доноров крови. Показатели распространенности РНК ВГЕ и анти-ВГЕ IgM среди доноров крови значительно варьируют в разных регионах мира, а также между

странами в пределах одного региона (табл. 1). В РФ, по результатам исследований в 2 регионах страны (Москва и Белгородская область), частота выявления РНК ВГЕ среди безвозмездных повторных доноров крови составила 0,024 % (1 случай на 4081 донацию), при этом частота выявления виремии ВГЕ не различалась достоверно между двумя регионами [9]. Частота выявления анти-ВГЕ IgM у доноров из этих же регионов составила 3,4 % [10]. Для сравнения, частота выявления маркеров гепатита В, гепатита С и ВИЧ-инфекции среди российских повторных доноров была 0,14 %, 0,29 % и 0,07 % соответственно [11].

В Европе, для которой так же, как и для РФ, характерна циркуляция ГТ 3 ВГЕ, есть страны с высокой частотой обнаружения РНК ВГЕ и анти-ВГЕ IgM среди доноров крови — Франция (0,1 % и 1,16 % соответственно), Германия (0,19 % и 2,86 % соответственно). Однако в таких странах, как Эстония и Италия, РНК ВГЕ не была выявлена среди доноров крови при частоте выявления анти-ВГЕ IgM, равной 2,2 % и 0,5 % соответственно. В большей части исследований установлена средняя частота распространенности РНК ВГЕ среди европейских доноров от 0,006 % в Шотландии до 0,06 % в Польше. Наиболее масштабное исследование было проведено в Англии, Шотландии и Уэльсе, где были протестированы свыше 3500000 донорских образцов плазмы в пулах по 24 образца. Частота выявления РНК ВГЕ, в зависимости от региона, составила от 0,01 до 0,04 %.

Стратегии тестирования донорской крови на РНК ВГЕ имеют критическое значение с точки зрения выявляемости данного маркера. Наиболее показательным в этом плане является исследование, проведенное в Германии. При тестировании в пулах по 96 образцов (чувствительность теста при такой стратегии составила 200 МЕ/мл) частота выявления РНК ВГЕ составила 0,079 % (риск виремии — 1:1268 донаций), а при тестировании ИД (чувствительность 18,6 МЕ/мл) — 0,17 % (риск виремии — 1:597 донаций), что указывает на зависимость показателей частоты выявления РНК ВГЕ от величины пула и, следовательно, от чувствительности теста.

В США и Канаде показатели выявления анти-ВГЕ и РНК ВГЕ среди доноров крови значительно ниже по сравнению со многими европейскими странами. В Канаде не были выявлены доноры с виремией ВГЕ при тестировании в пулах по 48 и 100 образцов. В США, по данным нескольких исследований, частота выявления анти-ВГЕ IgM среди доноров составила в среднем 0,4 %, а частота обнаружения РНК ВГЕ — от 0 до 0,002 %, при этом стратегия тестирования (ИД или МП-96) не оказала влияния на показатели частоты выявления виремии ВГЕ. В Австралии также виремия ВГЕ у доноров, по данным тестирования ИД и МП-6, встречалась реже (0,001–0,006 %), чем в европейских странах. Более низкая частота выявления

**Таблица 1.** Частота выявления РНК ВГЕ и анти-ВГЕ IgM среди доноров крови по данным исследований в ограниченных выборках  
**Table 1.** Rates of HEV RNA and anti-HEV IgM among blood donors according to studies in limited samples

Страна, Country	Анти-ВГЕ IgM Anti-HEV IgM		РНК ВГЕ HEV RNA			
	Частота выявления, % Seroprevalence %	Источники References	Частота выявления, % (риск реактивных донаций) Prevalence, % (Positivity rate)	Чувствительность теста Limit of detection	Стратегия тестирования Testing strategy	Источники References
РФ RF	3,4	[10]	0,024 (1:4081)	18,6 МЕ/мл 18.6 IU/mL	МП-6 MP-6	[9]
Англия England	0,4	[12]	0,035 (1:2848)	22 МЕ/мл 22 IU/mL	МП-24 MP-24	[13]
Ирландия, Ireland	0,2	[12]	0,020 (1:4997)	7,9 МЕ/мл 7.9 IU/mL	ИД ID	[14]
Шотландия Scoiland	0–6,1	[12]	0,040 (1:2481)	18,6 МЕ/мл 18.6 IU/mL	МП-24 MP-24	[15, 16]
Польша Poland	0,3	[17]	0,050 (1:2109)	н.д. n. d.	н.д. n. d.	[17]
Хорватия Croatia	4,4	[18]	0,046 (1:2158)	4,73×10 <sup>3</sup> МЕ/мл 4.73×10 <sup>3</sup> IU/mL	ИД ID	[19]
Дания Denmark	н.д. n. d.	-	0,004 (1:2331)	7,9 МЕ/мл 7.9 IU/mL	ИД ID	[20]
Бельгия Belgium	н.д. n. d.	-	0,020 (1:5448)	н.д. n. d.	МП-6 MP-6	[21]
Испания Spain	н.д. n. d.	-	0,030–0,035 (1:2828–3333)	7,9 МЕ/мл 7.9 IU/mL	ИД, МП-8 ID, MP-8	[22, 23]
Австрия Austria	н.д. n. d.	-	0,011 (1:8417)	11,6 МЕ/мл 11.6 IU/mL	МП-96 MP-96	[24]
Эстония Estonia	2,2%	[18]	0	62,5 МЕ/мл 62.5 IU/mL	ИД ID	[25]
Германия Germany	н.д. n. d.	-	0,079–0,190 (1:524–1268)	7,9–200 МЕ/мл 7.9–200 IU/mL	ИД МП-96 ID MP-96	[26–28]
Италия Italy	0,4–0,5	[29– 31]	0–0,010 0- (1:9726)	7,9–300 МЕ/мл 7.9–300 IU/mL	МП-10 МП-2 ИД MP-10 MP-2 ID	[29–31]
Канада Canada	н.д. n. d.	-	0	н.д. n. d.	МП-48 МП-100 MP-48 MP-100	[32]
США USA	0,4	[35]	0,002% (0– (1:9500))	7,9 МЕ/мл 7.9 IU/mL	МП-96 ИД MP-96 ID	[33–35]
Австралия Australia	н.д. n. d.	-	0,001%–0,006% (1:74131) – (1:14799)	н.д. n. d.	МП-6, ИД MP-6, ID	[36, 37]
Камбоджа Cambodia	1	[38]	0,300 (1:301)	н.д. n. d.	ИД ID	[38]
Китай China	0,9–1,1	[39, 41]	0–0,020 (1:1494)– (1:5000)	ПЦР РВ In-house RT-PCR	ИД ID	[39–41]
Япония Japan	0,3	[12]	0,005–0,043 (1:15075)– (1:2312)	н.д. n. d.	МП-50 МП-20 ИД MP-50 MP-20 ID	[42, 43]
Вьетнам Vietnam	0,5	[44]	0	около 840 МЕ/мл about 840 IU/mL	ИД ID	[44]
Таиланд Thailand	0,1	[12]	0,090 (1:1158)	ПЦР РВ In-house RT-PCR	МП-6 MP-6	[45]
Индия India	0,2–2,7	[46, 47]	0,080–0,530 (1:1223)– (1:1864)	7,9 МЕ/мл 7.9 IU/mL	МП-10 MP-10	[46, 47]
Саудовская Аравия Saudi Arabia	н.д. n. d.	-	0	23,58 МЕ/мл 23.58 IU/mL	ИД ID	[48]

Страна, Country	Анти-ВГЕ IgM Anti-HEV IgM		РНК ВГЕ HEV RNA			
	Частота выявления, % Seroprevalence %	Источники References	Частота выявления, % (риск реактивных донаций) Prevalence, % (Positivity rate)	Чувствительность теста Limit of detection	Стратегия тестирования Testing strategy	Источники References
<b>Иран</b> Iran	1,1	[49]	14%* (1:4)*	от $2 \times 10^8$ до $2 \times 10^1$ копий плазмидной ДНК/объем смеси at $2 \times 10^8$ to $2 \times 10^1$ copies of plasmid DNA/reaction	ИД* ID*	[49]
<b>Катар</b> Qatar	0,6	[50]	10,500* (1:10)*	н.д. n. d.	ИД* ID*	[50]
<b>Бразилия</b> Brazil	3,5%	[12]	0	н.д. n. d.	н.д. n. d.	-
<b>Гана</b> Ghana	5,9	[51]	0	0	ИД ID	[51]
<b>ЮАР</b> South Africa	н.д. n. d.	-	0,010 (1:10000)	н.д. n. d.	ИД ID	[52]
<b>Южные Карибы</b> Southern Caribbean	0,5	[53]	0	н.д. n. d.	ИД ID	[53]
<b>Новая Зеландия</b> New Zealand	н.д. n. d.	-	0	н.д. n. d.	ИД ID	[54]

Примечания: МЕ — международные единицы РНК ВГЕ; ИД — тестирование индивидуальных донорских образцов; МП — тестирование в мини-пулах; н.д. — нет данных, \* — тестирование из числа позитивных по анти-ВГЕ IgG и/или анти-ВГЕ IgM; ПЦР РВ — полимеразная цепная реакция в режиме реального времени.

Notes: IU/mL — HEV RNA international units (IU) per mL; ID — individual donations; MP — minipool; n. d. — no data, \*testing donations positive for anti-HEV IgG and/or anti-HEV IgM, RT-PCR — Real-time polymerase chain reaction.

ВГЕ-инфекции у доноров в этих странах по сравнению с европейскими данными соотносятся с более низкой выявляемостью серопревалентности в общей популяции в Северной Америке и Австралии [35].

В странах Азии, многие из которых относятся к эндемичным в отношении гепатита Е регионам, показатели частоты выявления РНК ВГЕ среди доноров незначительно выше наблюдаемых в Европе: 0,09% в Таиланде, 0,3% в Камбодже, до 0,53% в Индии, несмотря на тестирование ИД или МП-10 с применением чувствительных тестов. В ряде исследований во Вьетнаме и Китае, даже при тестировании ИД, виремия ВГЕ у доноров выявлена не была, вероятно, вследствие небольшой величины обследованных когорт. Наоборот, высокие показатели частоты выявления РНК ВГЕ среди доноров в Катаре и Иране (табл. 1) были обусловлены стратегией исследования — на РНК ВГЕ тестировались только доноры, реактивные по анти-ВГЕ.

Виремия ВГЕ не обязательно сопровождается наличием антител, и наоборот, реактивность по анти-ВГЕ IgM не обязательно свидетельствует о наличии виремии. Как и при любой инфекции, при гепатите Е имеет место период «серологического окна», который составляет около недели. А вот длительность сохране-

ния анти-ВГЕ IgM составляет 3–4 мес. (максимум — до 1 года) при продолжительности виремии не более 3 мес. при отсутствии хронизации инфекции [55]. Не во всех исследованиях, представленных в таблице 1, у доноров одновременно с РНК ВГЕ определяли анти-ВГЕ, однако результаты исследований, в которых тестирование проводили как серологическими, так и молекулярными методами, свидетельствуют, что около 65% доноров с виремией ВГЕ не имели анти-ВГЕ IgG или IgM.

### Частота выявления РНК ВГЕ среди доноров крови — результаты внедрения универсального скрининга

В настоящее время рутинное тестирование доноров крови на РНК ВГЕ внедрено в службу крови 8 европейских стран, а также Японии (табл. 2). Впервые скрининг доноров на РНК ВГЕ был внедрен службой крови Франции (с 27.11.2012) [56]. В 2012–2013 гг. тестирование донорской плазмы, предназначенной для соль-вент-детергентной вирусной инактивации, проводили в МП-96. За этот период частота обнаружения РНК ВГЕ составила 0,04% (24/53234) или 1:2218 донаций



[57]. Почти все образцы с вирусемией были негативными по анти-ВГЕ IgG и IgM. Значения вирусной нагрузки ВГЕ варьировали от 468 до  $5,1 \times 10^6$  МЕ/мл, при этом был идентифицирован ГТ 3 ВГЕ. С 2014 г. около 30 % заготавливаемой плазмы подвергается скринингу донорской крови на наличие РНК ВГЕ.

Протестированная плазма предназначена в первую очередь для иммунокомпрометированных больных, реципиентов трансплантатов органов и больных хроническими заболеваниями печени. Скрининг проводится по стратегии МП-6, частота обнаружения РНК ВГЕ за трехлетний период (2015–2017 гг.) составила 0,1 % при средней вирусной нагрузке ВГЕ в реактивных донациях, равной 717 МЕ/мл. Охват скринингом до середины 2021 г. составил 510 118 донаций, при этом частота обнаружения РНК ВГЕ по-прежнему составила 0,1 %, что соответствует риску ВГЕ-реактивной донации, равному 1:1001 [58].

В Нидерландах скрининг донаций, используемых для производства сольвент-детергентной плазмы, введен с января 2013 г. по стратегии МП-96 и/или МП-192 [58]. За несколько лет проверено 101 793 донации, 79 из них оказались позитивными по РНК ВГЕ, а риск инфицированности донаций составил 1:1289. Секвенирование РНК ВГЕ показало, что штаммы ГТ 3 ВГЕ, выявленные у инфицированных голландских доноров, являются близкородственными вариантам вируса, циркулирующим среди поголовья свиней. С 2017 г. в Нидерландах введен универсальный скрининг доноров на РНК ВГЕ. За год проверено 337 816 образцов по стратегии МП-24, частота выявления РНК ВГЕ составила 0,046 %, что соответствует риску инфекции у доноров 1:2179 донаций [12].

С 01.01.2016 ирландская служба переливания крови ввела универсальное индивидуальное тестирование доноров на РНК ВГЕ. Этому решению способствовали несколько факторов, одним из которых была высокая распространенность серологических маркеров ВГЕ и наличие РНК ВГЕ среди ирландских доноров крови (1:5000 донаций) [14]. За 3 года выявлено 0,02 % донаций с РНК ВГЕ из 279 938 протестированных (риск реактивных донаций — 1:4745).

В Англии первоначально тестирование на РНК ВГЕ в службе крови проводили для компонентов, предназначенных для новорожденных и детей в возрасте до 12 мес. К маю 2016 г. при выборочном скрининге с использованием стратегии МП-24 количество положительных по РНК ВГЕ составило 83 из 113 306 (1:1365). На основании этих данных Консультативный комитет по безопасности крови, тканей и органов пришел к выводу об экономической целесообразности тестирования на РНК ВГЕ донорской крови для других групп реципиентов, что способствовало переходу к всеобщему скринингу донорской крови на РНК ВГЕ с апреля 2017 г. Реальная картина по распространен-

ности ВГЕ-инфекции у доноров, установленная после внедрения рутинного скрининга в службу крови, может значительно отличаться от данных, полученных в научных исследованиях на ограниченных выборках. При использовании одной и той же стратегии тестирования (МП-24) показатель частоты выявления РНК ВГЕ среди доноров в Англии снизился с 1:1365–1:2848 донаций (данные выборочных исследований) до 1:4781 донации по результатам универсального скрининга [59].

В Германии с 2015 по 2017 г. скрининг донорской крови на РНК ВГЕ проводили в отдельных учреждениях службы крови. За это время было проанализировано более 250 000 донаций с помощью стратегии МП-24/МП-96. Было выявлено 205 донаций с вирусемией ВГЕ, что соответствовало значению риску наличия инфекции, равному 1:1241 донация. Отмечено, что «для достижения значительного снижения передачи ВГЕ потребуется тест с чувствительностью примерно 100 МЕ/мл» [60]. Институт Пауля Эрлиха рекомендовал введение скрининга на РНК ВГЕ в качестве обязательного требования для концентратов эритроцитов и тромбоцитов с 01.01.2020, а для свежезамороженной плазмы — с 01.01.2021 [61].

В Каталонии (Испания) универсальный скрининг доноров на РНК ВГЕ в МП-16 внедрен с ноября 2017 г. по результатам анализа частоты случаев ПТ-ВГЕ в Испании. С 2017 по 2020 г. скринингу подвергли 653 800 донорских образцов крови, выявлена РНК ВГЕ в 151 донации, что соответствует распространенности 1 случай на 4341 донацию [62].

В 2020 г. в Японии был введен универсальный скрининг всех доноров на РНК ВГЕ с помощью стратегии индивидуального тестирования. За это время проверено 5 075 100 донаций. РНК ВГЕ выявили в 2804, риск наличия инфекции у доноров составил 1:1810, при этом у доноров были выявлены случаи как ГТ 3, так и ГТ 4. После введения скрининга доноров случаи ПТ-ВГЕ в Японии зарегистрированы не были [5].

## Обсуждение

ВГЕ-инфекция стала новой угрозой безопасности крови в начале 2000-х годов, после того как в 2002 г. в Японии был описан первый случай передачи вируса при переливании крови [63]. С тех пор в мире были зарегистрированы случаи ПТ-ВГЕ, связанные с переливанием всех типов компонентов крови, включая плазму после сольвент-детергентной вирусной инактивации и компоненты, инактивированные амотосаленом [64–66]. Риск ПТ-ВГЕ во многом связан с инфекционной дозой (количеством вируса в продукте крови инфицированного донора), которая зависит от объема переливаемой плазмы. Минимальная инфекционная доза, вызывающая ПТ-ВГЕ, была зарегистрирована при переливании концентрата тромбоцитов, содержа-

**Таблица 2.** Страны, которые ввели скрининг РНК ВГЕ среди доноров крови**Table 2.** Countries with introduced universal donor screening for HEV RNA

Страна Country	Год начала скрининга Year of the start screening	Стратегия скрининга Screening strategy	Частота выявления, % (риск реактивных донаций) Prevalence, % (Positivity rate)	Источник Reference
<b>Франция</b> France	<b>27.11.2012</b>	<b>МП-96; В</b> MP-96; S	0,04 (1:2218)	[56]
		<b>МП-6; В+У</b> MP-6; S+U	0,1 (1:995)	[57]
			0,1 (1:1001)	[12]
<b>Голландия</b> Holland	<b>Январь 2013</b> January 2023	<b>МП-96; В</b> <b>МП-192; В</b> MP-96; S MP-192; S	0,076 (1:1322)	[58]
<b>Ирландия</b> Ireland	<b>01.2016</b>	<b>ИД; У</b> ID; U	0,021 (1:4745)	[14]
<b>Испания (Каталония)</b> Spain (Catalonia)	<b>1.11.2017–30.04.2020</b>	<b>МП-16; У-В, ИД</b> MP-16; U-S, ID	0,023 (1:4341)	[62]
<b>Люксембург</b> Luxembourg	<b>2017</b>	<b>МП-96; В</b> MP-96; S	0	[12]
<b>Германия</b> Germany	<b>2015</b>	<b>МП-24/-96; У</b> MP-24/-96; U	0,08 (1:1241)	[12]
<b>Австрия</b> Austria	<b>2016</b>	<b>МП-96; В</b> MP-96; S	0,02 (1:5369)	[12]
<b>Англия</b> England	<b>2016</b>	<b>МП-24; В</b> MP-24; S	0,03 (1:3831)	[59]
	<b>2017</b>	<b>МП-24; У</b> MP-24; U		
<b>Япония</b> Japan	<b>2020</b>	<b>ИД; У</b> ID; U	0,055 1:1810	[63]

Примечания: В — выборочный скрининг; У — универсальный скрининг; ИД- тестирование индивидуальных донорских образцов; МП — тестирование в минипулах.

Notes: S — selective; U — universal; ID- individual donations; MP — minipool.

щего 3,85 lg ME РНК ВГЕ в перелитом объеме, хотя развитие инфекции более вероятно, когда доза вируса превышает 4 lg ME [65, 67].

Помимо концентрации вирусной РНК в донорском образце, важными аспектами выявления виремии у доноров и, следовательно, профилактики случаев ПТ-ВГЕ являются предел детекции применяемого теста и стратегия тестирования. В настоящее время в мире для скрининга доноров на РНК ВГЕ наиболее широко применяются два теста. Первый — это тест «Cobas® HEV», выполняемый на платформе «Cobas® 8800» и имеющий 50 % предел обнаружения (ПО), равный 3,9 ME/мл и 95 % ПО, равный 18,6 ME/мл [12]. Второй тест — «Procleix HEV», выполняемый в системе «Panther», имеет 50 % ПО, равный 2,02 ME/мл и 95 % ПО, равный 7,89 ME/мл [12].

Как результаты ограниченных научных исследований, так и данные, полученные в реальной практике при переходе на универсальный скрининг доноров, свидетельствуют, что чем меньше размер пула, тем выше чувствительность тестирования. При индивидуальном тестировании в одной из вышеуказанных тест-систем доля выявляемых донаций с виремией ВГЕ

стремится к 100 % [68]. Очевидно, что при увеличении количества образцов в пуле растет и процент донаций с виремией ВГЕ, остающихся потенциально невыявленными. Согласно результатам математического моделирования, все потенциально инфекционные компоненты с общим содержанием РНК ВГЕ >3,85 lg ME будут выявлены при использовании стратегии ИД с 95 % ПО, равным 17 ME/мл. При этом 13 % таких донаций не будет выявлено при стратегии МП-6, 20 % — при стратегии МП-12 и 30 % — при стратегии МП-24 [12]. Таким образом, наиболее безопасными в отношении ВГЕ являются компоненты крови после прохождения индивидуального тестирования на РНК ВГЕ. Именно компоненты крови после таких донаций следует переливать лицам с иммуносупрессией, учитывая высокий риск развития клинически выраженного гепатита Е и/или хронизации инфекции у таких больных.

Серологический скрининг доноров на наличие анти-ВГЕ IgM представляется неэффективным для профилактики ПТ-ВГЕ, поскольку многие доноры с виремией ВГЕ находятся в периоде «серологического окна» и не имеют антител к ВГЕ.

Будучи безоболочечным вирусом, в крови ВГЕ находится окруженным квазиоболочкой из клеточной мембраны, которую вирус приобретает, выходя из инфицированной клетки [67]. Однако в крови у доноров также описаны безоболочечные вирионы ВГЕ, появление которых зависит от определенных физиопатологических состояний. Такие вирионы представляют повышенный риск для безопасности крови, поскольку они более заразны, чем окруженные квазиоболочкой вирусные частицы. Кроме того, на безоболочечные вирионы ВГЕ могут в меньшей степени влиять методы инактивации/редукции патогенов, что может объяснить, по крайней мере частично, неэффективность применяемых в настоящее время методов вирусной инактивации для предотвращения ПТ-ВГЕ [26].

Таким образом, актуально тестирование доноров крови на РНК ВГЕ. Результаты исследований, проводившихся в РФ, свидетельствуют о частоте выявления вириемии ВГЕ у доноров, сопоставимой с наблюдаемой

в странах, где уже внедрен универсальный скрининг доноров на РНК ВГЕ. Отсутствие в РФ документированных случаев ПТ-ВГЕ может быть связано не с отсутствием проблемы как таковой, а с недостаточной доступностью диагностики гепатита Е и/или отсутствием настороженности врачей в отношении этой инфекции. Таким образом, рассмотрение вопроса о внедрении скрининга на РНК ВГЕ в службу крови представляется целесообразным.

Альтернативой внедрению скрининга в масштабах страны могло бы являться введение тестирования доноров в рамках пилотного проекта в регионах с наиболее высокой распространенностью маркеров гепатита Е среди населения, например в Белгородской области, где частота выявления анти-ВГЕ IgG среди условно здорового населения в 4 раза превышает среднероссийский показатель [69]. Это позволит оценить эффективность данного мероприятия и целесообразность его дальнейшего масштабирования на всю страну.

## Литература

1. Bi H., Yang R., Wu C., Xia J. Hepatitis E virus and blood transfusion safety. *Epidemiol Infect.* 2020; 148: e158. DOI: 10.1017/S0950268820001429.
2. Cruz, S., Campos C., Timóteo M., et al. Hepatitis E Virus in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: A Systematic Review. *J. Clin. Virol. Off. Publ. Pan Am. Soc. Clin Virol.* 2019; 119: 31–6. DOI: 10.1016/j.jcv.2019.08.002.
3. Thakur V., Ratho R.K., Kumar S., et al. Viral Hepatitis E and Chronicity: A Growing Public Health Concern. *Front Microbiol.* 2020; 11: 577339. DOI: 10.3389/fmicb.2020.577339.
4. Ma Z., de Man R.A., Kamar N., Pan Q. Chronic Hepatitis E: Advancing Research and Patient Care. *J Hepatol.* 2022; 77: 1109–23. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.05.006.
5. Tanaka A., Matsubayashi K., Odajima T., et al. Universal Nucleic Acid Donor Screening Revealed Epidemiological Features of Hepatitis E and Prevented Transfusion-Transmitted Infection in Japan. *Transfusion.* 2024; 64: 335–47. DOI: 10.1111/trf.17696.
6. Kumar N., Sarin S.K. Hepatitis E-is it a risk to transfusion safety? *Asian J Transfus Sci.* 2013; 7(1): 1–3.
7. Bihl F., Castelli D., Marincola F., et al. Transfusion-transmitted infections. *J Transl Med.* 2007; 5: 25.
8. Hartl J., Otto B., Madden R.G., et al. Hepatitis E Seroprevalence in Europe: A Meta-Analysis. *Viruses.* 2016; 8: 211.
9. Potemkin I.A., Kyuregyan K.K., Karlsen A.A., et al. Hepatitis E Virus Infection in Voluntary Blood Donors in the Russian Federation. *Viruses.* 2024; 16(4): 526. DOI: 10.3390/v16040526.
10. Потемкин И.А., Кюрегян К.К., Исаева О.В. и др. Распространенность маркеров гепатита Е среди доноров крови в регионах Российской Федерации. *Гематология и трансфузиология.* 2013; 58(4): 2628.
11. Гапонова Т.В., Капранов Н.М., Тихомиров Д.С. и др. Характеристика основных тенденций в работе службы крови Российской Федерации в 2016–2020 годах. *Гематология и трансфузиология.* 2022; 67 (3): 388–97. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-388-397.
12. Boland F., Martinez A., Pomeroy L., O'Flaherty N. Blood Donor Screening for Hepatitis E Virus in the European Union. *Transfus. Med. Hemotherapy Off. Organ Dtsch. Ges. Transfusionsmedizin Immunhamatol.* 2019; 46: 95–103. DOI: 10.1159/000499121.

## References

1. Bi H., Yang R., Wu C., Xia J. Hepatitis E virus and blood transfusion safety. *Epidemiol Infect.* 2020; 148: e158. DOI: 10.1017/S0950268820001429.
2. Cruz, S., Campos C., Timóteo M., et al. Hepatitis E Virus in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: A Systematic Review. *J. Clin. Virol. Off. Publ. Pan Am. Soc. Clin Virol.* 2019; 119: 31–6. DOI: 10.1016/j.jcv.2019.08.002.
3. Thakur V., Ratho R.K., Kumar S., et al. Viral Hepatitis E and Chronicity: A Growing Public Health Concern. *Front Microbiol.* 2020; 11: 577339. DOI: 10.3389/fmicb.2020.577339.
4. Ma Z., de Man R.A., Kamar N., Pan Q. Chronic Hepatitis E: Advancing Research and Patient Care. *J Hepatol.* 2022; 77: 1109–23. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.05.006.
5. Tanaka A., Matsubayashi K., Odajima T., et al. Universal Nucleic Acid Donor Screening Revealed Epidemiological Features of Hepatitis E and Prevented Transfusion-Transmitted Infection in Japan. *Transfusion.* 2024; 64: 335–47. DOI: 10.1111/trf.17696.
6. Kumar N., Sarin S.K. Hepatitis E-is it a risk to transfusion safety? *Asian J Transfus Sci.* 2013; 7(1): 1–3.
7. Bihl F., Castelli D., Marincola F., et al. Transfusion-transmitted infections. *J Transl Med.* 2007; 5: 25.
8. Hartl J., Otto B., Madden R.G., et al. Hepatitis E Seroprevalence in Europe: A Meta-Analysis. *Viruses.* 2016; 8: 211.
9. Potemkin I.A., Kyuregyan K.K., Karlsen A.A., et al. Hepatitis E Virus Infection in Voluntary Blood Donors in the Russian Federation. *Viruses.* 2024; 16(4): 526. DOI: 10.3390/v16040526.
10. Potemkin I.A., Kyuregyan K. K., Isaeva O.V., et al. Prevalence of HEV markers among blood donors in reign of Russian Federation. *Gematologiya I Transfusiologiya.* 2013; 58(4): 26–8 (In Russian).
11. Gaponova T.V., Kapranov N.M., Tikhomirov D.S., et al. Characteristics and trends in the work of the Blood Service of the Russian Federation in 2016–2020. *Gematologiya I Transfusiologiya.* 2022; 67(3): 388–97 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-388-397.
12. Boland F., Martinez A., Pomeroy L., O'Flaherty N. Blood Donor Screening for Hepatitis E Virus in the European Union. *Transfus. Med. Hemotherapy Off. Organ Dtsch. Ges. Transfusionsmedizin Immunhamatol.* 2019; 46: 95–103. DOI: 10.1159/000499121.

13. Hewitt P.E., Ijaz S., Brailsford S.R., et al. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet*. 2014; 384(9956): 1766–73. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61034-5.
14. O’Riordan J., Boland F., Williams P., et al. Hepatitis E virus infection in the Irish blood donor population. *Transfusion*. 2016; 56: 2868–76. DOI: 10.1111/trf.13757.
15. Thom K., Gilhooly P., McGowan K., et al. Hepatitis E virus (HEV) in Scotland: Evidence of recent increase in viral circulation in humans. *Euro Surveill*. 2018; 23: 17–00174. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.12.17-00174.
16. Cleland A., Smith L., Crossan C., et al. Hepatitis E virus in Scottish blood donors. *Vox Sang*. 2013; 105: 283–9. DOI: 10.1111/vox.12056.
17. Grabarczyk P., Sulkowska E., Gdowska J., et al. Molecular and serological infection marker screening in blood donors indicates high endemicity of hepatitis E virus in Poland. *Transfusion*. 2018; 58: 1245–53. DOI: 10.1111/trf.14531.
18. Miletić M., Vuk T., Hećimović A., et al. Estimation of the hepatitis E assay-dependent seroprevalence among Croatian blood donors. *Transfus Clin Biol*. 2019; 26(4): 229–33. DOI: 10.1016/j.traci.2019.06.234.
19. Gorski I., Babić I., Bingulac-Popović J., et al. Prevalence of HEV RNA in Croatian blood donors. *Transfus Clin Biol*. 2023; 30(2): 244–8. DOI: 10.1016/j.traci.2023.01.005.
20. Harritshøj L.H., Holm D.K., Saekmose S.G., et al. Low transfusion transmission of hepatitis E among 25,637 single-donation, nucleic acid-tested blood donors. *Transfusion*. 2016; 56(9): 2225–32. DOI: 10.1111/trf.13700.
21. Vercouter A.S., Van Houtte F., Verhoye L., et al. Hepatitis E virus prevalence in Flemish blood donors. *J Viral Hepat*. 2019; 26: 1218–23. DOI: 10.1111/jvh.13161.
22. Rivero-Juarez A., Jarilla-Fernandez M., Frias M., et al. Hepatitis E virus in Spanish donors and the necessity for screening. *J Viral Hepat*. 2019; 26(5): 603–8. DOI: 10.1111/jvh.13064.
23. Sauleda S., Ong E., Bes M., et al. Seroprevalence of hepatitis E virus (HEV) and detection of HEV RNA with a transcription-mediated amplification assay in blood donors from Catalonia (Spain). *Transfusion*. 2015; 55: 972–9. DOI: 10.1111/trf.12929.
24. Fischer C., Hofmann M., Danzer M. et al. Seroprevalence and Incidence of hepatitis E in blood donors in Upper Austria. *PLoS ONE*. 2015; 10: e0119576. DOI: 10.1371/journal.pone.0119576.
25. Kuznetsova T., Moor D., Khanirzayeva G., Geller J. Evaluation of Prevalence of Hepatitis E Clinical Markers among Donors in Estonia. *Viruses*. 2023; 15(10): 2118. DOI: 10.3390/v15102118.
26. Cordes A.K., Goudeva L., Lutgehetmann M., et al. Risk of transfusion-transmitted hepatitis E virus infection from pool-tested platelets and plasma. *J Hepatol*. 2022; 76: 46–52. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.08.018.
27. Vollmer T., Diekmann J., Knabbe C., Dreier J. Hepatitis E virus blood donor NAT screening: As much as possible or as much as needed? *Transfusion*. 2019; 59: 612–22. DOI: 10.1111/trf.15058.
28. Westholter D., Hiller J., Denzer U., et al. HEV-positive blood donations represent a relevant infection risk for immunosuppressed recipients. *J Hepatol*. 2018; 69: 36–42. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.02.031.
29. Spada E., Simeoni M., Martina A., et al. Prevalence and risk factors for hepatitis E virus infection in blood donors: a nationwide survey in Italy, 2017 to 2019. *Euro Surveill*. 2022; 27(22): 2100516. DOI: 10.2807/1560-7917.
30. Spreafico M., Raffaele L., Guarnori I., et al. Prevalence and 9-year incidence of hepatitis E virus infection among North Italian blood donors: Estimated transfusion risk. *J Viral Hepat*. 2020; 27: 858–61. DOI: 10.1111/jvh.13296.
31. Spada E., Pupella S., Pisani G., et al. A nationwide retrospective study on prevalence of hepatitis E virus infection in Italian blood donors. *Blood Transfus*. 2018; 16: 413–21. DOI: 10.2450/2018.0033-18.
13. Hewitt P.E., Ijaz S., Brailsford S.R., et al. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet*. 2014; 384(9956): 1766–73. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61034-5.
14. O’Riordan J., Boland F., Williams P., et al. Hepatitis E virus infection in the Irish blood donor population. *Transfusion*. 2016; 56: 2868–76. DOI: 10.1111/trf.13757.
15. Thom K., Gilhooly P., McGowan K., et al. Hepatitis E virus (HEV) in Scotland: Evidence of recent increase in viral circulation in humans. *Euro Surveill*. 2018; 23: 17–00174. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.12.17-00174.
16. Cleland A., Smith L., Crossan C., et al. Hepatitis E virus in Scottish blood donors. *Vox Sang*. 2013; 105: 283–9. DOI: 10.1111/vox.12056.
17. Grabarczyk P., Sulkowska E., Gdowska J., et al. Molecular and serological infection marker screening in blood donors indicates high endemicity of hepatitis E virus in Poland. *Transfusion*. 2018; 58: 1245–53. DOI: 10.1111/trf.14531.
18. Miletić M., Vuk T., Hećimović A., et al. Estimation of the hepatitis E assay-dependent seroprevalence among Croatian blood donors. *Transfus Clin Biol*. 2019; 26(4): 229–33. DOI: 10.1016/j.traci.2019.06.234.
19. Gorski I., Babić I., Bingulac-Popović J., et al. Prevalence of HEV RNA in Croatian blood donors. *Transfus Clin Biol*. 2023; 30(2): 244–8. DOI: 10.1016/j.traci.2023.01.005.
20. Harritshøj L.H., Holm D.K., Saekmose S.G., et al. Low transfusion transmission of hepatitis E among 25,637 single-donation, nucleic acid-tested blood donors. *Transfusion*. 2016; 56(9): 2225–32. DOI: 10.1111/trf.13700.
21. Vercouter A.S., Van Houtte F., Verhoye L., et al. Hepatitis E virus prevalence in Flemish blood donors. *J Viral Hepat*. 2019; 26: 1218–23. DOI: 10.1111/jvh.13161.
22. Rivero-Juarez A., Jarilla-Fernandez M., Frias M., et al. Hepatitis E virus in Spanish donors and the necessity for screening. *J Viral Hepat*. 2019; 26(5): 603–8. DOI: 10.1111/jvh.13064.
23. Sauleda S., Ong E., Bes M., et al. Seroprevalence of hepatitis E virus (HEV) and detection of HEV RNA with a transcription-mediated amplification assay in blood donors from Catalonia (Spain). *Transfusion*. 2015; 55: 972–9. DOI: 10.1111/trf.12929.
24. Fischer C., Hofmann M., Danzer M. et al. Seroprevalence and Incidence of hepatitis E in blood donors in Upper Austria. *PLoS ONE*. 2015; 10: e0119576. DOI: 10.1371/journal.pone.0119576.
25. Kuznetsova T., Moor D., Khanirzayeva G., Geller J. Evaluation of Prevalence of Hepatitis E Clinical Markers among Donors in Estonia. *Viruses*. 2023; 15(10): 2118. DOI: 10.3390/v15102118.
26. Cordes A.K., Goudeva L., Lutgehetmann M., et al. Risk of transfusion-transmitted hepatitis E virus infection from pool-tested platelets and plasma. *J Hepatol*. 2022; 76: 46–52. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.08.018.
27. Vollmer T., Diekmann J., Knabbe C., Dreier J. Hepatitis E virus blood donor NAT screening: As much as possible or as much as needed? *Transfusion*. 2019; 59: 612–22. DOI: 10.1111/trf.15058.
28. Westholter D., Hiller J., Denzer U., et al. HEV-positive blood donations represent a relevant infection risk for immunosuppressed recipients. *J Hepatol*. 2018; 69: 36–42. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.02.031.
29. Spada E., Simeoni M., Martina A., et al. Prevalence and risk factors for hepatitis E virus infection in blood donors: a nationwide survey in Italy, 2017 to 2019. *Euro Surveill*. 2022; 27(22): 2100516. DOI: 10.2807/1560-7917.
30. Spreafico M., Raffaele L., Guarnori I., et al. Prevalence and 9-year incidence of hepatitis E virus infection among North Italian blood donors: Estimated transfusion risk. *J Viral Hepat*. 2020; 27: 858–61. DOI: 10.1111/jvh.13296.
31. Spada E., Pupella S., Pisani G., et al. A nationwide retrospective study on prevalence of hepatitis E virus infection in Italian blood donors. *Blood Transfus*. 2018; 16: 413–21. DOI: 10.2450/2018.0033-18.



32. Fearon M.A., O'Brien S.F., Delage G., et al. Hepatitis E in Canadian blood donors. *Transfusion*. 2017; 57: 1420–25. DOI: 10.1111/trf.14089.
33. Roth N.J., Schafer W., Alexander R., et al. Low hepatitis E virus RNA prevalence in a large-scale survey of United States source plasma donors. *Transfusion*. 2017; 57: 2958–64. DOI: 10.1111/trf.14285.
34. Stramer S.L., Moritz E.D., Foster G.A., et al. Hepatitis E virus: Seroprevalence and frequency of viral RNA detection among US blood donors. *Transfusion*. 2016; 56: 481–8. DOI: 10.1111/trf.13355.
35. Xu C., Wang R.Y., Schechterly C.A., et al. An assessment of hepatitis E virus (HEV) in US blood donors and recipients: No detectable HEV RNA in 1939 donors tested and no evidence for HEV transmission to 362 prospectively followed recipients. *Transfusion*. 2013; 53: 2505–11. DOI: 10.1111/trf.12326.
36. Hoad V.C., Seed C.R., Fryk J.J., et al. Hepatitis E virus RNA in Australian blood donors: Prevalence and risk assessment. *Vox Sang.* 2017; 112: 614–21. DOI: 10.1111/vox.12559.
37. Shrestha A.C., Flower R.L., Seed C.R., et al. Hepatitis E virus RNA in Australian blood donations. *Transfusion*. 2016; 56: 3086–93. DOI: 10.1111/trf.13799.
38. Nouhin J., Prak S., Madec Y., et al. Hepatitis E virus antibody prevalence, RNA frequency, and genotype among blood donors in Cambodia (Southeast Asia). *Transfusion*. 2016; 56: 2597–601. DOI: 10.1111/trf.13731.
39. Guo Q.S., Yan Q., Xiong J.H., et al. Prevalence of hepatitis E virus in Chinese blood donors. *J Clin Microbiol.* 2010; 48: 317–8. DOI: 10.1128/JCM.01466-09.
40. Tsoi W.C., Zhu X., To A.P., Holmberg J. Hepatitis E virus infection in Hong Kong blood donors. *Vox Sang.* 2020; 115: 11–7. DOI: 10.1111/vox.12846.
41. Fu P., Lin B., Wu B., et al. Hepatitis E virus prevalence among blood donors in Dali, China. *Virol. J.* 2021; 18: 141. DOI: 10.1186/s12985-021-01607-y.
42. Minagi T., Okamoto H., Ikegawa M., et al. Hepatitis E virus in donor plasma collected in Japan. *Vox Sang.* 2016; 111(3): 242–6. DOI: 10.1111/vox.12425.
43. Sakata H., Matsubayashi K., Iida J., et al. Trends in hepatitis E virus infection: Analyses of the long-term screening of blood donors in Hokkaido, Japan, 2005–2019. *Transfusion*. 2021; 61(12): 3390–401. DOI: 10.1111/trf.16700.
44. Cao L.C., Martin V., Linh L.T.K., et al. High Hepatitis E Virus (HEV) Seroprevalence and No Evidence of HEV Viraemia in Vietnamese Blood Donors. *Viruses*. 2023; 15(10): 2075. DOI: 10.3390/v15102075.
45. Intharasongkroh D., Thongmee T., Sa-Nguanmoo P., et al. Hepatitis E virus infection in Thai blood donors. *Transfusion*. 2019; 59: 1035–43. DOI: 10.1111/trf.15041.
46. Mishra K.K., Patel K., Trivedi A., et al. Risk of hepatitis-E virus infections among blood donors in a regional blood transfusion centre in western India. *Transfus Med.* 2021; 31: 193–9. DOI: 10.1111/tme.12760.
47. Tripathy A.S., Puranik S., Sharma M.m et al. Hepatitis E virus seroprevalence among blood donors in Pune, India. *J Med Virol.* 2019; 91(5): 813–9. DOI: 10.1002/jmv.25370.
48. Al Dossary R.A., Alnafie A.N., Aljaroodi S.A., et al. Prevalence of Hepatitis E Virus Infection Among Blood Donors in the Eastern Province of Saudi Arabia. *J Multidiscip Healthc.* 2021; 14: 2381–90. DOI: 10.2147/JMDH.S328029.
49. Parsa R., Adibzadeh S., Behzad Behbahani A., et al. Detection of Hepatitis E Virus Genotype 1 Among Blood Donors From Southwest of Iran. *Hepat Mon.* 2016; 16(6): e34202. DOI: 10.5812/hepatmon.34202.
50. Nasrallah G.K., Al Absi E.S., Ghandour R., et al. Seroprevalence of hepatitis E virus among blood donors in Qatar (2013–2016). *Transfusion*. 2017; 57(7): 1801–7. DOI: 10.1111/trf.14116.
51. Maponga T.G., Lopes T., Cable R., et al. Prevalence and risks of hepatitis E virus infection in blood donors from the Western Cape, South Africa. *Vox Sang.* 2020; 115: 695–702. DOI: 10.1111/vox.12966.
32. Fearon M.A., O'Brien S.F., Delage G., et al. Hepatitis E in Canadian blood donors. *Transfusion*. 2017; 57: 1420–25. DOI: 10.1111/trf.14089.
33. Roth N.J., Schafer W., Alexander R., et al. Low hepatitis E virus RNA prevalence in a large-scale survey of United States source plasma donors. *Transfusion*. 2017; 57: 2958–64. DOI: 10.1111/trf.14285.
34. Stramer S.L., Moritz E.D., Foster G.A., et al. Hepatitis E virus: Seroprevalence and frequency of viral RNA detection among US blood donors. *Transfusion*. 2016; 56: 481–8. DOI: 10.1111/trf.13355.
35. Xu C., Wang R.Y., Schechterly C.A., et al. An assessment of hepatitis E virus (HEV) in US blood donors and recipients: No detectable HEV RNA in 1939 donors tested and no evidence for HEV transmission to 362 prospectively followed recipients. *Transfusion*. 2013; 53: 2505–11. DOI: 10.1111/trf.12326.
36. Hoad V.C., Seed C.R., Fryk J.J., et al. Hepatitis E virus RNA in Australian blood donors: Prevalence and risk assessment. *Vox Sang.* 2017; 112: 614–21. DOI: 10.1111/vox.12559.
37. Shrestha A.C., Flower R.L., Seed C.R., et al. Hepatitis E virus RNA in Australian blood donations. *Transfusion*. 2016; 56: 3086–93. DOI: 10.1111/trf.13799.
38. Nouhin J., Prak S., Madec Y., et al. Hepatitis E virus antibody prevalence, RNA frequency, and genotype among blood donors in Cambodia (Southeast Asia). *Transfusion*. 2016; 56: 2597–601. DOI: 10.1111/trf.13731.
39. Guo Q.S., Yan Q., Xiong J.H., et al. Prevalence of hepatitis E virus in Chinese blood donors. *J Clin Microbiol.* 2010; 48: 317–8. DOI: 10.1128/JCM.01466-09.
40. Tsoi W.C., Zhu X., To A.P., Holmberg J. Hepatitis E virus infection in Hong Kong blood donors. *Vox Sang.* 2020; 115: 11–7. DOI: 10.1111/vox.12846.
41. Fu P., Lin B., Wu B., et al. Hepatitis E virus prevalence among blood donors in Dali, China. *Virol. J.* 2021; 18: 141. DOI: 10.1186/s12985-021-01607-y.
42. Minagi T., Okamoto H., Ikegawa M., et al. Hepatitis E virus in donor plasma collected in Japan. *Vox Sang.* 2016; 111(3): 242–6. DOI: 10.1111/vox.12425.
43. Sakata H., Matsubayashi K., Iida J., et al. Trends in hepatitis E virus infection: Analyses of the long-term screening of blood donors in Hokkaido, Japan, 2005–2019. *Transfusion*. 2021; 61(12): 3390–401. DOI: 10.1111/trf.16700.
44. Cao L.C., Martin V., Linh L.T.K., et al. High Hepatitis E Virus (HEV) Seroprevalence and No Evidence of HEV Viraemia in Vietnamese Blood Donors. *Viruses*. 2023; 15(10): 2075. DOI: 10.3390/v15102075.
45. Intharasongkroh D., Thongmee T., Sa-Nguanmoo P., et al. Hepatitis E virus infection in Thai blood donors. *Transfusion*. 2019; 59: 1035–43. DOI: 10.1111/trf.15041.
46. Mishra K.K., Patel K., Trivedi A., et al. Risk of hepatitis-E virus infections among blood donors in a regional blood transfusion centre in western India. *Transfus Med.* 2021; 31: 193–9. DOI: 10.1111/tme.12760.
47. Tripathy A.S., Puranik S., Sharma M.m et al. Hepatitis E virus seroprevalence among blood donors in Pune, India. *J Med Virol.* 2019; 91(5): 813–9. DOI: 10.1002/jmv.25370.
48. Al Dossary R.A., Alnafie A.N., Aljaroodi S.A., et al. Prevalence of Hepatitis E Virus Infection Among Blood Donors in the Eastern Province of Saudi Arabia. *J Multidiscip Healthc.* 2021; 14: 2381–90. DOI: 10.2147/JMDH.S328029.
49. Parsa R., Adibzadeh S., Behzad Behbahani A., et al. Detection of Hepatitis E Virus Genotype 1 Among Blood Donors From Southwest of Iran. *Hepat Mon.* 2016; 16(6): e34202. DOI: 10.5812/hepatmon.34202.
50. Nasrallah G.K., Al Absi E.S., Ghandour R., et al. Seroprevalence of hepatitis E virus among blood donors in Qatar (2013–2016). *Transfusion*. 2017; 57(7): 1801–7. DOI: 10.1111/trf.14116.
51. Maponga T.G., Lopes T., Cable R., et al. Prevalence and risks of hepatitis E virus infection in blood donors from the Western Cape, South Africa. *Vox Sang.* 2020; 115: 695–702. DOI: 10.1111/vox.12966.

52. Meldal B.H., Sarkodie F., Owusu-Ofori S., Allain J.P. Hepatitis E virus infection in Ghanaian blood donors—The importance of immunoassay selection and confirmation. *Vox Sang.* 2013; 104: 30–6. DOI: 10.1111/j.1423-0410.2012.01637.
53. Schreuder I., Limper M., Gerstenbluth I., et al. Hepatitis E virus infection among blood donors in the South Caribbean: Is screening warranted? *Neth J Med.* 2016; 74: 51–3.
54. Hewitt J., Harte D.S.M. Prevalence of hepatitis E virus antibodies and infection in New Zealand blood donors. *N Z Med J.* 2018; 131: 38–43.
55. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol.* 2018; 68(6): 1256–71. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.005.
56. Gallian P., Lhomme S., Piquet Y., et al. Hepatitis E virus infections in blood donors, France. *Emerg Infect Dis.* 2014; 20(11): 1914–7. DOI: 10.3201/eid2011.140516.
57. Lhomme S., Gallian P., Dimeglio C., et al. Viral load and clinical manifestations of hepatitis E virus genotype 3 infections. *J Viral Hepat.* 2019; 26: 1139–42. DOI: 10.1111/jvh.13128.
58. Hogema B.M., Molier M., Sjerps M., et al. Incidence and duration of hepatitis E virus infection in Dutch blood donors. *Transfusion.* 2016; 56(3): 722–8. DOI: 10.1111/trf.13402.
59. Harvala H., Hewitt P.E., Reynolds C., et al. Hepatitis E virus in blood donors in England, 2016 to 2017: From selective to universal screening. *Euro Surveill.* 2019; 24: 1800386. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.10.1800386.
60. German Advisory Committee Blood (Arbeitskreis Blut) Subgroup 'Assessment of Pathogens Transmissible by Blood'. *Transfus Med Hemother.* 2015; 42(4): 247–65.
61. Paul-Ehrlich-Institut (PEI) Memorandum Stage 2: Arrangement of testing blood donors to prevent transmission of hepatitis E virus by blood components for transfusion and stem cell preparations for hematopoietic reconstitution. Funk, M. 5th February. 2019. Accessed 12th February 2019.
62. Bes M., Costafreda M.I., Riveiro-Barciela M., et al. Effect of Hepatitis E Virus RNA Universal Blood Donor Screening, Catalonia, Spain, 2017–2020. *Emerg Infect Dis.* 2022; 28(1): 157–65. DOI: 10.3201/eid2801.211466.
63. Matsubayashi K., Nagaoka Y., Sakata H., et al. Transfusion-transmitted hepatitis E caused by apparently indigenous hepatitis E virus strain in Hokkaido, Japan. *Transfusion.* 2004; 44(6): 934–40. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2004.03300.x.
64. Hauser L., Roque-Afonso A.M., Beylouné A., et al. Hepatitis E transmission by transfusion of Intercept blood system-treated plasma. *Blood.* 2014; 123(5): 796–7. DOI: 10.1182/blood-2013-09-524348.
65. Satake M., Matsubayashi K., Hoshi Y., et al. Unique clinical courses of transfusion-transmitted hepatitis E in patients with immunosuppression. *Transfusion.* 2017; 57(2): 280–8. DOI: 10.1111/trf.13994.
66. Kamar N., Bendall R., Legrand-Abravanel F., et al. Hepatitis E. *Lancet.* 2012; 379: 2477–88.
67. Costafreda M.I., Sauleda S., Rico A., et al. Detection of Nonenveloped Hepatitis E Virus in Plasma of Infected Blood Donors. *J Infect Dis.* 2022; 226(10): 1753–60. DOI: 10.1093/infdis/jiab589.
68. Shahini E., Argentiero A., Andriano A., et al. Hepatitis E Virus: What More Do We Need to Know? *Medicina (Kaunas).* 2024; 60(6): 998. DOI: 10.3390/medicina60060998.
69. Mikhailov M.I., Karlsen A.A., Potemkin I.A., et al. Geographic and Temporal Variability of Hepatitis E Virus Circulation in the Russian Federation. *Viruses.* 2022; 15(1): 37. DOI: 10.3390/v15010037.
52. Meldal B.H., Sarkodie F., Owusu-Ofori S., Allain J.P. Hepatitis E virus infection in Ghanaian blood donors—The importance of immunoassay selection and confirmation. *Vox Sang.* 2013; 104: 30–6. DOI: 10.1111/j.1423-0410.2012.01637.
53. Schreuder I., Limper M., Gerstenbluth I., et al. Hepatitis E virus infection among blood donors in the South Caribbean: Is screening warranted? *Neth J Med.* 2016; 74: 51–3.
54. Hewitt J., Harte D.S.M. Prevalence of hepatitis E virus antibodies and infection in New Zealand blood donors. *N Z Med J.* 2018; 131: 38–43.
55. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol.* 2018; 68(6): 1256–71. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.005.
56. Gallian P., Lhomme S., Piquet Y., et al. Hepatitis E virus infections in blood donors, France. *Emerg Infect Dis.* 2014; 20(11): 1914–7. DOI: 10.3201/eid2011.140516.
57. Lhomme S., Gallian P., Dimeglio C., et al. Viral load and clinical manifestations of hepatitis E virus genotype 3 infections. *J Viral Hepat.* 2019; 26: 1139–42. DOI: 10.1111/jvh.13128.
58. Hogema B.M., Molier M., Sjerps M., et al. Incidence and duration of hepatitis E virus infection in Dutch blood donors. *Transfusion.* 2016; 56(3): 722–8. DOI: 10.1111/trf.13402.
59. Harvala H., Hewitt P.E., Reynolds C., et al. Hepatitis E virus in blood donors in England, 2016 to 2017: From selective to universal screening. *Euro Surveill.* 2019; 24: 1800386. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.10.1800386.
60. German Advisory Committee Blood (Arbeitskreis Blut) Subgroup 'Assessment of Pathogens Transmissible by Blood'. *Transfus Med Hemother.* 2015; 42(4): 247–65.
61. Paul-Ehrlich-Institut (PEI) Memorandum Stage 2: Arrangement of testing blood donors to prevent transmission of hepatitis E virus by blood components for transfusion and stem cell preparations for hematopoietic reconstitution. Funk, M. 5th February. 2019. Accessed 12th February 2019.
62. Bes M., Costafreda M.I., Riveiro-Barciela M., et al. Effect of Hepatitis E Virus RNA Universal Blood Donor Screening, Catalonia, Spain, 2017–2020. *Emerg Infect Dis.* 2022; 28(1): 157–65. DOI: 10.3201/eid2801.211466.
63. Matsubayashi K., Nagaoka Y., Sakata H., et al. Transfusion-transmitted hepatitis E caused by apparently indigenous hepatitis E virus strain in Hokkaido, Japan. *Transfusion.* 2004; 44(6): 934–40. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2004.03300.x.
64. Hauser L., Roque-Afonso A.M., Beylouné A., et al. Hepatitis E transmission by transfusion of Intercept blood system-treated plasma. *Blood.* 2014; 123(5): 796–7. DOI: 10.1182/blood-2013-09-524348.
65. Satake M., Matsubayashi K., Hoshi Y., et al. Unique clinical courses of transfusion-transmitted hepatitis E in patients with immunosuppression. *Transfusion.* 2017; 57(2): 280–8. DOI: 10.1111/trf.13994.
66. Kamar N., Bendall R., Legrand-Abravanel F., et al. Hepatitis E. *Lancet.* 2012; 379: 2477–88.
67. Costafreda M.I., Sauleda S., Rico A., et al. Detection of Nonenveloped Hepatitis E Virus in Plasma of Infected Blood Donors. *J Infect Dis.* 2022; 226(10): 1753–60. DOI: 10.1093/infdis/jiab589.
68. Shahini E., Argentiero A., Andriano A., et al. Hepatitis E Virus: What More Do We Need to Know? *Medicina (Kaunas).* 2024; 60(6): 998. DOI: 10.3390/medicina60060998.
69. Mikhailov M.I., Karlsen A.A., Potemkin I.A., et al. Geographic and Temporal Variability of Hepatitis E Virus Circulation in the Russian Federation. *Viruses.* 2022; 15(1): 37. DOI: 10.3390/v15010037.

## Информация об авторах

**Потемкин Илья Александрович\***, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии вирусных гепатитов ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора; старший научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»,  
e-mail: axi0ma@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7559-4219>

**Кюрегян Карен Каренович**, доктор биологических наук, профессор РАН, заведующий лабораторией молекулярной эпидемиологии вирусных гепатитов ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора; ведущий научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»,  
e-mail: karen-kyuregyan@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3599-117X>

**Михайлов Михаил Иванович**, доктор медицинских наук, член-корр. РАН, главный научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии вирусных гепатитов ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора; заведующий лабораторией вирусных гепатитов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»,  
e-mail: michmich2@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6636-6801>

**\* Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 10.10.2024

Принята к печати: 14.02.2025

## Information about the authors

**Ilya A. Potemkin\***, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at Laboratory of Molecular Epidemiology of Viral Hepatitis, Central Research Institute of Epidemiology; Senior Researcher at Laboratory of Viral Hepatitis, I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera,  
e-mail: axi0ma@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7559-4219>

**Karen K. Kyuregyan**, Dr. Sci. (Biol.), Professor of the RAS, Head of the Laboratory of Molecular Epidemiology of Viral Hepatitis, Central Research Institute of Epidemiology; Leading Researcher at the Laboratory of Viral Hepatitis, I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera,  
e-mail: karen-kyuregyan@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3599-117X>

**Mikhail I. Mikhailov**, Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the RAS, Chief Researcher at the Laboratory of Molecular Epidemiology of Viral Hepatitis, Central Research Institute of Epidemiology; Head of the Laboratory of Viral Hepatitis, I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera,  
e-mail: michmich2@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6636-6801>

**\* Corresponding author**

Received 10 Oct 2024

Accepted 14 Feb 2025

# ОСТРЫЕ МИЕЛОИДНЫЕ ЛЕЙКОЗЫ И МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ ТЕРАПИЕЙ. ХАРАКТЕРНЫЕ ЧЕРТЫ, ПРОГНОЗ И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

Валиев Т.Т.<sup>1</sup>, Ширин А.Д.,<sup>2\*</sup>, Кохно А.В.<sup>3</sup>, Антипова А.С.<sup>4</sup>, Баранова О.Ю.<sup>4</sup>, Френкель М.А.<sup>4</sup>, Палладина А.Д.<sup>4</sup>, Сенченко М.А.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115478, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ООО «ЛЕОВИТ нутрио», 127410, г. Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Научно-исследовательский институт клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115478, г. Москва, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

**Введение.** На протяжении последних десятилетий был разработан ряд классификаций и их обновлений для острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) и миелодиспластических синдромов (МДС). Миелоидные новообразования (МН) после предшествующей терапии других заболеваний имели разные обозначения. В 5-й редакции классификации ВОЗ указанные новообразования определены как МН после цитотоксической терапии (пЦ-МН). Проблема выбора терапии пЦ-МН во многом связана с ранее проведенным лечением первого онкологического заболевания.

**Цель:** представить трудности классификации МН, индуцированных предшествующей цитотоксической химиотерапией онкогематологического заболевания и солидной опухоли, а также сложности определения прогноза и выбора метода лечения.

**Основные сведения.** Описаны наблюдения МДС после химиотерапии ОМЛ и ОМЛ после противоопухолевой терапии остеосаркомы. Подробно изложены анамнез, диагностические процедуры, обоснован выбор лечения. Обсуждается стратификация риска больных МН, ассоциированными с предшествующей цитотоксической терапией.

**Ключевые слова:** вторичные острые миелоидные лейкозы, вторичные миелодиспластические синдромы, миелоидные новообразования после цитотоксической химиотерапии, этиология, патогенез, клиничко-лабораторные признаки, прогноз, лечение

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

**Источники финансирования:** исследование не имело финансовой поддержки.

**Для цитирования:** Валиев Т.Т., Ширин А.Д., Кохно А.В., Антипова А.С., Баранова О.Ю., Френкель М.А., Палладина А.Д., Сенченко М.А. Острые миелоидные лейкозы и миелодиспластические синдромы, ассоциированные с предшествующей цитотоксической терапией. Характерные черты, прогноз и подходы к лечению. Гематология и трансфузиология. 2025; 70(1):97–113. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-1-97-113>



# ACUTE MYELOID LEUKEMIAS AND MYELODYSPLASTIC SYNDROMES ASSOCIATED WITH PREVIOUS CYTOTOXIC THERAPY. CHARACTERISTIC FEATURES, PROGNOSIS, AND TREATMENT APPROACHES

Valiev T.T.<sup>1</sup>, Shirin A.D.<sup>2\*</sup>, Kokhno A.V.<sup>3</sup>, Antipova A.S.<sup>4</sup>, Baranova O.Yu.<sup>4</sup>, Frenkel M.A.<sup>4</sup>, Palladina A.D.<sup>4</sup>, Senchenko M.A.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Pediatric Oncology and Hematology Institute, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 115478, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> LLC "LEOVIT nutria", 127410, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 115478, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**Introduction.** Over the past decades, a number of classifications and their updates have been developed for acute myeloid leukemia (AML) and myelodysplastic syndromes (MDS). Myeloid neoplasms (MN) after previous therapy for other diseases had different designations. The fifth edition of the WHO classification provides the most accurate definition of these neoplasms — MN post cytotoxic therapy (MN-pCT). The problem of choosing therapy for these MN is largely related to previous treatment of the first oncological disease.

**Aim:** to present the difficulties of classifying MN induced by previous cytotoxic chemotherapy of a hematologic malignancy and a solid tumor, as well as the difficulties of determining the prognosis and choosing a treatment method.

**Main findings.** Clinical cases of MDS after chemotherapy of AML and AML after anticancer treatment of osteosarcoma are described. The anamnesis, diagnostics procedures are reported in detail, and the choice of therapy is justified. Risk stratification of patients with MN associated with previous cytotoxic therapy is discussed.

**Keywords:** secondary acute myeloid leukemia, secondary myelodysplastic syndromes, myeloid neoplasms post cytotoxic therapy, etiology, pathogenesis, clinical and laboratory signs, prognosis, treatment

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**Financial disclosure:** the study had no financial support.

**For citation:** Valiev T.T., Shirin A.D., Kokhno A.V., Antipova A.S., Baranova O.Yu., Frenkel M.A., Palladina A.D., Senchenko M.A. Acute Myeloid leukemias and myelodysplastic syndromes associated with previous cytotoxic therapy. characteristic features, prognosis, and treatment approaches. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2025; 70(1):97–113 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-1-97-113>

## Введение

*Классификации и терминология.* С момента публикации первой классификации острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) и миелодиспластических синдромов (МДС) до настоящего времени миелоидные новообразования (МН), диагностированные после цитотоксической терапии, имели различные названия: вторичные, связанные с предшествующей терапией (т-МДС и т-ОМЛ), и МН после цитотоксической терапии (пЦТ-МДС и пЦТ-ОМЛ). Во франко-американо-британской (ФАБ) классификации в 1982 г. [1] был выделен так называемый вторичный МДС, который развивается после воздействия на организм проникающей

радиации и/или химиопрепаратов и в большинстве случаев характеризуется фиброзом и гипоплазией костного мозга с большим количеством кольцевых сидеробластов. В отношении ОМЛ и МДС в классификации ВОЗ от 2001 г. стали использовать термины «ОМЛ и МДС, связанные с терапией» [2, 3].

В одной из первых работ, посвященной этому варианту ОМЛ, описаны характерные признаки: высокая частота вовлечения разных миелоидных ростков кроветворения и частые аномалии кариотипа, сложности классификации и низкая вероятность ответа на терапию [4]. В классификации ВОЗ от 2017 г. [5] исполь-

зовали 2 термина: «вторичные миелоидные новообразования (в-МН)», к которым относятся вторичные МДС, ОМЛ и миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования (МДС/МПН), а также «миелопролиферативные новообразования, связанные с предшествующей терапией», объединяющие МДС, ОМЛ, МДС/МПН. Согласно классификации ВОЗ 2022 г. [6], различают в-МН с наследственной предрасположенностью, которые объясняются унаследованными или возникающими *de novo* герминальными мутациями [5], и МН, возникающие вторично, после цитотоксической терапии.

Отечественная терминология в-МН представлена в публикации З.П. Асауленко и соавт. [7]. МН с наследственной (герминальной) предрасположенностью детально рассматриваются в классификации ВОЗ от 2017 г. [5], согласно которой выделяют три группы новообразований: 1) МН с наследственной предрасположенностью без предшествующего заболевания или органной дисфункции, при которых идентифицируются герминальные мутации *CEBPA* и *DDX41*; 2) МН с наследственной предрасположенностью и ранее существовавшими нарушениями тромбоцитов, при которых идентифицируются герминальные мутации *RUNX1*, *ANKRD26* и *ETV6*; 3) МН с наследственной предрасположенностью и другими органными дисфункциями. Эта группа МН включают варианты с герминальной мутацией *GATA2* и другие МН. Также выделяют «классические» синдромы наследственной предрасположенности к онкологическим заболеваниям с мутациями *TP53* и *CHEK2*, которые могут привести к развитию МН [8].

Наиболее точно индуцированный характер клональных нарушений гемопоэза отражает термин «миелоидные новообразования (МДС, ОМЛ и МДС/МПН) после цитотоксической терапии (пЦТ-МН)» [6]. Однако он еще не получил повсеместного распространения. Больше распространение имеют термины «ОМЛ и МДС, связанные с терапией», или т-ОМЛ и т-МДС. Под термином «цитотоксичность» понимается эффект, вызывающий лизис клеток в результате воздействия химиопрепаратов или лучевого воздействия. Цитотоксические препараты по Международной анатомо-терапевтической-химической классификации обозначены кодом L «Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы» [9]. В настоящей статье использовано понятие «цитотоксическая химиотерапия» [6]. Наряду с экспериментальными работами, характеризующими канцерогенный эффект химиопрепаратов, имеются описания МН после цитотоксической терапии злокачественных опухолей и неонкологических заболеваний [10–14].

**Эпидемиология.** Частота т-МН составляет 10–20 % от всех случаев ОМЛ, МДС и МДС/МПН [5], т-ОМЛ — от 2 до 10 % от всех ОМЛ [4], а т-МДС — 10–15 % от всех МДС [15]. Наиболее частыми со-

лидными опухолями, предшествующими ОМЛ, являются рак молочной железы, рак легкого, рак яичек, рак яичников [11]. При исследовании архива Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) [16] были проанализированы данные 2964 больных ОМЛ, у 8 % были предшествующие опухоли системы крови, включая МДС, а также лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы, множественная миелома, истинная полицитемия. Риск манифестации т-МН повышался через 1–5 лет после проведенной химиотерапии [12], а после выполнения трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток — через 1–2 года, по истечении 10 лет этот риск уменьшался [17, 18]. Таким образом, частота развития т-МН определяется сроками наблюдения за больными, получающими противоопухолевую терапию, и канцерогенным потенциалом цитотоксических препаратов. Наиболее часто т-ОМЛ развиваются после лечения неходжкинских лимфом (4,80 %), рака молочной железы (до 4,97 %), острого лимфобластного лейкоза у детей (2,90 %), а также герминогенных опухолей (1,90 %), рака легких (1,90 %) и др. [19]. Особый интерес представляют случаи ОМЛ, возникшие только после хирургического лечения злокачественных опухолей [16].

Анализ данных литературы и собственных наблюдений представлен в статье Е. В. Домрачевой и соавт. [14], согласно которым к неонкологическим заболеваниям, по поводу которых назначались цитотоксические химиопрепараты, относятся аутоиммунные заболевания, включая ревматоидный артрит, псориаз и другие нозологии. Частота возникновения индуцированных терапией МН постепенно возрастала в результате повышения эффективности лучевой и интенсивной химиотерапии с или без инфузии гемопоэтических стволовых клеток и увеличения продолжительности жизни больных онкологическими, онкогематологическими и неонкологическими заболеваниями [16].

**Этиология.** К этиологическим факторам т-МН, согласно классификации ВОЗ 2017 г. [5], помимо лучевой терапии и проникающей радиации относят следующие цитотоксические агенты: алкилирующие препараты (мелфалан, циклофосфамид, производные нитрозомочевины, хлорамбуцил, бусульфид, карбоплатин, цисплатин, дакарбазин, прокарбазин, кармустин, митомицин С, тиотепа, ломустин); ингибиторы топоизомеразы II (этопозид, тенипозид, доксорубин, даунорубин, митоксантрон, амсакрин, актиномицин); антиметаболиты (тиопурины, микофенолата мофетил, флударабин); антитубулиновые препараты, особенно в комбинации с другими агентами (винкристин, винбластин, виндезин, паклитаксел, доцетаксел). В классификации ВОЗ-2022 [6] к факторам, индуцирующим МН, отнесены ингибиторы PARP1 (Poly (ADP-ribose) polymerase 1): олапариб, нирапариб, рупапариб, талазопариб.

Опубликованы сообщения о «вторых» злокачественных опухолях, включая МН, после терапии Т-лимфоцитами с химерным антигенным рецептором [20–23], которые были зарегистрированы в системе отчетности о нежелательных явлениях Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов [24, 25]. Однако к причинно-следственной связи «вторых» опухолей и терапии Т-лимфоцитами с химерным антигенным рецептором следует относиться с осторожностью, поскольку она проводится после предшествующей химиотерапии, обладающей канцерогенным эффектом.

**Особенности т-МДС.** Согласно ФАБ-классификации [1], характерными чертами МДС, развившимися после предшествующей химиотерапии и/или лучевой терапии, являются гипоклеточный костный мозг, наличие фиброза стромы, а также высокая частота обнаружения в костном мозге кольцевых сидеробластов. Другие исследователи [26] к типичным проявлениям т-МДС относят высокую частоту обнаружения мультилинейной дисплазии. Отмечены значимые различия в частоте обнаружения хромо-

сомных аномалий при МДС *de novo* и т-МДС [27] (табл. 1).

Медиана латентного периода между лучевым лечением первого заболевания и диагностикой т-МН больше, чем после химиотерапии или комбинированного химиолучевого лечения (11,2 и 7,1 мес. соответственно,  $p = 0,0005$ ). Применение ингибиторов топоизомеразы II и алкилирующих препаратов ассоциировано с более короткой продолжительностью латентного периода по сравнению с использованием только алкилирующих препаратов (медианы латентного периода 6,0 и 8,4 года соответственно,  $p = 0,02$ ) [28].

**Особенности т-ОМЛ.** Особенности т-ОМЛ после терапии ингибиторами топоизомеразы II включают более короткий латентный период между предшествующим заболеванием и диагностикой т-ОМЛ (2–3 года), манифестацию лейкоза без стадии МДС и более благоприятный ответ на интенсивную индукционную терапию. Транслокации с участием генов *KMT2A* в 11q23.3 или *RUNX1* в 21q22.1 достаточно распространены в этой подгруппе [13]. Для большинства наблюдений т-ОМЛ после алкилирующих препаратов характерен латент-

**Таблица 1.** Различия в частоте хромосомных аномалий при МДС *de novo* и МДС, связанных с терапией [27]  
**Table 1.** Differences in the frequency of chromosomal abnormalities in MDS *de novo* and therapy-related MDS [27]

Хромосомные aberrации Chromosomal aberrations	Частота хромосомных aberrаций, % Frequency of chromosomal aberrations, %		
	МДС <i>de novo</i> MDS <i>de novo</i> (n =1377)	МДС, связанные с терапией Therapy-related MDS (n =252)	p
<b>Количество хромосомных аномалий</b> Number of chromosomal abnormalities	12	21	<0,01
<b>Гипердиплоидный кариотип</b> Hyperdiploid karyotype	26	13	<0,001
<b>Частичные утраты хромосом/Partial chromosome losses</b>			
<b>Del (5q), изолированная</b> Del (5q), sole	13	6,3	0,001
<b>Del (7q)</b> Del (7q)	5,0	9,9	0,005
<b>Del (20q), изолированная</b> Del (20q), sole	3,7	0,8	0,01
<b>Полные утраты хромосом/Complete chromosome losses</b>			
<b>Моносомия хромосомы 5</b> Monosomy of chromosome 5	6,7	16	<0,001
<b>Моносомия хромосомы 7</b> Monosomy of chromosome 7	12	35	<0,001
<b>Моносомия хромосомы 7 изолированная</b> Monosomy of chromosome 7, sole	5,7	12	<0,001
<b>Моносомия хромосомы 18</b> Monosomy of chromosome 18	3,9	8,7	0,002
<b>Потеря хромосомы Y, изолированная</b> Loss of Y chromosome, sole	7,6	1,8	0,02
<b>Другие хромосомные aberrации/Other chromosomal aberrations</b>			
<b>Трисомия хромосомы 8</b> Trisomy of chromosome 8	21	9,5	<0,001
<b>Der (17p)</b>	3,5	6,3	<0,02

**Примечания:** МДС — миелодиспластические синдромы, Del — делеция, Der — дериват.  
 Notes: MDS — myelodysplastic syndromes, Del — deletion, Der — derivative.

ный период, который составляет 5–10 лет, фаза МДС, наличие неблагоприятных аномалий кариотипа ( $-5/\text{del}(5q) -7/\text{del}(7q)$ ), резистентность к терапии и неблагоприятный прогноз [2]. Т-ОМЛ могут наблюдаться как у детей, так и у взрослых [19, 29]. Имеются данные о более старшем возрасте больных т-ОМЛ по сравнению с ОМЛ *de novo* [30, 31].

При т-ОМЛ может быть меньшее количество лейкоцитов [30–32], при патоморфологическом исследовании костного мозга выявляют повышенную клеточность с незначительным фиброзом, но также описана сниженная клеточность вплоть до аплазии. Иммунофенотипические исследования костного мозга не обнаруживают характерные признаки т-ОМЛ. Наиболее значимыми являются изменения кариотипа: чрезвычайно высокая частота аномального клонального кариотипа до 75–96% по сравнению с 50–59% при ОМЛ *de novo*, а также преобладание прогностически неблагоприятных цитогенетических аномалий, таких как делеция или утрата части хромосом 5 и/или 7 или сложный кариотип [19]. При сравнительном анализе крупных когорт больных т-ОМЛ ( $n = 200$ ) и ОМЛ *de novo* ( $n = 2653$ ) выявлены различия: при т-ОМЛ чаще отмечены аномальный кариотип ( $p < 0,0001$ ),  $t(9;11)$  ( $p < 0,0001$ ),  $-5$  или  $\text{del}(5q)$  ( $p = 0,005$ ),  $-7$  ( $p = 0,008$ ),  $\text{del}(7q)$  ( $p = 0,001$ ), аномалии  $17p$  ( $p < 0,0001$ ), сложный кариотип ( $p < 0,0001$ ), моносомный кариотип ( $p < 0,0001$ ) и реже мутации *NPM1* ( $p < 0,0001$ ), а также внутренние tandemные дупликации *FLT3* ( $p = 0,0005$ ) [30–32].

**Прогностические факторы при т-МДС и стратификация риска.** Большинство прогностических инструментов для МДС были разработаны только для МДС *de novo* [33–35]. Исключением является система прогноза MD Anderson (MDAPSS) [36]. В большинстве работ анализировали общую группу т-МДС и т-ОМЛ в связи с включением т-МДС в группу т-МН [37, 38]. Существует точка зрения, что исключение т-МДС из общей группы МДС может ограничивать принятие правильных клинических решений, препятствовать эпидемиологическим и биологическим исследованиям [39]. Анализ когорты больных т-МДС ( $n = 2087$ ) [40] обнаружил, что классификация ВОЗ для МДС *de novo* позволяет предсказать время до трансформации в ОМЛ и выживаемость больных т-МДС ( $p < 0,001$ ). Результаты анализа цитогенетических исследований, классификаций и прогностических шкал подтвердили, что т-МДС гетерогенны, как и МДС *de novo*. В группе т-МДС чаще встречались больные с высоким (22%) и очень высоким (31%) риском по шкале IPSS-R [34], в то время как в группе МДС *de novo* их доля составила 14 и 12% соответственно. Проведенное исследование показало оправданность отдельной классификации и прогностической оценки для т-МДС [40].

Авторы MDAPSS [36] проанализировали данные 1915 больных МДС, включая больных хроническим

миеломоноцитарным лейкозом (ХММЛ) с лейкоцитозом, вторичным МДС, т-МДС и первичными МДС с и без ранее проведенной терапии [36]. Только у 507 (26%) больных был первичный МДС без предшествующей терапии, для которого применима шкала IPSS [33]. Прогностическая шкала MDAPSS [36], включившая в себя общее состояние больного по шкале ECOG [41], возраст, количество бластных клеток, значения лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина и особенности кариотипа, а также наличие трансфузий эритроцитсодержащих компонентов (ЭСК) донорской крови и/или концентратов тромбоцитов, позволила разделить больных на 4 группы в зависимости от медианы ОВ и доли больных, находящихся под наблюдением к 3 и 6 годам. Таким образом, исследователи предложили новую числовую модель оценки риска для больных МДС и ХММЛ, которая применима ко всем больным, а не только с МДС *de novo* без предшествующего лечения.

Логичным продолжением поиска факторов риска при т-МДС стала работа А. Quintás-Cardama и соавт. [42], в которой были проанализированы результаты обследования 281 больного. Исследование включало переменные, определяющиеся характеристиками больного и особенностями заболевания. В результате многофакторного анализа были выделены 7 независимых признаков, определяющих ОВ и беспрогрессивную выживаемость больных т-МДС: возраст  $\geq 65$  лет; общее состояние по ECOG [41] (2–4 балла); кариотип ( $-7$  и/или сложный кариотип); варианты МДС по классификации ВОЗ-2001 [2, 3] (рефрактерная анемия с избытком бластов-1/2); концентрация гемоглобина  $< 110$  г/л; тромбоцитопения  $< 50 \times 10^9/\text{л}$ ; потребность в гемотрансфузиях.

Шкала А. Quintás-Cardama и соавт. [42] принципиально отличается от IPSS-R [34] тем, что в нее включены характеристики больного (возраст и общее состояние). Нарушения кариотипа, учитываемые в этих системах, отличаются. Возможно, в основе разного прогноза МДС *de novo* и т-МДС лежат именно особенности генома неопластических клеток. Помимо аномалий хромосом 5 и 7, а также сложного кариотипа, прогностическим значением обладает мутация гена *TP53* [42, 43]. В любом случае различный прогноз при первичных и вторичных опухолевых заболеваниях объясняется еще не изученными биологическими характеристиками индуцированных (ятрогенных) новообразований. Отдельные случаи МДС могут быть отнесены к группе т-МН только на основании анамнеза терапии, хотя они могут быть лишь случайным совпадением, и на самом деле они относятся к МДС *de novo*. Данные некоторых наблюдений больных МДС не могут доказать причинно-следственную связь между терапией и развитием МДС [40].

Таким образом, следует разграничивать т-МДС от т-ОМЛ и т-МДС/МПН. Эти заболевания имеют схожую клиническую картину, но различаются



по молекулярному профилю и цитогенетическим характеристикам [44, 45].

**Прогностические факторы при т-ОМЛ и стратификация риска.** В большинстве исследований неблагоприятный прогноз при т-ОМЛ обусловлен неблагоприятным кариотипом и резистентностью к лечению, причины которой продолжают изучаться. Медиана выживаемости больных т-ОМЛ колеблется от 26,7 мес. (благоприятный кариотип) до 5,6 мес. (неблагоприятный кариотип). В значительной степени ОВ определяется не только характером ОМЛ (*de novo* или связанный с предшествующей терапией), но и цитогенетическими характеристиками опухолевого клона, по крайней мере, при использовании стандартной по интенсивности химиотерапии. Полученные результаты многофакторного анализа отражают худший прогноз не только при т-ОМЛ ( $p = 0,001$ ), но и при неблагоприятном кариотипе ( $p < 0,0001$ ) [46].

В исследовании из США [47] оценили факторы, связанные с латентным периодом (между предшествующим заболеванием и диагностикой т-ОМЛ). Была разработана комплексная прогностическая модель для оценки ОВ больных т-ОМЛ. Медиана латентного периода составила 5,6 года (диапазон 0,5–38,4 года). У 64% больных была достигнута полная ремиссия (ПР), а медиана ОВ составила 10,7 мес. На короткую продолжительность латентного периода влияли возраст  $> 55$  лет и предшествующее лечение ингибиторами митоза (антитубулиновые препараты). Неблагоприятный кариотип, предшествующее лимфопролиферативное или аутоиммунное заболевание, возраст  $> 60$  лет и тромбоцитопения  $< 30 \times 10^9/\text{л}$  на момент верификации диагноза т-ОМЛ ассоциировались с низкой ОВ.

Продолжительность жизни больных т-МДС и т-ОМЛ определяется прогнозом этих т-МН и особенностями первого заболевания. Определение продолжительности латентного периода наиболее правильно от начала цитотоксической терапии, а не от сроков диагностики первого заболевания.

**Лечение т-МДС.** Несмотря на применение различных стратегий с использованием стандартной химиотерапии или гипометилирующих агентов (ГМА), единственным методом излечения МДС является трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) [48]. Результаты алло-ТГСК сравнивали как в группах больных МДС, ранее получавших лучевое лечение или химиотерапию по поводу злокачественных заболеваний системы крови, солидных опухолей, с наличием в анамнезе незлокачественных заболеваний системы крови или иммуноопосредованных воспалительных заболеваний, так и в группе больных МДС *de novo*, включая вариант трансформации в ОМЛ. Авторы работы не обнаружили значительных различий в показателях безрецидивной выживаемости (БРВ) и летальности, не связанной с рецидивом. Это

может указывать на отсутствие влияния этиологии заболевания на результат лечения, т.е. результат алло-ТГСК не зависел от того, возникает ли заболевание *de novo* или в анамнезе имеются указания на цитотоксическое или иммуносупрессивное лечение первого заболевания или наличие предшествующих незлокачественных заболеваний системы кроветворения [49].

Последующий анализ базы данных Международного центра исследований трансплантации костного мозга включил 323 больных т-МДС и 545 больных т-ОМЛ, которым была проведена алло-ТГСК с 1990 по 2004 г. Основными факторами риска, которые неблагоприятно повлияли на БРВ и ОВ, были возраст старше 35 лет, неблагоприятный кариотип, отсутствие ремиссии ко времени алло-ТГСК или поздний (продвинутый) вариант т-МДС и доноры, отличные от НЛА-идентичных сиблингов [50]. Аналогичные данные были представлены Европейским обществом по трансплантации костного мозга [51]. При анализе групп с т-МДС и т-ОМЛ трехлетняя вероятность рецидива и летальность, не связанная с рецидивом, составила 31 и 37% соответственно. Основными факторами риска рецидива были: отсутствие ремиссии ко времени алло-ТГСК ( $p = 0,002$ ), неблагоприятный кариотип ( $p = 0,005$ ), пожилой возраст ( $p = 0,03$ ) и индуцированный характер МДС ( $p = 0,04$ ). Трехлетние ОВ и БРВ составили 35 и 33% соответственно [51].

**Лечение т-ОМЛ.** Частота полного ответа у больных т-ОМЛ (28–50%) меньше, чем у больных ОМЛ *de novo* (65–80%) [19]. Эта разница может быть обусловлена биологическими особенностями опухолевых клеток помимо кариотипа [46]. Эту идею подтверждают схожие результаты индукционной терапии в общей группе больных вторичным ОМЛ, т-ОМЛ и ОМЛ *de novo*. Кроме того, анализ показателей ПР, ОВ и БРВ с учетом возраста, цитогенетических аномалий, функционального состояния и количества лейкоцитов показал, что наличие ОМЛ, возникшего из МДС, МПН или после цитотоксической терапии, как такового может даже утратить прогностическое значение. В этой связи больным вторичным ОМЛ и т-ОМЛ может быть предложена терапия по передовым протоколам лечения ОМЛ *de novo* [52]. Индукционное лечение т-ОМЛ включает комбинированный режим химиотерапии: сочетание цитарабина с антрациклинами, «FLAG», комбинация ГМА и ингибитора BCL2 — венетоклакса. [53–56]. Результаты лечения могут быть улучшены за счет алло-ТГСК, иммунотерапии, а также препаратов таргетного действия. В настоящее время единственным препаратом, утвержденным для лечения впервые диагностированного т-ОМЛ, в США и Европе является CPX-351 (Vuxxeos®). Он представляет собой инкапсулированные в липосомы даунорубин и цитарабин [57]. Препарат CPX-351 рекомендован для индукционной терапии взрослых/пожилых больных т-ОМЛ [58]. Рекомендации по лечению т-ОМЛ

должны быть основаны на функциональном состоянии больного, которое в большинстве случаев определяется возрастом, сопутствующими заболеваниями, осложнениями ранее проведенной терапии, статусом первого заболевания, а также биологических особенностями т-ОМЛ.

**Цель** настоящего сообщения — представить трудности классификации МН, индуцированных предшествующей цитотоксической химиотерапией онкогематологического заболевания и солидной опухоли, а также сложности определения прогноза и выбора метода лечения.

### Клиническое наблюдение 1

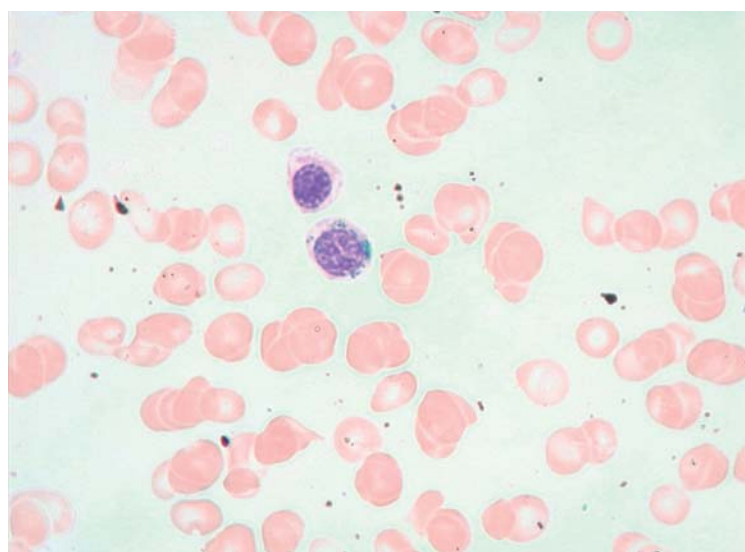
У больного Д., 40 лет, в августе 2016 г. на основании цитологического (бластные клетки 78%, в ряде бластных клеток выявляли палочки Ауэра), цитохимического (реакции на пероксидазу и липиды были положительные в 100% бластных клеток, гликоген в диффузной форме, неспецифическая эстераза отсутствовала), иммунофенотипического ( $CD117^+CD13^+CD33^+CD34^{+cy}CD3^+CD7^+CD19^-$ ), цитогенетического (кариотип: 46, XY [cp20]), молекулярно-генетического (мутации *FLT3/ITD* и *FLT3/D835* при качественном определении методом полимеразной цепной реакции в реальном времени не обнаружены, при прямом секвенировании по Сэнгеру выявлена биаллельная мутация гена *CEBPA*) исследований был установлен диагноз: ОМЛ *de novo* с биаллельной мутацией *CEBPA*. Группа благоприятного прогноза по ELN от 2017 г. [59].

Противоопухолевая терапия включала 2 курса индукции ремиссии по программе «7 + 3» [60] с августа по октябрь 2016 г., после которых была достигнута полная клинико-гематологическая ремиссия с отсутствием минимальной остаточной болезни (МОБ). В качестве

консолидации ремиссии проведено 4 курса «HiDAC» [61, 62] с ноября 2016 г. по май 2017 г. В период с июля 2017 по январь 2022 г. сохранялась полная клинико-гематологическая ремиссия, МОБ-негативный статус. В феврале 2022 г. в клиническом анализе крови выявлена макроцитарная гиперхромная анемия (гемоглобин — 83 г/л). При обследовании в марте 2022 г. сохранялись клинические и лабораторные признаки изолированной анемии (гемоглобин — 68 г/л, эритроциты —  $1,66 \times 10^{12}/л$ ), зависимость от трансфузий ЭСК.

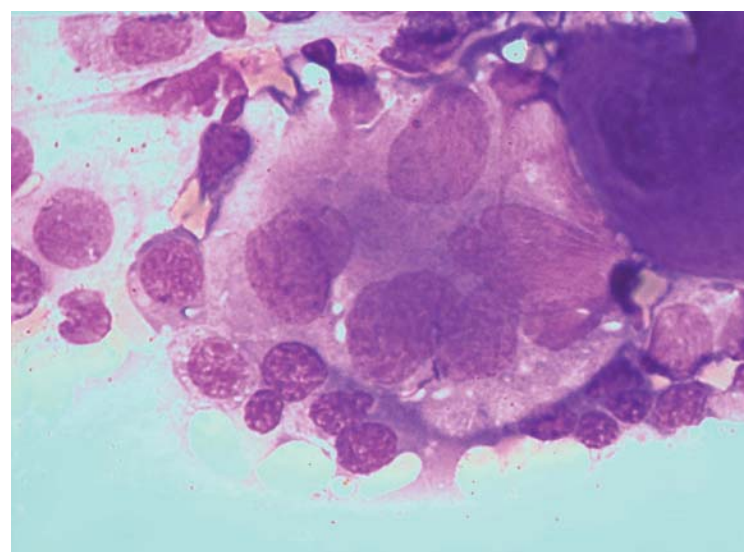
Исследование обмена железа в марте — апреле 2022 г. выявило повышение концентраций эндогенного эритропоэтина до 1250,00 мМЕ/мл (норма 2,59–18,50 мМЕ/мл), ферритина до 528 мкг/л (норма 20–250 мкг/л) и уменьшение концентрации трансферрина до 1,81 г/л (норма 2,15–3,66 г/л). При исследовании аспирата костного мозга от 23.03.2022: костный мозг — нормоклеточный, бластные клетки — 0,6%, отмечалось сужение гранулоцитарного ростка с наличием признаков дисгранулоцитопоза более чем в 10% клеток в виде пельгеризации нейтрофилов; эритроидный росток был расширен, дизэритропоэз выявлен в > 10% эритрокариоцитов, число сидеробластов увеличено до 77%, из них 63% — кольцевые формы; мегакариоциты выявлялись в достаточном количестве, дисмегакариоцитопоз в виде одноядерных мегакариоцитов и клеток с сепарированными ядрами (рис. 1, 2).

При патоморфологическом и иммуногистохимическом исследованиях костного мозга выявлены: повышенная клеточность (100%), нарушение гистоархитектоники костного мозга в сочетании с выраженной гиперплазией эритроидного ростка со сдвигом созревания влево и признаками дизэритропоэза, дисгранулоцитопоза, дисмегакариоцитопоза (увеличение количества мегакариоцитов с признаками полиморфизма:



**Рисунок 1.** Миелодиспластический синдром. Аспират костного мозга больного Д. Кольцевой сидеробласт. Окраска берлинской лазурью,  $\times 1000$

**Figure 1.** Myelodysplastic syndrome. Bone marrow smear of patient D. Ring sideroblast. Prussian blue stain,  $\times 1000$



**Рисунок 2.** Миелодиспластический синдром. Аспират костного мозга больного Д. Аномальный мегакариоцит (признаки дисплазии): сепарированные ядра. Окраска по Романовскому — Гимзе,  $\times 1000$

**Figure 2.** Myelodysplastic syndrome. Bone marrow smear of patient D. Abnormal megakaryocyte (dysplasia features): multiple nuclei. Romanovsky — Giemsa stain,  $\times 1000$



гиполобулированные, голаядерные формы с гиперхромными ядрами и гиперлобулированные формы), при реакции с анти-CD117, CD34 определялись единичные позитивные бластные клетки, что характерно для МДС с мультилинейной дисплазией (рис. 3).

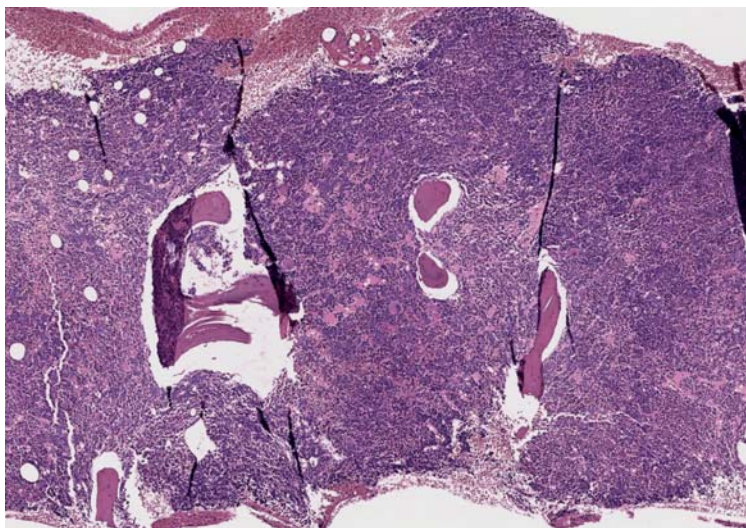
Было выполнено обследование 28.03.2022. При стандартном цитогенетическом исследовании — кариотип: 46, XY [cp20], при молекулярно-цитогенетическом исследовании методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (*fluorescence in situ hybridization* — *FISH*) с использованием зондов: XL t (3;3) GATA2/MECOM DF, 5q<sup>-</sup> (5q31;5q33), 7q<sup>-</sup> (7q22;7q36), XCE 8, 20q<sup>-</sup> (PTPRT (20q12)/20q11, TP53 (17p13)/SE 17 нарушений не обнаружено. При молекулярно-генетическом исследовании клеток костного мозга биаллельная мутация гена *CEBPA*, которая определялась ранее, не обнаружена, при этом выявлена новая мутация — мутация гена *SF3B1*.

При ультразвуковом исследовании: увеличение размеров селезенки (131×49 мм), косой вертикальный размер печени — 149 мм, диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы, хронический холецистит, хронический панкреатит. Таким образом, в результате комплексного обследования у больного были выявлены: клональное кроветворение миелоидной направленности, которое отсутствовало ранее — новая мутация: мутация гена *SF3B1*, сопряженная с МДС с кольцевыми сидеробластами и мультилинейной дисплазией (МДС-КС–МД) согласно классификации ВОЗ-2017 [5] при отсутствии ранее определявшейся биаллельной мутации гена *CEBPA*; дисплазия во всех ростках миелопоэза более чем в 10% клеток при морфологических исследованиях, кольцевые сидеробласты более 15%, гиперплазия костного мозга;

нарушение гистоархитектоники костного мозга; повышение содержания эндогенного эритропоэтина; нарушение обмена железа. Был установлен диагноз: «МДС с кольцевыми сидеробластами и мультилинейной дисплазией с мутацией *SF3B1* (МДС-КС–МД), связанный с предшествующим лечением ОМЛ. ОМЛ с биаллельной мутацией *CEBPA* (2 курса «7 + 3», 4 курса HiDAC (2016–2017 гг.). Полная клинико-гематологическая и МОБ-негативная ремиссия (2016 г.)». В соответствии с классификацией ВОЗ 5-го пересмотра [6] диагноз был сформулирован как: «миелодиспластическое новообразование после цитотоксической терапии с низким количеством бластных клеток и мутацией *SF3B1* (MDS-*SF3B1*)». Латентный период от начала лечения ОМЛ до диагностики МДС составил 65 мес.

При стратификации в соответствии с прогностическими шкалами IPSS, WPSS, IPSS-R, LR-PSS и MDAPSS [33–36, 63] больной МДС-КС–МД был отнесен к группе благоприятного прогноза, несмотря на его вторичный характер. Что касается прогностической модели для МДС, связанных с предшествующей терапией [42], то данный вариант заболевания следует отнести к группе промежуточного риска. Прогноз больного был определен как принципиально благоприятный.

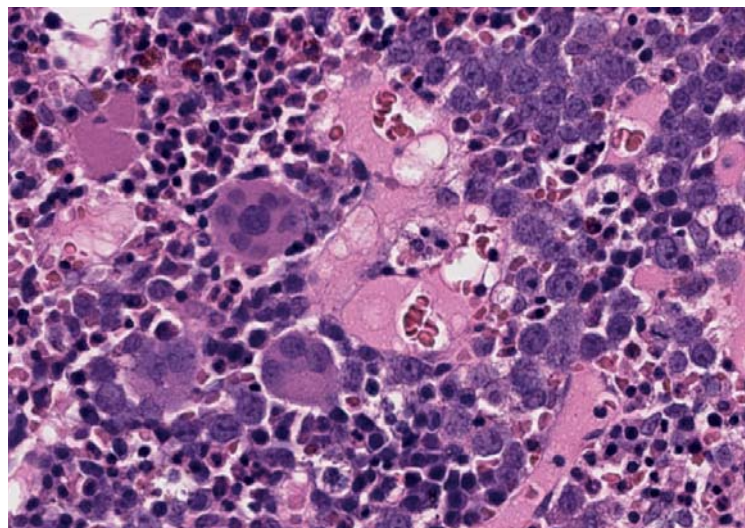
Учитывая изолированную анемию, увеличенное количество кольцевых сидеробластов в костном мозге  $\geq 15\%$  и концентрацию эндогенного эритропоэтина  $> 500$  мМЕ/мл, была начата терапия для группы благоприятного прогноза луспатерцептом в сочетании с трансфузиями ЭСК. Через 6 мес. после верификации диагноза т-МДС и через 2 мес. лечения луспатерцептом (в сентябре 2022 г.) состояние больного принци-



А/А

**Рисунок 3.** МДС с мультилинейной дисплазией. Трепанобиоптат костного мозга больного Д.: А — межтрабекулярные пространства с гиперклеточной гемопоэтической тканью, клеточность до 100%, окраска гематоксилином и эозином, ×2; Б — выраженная гиперплазия эритроидного ростка со сдвигом созревания влево, крупные компактные островки эритропоэза, среди которых видны мегакариocyты с гиперлобулированными ядрами, окраска гематоксилином и эозином, ×600

**Figure 3.** MDS with multilineage dysplasia. Bone marrow histological study of patient D.: A — the intertrabecular spaces are filled with hypercellular hematopoietic tissue, the cellularity is up to 100%, H&E stain, ×2; B — pronounced hyperplasia of the erythroid germ with a left shift of maturation, large compact islands of erythropoiesis are determined, among which megakaryocytes with hyperlobulated nuclei are visible, H&E stain, ×600. H&E — Hematoxylin and Eosin



Б/Б

пиально не изменилось, кариотип 46, XY (20 метафаз), при FISH для исключения клональной эволюции заболевания: аномалии хромосомы 5 и 7 не выявлены, инверсия/транслокация с вовлечением локуса гена *EVII/3q26* не обнаружена, концентрация гемоглобина снизилась до 59 г/л, количество эритроцитов — до  $1,52 \times 10^{12}/л$ , а показатель эндогенного эритропоэтина повысился до 6400,00 мМ/мл, концентрация ферритина составила менее 1000 нг/мл. Таким образом, отмечено увеличение выраженности анемии и сохранение необходимости в гемотрансфузиях, что позволило констатировать неудачу лечения луспатерцептом по критериям IWG-2006 [64].

После морфологического и цитогенетического исследований клеток костного мозга, выполненных для исключения прогрессии, 06.12.2022 начато лечение леналидомидом в дозе 10 мг/сут., внутрь, 1–21 дни каждые 28 дней, и деферазироксом по 14 мг/кг/сут., внутрь, с учетом сохраняющейся зависимости от трансфузий ЭСК и наличия признаков развивающейся вторичной перегрузки железом. Проведено 4 курса лечения. Эффект через 5 мес. оценен как неудача терапии (концентрация гемоглобина составила 53 г/л с сохранением потребности в гемотрансфузиях ЭСК). Больной отказался от выполнения алло-ТГСК.

При молекулярно-генетическом исследовании костного мозга методом секвенирования нового поколения от 14.06.2023 обнаружена мутация *p.K139E* в 5 экзоне *TP53* ДНК-связывающего домена гена *TP53* при аллельной нагрузке (variant allele fraction, VAF) 8%. В связи с тем что была выявлена мутация только одного аллеля, квалифицировать этот случай как МДС с биаллельной инактивацией *TP53* (MDS-bi*TP53*), в соответствии с 5-м пересмотром ВОЗ-классификации МДС [6] не представляется возможным. Даже с учетом только одной этой мутации при стратификации по шкале IPSS-M [65] больной отнесен к категории умеренно высокого риска, и, учитывая отсутствие эффекта от двух линий терапии, была рекомендована терапия азациитидином в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> 1–3-й дни или децитабином 20 мг/м<sup>2</sup> 1–3-й дни каждые 28 дней, всего 4–6 курсов, а также продолжение гемотрансфузионной терапии и прием деферазирока. Отсутствие эффекта при терапии луспатерцептом и леналидомидом, возможно, было связано с мутацией одного аллеля *TP53*, что могло вызывать ослабление функции р53. Это диктует необходимость определения мутации *TP53* в дебюте заболевания, при резистентности к терапии и прогрессии МДС, а также, возможно, лечения по более интенсивным программам, включая ГМА в комбинации с венетоклаксом, которые находится на этапе клинического исследования (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04401748) [66].

В приведенном наблюдении, несмотря на обнаружение мутации *TP53*, использование луспатерцепта и леналидомида было оправданно, поскольку мутация

была выявлена в небольшом количестве клеток, а клинически значимой была только анемия, без увеличения количества бластных клеток. Наличие этой мутации может объяснять резистентность к терапии данными препаратами, т.к. имеется сообщение о стабильности субклона с мутацией *TP53* при терапии леналидомидом [67]. Теоретический характер объяснения обусловлен тем, что резистентность при мутации *TP53* описана при использовании химиотерапевтических агентов. Однако для обнаружения резистентности к луспатерцепту и леналидомиду необходимо сравнение их эффективности у больных с и без мутации *TP53*.

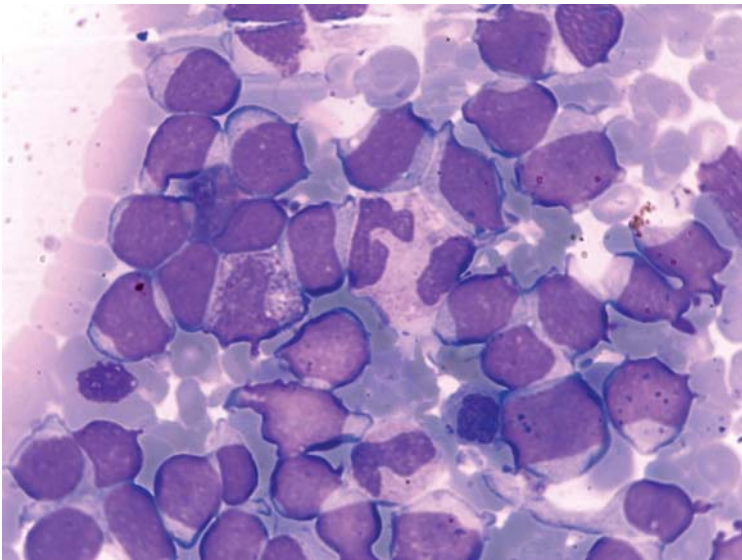
### Клиническое наблюдение 2

Больной Д., 14 лет, с 2019 г. проводили лечение по поводу остеосаркомы левой плечевой кости. Противоопухолевая терапия включала 4 курса неадыювантной химиотерапии в комбинации цисплатина, метотрексата, ифосфамида и адриамицина с последующим выполнением радикальной операции в объеме плече-лопаточная резекция слева. Последующее лечение состояло из послеоперационной химиотерапии в различных сочетаниях метотрексата, ифосфамида, этопозиды, цисплатина и адриамицина. В июне 2021 г. был диагностирован первый локальный рецидив в мягких тканях левого плеча, и дальнейшая химиотерапия проводилась по схеме «ССЕ» (циклофосфамид, этопозид, карбоплатин). Получен частичный противоопухолевый ответ, но в январе 2022 г. при контрольном обследовании отмечены признаки локального второго рецидива. С учетом ранее проведенного лечения было принято решение о начале терапии ингибитором протеинкиназ, сорафенибом в дозе 400 мг/сут.

В марте 2022 г. при обследовании, включавшем позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией, признаков патологической гиперметаболической активности не отмечено, что позволило констатировать полную ремиссию остеосаркомы. Общий клинический и биохимический анализы крови были в норме. В апреле 2022 г. стала нарастать слабость, при обследовании 25.05.2022 в общем анализе крови отмечен лейкоцитоз  $13 \times 10^9/л$ , с бластемией 68%, гемоглобин 86 г/л, тромбоциты  $82 \times 10^9/л$ . С подозрением на острый лейкоз через 8 мес. после завершения химиотерапии остеосаркомы больная была направлена в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России.

При поступлении состояние было тяжелым, обусловленным интоксикационным и анемическим синдромами. Температура тела — 37,2 °С. Кожа и видимые слизистые были бледные, чистые, периферические лимфатические узлы (шейные, над- и подключичные, подмышечные, паховые) при осмотре и пальпации не увеличены, печень на 2 см выступала из-под края реберной дуги, селезенка на 1 см выступала из-под края





**Рисунок 4.** Острый миелоидный лейкоз. Аспират костного мозга больной Д. Визуализируются бластные клетки с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, ядрами неправильной и округлой формы с равномерным распределением хроматина. Цитоплазма в бластных клетках базофильная, отростчатая. Окраска по Романовскому — Гимзе,  $\times 1000$

**Figure 4.** Acute myeloid leukemia. Bone marrow smear of patient D. Blast cells with a high nuclear-cytoplasmic ratio, irregular and round nuclear shapes with a uniform distribution of chromatin are visualized. The cytoplasm in blast cells is basophilic with pseudopod formation. Romanovsky — Giemsa stain,  $\times 1000$

реберной дуги. В общем клиническом анализе крови 27.05.2022: гемоглобин 82 г/л, эритроциты  $3,4 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты  $15 \times 10^9/л$ , бластные клетки 74 %, тромбоциты  $71 \times 10^9/л$ . По данным миелограммы костный мозг был гиперклеточный, бластные клетки — 81 % (рис. 4).

При исследовании костного мозга методом проточной цитометрии определялась экспрессия опухолевыми клетками CD34 — 99,3 %, CD13 — 95,2 %, CD33 — 86,2 %. Моноцитарные антигены были представлены CD64 — 2,1 %, CD14 — 2,2 %; Т-линейные антигены: CD7 — 10,8 %; В-линейные антигены: CD19 — 3,1 %; дополнительные антигены: CD38 — 89,9 %, HLA-DR — 61,9 %, CD123 — 5 %, CD9 — 91,7 %, CD56 — 16,1 %. Эритроидные антигены: CD36 — 40,8 %, gIa — 2,5 %, CD71 — 63,1 %. Мегакариоцитарные антигены: CD61<sup>+</sup>CD42a<sup>+</sup> в 31,4 %, CD42b в 50,4 %, CD41a в 49,7 %. Установлен вариант M7 по ФАБ-классификации [68]. Цитогенетическое исследование бластных клеток костного мозга при стандартном кариотипировании позволило выявить inv (3) (q21q26) и моносомию 7. При исследовании методом FISH данные аберрации были подтверждены и обнаружена перестройка гена *MESOM* (рис. 5, 6).

По данным компьютерной томографии, радиосцинтиграфии и магнитно-резонансной томографии внекостномозговых поражений при ОМЛ не отмечено, данных за рецидив остеосаркомы не было. При цитологическом исследовании ликвора данных за нейролейкемию не было. Проведенное обследование позволило диагностировать у больной Д. т-ОМЛ. Латентный период от начала лечения остеосаркомы до диагностики ОМЛ составил 35 мес. Установлен диагноз: «Острый

миелоидный лейкоз после предшествующей цитотоксической терапии с реаранжировкой гена *MESOM*, по степени дифференцировки — острый мегакариобластный лейкоз (по классификации ВОЗ-2022)» [5]. Таким образом, через 3 года после начала химиотерапии остеосаркомы диагностирован ОМЛ.

07.06.2022 была инициирована терапия по протоколу «AML-BFM-2004» [69]. На 15-й день от начала блока АІЕ выполнена костномозговая пункция для оценки ответа на лечение. В миелограмме бластные клетки составили 3 %, по данным определения МОБ методом проточной цитометрии опухолевая популяция бластных клеток — 6,25 %. 12.07.2022 отмечено восстановление показателей крови, и было запланировано продолжение терапии по протоколу «AML-BFM-2004». Перед началом очередного курса было проведено цитологическое исследование костного мозга, по результату которого количество бластных клеток достигло 29 %. В связи с рефрактерным к первой линии терапии течением ОМЛ больная переведена на лечение по схеме «FLAI» [70] (13.07.2022–17.07.2022).

29.08.2022, на 47-е сут. от начала блока «FLAI», в анализе крови отмечено некоторое увеличение количества лейкоцитов с 0,1 до  $0,5 \times 10^9/л$ , гемоглобин — 92 г/л, тромбоциты —  $34 \times 10^9/л$  без трансфузионной поддержки. Проведено контрольное цитологическое исследование костного мозга, по результатам которого бластные клетки составили 32 %. Полученный результат интерпретирован как рефрактерное ко второй линии терапии течение ОМЛ.

В качестве терапии третьей линии с 09.09.2022 по 13.09.2022 проведен курс гемтузумаба озогамидина в сочетании с флударабином. 26.09.2022, на 17-е сут. от начала терапии, в общем анализе крови выявлено 39 % бластных клеток. Следовательно, несмотря на предпринятые попытки трех линий терапии, ответа на лечение не получено. Констатировано рефрактерное течение т-ОМЛ. В октябре 2022 г. больная была выписана из НИИ ДОГ под наблюдение врачей по месту жительства с рекомендациями по проведению симптоматической терапии и паллиативной химиотерапии в режиме: дексаметазон 5 мг/м<sup>2</sup> (1–4-й дни терапии), цитарабин 75 мг/м<sup>2</sup> (1–4-й дни терапии). Рекомендованные курсы проводились каждые 10 дней, но течение т-ОМЛ было рефрактерным к терапии, и 10.02.2023 г. наступила смерть больной.

## Обсуждение

Т-МН следует рассматривать как злокачественные новообразования системы крови с известными этиологическими факторами и отличительными признаками, что следует учитывать при выборе терапии. Диагностика МН, ассоциированных с предшествующим цитотоксическим лечением, в большинстве случаев не связана с существенными трудностями. У большинства больных выявляют аномалии кариотипа из группы неблагоприятного прогноза и мутации

гена *TP53*, что может определять резистентное к проводимой терапии течение заболевания и короткую продолжительность жизни. В первом клиническом наблюдении больной по шкале IPSS-R [34] был отнесен к группе низкого риска, а по шкале IPSS-M [65] — к категории умеренно высокого риска. Для стратификации по шкале IPSS-M [65] желательно иметь данные молекулярно-генетического анализа по 16 генам, а лучше по 31 гену. Но даже наличие информации о мутациях в 2 генах, *SF3B1* и *TP53*, позволило изменить группу прогноза в сторону ее ухудшения.

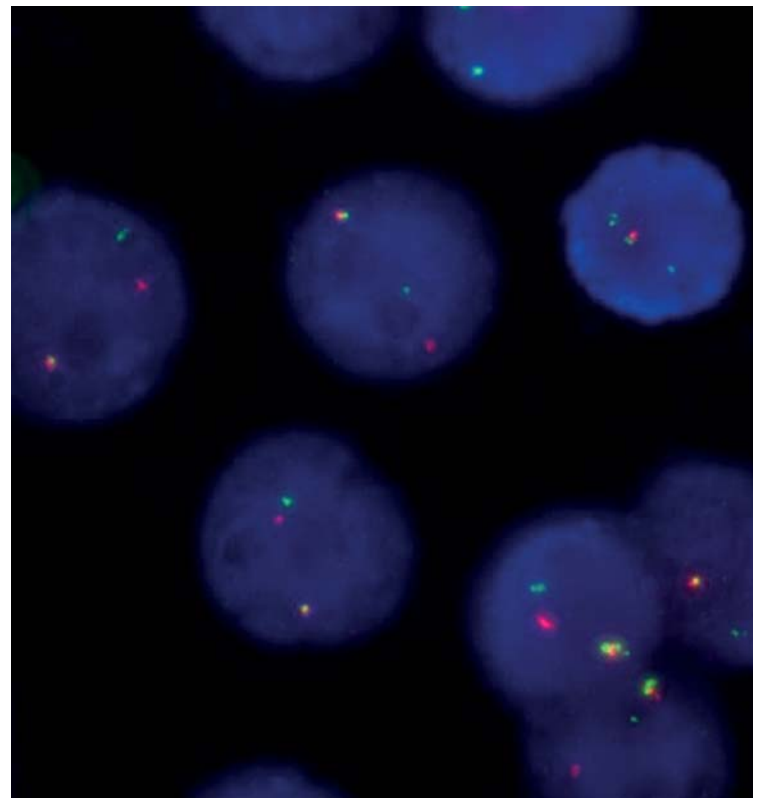
Больные с мутацией *TP53* характеризуются крайне неблагоприятным прогнозом, а эффективные лекарственные средства (*TP53*-таргетная терапия) для такого варианта МДС или ОМЛ находятся еще на этапе разработки и клинических исследований. Второе клиническое наблюдение развития двух онкологических заболеваний у ребенка позволяет предположить наличие возможной герминальной мутации, приведшей к фатальному развитию событий.

Высказывается мнение о целесообразности создания отдельной классификации и прогностической шкалы для т-МДС [40]. Этот вопрос для т-ОМЛ остается нерешенным. Вторичная природа МН характеризуется неблагоприятным прогнозом. Однако диагнозы «т-ОМЛ и т-МДС» не всегда должны подразумевать заведомое отнесение больного к группе неблагоприятного прогноза, поскольку прогноз обусловлен целым рядом факторов, включая цитогенетические и молекулярно-генетические характеристики. Тактика выбора лечения должна основываться на определении статуса первого заболевания, варианте т-МН, его принадлежности к группе риска в соответствии с прогностическими моделями. Также необходимо учитывать соматический статус больного. Однако предшествующее лечение может формировать рефрактерность к дальнейшей терапии. По этой причине больных т-МДС и т-ОМЛ, даже из группы благоприятного прогноза, следует рассматривать в качестве потенциальных кандидатов для проведения алло-ТГСК. Трудность выбора правильной лечебной тактики обусловлена малым числом клинических исследований при т-МДС и т-ОМЛ, а также различным статусом первой опухоли.

**Благодарности.** Авторы статьи выражают благодарность за консультации П. Б. Копнину, к.б.н., заведующему лабораторией цитогенетики отдела молекулярной биологии опухолей НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России; Е. М. Трещалиной, д.м.н., научному консультанту лаборатории клеточного иммунитета НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России; В. А. Мисюрину, д.б.н., с.н.с. лаборатории проточной цитометрии ООО «ГеноТехнология», сотруднику отдела клеточной и молекулярной биологии, кампус Сульна, Каролинский Институт, Стокгольм, Швеция;



**Рисунок 5.** ОМЛ, больная Д. Инверсия inv (3) (q21 q26). FISH, ×1000  
**Figure 5.** Acute myeloid leukemia, patient D. Inversion inv (3) (q21 q26). FISH, ×1000



**Рисунок 6.** Острый миелоидный лейкоз, больная Д. Рearанжировка гена MECOM. FISH, ×1000  
**Figure 6.** Acute myeloid leukemia, patient D. MECOM gene rearrangement, FISH, ×1000

Б. В. Бидерман, к.б.н., с.н.с. лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, а также А. М. Строгановой, к.м.н., заведующей молекулярно-биологической лабораторией отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, за предоставление результатов цитогенетического анализа и фотографий с исследованием методом флуоресцентной гибридизацией *in situ*.

## Литература

1. Bennett J.M., Catovsky D., Daniel M.T., et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 1982; 51(2): 189–99. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1982.tb02771.x.
2. Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H., et al. WHO Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press; 2001.
3. Vardiman J.W., Harris N.L., Brunning R.D. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood.* 2002; 100(7): 2292–302. DOI: 10.1182/blood-2002-04-1199.
4. Michels S.D., McKenna R.W., Arthur D.C., et al. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: a clinical and morphologic study of 65 cases. *Blood.* 1985; 65(6): 1364–72.
5. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th edition. Lyon: IARC Press; 2017.
6. Khoury J.D., Solary E., Abla O., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic Dendritic Neoplasms. *Leukemia.* 2022; 36(7): 1703–19. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1.
7. Асауленко З.П., Спиридонов И.Н., Барам Д.В., Криволапов Ю.А. Классификация ВОЗ опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей 2022 г. (5-е издание): миелоидные и гистиоцитарные новообразования. *Архив патологии.* 2023; 85(5):36–44. DOI: 10.17116/patol20238505136.
8. Schratz K.E., DeZern A.E. Genetic predisposition to myelodysplastic syndrome in clinical practice. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2020; 34(2): 333–56. DOI: 10.1016/j.hoc.2019.10.002.
9. ATC/DDD Index 2025. [www.fhi.no](https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/); 2025: [https://atcddd.fhi.no/atc\\_ddd\\_index/](https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/)
10. Sun L., Babushok D.V. Secondary myelodysplastic syndrome and leukemia in acquired aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2020; 136(1): 36–49. DOI: 10.1182/blood.2019000940.
11. Haase D., Hanf V., Thomas S. Therapy-related hematologic neoplasias after breast cancer. Epidemiologic, etiologic and cytogenetic aspects and new risk factors according to published data and own results. *Med Klin.* 2004; 99(9): 506–17. DOI: 10.1007/s00063-004-1077-7.
12. Inskip P.D., Curtis R.E. New malignancies following childhood cancer in the United States, 1973–2002. *Int J Cancer.* 2007; 121(10): 2233–40. DOI: 10.1002/ijc.22827.
13. McEnerney M.E., Godley L.A., Le Beau M.M. Therapyrelated myeloid neoplasms: when genetics and environment collide. *Nat Rev Cancer.* 2017; 17(9): 513–27. DOI: 10.1038/nrc.2017.60.
14. Домрачева Е.В., Асеева Е.А., Неворова А.Л. и др. Лейкозы и миелодиспластические синдромы, возникшие после проведения противоопухолевой терапии: результаты 16-летних наблюдений. *Клиническая онкогематология.* 2011; 4(2): 120–33.
15. Кохно А.В., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Миелодиспластический синдром. *Клиническая геронтология.* 2009; 3: 33–46.
16. Leone G., Mele L., Pulsoni A., et al. The incidence of secondary leukemias. *Haematologica.* 1999; 84(10): 937–45.
17. Bhatia S. Therapyrelated myelodysplasia and acute myeloid leukemia. *Semin Oncol.* 2013; 40(6): 666–75. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2013.09.013.
18. Advani P.G., Schonfeld S.J. Risk of therapyrelated myelodysplasticsyndrome/acute myeloid leukemia after childhood cancer: a populationbased study. *Leukemia.* 2019; 33(12): 2947–78. DOI: 10.1038/s413750190520y.
19. Guenova M., Balatzenko G., Mihaylov G. Therapy-Related Acute Myeloid Leukemias. In Guenova M., Balatzenko G., eds. *Leukemia.* London: IntechOpen; 2013. 254 p.

## References

1. Bennett J.M., Catovsky D., Daniel M.T., et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 1982; 51(2): 189–99. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1982.tb02771.x.
2. Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H., et al. WHO Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press; 2001.
3. Vardiman J.W., Harris N.L., Brunning R.D. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood.* 2002; 100(7): 2292–302. DOI: 10.1182/blood-2002-04-1199.
4. Michels S.D., McKenna R.W., Arthur D.C., et al. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: a clinical and morphologic study of 65 cases. *Blood.* 1985; 65(6): 1364–72.
5. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th edition. Lyon: IARC Press; 2017.
6. Khoury J.D., Solary E., Abla O., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic Dendritic Neoplasms. *Leukemia.* 2022; 36(7): 1703–19. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1.
7. Asaulenko Z.P., Spiridonov I.N., Baram D.V., Krivolapov Yu.A. WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues, 2022 (5th edition): Myeloid and Histiocytic Tumors. *Arkhiv patologii.* 2023; 85(5): 36–44 (In Russian). DOI: 10.17116/patol20238505136.
8. Schratz K.E., DeZern A.E. Genetic predisposition to myelodysplastic syndrome in clinical practice. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2020; 34(2): 333–56. DOI: 10.1016/j.hoc.2019.10.002.
9. ATC/DDD Index 2025. [www.fhi.no](https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/); 2025: [https://atcddd.fhi.no/atc\\_ddd\\_index/](https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/)
10. Sun L., Babushok D.V. Secondary myelodysplastic syndrome and leukemia in acquired aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2020; 136(1): 36–49. DOI: 10.1182/blood.2019000940.
11. Haase D., Hanf V., Thomas S. Therapy-related hematologic neoplasias after breast cancer. Epidemiologic, etiologic and cytogenetic aspects and new risk factors according to published data and own results. *Med Klin.* 2004; 99(9): 506–17. DOI: 10.1007/s00063-004-1077-7.
12. Inskip P.D., Curtis R.E. New malignancies following childhood cancer in the United States, 1973–2002. *Int J Cancer.* 2007; 121(10): 2233–40. DOI: 10.1002/ijc.22827.
13. McEnerney M.E., Godley L.A., Le Beau M.M. Therapyrelated myeloid neoplasms: when genetics and environment collide. *Nat Rev Cancer.* 2017; 17(9): 513–27. DOI: 10.1038/nrc.2017.60.
14. Domracheva E.V., Aseeva E.A., Neverova A.L., et al. Leukemias and myelodysplastic syndromes developed after treatment of neoplasms: The results of 16 year's experience. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2011; 4(2): 120–34 (In Russian).
15. Kokhno A.V., Parovichnikova E.N., Savchenko V.G. Myelodysplastic syndrome. *Klinicheskaya gerontologiya.* 2009; 3: 33–46 (In Russian).
16. Leone G., Mele L., Pulsoni A., et al. The incidence of secondary leukemias. *Haematologica.* 1999; 84(10): 937–45.
17. Bhatia S. Therapyrelated myelodysplasia and acute myeloid leukemia. *Semin Oncol.* 2013; 40(6): 666–75. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2013.09.013.
18. Advani P.G., Schonfeld S.J. Risk of therapyrelated myelodysplasticsyndrome/acute myeloid leukemia after childhood cancer: a populationbased study. *Leukemia.* 2019; 33(12): 2947–78. DOI: 10.1038/s413750190520y.
19. Guenova M., Balatzenko G., Mihaylov G. Therapy-Related Acute Myeloid Leukemias. In Guenova M., Balatzenko G., eds. *Leukemia.* London: IntechOpen; 2013. 254 p.



20. Locke F.L., Ghobadi A., Jacobson C.A., et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20(1): 31–42. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30864-7.
21. Falini L., Venanzi A., Tini V., et al. Acute myeloid leukemia development soon after anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell infusion in a patient with refractory diffuse large B-cell lymphoma and pre-existing clonal hematopoiesis. *Haematologica.* 2022; 108(1): 290–94. DOI: 10.3324/haematol.2022.281351.
22. Zhao A., Zhao M., Qian W., et al. Secondary myeloid neoplasms after CD19 CAR T therapy in patients with refractory/relapsed B-cell lymphoma: Case series and review of literature. *Front Immunol.* 2023; 13: 1063986. DOI: 10.3389/fimmu.2022.
23. Accorsi Buttini E., Farina M., Lorenzi L., et al. High risk myelodysplastic syndrome following CAR T-cell therapy in a patient with relapsed diffuse large B cell lymphoma: A case report and literature review. *Front. Oncol.* 2023; 13: 1036455. DOI: 10.3389/fonc.2023.1036455.
24. FDA Reports of Secondary Malignancies Following Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapies and Relative Risk: an EBMT-EHA-GoCART Coalition Statement. [www.ebmt.org](https://www.ebmt.org). 2023: <https://www.ebmt.org/ebmt/news/fda-reports-secondary-malignancies-following-chimeric-antigen-receptor-car-t-cell>
25. Heslop H.E. Data mining for second malignancies after CAR-T. *Blood.* 2024; 143(20): 2023–4. DOI: 10.1182/blood.2024024446.
26. Singh Z.N., Huo D., Anastasi J., et al. Therapy-related myelodysplastic syndrome: morphologic subclassification may not be clinically relevant. *Am J Clin Pathol.* 2007; 127(2): 197–205. DOI: 10.1309/NQ3PMV4U8YV39JWJ.
27. Mauritzson N., Albin M., Rylander L., et al. Pooled analysis of clinical and cytogenetic features in treatment-related and de novo adult acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes based on a consecutive series of 761 patients analyzed 1976–1993 and on 5098 unselected cases reported in the literature 1974–2001. *Leukemia.* 2002; 16(12): 2366–78. DOI: 10.1038/sj.leu.2402713.
28. Fianchi L., Pagano L., Piciocchi A., et al. Characteristics and outcome of therapy-related myeloid neoplasms: Report from the Italian network on secondary leukemias. *Am J Hematol.* 2015; 90(5): E80–5. DOI: 10.1002/ajh.23966.
29. Махачева Ф.А., Валиев Т.Т. Особенности вторичного острого миелоидного лейкоза у детей. *Онкогематология.* 2020; 15(4): 12–7. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-4-12-17.
30. Kayser S., Döhner K., Krauter J., et al. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood.* 2011; 117(7): 2137–45. DOI: 10.1182/blood-2010-08-301713.
31. Samra B., Richard-Carpentier G., Kadia T.M., et al. Characteristics and outcomes of patients with therapy-related acute myeloid leukemia with normal karyotype. *Blood Cancer J.* 2020; 10(5): 47. DOI: 10.1038/s41408-020-0316-3.
32. Schoch C., Kern W., Schnittger S., et al. Karyotype is an independent prognostic parameter in therapy-related acute myeloid leukemia (t-AML): an analysis of 93 patients with t-AML in comparison to 1091 patients with de novo AML. *Leukemia.* 2004; 18(1): 120–5. DOI: 10.1038/sj.leu.2403187.
33. Greenberg P., Cox C., LeBeau M.M., et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood.* 1997; 89(6): 2079–88. DOI: 10.1182/blood.V89.6.2079.
34. Greenberg P.L., Tuechler H., Schanz J., et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2012; 120(12): 2454–65. DOI: 10.1182/blood-2012-03-420489.
35. Malcovati L., Germing U., Kuendgen A., et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol.* 2007; 25(23): 3503–10. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.5696.
20. Locke F.L., Ghobadi A., Jacobson C.A., et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20(1): 31–42. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30864-7.
21. Falini L., Venanzi A., Tini V., et al. Acute myeloid leukemia development soon after anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell infusion in a patient with refractory diffuse large B-cell lymphoma and pre-existing clonal hematopoiesis. *Haematologica.* 2022; 108(1): 290–94. DOI: 10.3324/haematol.2022.281351.
22. Zhao A., Zhao M., Qian W., et al. Secondary myeloid neoplasms after CD19 CAR T therapy in patients with refractory/relapsed B-cell lymphoma: Case series and review of literature. *Front Immunol.* 2023; 13: 1063986. DOI: 10.3389/fimmu.2022.
23. Accorsi Buttini E., Farina M., Lorenzi L., et al. High risk myelodysplastic syndrome following CAR T-cell therapy in a patient with relapsed diffuse large B cell lymphoma: A case report and literature review. *Front. Oncol.* 2023; 13: 1036455. DOI: 10.3389/fonc.2023.1036455.
24. FDA Reports of Secondary Malignancies Following Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapies and Relative Risk: an EBMT-EHA-GoCART Coalition Statement. [www.ebmt.org](https://www.ebmt.org). 2023: <https://www.ebmt.org/ebmt/news/fda-reports-secondary-malignancies-following-chimeric-antigen-receptor-car-t-cell>
25. Heslop H.E. Data mining for second malignancies after CAR-T. *Blood.* 2024; 143(20): 2023–24. DOI: 10.1182/blood.2024024446.
26. Singh Z.N., Huo D., Anastasi J., et al. Therapy-related myelodysplastic syndrome: morphologic subclassification may not be clinically relevant. *Am J Clin Pathol.* 2007; 127(2): 197–205. DOI: 10.1309/NQ3PMV4U8YV39JWJ.
27. Mauritzson N., Albin M., Rylander L., et al. Pooled analysis of clinical and cytogenetic features in treatment-related and de novo adult acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes based on a consecutive series of 761 patients analyzed 1976–1993 and on 5098 unselected cases reported in the literature 1974–2001. *Leukemia.* 2002; 16(12): 2366–78. DOI: 10.1038/sj.leu.2402713.
28. Fianchi L., Pagano L., Piciocchi A., et al. Characteristics and outcome of therapy-related myeloid neoplasms: Report from the Italian network on secondary leukemias. *Am J Hematol.* 2015; 90(5): E80–5. DOI: 10.1002/ajh.23966.
29. Makhacheva F.A., Valiev T.T. Clinical features of secondary acute myeloid leukemia in children. *Onkogematologiya.* 2020; 15(4): 12–7 (In Russian). DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-4-12-17.
30. Kayser S., Döhner K., Krauter J., et al. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood.* 2011; 117(7): 2137–45. DOI: 10.1182/blood-2010-08-301713.
31. Samra B., Richard-Carpentier G., Kadia T.M., et al. Characteristics and outcomes of patients with therapy-related acute myeloid leukemia with normal karyotype. *Blood Cancer J.* 2020; 10(5): 47. DOI: 10.1038/s41408-020-0316-3.
32. Schoch C., Kern W., Schnittger S., et al. Karyotype is an independent prognostic parameter in therapy-related acute myeloid leukemia (t-AML): an analysis of 93 patients with t-AML in comparison to 1091 patients with de novo AML. *Leukemia.* 2004; 18(1): 120–5. DOI: 10.1038/sj.leu.2403187.
33. Greenberg P., Cox C., LeBeau M.M., et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood.* 1997; 89(6): 2079–88. DOI: 10.1182/blood.V89.6.2079.
34. Greenberg P.L., Tuechler H., Schanz J., et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2012; 120(12): 2454–65. DOI: 10.1182/blood-2012-03-420489.
35. Malcovati L., Germing U., Kuendgen A., et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol.* 2007; 25(23): 3503–10. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.5696.



36. Kantarjian H., O'Brien S., Ravandi F., et al. Proposal for a new risk model in myelodysplastic syndrome that accounts for events not considered in the original International Prognostic Scoring System. *Cancer*. 2008; 113(6): 1351–61. DOI: 10.1002/cncr.23697.
37. Smith S.M., Le Beau M.M., Huo D., et al. Clinical-cytogenetic associations in 306 patients with therapy-related myelodysplasia and myeloid leukemia: the University of Chicago series. *Blood*. 2003; 102(1): 43–52. DOI: 10.1182/blood-2002-11-3343.
38. Kim S.A., Hong J., Park W.C., et al. Better treatment outcomes in patients with actively treated therapy-related myeloid neoplasms harboring a normal karyotype. *PLoS ONE*. 2018; 13(12): e0209800. DOI: 10.1371/journal.pone.0209800.
39. Borate U., Norris B.A., Statler A., et al. Representation of therapy-related myelodysplastic syndrome in clinical trials over the past 20 years. *Blood Adv*. 2019; 3(18): 2738–47. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000293.
40. Kuendgen A., Nomdedeu M., Tuechler H. et al. Therapy-related myelodysplastic syndromes deserve specific diagnostic sub-classification and risk-stratification—an approach to classification of patients with t-MDS. *Leukemia*. 2021; 35(3): 835–49. DOI: 10.1038/s41375-020-0917-7.
41. Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C., et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982; 5(6): 649–55.
42. Quintás-Cardama A., Daver N., Kim H., et al. A prognostic model of therapy-related myelodysplastic syndrome for predicting survival and transformation to acute myeloid leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014; 14(5): 401–10. DOI: 10.1016/j.clml.2014.03.001.
43. Zhao Y., Chen W., Yu J. et al. TP53 in MDS and AML: Biological and clinical advances. *Cancer Lett*. 2024; 588: 216767. DOI: 10.1016/j.canlet.2024.216767.
44. Bacher U., Haferlach C., Alpermann T., et al. Patients with therapy-related myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia share genetic features but can be separated by blast counts and cytogenetic risk profiles into prognostically relevant subgroups. *Leuk Lymphoma*. 2013; 54(3): 639–42. DOI: 10.3109/10428194.2012.717275.
45. Zhang L., Wang S.A. A focused review of hematopoietic neoplasms occurring in the therapy-related setting. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014; 7(7): 3512–23.
46. Kern W., Haferlach T., Schnittger S., et al. Prognosis in therapy-related acute myeloid leukemia and impact of karyotype. *J Clin Oncol*. 2004; 22(12): 2510–11. DOI: 10.1200/JCO.2004.99.301.
47. Ornstein M.C., Mukherjee S., Mohan S., et al. Predictive factors for latency period and a prognostic model for survival in patients with therapy-related acute myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2014; 89(2): 168–73. DOI: 10.1002/ajh.23605.
48. Ravi B., Deeg H.J. Treatment-related myelodysplastic syndrome: molecular characteristics and therapy. *Curr Opin Hematol*. 2011; 18(2): 77–82. DOI: 10.1097/MOH.0b013e328343997a.
49. Chang C., Storer B.E., Scott B.L., et al. Hematopoietic cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia arising from myelodysplastic syndrome: similar outcomes in patients with de novo disease and disease following prior therapy or antecedent hematologic disorders. *Blood*. 2007; 110(4): 1379–87. DOI: 10.1182/blood-2007-02-076307.
50. Litzow M.R., Tarima S., Perez W.S. et al. Allogeneic transplantation for therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *Blood*. 2010; 115(9): 1850–57. DOI: 10.1182/blood-2009-10-249128.
51. Kröger N., Brand R., van Biezen A., et al. Risk factors for therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia treated with allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2009; 94(4): 542–49. DOI: 10.3324/haematol.2008.000927.
52. Ostgård L.S., Kjeldsen E., Holm M.S., et al. Reasons for treating secondary AML as de novo AML. *Eur J Haematol*. 2010; 85(3): 217–26. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2010.01464.x.
36. Kantarjian H., O'Brien S., Ravandi F., et al. Proposal for a new risk model in myelodysplastic syndrome that accounts for events not considered in the original International Prognostic Scoring System. *Cancer*. 2008; 113(6): 1351–61. DOI: 10.1002/cncr.23697.
37. Smith S.M., Le Beau M.M., Huo D., et al. Clinical-cytogenetic associations in 306 patients with therapy-related myelodysplasia and myeloid leukemia: the University of Chicago series. *Blood*. 2003; 102(1): 43–52. DOI: 10.1182/blood-2002-11-3343.
38. Kim S.A., Hong J., Park W.C., et al. Better treatment outcomes in patients with actively treated therapy-related myeloid neoplasms harboring a normal karyotype. *PLoS ONE*. 2018; 13(12): e0209800. DOI: 10.1371/journal.pone.0209800.
39. Borate U., Norris B.A., Statler A., et al. Representation of therapy-related myelodysplastic syndrome in clinical trials over the past 20 years. *Blood Adv*. 2019; 3(18): 2738–47. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000293.
40. Kuendgen A., Nomdedeu M., Tuechler H. et al. Therapy-related myelodysplastic syndromes deserve specific diagnostic sub-classification and risk-stratification—an approach to classification of patients with t-MDS. *Leukemia*. 2021; 35(3): 835–49. DOI: 10.1038/s41375-020-0917-7.
41. Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C., et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982; 5(6): 649–55.
42. Quintás-Cardama A., Daver N., Kim H., et al. A prognostic model of therapy-related myelodysplastic syndrome for predicting survival and transformation to acute myeloid leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014; 14(5): 401–10. DOI: 10.1016/j.clml.2014.03.001.
43. Zhao Y., Chen W., Yu J. et al. TP53 in MDS and AML: Biological and clinical advances. *Cancer Lett*. 2024; 588: 216767. DOI: 10.1016/j.canlet.2024.216767.
44. Bacher U., Haferlach C., Alpermann T., et al. Patients with therapy-related myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia share genetic features but can be separated by blast counts and cytogenetic risk profiles into prognostically relevant subgroups. *Leuk Lymphoma*. 2013; 54(3): 639–42. DOI: 10.3109/10428194.2012.717275.
45. Zhang L., Wang S.A. A focused review of hematopoietic neoplasms occurring in the therapy-related setting. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014; 7(7): 3512–23.
46. Kern W., Haferlach T., Schnittger S., et al. Prognosis in therapy-related acute myeloid leukemia and impact of karyotype. *J Clin Oncol*. 2004; 22(12): 2510–11. DOI: 10.1200/JCO.2004.99.301.
47. Ornstein M.C., Mukherjee S., Mohan S., et al. Predictive factors for latency period and a prognostic model for survival in patients with therapy-related acute myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2014; 89(2): 168–73. DOI: 10.1002/ajh.23605.
48. Ravi B., Deeg H.J. Treatment-related myelodysplastic syndrome: molecular characteristics and therapy. *Curr Opin Hematol*. 2011; 18(2): 77–82. DOI: 10.1097/MOH.0b013e328343997a.
49. Chang C., Storer B.E., Scott B.L., et al. Hematopoietic cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia arising from myelodysplastic syndrome: similar outcomes in patients with de novo disease and disease following prior therapy or antecedent hematologic disorders. *Blood*. 2007; 110(4): 1379–87. DOI: 10.1182/blood-2007-02-076307.
50. Litzow M.R., Tarima S., Perez W.S. et al. Allogeneic transplantation for therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *Blood*. 2010; 115(9): 1850–57. DOI: 10.1182/blood-2009-10-249128.
51. Kröger N., Brand R., van Biezen A., et al. Risk factors for therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia treated with allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2009; 94(4): 542–49. DOI: 10.3324/haematol.2008.000927.
52. Ostgård L.S., Kjeldsen E., Holm M.S., et al. Reasons for treating secondary AML as de novo AML. *Eur J Haematol*. 2010; 85(3): 217–26. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2010.01464.x.

53. Visani G., Tosi P., Zinzani P.L., et al. FLAG (fludarabine + high-dose cytarabine + G-CSF): an effective and tolerable protocol for the treatment of 'poor risk' acute myeloid leukemias. *Leukemia*. 1994; 8(11): 1842–46.
54. Burnett A.K., Russell N.H., Hills R.K., et al. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. *J Clin Oncol*. 2013; 31(27): 3360–68. DOI: 10.1200/JCO.2012.47.4874.
55. DiNardo C.D., Pratz K., Pullarkat V., et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2019; 133: 7–17. DOI: 10.1182/blood-2018-08-868752.
56. DiNardo C.D., Jonas B.A., Pullarkat V., et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2020; 383: 617–29. DOI: 10.1056/NEJMoa2012971.
57. Strickland S.A., Vey N. Diagnosis and treatment of therapy-related acute myeloid leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022; 171: 103607. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2022.103607.
58. Lancet J.E., Uy G.L., Cortes J.E., et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2018; 36(26): 2684–92. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.6112.
59. Döhner H., Estey E., Grimwade D., et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017; 129(4): 424–47. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196.
60. Burnett A.K., Russell N.H., Hills R.K., et al. A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m<sup>2</sup> vs 60 mg/m<sup>2</sup> in AML induction: results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients. *Blood*. 2015; 125(25): 3878–85. DOI: 10.1182/blood-2015-01-623447.
61. Mayer R.J., Davis R.B., Schiffer C.A., et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med*. 1994; 331(14): 896–903. DOI: 10.1056/NEJM199410063311402.
62. Karanes C., Kopecky K.J., Head D.R., et al. A phase III comparison of high dose ARA-C (HIDAC) versus HIDAC plus mitoxantrone in the treatment of first relapsed or refractory acute myeloid leukemia Southwest Oncology Group Study. *Leuk Res*. 1999; 23: 787–94. DOI: 10.1016/s0145-2126(99)00087-9.
63. Garcia-Manero G., Shan J., Faderl S., et al. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2007; 22(3): 538–43. DOI: 10.1038/sj.leu.2405070.
64. Cheson B.D., Greenberg P.L., Bennett J.M., et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood*. 2006; 108(2): 419–25. DOI: 10.1182/blood-2005-10-4149.
65. Bernard E., Tuechler H., Greenberg P.L., et al. Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *NEJM Evid*. 2022; 1(7): EVIDoa2200008. DOI: 10.1056/evidoa2200008.
66. Study Of Venetoclax Tablet With Intravenous or Subcutaneous Azacitidine to Assess Change in Disease Activity In Adult Participants With Newly Diagnosed Higher-Risk Myelodysplastic Syndrome (Verona). [www.clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT04401748?term=NCT04401748&rank=1); 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04401748?term=NCT04401748&rank=1>
67. Jädersten M., Saft L., Pellagatti A., et al. Clonal heterogeneity in the 5q- syndrome: p53 expressing progenitors prevail during lenalidomide treatment and expand at disease progression. *Haematologica*. 2009; 94(12): 1762–66. DOI: 10.3324/haematol.2009.011528.
68. Bennett J.M., Catovsky D., Daniel M.T., et al. Criteria for the diagnosis of acute leukemia of megakaryocyte lineage (M7). A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med*. 1985; 103(3): 460–2. DOI: 10.7326/0003-4819-103-3-460.
53. Visani G., Tosi P., Zinzani P.L., et al. FLAG (fludarabine + high-dose cytarabine + G-CSF): an effective and tolerable protocol for the treatment of 'poor risk' acute myeloid leukemias. *Leukemia*. 1994; 8(11): 1842–46.
54. Burnett A.K., Russell N.H., Hills R.K., et al. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. *J Clin Oncol*. 2013; 31(27): 3360–68. DOI: 10.1200/JCO.2012.47.4874.
55. DiNardo C.D., Pratz K., Pullarkat V., et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2019; 133: 7–17. DOI: 10.1182/blood-2018-08-868752.
56. DiNardo C.D., Jonas B.A., Pullarkat V., et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2020; 383: 617–29. DOI: 10.1056/NEJMoa2012971.
57. Strickland S.A., Vey N. Diagnosis and treatment of therapy-related acute myeloid leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022; 171: 103607. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2022.103607.
58. Lancet J.E., Uy G.L., Cortes J.E., et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2018; 36(26): 2684–92. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.6112.
59. Döhner H., Estey E., Grimwade D., et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017; 129(4): 424–47. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196.
60. Burnett A.K., Russell N.H., Hills R.K., et al. A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m<sup>2</sup> vs 60 mg/m<sup>2</sup> in AML induction: results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients. *Blood*. 2015; 125(25): 3878–85. DOI: 10.1182/blood-2015-01-623447.
61. Mayer R.J., Davis R.B., Schiffer C.A., et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med*. 1994; 331(14): 896–903. DOI: 10.1056/NEJM199410063311402.
62. Karanes C., Kopecky K.J., Head D.R., et al. A phase III comparison of high dose ARA-C (HIDAC) versus HIDAC plus mitoxantrone in the treatment of first relapsed or refractory acute myeloid leukemia Southwest Oncology Group Study. *Leuk Res*. 1999; 23: 787–94. DOI: 10.1016/s0145-2126(99)00087-9.
63. Garcia-Manero G., Shan J., Faderl S., et al. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2007; 22(3): 538–43. DOI: 10.1038/sj.leu.2405070.
64. Cheson B.D., Greenberg P.L., Bennett J.M., et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood*. 2006; 108(2): 419–25. DOI: 10.1182/blood-2005-10-4149.
65. Bernard E., Tuechler H., Greenberg P.L., et al. Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *NEJM Evid*. 2022; 1(7): EVIDoa2200008. DOI: 10.1056/evidoa2200008.
66. Study Of Venetoclax Tablet With Intravenous or Subcutaneous Azacitidine to Assess Change in Disease Activity In Adult Participants With Newly Diagnosed Higher-Risk Myelodysplastic Syndrome (Verona). [www.clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT04401748?term=NCT04401748&rank=1); 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04401748?term=NCT04401748&rank=1>
67. Jädersten M., Saft L., Pellagatti A., et al. Clonal heterogeneity in the 5q- syndrome: p53 expressing progenitors prevail during lenalidomide treatment and expand at disease progression. *Haematologica*. 2009; 94(12): 1762–66. DOI: 10.3324/haematol.2009.011528.
68. Bennett J.M., Catovsky D., Daniel M.T., et al. Criteria for the diagnosis of acute leukemia of megakaryocyte lineage (M7). A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med*. 1985; 103(3): 460–2. DOI: 10.7326/0003-4819-103-3-460.

69. Creutzig U., Zimmermann M., Bourquin J.P., et al. Randomized trial comparing liposomal daunorubicin with idarubicin as induction for pediatric acute myeloid leukemia: results from Study AML-BFM 2004. *Blood*. 2013; 122(1): 37–43. DOI: 10.1182/blood-2013-02-484097.

70. Guolo F., Minetto P., Clavio M., et al. High feasibility and antileukemic efficacy of fludarabine, cytarabine, and idarubicin (FLAI) induction followed by risk-oriented consolidation: A critical review of a 10-year, single-center experience in younger, non M3 AML patients. *Am J Hematol*. 2016; 91(8): 755–62. DOI: 10.1002/ajh.24391.

## Информация об авторах

**Валиев Тимур Теймуразович**, доктор медицинских наук, заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: timurvaliev@mail.ru.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

**Ширин Антон Дмитриевич\***, кандидат медицинских наук, гематолог, медицинский советник ООО «ЛЕОВИТ нутрио»,  
e-mail: shirin-anton@mail.ru,  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3244-7774>

**Кохно Алина Владимировна**, кандидат медицинских наук, начальник отдела диагностики и лечения гематологических заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: kohno@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0261-5941>

**Антипова Алина Сергеевна**, кандидат медицинских наук, онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии и гематологии отдела гематологии и трансплантации костного мозга НИИ клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: alina.antipova.dr@incloud.com.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1731-8336>

**Баранова Ольга Юрьевна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии и гематологии отдела гематологии и трансплантации костного мозга НИИ клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: baranova-crc@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0202-8176>

**Френкель Марина Абрамовна**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии гемопоэза НИИ клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: marinafren@yandex.ru.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9127-0257>

69. Creutzig U., Zimmermann M., Bourquin J.P., et al. Randomized trial comparing liposomal daunorubicin with idarubicin as induction for pediatric acute myeloid leukemia: results from Study AML-BFM 2004. *Blood*. 2013; 122(1): 37–43. DOI: 10.1182/blood-2013-02-484097.

70. Guolo F., Minetto P., Clavio M., et al. High feasibility and antileukemic efficacy of fludarabine, cytarabine, and idarubicin (FLAI) induction followed by risk-oriented consolidation: A critical review of a 10-year, single-center experience in younger, non M3 AML patients. *Am J Hematol*. 2016; 91(8): 755–62. DOI: 10.1002/ajh.24391.

## Information about the authors

**Timur T. Valiev**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No1, Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin;  
e-mail: timurvaliev@mail.ru.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

**Anton D. Shirin\***, Cand. Sci. (Med.), hematologist, Medical Adviser of LLC “LEOVIT nutrio”,  
e-mail: shirin-anton@mail.ru,  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3244-7774>

**Alina V. Kohn**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Diagnostics and Treatment of Hematological Diseases, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: kohno@blood.ru.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0261-5941>

**Alina S. Antipova**, Cand. Sci. (Med.), Oncologist of Department of Antitumor Drug Therapy and Hematology, Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin,  
e-mail: alina.antipova.dr@incloud.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1731-8336>

**Olga Yu. Baranova**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of Department of Antitumor Drug Therapy and Hematology, Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin,  
e-mail: baranova-crc@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0202-8176>

**Marina A. Frenkel**, Dr. Sci. (Med.), Leading Scientific Employee of Haematopoiesis Immunology Laboratory, Research Institute of Clinical Oncology, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin,  
e-mail: marinafren@yandex.ru.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9127-0257>

**Палладина Александра Дмитриевна**, кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории клинической иммунологии и инновационных технологий консультативно-диагностического центра ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: alexandra.93@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9400-7347>

**Сенченко Мария Анатольевна**, кандидат медицинских наук, патолого-анатом патолого-анатомического отделения консультативно-диагностического центра ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: senchenko.mariia@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9921-5620>

**\* Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 18.12.2024

Принята к печати: 14.02.2025

**Alexandra D. Palladina**, Cand. Sci. (Med.), Clinical Laboratory Diagnostics Doctor of Laboratory of Clinical Immunology and Innovative Technologies, Consultative and Diagnostic Center, Research Institute of Clinical Oncology, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin,  
e-mail: alexandra.93@mail.ru.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9400-7347>

**Maria A. Senchenko**, Cand. Sci. (Med.), Pathologist of Pathological Anatomy Department, Consultative and Diagnostic Center, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin,  
e-mail: senchenko.mariia@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9921-5620>

**\* Corresponding author**

Received 18 Dec 24

Accepted 14 Feb 25



# МЕЖЛАБОРАТОРНЫЙ КОНСЕНСУС ПО ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА: РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОФОРМЛЕНИЮ ЗАКЛЮЧЕНИЙ ЦИТОМЕТРИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И ПОДБОРУ ПАНЕЛЕЙ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ

Паровичникова Е.Н.<sup>1</sup>, Наумова Е.В.<sup>2,3</sup>, Двирник В.Н.<sup>1</sup>, Захарько Е.И.<sup>1</sup>, Дрокова Д.Г.<sup>1</sup>, Никифорова К.А.<sup>1</sup>, Бабенко Е.В.<sup>4</sup>, Белякова Е.А.<sup>5</sup>, Миролюбова Ю.В.<sup>6</sup>, Пронкина Н.В.<sup>7</sup>, Чубукина Ж.В.<sup>8</sup>, Лубяко Е.А.<sup>9</sup>, Партылова Е.А.<sup>10</sup>, Вержбицкая Т.Ю.<sup>11,12</sup>, Селютина О.Н.<sup>13</sup>, Боякова Е.В.<sup>14</sup>, Луговская С.А.<sup>2,3</sup>, Гривцова Л.Ю.<sup>15,16</sup>, Гальцева И.В.<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, 125284, г. Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>5</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191015, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>6</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197341, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>7</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», 630099, г. Новосибирск, Российская Федерация

<sup>8</sup> Научно-исследовательский центр клеточной и молекулярной патологии ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», 191024, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>9</sup> БУ ХМАО-Югры «Окружная клиническая больница», 628012, г. Ханты-Мансийск, Российская Федерация

<sup>10</sup> ГАУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1», 620102, г. Екатеринбург, Российская Федерация

<sup>11</sup> ГАУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница», 620149, г. Екатеринбург, Российская Федерация

<sup>12</sup> ГАУЗ Свердловской области «Институт медицинских клеточных технологий», 620026, г. Екатеринбург, Российская Федерация

<sup>13</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 344037, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

<sup>14</sup> ГБУЗ «Центр крови им. О. К. Гаврилова» Департамента здравоохранения г. Москвы, 125284, г. Москва, Российская Федерация

<sup>15</sup> Обнинский институт атомной энергетики — филиал ФГАОУ ВПО «Национальный исследовательский ядерный университет „МИФИ“», 249040, г. Обнинск, Российская Федерация

<sup>16</sup> Медицинский радиологический научный центр имени им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 249036, г. Обнинск, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

**Введение.** Иммунофенотипирование — ключевой метод диагностики хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ) — одного из наиболее распространенных лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ) у лиц среднего и старшего возраста. Для повышения точности диагностики ХЛЛ необходима унификация подходов к его иммунофенотипической диагностике, которая включает разработку стандартизированных панелей моноклональных антител, рекомендаций по пробоподготовке и оформлению заключений.

**Цель:** разработать единую форму лабораторного отчета и стандартизованный подход к использованию необходимого и достаточного сочетания меченых моноклональных антител для диагностики ХЛЛ.

**Основные сведения.** На базе Национального гематологического общества была создана всероссийская рабочая группа, целью которой стало обсуждение ключевых вопросов лабораторной диагностики ХЛЛ. Основное внимание уделялось проблемам, связанным с иммунофенотипированием. По итогам проведенных совещаний были выработаны консенсусные решения, включающие создание единой формы лабораторного отчета, утверждение минимального необходимого перечня моноклональных антител для диагностики ХЛЛ. В бланке заключения, помимо информации о больном и виде материала, рекомендуется указывать перечень использованных моноклональных антител; модель проточного цитометра; количество лейкоцитов и лимфоцитов; иммунофенотип выявленной опухолевой популяции с акцентом на aberrантные маркеры; абсолютное количество клеток патологического клона; итоговый иммунофенотипический вариант ХЛЛ. Панель моноклональных антител должна включать антитела, выявляющие антигены CD19, CD20, CD5, CD23 и поверхностные легкие цепи иммуноглобулинов (κ и λ). Для дифференциации ХЛЛ от других В-ЛПЗ рекомендуется использовать дополнительные маркеры: CD43, CD200, CD10, CD22, CD38.

**Ключевые слова:** хронический лимфоцитарный лейкоз, В-клеточные лимфопролиферативные новообразования, многоцветная проточная цитометрия, иммунофенотипирование

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

**Финансирование:** исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Паровичникова Е.Н., Наумова Е.В., Двирник В.Н., Захарько Е.И., Дрокова Д.Г., Никифорова К.А., Бабенко Е.В., Белякова Е.А., Миролубова Ю.В., Пронкина Н.В., Чубукина Ж.В., Лубяко Е.А., Парылова Е.А., Вержбицкая Т.Ю., Селютина О.Н., Боякова Е.В., Луговская С.А., Гривцова Л.Ю., Гальцева И.В. Межлабораторный консенсус по иммунофенотипической диагностике хронического лимфоцитарного лейкоза: рекомендации по оформлению заключений цитометрического исследования и подбору панелей моноклональных антител. Гематология и трансфузиология. 2025; 70(1):114–127. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-1-114-127>

# INTERLABORATORY CONSENSUS ON THE IMMUNOPHENOTYPIC DIAGNOSIS OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: RECOMMENDATIONS FOR THE PREPARATION OF CYTOMETRIC STUDY REPORTS AND THE SELECTION OF PANELS OF MONOCLONAL ANTIBODIES

Parovichnikova E.N.<sup>1</sup>, Naumova E.V.<sup>2,3</sup>, Dvirnyk V.N.<sup>1</sup>, Zakharko E.I.<sup>1</sup>, Drokova D.G.<sup>1</sup>, Nikiforova K.A.<sup>1</sup>, Babenko E.V.<sup>4</sup>, Belyakova E.A.<sup>5</sup>, Miroyubova Yu.V.<sup>6</sup>, Pronkina N.V.<sup>7</sup>, Chubukina Z.V.<sup>8</sup>, Lubyako E.A.<sup>9</sup>, Partlyova E.A.<sup>10</sup>, Verzbitskaya T.Yu.<sup>11,12</sup>, Selyutina O.N.<sup>13</sup>, Boyakova E.V.<sup>14</sup>, Lugovskaya S.A.<sup>2,3</sup>, Gryvtsova L.Yu.<sup>15,16</sup>, Galtseva I.V.<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 125993, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center named after S.P. Botkin, 125284, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology, and Transplantation named after R.M. Gorbacheva, 197022, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>5</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 191015, Saint-Petersburg Russian Federation

<sup>6</sup> National Medical Research Center named after V.A. Almazov, 197341, Saint-Petersburg Russian Federation

<sup>7</sup> Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology 630099, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>8</sup> Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 191024, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>9</sup> Regional Clinical Hospital, 628012, Khanty-Mansiysk, Russian Federation

<sup>10</sup> Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, 620102, Ekaterinburg, Russian Federation

<sup>11</sup> Regional Children's Clinical Hospital, 620149, Ekaterinburg, Russian Federation

<sup>12</sup> Region Institute of Medical Cellular Technologies, 620026, Ekaterinburg, Russian Federation

<sup>13</sup> National Medical Research Center of Oncology, 344037, Rostov-on-Don, Russian Federation

<sup>14</sup> O.K. Gavrilov Blood Center, 125284, Moscow, Russian Federation

<sup>15</sup> Obninsk Institute of Nuclear Energy, a branch of the National Research Nuclear University "MEPhI", 249040, Obninsk, Russian Federation

<sup>16</sup> A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center, a branch of the National Medical Research Center of Radiology, 249036, Obninsk, Russian Federation

## РЕЗЮМЕ

**Introduction.** Immunophenotyping is a key diagnostic method for chronic lymphocytic leukemia (CLL), the most common lymphoproliferative disorder (LPD) in middle-aged and elderly individuals. Given the high prevalence of CLL, there is a need to standardize approaches to its immunophenotypic diagnosis, including the development of standardized panels of monoclonal antibodies, recommendations for sample preparation, and the formulation of reports to improve diagnostic accuracy.

**Aim:** to develop a unified laboratory report form and a standardized approach to using the necessary and sufficient combination of labeled monoclonal antibodies for the diagnosis of CLL.

**Main findings.** An All-Russian working group was formed under the National Hematological Society (NHS) to discuss key issues in the laboratory diagnosis of CLL. The primary focus was on problems related to immunophenotyping. Consensus decisions were made regarding the creation of a unified laboratory report form and a standardized approach to using the necessary and sufficient combination of labeled monoclonal antibodies for the diagnosis of CLL. The monoclonal antibody panel should include antibodies detecting CD19, CD20, CD5, CD23, and surface immunoglobulin light chains (k and λ). To differentiate CLL from other B-LPDs, additional markers such as CD43, CD200, CD10, CD22, and CD38 are recommended. The report form should include, along with patient information and sample type, the following: a list of used monoclonal antibodies, the flow cytometer model, the count of leukocytes and lymphocytes, the immunophenotype of the identified tumor population with emphasis on aberrant markers, the absolute count of pathological clone cells, and the final immunophenotypic variant of CLL or B-LPD.

**Keywords:** chronic lymphocytic leukemia, B-cell lymphoproliferative neoplasms, multicolor flow cytometry, immunophenotyping

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**Financial disclosure:** the study had no financial support.

**For citation:** Parovichnikova E.N., Naumova E.V., Dvirnyk V.N., Zakharko E.I., Drokova D.G., Nikiforova K.A., Babenko E.V., Belyakova E.A., Mirolyubova Yu.V., Pronkina N.V., Chubukina Z.V., Lubyako E.A., Partylyova E.A., Verzbitskaya T.Yu., Selyutina O.N., Boyakova E.V., Lugovskaya S.A., Gryvtsova L.Yu., Galtseva I.V. Interlaboratory consensus on the immunophenotypic diagnosis of chronic lymphocytic leukemia: Recommendations for the preparation of cytometric study reports and the selection of panels of monoclonal antibodies. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2025; 70(1):114–127 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-1-114-127>

## Введение

В России в настоящее время не существует единых рекомендаций по проведению иммунофенотипического (ИФТ) исследования при лимфопролиферативных новообразованиях, включая хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ). В связи с этим по инициативе директора ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России Е. Н. Паровичниковой на базе Национального гематологического общества была сформирована все-российская рабочая группа для обсуждения ключевых вопросов лабораторной диагностики заболеваний системы крови, в том числе с применением метода проточной цитометрии. Основное внимание группа уделила проблемам, связанным с иммунофенотипированием при ХЛЛ.

Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфоцитарная лимфома (ХЛЛ/ЛЛ) — В-клеточная лимфома, состоящая из мономорфных малых зрелых В-лимфоцитов, которые часто коэкспрессируют CD5 и CD23 [1]. По данным на 2023 г., «грубый» показатель заболеваемости неострыми лимфолейкозами в России составил 3,14 случая на 100 тыс. человек [2].

Для верификации диагноза ХЛЛ требуется проведение иммунофенотипирования лимфоцитов периферической крови методом многоцветной проточной цитометрии (МПЦ), при этом исследование пунктата костного мозга не является обязательным [3, 4].

Согласно 5-й версии классификации гематолиомоидных опухолей [1] ХЛЛ относят к разделу предопухолевых и опухолевых пролифераций из малых лимфоцитов. Этот раздел включает моноклональный В-клеточный лимфоцитоз (МВКЛ) (доброкачественный процесс с возможной трансформацией в ХЛЛ или лимфому) и ХЛЛ/ЛЛ. Как морфология, так и иммунофенотип опухолевых клеток при этих нозологиях одинаковы; отличием ХЛЛ от ЛЛ является абсолютное количество В-лимфоцитов в периферической крови. Основными диагностическими критериями ХЛЛ являются: увеличение количества В-лимфоцитов периферической крови  $\geq 5 \times 10^9/\text{л}$ , иммунофенотип  $\text{CD19}^+\text{CD5}^+\text{CD23}^+\text{CD20}^{\text{dim/+}}\text{CD22}^{\text{dim/+}}\text{CD79b}^{\text{dim/+}}\text{CD81}^{\text{dim/+}}\text{sIg}^{\text{dim/+}}$  с рестрикцией легких цепей иммуноглобулина; более 30% лимфоцитов в костном мозге [5, 6]. При выявлении в периферической крови  $< 5 \times 10^9/\text{л}$  зрелых В-лимфоцитов с иммуно-

фенотипом ХЛЛ и отсутствии экстрамедуллярных поражений, цитопений и других симптомов, связанных с ХЛЛ, диагностируют МВКЛ [7], а при их наличии — лимфоцитарную лимфому.

Клональность циркулирующих В-лимфоцитов должна быть подтверждена с помощью иммунофенотипирования. В норме соотношение легких цепей иммуноглобулинов К:  $\lambda$  может варьировать от 1 : 3 до 3 : 1. Согласно рекомендациям Европейской исследовательской инициативной группы по изучению ХЛЛ (European Research Initiative on CLL) и Европейского общества по клиническому анализу клеток (European Society for Clinical Cell Analysis), в качестве обязательных маркеров для диагностики ХЛЛ перечислены CD19, CD5, CD23, CD20, поверхностные легкие цепи иммуноглобулинов К и  $\lambda$  [5]. Среди рекомендуемых маркеров, которые следует использовать для дифференциальной диагностики с В-ЛПЗ, указаны: CD43, CD200, CD79b, CD81, CD10, ROR1. Определение IgM/IgD, CD11c при ХЛЛ используется редко. За пороговый уровень экспрессии мембранных антигенов принимается более 20% позитивных клеток. Характерный иммунофенотип клеток ХЛЛ позволяет оценивать измеряемую остаточную болезнь с помощью МПЦ и использовать ее в качестве суррогатного маркера для оценки эффективности различных режимов терапии [5, 6].

Существуют рекомендации по составлению многоцветных диагностических панелей для диагностики В-ЛПЗ с описанием оптимальных комбинаций флуорохромов и клонов антител, например рекомендации консорциума EUROFLOW [8, 9]. Однако применение данных панелей в практическом здравоохранении в России затруднительно. Лаборатории, выполняющие диагностику ЛПЗ, при составлении панелей руководствуются клиническими рекомендациями и действующими классификациями, учитывая собственный опыт и технические возможности [1, 10, 11]. При этом наблюдаются расхождения в диагностических подходах, а также отсутствует единая форма заключения для всех лабораторий.

С целью гармонизации диагностических подходов, унификации заключений и панелей моноклональных антител для диагностики ХЛЛ Советом по лабораторной диагностике, созданным на базе Национального



гематологического общества, была сформирована рабочая группа из 15 ведущих российских лабораторий, занимающихся проточной цитометрией. В состав рабочей группы вошли специалисты в области иммунофенотипирования опухолей кроветворной и лимфоидной ткани методом проточной цитометрии.

Клинико-диагностические лаборатории, принявшие участие в совещании, используют различные панели моноклональных антител, модели проточных цитометров, включая «Navios», «Cytomics FC-500», «CytoFlex» (Beckman Coulter), «FACSCanto II», «FACSAria II», «FACSCalibur» (Becton Dickinson). При разработке унифицированной формы заключения и оптимизации проточно-цитометрических подходов были учтены международные рекомендации и российский опыт диагностики ХЛЛ. Круговое исследование представляло собой анализ fcs-файлов, полученных при иммунофенотипировании биоматериала для оценки сходимости результатов, и последующее обсуждение полученных результатов, расхождений, вызвавших разногласия вопросов.

Рабочая группа провела пять совещаний (в ноябре 2022 г., апреле, мае, июне 2023 г. и одно онлайн-совещание в июле 2023 г.), на которых были рассмотрены проблемы иммунофенотипической диагностики ХЛЛ. По итогам составлены рекомендации, представленные в этой статье.

## Формирование образцов для тестирования и сбор данных

Координация взаимодействия лабораторий осуществлялась ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Данные о больных и материал для анализа в рамках межлабораторного взаимодействия предоставили сотрудники кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом лабораторной иммунологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. На кафедре было проведено иммунофенотипирование трех образцов крови больных, которые обследовались в Московском городском гематологическом центре ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ. На основе клинических данных и комплексных результатов исследований, включая иммунофенотипирование, больным были установлены диагнозы: МВКЛ (больная МОЮ); ХЛЛ/ЛЛ (больной ЮУД); комбинированная лимфома (ХЛЛ в сочетании с лимфомой из клеток мантии (ЛКМ)) (больной ЧХУ). Иммунофенотипирование проводили на проточном цитометре «FACSCanto II» (Becton Dickinson, США). Полученные в ходе цитометрического исследования обезличенные fcs-файлы, без указания диагнозов, были разосланы в 14 лабораторий. Ниже приводятся данные больных и результаты иммунофенотипических исследований.

### Больная МОЮ, женщина, 64 года

Жаловалась на частые инфекции. По данным ультразвукового исследования (УЗИ): селезенка, печень в норме, лимфатические узлы не визуализируются. В общем анализе крови: лейкоциты —  $5,6 \times 10^9/\text{л}$ , эритроциты —  $4,38 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин — 122 г/л, тромбоциты —  $269,0 \times 10^9/\text{л}$ , лимфоциты — 49%. Графики, полученные в результате ИФТ периферической крови больной МОЮ, представлены на рисунке 1.

*Заключения лабораторий, участвовавших в круговом исследовании.* В результате анализа fcs-файлов больной МОЮ в 9 лабораториях дали правильное заключение о иммунофенотипе, характерном для МКВЛ, в 2 лабораториях диагностировали В-ХЛЛ/ЛЛ, в 2 — В-ЛПЗ и в одной — лимфому из клеток зоны мантии (ЛКЗМ) (приведена терминология заключений лабораторий). Кроме того, в 6 лабораториях не производили подсчет абсолютного количества моноклональных В-лимфоцитов, в 8 лабораториях этот показатель варьировал от  $0,6 \times 10^9/\text{л}$  до  $2,1 \times 10^9/\text{л}$ . Соотношение результатов диагнозов представлено на рисунке 2.

### Больной ЮУД, мужчина 75 лет

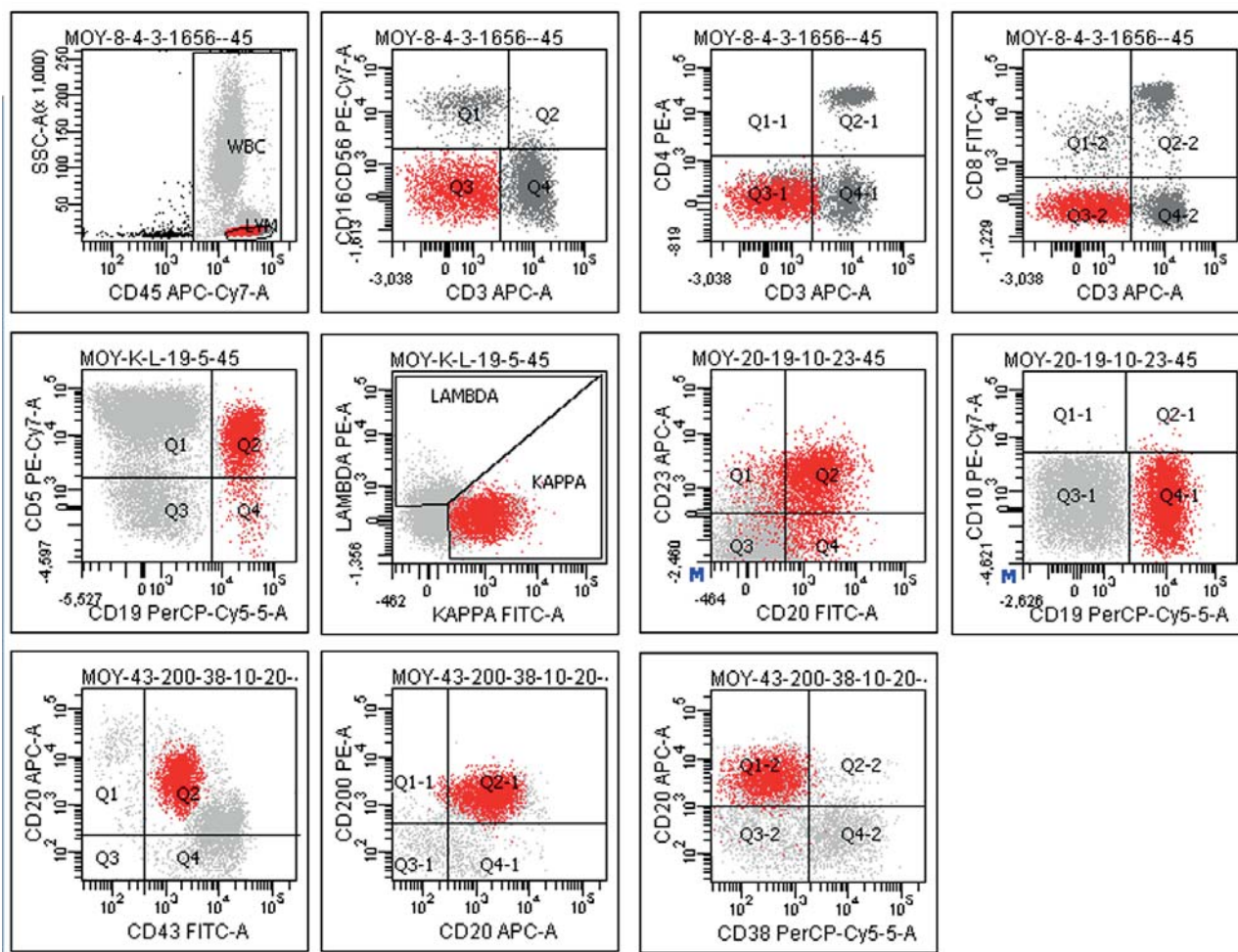
По данным УЗИ увеличение селезенки и лимфатических узлов не выявлено. В общем анализе крови: лейкоциты  $84,6 \times 10^9/\text{л}$ , эритроциты —  $3,4 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин — 114 г/л, тромбоциты —  $202,0 \times 10^9/\text{л}$ , лимфоциты — 96%. Клональных В-клеток — 90%. Графики, полученные при ИФТ периферической крови, представлены на рисунке 3.

*Заключения лабораторий, участвовавших в круговом исследовании.* В 3 лабораториях дали заключение о наличии ХЛЛ, в 5 — В-ХЛЛ, в 4 — В-ХЛЛ/лимфома из малых лимфоцитов и в 2 лабораториях сделали вывод о наличии В-ЛПЗ (рис. 4). Отличались в заключениях и описания иммунофенотипа опухолевых клеток. В 11 лабораториях он описан как  $\text{CD}19^+ \text{CD}5^+ \text{CD}23^+ \text{CD}20^{\text{dim}} \text{CD}200^+ \text{CD}43^+ \text{CD}10^- \text{CD}38^-$ ; в 2 лабораториях — как  $\text{CD}19^+ \text{CD}5^+ \text{CD}23^- \text{CD}20^{\text{dim}} \text{CD}200^+ \text{CD}43^+ \text{CD}10^- \text{CD}38^-$ ; в 1 лаборатории — как  $\text{CD}19^+ \text{CD}5^+ \text{CD}23^- \text{CD}20^- \text{CD}200^+ \text{CD}43^+ \text{CD}10^- \text{CD}38^-$ .

### Больной ЧХУ, мужчина, 72 года

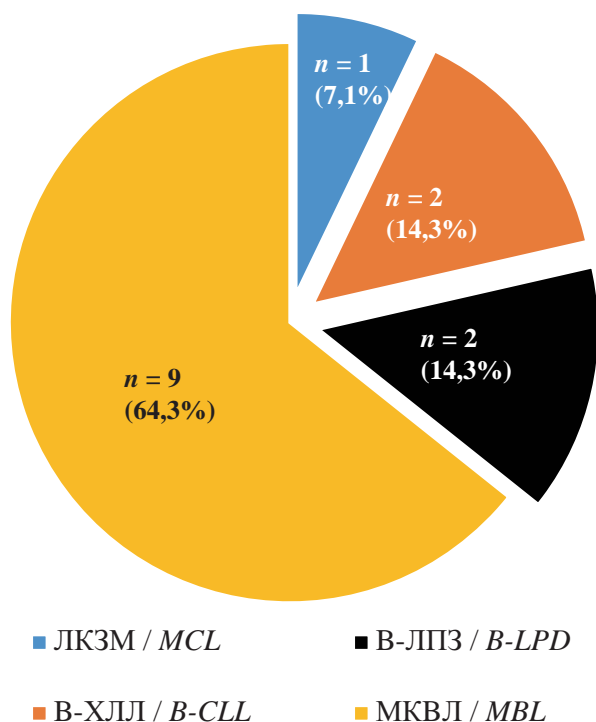
По данным УЗИ отмечалось увеличение селезенки и лимфатических узлов. В общем анализе крови: лейкоциты  $35,8 \times 10^9/\text{л}$ , эритроциты —  $3,12 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин — 102 г/л, тромбоциты —  $182,0 \times 10^9/\text{л}$ , лимфоциты 94%. Графики, полученные при ИФТ-исследовании периферической крови, представлены на рисунке 5.

*Заключения лабораторий, участвовавших в круговом исследовании.* В 9 лабораториях выявлены две моноклональные популяции, иммунофенотип которых соответствовал ЛКМ и ХЛЛ; в 3 лабораториях сделали заключение только о ЛКМ, в 1 лаборатории сделали заключение о В-ЛПЗ и еще в одной лаборатории опи-



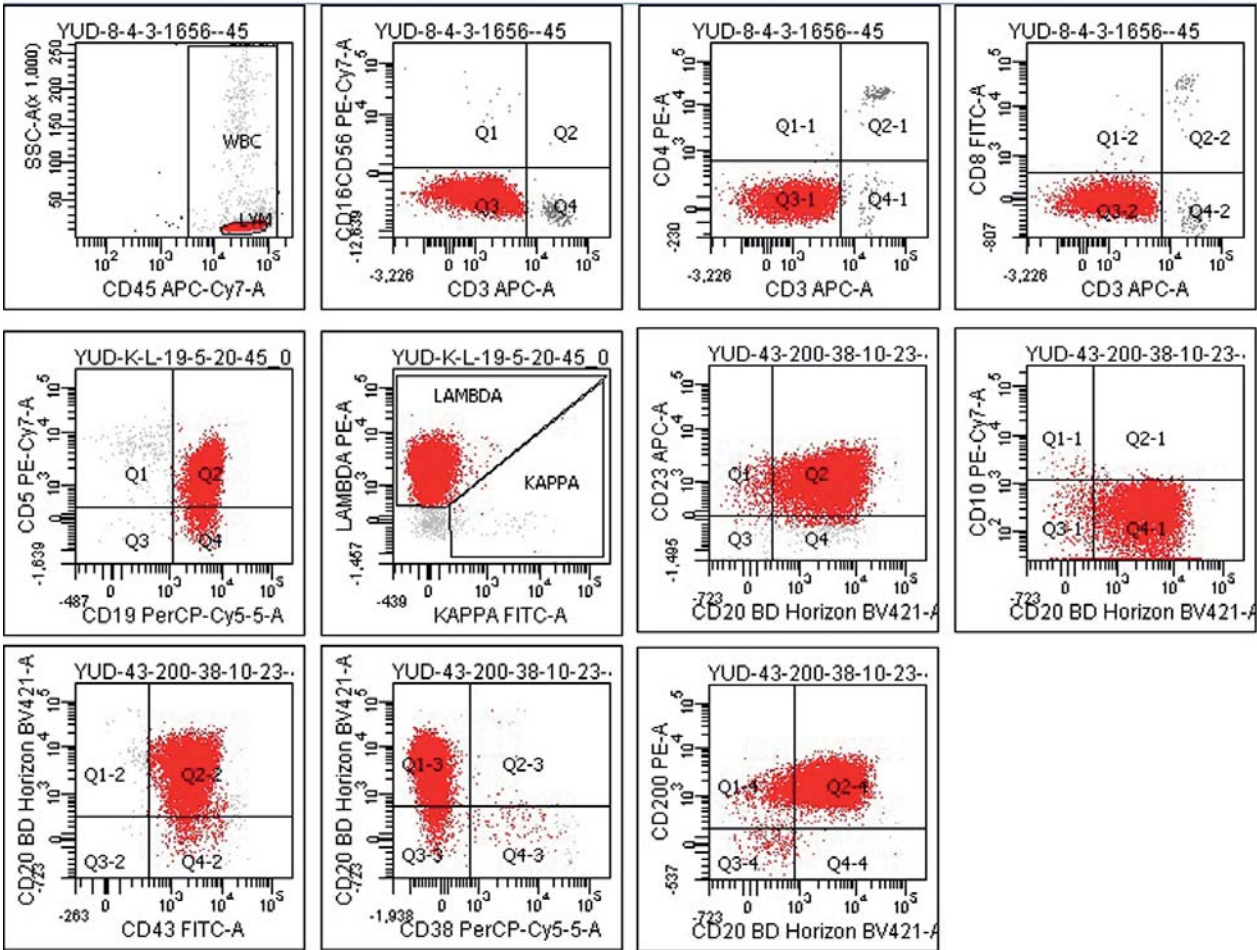
**Рисунок 1.** Точечные графики цитометрического исследования периферической крови больной МОЮ. Выявлена моноклональная популяция В-лимфоцитов (абсолютное содержание  $0,9 \times 10^9/\text{л}$ ) с иммунофенотипом  $\text{CD}19^+ \text{CD}5^+ \text{CD}23^+ \text{CD}20^+$  (низкая экспрессия)  $\text{CD}10^+ \text{CD}43^+ \text{CD}38^+ \text{CD}200^+$ , что соответствует моноклональному В-клеточному лимфоцитозу, ХЛЛ-подобный иммунофенотип. Красным цветом обозначена опухолевая популяция

**Figure 1.** Dot plots of the cytometric analysis of peripheral blood from a patient with MOY. A monoclonal population of B-lymphocytes was detected (absolute count  $0.9 \times 10^9/\text{L}$ ) with the phenotype  $\text{CD}19^+ \text{CD}5^+ \text{CD}23^+ \text{CD}20^+$  (low expression)  $\text{CD}10^+ \text{CD}43^+ \text{CD}38^+ \text{CD}200^+$ , consistent with monoclonal B-cell lymphocytosis, CLL-like immunophenotype. The tumor population is highlighted in red



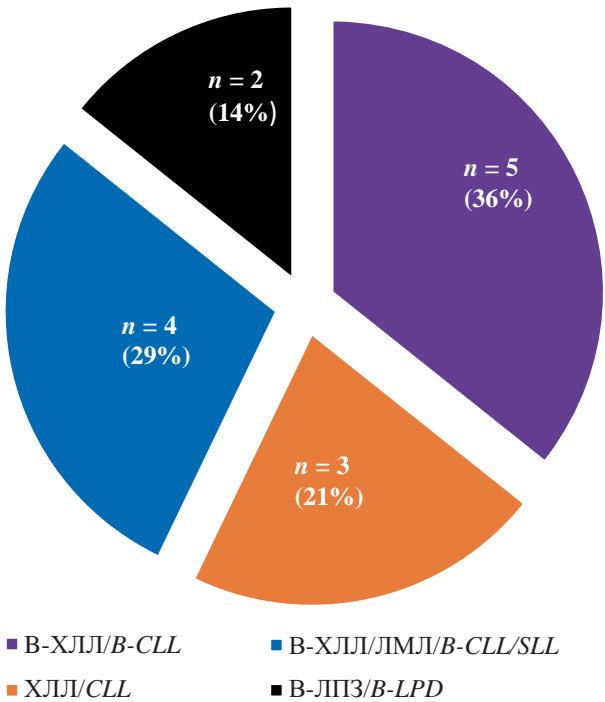
**Рисунок 2.** Варианты заключений по результатам ИФТ-исследования больной МОЮ. Моноклональный В-клеточный лимфоцитоз (9 лабораторий); В-ХЛЛ (2 лаборатории); В-ЛПЗ (2 лаборатории); ЛКЗМ (1 лаборатория). ЛКЗМ — лимфома из клеток зоны мантии; В-ХЛЛ — В-клеточный хронический лимфолейкоз, В-ЛПЗ — В-клеточное лимфопролиферативное заболевание; МКБЛ — моноклональный В-клеточный лимфоцитоз

**Figure 2.** Conclusions based on the immunophenotyping results of the patient with MOY. Monoclonal B-cell lymphocytosis (9 laboratories); CLL (2 laboratories); B-LPD (2 laboratories); MCL (1 laboratory). MCL — Mantle Cell Lymphoma; CLL — Chronic Lymphocytic Leukemia; B-LPD — B-cell Lymphoproliferative Disorder; MBL — Monoclonal B-cell Lymphocytosis



**Рисунок 3.** Точечные графики цитометрического исследования периферической крови больного ЮУД. Выявлена моноклональная популяция В-лимфоцитов с иммунофенотипом CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>CD23<sup>+</sup>CD20<sup>+</sup> (низкая экспрессия)CD10<sup>+</sup>CD43<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>CD200<sup>+</sup>, абсолютное количество клональных В-клеток составило 73,1×10<sup>9</sup>/л, что соответствует ХЛЛ/ЛЛ. Красным цветом обозначена опухолевая популяция

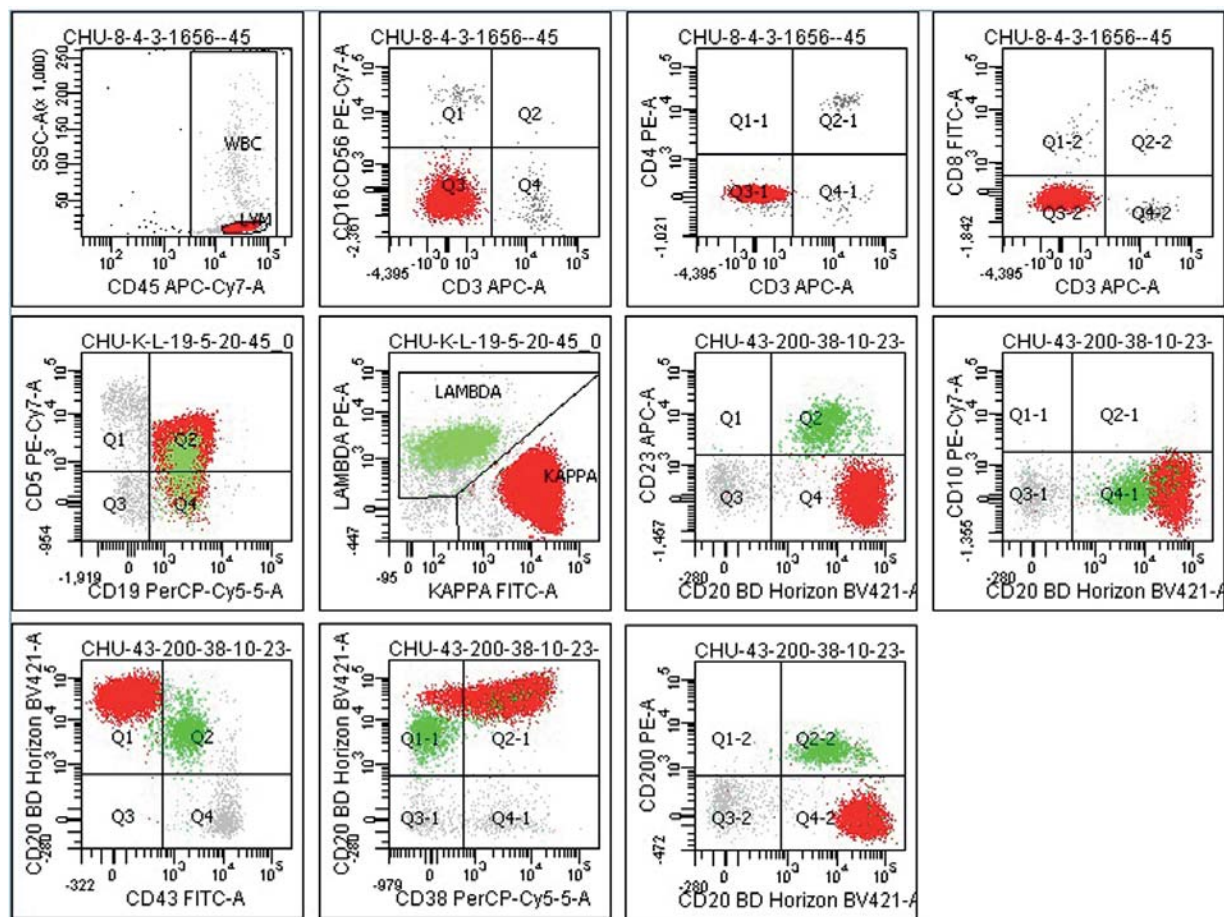
**Figure 3.** Dot plots of the cytometric analysis of peripheral blood from a patient with YUD. A monoclonal population of B-lymphocytes was detected with the phenotype CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>CD23<sup>+</sup>CD20<sup>+</sup> (low expression)CD10<sup>+</sup>CD43<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>CD200<sup>+</sup>. The absolute count of clonal B-cells was 73.1×10<sup>9</sup>/L, consistent with CLL/SLL. The tumor population is highlighted in red



**Рисунок 4.** Варианты заключений по результатам ИФТ периферической крови больного ЮУД. В-ХЛЛ — В-клеточный хронический лимфолейкоз; ХЛЛ — хронический лимфолейкоз; ЛМЛ — лимфома из малых лимфоцитов; В-ЛПЗ — В-клеточное лимфопролиферативное заболевание

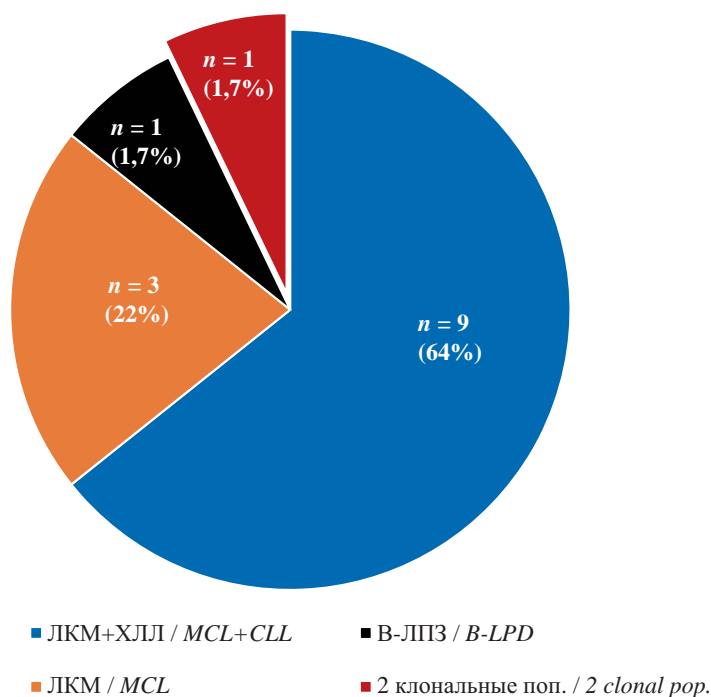
**Figure 4.** Conclusions based on the results of immunophenotyping (IFT) of peripheral blood from the patient with YUD. B-CLL — B-cell chronic lymphocytic leukemia; CLL — chronic lymphocytic leukemia; SLL — small lymphocytic lymphoma; B-LPD — B-cell lymphoproliferative disorder





**Рисунок 5.** Точечные графики цитометрического исследования периферической крови больного ЧХУ. Выявлены 2 моноклональные популяции В-лимфоцитов: 1-я (75 % от лимфоцитов) с иммунофенотипом CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>CD23<sup>+</sup>CD20<sup>+</sup> (высокая плотность)CD43<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>CD10<sup>+</sup>CD200<sup>+</sup>, вероятнее всего, соответствующим лейкомизации ЛКМ; 2-я (25 % от лимфоцитов) с иммунофенотипом CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>CD23<sup>+</sup>CD20<sup>+</sup> (низкая плотность) CD43<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>CD10<sup>+</sup>CD200<sup>+</sup>. Абсолютное количество моноклональных В-лимфоцитов во второй популяции составило  $5,05 \times 10^9/\text{л}$ , что характерно для ХЛЛ. Красным цветом обозначена популяция клеток ЛКМ, зеленым — ХЛЛ

**Figure 5.** Dot plots of the cytometric analysis of peripheral blood from the patient with CHU. Two monoclonal populations of B-lymphocytes were detected: The first population (approximately 75 % of lymphocytes) with the immunophenotype CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>CD23<sup>+</sup>CD20<sup>+</sup> (high density)CD43<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>CD10<sup>+</sup>CD200<sup>+</sup>, most likely corresponding to leukemic mantle cell lymphoma (MCL). The second population (approximately 15.0 % of lymphocytes) with the immunophenotype CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>CD23<sup>+</sup>CD20<sup>+</sup> (low density)CD43<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>CD10<sup>+</sup>CD200<sup>+</sup>. The absolute count of monoclonal B-lymphocytes was  $5.05 \times 10^9/\text{L}$ , which is characteristic of chronic lymphocytic leukemia (CLL). The MCL cell population is highlighted in red, and the CLL population is highlighted in green



**Рисунок 6.** Варианты заключений по результатам ИФТ-исследования периферической крови больного ЧХУ. ЛКМ — лимфома из клеток зоны мантии; ХЛЛ — хронический лимфолейкоз; В-ЛПЗ — В-клеточное лимфопролиферативное заболевание

**Figure 6.** Conclusions based on the results of immunophenotyping (IFT) of peripheral blood from the patient with CHU. MCL — Mantle Cell Lymphoma; CLL — chronic lymphocytic leukemia; B-CLL — B-cell chronic lymphocytic leukemia; B-LPD — B-cell lymphoproliferative disorder



сали две моноклональные популяции В-лимфоцитов без заключения о возможном варианте нозологической формы (рис. 6). Кроме того, относительное число моноклональных В-лимфоцитов с иммунофенотипом ХЛЛ варьировало от 12 до 20 %, с иммунофенотипом ЛКМ — от 72 до 86 %.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Круговое исследование показало, что подходы к аналитическому этапу и описанию результатов исследования отличаются между лабораториями. Эти различия затрагивают множество параметров. Например, долю клеток с aberrантным иммунофенотипом рассчитывали по-разному: от общего количества проанализированных клеток (событий), от всех лимфоцитов или от В-лимфоцитов. Отличались способы оценки абсолютного содержания aberrантных В-лимфоцитов, которые описывались в различных единицах измерения (кл/мкл или кл/л). В некоторых лабораториях не указывали абсолютное содержание опухолевых клеток, хотя этот параметр является обязательным критерием для дифференциальной диагностики ХЛЛ и МВКЛ и В-клеточной лимфоцитарной лимфомы. В то же время показатели относительного количества популяций лимфоцитов, В-лимфоцитов и опухолевых клеток, определенные цитометрически, были сопоставимы.

Формат описания иммунофенотипа опухолевых В-лимфоцитов также отличался. В одних лабораториях указывали долю клеток, экспрессировавших исследуемый антиген, в других описывали иммунофенотип, пользуясь качественными категориями («-», «+», «слабая», «высокая/яркая», плотность/количество антигена на мембране клетки).

### Формирование панелей моноклональных антител для иммунофенотипирования

В соответствии с международными рекомендациями [5] все участники кругового исследования использовали минимальную обязательную диагностическую панель, включавшую антитела к антигенам CD19, CD20, CD5, CD23, поверхностным легким цепям иммуноглобулинов К и λ. В ходе рабочих совещаний было принято решение о том, что при отсутствии ХЛЛ и необходимости дифференциальной диагностики с другими В-ЛПЗ необходимо расширить диагностическую панель, включив моноклональные антитела к антигенам CD10, CD11a, CD11c, CD22, CD25, CD26, CD30, CD38, CD49b, CD79b, CD81, CD103, CD160, CD305, ROR-1, IgM, Bcl-2, Ki67. Для более широкого диагностического охвата, включая дифференциальную диагностику Т- и НК-клеточных ЛПЗ, панели моноклональных антител могут быть оптимизированы и включать также антитела к антигенам Т-лимфоцитов и НК-клеток.

## Формирование заключения

Количество лейкоцитов в периферической крови — обязательный параметр в проточной цитометрии, необходимый для подсчета абсолютного содержания любой исследуемой субпопуляции. Лаборатории необходимы данные клинического анализа крови для подсчета абсолютного содержания нормальных лимфоцитов и клеток с aberrантным иммунофенотипом в случае их обнаружения. С целью минимизирования расхождения данных и снижения риска количественных ошибок рекомендуется выполнять подсчет количества лейкоцитов и иммунофенотипическое исследование из одной пробирки.

Для определения степени лимфоцитоза необходима оценка относительного и абсолютного числа всех лимфоцитов и В-лимфоцитов с aberrантным иммунофенотипом в биологическом образце периферической крови [11]. Поскольку в классификации ВОЗ 5-й редакции [1] количество опухолевых В-лимфоцитов указано в единицах системы СИ, то целесообразно применять единицы измерения «кл/л» [1].

В заключении должны быть указаны относительное и абсолютное содержание клеток с aberrантным иммунофенотипом.

Результаты иммунофенотипирования методом МПЦ рекомендовано представлять в виде таблицы, указывая исследованные антигены и процент В-клеток с aberrантным иммунофенотипом, позитивных по данному антигену. Поскольку ряд лабораторий использует расширенную панель моноклональных антител для диагностики как ХЛЛ, так и других ЛПЗ, в таблице также может быть отражена информация о других популяциях клеток крови и костного мозга и интенсивности экспрессии дополнительных антигенов. В качестве референсного интервала размеров субпопуляций лимфоцитов могут быть использованы российские данные [12] или референсные значения, самостоятельно установленные лабораторией.

В итоге проведенной работы межлабораторного совещания рабочей группы Совета по лабораторной диагностике по иммунофенотипической диагностике ХЛЛ методом МПЦ было принято решение, что бланк-заключение иммунофенотипического исследования периферической крови для установления диагноза ХЛЛ должен включать следующие данные:

- 1) вид проточного цитометра;
- 2) данные больного (ФИО, возраст);
- 3) вид биоматериала;
- 4) дату проведения исследования;
- 5) количество лейкоцитов и лимфоцитов с указанием референсного интервала;
- 6) относительное и абсолютное количество основных субпопуляций лимфоцитов по результатам цитометрического исследования с указанием референсного интервала;

7) абсолютное количество В-лимфоцитов с aberrантным иммунофенотипом и процент В-лимфоцитов с aberrантным иммунофенотипом от всех лимфоцитов;

8) исследованные антигены и плотность их экспрессии (%) на опухолевых клетках в виде таблицы.

При исследовании периферической крови в заключение выносятся абсолютное количество опухолевых клеток, их иммунофенотип и возможный вариант нозологической формы заболевания. Примеры стандартизированного бланка заключения приведены на рисунках 7 и 8. Бланк заключения иммунофенотипического исследования костного мозга (либо периферической крови при отсутствии данных о количестве лейкоцитов) должен включать следующие данные:

1) относительное количество клеток с aberrантным иммунофенотипом от лимфоцитов;

2) исследованные антигены и процент их экспрессии на опухолевых клетках в виде таблицы.

#### БЛАНК УЧРЕЖДЕНИЯ

##### ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Ф.И.О.  
Материал: периферическая кровь  
Медицинская карта:  
Дата обследования:  
Проточный цитометр

		РН			
WBC(*10 <sup>9</sup> /л)	5,6	4-9*10 <sup>9</sup> /л			
Лимфоциты (%)	49	19-41%			
Лимфоциты (#)	2,74	1,2-3,0 *10 <sup>9</sup> /л			
субпопуляции лимфоцитов	антигены	% клеток	референсный интервал (%)	абсолютное кол-во *10 <sup>9</sup> /л	референсный интервал (абс. кол-во *10 <sup>9</sup> /л)
Т-лимфоциты	CD3+	48,8	55.0-80.0	1,34	0.8-2.2
Т-киллеры (Т-НК)	CD3+CD16CD56+	2,2	1.0-10.0	0,06	0.01-0.18
НК-клетки	CD3-CD16CD56+	13,1	6.0-20.0	0,36	0.06-0.73
Т-хелперы	CD3+CD4+	24,9	31.0-51.0	0,68	0.6-1.6
цитотоксические Т-лимфоциты	CD3+CD8+	21,4	19.0-37.0	0,59	0.3-0.8
В-лимфоциты	CD19+	38,1	5.0-19.0	1,05	0.08-0.7
Моноклональные В-лимфоциты с aberrантным фенотипом 1,05*10 <sup>9</sup> /л, 38,1% от лимфоцитов					
дифференцировочный антиген	% от моноклональной популяции	дифференцировочный антиген	% от моноклональной популяции	дифференцировочный антиген	% от моноклональной популяции
CD45	100	CD10	-	CD79b	-
CD19	100	CD11a	-	CD81	-
CD20	85,3	CD11c	-	CD103	-
CD5	100	CD22	-	CD160	-
CD23	87,2	CD25	-	CD305	-
CD43	100	CD26	-	ROR-1	-
CD200	100	CD30	-	IgM	-
IgKappa	89	CD38	-	Bcl-2	-
IgLambda	0	CD49b	-	Ki-67	-

**Заключение:** Выявлена моноклональная популяция В-лимфоцитов 1,05  $\times 10^9/\text{л}$  с иммунофенотипом CD19<sup>+</sup>CD20<sup>+</sup>(низкая экспрессия)CD5<sup>+</sup>CD23<sup>+</sup>CD43<sup>+</sup>CD200<sup>+</sup>, что соответствует моноклональному В-клеточному лимфоцитозу (ХЛЛ - подобный фенотип)

Исследование выполнил \_\_\_\_\_

Результат лабораторного исследования НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ДИАГНОЗОМ. Согласно федеральному закону №323-ФЗ от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» диагноз устанавливает лечащий врач, используя полную и всестороннюю информацию о пациенте: данные осмотра, анамнеза, других лабораторных и инструментальных исследований.

**Рисунок 7.** Стандартизированный бланк заключения иммунофенотипической диагностики ХЛЛ при исследовании периферической крови

**Figure 7.** Standardized report form for immunophenotypic diagnosis of CLL based on peripheral blood analysis

Относительное количество основных субпопуляций лимфоцитов по результатам ИФТ указывается по усмотрению лаборатории.

В заключение указываются процент опухолевых клеток от лимфоцитов костного мозга, иммунофенотипические характеристики и возможный вариант нозологической формы заболевания.

Разработанные бланки могут быть использованы для составления заключения и при других формах В-клеточных лимфопролиферативных новообразований.

Таким образом, иммунофенотипирование не является стандартизированным методом исследования. Однако благодаря работе европейских исследовательских групп было достигнуто соглашение по выбору антигенов, необходимых для диагностики ХЛЛ. В РФ большинство лабораторий, занимающихся иммунофенотипической диагностикой лимфопролиферативных новообразований методом МПЦ, следуют этим

#### БЛАНК УЧРЕЖДЕНИЯ

##### ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Ф.И.О.  
Материал: костный мозг  
Мед.карта:  
Дата обследования:  
Проточный цитометр  
Моноклональные антитела

Моноклональная популяция В-лимфоцитов с aberrантным фенотипом составила 73% от лимфоцитов костного мозга

дифференцировочный антиген	% от моноклональной популяции	дифференцировочный антиген	% от моноклональной популяции	дифференцировочный антиген	% от моноклональной популяции
CD45	100	CD10	-	CD79b	-
CD19	100	CD11a	-	CD81	-
CD20	85	CD11c	-	CD103	-
CD5	100	CD22	-	CD160	-
CD23	87	CD25	-	CD305	-
CD43	100	CD26	-	ROR-1	-
CD200	100	CD30	-	IgM	-
Kappa	89	CD38	-	Bcl-2	-
Lambda	0	CD49b	-	Ki-67	-

**Заключение:** Выявлена моноклональная популяция В-лимфоцитов с иммунофенотипом CD19<sup>+</sup>CD20<sup>+</sup>(низкая экспрессия)CD5<sup>+</sup>CD23<sup>+</sup>CD43<sup>+</sup>CD200<sup>+</sup>, что соответствует ХЛЛ/лимфоцитарной лимфоме

Исследование выполнил \_\_\_\_\_

Результат лабораторного исследования НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ДИАГНОЗОМ. Согласно федеральному закону №323-ФЗ от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» диагноз устанавливает лечащий врач, используя полную и всестороннюю информацию о пациенте: данные осмотра, анамнеза, других лабораторных и инструментальных исследований.

**Рисунок 8.** Стандартизированный бланк заключения иммунофенотипической диагностики ХЛЛ при исследовании костного мозга или периферической крови при отсутствии данных о количестве лейкоцитов

**Figure 8.** Standardized report form for immunophenotypic diagnosis of CLL based on bone marrow or peripheral blood analysis in the absence of leukocyte count data

рекомендациям, но формы выдаваемых заключений различаются.

В ходе межлабораторного кругового совещания с участием 15 лабораторий, специализирующихся на диагностике опухолевых заболеваний кроветворной системы методом МПЦ, были предложены рекомендации по подбору панелей моноклональных антител и разработана единая форма заключения, подходящая для ХЛЛ и большинства вариантов В-ЛПЗ.

**Благодарности:** авторы выражают глубочайшую признательность за помощь и экспертное участие

в совещаниях рабочей группы врачу централизованной клинко-диагностической лаборатории, группы проточной цитометрии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России Е. Б. Рыбкиной, врачу КЛД ГБУЗ «Центр крови им. О. К. Гаврилова» А. Б. Пашенко, научным сотрудникам медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России Т. Ю. Мушкариной и А. А. Мельниковой, врачу КЛД ГБУЗ ГКБ им. С. П. Боткина Н. В. Дегтяревой, врачу КЛД ГБУЗ Иркутской ордена «Знак Почета» областной клинической больницы О. В. Хороших.

## Литература

1. Барам Д.В., Асауленко З.П., Спиридонов И.Н., Криволапов Ю.А. Классификация ВОЗ пухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей, 2022 г. (5-е издание): опухоли лимфоидной ткани. Архив патологии. 2023; 85(4): 24–31 DOI: 10.17116/patol20238504124.
2. Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. М., 2024. 275 с.
3. Хронический лимфолейкоз. Современная диагностика и лечение (2-е изд.). Под ред. Е.А. Никитина, В.В. Птушкина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 480 с.
4. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. Е.Н. Паровичниковой. М.: Практика, 2024. 203 с.
5. Rawstron A.C., Kreuzer K.A., Soosapilla A. Reproducible diagnosis of chronic lymphocytic leukemia by flow cytometry: An European Research Initiative on CLL (ERIC) & European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA) Harmonisation project. Cytometry part: B Clinical Cytometry. 2018; 94: 121–8. DOI: 10.1002/cyto.b.21595.
6. Тупицын Н.Н., Гривцова (Андреева) Л.Ю., Купрышина Н.А. Иммунодиагностика опухолей крови на основании многоцветных (8 цветов панелей) Европейского консорциума по проточной цитометрии (EURO-Flow). Иммунология гемопоэза. 2015; 13: 31–62.
7. Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022; 36: 1720–48. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.
8. van Dongen J.J., Lhermitte L., Böttcher S. EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. Leukemia. 2012; 26: 1908–75. DOI: 10.1038/leu.2012.120.
9. Salem D.A., Stetler-Stevenson M. Clinical Flow-Cytometric Testing in Chronic Lymphocytic Leukemia. Methods Mol Biol. 2019; 2032: 311–21. DOI: 10.1007/978-1-4939-9650-6\_17.
10. Béné M.C., Nebe T., Bettelheim P. Immunophenotyping of acute leukemia and lymphoproliferative disorders: a consensus proposal of the European LeukemiaNet Work Package 10. Leukemia. 2011; 25: 567–74. DOI: 10.1038/leu.2010.312.
11. Хронический лимфоцитарный лейкоз / лимфома из малых лимфоцитов: клинические рекомендации. 2022. [https://npngo.ru/biblioteka/klinicheskie\\_rekomendatsii](https://npngo.ru/biblioteka/klinicheskie_rekomendatsii)
12. Хайдуков С.В., Зурочка А.В., Тотолян А.А., Черешнев В.А. Основные и малые популяции лимфоцитов периферической крови человека и их нормативные значения (методом многоцветного цитометрического анализа). Медицинская иммунология. 2014; 11: 227–38. DOI: 10.15789/1563-0625-2009-2-3-227-238.

## References

1. Baram D.V., Asaulenko Z.P., Spiridonov I.N., Krivolapov Yu.A. WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues, 2022 (5<sup>th</sup> edition): lymphoid tumors. Arkhiv patologii. 2023;85(4): 24-31 DOI: 10.17116/patol20238504124.
2. Kaprin A.D. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). NMRR. Moscow, 2024. 275 p. (In Russian).
3. Chronic lymphocytic leukemia: Modern diagnosis and treatment (2<sup>nd</sup> edition). Eds. E.A. Nikitin, V.V. Ptushkin. Moscow: GEOTAR-Media, 2023. 480 p. (In Russian).
4. Diagnostic algorithms and treatment protocols for blood system diseases. Ed. E.N. Parovichnikova. Moscow: Praktika, 2024. 203 p. (In Russian).
5. Rawstron A.C., Kreuzer K.A., Soosapilla A. Reproducible diagnosis of chronic lymphocytic leukemia by flow cytometry: An European Research Initiative on CLL (ERIC) & European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA) Harmonisation project. Cytometry part: B Clinical Cytometry. 2018; 94: 121–8. DOI: 10.1002/cyto.b.21595.
6. Tupitsyn N.N., Grivtsova (Andreeva) L.Yu., Kupryshina N.A. Immunodiagnos-tics of blood tumors based on multicolor (8-color panels) of the European Consortium for Flow Cytometry (EURO-Flow). Immunologia gemopoeza. 2015; 13: 31–62 (In Russian).
7. Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022; 36: 1720–48. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.
8. van Dongen J.J., Lhermitte L., Böttcher S. EuroFlow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. Leukemia. 2012; 26: 1908–75. DOI: 10.1038/leu.2012.120.
9. Salem D.A., Stetler-Stevenson M. Clinical Flow-Cytometric Testing in Chronic Lymphocytic Leukemia. Methods Mol Biol. 2019; 2032: 311–21. DOI: 10.1007/978-1-4939-9650-6\_17.
10. Béné M.C., Nebe T., Bettelheim P. Immunophenotyping of acute leukemia and lymphoproliferative disorders: a consensus proposal of the European LeukemiaNet Work Package 10. Leukemia. 2011; 25: 567–74. DOI: 10.1038/leu.2010.312.
11. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: clinical guidelines. 2022 (In Russian). [https://npngo.ru/biblioteka/klinicheskie\\_rekomendatsii](https://npngo.ru/biblioteka/klinicheskie_rekomendatsii)
12. Khaidukov S.V., Zurochka A.V., Totolyan A.A., Chereshev V.A. Major and minor populations of human peripheral blood lymphocytes and their reference values (using multicolor flow cytometry). Meditsinskaya immunologiya. 2014; 11: 227–38 (In Russian) DOI: 10.15789/1563-0625-2009-2-3-227-238.



## Информация об авторах

**Паровичникова Елена Николаевна**, доктор медицинских наук, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист-гематолог Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: elenap@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

**Наумова Елена Владимировна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом лабораторной иммунологии ФГБОУ ДПО «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; старший научный сотрудник ГБУ МЗ Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы,  
e-mail: e\_naum@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6048-5746>

**Двирнык Валентина Николаевна**, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией централизованной клинко-диагностической лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: dvirnyk.v@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9877-0796>

**Захарько Екатерина Игоревна**, руководитель группы проточной цитометрии централизованной клинко-диагностической лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: flowlabgnc@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1884-352X>

**Дрокова Дарья Геннадьевна**, врач централизованной клинко-диагностической лаборатории, группа проточной цитометрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: drokova.d@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8290-3611>

**Никифорова Ксения Александровна**, биолог лаборатории иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: nikiforova.k@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4119-7175>

**Бабенко Елена Витальевна**, заведующая отделением криоконсервации с лабораторией контроля качества гемопоэтических клеток НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: ele2133@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1959-9063>

## Information about the authors

**Elena N. Parovichnikova**, Dr. Sci. (Med.), CEO National Medical Research Center for Hematology, Chief Freelance Hematologist of the Ministry of Health of Russia,  
e-mail: elenap@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

**Elena V. Naumova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course in Laboratory Immunology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Senior Researcher at the Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center named after S.P. Botkin of the Moscow Healthcare Department,  
e-mail: e\_naum@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6048-5746>

**Valentina N. Dvirnyk**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory, Clinical Laboratory Diagnostics Physician at the Centralized Clinical and Diagnostic Laboratory, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: dvirnyk.v@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9877-0796>

**Ekaterina I. Zakharko**, Head of the Flow Cytometry Group of the Centralized Clinical and Diagnostic Laboratory of the National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: flowlabgnc@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1884-352X>

**Darya G. Drokova**, Clinical Laboratory Diagnostics Physician at the Centralized Clinical and Diagnostic Laboratory, Flow Cytometry Group, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: drokova.d@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8290-3611>

**Kseniya A. Nikiforova**, biologist in Scientific and Clinical Laboratory for Immunophenotyping of Blood and Bone Marrow Cells, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: nikiforova.k@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4119-7175>

**Elena V. Babenko**, Head of the Cryopreservation Department with the Laboratory of Quality Control of Hematopoietic Cells at the Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology, and Transplantation named after R.M. Gorbacheva,  
e-mail: ele2133@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1959-9063>



**Белякова Елена Александровна**, врач клинико-лабораторной диагностики, патологоанатом патологоанатомического отделения клинической молекулярной морфологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: belyakovalen@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1677-9237>

**Миролюбова Юлия Владимировна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры лабораторной медицины с клиникой ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: juli9702@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5776-7809>

**Пронкина Наталья Викторовна**, кандидат биологических наук, заведующая лабораторией, биолог лаборатории клинической иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»,  
e-mail: pronkina@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9159-565X>

**Чубукина Жанна Викторовна**, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией клинической иммунологии клиники научно-исследовательского Центра клеточной и молекулярной патологии ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»,  
e-mail: trembita69@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3888-7407>

**Лубяко Елена Александровна**, врач клинико-диагностической лаборатории БУ ХМАО-Югры «Окружная Клиническая больница»,  
e-mail: e.a.lubyako@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5517-0746>

**Партылова Елена Александровна**, кандидат медицинских наук, врач иммунологического отдела отделения лабораторной диагностики ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1»,  
e-mail: tealabokb1@mail.rue.a.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4557-211X>

**Вержибская Татьяна Юрьевна**, кандидат медицинских наук, врач клинико-лабораторной диагностики ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница»; ГАУЗ Свердловской области «Институт медицинских клеточных технологий»,  
e-mail: uralverba@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-7330-0053>

**Селютина Олеся Николаевна**, кандидат биологических наук, биолог клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: SelyutinaLesya@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6762-0835>

**Elena A. Belyakova**, Clinical Laboratory Diagnostics Physician, Pathologist at the Pathological Anatomical Department of Clinical Molecular Morphology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,  
e-mail: belyakovalen@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1677-9237>

**Yulia V. Mirolubova**, Cand. Sci. (Med.), Assistant at the Department of Laboratory Medicine with a Clinic at the National Medical Research Center named after V.A. Almazov,  
e-mail: juli9702@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5776-7809>

**Natalia V. Pronkina**, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory, Biologist at the Clinical Immunology Laboratory of the Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology,  
e-mail: pronkina@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9159-565X>

**Zhanna V. Chubukina**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory and Clinical Laboratory Diagnostics Physician at the Clinical Immunology Clinic of the Research Center for Cellular and Molecular Pathology, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia,  
e-mail: trembita69@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3888-7407>

**Elena A. Lubyako**, Clinical Laboratory Diagnostics Physician at the Budgetary Institution of Khanty-Mansi Autonomous Okrug — Yugra Regional Clinical Hospital,  
e-mail: e.a.lubyako@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5517-0746>

**Elena A. Partylyova**, Cand. Sci. (Med.), Clinical Laboratory Diagnostics Physician at the Immunology Department of the Laboratory Diagnostics Division of the State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1,  
e-mail: tealabokb1@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4557-211X>

**Tatyana Yu. Verzhbitskaya**, Cand. Sci. (Med.), Clinical Laboratory Diagnostics Physician at the State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region Regional Children's Clinical Hospital, Institute of Medical Cellular Technologies,  
e-mail: uralverba@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-7330-0053>

**Olesya N. Selyutina**, Cand. Sci. (Biol.), Biologist at the Clinical and Diagnostic Laboratory of the National Medical Research Center for Oncology,  
e-mail: SelyutinaLesya@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6762-0835>

**Боякова Елена Викторовна**, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией физиологии и патологии кроветворения с криобанком ГБУЗ «Центр крови им. О.К. Гаврилова» департамента здравоохранения г. Москвы,  
e-mail: elenaboyakova@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0418-9754>

**Луговская Светлана Алексеевна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ведущий научный сотрудник ГБУ МЗ Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы,  
e-mail: slugovskaya@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6405-3422>

**Гривцова Людмила Юрьевна**, доктор биологических наук, профессор кафедры патоморфологии Обнинского института атомной энергетики — филиала ФГАОУ ВПО «Национальный исследовательский ядерный университет „МИФИ“»; заведующая отделением клинической иммунологии Медицинского радиологического научного центра имени им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
e-mail: grivtsova@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9103-9688>

**Гальцева Ирина Владимировна\***, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: galtseva.i@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8490-6066>

**\* Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 10.01.2025

Принята к печати: 14.02.2025

**Elena V. Boyakova**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Physiology and Pathology of Hematopoiesis with a Cryobank at the O.K. Gavrillov Blood Center of the Moscow Healthcare Department,  
e-mail: elenaboyakova@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0418-9754>

**Svetlana A. Lugovskaya**, Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Clinical Laboratory Diagnostics at the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Leading Researcher at the Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center named after S.P. Botkin,  
e-mail: slugovskaya@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6405-3422>

**Lyudmila Yu. Gryvtsova**, Dr. Sci. (Biol.), Professor of the Department of Pathomorphology at the Obninsk Institute of Nuclear Energy, a branch of National Research Nuclear University “MEPhI”, Head of the Clinical Immunology Department at the A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center, a branch of the National Medical Research Center of Radiology,  
e-mail: grivtsova@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9103-9688>

**Irina V Galtseva\***, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Immunophenotyping of Blood and Bone Marrow Cells, National Medical Research Center for Hematology,  
e-mail: galtseva.i@blood.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8490-6066>

**\* Corresponding author**

Received 10 Jan 2025

Accepted 14 Feb 2025

# КАК Я ЛЕЧУ ТРОМБОТИЧЕСКУЮ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКУЮ ПУРПУРУ

Галстян Г.М.\*, Клебанова Е.Е., Мамлеева С.Ю.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
125167, г. Москва, Российская Федерация

## РЕЗЮМЕ

**Введение.** Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) — редкое заболевание, проявляющееся неиммунной тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией и нарушением функций органов и систем.

**Цель** настоящего сообщения — на примере клинического наблюдения представить тактику диагностики и лечения приобретенной ТТП.

**Основные сведения.** Представлено клиническое наблюдение больного 32 лет, у которого ТТП манифестировала анемией, тромбоцитопенией, ишемическим инсультом. Больной получил успешное лечение плазмообменом, преднизолоном, каплацизумабом, ритуксимабом. Разбираются схема диагностики, тактика назначения и отмены тех или иных препаратов.

**Ключевые слова:** тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, ADAMTS13, каплацизумаб, ритуксимаб, глюкокортикостероиды

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

**Финансирование:** работа не имела спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Галстян Г.М., Клебанова Е.Е., Мамлеева С.Ю. Как я лечу тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру. Гематология и трансфузиология. 2025; 70(1):128–137. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-1-128-137>

# HOW I TREAT THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA

Galstyan G.M.\*, Klebanova E.E., Mamleeva S.Yu.

National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**Introduction.** Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a rare disease manifested by non-immune thrombocytopenia, microangiopathic hemolytic anemia and organ and system dysfunction.

**Aim:** to present the scheme of treatment of a patient with TTP.

**Main findings.** The case report of a 32-years-old patient, in whom TTP manifested with anemia, thrombocytopenia, and ischemic stroke, is presented. The patient was successfully treated with plasma exchange, prednisolone, caplacizumab, rituximab. Diagnostic errors, logic of prescription and cancellation of these or those drugs are discussed.

**Keywords:** thrombotic thrombocytopenic purpura, ADAMTS13, caplacizumab, rituximab, glucocorticosteroids

**Conflict of Interest:** the authors declare no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** the study had no sponsorship.

**For citation:** Galstyan G.M., Klebanova E.E., Mamleeva S.Yu. How i treat thrombotic thrombocytopenic purpura. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2025; 70(1):128–137 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-1-128-137>

## Введение

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) — это редкое заболевание, проявляющееся неиммунной тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией и нарушением функций органов и систем вследствие тромбирования мелких артерий. Причиной развития ТТП является функциональный или количественный дефицит металлопротеиназы ADAMTS13 (A Disintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin type 1 motif), расщепляющей высокомолекулярный фактор фон Виллебранда. Диагноз ТТП подтверждается при выявлении в плазме крови активности ADAMTS13 менее 10 %. Различают врожденную и приобретенную (иммуноопосредованную) ТТП [1]. При врожденной ТТП (синдром Апшоу — Шульмана) в результате мутации гена, кодирующего синтез ADAMTS13, нарушается либо секреция этого фермента, либо его функция [2]. При иммуноопосредованной ТТП происходит выработка аутоантител, ингибирующих активность фермента. До 95 % случаев ТТП относятся к приобретенной форме [3].

Обострение ТТП — это всегда urgentное, угрожающее жизни состояние. До применения патогенетического лечения ТТП являлась фатальным заболеванием, смертность при котором достигала 90 % [4].

Однако и с применением патогенетической терапии обострение ТТП остается угрожающим жизни заболеванием. По данным японских исследователей, среди госпитализированных больных ТТП в переводе в отделение реанимации нуждались 40 %, в инфузии катехоламинов — 34 %, в проведении искусственной вентиляции легких — 30 %, внутрибольничная смертность достигла 32 % [5]. Как же лечить ту или иную форму ТТП? Какие для этого следует применить препараты, методы лечения?

Цель настоящего сообщения — на примере клинического наблюдения представить тактику диагностики и лечения приобретенной ТТП.

## Клиническое наблюдение

Больной Л. 32 лет 23.02.2021 поступил в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) городской клинической больницы г. Москвы в связи с впервые остро развившейся моторной афазией. При поступлении уровень сознания — оглушение, был дезориентирован в пространстве и во времени, при обследовании выявлялась моторная афазия, нистагм отсутствовал, глазные щели были одинаковые, движение глазных яблок не изменено, лицо симметричное, мы-



шечная сила с обеих сторон не изменена, сухожильные рефлексы конечностей живые. В общем анализе крови: лейкоциты  $12 \times 10^9/\text{л}$ , гемоглобин 65 г/л, тромбоциты  $18 \times 10^9/\text{л}$ . В биохимическом анализе крови: общий билирубин 47,4 мкмоль/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) 662 ед/л (норма — менее 248 ед/л). Прямая проба Кумбса — отрицательная. В коагулограмме: активированное частичное тромбопластиновое время 29,7 сек, международное нормализованное отношение 1,41, фибриноген 2,66 г/л.

По данным электроэнцефалографии выявлены диффузные изменения биоэлектрической активности, полиморфная медленная активность с преобладанием в передних отделах, больше слева. При компьютерной томографии (КТ) головного мозга изменений не обнаружено. Проводили дифференциальный диагноз между системной красной волчанкой, узелковым периартериитом, ТТП. Была направлена плазма для исследования активности ADAMTS13, после чего, не дожидаясь результатов исследования, назначены метилпреднизолон в дозе 1000 мг внутривенно, проведена однократно процедура терапевтического плазмообмена (ТПО) в объеме 2000 мл. На следующий день был получен результат исследования активности ADAMTS13, которая составила 0%, выявлен ингибитор к ADAMTS13 в титре 2,5 единицы Бетесды. Для дальнейшего лечения больной был переведен в отделение реанимации ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

**Комментарий авторов.** Неврологические нарушения являются одними из наиболее частых клинических проявлений ТТП, в дебюте заболевания их выявляют у 77,5% больных [6]. Сочетание тромбоцитопении и признаков острого нарушения мозгового кровообращения в первую очередь требует исключения внутричерепного кровоизлияния, что и было сделано с помощью КТ головного мозга. В то же время для ТТП более характерно нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, поэтому помимо КТ необходимо было выполнить магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, чувствительность которой в диагностике ишемического инсульта почти в 3 раза выше, чем КТ [7]. Учитывая признаки неиммунного гемолиза, о чем свидетельствуют анемия, повышение активности ЛДГ, отрицательная прямая проба Кумбса в сочетании с выраженной тромбоцитопенией, которые сочетались с неврологической симптоматикой, был заподозрен диагноз ТТП. Для диагностики механического гемолиза также полезно было исследовать процентное содержание шистоцитов в периферической крови. Подтвердить гемолиз могла бы и сниженная концентрация гаптоглобина в крови (менее 0,25 г/л), что также не было сделано. Диагноз ТТП был подтвержден выявлением низкой активности ADAMTS13. Важно, что сразу после выявления низкой активности ADAMTS13 было выполнено исследование

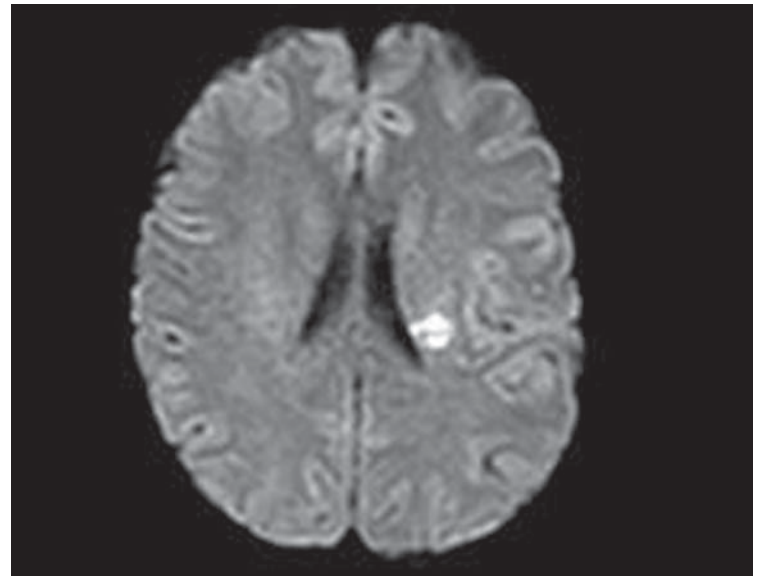
на наличие ингибитора ADAMTS13, что подтвердило приобретенную иммунную форму заболевания. Верным было решение взять плазму для исследования на активность ADAMTS13 до начала ТПО. Однако в ряде случаев подозрение на ТТП возникает у врачей лишь после уже начатой трансфузии плазмы или проведенного плазмообмена. Можно ли в этих ситуациях брать кровь для исследования активности ADAMTS13? Да, имеет смысл, поскольку даже после начала лечения ТПО активность ADAMTS13 в плазме менее 10% сохраняется у 88% больных после первой процедуры ТПО, у 83% — после второй процедуры и у 78% — после третьей процедуры [8]. Верным решением было назначение глюкокортикоидов и ТПО еще до получения результатов исследования активности ADAMTS13, на выполнение которого, как правило, требуется несколько дней. Именно ожиданием результата анализа на ADAMTS13 до начала лечения объясняется высокая смертность в российской популяции больных ТТП, составившая 22%: у большинства умерших больных так и не было начато лечение ТТП, поскольку врачи ожидали результатов исследования активности фермента [9].

При поступлении в ОРИТ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России больной был в сопоре, недоступен контакту, по шкале комы Глазго — 9 баллов, по RASS — 0 баллов. Общемозговой, очаговой неврологической симптоматики не было, определялись положительные менингеальные симптомы. Кожные покровы были бледно-розовые, имелись мелкие петехиальные высыпания и экхимозы в местах механического воздействия на конечностях, животе, спине. Температура тела 38,2 °С. Дыхание было самостоятельное, через естественные дыхательные пути, насыщение гемоглобина кислородом, по данным пульсоксиметрии, составляло 98%. При аускультации дыхание проводилось билатерально, симметрично, хрипов не было. АД 130/60 мм рт. ст. Мочеотделение — по уретральному катетеру. В лабораторных данных: гемоглобин 56 г/л, эритроциты  $1,7 \times 10^{12}/\text{л}$ , шистоциты 0,4%, тромбоциты  $1,0 \times 10^9/\text{л}$ , лейкоциты  $24,8 \times 10^9/\text{л}$ , общий билирубин 42 мкмоль/л (прямой билирубин 14, непрямой билирубин 28 мкмоль/л), гаптоглобин — 0,006 г/л (норма 0,3–2,0 г/л), свободный гемоглобин 0,4 г/л (норма 0–0,07 г/л), креатинин 100 мкмоль/л, мочевины 11,6 ммоль/л, общий белок 63 г/л, креатинфосфокиназа (КФК) 521 ед/л (норма 21–180 ед/л), КФК-МБ 32 ед/л (норма 0–24 ед/л), тропонин I 0,35 пг/мл (норма 0–19,8 пг/мл), С-реактивный белок 0,6 мг/л, активность ЛДГ 1341 ед/л (норма — менее 248 ед/л), отрицательная прямая проба Кумбса. В коагулограмме: активированное частичное тромбопластиновое время 27 сек, протромбин по Квику 66,7%, тромбиновое время 19 сек, фибриноген 1,96 г/л. На ЭКГ — синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 72 в мин, без признаков очагового поражения. При эхокардио-

графии выявлены признаки перегрузки всех отделов сердца, умеренная недостаточность митрального, трикуспидального клапанов, клапана легочной артерии, увеличение диаметра нижней полой вены. Очагового нарушения сократимости миокарда не обнаружено. При эзофагогастродуоденоскопии — геморрагический гастрит. Выполнена МРТ головного мозга с внутривенным контрастным усилением, при которой выявлен очаг острого ишемического инсульта в бассейне левой средней мозговой артерии (рис. 1).

**Комментарий авторов.** Проведенное обследование позволило не только подтвердить диагноз ТТП, но и выявить не обнаруженные ранее поражения. При МРТ найден ишемический очаг в головном мозге, не выявленный при КТ. При выполнении МРТ ишемические очаги выявляют в дебюте заболевания у 47,5% больных ТТП, причем у пятой части из них могут отсутствовать неврологические симптомы [6], поэтому МРТ-исследование следует обязательно выполнять всем больным с впервые выявленной ТТП или с обострением заболевания. Не менее важным является и обнаруженное повышение концентрации маркеров повреждения миокарда (тропонина, КФК-МВ), при этом на ЭКГ, при ультразвуковом исследовании сердца не было очагового поражения миокарда. Повышение концентрации тропонина в крови выявляют у 33–68% больных ТТП [10–12], при этом у 59% больных с повышенным содержанием тропонина в крови нет клинических и инструментальных признаков поражения сердца. Повышение концентрации тропонина в крови ассоциируется с плохим прогнозом: отношение рисков летального исхода повышается в 2,8 раза (95% доверительный интервал 1,13–7,22,  $p = 0,024$ ) [11]. Поэтому исследование концентрации тропонина в крови должно быть обязательным у всех больных ТТП. Сочетание поражений головного мозга и миокарда у больных ТТП не является случайным, поскольку именно в этих органах имеется высокое напряжение сдвига тока крови, необходимое для изменения молекулы ADAMTS13 из закрытой в открытую конфигурацию, что приводит к открытию доменов, на которые действуют ингибиторные антитела.

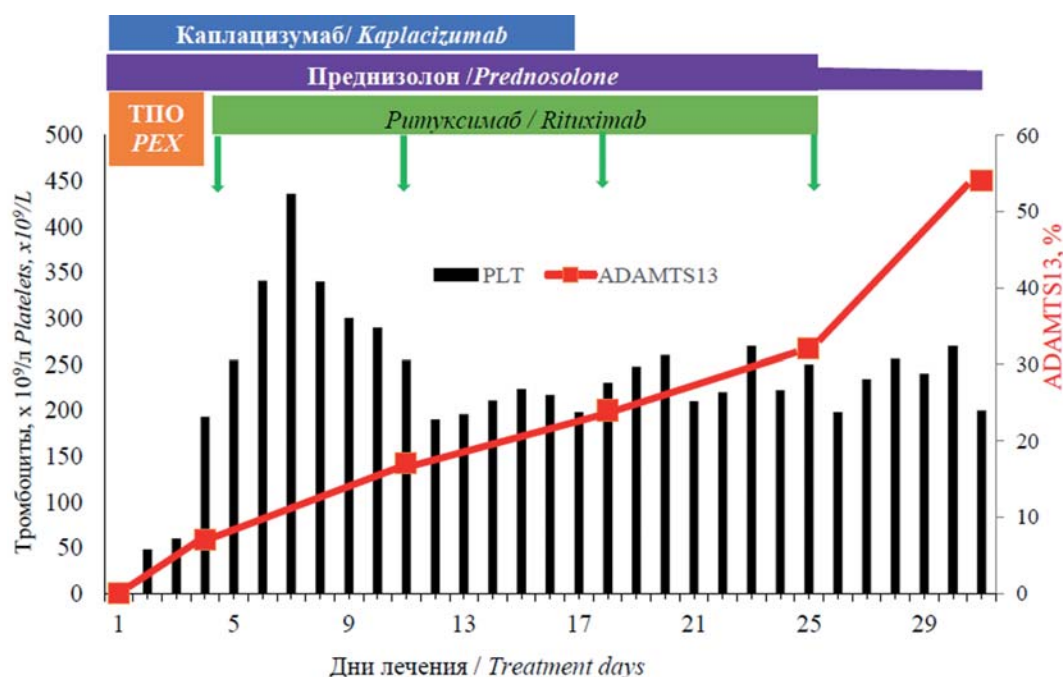
Диагноз неиммунной микроангиопатической (механической) гемолитической анемии был подтвержден выявлением анемии, отрицательной прямой пробой Кумбса, повышенной концентрацией свободного гемоглобина плазмы крови, непрямого билирубина, активности ЛДГ. Многие придают большое диагностическое значение обнаружению шистоцитов при ТТП, которые образуются вследствие механического разрушения эритроцитов. Однако точного диагностического порога для количества шистоцитоза не установлено, тем более что возникают большие различия при подсчете количества шистоцитов разными морфологами [13]. Более того, в ряде случаев при дебюте ТТП вообще могут не обнаруживаться шистоциты в крови [14].



**Рисунок 1.** МРТ головного мозга с внутривенным контрастным усилением: признаки острого ишемического инсульта в бассейне левой средней мозговой артерии  
**Figure 1.** MRI of the brain with intravenous contrast enhancement: signs of acute ischemic stroke in the territory of the left middle cerebral artery

Гистологическое исследование костного мозга выявило достаточное количество мегакариоцитов, что свидетельствует о том, что тромбоцитопения была обусловлена не нарушением тромбоцитопоеза, а потреблением тромбоцитов с образованием их агрегатов. Выполнение трепанобиопсии, как и пункции костного мозга, не является необходимым методом обследования для установления диагноза ТТП. Однако среди 30 обследованных больных с подтвержденным диагнозом ТТП, получивших лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, при исследовании костного мозга в 2 случаях был выявлен дебют хронического лимфолейкоза, в 1 случае — «тлеющая» множественная миелома, в 1 случае — сочетание иммунной тромбоцитопении и ТТП (последнее наблюдение было описано ранее [9]). Согласно данным регистра Оклахомы [15], у 10 из 351 больного с подтвержденным диагнозом ТТП при последующем обследовании были впервые выявлены онкологические заболевания, причем у 6 из них диагноз был установлен при гистологическом исследовании костного мозга (анемия с избытком бластных клеток, острый лимфобластный лейкоз, неходжкинская лимфома, метастазы опухолей в костный мозг и др.). Поэтому, учитывая возможный вторичный характер ТТП, всем больным в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России выполняется онкологический поиск, в том числе гистологическое исследование костного мозга.

После поступления в ОРИТ, учитывая тяжесть состояния, инициирован массивный ТПО (за первые сутки выполнены две процедуры по 4000 мл каждая), в дальнейшем — ежедневно по 4000 мл/сут. Были начаты терапия преднизолоном в дозе 1 мг/кг/сут внут-



**Рисунок 2.** Изменения количества тромбоцитов крови и активности ADAMTS13 при лечении больного ТТП  
**Figure 2.** Changes of platelet count and ADAMTS13 activity during the treatment of patient with TTP

тривенно и терапия каплацизумабом (10 мг в/в до начала первого ТПО, затем 10 мг подкожно ежедневно). Каплацизумаб был предоставлен бесплатно в рамках программы раннего доступа компании «Санофи». Компания «Санофи» не принимала участия в разработке, сборе, анализе, интерпретации или представлении данных, но ей была предоставлена возможность ознакомиться с публикацией до ее представления. Решение о публикации было принято авторами. Несмотря на выраженную тромбоцитопению ( $1 \times 10^9/\text{л}$ ), от трансфузии концентрата тромбоцитов было решено воздержаться. Уже на вторые сутки сознание восстановилось до степени легкого оглушения, на третьи сутки — до ясного, начало увеличиваться количество тромбоцитов (рис. 2).

На третьи сутки лечения, после повышения количества тромбоцитов более  $50 \times 10^9/\text{л}$ , к терапии были добавлены эноксапарин 40 мг/сут подкожно и ацетилсалициловая кислота (100 мг/сут). Трансфузии эритроцитов не проводили. Процедуры плазмообмена в объеме 4000 мл/сут. выполняли еще трое суток. После повышения количества тромбоцитов более  $150 \times 10^9/\text{л}$  на 4-е сутки ТПО прекратили и начали введение ритуксимаба в дозе  $375 \text{ мг}/\text{м}^2$  раз в неделю, всего 4 инфузии. Первая инфузия была выполнена в ОРИТ, остальные — в отделении гематологии.

**Комментарий авторов.** Несмотря на выраженную тромбоцитопению, как видно из представленного наблюдения, не была выполнена трансфузия концентратов тромбоцитов. У больных ТТП переливание концентратов тромбоцитов может привести к ухудшению течения заболевания и увеличивает частоту

рецидивов, поэтому тромбоциты переливают лишь в случае угрожающего жизни геморрагического синдрома либо перед выполнением инвазивных процедур [16]. Неправильным было бы и назначение гепарина при выявлении ишемического очага в головном мозге. К сожалению, это является частой ошибкой в реальной клинической практике. В сочетании с тромбоцитопенией это может привести к геморрагическому пропитыванию ишемического очага, геморрагическому инсульту. Причиной развития ишемического инсульта при ТТП является не гиперкоагуляция, а повышенная агрегация тромбоцитов вследствие взаимодействия с мультимерами фактора фон Виллебранда. Терапия низкомолекулярным гепарином и ацетилсалициловой кислотой показана только после увеличения количества тромбоцитов более  $50 \times 10^9/\text{л}$  и имеет своей целью профилактику возможных тромботических осложнений. ТПО является основным методом лечения ТТП: он позволяет удалить продукты гемолиза, снизить титр ингибитора ADAMTS13, восстановить дефицит ADAMTS13 [17]. Только трансфузии плазмы малоэффективны. Лечение ТТП с помощью ТПО по сравнению с трансфузиями плазмы позволяет чаще достичь ремиссии ТТП (80% против 52%) и почти в 2 раза уменьшает летальность (22% против 37%,  $p = 0,036$ ) [18]. Минимальный эффективный объем замещаемой плазмы должен составлять не менее 1,5 объема циркулирующей крови [18], а при тяжелых случаях — значительно больше. Показанием к прекращению выполнения ТПО может служить увеличение количества тромбоцитов крови более  $150 \times 10^9/\text{л}$  [19]. В настоящем наблюдении в первые дни замещали до 8000 мл плазмы в сутки.



Однако только ТПО не позволяет в большинстве случаев достичь ремиссии при иммунной форме ТТП, поэтому в дополнение к нему для подавления продукции антител к ADAMTS13 назначаются глюкокортикоиды [20, 21]. Обычно используется доза 1 мг/кг массы тела больного в пересчете на преднизолон, однако при тяжелом течении может быть проведена пульс-терапия метилпреднизолоном (по 1000 мг/сут. 3 суток) [22–24]. В настоящем клиническом наблюдении быстрому увеличению количества тромбоцитов способствовало назначение каплациумаба. Каплациумаб является гуманизированным двухвалентным моноклональным антителом, которое состоит из двух идентичных гуманизированных структурных блоков (RMP12A2hum1), генетически связанных трехаланиновым линкером, нацеленных на A1-домен фактора Виллебранда и ингибирующих взаимодействие между фактором фон Виллебранда и тромбоцитами. В двух рандомизированных контролируемых исследованиях была установлена эффективность и безопасность каплациумаба у взрослых больных ТТП [25]. Применение каплациумаба позволило в 1,8 раза сократить время увеличения количества тромбоцитов (медиана 5 дней против 12 дней) [26]. В группе терапии каплациумабом не было летальных исходов, в то время как в группе плацебо было 3 летальных исхода [25]. Каплациумаб в России в настоящее время доступен только по программе раннего доступа.

Каплациумаб — это препарат «экстренной помощи», он позволяет очень быстро купировать острые проявления ТТП. В то же время, хотя терапия каплациумабом патогенетически оправдана, она не приводит к излечению от ТТП и не позволяет достичь полной ремиссии, поскольку не влияет на активность ADAMTS13. Поэтому даже при достижении нормального количества тромбоцитов крови при отмене каплациумаба в условиях сохраняющейся низкой активности ADAMTS13 произойдет рецидив заболевания. Прекратить терапию каплациумабом можно, только если активность ADAMTS13 превысит 20 %.

Достичь ремиссии ТТП можно и без применения каплациумаба с помощью ТПО и глюкокортикоидов, но риск осложнений при этом будет значительно больше. Можно ли заменить чем-то терапию каплациумабом? Имеются сообщения о применении N-ацетилцистеина для лечения острой атаки ТТП. N-ацетилцистеин (АЦЦ) — препарат, который обычно используется в качестве муколитика или для лечения токсичности ацетаминофена (парацетамола). АЦЦ уменьшает вязкость слизи за счет уменьшения дисульфидных связей между муцинами. J. Chen и соавт. [27] показали, что благодаря структурному сходству между муцином и фактором фон Виллебранда АЦЦ способен разрушать сверхкрупные мультимеры vWF путем нарушения дисульфидных связей в плазме крови. Имеются сообщения об успешном применении АЦЦ для лечения

рефрактерных форм ТТП в дозе 150 мг/кг каждые 17 ч [28] либо по 75 мг/кг 2 раз в сутки [29]. Наш опыт применения АЦЦ у 2 больных с тяжелой формой ТТП также свидетельствует о его эффективности.

В отделении гематологии больному продолжили введение ритуксимаба. Ежедневно проводили определение активности ADAMTS13 в плазме крови. Спустя неделю после второго введения ритуксимаба плазменная активность ADAMTS13 составила 24 %, после чего каплациумаб был отменен и продолжена терапия только преднизолоном и ритуксимабом.

**Комментарий авторов.** На основании клинической картины при лечении ТТП выделяют такие понятия, как «клинический ответ», под которым понимают увеличение количества тромбоцитов  $> 150 \times 10^9/\text{л}$  и уменьшение активности ЛДГ менее чем в 1,5 раза от верхней границы нормы после прекращения плазмообменов. Этот эффект был достигнут у настоящего больного уже в течение первых 4 суток. Выделяют также «клиническую ремиссию», под которой понимают клинический ответ, сохраняющийся после прекращения лечения плазмообменами более 30 дней [1]. Однако говорить о клинической ремиссии в данном клиническом наблюдении не приходится, поскольку, с одной стороны, прошло недостаточно времени, с другой стороны, клинический ответ был достигнут в результате терапии каплациумабом, отмена которого привела бы к рецидиву ТТП. В 2021 г. на консенсусном совещании Международной рабочей группы по тромботической тромбоцитопенической пурпуре были приняты определения частичной ремиссии по активности ADAMTS13, т.е. состоянии, при котором плазменная активность ADAMTS13  $\geq 20$  %. Выделение частичной ремиссии по активности ADAMTS13 обусловлено тем, что такой активности фермента достаточно для предотвращения рецидива ТТП [30, 31]. В Немецком постмаркетинговом исследовании не было ни одного случая рецидива ТТП, если каплациумаб прекращали при активности ADAMTS13 более 10 % [32]. Именно поэтому при достижении активности ADAMTS13 24 %, в настоящем наблюдении был отменен каплациумаб.

Спустя неделю после четвертого введения ритуксимаба активность ADAMTS13 составила 54 %, т.е. была достигнута полная ремиссия по активности ADAMTS13 [33]. Больной был выписан из стационара, начато постепенное уменьшение дозы преднизолона вплоть до полной отмены в течение месяца. Ему ежедневно исследовали общий анализ крови, раз в месяц мониторировали плазменную активность ADAMTS13.

**Комментарий авторов.** Клиническая ремиссия ТТП не всегда соответствует нормальной активности ADAMTS13. Согласно данным госпиталя Джонса



Хопкинса (Балтимор), 52 больных ТТП спустя 3 месяца после перенесенного первого эпизода заболевания активность ADAMTS13 от 10 до 39% выявлялась у 25%, а активность менее 10% была у 7,7%, при этом снижение активности ADAMTS13 ассоциировалось с риском развития ишемического инсульта у больных, перенесших ТТП [34].

## Обсуждение

В патогенетическом лечении ТТП можно условно выделить два важных этапа: «спринт-терапию», позволяющую быстро достичь клинического улучшения, не позволяющей умереть больному, к которой можно отнести ТПО, назначение глюкокортикоидов, каплациумаба, а также более длительную «стайер-терапию», позволяющую достичь не только клинической ремиссии, но и ремиссии по активности ADAMTS13, предотвратить рецидивы. Терапия ритуксимабом является одним из важнейших этапов лечения. Ритуксимаб, анти-CD20 моноклональное антитело, вызывая деплецию В-лимфоцитов, уменьшает продукцию антител к ADAMTS13 [35]. После введения ритуксимаба количество В-лимфоцитов уменьшается в периферической крови через неделю, а активность ADAMTS13 повышается в плазме не ранее чем через 2 недели [36]. После каждого ТПО концентрация ритуксимаба в крови уменьшается на 65% [37]. Чтобы сохранить его эффективность, некоторые авторы увеличивают либо кратность введения, либо дозу ритуксимаба [24, 26, 37], а ТПО начинают не раньше чем через 4 ч после окончания инфузии ритуксимаба [22]. Именно поэтому можно не спешить с назначением ритуксимаба в остром периоде, особенно когда проводится лечение ТПО. Ритуксимаб не является препаратом для лечения острой фазы заболевания, это

препарат для достижения ремиссии, его эффект наступает отсроченно, он предназначен для сохранения ремиссии и предотвращения рецидивов заболевания [22, 35, 36, 38, 39].

При этом возникает вопрос дозы препарата и длительности его применения. Стандартный режим назначения ритуксимаба составляет 375 мг/м<sup>2</sup> раз в неделю в течение 4 недель. Однако возможно назначение его и в меньших дозах — 100 или 200 мг/сут, и при этом так же функция В-лимфоцитов будет подавлена, а частота достижения ремиссии не отличалась от таковой в стандартных дозах. Однако частота рецидивов при использовании ритуксимаба в малых дозах почти в 2 раза выше, чем при назначении в стандартной дозе (0,39 против 0,17,  $p = 0,039$ ). Более того, только у 79% больных ТТП после 4 введений ритуксимаба достигалась полная ремиссия, у 12,5% больных потребовалось от 6 до 8 введений ритуксимаба для достижения полной ремиссии [40]. Поэтому регулярный мониторинг активности ADAMTS13 в плазме крови является необходимым условием лечения и последующего наблюдения. После проведенного лечения больные должны быть отнесены к категории иммунокомпрометированных, и в течение года у них возможны тяжелые инфекционные осложнения (сепсис, бактериальная пневмония, пневмоцистная пневмония), потому наблюдаться и лечиться эти больные должны в стационаре, врачи которого имеют опыт и оснащение для лечения иммунокомпрометированных больных.

Таким образом, ТТП представляет собой редкое заболевание, при котором возникают угрожающие жизни осложнения. Однако применение современных схем лечения позволяет не только купировать острую атаку ТТП, но и добиться полной ремиссии и даже полного выздоровления у большинства больных.

## Литература

1. Scully M., Cataland S., Coppo P., et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost.* 2017;15(2):312–22. DOI: 10.1111/jth.13571.
2. Roose E., Tersteeg C., Demeersseman R., et al. Anti-ADAMTS13 Antibodies and a Novel Heterozygous p.R1177Q Mutation in a Case of Pregnancy-Onset Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *TH Open.* 2018;02(01):e8–15. DOI: 10.1055/s-0037-1615252.
3. Mariotte E., Azoulay E., Galicier L., et al. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): A cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol.* 2016;3(5):e237–45. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30018-7.
4. Amorosi E.L., Ullman J.E. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. *Medicine.* 1966;45(3):139–59.
5. Yamada Y., Ohbe H., Yasunaga H., et al. Clinical Practice Pattern of Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Japan: A nationwide Inpatient Database Analysis. *Blood.* 2019;134(Suppl 1):2374. DOI: 10.1182/blood-2019-125170.

## References

1. Scully M., Cataland S., Coppo P., et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost.* 2017;15(2):312–22. DOI: 10.1111/jth.13571.
2. Roose E., Tersteeg C., Demeersseman R., et al. Anti-ADAMTS13 Antibodies and a Novel Heterozygous p.R1177Q Mutation in a Case of Pregnancy-Onset Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *TH Open.* 2018;02(01):e8–15. DOI: 10.1055/s-0037-1615252.
3. Mariotte E., Azoulay E., Galicier L., et al. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): A cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol.* 2016;3(5):e237–45. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30018-7.
4. Amorosi E.L., Ullman J.E. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. *Medicine.* 1966;45(3):139–59.
5. Yamada Y., Ohbe H., Yasunaga H., et al. Clinical Practice Pattern of Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Japan: A nationwide Inpatient Database Analysis. *Blood.* 2019;134(Suppl 1):2374. DOI: 10.1182/blood-2019-125170.

6. Galstyan G.M., Klebanova E.E., Mamleeva S.Yu., et al. Neurological disorders in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(1):41–9. DOI: 10.30629/0023-2149-2023-101-1-41-49.
7. Zhang X.-H., Liang H.-M. Systematic review with network meta-analysis. Diagnostic values of ultrasonography, computed tomography, and magnetic resonance imaging in patients with ischemic stroke. *Medicine*. 2019;98(30):e16360. DOI: 10.1097/md.00000000000016360.
8. Matsumoto M., Fujimura Y., Wada H., et al. Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan. *International journal of hematology*. 2017;106(1):3–15. DOI: 10.1007/S12185-017-2264-7.
9. Galstyan G.M., Klebanova E.E., Mamleeva S.Yu., et al. Иммунная тромбоцитопеническая пурпура и тромбоцитическая тромбоцитопеническая пурпура — сложности и ошибки диагностики. *Гематология и трансфузиология*. 2023;68(3):317–34. DOI: 10.35754/0234-5730-2023-68-3-317-334.
10. Alwan F., Vendramin C., Vanhoorelbeke K., et al. Presenting ADAMTS13 antibody and antigen levels predict prognosis in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017;130(4):466–71. DOI: 10.1182/BLOOD-2016-12-758656.
11. Benhamou Y., Boelle P.Y., Baudin B., et al. Cardiac troponin-i on diagnosis predicts early death and refractoriness in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. experience of the french thrombotic microangiopathies reference center. *J Thromb Haemost*. 2015;13(2):293–302. DOI: 10.1111/jth.12790.
12. Wahla A.S., Ruiz J., Noureddine N., et al. Myocardial infarction in thrombotic thrombocytopenic purpura: a single-center experience and literature review. *European journal of haematology*. 2008;81(4):311–6. DOI: 10.1111/J.1600-0609.2008.01112.X.
13. Moiseev I.S., Rzepecki P., Bogardt J., et al. Clinical and morphological practices in the diagnosis of transplant-associated microangiopathy: a study on behalf of Transplant Complications Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplantation*. 2019;54(7):1022-1028. DOI: 10.1038/s41409-018-0374-3.
14. Yu K., Yan M. A Case of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura without Pathognomonic Schistocytes.pdf. *Clin Pract*. 2021;11:223–7. DOI: 10.3390/clinpract11020033.
15. Francis K.K., Kalyanam N., Terrell D.R., et al. Disseminated malignancy misdiagnosed as thrombotic thrombocytopenic purpura: A report of 10 patients and a systematic review of published cases. *Oncologist*. 2007;12(1):11–9. DOI: 10.1634/theoncologist.12-1-11.
16. Benhamou Y., Baudel J.L., Wynckel A., et al. Are platelet transfusions harmful in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura at the acute phase? Experience of the French thrombotic microangiopathies reference center. *American journal of hematology*. 2015;90(6):E127–9. DOI: 10.1002/AJH.23997.
17. Nguyen T.C., Han Y.Y. Plasma exchange therapy for thrombotic microangiopathies. *Organogenesis*. 2011;7(1):28–31. DOI: 10.4161/org.7.1.14027.
18. Rock G.A., Shumak K.H., Buskard N.A., et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med*. 1991;325(6):81. DOI: 10.1056/NEJM199108083250604.
19. Knöbl P. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Memo*. 2018;11(3):220–6. DOI: 10.1007/s12254-018-0429-6.
20. Bell W.R., Ness P.M., Kickler T.S., et al. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura–hemolytic uremic syndrome: Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med*. 1991;325(6):398–403. DOI: 10.1056/NEJM199108083250605.
21. Toyoshige M., Zaitzu Y., Okafuji K., et al. Successful treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with high-dose corticosteroid. *Am J Hematol*. 1992;41(1):69. DOI: 10.1002/ajh.2830410119.
6. Galstyan G.M., Klebanova E.E., Mamleeva S.Yu., et al. Neurological disorders in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(1):41–9 (In Russian). DOI: 10.30629/0023-2149-2023-101-1-41-49.
7. Zhang X.-H., Liang H.-M. Systematic review with network meta-analysis. Diagnostic values of ultrasonography, computed tomography, and magnetic resonance imaging in patients with ischemic stroke. *Medicine*. 2019;98(30):e16360. DOI: 10.1097/md.00000000000016360.
8. Matsumoto M., Fujimura Y., Wada H., et al. Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan. *International journal of hematology*. 2017;106(1):3–15. DOI: 10.1007/S12185-017-2264-7.
9. Galstyan G.M., Klebanova E.E., Mamleeva S.Yu., et al. Immune thrombocytopenic purpura and thrombotic thrombocytopenic purpura — diagnostic difficulties and errors. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2023;68(3):317–334 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2023-68-3-317-334.
10. Alwan F., Vendramin C., Vanhoorelbeke K., et al. Presenting ADAMTS13 antibody and antigen levels predict prognosis in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017;130(4):466–71. DOI: 10.1182/BLOOD-2016-12-758656.
11. Benhamou Y., Boelle P.Y., Baudin B., et al. Cardiac troponin-i on diagnosis predicts early death and refractoriness in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. experience of the French thrombotic microangiopathies reference center. *J Thromb Haemost*. 2015;13(2):293–302. DOI: 10.1111/jth.12790.
12. Wahla A.S., Ruiz J., Noureddine N., et al. Myocardial infarction in thrombotic thrombocytopenic purpura: a single-center experience and literature review. *European journal of haematology*. 2008;81(4):311–6. DOI: 10.1111/J.1600-0609.2008.01112.X.
13. Moiseev I.S., Rzepecki P., Bogardt J., et al. Clinical and morphological practices in the diagnosis of transplant-associated microangiopathy: a study on behalf of Transplant Complications Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplantation*. 2018; DOI: 10.1038/s41409-018-0374-3.
14. Yu K., Yan M. A Case of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura without Pathognomonic Schistocytes.pdf. *Clin Pract*. 2021;11:223–7. DOI: 10.3390/clinpract11020033.
15. Francis K.K., Kalyanam N., Terrell D.R., et al. Disseminated malignancy misdiagnosed as thrombotic thrombocytopenic purpura: A report of 10 patients and a systematic review of published cases. *Oncologist*. 2007;12(1):11–9. DOI: 10.1634/theoncologist.12-1-11.
16. Benhamou Y., Baudel J.L., Wynckel A., et al. Are platelet transfusions harmful in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura at the acute phase? Experience of the French thrombotic microangiopathies reference center. *American journal of hematology*. 2015;90(6):E127–9. DOI: 10.1002/AJH.23997.
17. Nguyen T.C., Han Y.Y. Plasma exchange therapy for thrombotic microangiopathies. *Organogenesis*. 2011;7(1):28–31. DOI: 10.4161/org.7.1.14027.
18. Rock G.A., Shumak K.H., Buskard N.A., et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med*. 1991;325(6):81. DOI: 10.1056/NEJM199108083250604.
19. Knöbl P. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Memo*. 2018;11(3):220–6. DOI: 10.1007/s12254-018-0429-6.
20. Bell W.R., Ness P.M., Kickler T.S., et al. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura–hemolytic uremic syndrome: Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med*. 1991;325(6):398–403. DOI: 10.1056/NEJM199108083250605.
21. Toyoshige M., Zaitzu Y., Okafuji K., et al. Successful treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with high-dose corticosteroid. *Am J Hematol*. 1992;41(1):69. DOI: 10.1002/ajh.2830410119.

22. Scully M., Hunt B.J., Benjamin S., et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol.* 2012;158(3):323–35. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09167.x.
23. Rojnuckarin P., Watanaboonyongcharoen P., Akkawat B., et al. The role of pulse dexamethasone in acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2006;4(5):1148–50. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01879.x.
24. Azoulay E., Bauer P.R., Mariotte E., et al. Expert statement on the ICU management of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Intensive Care Med.* 2019;45(11):1518–39. DOI: 10.1007/s00134-019-05736-5.
25. Scully M., Cataland S.R., Peyvandi F., et al. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med.* 2019;380(4):335–46. DOI: 10.1056/nejmoa1806311.
26. Coppo P., Bubenheim M., Azoulay E., et al. A regimen with caplacizumab, immunosuppression, and plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated TTP. *Blood.* 2021;137(6):733–42. DOI: 10.1182/blood.2020008021.
27. Chen J., Rehemian A., Gushiken F.C., et al. N-acetylcysteine reduces the size and activity of von Willebrand factor in human plasma and mice. *J Clin Invest.* 2011;121(2):593–603. DOI: 10.1172/JCI41062.
28. Li G.W., Rambally S., Kamboj J., et al. Treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura with N -acetylcysteine: a case report. *Transfusion.* 2014;54(5):1221–4. DOI: 10.1111/trf.12440.
29. Rottenstreich A., Hochberg-Klein S., Rund D., et al. The role of N-acetylcysteine in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(4):678–83. DOI: 10.1007/s11239-015-1259-6.
30. Coppo P., Cuker A., George J.N. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Toward targeted therapy and precision medicine. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018;3(1):26–37. DOI: 10.1002/RTH2.12160.
31. Mazepa M., Masias C., Chaturvedi S. How targeted therapy disrupts the treatment paradigm for acquired TTP: the risks, benefits, and unknowns. *Blood.* 2019;134(5):415–20.
32. Volker L.A., Kaufeld J., Miesbach W., et al. ADAMTS13 and VWF activities guide individualized caplacizumab treatment in patients with aTTP. *Blood Adv.* 2020;4(13):3093–101. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001987.
33. Cuker A., Cataland S.R., Coppo P., et al. Redefining Outcomes in Immune TTP: an International Working Group Consensus Report. *Blood.* 2021;137(14):1855–61. DOI: 10.1182/blood.2020009150.
34. Upreti H., Kasmani J., Dane K., et al. Reduced ADAMTS13 activity during TTP remission is associated with stroke in TTP survivors. *Blood.* 2019;134(13):1037–45. DOI: 10.1182/blood.2019001056.
35. George J.N., Woodson R.D., Kiss J.E., et al. Rituximab Therapy for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Proposed Study of the Transfusion Medicine/Hemostasis Clinical Trials Network With a Systematic Review of Rituximab Therapy for Immune-Mediated Disorders. *J Clin Apher.* 2006;21:49–56. DOI: 10.1002/jca.20091.
36. Chen H., Fu A., Wang J., et al. Rituximab as first-line treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Int Med Res.* 2017;45(3):1253–60. DOI: 10.1177/0300060517695646.
37. McDonald V., Manns K., Mackie I.J., et al. Rituximab pharmacokinetics during the management of acute idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2010;8(6):1201–8. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03818.x.
38. Sadler J.E.E. Pathophysiology of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Blood.* 2017;130(10):1181–8. DOI: 10.1182/blood-2017-04-636431.
22. Scully M., Hunt B.J., Benjamin S., et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol.* 2012;158(3):323–35. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09167.x.
23. Rojnuckarin P., Watanaboonyongcharoen P., Akkawat B., et al. The role of pulse dexamethasone in acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2006;4(5):1148–50. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01879.x.
24. Azoulay E., Bauer P.R., Mariotte E., et al. Expert statement on the ICU management of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Intensive Care Med.* 2019;45(11):1518–39. DOI: 10.1007/s00134-019-05736-5.
25. Scully M., Cataland S.R., Peyvandi F., et al. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med.* 2019;380(4):335–46. DOI: 10.1056/nejmoa1806311.
26. Coppo P., Bubenheim M., Azoulay E., et al. A regimen with caplacizumab, immunosuppression, and plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated TTP. *Blood.* 2021;137(6):733–42. DOI: 10.1182/blood.2020008021.
27. Chen J., Rehemian A., Gushiken F.C., et al. N-acetylcysteine reduces the size and activity of von Willebrand factor in human plasma and mice. *J Clin Invest.* 2011;121(2):593–603. DOI: 10.1172/JCI41062.
28. Li G.W., Rambally S., Kamboj J., et al. Treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura with N -acetylcysteine: a case report. *Transfusion.* 2014;54(5):1221–4. DOI: 10.1111/trf.12440.
29. Rottenstreich A., Hochberg-Klein S., Rund D., et al. The role of N-acetylcysteine in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(4):678–83. DOI: 10.1007/s11239-015-1259-6.
30. Coppo P., Cuker A., George J.N. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Toward targeted therapy and precision medicine. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018;3(1):26–37. DOI: 10.1002/RTH2.12160.
31. Mazepa M., Masias C., Chaturvedi S. How targeted therapy disrupts the treatment paradigm for acquired TTP: the risks, benefits, and unknowns. *Blood.* 2019;134(5):415–20.
32. Volker L.A., Kaufeld J., Miesbach W., et al. ADAMTS13 and VWF activities guide individualized caplacizumab treatment in patients with aTTP. *Blood Adv.* 2020;4(13):3093–101. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001987.
33. Cuker A., Cataland S.R., Coppo P., et al. Redefining Outcomes in Immune TTP: an International Working Group Consensus Report. *Blood.* 2021;137(14):1855–61. DOI: 10.1182/blood.2020009150.
34. Upreti H., Kasmani J., Dane K., et al. Reduced ADAMTS13 activity during TTP remission is associated with stroke in TTP survivors. *Blood.* 2019;134(13):1037–45. DOI: 10.1182/blood.2019001056.
35. George J.N., Woodson R.D., Kiss J.E., et al. Rituximab Therapy for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Proposed Study of the Transfusion Medicine/Hemostasis Clinical Trials Network With a Systematic Review of Rituximab Therapy for Immune-Mediated Disorders. *J Clin Apher.* 2006;21:49–56. DOI: 10.1002/jca.20091.
36. Chen H., Fu A., Wang J., et al. Rituximab as first-line treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Int Med Res.* 2017;45(3):1253–60. DOI: 10.1177/0300060517695646.
37. McDonald V., Manns K., Mackie I.J., et al. Rituximab pharmacokinetics during the management of acute idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2010;8(6):1201–8. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03818.x.
38. Sadler J.E.E. Pathophysiology of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Blood.* 2017;130(10):1181–8. DOI: 10.1182/blood-2017-04-636431.

39. Westwood J.P., Thomas M., Alwan F., et al. Rituximab prophylaxis to prevent thrombotic thrombocytopenic purpura relapse: Outcome and evaluation of dosing regimens. *Blood Adv.* 2017;1(15):1159–66. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017008268.
40. Galstyan G.M., Klebanova E., Mamleeva S., et al. Tailored Treatment of Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Semin Thromb Hemost.* 2024;18–21. DOI: 10.1055/s-0044-1791780.

## Информация об авторах

**Галстян Геннадий Мартинович\***, доктор медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: gengalst@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

**Клебанова Елизавета Евгеньевна**, анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: klebanova.liza@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8141-9422>

**Мамлеева Светлана Юрьевна**, заведующая экспресс-лабораторией отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: maml.s-yur@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1492-1735>

\* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 11.01.2025

Принята к печати: 14.02.2025

39. Westwood J.P., Thomas M., Alwan F., et al. Rituximab prophylaxis to prevent thrombotic thrombocytopenic purpura relapse: Outcome and evaluation of dosing regimens. *Blood Adv.* 2017;1(15):1159–66. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017008268.
40. Galstyan G.M., Klebanova E., Mamleeva S., et al. Tailored Treatment of Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Semin Thromb Hemost.* 2024;18–21. DOI: 10.1055/s-0044-1791780.

## Information about the authors

**Gennadiy M. Galstyan\***, Dr. Sci. (Med.), Head of the Resuscitation and Intensive Care Department, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: gengalst@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

**Elizaveta E. Klebanova**, Physician of the Resuscitation and Intensive Care Department, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: klebanova.liza@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8141-9422>

**Svetlana Yu. Mamleeva**, Head of the Express-Laboratory, of the Resuscitation and Intensive Care Department, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: maml.s-yur@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1492-1735>

\* Corresponding author

Received 11 Jan 2025

Accepted 14 Feb 2025





ПЕРВЫЙ В МИРЕ

