

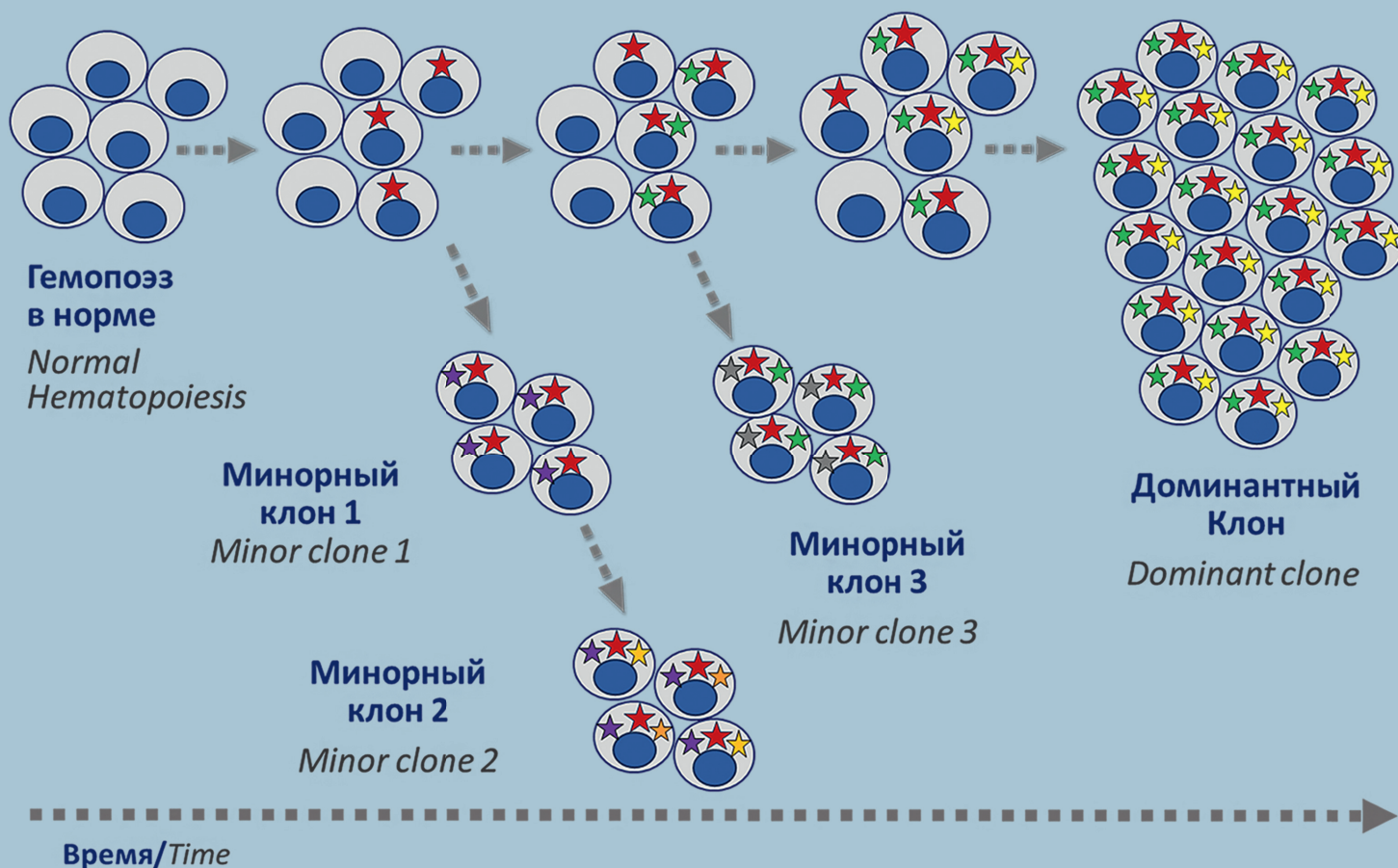
ГЕМАТОЛОГИЯ И ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ

71.1. 2026

RUSSIAN JOURNAL
OF HEMATOLOGY AND
TRANSFUSIOLOGY
(GEMATOLOGIYA I TRANSFUSIOLOGIYA)

ВЕТВЯЩАЯСЯ МОДЕЛЬ КЛОНАЛЬНОЙ ЭВОЛЮЦИИ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА.

А.А. Шатилова, Л.Л. Гиршова, И.Г. Будаева, О.Н. Демидов, Е.В. Белоцерковская. Клональная эволюция при острых миелоидных лейкозах: современные представления и собственные наблюдения. Гематология и трансфузиология. 2026; 71(1):118–131



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

Импакт-фактор (РИНЦ) — 2,060

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: 30.03.2026

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
Подписка на электронную версию журнала: 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)
2026. Т. 71. №1, 1–134

© Федеральное государственное бюджетное учре-
ждение «Национальный медицинский исследова-
тельский 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., член-корреспондент РАН, 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

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Балашов Дмитрий Николаевич, д.м.н., заведующий отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

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 парaproteinемических гемобластозов ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Никитин Евгений Александрович, д.м.н., заведующий дневным стационаром гематологии, онкологии и химиотерапии ГБУЗ г. Москвы «ГКБ 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)

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 клинико-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 клинико-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 ФГАОУ ВО «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)

Хаманова 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-Йорк, 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, иммунофенотипирования 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) – 2,060

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: hi@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: 30.03.2026

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
Subscription to the electronic version
of the journal: elibrary.ru

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

Гематология и трансфузиология.
Russian Journal of Hematology and Transfusiology
(Gematologiya i Transfuziologiya)
2026. Vol. 71. No. 1, 1–134

© 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, immunoematology; 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

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

EDITORIAL BOARD

Dmitry N. Balashov, Dr. Sci (Med.) Head of Hematopoietic Stem Cell Transplantation Department, Dmitriy Rogachev National Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology

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 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. Kryzhanovskiy, 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).

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 Transplantation 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. Tsaurov, 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

8–18

Моор Ю.В., Поспелова Т.И., Хальзов К.В.
Центр амбулаторной трансфузиологической помощи — новая форма организации оказания специализированной медицинской помощи по профилю «трансфузиология»

19–30

Карпова О.В., Духанина О.Д., Можжерин Ю.В., Лысенко М.А., Вторенко В.И., Майорова О.А.
Динамика гендерного и возрастного состава донорского контингента: 10-летний ретроспективный анализ (2015–2024 гг.) на примере многопрофильного стационара г. Москвы

31–45

Малолеткина Е.С., Лазарева О.В., Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н.
Нормативно-правовое регулирование организации оказания медицинской помощи в гематологии

46–59

Сидорова Ю.В., Костромина М.А., Северина Н.А., Бидерман Б.В., Чабаяева Ю.А., Куликов С.М., Кашлакова А.И., Дробинина А.П., Лукьянова И.А., Судариков А.Б., Паровичникова Е.Н.
Минорные клоны с внутренней тандемной дупликацией гена *FLT3* при NPM1-позитивном остром миелоидном лейкозе

60–74

Выборных Д.Э., Горенкова Л.Г., Романов Д.В., Есина Л.В., Миченко А.В., Чабаяева Ю.А., Куликов С.М.
Хронический кожный зуд как психосоматический феномен при первичных кожных Т-клеточных лимфомах

75–85

Гаврилин А.А., Ластовка В.А., Абрамян М.А., Аксельрод Б.А., Ермакова В.С., Кальченко Д.Д., Морозова Е.И.
Предоперационная анемия у детей с врожденными пороками сердца

86–98

Купряшов А.А., Куksина Е.В., Хичева Г.А., Жемарина И.Б.
Влияние предоперационного латентного дефицита железа на госпитальные результаты лечения кардиохирургических больных

Клинические наблюдения

99–107

Тихомиров Д.С., Королева Д.А., Щецова О.О., Игнатова Е.Н., Костина И.Э., Туполева Т.А., Звонков Е.Е.
Успешное лечение ортопневмовирусной инфекции у больного первичной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой ЦНС

Original articles

Moore Yu.V., Pospelova T.I., Khalzov K.V.
The Center for Outpatient Transfusion Care is a new form of organization of specialized medical care in the field of transfusiology

Karpova O.V., Dukhanina O.D., Mozhzherin Yu.V., Lysenko M.A., Vtorenko V.I., Maiorova O.A.
The dynamics of the gender and age composition of the donor contingent: a 10-year retrospective analysis (2015–2024) using the example of Moscow multidisciplinary hospital

Maloletkina E.S., Lazareva O.V., Troitskaya V.V., Parovichnikova E.N.
Regulatory and legal regulation of the organization of medical care in field hematology

Sidorova Yu.V., Kostromina M.A., Severina N.A., Biderman B.V., Chabaeva Yu.A., Kulikov S.M., Kashlakova A.I., Drobinina A.P., Lukyanova I.A., Sudarikov A.B., Parovichnikova E.N.
Minor clones with internal tandem duplication of the *FLT3* gene in NPM1-positive acute myeloid leukemia

Vyborynykh D.E., Gorenkova L.G., Romanov D.V., Esina L.V., Michenko A.V., Chabaeva Y.A., Kulikov S.M.
Chronic Pruritus as a Psychosomatic Phenomenon in Primary Cutaneous T-cell Lymphomas

Gavrilin A.A., Lastovka V.A., Abramyan M.A., Axelrod B.A., Ermakova V.S., Kalchenko D.D., Morozova E.I.
Preoperative anemia in children with congenital heart diseases

Kupryashov A.A., Kuksina E.V., Khicheva G.A., Zhemarina I.B.
The impact of preoperative latent iron deficiency on hospital outcomes in cardiac surgery patients

Case reports

Tikhomirov D.S., Koroleva D.A., Shchetsova O.O., Ignatova E.N., Kostina I.E., Tupoleva T.A., Zvonkov E.E.
Successful treatment of orthopneumovirus infection in a patient with primary diffuse B-cell large cell lymphoma of the central nervous system

108–117 Грачев А.Е., Шатохина Е.А., Валитова А.Д., Чуркина Д.Б.,
Шумилова А.А., Грибанова Е.О.
**Моноклональная гаммапатия, протекающая
с поражением кожи по типу склеромикседемы**

Grachev A.E., Shatokhina E.A., Valitova A.D., Churkina D.B.,
Shumilova A.A., Gribanova E.O.
Scleromyxedema and Monoclonal Gammopathy

120–133 Шатилова А.А., Гиршова Л.Л., Будаева И.Г.,
Демидов О.Н., Белоцерковская Е.В.
**Клональная эволюция при острых миелоидных
лейкозах: современные представления и собственные
наблюдения**

Shatilova A.A., Girshova L.L., Budaeva I.G., Demidov O.N.,
Belotserkovskaya E.V.
**Clonal evolution of AML: current conceptions and clinical
observations**

ЦЕНТР АМБУЛАТОРНОЙ ТРАНСФУЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ – НОВАЯ ФОРМА ОРГАНИЗАЦИИ ОКАЗАНИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПО ПРОФИЛЮ «ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ»

Моор Ю.В.^{1,2*}, Поспелова Т.И.², Хальзов К.В.²

¹ ГБУЗ НСО «Новосибирский клинический центр крови», 630054, г. Новосибирск, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 630091 г. Новосибирск, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. В Новосибирской области создана система специализированной помощи по профилю «трансфузиология» в условиях дневного стационара, усовершенствована система обеспечения иммунологической безопасности аллогенных трансфузий и освоен новый метод заготовки гемопоэтических стволовых клеток (ГСК).

Цель: оценить возможность организации и оказания специализированной медицинской помощи по профилю трансфузиология в условиях дневного стационара.

Материал и методы. В исследование включены результаты заместительной трансфузионной терапии 1877 случаев госпитализаций в дневной стационар, 32 883 лабораторных исследований, проведенных у 10 276 больных, нуждавшихся в индивидуальном подборе эритроцитсодержащих компонентов крови, 138 иммунологических исследований для 28 больных с рефрактерностью к трансфузиям, нуждавшихся в индивидуальном подборе концентрата тромбоцитов, 279 иммуногенетических исследований у 76 больных, нуждавшихся в подборе совместимого идентичного по HLA-генам донора-родственника, обследования 10 доноров ГСК и контроля качества полученных клеточных продуктов.

Результаты. В Центре амбулаторной трансфузиологической помощи осуществлена заместительная трансфузионная терапия эритроцитсодержащими компонентами гематологическим и онкологическим больным в количестве 6495 доз (эффективность — 99,5 %), концентратами тромбоцитов — 986 доз (эффективность — 91,2 %); индивидуальный подбор 22 385 доз эритроцитсодержащих компонентов крови (эффективность подбора — 99,8 %), индивидуальный подбор 63 доз концентратов тромбоцитов (эффективность подбора для лиц с HLA-антителами — 71,4 %), подбор HLA-идентичного / частично идентичного донора-родственника для 19 больных (эффективность — 25 %), заготовлены 10 терапевтических доз аллогенных ГСК от здоровых доноров.

Заключение. Результаты функционирования и клиническая эффективность новой формы оказания специализированной медицинской помощи по профилю «трансфузиология» доказывают возможность оказания трансфузиологической помощи во внегоспитальных условиях, обеспечения иммунологической безопасности аллогенных трансфузий и осуществления заготовки гемопоэтических стволовых клеток учреждением службы крови.

Ключевые слова: центр амбулаторной трансфузиологической помощи, индивидуальный подбор, компоненты донорской крови, гемопоэтические стволовые клетки

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа не имела спонсорской поддержки.

Для цитирования: Моор Ю.В., Поспелова Т.И., Хальзов К.В. Центр амбулаторной трансфузиологической помощи — новая форма организации оказания специализированной медицинской помощи по профилю «трансфузиология». Гематология и трансфузиология. 2026; 71(1):8–18. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-1-8-18>

THE CENTER FOR OUTPATIENT TRANSFUSION CARE IS A NEW FORM OF ORGANIZATION OF SPECIALIZED MEDICAL CARE IN THE FIELD OF TRANSFUSIOLOGY

Moore Yu.V.^{1,2*}, Pospelova T.I.², Khalzov K.V.²

¹ Novosibirsk Clinical Blood Center, 630054, Novosibirsk, Russian Federation

² Novosibirsk State Medical University, 630091 Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. A system of specialized transfusiology care in a day hospital has been created in the Novosibirsk Region, the system for ensuring the immunological safety of allogeneic transfusions has been improved, and a new method for harvesting hematopoietic stem cells (HSCs) has been mastered.

Aim: to evaluate the possibility of organizing and providing specialized medical care in the field of transfusiology in a day hospital.

Material and methods. The study included the results of substitution transfusion therapy in 1,877 cases of day hospital admissions, 32,883 laboratory studies conducted in 10,276 patients who needed individual selection of RBC-containing blood components, 138 immunological studies for 28 patients with refractory transfusion who needed individual selection of platelet concentrate, 279 immunogenetic studies in 76 patients who needed selection of a compatible, HLA-gene-identical donor relative, examination of 10 HSC donors and quality control of the obtained cell products.

Results. The Outpatient Transfusion Care Center provided replacement transfusion therapy with RBC containing components to hematological and oncological patients in the amount of 6,495 doses (efficacy — 99.5 %), platelet concentrates — 986 doses (efficacy — 91.2 %); individual selection of 22,385 doses of RBC-containing blood components (99.8 % selection efficiency), individual selection of 63 doses of platelet concentrates (71.4 % selection effectiveness for individuals with HLA antibodies), selection of an HLA-identical/partially identical relative donor for 19 patients (25 % effectiveness), preparation of 10 therapeutic doses of allogeneic HSCs from healthy donors.

Conclusion. The results of the functioning and clinical effectiveness of the new form of specialized medical care in the field of transfusiology prove the possibility of providing transfusion care in out-of-hospital settings, ensuring the immunological safety of allogeneic transfusions and harvesting hematopoietic stem cells by a blood service institution.

Keywords: outpatient transfusion care center, individual selection, patients, components of donated blood, hematopoietic stem cells

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Moore Yu.V., Pospelova T.I., Khalzov K.V. The Center for Outpatient Transfusion Care is a new form of organization of specialized medical care in the field of transfusiology. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2026; 71(1):8–18 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-1-8-18>

Введение

Вектор развития социальной сферы Российской Федерации направлен на повышение качества медицинской помощи, доступности медицинского обслуживания за счет оптимизации работы медицинских организаций, при этом приоритетной задачей, стоящей перед системой здравоохранения, является рациональное расходование бюджетного финансирования,

для чего осуществляется поиск экономически эффективных моделей оказания высококвалифицированной медицинской помощи.

Стационарзамещающие технологии в последние годы активно развиваются, что обусловлено потребностью в новых формах оказания медицинских услуг, а также необходимостью эффективного расходования

имеющихся ресурсов. К малозатратным технологиям стационарзамещающей помощи населению принято относить дневные стационары, стационары на дому, амбулаторные центры (центры амбулаторной хирургии, центры амбулаторной онкологической помощи). Достижение целевых показателей реализуемых с 2018 г. в Российской Федерации Национальных проектов привело к увеличению продолжительности жизни и количества лиц старше трудоспособного возраста, росту показателя распространенности злокачественных новообразований и числа курабельных коморбидных больных, получающих химиотерапию, в том числе к увеличению числа больных, нуждающихся в трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), и в целом численности населения с заболеваниями, при которых требуется трансфузионная коррекция, что влечет необходимость своевременных изменений от клинического сектора трансфузиологии [1–8].

Общероссийские тренды прослеживаются и в Новосибирской области: основные показатели социальной сферы в последние годы характеризуются отрицательной динамикой в виде увеличения естественной убыли населения (в 2024 г. по сравнению с 2023 г. увеличилась в 1,4 раза), снижения общей численности населения (с –3150 в 2023 г. до –6817 в 2024 г.), демографического старения, характеризующегося увеличением населения старше трудоспособного возраста [9]. При этом общая заболеваемость злокачественными новообразованиями за пятилетний период увеличилась на 15,6%, лимфомами — на 12,4%, лейкемией — на 11,0%, одновременно увеличилась пятилетняя выживаемость больных на 23,8% [7, 10].

Указанные тенденции отразились на региональной трансфузиологической службе, потребовали от нее структурных трансформаций в виде освоения новых видов деятельности и реформировании существующих. Решением регионального министерства здравоохранения осуществлена поэтапная реорганизация клинического сектора, которая затронула ГБУЗ Новосибирской области «Новосибирский клинический центр крови» (далее НКЦК), имеющаяся материально-техническая база которого позволила освоить и создать систему специализированной помощи по профилю «трансфузиология» в условиях дневного стационара, усовершенствовать систему обеспечения иммунологической безопасности аллогенных трансфузий и освоить новый для учреждения службы крови высокотехнологичный метод заготовки гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Освоение НКЦК новых направлений деятельности не противоречило российскому законодательству, но потребовало расширения лицензируемых видов медицинской деятельности. Развитие указанных направлений способствовало формированию нового подразделения в НКЦК — «Центра амбулаторной трансфузиологической помощи» (далее ЦАТП).

Цель работы: оценить возможность организации и оказания специализированной медицинской помощи по профилю «трансфузиология» в условиях дневного стационара.

Материал и методы

Проведено ретроспективное исследование, период наблюдения которого охватывал для дневного стационара и центра заготовки ГСК 2017–2024 гг., для иммунологического референс-центра — с 2020 по 2024 г. За изучаемый период в ЦАТП НКЦК заместительная терапия компонентами донорской крови проведена в 1877 случаях госпитализаций в дневной стационар, из них гематологическим больным — в 1282 случаях, что составило 69,4% от общего количества госпитализаций, онкологическим больным — в 565 (30,6%) случаях. Гематологическим больным коррекцию анемического синдрома выполнили в 1281 случае, в 209 — осуществляли коррекцию тромбоцитопении; онкологическим больным — в 536 и 86 случаях соответственно.

Клиническую эффективность трансфузионной терапии эритроцитсодержащими компонентами крови оценивали по приросту концентрации гемоглобина через 24 ч и исчезновению клинических проявлений анемии. Клинически эффективной считали трансфузию с приростом концентрации гемоглобина более 10 г/л после каждой дозы эритроцитов, частичным положительным ответом — увеличение концентрации гемоглобина на 5–9 г/л, минимальным положительным ответом — на 1–4 г/л.

Заместительная терапия концентратами тромбоцитов с целью коррекции тромбоцитопении и геморрагического синдрома в изучаемом периоде проведена 295 больным дневного стационара: при злокачественных новообразованиях выполнена в 86 случаях, при гематологических заболеваниях — в 209 случаях. Клиническую эффективность трансфузий концентратов тромбоцитов оценивали по абсолютному приросту количества тромбоцитов через 24 ч и скорректированному приросту количества тромбоцитов через 1 ч после трансфузии, а также прекращению или уменьшению выраженности геморрагических проявлений при их наличии. Трансфузия считалась эффективной, если прирост количества тромбоцитов через час увеличивался не менее чем на $10 \times 10^9/\text{л}$ и более по отношению к исходным значениям.

Возраст больных, поступивших на лечение в дневной стационар НКЦК, составил $61,0 \pm 1,3$ года. Стандартный срок госпитализации на 1 случай лечения в дневном стационаре с целью проведения гемотрансфузионной терапии определен как 5 койко-дней.

В настоящее исследование включены результаты 32 883 лабораторных исследований, проведенных для 10 276 больных с наличием аллоантител к антигенным системам эритроцитов, нуждавшихся в ин-

дивидуальном подборе эритроцитсодержащих компонентов крови, 138 иммунологических исследований для 28 больных с установленной рефрактерностью к трансфузиям тромбоцитов, нуждавшихся в индивидуальном подборе концентратов тромбоцитов.

Иммуногематологические исследования выполнены с использованием гелевых карт и тест-эритроцитов на автоматических иммуногематологических анализаторах «ИН-1000», «ИН-500», «BioRad». Индивидуальный подбор концентратов тромбоцитов провели на автоматическом иммуногематологическом анализаторе «Galileo Neo» (Immucor). Для 76 онкогематологических больных, нуждавшихся в подборе совместимого идентичного по HLA-генам донора-родственника для последующей ТГСК, выполнили 279 иммуногенетических исследований молекулярно-генетическими методами на автоматическом анализаторе «Mg. Spot Processor» для генотипирования тканей человека с программой для интерпретации результатов (Bag HealthCare).

Обследование 10 доноров ГСК и контроль качества 10 терапевтических доз аллогенных ГСК осуществляли на проточном цитофлуориметре «FacsCalibur™ FlowCytometer» (Becton, Dickinson and Company) с использованием реагентов для иммунофенотипирования (Becton, Dickinson and Company). Выполняли подсчет абсолютного количества CD34⁺ клеток, CD45⁺ клеток, мониторинг данных показателей в периферической крови донора во время стимуляции костного мозга и во время донации ГСК, содержание в клеточном продукте, а также оценку жизнеспособности CD34⁺. У 10 доноров выполнено 18 цитаферезов. Показатели общего (клинического) анализа крови у доноров и больных изучали на автоматическом гематологическом анализаторе «XS-1000i» (Sysmex) с использованием реагентов для исследований 24 параметров клинического анализа крови (Sysmex).

Статистический анализ. Для подсчета и обработки результатов исследования использовали информационную систему «АИСТ», базу данных единого донорского центра, программу Excel 2010. Оценка полученных данных проведена с помощью программы «Statistica 10.0.», применены стандартные формы для статистической обработки результатов: подсчет частот (абсолютных и относительных); непрерывные нормально распределенные показатели представлены в виде $M \pm \sigma$: среднего и стандартного отклонения; использован показатель медианы (Me) с указанием 25-го и 75-го процентилей, если распределение данных было отлично от нормального; для сравнения двух независимых выборок для непрерывных нормально распределенных показателей использовался критерий Стьюдента, для сравнения двух зависимых (парных) выборок использовался непараметрический критерий Вилкоксона (в силу ненормального распределения показателей), для сравнения долей использовался кри-

терий Пирсона χ^2 . Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Средний срок госпитализации с целью коррекции анемического синдрома у гематологических больных составил $5,3 \pm 0,5$ койко-дня, коррекции тромбоцитопении и геморрагического синдрома — $6,1 \pm 0,5$ койко-дня. Суммарно больные провели в стационаре 7986 койко-дней (4,45 койко-дня на одного больного), срок госпитализации составил от 1 до 5 дней, медиана — 4,4 дня. Средняя концентрация гемоглобина при поступлении составила $64,1 \pm 7,6$ г/л. Суммарный объем перелитых эритроцитсодержащих компонентов гематологическим больным — 5226 доз, онкологическим — 1269 доз. Клиническая эффективность проведенной трансфузионной терапии эритроцитсодержащими компонентами крови достигнута в 99,5% (в 1817 случаях госпитализации), концентрация гемоглобина повысилась с $69,9 \pm 8,4$ до $99,8 \pm 7,9$ г/л ($p < 0,001$). Среднее количество доз эритроцитов для гематологических больных составило $3,8 \pm 0,3$ дозы, для онкологических — $2,9 \pm 0,4$ дозы. Среднее количество тромбоцитов при поступлении было $23,6 \pm 14,8 \times 10^9$ /л. Суммарно перелито гематологическим больным 668 доз, онкологическим больным — 318 доз. Среднее количество доз концентратов тромбоцитов на 1 реципиента составило $3,5 \pm 1,7$ дозы.

У всей совокупности реципиентов дневного стационара клиническая эффективность заместительной терапии концентратами тромбоцитов составила 91,2% ($n = 295$), количество тромбоцитов достоверно повысилось до $60,6 \pm 31,6 \times 10^9$ /л ($p < 0,001$). Посттрансфузионных осложнений за период 2017–2024 гг. не было. Всем трансфузионно-зависимым больным заместительную терапию проводили с учетом индивидуальных требований (индивидуальный подбор гемокомпонентов), по показаниям дополнительно проводили типирование по HLA-генам, скрининг антилейкоцитарных антител и кросс-матч. Исследования проводили в условиях централизованной иммунологической лаборатории (иммунологического референс-центра).

Кроме исследований, проведенных для больных дневного стационара, лабораторией осуществлялись исследования для больных, находившихся на лечении в медицинских организациях Новосибирской области. Всего в изучаемом периоде индивидуально подобрано 22 385 доз эритроцитсодержащих компонентов крови для больных с выявленными антиэритроцитарными антителами ($n = 10276$), для 24 (0,2%) больных подобрать совместимые компоненты не удалось. Эффективность индивидуального подбора эритроцитов для всей совокупности реципиентов составила 99,8% ($n = 10276$). Индивидуальный подбор концентратов тромбоцитов осуществляли для 28 больных с установленной рефрактерностью к трансфузиям концентратов тромбоцитов,

которым суммарно подобрано 63 дозы, из них иммунологическими методами — 55 доз для 21 больного, остальные 7 больных нуждались в HLA-совместимом тромбоцитарном компоненте: для 5 больных найдены HLA-идентичные доноры, от которых заготовлено 8 доз совместимых компонентов. Эффективность индивидуального подбора тромбоцитов для лиц с HLA-антителами составила 71,4%, для всей совокупности реципиентов с рефрактерностью — 92,8%, однако данные показатели не могут претендовать на достоверность по причине малой выборки.

По результатам иммунологического типирования образцов крови 76 больных, нуждавшихся в ТГСК, и 203 родственных доноров для 19 (25%) больных был найден родственник донор, полностью совместимый 10/10 или 8/8 — для 14 (18%) больных, однако для 1 больного идентичный по HLA-антигенам донор оказался несовместим по результатам лимфоцитотоксического теста, частично совместимый родственник донор 9/10 или 7/8 — для 5 больных; 57 больных, нуждавшихся в ТГСК, требовали поиска совместимого неродственного донора в российской базе данных или международной базе данных неродственных доноров.

С целью мобилизации ГСК и дальнейшей заготовки у 10 здоровых доноров применяли колониестимулирующий фактор филграстим в дозе 10 мг/кг массы тела, побочных эффектов не было. Количество CD45⁺ клеток при проведении мобилизации характеризовалось достоверным увеличением относительно значений до введения ростового фактора, колебалось в значительных пределах от 26,50×10⁹/л до 47,80×10⁹/л, медиана составила 43,375 [39,020; 46,425]×10⁹/л. Количество CD34⁺ клеток к 5-му дню мобилизации в периферической крови у всех 10 доноров достигло пороговых значений (48,300–115,000)×10⁹/л, медиана составила 76,100×10⁹/л [53,675; 84,525]×10⁹/л. Количество лейкоцитов перед началом цитафереза в клиническом анализе крови было (31,47–49,03)×10⁹/л. Количество CD34⁺клеток в продукте во всех случаях соответствовало запрашиваемо-

му и составляло от 4,82×10⁹/л до 10,10×10⁶/л на кг массы тела.

Изучены временные затраты всех сотрудников, задействованных для оказания медицинской помощи, проведен хронометраж рабочего времени и расчет коечного фонда. Хронометраж по каждой специальности (медицинской должности) проводили сплошным методом с замерами длительности всех медицинских манипуляций в течение 2-х недель 3-кратно. Хронометраж позволил оценить и выявить средние трудозатраты по каждой должности, так как каждый случай оказания медицинской помощи — это набор циклически повторяющихся медицинских процессов, состоящих из определенных последовательно выполняемых действий. На основании полученных фотохронометражных данных были определены нагрузки на персонал, произведен расчет объемов оказания медицинской помощи (табл. 1), составлено штатное расписание для дневного стационара ЦАТП (табл. 2).

Обсуждение

В современном здравоохранении наиболее востребованы экономически эффективные модели оказания медицинской помощи, проведения диагностических, лечебных или реабилитационных мероприятий с применением современных технологий лечения и обследования в соответствии со стандартами и протоколами ведения больных вне круглосуточных стационаров, которые сохраняют полную преемственность между амбулаторным и стационарным этапами оказания специализированной медицинской помощи [11–15].

В основу системы организации оказания специализированной медицинской помощи по профилю «трансфузиология» на территории Новосибирской области положен принцип экономической эффективности и возможности в условиях учреждения службы крови осуществлять не только заготовку крови и (или) ее компонентов и обеспечивать ими медицинские организации, но и применять на практике компоненты

Таблица 1. Расчет максимальной нагрузки по должностям медицинского персонала в рабочую смену

Table 1. Calculation of the maximum workload for medical staff positions in a working shift

Должность Position	Средние временные затраты на 1 больного Average time spent per 1 patient	Максимальная нагрузка, больные / день Maximum load, patients/day	Нагрузка, случаев госпитализации / месяц Workload, hospitalizations / month	Нагрузка, случаев госпитализации / год Workload, hospitalizations / year
Трансфузиолог/гематолог Transfusologist/hematologist	3 ч 23 мин 3 h 23 min	6	27–30	до 320 till 320
Врач клинической лабораторной диагностики Clinical laboratory physician	54 мин 54 min	до 20* till 20	-	-
Медицинская сестра Nurse	3 ч 42 мин 3 h 42 min	8	28–31	до 350 till 350

Примечание. * В случае выполнения индивидуального подбора у трансфузионно-зависимых больных с выявленными аллоантителами к антигенам эритроцитов.

Note. * In case of individual selection in transfusion-dependent patients with detected alloantibodies to erythrocyte antigens.

Таблица 2. Рекомендуемые штатные нормативы специализированного дневного стационара по профилю «трансфузиология»
Table 2 Recommended staff standards for a specialized day hospital in the field of transfusiology

Наименование должности Name of the position	Количество должностей Number of posts
Заведующий-трансфузиолог Head — transfusiologist	Определяется индивидуально, исходя из объемов оказания медицинской помощи, коечного фонда и потребности МО. Не менее 0,5, не более 1,0 Is determined individually, based on the volume of medical care, beds and the needs of the Ministry of Defense. Not less than 0.5, not more than 1.0
Трансфузиолог / Transfusiologist	1,0 на 6 коек / 1.0 for 6 beds
Врач клинической лабораторной диагностики Doctor of clinical laboratory diagnostics	1,0 на 20–30 индивидуальных подборов эритроцитсодержащих компонентов 1.0 for 20–30 individual selections of erythrocyte-containing components
Медицинская сестра / Nurse	1,0 на 8 коек / 1.0 for 8 beds
Уборщик служебных помещений* / Санитар Office cleaner / Orderly	1,0*

Примечание. * Вводится при необходимости обработки поверхностей из расчета 1 на: 250 кв. м деревянных полов; 350 кв. м полов, покрытых керамической плиткой; 425 кв. м полов, покрытых линолеумом, в случае вменения в обязанности уборщика служебных помещений дополнительных функций санитара по утилизации отходов, уходом за больными норматив может быть пересмотрен.

Note. * Is introduced if it is necessary to treat surfaces at the rate of 1 for: 250 sq. m of wooden floors; 350 sq. m of floors covered with ceramic tiles; 425 sq. m of floors covered with linoleum, in case of imputing to the duties of the cleaner of office premises additional functions of a nurse for waste disposal, patient care the standard may be revised.

крови, обеспечивать иммунологическую безопасность трансфузий и осуществлять процессинг стволовых клеток от привлечения донора до транспортировки клеточного продукта конечному потребителю силами одной медицинской организации, что легло в основу формирования ЦАТП НКЦК. Предпосылками его создания послужило решение регионального минздрава по расширению лицензируемых видов деятельности в НКЦК, в том числе при оказании специализированной медицинской помощи в условиях дневного стационара по терапии, гематологии, трансфузиологии, в стационарных условиях по забору ГСК, их транспортировке и хранению. В результате начал функционировать специализированный дневной стационар (с 2017 г.), реорганизованы иммунологическая (2018 г.) и иммуногематологическая (2020 г.) лаборатории. Цель организации ЦАТП заключалась в обеспечении жителей Новосибирской области с онкологическими и гематологическими заболеваниями качественной и доступной специализированной трансфузиологической медицинской помощью. К основным задачам ЦАТП НКЦК были отнесены:

- проведение больным с онкологическими и гематологическими заболеваниями заместительной трансфузионной терапии в условиях дневного стационара, определение показаний, контроль за состоянием больного как во время лечения, так и после его завершения в сроки, утвержденные правилами клинического применения компонентов донорской крови;

- проведение полного комплекса иммуногематологических исследований и осуществление индивидуального подбора компонентов крови для трансфузионно-зависимых больных, как нуждающихся в проведении заместительной трансфузионной терапии в условиях дневного стационара, так и для боль-

ных, находящихся на стационарном лечении в других медицинских организациях (в случае необходимости);

- проведение комплекса иммуногенетических исследований и индивидуального подбора компонентов крови с учетом антигенов HLA для больных с рефрактерностью к трансфузиям;

- проведение иммунологического типирования больным, нуждающимся в ТГСК, потенциальным родственным/неродственным донорам с целью подбора совместимого идентичного по HLA-генам донора или для пополнения Федерального регистра доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток;

- мобилизация ГСК и проведение процедуры лейкоцитафереза у здоровых доноров для аллогенной родственной/неродственной ТГСК и у больных для проведения аутологичной ТГСК.

Дневные стационары и центры амбулаторной помощи независимо от специализации и профиля оказания медицинской помощи имеют ряд преимуществ по сравнению с традиционной стационарной помощью в виде доступности, высокой рентабельности и социальной эффективности. Эффективность функционирования дневного стационара НКЦК определяется преимущественно между стационарным и амбулаторными этапами оказания медицинской помощи, обеспечивая непрерывность лечебного процесса, способствуя повышению доступности специализированной трансфузиологической медицинской помощи для больных гематологического профиля, нуждающихся в постоянной заместительной терапии компонентами донорской крови, и больных онкологического и гематологического профилей, нуждающихся в коррекции анемии и/или тромбоцитопении для дальнейшего лечения основного заболевания. Средний срок ожидания госпитализации в дневной стационар ЦАТП НКЦК

составляет 2–5 дней и характеризуется не только доступностью для больных, но и удобством, так как позволяет планировать госпитализацию в необходимое для больных время исходя из состояния здоровья, избегать длительных межтрансфузионных промежутков с падением лабораторных показателей до критических цифр, требующих пребывания в круглосуточном стационаре. Данные факторы особенно важны для больных, которые нуждаются в плановой недлительной или регулярной трансфузионной терапии. Пример работы дневного стационара ЦАТП НКЦК подтверждает возможность выполнения стандартной программы заместительной терапии у больных разных возрастных групп без госпитализации в круглосуточный стационар.

Трансфузионная терапия, особенно у трансфузионо-зависимых больных гематологического профиля, относящихся к группе высокого риска развития аллоиммунизации, требует введения дополнительных мер при обеспечении иммунологической безопасности трансфузий с целью профилактики развития посттрансфузионных реакций и осложнений. Основные из них — аллосенсибилизация к различным антигенным структурам форменных элементов, входящих в состав компонентов донорской крови, а также негемолитические реакции, возникающие вследствие несовместимости по антигенам системы HLA, в основе которых лежит HLA-сенсибилизация, что нередко приводит к развитию рефрактерности к концентрату тромбоцитов вплоть до полного отсутствия клинического эффекта от переливания [16–19]. В основу обеспечения иммунологической безопасности аллогенных трансфузий в ЦАТП положен принцип централизации трудоемких временнозатратных и требующих наличия высококвалифицированного персонала технологий, для чего был создан иммунологический референс-центр. В его ежедневные задачи входит проведение иммуногематологических и иммуногенетических исследований для подбора трансфузионных сред, а также определение HLA-антигенов (типирование) доноров и больных. Несмотря на то что функционально на данном участке решаются вопросы ЦАТП, организационно он входит в состав отделения лабораторной диагностики.

Проводимая государственная политика по наполнению Федерального регистра кандидатными донорами и проведение рекрутинговых мероприятий практически во всех субъектах Российской Федерации диктуют обоснованность пересмотра существующих подходов к заготовке ГСК в виде приближения мест донации для неродственных доноров ГСК с целью повышения доступности заготовки концентрата стволовых клеток для трансплантационных центров, и требуют создания региональных центров заготовки ГСК. Экспертами отмечается, что создаются предпосылки для организации работ по забору ГСК с использованием меди-

цинских организаций службы крови, расположение которых в пределах шаговой доступности обеспечит максимально комфортную для доноров процедуру донации ГСК по месту фактического пребывания [20]. Поэтому в НКЦК была рассмотрена возможность заготовки ГСК и реализован процессинг стволовых клеток. В НКЦК забор ГСК осуществляли в дневном стационаре ЦАТП согласно действующим нормативным документам [21, 22]. Созданный на базе НКЦК центр заготовки ГСК, демонстрирует не только самостоятельность, но и закладывает основу для развития трансплантационного потенциала Новосибирской области, так как может выступать как центр заготовки аутологичных или аллогенных ГСК, выстраивая взаимодействие с региональным трансплантационным центром.

Описанные составляющие трансфузиологической помощи могут быть реализованы как отдельные самостоятельные направления в составе различных структурных подразделений медицинских организаций. Традиционно лечебно-диагностические отделения и структурные подразделения формируются по функциональному или процессному признаку, ориентированные на определенный процесс и оказание определенного вида медицинской услуги [23]. При формировании ЦАТП отошли от указанного принципа формирования структурного подразделения — ЦАТП является функциональным подразделением НКЦК, не являясь обособленным структурным подразделением. ЦАТП состоит из 3 участков: дневного стационара, иммунологического референс-центра, центра заготовки ГСК, однако сформирован на базе двух структурных подразделений — отделения организации трансфузиологической помощи и отделения лабораторной диагностики — с привлечением, по необходимости, персонала для выполнения определенных функций, таких как заготовка ГСК, из другого структурного подразделения — отделения заготовки крови. В самостоятельное подразделение выделен только дневной стационар, для которого разработано штатное расписание, определен набор помещений. Для остальных направлений были выделены медицинские сотрудники, которые сформировали небольшую команду, при этом оставшись в структуре своих отделений. Причина столь сложной структуры — отсутствие экономической целесообразности в дублировании оборудования и увеличении штата медицинского персонала из-за низкой нагрузки. Со временем, возможно, данное подразделение приобретет более четкие очертания и трансформируется в выделенное структурное отделение с определенным кругом ежедневных задач.

Отсутствие случаев оказания трансфузиологической помощи во внегоспитальных условиях потребовало изучения временных затрат всех сотрудников, задействованных для оказания медицинской помощи, и проведения хронометражей медицинских манипуляций, но позволило определить нагрузку на персонал,

рассчитать объемы медицинской помощи и сформировать штатное расписание дневного стационара НКЦК, которое ежегодно претерпевало значительные трансформации ввиду изменения утвержденных объемов государственного задания на оказание медицинской помощи. Все расчеты осуществляли на основании действующих нормативных документов по нормированию труда медицинских работников [24–31].

Реализованные мероприятия в НКЦК позволили создать новое подразделение для оказания специализированной медицинской помощи по профилю «трансфузиология» — ЦАТП, которое характеризуется уникальностью не только для региона, но и для Российской Федерации ввиду отсутствия аналогов. На территории Новосибирской области разработана и утверждена схема маршрутизации больных для оказания плановой специализированной медицинской помощи по профилю «трансфузиология» в дневной стационар НКЦК, согласно которой больные, нуждающиеся в оказании заместительной трансфузионной терапии, направляются решением врачебной комиссии и (или) лечащими врачами медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь по профилю «онкология» и «гематология», в том числе имеющих в своем составе центры амбулаторной онкологической помощи, в дневной стационар НКЦК, после получения терапии в котором больной может быть направлен на следующий этап лечения [32, 33]. Таким образом, ЦАТП НКЦК был органично встроен в систему оказания трансфузиологической помощи, обеспечив преемственность

медицинской помощи, стал связующим звеном между специализированной амбулаторной помощью — межрайонными специалистами онкологами/гематологами, 18 центрами амбулаторной онкологической помощи и учреждениями третьего уровня, оказывающими специализированную онкологическую или гематологическую помощь.

Проведенное исследование доказывает возможность организации и оказания специализированной трансфузиологической медицинской помощи во внегоспитальных условиях на базе учреждения службы крови. Принимая во внимание возрастающий интерес к амбулаторному звену системы здравоохранения в виде формирования центров специализированной амбулаторной медицинской помощи, создание которых призвано обеспечить преемственность и связь с первичным звеном, специализированными медицинскими организациями, организация и развитие дневных стационаров и ЦАТП для повышения доступности и качества трансфузиологической медицинской помощи представляет научный и практический интерес. Организация ЦАТП на базе учреждения службы крови не противоречит современному законодательству [34], позволяет расширить спектр медицинских услуг, оказываемых центрами крови (станциями переливания крови) и на практике использовать свой трансфузиологический потенциал, обеспечивая качественную и доступную специализированную медицинскую помощь, а также снизить нагрузку на медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь в условиях круглосуточных стационаров.

Литература

1. Результаты реализации национальных проектов в 2019–2024 гг. Министерство здравоохранения РФ. <https://minzdrav.gov.ru/ministry/natsproektzdravooxranenie>
2. Арынов А.А., Чингисова Ж.К., Чурсин В.В. Современные стратегии в гемотрансфузиологии. Вестник АГИУВ. 2020;2:94–102. DOI: 10.24411/1995-5871-2020-10089.
3. Орлов Ю.П., Корпачева О.В., Говорова Н.В. и др. Эволюция взглядов на гемотрансфузию с позиции патофизиолога. Новости хирургии. 2021;1:90–100.
4. Гольбрайх В.А., Маскин С.С., Матюхин В.В. и др. Современные стратегии гемотрансфузиологии и альтернативы переливания крови. Вестник ВолГМУ. 2024;2:12–20. DOI: 10.19163/1994-9480-2024-21-2-12-20.
5. 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.
6. Паспорт национального проекта «Здравоохранение» (утв. президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24 декабря 2018 г. № 16). <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72085920/?ysclid=ml51gg43yu347001346>
7. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году. М: МНИОИ им.

References

1. Results of the implementation of national projects in 2019–2024 Ministry of Health of the Russian Federation (In Russian). <https://minzdrav.gov.ru/ministry/natsproektzdravooxranenie>
2. Arynov A.A., Chingisova Zh.K., Chursin V.V. Modern strategies in blood transfusion. Vestnik AGIUV. 2020;2:94–102 (In Russian). DOI: 10.24411/1995-5871-2020-10089.
3. Orlov Yu.P., Korpacheva O.V., Govorova N.V., et al. Evolution of Points of View on Hemotransfusion from the Position of a Pathophysiologist. Novosti Khirurgii. 2021;29(1):90–100 (In Russian). DOI: 10.18484/2305-0047.2021.1.90.
4. Golbraikh V.A., Maskin S.S., Matyukhin V.V., et al. Modern strategies of blood transfusion and alternatives for blood transfusion. Vestnik VolGMU. 2024;2:12–20 (In Russian). DOI: 10.19163/1994-9480-2024-21-2-12-20.
5. Gaponova T.V., Kapranov N.M., Tikhomirov D.S., et al. Characteristics of the main 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.
6. Passport of the national project “Healthcare” (approved by the Presidium of the Presidential Council for Strategic Development and National Projects, Minutes No. 16 of December 24, 2018) (In Russian). <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72085920/?ysclid=ml51gg43yu347001346>
7. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. State of oncological care for the population of Russia in 2024. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Re-

- П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2025. 275 с.
8. Гривцова Л.Ю., Ларионова В.Б., Фалалеева Н.А. Возможности иммунокорректирующего лечения в профилактике гематологических и инфекционных осложнений химиотерапии у онкологических больных. *Онкогематология*. 2021;16(4):23–30. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-23-30.
9. Мониторинг социально-трудовой сферы Новосибирской области в 2024 году Аналитическая записка Правительства Новосибирской области. Официальный портал. Общие сведения. <https://www.nso.ru/page/2264>
10. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. М: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 239 с.
11. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изменениями и дополнениями). <https://base.garant.ru/12191967/>
12. Демьянков К. Б., Якушев Д. Ю. Нормативно-правовое регулирование оказания медицинской помощи в дневных стационарах. *Менеджер здравоохранения*. 2023;6:43–49. DOI: 10.21045/1811-0185-2023-6-43-49.
13. Мерекина М.Д. Анализ развития стационарозамещающих технологий в России. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2019;3:335–345. DOI: 10.24411/2312-2935-2019-10070.
14. Методические рекомендации № 2002/106 от 4 ноября 2002 г. «Организация стационарозамещающих форм медицинской помощи населению», утверждены Минздравом России. <https://base.garant.ru/71908008/>
15. Старшинин А.В., Аксенова Е.И., Горбатов С.Ю. Анализ современных тенденций формирования амбулаторно-поликлинических учреждений в качестве цифровых диагностических центров: экспертный обзор. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2024.
16. Рахмани А.Ф., Михайлова Е.А., Дубинкин И.В. и др. Рефрактерность к трансфузиям донорских тромбоцитов у больных апластической анемией и гемобластомами. *Онкогематология*. 2018;13(2):62–72. DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-2-62-72.
17. Приказ Минздрава России от 20 октября 2020 г. № 1134н «Об утверждении порядка медицинского обследования реципиента, проведения проб на индивидуальную совместимость, включая биологическую пробу, при трансфузии донорской крови и (или) ее компонентов». <https://base.garant.ru/74900960/>
18. Глазанова Т.В., Грицаев С.В., Шилова Е.Р. и др. Выработка аллогенных антител к антигенам лейкоцитов и тромбоцитов (анти-hla и анти-nra) у больных с заболеваниями системы крови на фоне трансфузий компонентов крови. *Гематология и трансфузиология*. 2015;60(4):26–9.
19. Кробинетц И.И., Хромова Е.Б., Ким Е.В. и др. Рефрактерность к трансфузиям концентрата тромбоцитов у пациентов с онкологическими заболеваниями. *Клеточная терапия и трансплантология*. 2025;14(S2):349.
20. Гапонова Т.В. Стратегия формирования регистра доноров костного мозга с использованием инфраструктуры службы крови. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2022.
21. Приказ Минздрава России от 12 декабря 2018 г. № 875н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи при заболеваниях (состояниях), для лечения которых применяется трансплантация (пересадка) костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток и внесении изменения в Порядок оказания медицинской помощи по профилю “хирургия (трансплантация органов и (или) тканей человека)”, утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 октября 2012 г. search Institute — branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia, 2025. 275 p. (In Russian).
8. Grivtsova L.Yu., Larionova V.B., Falaleeva N.A. Possibilities of immunocorrective treatment in the prevention of hematological and infectious complications of chemotherapy in cancer patients. *Oncohematology*. 2021;16(4):23–30 (In Russian). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-4-23-30.
9. Monitoring of the Social and Labor Sphere of the Novosibirsk Region in 2024 / Analytical Note Government of the Novosibirsk Region. Official portal. General information (In Russian). <https://www.nso.ru/page/2264>
10. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. State of oncological care for the population of Russia in 2020. M. P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia, 2021. 239 p. (In Russian).
11. Federal Law of November 21, 2011 No. 323-FZ “On the Fundamentals of Public Health Protection in the Russian Federation” (with amendments and additions) electronic resource (In Russian). <https://base.garant.ru/12191967/>
12. Demyankov K. B., Yakushev D.Y. Normative and legal regulation of medical care in day hospitals. *Menedzer zdravoochraneniya*. 2023;6:43–9 (In Russian). DOI: 10.21045/1811-0185-2023-6-43-49.
13. Merekina M.D. Analysis of the development of hospital-substituting technologies in Russia: *Sovremennye Problemy Zdravoochraneniya I Meditsinskoy Statistiki*. 2019;3:335–45 (In Russian). DOI: 10.24411/2312-2935-2019-10070.
14. Methodical Recommendations No 2002/106 of November 4, 2002 “Organization of Inpatient Forms of Medical Care for the Population”, approved by the Ministry of Health of the Russian Federation (In Russian). <https://base.garant.ru/71908008/>
15. Starshinin A.V., Aksenova E.I., Gorbato S.Y. Analysis of modern trends in the formation of outpatient and polyclinic institutions as digital diagnostic centers: an expert review. *Electron. textual dan*. Moscow: NIIOZMM DZM, 2024 (In Russian).
16. Rakhmani A.F., Mikhailova E.A., Dubinkin I.V., et al. Refractory to transfusions of donor platelets in patients with aplastic anemia and hemoblastosis. *Oncohematology*. 2018;13(2):62–72 (In Russian). DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-2-62-72.
17. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated October 20, 2020 No. 1134n “On Approval of the Procedure for Medical Examination of the Recipient, Conducting Tests for Individual Compatibility, Including a Biological Test, during Transfusion of Donor Blood and (or) Its Components” (In Russian). <https://base.garant.ru/74900960/?ysclid=ml5188p8n8301727470>
18. Glazanova T.V., Gritsae S.V., Shilova E.R., et al. Production of allogeneic antibodies to leukocyte and platelet antigens (anti-HLA and anti-NRA) in patients with blood system diseases on the background of transfusions of blood components. *Gematologiya I Transfusiologiya*. 2015;60(4):26–9 (In Russian).
19. Krobinets I.I., Khromova E.B., Kim E.V., et al. Refractory to platelet concentrate transfusions in patients with oncological diseases. *Kletochnaya Terapiya*. 2025;14(S2):349 (In Russian).
20. Gaponova T.V. Strategy for the Formation of the Register of Bone Marrow Donors Using the Infrastructure of the Blood Service. Thesis of Dr Sci (Med) degree. Moscow, 2022 (In Russian).
21. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of December 12, 2018 No 875n “On Approval of the Procedure for the Provision of Medical Care for Diseases (Conditions) for the Treatment of Which Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation (Transplantation) is Used and Amendments to the Procedure for the Provision of Medical Care in the Field of Surgery (Transplantation of Human Organs and (or) Tissues)”, approved by the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of October 31, 2012 No. 567n” (In Russian).

- № 567н» <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201901090037?ysclid=ml5160xfm2819248481>
22. Приказ Минздрава России от 29.07.2022 № 519н «Об утверждении Порядка проведения медицинского обследования донора, давшего письменное информированное добровольное согласие на изъятие своих органов и (или) тканей для трансплантации». <https://base.garant.ru/405215445/>
23. Земскова Е.А., Кузнецова И.Д. Матричная структура управления предприятием в рыночной среде. Современные наукоемкие технологии. Региональное приложение. 2008;4:22–7.
24. «Методические рекомендации по расчету стоимости медицинских услуг и случаев оказания медицинской помощи за счет государственных источников финансирования. Версия 1.0» (утв. приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от 24.05.2024 № 73-од) (вместе с «Инструкцией по расчету стоимости медицинской услуги с использованием технологической карты», «Инструкцией по расчету стоимости случая оказания медицинской помощи с использованием технологической карты») <https://legalacts.ru/doc/metodicheskie-rekomendatsii-po-raschetu-stoimosti-meditsinskikh-uslug-i-sluchaev/>
25. Инструкция по расчету стоимости медицинских услуг (временная) (утв. Минздравом России № 01-23/4-10, РАМН № 01-02/41 от 10.11.99). <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=72875>
26. Постановление Правительства России от 14 февраля 2003 г. № 101 «О продолжительности рабочего времени медицинских работников в зависимости от занимаемой ими должности и (или) специальности». <https://base.garant.ru/12129879/?ysclid=ml51eizg346651332>
27. Приказ Минздрава и соцразвития России от 17 мая 2012 г. № 555н «Об утверждении номенклатуры коечного фонда по профилям медицинской помощи». <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70085840/?ysclid=ml51cc0mvj786380640>
28. Приказ Минтруда России № 504 от 30.09.2013 «Об утверждении методических рекомендаций по разработке систем нормирования труда в государственных (муниципальных) учреждениях». <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70420216/?ysclid=ml51dplzyf276629215>
29. Шипова В.М. Штатное расписание медицинской организации М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 360 с.
30. Приказ Минздрава России от 29 ноября 2019 года № 974 «Об утверждении методики расчета потребности во врачебных кадрах». <https://base.garant.ru/73521840/?ysclid=ml519wsvn547151916>
31. Приказ Минздрава России от 09.06.2003 № 230 «Штатные нормы службы служащих и рабочих государственных и муниципальных учреждений здравоохранения» с изменениями, внесенными приказом Минздрава РФ от 19.12.2003 № 607». <https://base.garant.ru/4179442/?ysclid=ml7ueecifg193154616>
32. Приказ Минздрава Новосибирской области от 14.12.2017 № 3335 «О совершенствовании оказания трансфузиологической помощи в Новосибирской области» с изменениями. <https://base.garant.ru/72596200/>
33. Приказ Минздрава Новосибирской области от 26.08.2024 № 2256-НПА «О совершенствовании оказания плановой специализированной медицинской помощи по профилю «трансфузиология» в Новосибирской области». <https://base.garant.ru/409610743/>
34. Приказ Минздрава России от 19 августа 2021 г. № 866н «Об утверждении классификатора работ (услуг), составляющих медицинскую деятельность». <https://base.garant.ru/402680780/>
- <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201901090037?ysclid=ml5160xfm2819248481>
22. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 29.07.2022. No. 519n "On Approval of the Procedure for Conducting a Medical Examination of a Donor Who Has Given Written Informed Voluntary Consent to the Removal of His Organs and (or) Tissues for Transplantation" (In Russian). <https://base.garant.ru/405215445/>
23. Zemskova E.A., Kuznetsova I.D. Matrix structure of enterprise management in the market environment// Modern high-tech technologies. Regional annex. 2008;4:22–7 (In Russian).
24. "Methodological recommendations for calculating the cost of medical services and cases of medical care at the expense of state sources of funding. Version 1.0" (approved by the order of the CECCMP dated 24.05.2024 No. 73-od) (together with the "Instructions for calculating the cost of medical services using the technological chart", "Instructions for calculating the cost of a case of medical care using the technological chart") (In Russian). <https://legalacts.ru/doc/metodicheskie-rekomendatsii-po-raschetu-stoimosti-meditsinskikh-uslug-i-sluchaev/>
25. Instructions for calculating the cost of medical services (temporary) (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation No. 01-23/4-10, Russian Academy of Medical Sciences No. 01-02/41 of 10.11.99) (In Russian).
26. Decree of the Government of the Russian Federation of February 14, 2003 № 101 "On the Duration of Working Hours of Medical Workers Depending on the Position and (or) Specialty They Occupy" (In Russian). <https://base.garant.ru/12129879/?ysclid=ml51eizg346651332>
27. Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of May 17, 2012 No. 555n "On Approval of the Nomenclature of the Bed Fund by Profiles of Medical Care" (In Russian). <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70085840/?ysclid=ml51cc0mvj786380640>
28. Order of the Ministry of Labor of Russia No. 504 dated 30.09.2013 "On Approval of Methodological Recommendations for the Development of Labor Rationing Systems in State (Municipal) Institutions" (In Russian). <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70420216/?ysclid=ml51dplzyf276629215>
29. Shipova V.M. Ed. Habriev R.U. Staffing of a medical organization. Moscow: GEOTAR-Media, 2023. 360 p. (In Russian).
30. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of November 29, 2019 No 974 "On Approval of the Methodology for Calculating the Need for Medical Personnel" (In Russian). <https://base.garant.ru/73521840/?ysclid=ml519wsvn547151916>
31. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 09.06.2003 No. 230 "Staff Standards for Employees and Workers of State and Municipal Health Care Institutions" as amended by the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 19.12.2003 No. 607" (In Russian). <https://base.garant.ru/4179442/?ysclid=ml7ueecifg193154616>
32. Order of the Ministry of Health of the Novosibirsk Region dated 14.12.2017 No. 3335 "On Improving the Provision of Transfusiology Care in the Novosibirsk Region" with amendments (In Russian). <https://base.garant.ru/72596200/>
33. Order of the Ministry of Health of the Novosibirsk Region dated 26.08.2024 No. 2256-NPA "On Improving the Provision of Planned Specialized Medical Care in the Field of Transfusiology in the Novosibirsk Region" (In Russian). <https://base.garant.ru/409610743/>
34. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated August 19, 2021 No. 866n "On Approval of the Classifier of Works (Services) Constituting Medical Activities" (In Russian). <https://base.garant.ru/402680780/>

Информация об авторах

Моор Юлия Владимировна*, кандидат медицинских наук, главный врач ГБУЗ Новосибирской области «Новосибирский клинический центр крови»; ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: julmoor@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4923-0435>

Поспелова Татьяна Ивановна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: postatgem@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6791-0314>

Хальзов Константин Васильевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: kv201@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1665-3543>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 06.02.2025

Принята к печати: 02.03.2026

Information about the authors

Yulia V. Moore*, Cand. Sci. (Med.), Chief Physician of Novosibirsk clinical blood center, Assistant Professor at the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology of the Faculty of Advanced Training and Vocational Training of the Novosibirsk State Medical University,
e-mail: nbb@nso.ru, julmoor@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4923-0435>

Tatyana I. Pospelova, Dr. Sci. (Med.), Vice-Rector for Research, Head of the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology of the Faculty of Advanced Training and Vocational Training of the Novosibirsk State Medical University,
e-mail: postatgem@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6791-0314>

Konstantin V. Khalzov, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor at the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology of the Faculty of Advanced Training and Vocational Training of the Novosibirsk State Medical University,
e-mail: kv201@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1665-3543>

* Corresponding author

Received 06 Feb 2025

Accepted 02 Mar 2026

ДИНАМИКА ГЕНДЕРНОГО И ВОЗРАСТНОГО СОСТАВА ДОНОРСКОГО КОНТИНГЕНТА: 10-ЛЕТНИЙ РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ (2015–2024 гг.) НА ПРИМЕРЕ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА г. МОСКВЫ

Карпова О.В.^{1*}, Духанина О.Д.^{1,2}, Можжерин Ю.В.⁴, Лысенко М.А.^{1,3}, Вторенко В.И.¹, Майорова О.А.³

¹ ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения города Москвы», 123182, г. Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, Российская Федерация

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117513, г. Москва, Российская Федерация

⁴ ООО «ГЕТСИЭРЭМ», 127018, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Для стратегического планирования необходимо дифференцировать влияние собственно демографических изменений в популяции и специфических поведенческих паттернов различных возрастно-гендерных групп доноров. Совокупность этих факторов влияет на структуру и надежность донорского резерва, делая анализ долгосрочных тенденций важным для стратегического планирования службы крови.

Цель: провести анализ динамики возрастного и гендерного состава доноров крови, сравнить ее с возрастной структурой населения г. Москвы и оценить лояльность различных демографических групп.

Материалы и методы. В ретроспективном исследовании проведен анализ возрастной и гендерной структуры: показатели и относительные доли доноров в шести возрастных группах (18–25, 26–30, 31–35, 36–45, 46–55, 56–99 лет) отдельно для мужчин и женщин. Для каждой возрастно-гендерной группы за каждый год наблюдения рассчитана доля повторных доноров — отношение числа доноров, совершивших более одной донации в течение периода учета, к общему числу доноров в данной группе за соответствующий период. Для дифференциации влияния демографических и поведенческих факторов на возрастную структуру донорского контингента проведен сравнительный анализ с данными возрастного состава населения г. Москвы за 2015–2024 гг. Для сопоставимости доноров (18–30, 31–45, 46–55, 56–99 лет) сравнивали с соответствующими группами населения (20–29, 30–49, 50–59, 60 лет и старше).

Результаты. Выявлены старение донорского контингента (смещение ядра из группы 18–25 лет в группу 36–45 лет, которая к 2024 г. составила 30,9%), смена гендерного доминирования с женского (54,4% в 2015 г.) на мужское (58,9% в 2024 г.), а также превосходство лояльности мужчин-доноров в возрасте 18–55 лет. Формирование нового возрастного ядра доноров явилось самостоятельным поведенческим феноменом, а не следствием демографического старения популяции. Период пандемии COVID-19 (2020–2022 гг.) выступил катализатором роста, но не изменил базовых демографических трендов.

Заключение. Необходима адаптация стратегий службы крови к выявленным изменениям в донорском контингенте, где наряду с демографическими трендами ключевую роль играют поведенческие факторы.

Ключевые слова: донорство крови, возрастная структура, гендерный анализ, лояльность доноров, повторное донорство, сравнительный анализ, поведенческие факторы, демографические тенденции, COVID-19, служба крови

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Для цитирования: Карпова О.В., Духанина О.Д., Можжерин Ю.В., Лысенко М.А., Вторенко В.И., Майорова О.А. Динамика гендерного и возрастного состава донорского контингента: 10-летний ретроспективный анализ (2015–2024 гг.) на примере многопрофильного стационара г. Москвы. Гематология и трансфузиология. 2026; 71(1):19–30. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-1-19-30>

THE DYNAMICS OF THE GENDER AND AGE COMPOSITION OF THE DONOR CONTINGENT: A 10-YEAR RETROSPECTIVE ANALYSIS (2015–2024) USING THE EXAMPLE OF MOSCOW MULTIDISCIPLINARY HOSPITAL

Karpova O.V.^{1*}, Dukhanina O.D.^{1,2}, Mozhzherin Yu.V.⁴, Lysenko M.A.^{1,3}, Vtorenko V.I.¹, Maiorova O.A.³

¹ Clinical Research Center Hospital 52, Moscow City Department of Healthcare 123182, Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 125993, Moscow, Russian Federation

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117513, Moscow, Russian Federation

⁴ GETCRM LLC, 127018, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. For strategic planning, it is necessary to differentiate the impact of demographic changes in the population itself and the specific behavioral patterns of different age and gender groups of donors. The combination of these factors affects the structure and reliability of the donor reserve, making the analysis of long-term trends important for the strategic planning of the blood service.

Aim: to analyze the changes of the age and gender composition of blood donors, compare it with the age structure of the Moscow population and assess the loyalty of various demographic groups.

Materials and methods. In a retrospective study, the age and gender structure was analyzed: indicators and relative proportions of donors in six age groups (18–25, 26–30, 31–35, 36–45, 46–55, 56–99 years) separately for men and women. For each age and gender group, the proportion of repeat donors is calculated for each year of follow-up — the ratio of the number of donors who made more than one donation during the registration period to the total number of donors in this group for the corresponding period. To differentiate the influence of demographic and behavioral factors on the age structure of the donor population, a comparative analysis was carried out with the data on the age composition of the Moscow population for 2015–2024. For comparability, donors (18–30, 31–45, 46–55, 56–99 years old) were compared with the corresponding population groups (20–29, 30–49, 50–59, 60 years and older).

Results. The aging of the donor population was revealed (the core shift from the 18–25-year-old group to the 36–45-year-old group, which by 2024 amounted to 30.9 %), a change in gender dominance from female (54.4 % in 2015) to male (58.9 % in 2024), as well as the superiority of loyalty of male donors aged 18–55 years. The formation of a new age core of donors was an independent behavioral phenomenon, rather than a consequence of demographic aging of the population. The COVID-19 pandemic period (2020–2022) acted as a catalyst for growth, but did not change the underlying demographic trends.

Conclusion. It is necessary to adapt blood service strategies to the identified changes in the donor population, where behavioral factors play a key role along with demographic trends.

Keywords: blood donor demographics, age composition, gender shift, donor retention, recurrent blood donation, comparative analysis, behavioral factors, population aging, SARS-CoV-2 pandemic, transfusion service

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Karpova O.V., Olga D. Dukhanina O.D., Mozhzherin Yu.V., Lysenko M.A., Vtorenko V.I., Maiorova O.A. The dynamics of the gender and age composition of the donor contingent: a 10-year retrospective analysis (2015–2024) using the example of Moscow multidisciplinary hospital. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (*Gematologiya i transfuziologiya*). 2026; 71(1):19–30. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-1-19-30>

Введение

Исследование представляет собой детальный анализ столичного центра, выявляющий тренды, важные для стратегического планирования стабильного и безопасного донорства крови и ее компонентов для бесперебойного оказания медицинской помощи в экстренной и плановой медицине. В связи с этим системная работа по привлечению и удержанию регулярных доноров является приоритетным направлением для службы крови [1]. Актуальность данного исследования обусловлена стратегической задачей обеспечения долгосрочной стабильности и безопасности донорского пула. Хотя в Российской Федерации поддерживается достаточный объем заготовки компонентов крови для клинического применения, достижение устойчивости донорского резерва остается важной целью в условиях меняющихся внешних и внутренних факторов.

Одной из ключевых причин этой проблемы являются демографические изменения, затрагивающие донорский контингент. Согласно отчету ВОЗ за 2023 г. о статусе безопасности и доступности крови многие страны сталкиваются с проблемой старения регулярного донорского контингента на фоне устойчивых трудностей с привлечением и удержанием молодых доноров [1]. Моделирование, проведенное в Германии, показало, что одних только демографических изменений (старения населения) достаточно для сокращения числа доноров на 9,4% к 2035 г. даже при сохранении текущих уровней вовлеченности [2], что согласуется с выводами более ранних исследований [3]. Аналогичные тенденции в виде смещения возрастного ядра к старшим группам, гендерные сдвиги и снижение доли первичных доноров отмечены в России [4], республике Беларусь [5], США [1, 6, 7] и странах Азии [1, 8].

Демографические изменения создают серьезные вызовы для системы донорства крови. Старение населения и другие сдвиги уменьшают число доноров и увеличивают количество медицинских отводов. В этих условиях повторные и регулярные доноры остаются ключевым элементом для поддержания безопасного и достаточно-го запаса крови. Их постоянное участие и регулярные обследования обеспечивают высокую надежность и минимизируют риск наличия трансмиссивных инфекций [9, 10]. При этом для адекватного прогнозирования и управления донорским пулом необходимо разграничивать влияние общих демографических процессов в популяции и специфических поведенческих паттернов различных групп доноров [11, 12]. В условиях глобальных демографических вызовов, таких как старение населения и сокращение доли молодежи, а также под влиянием внешних факторов (пандемия COVID-19, экономическая нестабильность) анализ долгосрочных тенденций в донорском контингенте приобретает критическое значение для стратегического планирования и разработки превентивных мер [1, 2, 13, 14].

Целью данного исследования явился анализ динамики возрастного и гендерного состава доноров крови, сравнение ее с возрастной структурой населения г. Москвы и оценка лояльности различных демографических групп.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный когортный анализ данных базы доноров отделения переливания крови (ОПК) ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ» за 10-летний период (2015–2024 гг.). Анализ выполняли на основе данных об уникальных донорах (физических лицах).

Дизайн исследования и методы анализа

1. Анализ возрастной и гендерной структуры доноров. Проанализированы абсолютные числа и относительные доли (%) доноров в разрезе 6 возрастных групп (18–25, 26–30, 31–35, 36–45, 46–55, 56–99 лет) отдельно для мужчин и женщин.

Оценка лояльности доноров (анализ доли повторных доноров). Для каждой возрастно-гендерной группы за каждый год наблюдения рассчитали долю повторных доноров — отношение числа доноров, совершивших более одной донации в течение года, к общему числу доноров в данной группе за соответствующий период.

Сравнительный анализ динамики донорского контингента и населения г. Москвы. Для оценки влияния демографических трендов на структуру доноров проведен сравнительный анализ с данными возрастного состава населения г. Москвы за 2015–2024 гг. Возрастные группы были адаптированы для сопоставимости: доноры (18–30, 31–45, 46–55, 56–99 лет) сравнивались с группами населения (20–29, 30–49, 50–59, 60 лет и старше). Динамика отображена с помощью индексов роста (2015 г. = 100%).

Статистический анализ. Статистическую значимость различий определяли при $p < 0,05$. Визуализацию выполнили с помощью линейных графиков для отображения динамики и таблиц. Обработку данных проводили в Microsoft Excel. Для оценки статистической значимости различий в лояльности между мужчинами и женщинами внутри одних и тех же возрастных групп использовали парный t-критерий Стьюдента для связанных выборок.

Результаты

Анализ динамики возрастной структуры доноров

При анализе динамики абсолютного числа донаций по возрастным группам за период 2015–2024 гг. установлено, что произошли изменения в возрастной структуре донорского контингента: группа 36–45 лет стала лидером, составив в 2024 г. 30,9% от общего числа донаций (рис. 1).

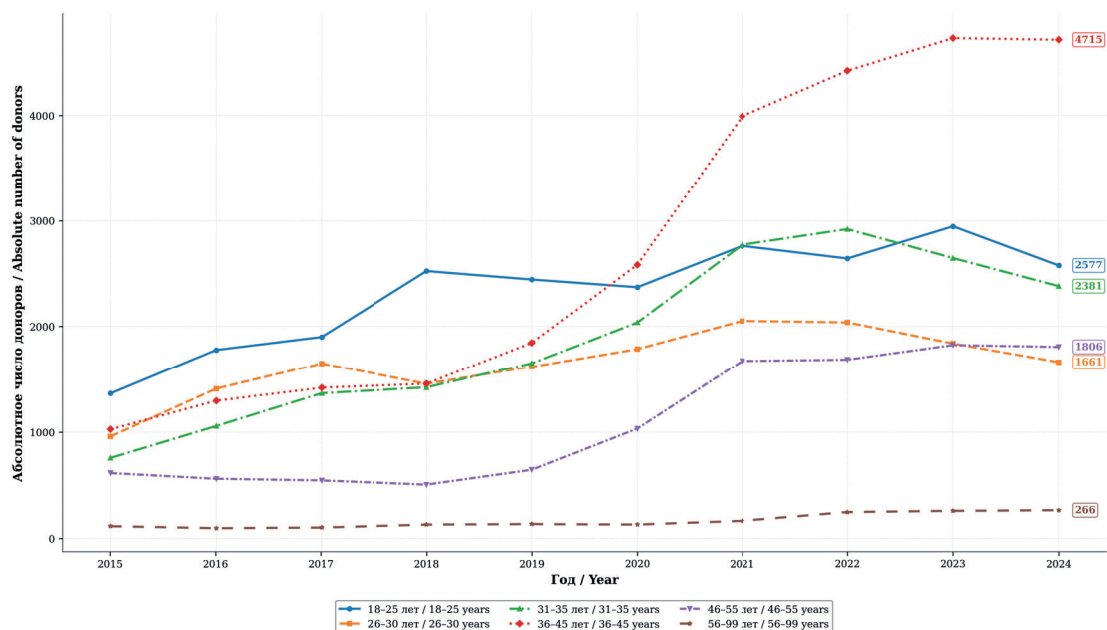


Рисунок 1. Динамика возрастной структуры доноров (абсолютные числа), 2015–2024 гг.

Figure 1. Age structure of blood donors over a decade: absolute values, 2015–2024

Отмечается рост численности этой группы на 360% за 10 лет: с 1026 человек в 2015 г. до 4715 человек в 2024 г. Молодой донорский контингент (группа 18–25 лет) сохранял относительно стабильные показатели, достигнув пикового значения в 2023 г. (2947 человек), однако в 2024 г. произошло снижение на 13%, до 2577 человек, в результате чего ее доля сократилась до 19,2%. Одновременно наблюдался значительный рост числа возрастных доноров. Группа 46–55 лет выросла на 194%, с 615 человек в 2015 г. до 1806 человек в 2024 г., а группа 56–99 лет увеличилась на 129%, со 116 человек в 2015 г. до 266 человек в 2024 г. Таким образом, за десятилетие произошла смена возрастного ядра донорского контингента. Если в 2015 г. доминировали доноры 18–25 лет (28,3%), то к 2024 г. лидировала группа 36–45 лет (35,2%), что свидетельствует об увеличении возраста доноров. Причиной резкого роста во всех категориях в период 2020–2022 гг. стало массовое привлечение доноров для заготовки COVID-плазмы.

Анализ гендерной структуры донорства. Анализ данных по донорам-женщинам выявил значительную динамику за 10-летний период (рис. 2).

За период наблюдения общая численность женщин-доноров выросла на 104%, с 2175 человек в 2015 г. до 4443 человек в 2024 г. Пик активности пришелся на 2021–2023 гг., когда ежегодное число доноров достигло 5000. Однако в 2024 г. отмечено снижение на 15% по сравнению с 2021 г. Для женского донорского контингента характерно старение. Наблюдался сдвиг возрастного ядра от молодежи к зрелым группам. Наибольший рост показала группа 36–45 лет, численность которой увеличилась на 223%, с 490 до 1582 человек. К 2024 г. эта группа стала крупнейшей, составляя

35,6% всех женщин-доноров (против 22,5% в 2015 г.). Также значительный рост установлен в группе 46–55 лет (+144%, с 310 до 757 человек), которая к тому же оказалась единственной, увеличившей свою численность в 2024 г. на 5,6%. Численность доноров 18–25 лет снизилась в 2024 г. на 20,8%. Группа 26–35 лет в 2024 г. уменьшилась на 25%, в результате доля самой молодой группы (18–25 лет) сократилась с 28,5% с 2015 г. до 21,8% в 2024 г., в то время как доля групп 36–45 и 46–55 лет существенно возросла. Таким образом, женский донорский контингент характеризовался выраженным старением, снижением вовлеченности молодежи и общей негативной динамикой в 2024 г.

В отличие от женского контингента донорство среди мужчин характеризовалось устойчивым ростом (рис. 3). За 10 лет наблюдения общая численность мужчин-доноров выросла на 237%, с 2662 до 8963 человек, что более чем в 2 раза превышало темпы роста у женщин. Пик пришелся на 2023 год (9271 человек), после чего в 2024 г. последовал незначительный спад (-3,3%).

Формирование нового возрастного ядра определялось увеличением возраста мужчин-доноров и в значительной степени было обеспечено увеличением числа доноров среднего возраста, хотя и менее выраженное, чем у женщин. Группа 36–45 лет продемонстрировала рост численности на 484% (с 536 до 3133 человек) и к 2024 г. составила 34,9% от общего числа мужчин-доноров. Группа 31–35 лет также показала очень высокий прирост, на 341% (с 408 до 1799 человек). Наиболее интенсивный рост числа доноров во всех группах пришелся на 2020–2022 гг., что связано с массовым привлечением доноров в период пандемии COVID-19. Молодежь 18–25 лет сохраняла стабильно высокие по-

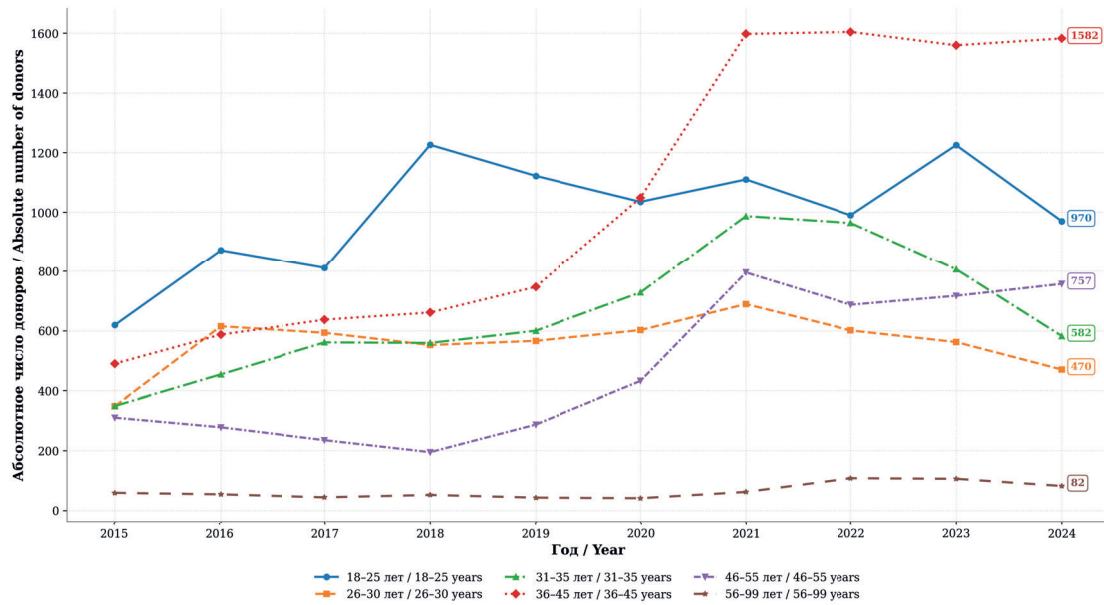


Рисунок 2. Динамика возрастной структуры доноров женского пола (абсолютные числа), 2015–2024 гг.

Figure 2. Age structure of female blood donors over a decade: absolute values, 2015–2024

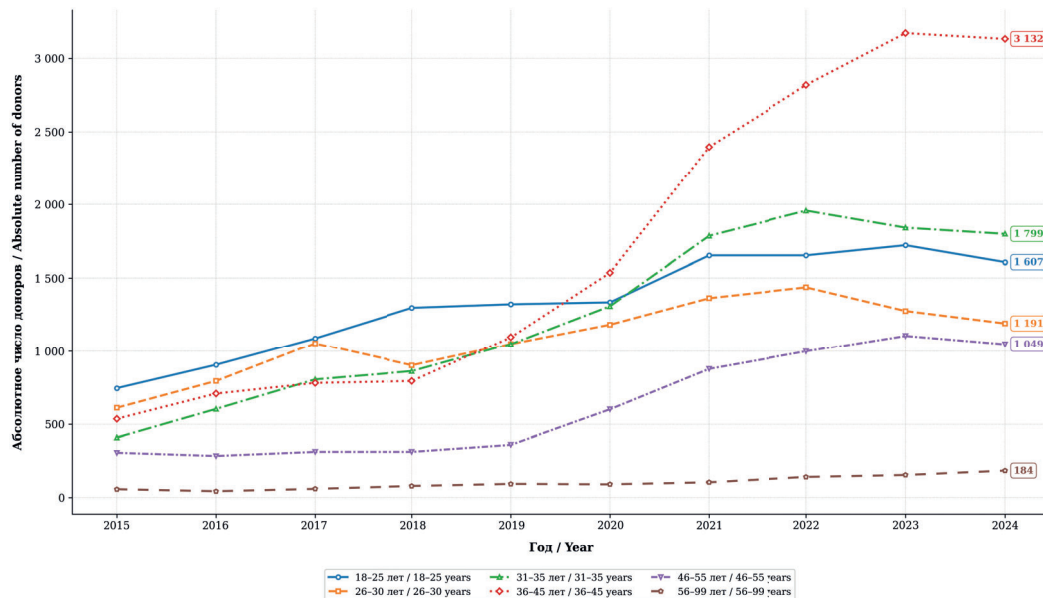


Рисунок 3. Динамика возрастной структуры доноров мужского пола (абсолютные числа), 2015–2024 гг.

Figure 3. Dynamics of age structure of male blood donors (absolute values), 2015–2024

казатели (17,9% в 2024 г.), несмотря на незначительное снижение в 2024 г (на 6,7%). Наблюдается устойчивый рост и среди возрастных доноров 56–99 лет (на 223%). Таким образом, мужской донорский контингент отличался высокой динамикой роста численности, сформировавшимся ядром из доноров зрелого возраста (31–45 лет) и общей стабильностью, что контрастировало с тенденциями, наблюдавшимися среди женщин.

Эволюция гендерного соотношения. Анализ данных за 10-летний период выявил динамику в гендерном соотношении доноров (рис. 4).

Прослеживались 3 этапа эволюции гендерного состава доноров: 2015–2016 гг. — доминирование женщин с перевесом от +8,8 до +9,6%; 2017–2021 гг. — период паритета и нестабильного баланса: соотношение

колебалось вблизи паритетной отметки ($\pm 2,6\%$), не демонстрируя преобладания одного из полов; 2022–2024 гг. — доминирование мужчин: сформировался устойчивый тренд, в рамках которого доля мужчин последовательно увеличивалась три года подряд. Доминирование мужчин отмечено в 2024 г., когда гендерный разрыв достиг 17,8% в их пользу, что явилось максимальным показателем за 10 лет наблюдений. За период с 2022 по 2024 гг. гендерный разрыв вырос в 8 раз (с +2,2 до +17,8%). Таким образом, за десятилетие гендерное соотношение изменилось от доминирования женщин в начале периода до доминирования мужчин в его конце.

Изменения коснулись не только гендерного, но и демографического профиля доноров. Произошли изме-

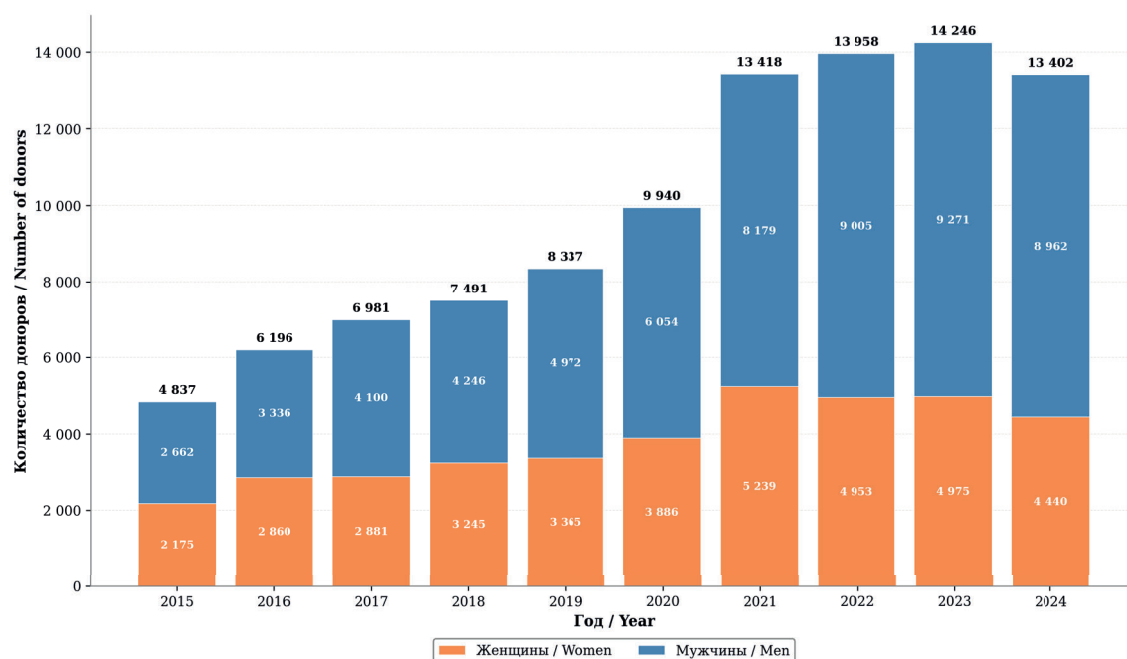


Рисунок 4. Гендерное соотношение доноров (2015–2024 гг.)
Figure 4. Decadal evolution of sex distribution among blood donors, 2015–2024

нения в возрастной структуре, приведшие к заметной конвергенции профилей мужчин и женщин. Если в 2015 г. ключевой возрастной группой для обоих полов являлась молодежь 18–25 лет, то к 2024 г. в обоих контингентах доминировала группа 36–45 лет. Данная трансформация свидетельствует о действии глобального, а не гендерно-обусловленного тренда на старение.

Гендерные особенности динамики возрастной структуры доноров. У мужчин отмечен более выраженный отток молодежного донорства (снижение доли на 10,1%) и прирост группы 36–45 лет (с 20,1 до 34,9%). У женщин на фоне сокращения молодежи (-6,7%), происходило заметное накопление в старших возрастных группах (46+ лет), что формировало профиль «зрелого и стареющего» контингента. Статистически женский донорский контингент оставался «старше» мужского на протяжении всего периода наблюдения. Важную роль в динамике этих процессов сыграли внешние факторы. Период пандемии 2020–2022 г соответствует глобальным демографическим сдвигам, описанным в исследованиях донорских контингентов Германии [11] и Японии [12], которые также констатировали смещение возрастного ядра к группам 35–45 лет и снижение доли молодых доноров.

Сравнительная устойчивость донорских пулов. Сравнительный анализ устойчивости донорских пулов, проявлявшейся способностью поддерживать и воспроизводить контингент, выявил различия. Мужской донорский контингент обладал более широкой возрастной базой. К «успешным» группам, обеспечивающим рост, у мужчин относятся не только зрелые (31–45 лет), но и молодые доноры (18–25 лет), что сви-

детельствует о сбалансированной структуре и меньших рисках, связанных со старением. Женский донорский контингент демонстрировал меньший «запас прочности». Его рост в последние годы обеспечивался преимущественно двумя возрастными группами (36–55 лет). Таким образом, с точки зрения обеспечения стабильных объемов заготовки крови мужской донорский контингент в настоящее время является более эффективным, растущим и прогнозируемым ресурсом. Женский контингент требует к себе повышенного внимания и разработки специальных мер поддержки в связи с его неустойчивостью.

Анализ доли повторных доноров выявил, что лояльность мужчин-доноров достоверно превышала лояльность женщин-доноров в возрасте от 18 до 55 лет (рис. 5).

Наибольший гендерный разрыв в лояльности наблюдался в возрастных группах 26–35 лет (+5,1 и +4,7% соответственно). С увеличением возраста доноров величина разрыва уменьшалась, но оставалась статистически значимой, вплоть до группы 46–55 лет. В группе 56–99 лет различия в лояльности между полами становились незначимыми. Выявленный эффект явился устойчивым трендом, наблюдавшимся на протяжении всего периода исследования. Превосходство лояльности мужчин-доноров подтверждает правильность стратегии, направленной на эту целевую аудиторию для обеспечения стабильных объемов заготовки, в то время как снижение доли и лояльности женщин-доноров требует пристального внимания и разработки специальных программ поддержки.

Сравнительный анализ возрастной динамики донорского контингента и населения г. Москвы. Для оценки влияния общих демографических тенденций на структуру

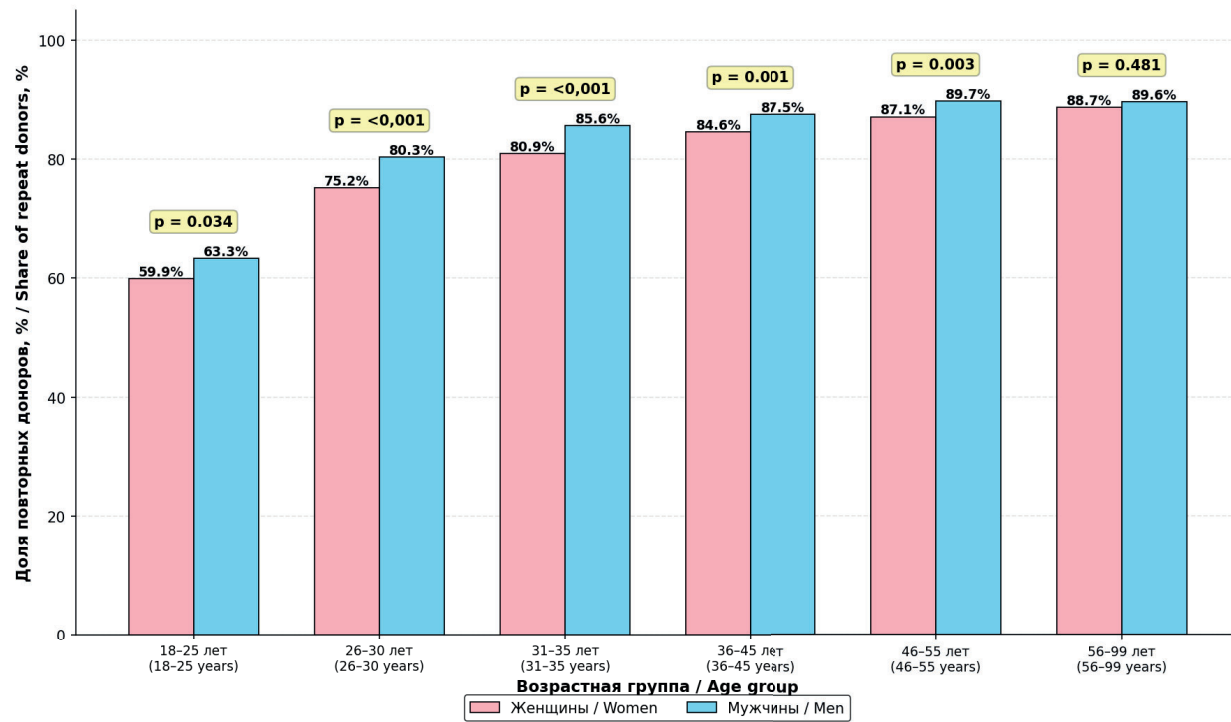


Рисунок 5. Статистический анализ доли повторных доноров среди мужчин и женщин (средние значения за 10 лет)
Figure 5. Decadal average of repeat donor proportions by sex: a comparative analysis, 2015–2024

донорского контингента был проведен сравнительный анализ динамики ключевых возрастных групп среди доноров ОПК и в общей популяции г. Москвы за период 2015–2024 гг. С целью сопоставления разнородных данных (абсолютное число донаций и численность населения) динамика для каждой пары сопоставимых групп была пересчитана в индекс роста, где значение 2015 г. принято за 100%.

Индекс количества донаций среди молодежи (группы 18–30/20–29 лет) вырос до максимума в 2023 г.

(206,0%), после чего снизился до 182,4% в 2024 г. При этом индекс численности населения 20–29 лет значительно снизился до 2021 г. (62,7%), а затем частично восстановился (78,1% в 2024 г.). Это указывает на вовлеченность молодежи в донорство в 2015–2023 гг. вопреки демографическому спаду. Спад в 2024 г. требует отдельного изучения. Наблюдалось несоответствие динамик в группах 31–45/30–49 лет. Индекс количества донаций в группе доноров 31–45 лет возрос к 2023 г. до 413,8% (более чем в 4 раза), тогда как индекс чи-

Таблица 1. Индексы увеличения численности (2015 г. = 100 %) возрастных групп донорского контингента и населения г. Москвы за 2015–2024 гг.

Table 1. Indices of population increase in the age groups (2015 = 100%) of the donor contingent and the population of Moscow for 2015-2024.

Год / Year	Доноры 18–30 лет / Donors, 18–30 years	Население 20–29 лет / Moscow population, 20–29 years	Доноры 31–45 лет / Donors, 31–45 years	Население 30–49 лет / Moscow population, 30–49 years	Доноры 46–55 лет / Donors, 46–55 years	Население 50–59 лет / Moscow population, 50–59 years	Доноры 56–99 лет / Donors, 56–99 years	Население 60+ лет / Moscow population, aged 60 and over
2015	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
2016	137,1	93,7	131,9	102,2	91,2	100,1	83,6	100,7
2017	152,7	86,9	156,1	104,0	88,8	98,8	88,8	106,1
2018	171,2	80,7	161,3	106,5	82,3	97,8	112,9	109,4
2019	174,8	75,1	196,0	108,5	105,0	96,9	117,2	113,1
2020	178,9	69,2	259,2	109,7	168,0	95,9	112,9	116,7
2021	207,3	62,7	379,5	109,7	271,9	95,0	143,1	120,6
2022	201,5	76,7	412,0	107,5	274,0	90,5	214,7	125,2
2023	206,0	77,5	413,8	106,2	296,4	90,4	224,1	128,5
2024	182,4	78,1	398,0	105,8	293,7	89,7	229,3	132,3

Источник: рассчитано авторами по данным ОПК ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ» и официальной статистики г. Москвы (<https://77.rosstat.gov.ru/folder/65047>).

Source: Calculated by the authors based on data from the Blood Transfusion Department of Moscow Clinical Research Center Hospital 52 and official Moscow statistics (<https://77.rosstat.gov.ru/folder/65047>).

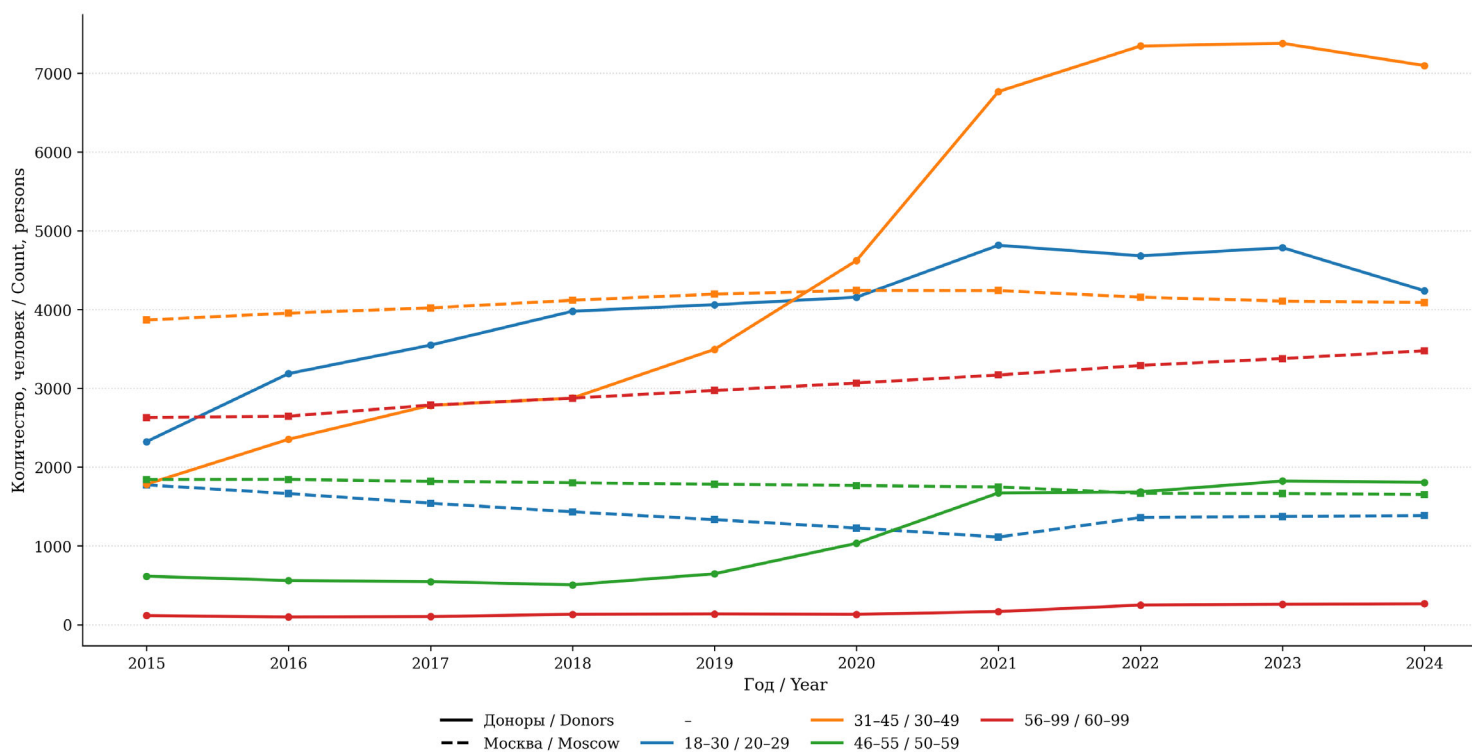


Рисунок 6. Динамика донорского контингента ОПК и населения г. Москвы (2015–2024)
Figure 6. Dynamics of blood component donors and Moscow population (2015–2024)

сленности населения Москвы 30–49 лет вырос лишь до 108,5% в 2019 г. и стабилизировался. Таким образом, рост численности данной группы доноров не был связан с демографическими сдвигами и являлся самостоятельным поведенческим и организационным феноменом. Рост количества донаций в группе 46–55 лет (индекс до 296,4% в 2023 г.) происходил на фоне снижения численности населения 50–59 лет (индекс 89,7% в 2024 г.). Это указывает на повышение вовлеченности данной возрастной когорты в донорство, полностью нивелировавшее демографический спад. Индекс количества донаций в группе 56–99 лет вырос до 229,3% в 2024 г., что существенно опережало рост численности населения 60+ лет (индекс 132,3%), что свидетельствует о возрастающей вовлеченности старших возрастных групп в донорство, превышающей общий демографический тренд старения.

Проведенный анализ подтверждает, что наблюдаемые изменения в возрастной структуре донорского контингента не являются отражением демографических процессов. Вовлеченность в донорство групп 31–45 и 46–55 лет растет опережающими темпами, полностью или частично независимо от динамики численности соответствующих возрастных когорт в населении, что указывает на ведущую роль поведенческих и организационных факторов (лояльность, эффективность рекрутинга, «эффект когорты»). Напротив, динамика молодежного донорства демонстрирует сложную зависимость и в 2024 г. проявила признаки негативной динамики.

Обсуждение

Проведенный ретроспективный анализ выявил два ключевых тренда, определяющих динамику донорского контингента: неуклонное старение доноров и смену гендерного доминирования с женского на мужское. Эти тенденции соответствуют глобальным вызовам, описанным в работах отечественных и зарубежных коллег [1, 4, 5, 11, 15]. Ключевым демографическим трендом явилось старение донорского контингента с переходом лидерства от группы 18–25 лет к группе 36–45 лет. Исследователи указывают на старение донорского пула как на одну из наиболее серьезных проблем для служб крови [11, 12, 16, 17]. В Китае после повышения возрастной планки доля пожилых доноров в общем количестве сдаваемой крови увеличилась в 10 раз [1, 18]. Служба крови Англии сообщила, что 52% активных доноров находятся в возрасте 45 лет и старше [1, 19]. В Германии демографическая структура населения напрямую определяет будущий потенциал донорского пула [2]. Анализ в Японии показал, что проблема имеет глубокие корни и объясняется «эффектом когорты» — более низкой склонностью к донорству у молодых поколений по сравнению с поколениями их родителей [12].

Проведенный в настоящей работе сравнительный анализ динамики возрастных групп доноров и населения Москвы за 2015–2024 гг. позволил уточнить вклад демографических и поведенческих факторов в выявленные локальные тренды. Рост вовлеченности самой старшей группы доноров (56–99 лет) коррелировал с общим старением населения города. Однако

ключевое изменение — формирование нового доминирующего ядра из доноров 31–45 лет — оказалось демографически не обусловленным: численность соответствующей возрастной когорты населения (30–49 лет) оставалась стабильной, в то время как число донаций в этой группе выросло более чем вчетверо. Еще более выраженный диссонанс выявлен в группе 46–55 лет, в которой количество донаций выросло почти втрое на фоне снижающейся численности населения 50–59 лет. Это свидетельствует о том, что смещение возрастного ядра донорского контингента, особенно его интенсивность, обусловлено не общим старением популяции, а поведенческими факторами, формирующими высокую вовлеченность и лояльность зрелых возрастных групп, что полностью согласуется с концепцией «эффекта когорты» [12].

Аналогичное соответствие наблюдается и в гендерной динамике. Несмотря на то что в общей популяции Москвы женщины преобладают над мужчинами, в донорском контингенте с 2022 г. установилось и нарастает доминирование мужчин. Это указывает на качественно более высокую вовлеченность мужского населения мегаполиса, которая обусловлена комплексом факторов: меньшей частотой медицинских отводов (отсутствие рисков, характерных для женщин: беременность, роды и лактация), большей доступностью из-за различий в трудовой занятости и социальных ролях, а также более высокой мотивацией к регулярному донорству в зрелом возрасте. С точки зрения трансфузиологической безопасности, рост доли мужчин-доноров можно рассматривать как позитивную тенденцию, способствующую снижению рисков, связанных с аллоиммунизацией. Таким образом, наблюдаемое снижение доли молодежи и рост доли мужчин — не временный этап, а фундаментальный сдвиг, имеющий двойную природу: демографическую (общее старение населения) и поведенческую (разная вовлеченность полов). Это требует дополнительных исследований мотивационных факторов к донорству и коренного пересмотра подходов к привлечению и удержанию доноров с учетом как объективных демографических ограничений, так и специфики мотивации различных групп.

Этот демографический сдвиг усугубляется поведенческими паттернами. Как показывают отечественные и зарубежные данные, доноры среднего и старшего возраста демонстрируют более высокую лояльность и приверженность регулярному донорству, формируя надежное, но стареющее «ядро» донорского пула [1, 2, 20, 21]. Выявленный диссонанс между демографической стагнацией и взрывным ростом донаций в группах 31–55 лет служит подтверждением этого поведенческого тренда. Исследования показывают, что доноры старших возрастных групп в большей степени доверяют официальным источникам информации, таким как служба крови, что способствует формированию стабильной приверженности [15].

Вместе с тем для молодежного контингента характерны высокая мобильность, интенсивный учебный график, повышенная частота временных медицинских противопоказаний, а также психологические барьеры, связанные с опасениями перед донорскими процедурами [22–26]. Сравнительный анализ показал, что вовлеченность молодежи (18–30 лет) до 2023 г. демонстрировала устойчивый рост, опережающий демографическую динамику ее когорты, однако резкий спад в 2024 г. обнажил уязвимость этого ресурса. Совокупность этих факторов формирует объективные препятствия для их вовлечения в донорство. В свете выявленных особенностей возникает потребность в пересмотре и адаптации маркетинговых и коммуникационных стратегий. Это предполагает задействование цифровых платформ, элементов геймификации и развитие партнерств с лидерами общественного мнения с целью формирования доверительных отношений с данной целевой аудиторией и эффективного преодоления существующих барьеров [18, 27].

Второй тренд — это разворот гендерного соотношения от доминирования женщин в 2015–2016 гг. к доминированию мужчин в 2024 г. Значимое превосходство лояльности мужчин-доноров в возрасте 18–55 лет, выявленное в настоящем исследовании, обосновывает целесообразность уделять внимание данной группе для обеспечения стабильных объемов заготовки. Этот вывод подтверждается данными сравнительного анализа: наиболее значимый рост численности, не связанный с демографией, был обеспечен мужскими когортами в возрасте 31–45 лет (рис. 6). В то же время снижение доли женщин-доноров требует пристального внимания. Среди возможных факторов следует выделить повышенный риск формирования железодефицитных состояний, занятость, связанную с выполнением родительских обязанностей, и несоответствие режима функционирования ОПК временным потребностям работающих женщин [18, 19]. Принимая во внимание сбалансированную возрастную структуру мужского донорства и его существенный общий прирост (+237% против +104% у женщин), доноры мужского пола, в частности в возрастной категории 31–45 лет, могут быть охарактеризованы как наиболее стабильный, перспективный и надежный ресурс. Резкий рост числа доноров в 2020–2022 гг., связанный с заготовкой COVID-плазмы, объясняется в рамках модели «эффекта периода» [13, 21]. Пандемия выступила как мощный, но временный внешний шок. Однако последующая корректировка, особенно заметная среди женщин и молодежи, обнажила базовую, долгосрочную негативную тенденцию, движимую «эффектом когорты».

Таким образом, проведенное исследование подтвердило, что локальный донорский контингент подвержен глобальным тенденциям: старению (смещение ядра от 18–25 к 36–45 годам) и гендерному сдвигу (переход от доминирования женщин к доминированию мужчин). Сравнительный анализ динамики показал, что формирование нового возрастного ядра в значи-

тельной степени обусловлено поведенческими факторами и высокой лояльностью доноров зрелого возраста, а не только общими демографическими изменениями. Для обеспечения долгосрочной стабильности системы снабжения кровью необходима комплексная стратегия, адаптированная к этим выявленным реалиям.

На основе выявленных трендов и статистически подтвержденных различий в лояльности сформулированы следующие рекомендации. Для их эффективности необходимы дальнейшие качественные исследования, направленные на глубокое изучение мотивационных факторов и структуры барьеров у различных возраст-но-гендерных групп. Это позволит точно адаптировать программы и коммуникации.

1. Для нивелирования снижения вовлеченности молодежи (18–25 лет):

- внедрить гибкий график работы донорских пунктов (вечерние часы, выходные дни);
- использовать цифровые каналы (социальные сети, мессенджеры) и геймифицированные программы лояльности;
- развивать партнерство с вузами и компаниями для интеграции донорства в молодежную среду.

2. Для стабилизации и поддержки женщин-доноров (группа риска):

- инициировать целевое исследование/анкетирование для точного выявления ключевых барьеров (железодефицит, занятость, информированность);

- разработать адресные (on-line) программы медицинского сопровождения и коммуникаций на основе полученных данных;

- обеспечить информирование о возможности возобновления донорства после беременности и лактации.

3. Для оптимизации работы с наиболее надежной группой — мужчинами 31–45 лет:

- заложить данную группу в основу календарного планирования заготовки крови как самый предсказуемый ресурс;

- развивать для них программы поощрения регулярного донорства, подчеркивая их ключевую роль.

4. Для стратегического управления рисками и повышения устойчивости донорского пула:

- реализовывать меры из пунктов 1 и 2 параллельно с приоритетной работой с ключевой группой (п. 3). Это создаст более сбалансированный резерв, снижая системные риски [18].

Предложенный подход, сочетающий принцип эффективности с принципом устойчивости, направлен на формирование более широкого и устойчивого донорского резерва.

Литература

1. World Health Organization. Global Status Report on Blood Safety and Availability 2023. Geneva: WHO, 2023. 120 p. <https://www.who.int/publications/i/item/978924007000>
2. Eichler H., Feyer A.K., Weitmann K., et al. Population-Based Analysis of the Impact of Demographics on the Current and Future Blood Supply in the Saarland. *Transfus Med Hemother.* 2021;48(3):175–82. DOI: 10.1159/000512645.
3. Greinacher A., Fendrich K., Brzenska R., et al. Implications of demographics on future blood supply: a population-based cross-sectional study. *Transfusion.* 2011;51(4):702–9. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2010.02882.x.
4. Скляр Т.М., Котлярова М.В. Совершенствование системы донорства крови в России (на примере Белгородской и Курской областей) Менеджер здравоохранения. 2023;2:50–8. DOI: 10.21045/1811–0185-2023-2-50-58.
5. Потапнев М.П., Карпенко Ф.Н., Никанчик Т.А. и др. Социально-демографическая характеристика доноров цельной крови и ее компонентов в Республике Беларусь. *Гематология и трансфузиология.* 2014;59(2):33–9.
6. Sapiano M.R.P., Jones J.M., Savinkina A.A., et al. Supplemental findings of the 2017 National Blood Collection and Utilization Survey. *Transfusion.* 2020;60(Suppl 2):S17–37. DOI: 10.1111/trf.15715.
7. Mowla S.J., Sapiano M.R.P., Jones J.M., et al. Supplemental findings of the 2019 National Blood Collection and Utilization Survey. *Transfusion.* 2021;61(Suppl 2):S11–35. DOI: 10.1111/trf.16606.
8. Yu X., Wang Z., Shen Y., et al. Population-based projections of blood supply and demand, China, 2017–2036. *Bull World Health Organ.* 2020;98(1):10–8. DOI: 10.2471/BLT.19.233361.
9. Dodd R.Y., Notari E.P., Stramer S.L. Current prevalence and incidence of infectious disease markers and estimated window-period risk in the American Red Cross blood donor population. *Transfusion.* 2002;42(8):975–9. DOI: 10.1046/j.1537-2995.2002.00174.x. PMID: 12385406.

References

1. World Health Organization. Global Status Report on Blood Safety and Availability 2023. Geneva: WHO, 2023. 120 p. <https://www.who.int/publications/i/item/978924007000>
2. Eichler H., Feyer A.K., Weitmann K., et al. Population-Based Analysis of the Impact of Demographics on the Current and Future Blood Supply in the Saarland. *Transfus Med Hemother.* 2021;48(3):175–82. DOI: 10.1159/000512645.
3. Greinacher A., Fendrich K., Brzenska R., et al. Implications of demographics on future blood supply: a population-based cross-sectional study. *Transfusion.* 2011;51(4):702–9. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2010.02882.x.
4. Sklyar T.M., Kotlyarova M.V. Improving the blood donation system in Russia (based on the example of Belgorod and Kursk regions). *Menedzher zdravookhraneniya.* 2023;2:50–8 (In Russian). DOI: 10.21045/1811–0185-2023-2-50-58.
5. Potapnev M.P., Karpenko F.N., Nikanchik T.A., et al. Socio-demographic characteristics of whole blood and its component donors in the Republic of Belarus. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2014;59(2):33–9 (In Russian).
6. Sapiano M.R.P., Jones J.M., Savinkina A.A., et al. Supplemental findings of the 2017 National Blood Collection and Utilization Survey. *Transfusion.* 2020;60(Suppl 2):S17–37. DOI: 10.1111/trf.15715.
7. Mowla S.J., Sapiano M.R.P., Jones J.M., et al. Supplemental findings of the 2019 National Blood Collection and Utilization Survey. *Transfusion.* 2021;61(Suppl 2):S11–35. DOI: 10.1111/trf.16606.
8. Yu X., Wang Z., Shen Y., et al. Population-based projections of blood supply and demand, China, 2017–2036. *Bull World Health Organ.* 2020;98(1):10–8. DOI: 10.2471/BLT.19.233361.
9. Dodd R.Y., Notari E.P., Stramer S.L. Current prevalence and incidence of infectious disease markers and estimated window-period risk in the American Red Cross blood donor population. *Transfusion.* 2002;42(8):975–9. DOI: 10.1046/j.1537-2995.2002.00174.x.

10. Mishiba T., Takeoka S. Research on blood donation and supply of red blood cell products to medical institutions under the spread of COVID-19 disease in Japan. *Heliyon*. 2024 Dec 9;11(1):e40872. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e40872.
11. Greinacher A., Weitmann K., Lebsa A., et al. A population-based longitudinal study on the implications of demographics on future blood supply. *Transfusion*. 2016;56(12):2986–94. DOI: 10.1111/trf.13814.
12. Imada H., Akita T., Sugiyama A., Tanaka J. Trend of blood donors entering the coronavirus pandemic era and challenges: Age-period-cohort analysis using 75.5 million all blood donations data during 2006–2020 in Japan. *Transfusion*. 2023;63(6):1184–94. DOI: 10.1111/trf.17387.
13. Veseli B., Sandner S., Studte S., Clement M. The impact of COVID-19 on blood donations. *PLoS One*. 2022 Mar 24;17(3):e0265171. DOI: 10.1371/journal.pone.0265171.
14. Van Denakker T.A., Al-Riyami A.Z., Feghali R., et al. Managing blood supplies during natural disasters, humanitarian emergencies, and pandemics: lessons learned from COVID-19. *Expert Rev Hematol*. 2023;16(7):501–14. DOI: 10.1080/17474086.2023.2209716.
15. Kim O.S., Ji S., Jung H.W., et al. Future Blood Debt: Projecting Blood Supply and Demand of Korea Based on Subnational Population Projections (2021–2050). *J Korean Med Sci*. 2024;39(20):e168. DOI: 10.3346/jkms.2024.39.e168.
16. Siekierska B., Tomaszek L., Kurleto P., et al. Blood donation practice and its associated factors among Polish population: secondary data analysis. *Front Public Health*. 2023 Oct 19;11:1251828. DOI: 10.3389/fpubh.2023.1251828.
17. Allain J.P. Current approaches to increase blood donations in resource-limited countries. *Transfus Med*. 2019;29(5):297–310. DOI: 10.1111/tme.12629.
18. Yang C., Jiang X., Ren Y., et al. Safety and contribution of elderly whole blood donors after raising the upper age limit: Hemovigilance data from a Chinese region from 2012 to 2023. *PLoS One*. 2025;20(9):e0331838. DOI: 10.1371/journal.pone.0331838.
19. NHS Blood and Transplant. Annual Report and Accounts 2022 to 2023. London: UK Government, 2023. URL: https://assets.publishing.service.gov.uk/media/64b7c6892059dc000d5d2577/NHSBT_annual_report_and_accounts_2022_to_2023_accessible (date of access: 28.06.2025).
20. Van Buren N.L., Rajbhandary S., Reynolds V., et al. Demographics of first-time donors returning for donation during the pandemic: COVID-19 convalescent plasma versus standard blood product donors. *Transfusion*. 2023;63(3):552–63. DOI: 10.1111/trf.17229.
21. Ferguson E., Spence A., Townsend E., et al. What type of information is trusted by whom? A multilevel analysis of the stability of the information source-trust association for blood transfusion. *Transfusion*. 2009;49(8):1637–48. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2009.02179.x.
22. Ma M., Yang R., Gu J., et al. Factors associated with blood donation among college and university students in Wuhan, China: structural equation model. *BMC Public Health*. 2024;24(1):1847. DOI: 10.1186/s12889-024-19384-y.
23. Kuriri F.A. Factors Influencing Blood Donation among Young Saudi Arabian Adults: A Cross-Sectional Study to Inform Donor Recruitment and Retention Programs. *Ann Clin Lab Sci*. 2024;54(2):224–32.
24. Li L., Valero M., Keyser R., et al. Mobile applications for encouraging blood donation: A systematic review and case study. *Digit Health*. 2023;9:20552076231203603. DOI: 10.1177/20552076231203603.
25. Ильенко Л.И., Мурадян Т.Г., Орлова Н.В. и др. Донорство как компонент гуманистического воспитания студентов медицинских вузов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(S4):3414. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3414.
26. France C.R., France J.L., Ysidron D.W., et al. Blood donation motivators and barriers reported by young, first-time whole blood donors: Examining the associa-

tion of reported motivators and barriers with subsequent donation behavior and potential sex, race, and ethnic group differences. *Transfusion*. 2022;62(12):2539–54. DOI: 10.1111/trf.17162.

27. Москва в цифрах (2025): краткий статистический сборник. М.: Мосгорстат, 2025.

Информация об авторах

Карпова Оксана Викторовна*, кандидат медицинских наук, заведующая отделением переливания крови ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения г. Москвы»,
e-mail: ovk_67@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3017-2554>

Духанина Ольга Дмитриевна, клинический фармаколог ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения города Москвы»; аналитик отдела координации научной деятельности ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: konovaolly@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0125-4606>

Можжерин Юрий Вениаминович, ведущий программист ООО «ГЕТСИЭРЭМ»,
e-mail: myv57@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1080-0074>

Лысенко Марьяна Анатольевна, доктор медицинских наук, доцент, директор ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-исследовательский центр больница 52 Департамента здравоохранения г. Москвы»; профессор кафедры общей терапии института непрерывного образования и профессионального развития ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: gkb52@zdrav.mos.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2636-2558>

Вторенко Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор, президент ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения г. Москвы»,
e-mail, gkb52@zdrav.mos.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8697-2841>

Майорова Ольга Андреевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: olgamai@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8589-7122>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 30.10.2025

Принята к печати: 13.11.2025

tion of reported motivators and barriers with subsequent donation behavior and potential sex, race, and ethnic group differences. *Transfusion*. 2022;62(12):2539–54. DOI: 10.1111/trf.17162.

27. Mosgorstat. Moscow in Figures (2025): A Brief Statistical Compendium. Moscow: Mosgorstat, 2025 (In Russian).

Information about the authors

Oksana V. Karpova*, Cand Sci (Med.), Head of the Blood Transfusion Department, Moscow Clinical Research Center Hospital 52, Moscow City Department of Healthcare,
e-mail: ovk_67@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3017-2554>

Olga D. Dukhanina, Clinical Pharmacologist, Moscow Clinical Research Center Hospital 52, Moscow City Department of Healthcare; Analyst of the Department of Coordination of Scientific activities of FSBEI Russian Medical Academy of Continuing Professional Education,
e-mail: konovaolly@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0125-4606>

Yurii V. Mozhzherin, Lead Programmer, GETCRM LLC,
e-mail: myv57@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1080-0074>

Maryana A. Lysenko, Dr Sci. (Med.), Associate Professor, Director, Moscow Clinical Research Center Hospital 52, Moscow City Department of Healthcare; Professor of the Department of General Therapy at the Institute of Continuing Education and Professional Development of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,
e-mail: gkb52@zdrav.mos.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2636-2558>

Vladimir I. Vtorenko, Dr Sci. (Med.), Professor, President, Moscow Clinical Research Center Hospital 52, Moscow City Department of Healthcare,
e-mail: gkb52@zdrav.mos.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8697-2841>

Olga A. Maiorova, Dr. Sci. (Med.) Professor of the Department of Hospital Pediatrics named after V.A. Tabolin, N.I., Pirogov Russian National Research Medical University,
e-mail: olgamai@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8589-7122>

* Corresponding author

Received 30 Oct 2025

Accepted 13 Nov 2025

НОРМАТИВНО-ПРАВОВОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ ОРГАНИЗАЦИИ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В ГЕМАТОЛОГИИ

Малолеткина Е.С.^{1*}, Лазарева О.В.¹, Троицкая В.В.^{1,2}, Паровичникова Е.Н.^{1,2}

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

² ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127006, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Нормативное регулирование способствовало развитию гематологии, усилению инфраструктурных и кадровых мощностей, а также регламентации общих организационных вопросов. В настоящее время качество нормативно-правовой базы функционирования и развития медицины как отрасли не вполне совершенно и требует развития и гармонизации.

Цель: изучить нормативные документы, регламентирующие деятельность оказания медицинской помощи по профилю «гематология».

Материалы и методы. Изучено законодательство в области здравоохранения по поисковым запросам в Государственном архиве Российской Федерации, базах данных «Консультант Плюс» и «Гарант». Методами исследования послужили аналитический обзор, анализ и синтез актуальной информации.

Результаты. Проведена работа по анализу нормативных и исторических документов, в том числе недоступных в открытых источниках, касающихся становления и развития гематологии как части системы здравоохранения. Приведены ссылки не только на архивные, но и на действующие нормативные акты, регламентирующие различные аспекты организации гематологической помощи больным с заболеваниями системы крови: инфраструктурный, лабораторно-диагностический, документарный, кадровый, вопросы регистрации и учета гематологических заболеваний. Показаны трудности в применении нормативно-правовых актов сегодня, когда документы противоречат друг другу на федеральном уровне и вместе с тем неоднозначно трактуются на уровне субъектов РФ, смешивается понятие финансового и организационного нормативного документооборота.

Заключение. Вопросы нормативного регулирования являются основой организации как здравоохранения в целом, так и помощи гематологическим больным. Работа по совершенствованию и гармонизации нормативно-правовой базы и регуляторной системы является важным аспектом деятельности всего профессионального сообщества в тесном взаимодействии с Минздравом России.

Ключевые слова: гематология, гематологическая служба, заболевания системы крови, исторические документы, нормативное регулирование

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа не имела спонсорской поддержки.

Для цитирования: Нормативно-правовое регулирование организации оказания медицинской помощи в гематологии. Малолеткина Е.С., Лазарева О.В., Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н. Гематология и трансфузиология. 2026; 71(1):31–45. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-1-31-45>

REGULATORY AND LEGAL REGULATION OF THE ORGANIZATION OF MEDICAL CARE IN FIELD HEMATOLOGY

Maloletkina E.S.*, Lazareva O.V., Troitskaya V.V., Parovichnikova E.N.

¹National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation
Russian University of Medicine, 127006, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Regulatory control contributed to the development of hematology, the strengthening of infrastructure and human resources, as well as the regulation of general organizational issues. Currently, the quality of the regulatory framework for the functioning and development of medicine as an industry is not completely perfect and requires development and harmonization.

Aim: to study the regulatory documents regulating the provision of medical care in the field of “hematology”.

Materials and methods. Legislation in the field of healthcare has been studied based on search queries in the State Archive of the Russian Federation, the Consultant Plus and Garant databases. The research methods were an analytical review, analysis and synthesis of relevant information.

Results. Work has been carried out on the analysis of normative and historical documents, including those not available in open sources, concerning the formation and development of hematology as part of the healthcare system. References are provided not only to archival documents, but also to current regulations governing various aspects of the organization of hematological care for patients with diseases of the blood system: infrastructural, laboratory diagnostic, documentary, personnel, registration and accounting of hematological diseases. The difficulties in the application of regulatory legal acts are shown today, when documents contradict each other at the federal level, and at the same time are ambiguously interpreted at the level of subjects of the Russian Federation, the concept of financial and organizational regulatory document management is mixed.

Conclusion. Regulatory issues are the basis of the organization of both healthcare in general and care for hematological patients. The work on improving and harmonizing the regulatory framework and regulatory system is an important aspect of the work of the entire professional community in close cooperation with the Russian Ministry of Health.

Keywords: hematology, hematological service, regulatory framework, hematological diseases, historical documents

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

Financial disclosure: the study had no financial support.

For citation: Maloletkina E.S., Lazareva O.V., Troitskaya V.V., Parovichnikova E.N.

Regulatory and legal regulation of the organization of medical care in field hematology. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2026; 71(1):31–45 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-1-31-45>

Введение

Согласно Конституции Российской Федерации (РФ) каждый гражданин имеет право на охрану здоровья и медицинскую помощь, которая осуществляется в государственных и муниципальных учреждениях здравоохранения бесплатно за счет средств страховых взносов, что является приоритетом государства [1]. Гематология — наукоемкая и высокочатратная об-

ласть медицины, которая позволяет достигать высоких результатов терапии и длительной продолжительности жизни больных с заболеваниями системы крови (ЗСК). Учитывая сложные комплексные подходы в диагностике, лечении и диспансерном наблюдении больных с ЗСК, необходимо обеспечить системное управление процессами оказания специализированной

медицинской помощи (СМП) по профилю «гематология», включая маршрутизацию больных и биологического материала как на федеральном, так и региональном уровнях. За прошедшее столетие в истории гематологии нормативное регулирование способствовало развитию этого направления медицины, усилению инфраструктурных и кадровых мощностей, а также регламентации общих организационных вопросов оказания гематологической помощи.

В настоящее время качество нормативно-правовой базы функционирования и развития всей медицины, в том числе и гематологии, не вполне совершенно. Действующий экономический механизм ведет к минимизации затрат на нужды гематологической службы, при этом теряется принцип преемственности/этапности именно лечения больного, работает только принцип оказания медицинской помощи — «за пролеченного больного» (законченный случай) или «оказанную медицинскую услугу». Узаконивание и ежегодное увеличение объемов оказания медицинской помощи в системе обязательного медицинского страхования (ОМС) медицинскими организациями (МО) частной формы собственности вызывает вопросы у квалифицированных экспертов, а также дополнительную социальную напряженность в отрасли, в том числе и в гематологии, из-за непропорционального распределения объемов случаев оказания специализированной медицинской помощи по клинико-статистическим группам: частный сектор руководствуется только своими интересами, исходя из имеющихся возможностей, выбирая из всего спектра медицинских услуг системы ОМС профицитные и «легкие» клинико-статистические группы, в рамках которых возможно выполнение малотоксичных схем терапии преимущественно в условиях дневного стационара (ДС), работая разрозненно от государственной системы, что нарушает преемственность оказания медицинской помощи [2]. Поэтому поиск путей оптимизации организации медицинской помощи по профилю «гематология» является важной задачей обеспечения ее качества и эффективности. Публикации, посвященные анализу указанных аспектов, единичны. В то же время любое преобразование, любая реформа невозможны без глубокого анализа существующей ситуации и комплексного подхода к выявлению проблем.

Целью исследования было изучить нормативные документы, регламентирующие деятельность оказания медицинской помощи по профилю «гематология».

Материалы и методы

Изучено законодательство в области здравоохранения по поисковым запросам в Государственном архиве РФ, базах данных «Консультант Плюс» и «Гарант». Тематике исследования удовлетворяло более 80 наименований нормативно-правовых актов (НПА), многие из которых являются универсальными и применяются

при организации оказания медицинской помощи различных профилей. Среди них для изучения и анализа было отобрано 30 основных документов, касающихся гематологического профиля медицинской помощи. Методами исследования послужили аналитический обзор, анализ и синтез актуальной информации.

Результаты

Организация оказания гематологической помощи на государственном уровне в нашей стране началась с открытия в 1926 г. в Москве первого в мире Института переливания крови. Изучение вопросов трансфузиологической помощи со временем привело коллектив института и к изучению патогенеза ЗСК, в первую очередь лейкозов [3–5].

Как и любая сфера деятельности, организация гематологической помощи требовала принятия управленческих решений, основанных на НПА. Первые шаги в законодательной деятельности, регламентирующие организационные вопросы оказания специализированной гематологической помощи в СССР, начали появляться лишь в 50-х годах XX столетия при накопившихся к тому времени знаниях и сформированных организационных требованиях к оказанию профильной медицинской помощи [6]. В этот период шло создание структуры гематологической службы страны: в республиках, краях и областях в составе крупных многопрофильных больниц были организованы специализированные гематологические отделения, при многих консультативных поликлиниках открыты гематологические кабинеты. К концу 1965 г. в стране было развернуто 74 гематологических отделения на 3562 койки для взрослых.

Однако этого было недостаточно: значительную часть больных госпитализировали в общие терапевтические отделения, где они не получали необходимой квалифицированной помощи. При этом руководители органов и учреждений здравоохранения многих территорий не уделяли должного внимания развитию коечной сети для гематологических больных, а также подготовке квалифицированных врачебных кадров. Отмечалась также низкая заинтересованность в этой работе и главных специалистов здравоохранения (терапевтов, педиатров), что отражено в тексте приказа Минздрава СССР от 20.06.1967 № 490 «О мерах по улучшению медицинской помощи больным с заболеваниями крови» [7]. Для изменения ситуации Министерством здравоохранения СССР была установлена расчетная потребность коечного фонда союзных республик, штатные нормативы структурных подразделений гематологической службы, большое внимание было уделено подготовке квалифицированных кадров не только с высшим, но и средним медицинским образованием, впервые был поставлен вопрос о необходимости изучения распространенности ЗСК [7].

Для повышения качества оказания СМП распоряжением Совета Министров СССР был утвержден льготный отпуск медикаментов больным лейкозами с оплатой 50 % стоимости на амбулаторном этапе, повысилась значимость лабораторных исследований в диагностике и контроле за эффективностью лечения больных [8, 9]. Следующим значимым шагом в оказании СМП стало утверждение приказа Минздрава РСФСР от 29.12.1978 № 672 «О состоянии и мерах по дальнейшему совершенствованию организации и повышению качества специализированной медицинской помощи больным с заболеваниями системы крови» и следом — приказа Минздрава СССР от 2.11.1979 № 1129 «О введении в действие Инструкции по дальнейшему совершенствованию диспансеризации больных в амбулаторно-поликлинических учреждениях для взрослых», утверждающего примерную схему динамического наблюдения больных с ЗСК гематологами [10].

Комплекс принятых мер позволил увеличить число МО, имевших в своей структуре прием врача-гематолога, со 147 в 1976 г. до 270 к 1982 г., обеспеченность населения гематологическими койками возросла с 0,25 до 0,49 соответственно, составив 6137 коек для взрослых за счет расширения сети гематологических отделений и сокращения фиксированных гематологических коек в терапевтических отделениях. Был разработан комплекс мер, направленный на ликвидацию кадрового дефицита, внедрение в практику современных лабораторных методов обследования гематологических больных. Большие успехи были достигнуты в оказании СМП больным коагулопатиями, в том числе благодаря созданным специализированным реанимационно-гематологическим бригадам. Повышенное внимание уделялось вопросам развития трансплантационных технологий, например, в г. Ленинграде был создан Республиканский центр иммунологического типирования тканей [11].

Поскольку в советское время утверждение НПА осуществляли централизованно в рамках «пятилетки», в основе которой лежал анализ показателей за предыдущий период и разработка перечня мероприятий на следующие 5 лет, в 1982 г. был издан новый приказ Министерства здравоохранения РСФСР от 6.12.1982 № 696 «О дополнительных мерах по улучшению специализированной медицинской помощи больным с заболеваниями системы крови» [11]. В нем, помимо регламентации общих организационных вопросов оказания гематологической помощи, появилось понимание двух принципиально важных требований: во-первых, необходимость выведения гематологических коек, развернутых в составе других отделений, в самостоятельные структурные подразделения именно на базе республиканских, краевых (областных) и городских многопрофильных больниц, во-вторых, создания системы главных внештатных специалистов с целью оказания организационно-методической по-

мощи (разработано Положение о главном внештатном гематологе).

Последним советским НПА стал приказ Минздрава СССР от 16.11.1988 № 824 «О мерах по дальнейшему совершенствованию качества медицинской помощи больным с заболеваниями системы крови» [12], действовавший более 20 лет и являющийся протографом действующего приказа Минздрава России от 15.11.2012 № 930 н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «гематология» (Порядок по гематологии) [13]. В этом документе впервые был поднят вопрос значимости реанимационной помощи при лечении ЗСК, а именно — необходимости развертывания в отделениях реанимации и интенсивной терапии дополнительных коек для терапии критических состояний у гематологических больных; большое внимание уделено вопросу асептического режима в гематологических отделениях [14].

Таким образом, к концу 1980 — началу 1990 гг. была сформирована система оказания СМП по профилю «гематология», представлявшая из себя амбулаторный и стационарный этапы в условиях круглосуточного стационара. Однако оставался нерешенным один из ключевых вопросов гематологической службы — регистрация случаев ЗСК на общегосударственном уровне. Данные официальной отчетности содержали общие недифференцируемые обобщенные показатели, отсутствовала база для научно аргументированного анализа динамики заболеваемости в различных регионах страны, что определяло существенные сложности организации оперативного планирования лекарственного обеспечения. Этой проблеме способствовала и слабо организованная амбулаторная помощь ввиду выраженного кадрового дефицита гематологов [15].

Дальнейшему развитию такой организационной модели гематологической службы, как гематологический центр — структурно-функциональная единица в крупных многопрофильных больницах, помешал распад СССР в 1991 г. В это время стала меняться сама система здравоохранения, появились новые подходы не только к лечению, но и к организации оказания медицинской помощи, практически одновременно со становлением системы обязательного медицинского страхования [16, 17].

В переходный период 1990–2000-е гг. в условиях недостаточного финансирования системы здравоохранения эффективность деятельности гематологической службы, как и других специализированных служб, снизилась из-за кадровых потерь и слабой материально-технической базы. Однако, как ни парадоксально, в этот период активно шла научная работа: разрабатывались клинические протоколы по лечению ЗСК, внедрялись и проводились многоцентровые рандомизированные исследования по диагностике и лечению острых лейкозов и других ЗСК [18, 19], сформировано понятие высокотехнологичной медицинской помощи

(ВМП) [20, 21], включая трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток [22], появились и внедрены новые лекарственные препараты, изменившие подходы к терапии и прогноз жизни гематологических больных, созданы нозологические регистры больных ЗСК и лекарственного обеспечения.

С 2011 г., с утверждением Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [23], начался новый этап развития системы здравоохранения нашей страны. В соответствии с 323-ФЗ по каждому профилю утверждён свой порядок оказания медицинской помощи. К тому времени назрела необходимость обновления НПА и по профилю «гематология» [24]. В 2012 г. был утверждён Порядок по гематологии [13]. Ведущие эксперты-гематологи страны разработали передовой для того времени НПА, что делает этот документ современным и актуальным по настоящее время. Порядок по гематологии регламентирует оказание медицинской помощи больным с заболеваниями крови, кроветворных органов, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (коды: С81–С96, D45–D47, D50–D89, E75.2, E80.0, E80.2, E83.0, E83.1, M31.1 Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10)) как взрослым, так и детям [13]. В НПА содержатся правила организации основных структурных единиц гематологической службы: амбулаторного приема, дневного и круглосуточного стационара в соответствии с рекомендуемыми штатными нормативами и стандартами оснащения, а также предусмотрена организация гематологического центра.

В рамках национального проекта «Здравоохранение» [25] и его федеральных программ с 2018 г. Минздравом России актуализируется нормативно-правовая база, затрагивающая в том числе и работу гематологической службы. В декабре 2018 г. утверждён Порядок оказания медицинской помощи при заболеваниях (состояниях), для лечения которых применяется трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, действие которого направлено на развитие высокотехнологичных методов терапии — трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [26].

В связи с изменением концепции оказания медицинской помощи детям с ЗСК, выделением новой отдельной специальности «детский онколог-гематолог» в 2021 г. был разработан приказ Минздрава России от 5.02.2021 № 55 н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «детская онкология и гематология», с отдаленной датой вступления в силу [27].

Однако более сложная ситуация в деятельности гематологической службы страны возникла после вступления в силу Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях, утвержденного приказом Минздрава России

от 19.02.2021 № 116 н [28] (Порядок по онкологии), где на законодательном уровне была зафиксирована смежность двух специальностей в части возможности оказания медицинской помощи с опухолевыми ЗСК (коды С81–С96, D45–D47), в отношении требований нормативных документов по контролю за оказанной медицинской помощью в рамках ОМС [29], включая вопросы оформления онкологического консилиума. Возникли серьезные практические вопросы, связанные с процедурой лицензирования МО, оказывающих медицинскую помощь по профилю «гематология», а также с оплатой медицинской помощи больным с опухолевыми ЗСК, оказанной в гематологических отделениях, имеющих лицензию на вид работ (услуг) по гематологии, но не имеющих лицензию по онкологии.

Нормативно-правовое регулирование оказания ВМП больным ЗСК имеет свою историю. До 2006 г. методы лечения, применявшиеся для лечения больных опухолевыми ЗСК (коды С81–С96 МКБ-10), относились к терапевтическим видам ВМП без разделения на профили оказания медицинской помощи. С 2006 г. методы лечения стали распределять по профилям оказания медицинской помощи, поэтому они были разделены между профилями «гематология» и «онкология» по «онкологическому» признаку (кодам «С» МКБ-10), что привело к негативным последствиям в юридическом плане для профильных федеральных центров, а впоследствии и для региональных МО.

Согласно новому документу в соответствии с лицензионными требованиями МО, оказывающие ВМП больным опухолевыми ЗСК, вынуждены получать лицензию на осуществление работ/услуг не только по гематологии, но и по онкологии, что явилось концептуально ошибочным решением, так как не позволяло врачу с сертификатом по специальности «гематология» оказывать ВМП этой группе больных, а также оказывало дополнительную финансовую нагрузку на проведение процедуры лицензирования. В последующем все методы лечения больных опухолевыми ЗСК стали относить к профилю «онкология», что затрудняет внедрение этих методов в субъектах РФ по настоящее время ввиду нерешенности вопроса о необходимости лицензирования по онкологии.

Лекарственное обеспечение

Впервые вопросы лекарственного обеспечения больных опухолевыми ЗСК были законодательно закреплены в 1966 г., когда распоряжением Совета Министров СССР был утверждён льготный отпуск медикаментов больным лейкозами с оплатой 50% их стоимости [8], а уже с января 1968 г. был повсеместно установлен бесплатный отпуск лекарственных препаратов указанной категории больных при лечении их в поликлиниках. Постановлением Правительства РФ от 30.07.1994 № 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения

населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения» [30] была утверждена группа населения и категории заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные средства и изделия медицинского назначения отпускаются по рецептам врачей бесплатно, куда вошли «гематологические заболевания, гемобластозы, цитопения, наследственные гемопатии, острая перемежающаяся порфирия, состояния после пересадки органов и тканей».

Федеральным законом от 19.12.2006 № 238-ФЗ «О федеральном бюджете на 2007 год» [31] впервые было утверждено (статья 56.2) выделение суммы в размере 46910000,0 тыс. руб. на централизованную закупку лекарственных средств, предназначенных для лечения больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, миелолейкозом, рассеянным склерозом, а также после трансплантации органов и (или) тканей. В целях формирования заявок на закупку лекарственных препаратов с 2008 г. появляется понятие «Федеральный регистр больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, миелолейкозом, рассеянным склерозом, а также после трансплантации органов и (или) тканей», который функционирует и сегодня. В последующем перечень заболеваний из «7 высокозатратных нозологий» (ВЗН) был расширен сначала до «12 ВЗН» [32], затем до «14 ВЗН» [33]. Цель программы «14 ВЗН» — обеспечение больных, страдающих тяжелыми и/или редкими заболеваниями, среди которых наибольшую долю составляют больные опухолевыми ЗСК, дорогостоящими лекарственными препаратами бесплатно за счет средств федерального бюджета [34]. В настоящее время функционирует многоканальное финансирование лекарственного обеспечения гематологических больных: федеральная и региональная льготы, федеральная программа «14 ВЗН» [30, 33, 35].

Лабораторно-диагностическое обеспечение оказания медицинской помощи по гематологии

Лабораторно-диагностическое обеспечение оказания СМП по гематологии, без которого невозможно дальнейшее развитие отрасли, выстраивается в соответствии с п. 19 ч. 2 ст. 14 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [23], регламентировано правилами проведения лабораторных [36, 37], инструментальных [38–40], патолого-анатомических [41] и иных видов диагностических исследований.

Нередко ввиду сложности их интерпретации требуется получение «второго мнения» по результатам выполненных исследований, в том числе с применением телемедицинских технологий, что требует участия экспертных специализированных лабораторий — ре-

ференс-центров. Создание подобных центров было заложено в паспорте федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» [42], в результате чего были созданы референс-центры иммуногистохимических, патоморфологических и лучевых методов исследований [43], а затем в ходе реализации стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 г. [44] — референс-центр по верификации результатов микробиологических исследований, осуществляемых МО, оказывающими медицинскую помощь по профилю «гематология» [45], — на базе НМИЦ гематологии.

Медицинская документация

Последним НПА в СССР, регламентирующим ведение медицинской документации, был приказ Минздрава СССР от 4.10.1980 № 1030 «Перечень форм первичной медицинской документации учреждений здравоохранения», где была предусмотрена номенклатура учетных журналов (документации), охватывающих все этапы оказания СМП, выполнение лабораторно-диагностических исследований [46]. Для гематологии интерес представляют журналы учета замороженного костного мозга, находящегося на хранении (022/у), заготовленного для консервации (023/у), учета консервированного костного мозга (024/у), этикетки на флакон с костным мозгом, заготовленным для замораживания (034/у), размороженным для трансплантации (041/у).

В 2003 г. письмом Минздрава России от 15.07.2003 № 20–7/38 было дано разрешение на использование в учреждениях гематологического профиля, имеющих дневной стационар, медицинских учетных документов, содержащих основные позиции учетных форм № 003/у «Медицинская карта стационарного больного» [46] и № 066/у-02 «Статистическая карта выбывшего из стационара (круглосуточного пребывания, дневного стационара при больничном учреждении, стационара на дому)» [47].

Ведение медицинской документации в амбулаторных условиях регламентировалось приказом Минздрава России от 15.12.2014 № 834н [48] и предусматривало заполнение всех разделов амбулаторной карты. Взамен него с 1 сентября 2025 г. вступил в силу актуализированный приказ Минздрава России [49]. Ведение медицинской документации в стационарных условиях и в условиях дневного стационара регламентировано приказом Минздрава России от 5.08.2022 № 530н [50].

Телемедицинские технологии

Правила применения телемедицинских технологий при организации и оказании СМП, в том числе по гематологии, определены НПА 2017 г. [51], хотя концепция развития телемедицинских технологий была

утверждена еще в 2001 г. [52]; дистанционное консультирование сегодня применяется не только между региональными МО и федеральными центрами, но актуально и внутри регионов. Число консультаций с применением телемедицинских технологий по профилю «гематология» возросло за последние 5 лет более чем в 5 раз, что говорит об исключительной востребованности этой технологии оказания СМП.

Регистрация и учет заболеваний системы крови

Вопросы учета гематологических больных стали поднимать с 60-х гг. прошлого столетия. Тогда повсеместная обязательная регистрация всех больных с впервые установленным диагнозом злокачественного новообразования и смертности от него была введена в 1953 г. взамен выборочной системы регистрации и учета 1939 г., которая оказалась неполноценной ввиду того, что предусматривала учет больных только в тех городах, где имелись онкологические учреждения, и не включала регистрацию случаев злокачественных новообразований за их пределами [53]. Информационной основой явились «Карты диспансерного наблюдения», извещения о впервые установленном диагнозе злокачественного новообразования, выписки из медицинских документов учреждений общей лечебно-профилактической сети и свидетельства о смерти. Первый в стране статистический сборник «Заболеваемость и смертность населения СССР от злокачественных новообразований» был издан в 1962 г. [54].

Регистрацию впервые выявленных больных лейкозами и другими опухолевыми ЗСК стали осуществлять в 1965 г. по «Экстренным извещениям» (учетная форма 281) [55]. С 1968 по 1974 гг. в ЦОЛИПК (ныне ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России) в лаборатории эпидемиологии и гистопатологии лейкозов под руководством профессора М. П. Хохловой проводили исследования по изучению заболеваемости опухолевыми ЗСК населения страны по единому плану [56–59]. Согласно приказам Минздрава СССР от 14.04.1969 № 261 и от 24.10.1988 № 779, а также проведенной переписи населения появилась достоверная информация о распространенности ЗСК, что позволило разработать показатели необходимого объема амбулаторно-поликлинической и стационарной гематологической помощи населению [60, 61]. Методическими рекомендациями обеспечивалась диагностика и регистрация более 80 нозологических форм ЗСК, вошедших в 8 классов МКБ 8 пересмотра [62], а затем уже и 163 формы ЗСК [63], объединенных в последующем в укрупненные группы. Именно сотрудники ГНЦ (ныне ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России) разрабатывали перечни ЗСК для МКБ-8 и МКБ-9 и рассчитали эпидемиологические показатели ЗСК в нашей стране.

На протяжении долгого времени специализированных статистических форм наблюдения сформировано не было, а информация о гемобластозах в статистических сборниках «Заболеваемость и смертность населения от злокачественных новообразований» была представлена в агрегированном формате.

Положительные изменения в учете опухолевых ЗСК произошли в 2022 г. [64], когда была введена обновленная форма федерального статистического наблюдения № 7 (ФФСН), где в соответствии с актуальной версией МКБ-10 были выделены опухолевые ЗСК, а также впервые введен учет больных полицитемией истинной, миелодиспластическим синдромом и другими новообразованиями неопределенного или неизвестного характера лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, которые ранее в ФФСН № 7 не учитывались.

В отношении неопухолевых ЗСК — их учет ведется в ФФСН № 12, однако детализированной информации по этой группе заболеваний, в том числе редких, до сих пор не ведется.

Кадры

Номенклатура специалистов в гематологии была утверждена приказом Министерства здравоохранения СССР от 4.05.1970 г. № 280 «О номенклатуре врачебных специальностей и номенклатуре врачебных должностей в учреждениях здравоохранения», были утверждены специалисты, в том числе гематологи, которые «могут быть представлены только в стационарах больниц и в консультативных поликлиниках областных (краевых) и республиканских больниц» [65]. Приказами Министерства образования и науки РФ от 25.08.2014 № 1071 [66] и затем от 30.06.2021 № 560 [67] был утвержден федеральный государственный образовательный стандарт высшего образования по специальности «Гематология», а приказом Минтруда России в 2019 г. [68] утвержден профессиональный стандарт «Врач-гематолог».

В 2020 г. приказом Минздрава России утверждены, по согласованию с Министерством труда и социальной защиты РФ, типовые отраслевые нормы времени на выполнение работ, связанных с посещением одним больным, в том числе гематолога [69]; нормы времени применяются при оказании первичной специализированной медико-санитарной помощи в амбулаторных условиях (не предусматривающих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения). Норма времени на одно посещение больным гематолога в связи с заболеванием, необходимая для выполнения в амбулаторных условиях трудовых действий по оказанию медицинской помощи (в том числе затраты времени на оформление медицинской документации), составляет 20 мин. Затраты времени гематолога на оформление медицинской документации с учетом рациональной организации труда, оснащения рабочих мест компью-

терной и организационной техникой, устанавливаются в размере не более 35 % от всего рабочего времени; с учетом плотности проживания населения.

Обсуждение

Нормативно-правовая база, регулирующая организацию оказания медицинской помощи гематологическим больным, имеет колоссальное значение для функционирования отрасли. Проведенный анализ НПА показал длинную и насыщенную историю развития нормотворчества системы здравоохранения нашей страны, включая организацию гематологической медицинской помощи. Как в СССР, так и в современной России существует иерархия НПА, где в основе законодательства лежит Конституция, а все остальные нормативные акты должны ей соответствовать и не могут противоречить.

Исторический обзор продемонстрировал системность и комплексность подходов в СССР к организации СМП гематологическим больным — от решения кадровых вопросов до внедрения лабораторно-диагностических исследований, новых технологий, включая протоколы терапии опухолевых ЗСК, трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, вопросы регистрации и учета ЗСК. Но особое внимание всегда уделяли вопросам обеспечения потребности гематологических больных в коечном фонде, самостоятельных специализированных гематологических отделениях, объеме амбулаторно-поликлинической помощи, основанной на эпидемиологических показателях — заболеваемости и распространенности ЗСК населения.

Сегодня, в условиях рыночной экономики, обоснованное рациональное использование коечного фонда является необходимостью как в экономическом аспекте, так как «простой» койки увеличивает объем финансовых затрат МО, так и в клиническом — ввиду ограничения доступности медицинской помощи населению. Для определения экономической эффективности деятельности МО используется экономический анализ, который заключается во всестороннем исследовании финансово-хозяйственной деятельности организации и описании стратегии ее развития [70].

На современном этапе в законодательстве отмечается тенденция к утверждению более «общих» НПА, что в ряде случаев приводит к трудностям их применения: НПА противоречат друг другу на федеральном уровне, неоднозначно интерпретируются на уровне субъектов РФ, смешиваются понятия финансово-го и организационного нормативного документа. Смежность профилей «онкология» и «гематология» по признаку кодирования заболеваний «онкологическим кодом «С» II класса «Новообразования» МКБ-10» приводит к неоднозначным трактовкам в вопросах оплаты медицинской помощи больным опухолевыми ЗСК как при оказании СМП, так и ВМП:

— вопрос целесообразности оформления «Онкологического консилиума» (предусмотрен Порядком по онкологии [28]), для которого разработана специализированная форма медицинской документации, контроль за оформлением которой, помимо профессионального сообщества, осуществляют также страховые компании. Вместе с тем на федеральном уровне определено понятие консилиума врачей (п. 3 ст. 48 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации») [23], что логичнее («состав формируется исходя из конкретной клинической ситуации») при оказании СМП больным ЗСК, учитывая особенности и разнообразие нозологических форм и лекарственных (терапевтический) метод лечения;

— вопросы, связанные с лицензированием МО, оказывающих медицинскую помощь по профилю «гематология», а также с оплатой медицинской помощи больным опухолевыми ЗСК, оказанной в гематологических отделениях, имеющих лицензию по профилю «гематология», но не имеющих лицензию по профилю «онкология». Вместе с тем Порядком по гематологии предусмотрено оказание СМП, включая ВМП больным опухолевыми ЗСК (кодируются кодом «С» II класса «Новообразования» МКБ-10);

— вопросы оплаты молекулярно-генетических исследований (МГИ), включенных в 2020 г. в систему оплаты ОМС [71]. Неоднозначность трактовки ежегодных разъяснений Минздрава России совместно с Федеральным фондом обязательного медицинского страхования по вопросам формирования и экономического обоснования территориальных программ государственных гарантий (Письма Минздрава России), где установлен перечень МГИ для диагностики онкологических заболеваний (EGFR, BRAF, KRAS, NRAS, BRCA 1,2, патологоанатомическое исследование с применением молекулярно-генетических методов флуоресцентной *in situ* гибридизации), но реализована возможность его расширения на усмотрение субъекта РФ (согласно п. 11 «Иные»). Однако эта нечеткость формулировок в Письме приводит к замедлению процессов разработки тарифов на территориальном уровне и, в конечном счете, невыполнению высокотехнологичных исследований за счет средств ОМС для гематологических больных [72]. Включение в перечень МГИ для диагностики онкологических заболеваний маркеров опухолевых ЗСК позволит обеспечить соблюдение государственных гарантий гематологическим больным.

В целом, в НПА должна быть устранена правовая и смысловая неопределенность путем внесения Минздравом России уточнений/разъяснений по разграничению требований к организации оказания медицинской помощи по профилям «гематология» и «онкология». Целесообразно внести соответствующие изменения в НПА, регламентирующие лицензионные

и финансовые направления оказания медицинской помощи при смежности профилей.

Также низкой доступности всего перечня необходимых высокотехнологичных диагностических исследований в субъектах РФ способствует действующее нормативно-правовое регулирование их выполнения, а именно невозможность использования незарегистрированных расходных материалов (реактивов) и, следовательно, отсутствие этих исследований в номенклатуре медицинских услуг, утвержденной приказом Минздрава России от 13.10.2017 № 804 [73]. Утверждение особого механизма использования таких медицинских изделий позволит обеспечить доступность высокотехнологичных диагностических исследований в целом по стране.

В НПА, посвященном условиям оказания СМП, в том числе ВМП 2021 г. [74], отсутствует возможность оказания ВМП по гематологии в условиях дневного стационара, при том что Порядком по гематологии (2012 г.) [13] такая возможность предусмотрена. Внесение изменений в соответствующий НПА окажет положительный не только лечебный, но и экономический эффект.

Вопросы диспансерного наблюдения проходят «красной линией» во всех советских приказах по гематологии. Сегодня Минздравом России актуализируются два НПА, куда включены регламент сроков и перечень необходимых исследований для больных с опухолевыми [75] и неопухолевыми ЗСК [76].

Литература

1. «Конституция Российской Федерации» (принята всенародным голосованием 12.12.1993 с изменениями, одобренными в ходе общероссийского голосования 01.07.2020). URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_28399/ (дата обращения: 20.08.2025).
2. Захарова Е.Н., Качанова Е.А. Проблема распределения объемов медицинской помощи между медицинскими организациями различных форм собственности в системе обязательного медицинского страхования. Уральский медицинский журнал. 2019;2(170):148–52. DOI: 10.25694/URMJ.2019.02.42.
3. Колосова Н.Н. Хромосомные aberrации при различных формах лейкозов. Хромосомные болезни человека. Диагностика и клиника. Л.: Медицина, 1965. С. 146–66.
4. Дульцин М.С. Пути клинической и экспериментальной разработки проблемы лейкозов. Тезисы докладов XXXVIII Пленума Ученого совета (Научная сессия) Центрального института гематологии и переливания крови 1–6 июня 1959 г. М., 1959. С. 71–2.
5. Пинус А.Г. Диспансеризация и тактика лечения больных лейкозами. Тезисы докладов XXXVIII Пленума Ученого совета (Научная сессия) Центрального института гематологии и переливания крови 1–6 июня 1959 г. М., 1959. С. 73–4.
6. Приказ Министерства здравоохранения СССР от 29.04.1958 № 215 «Об углубленной и всесторонней экспериментально-клинической разработке проблемы лейкозов и организации широкой лечебно-профилактической помощи населению». Государственный архив Российской Федерации, г. Москва.

Как показала история, вопросы регистрации и учета больных в любой отрасли здравоохранения являются ключевыми, на основании эпидемиологических данных можно прогнозировать объемы оказания медицинской помощи по гематологии, инфраструктурные потребности, лекарственное обеспечение, однако и сегодня у гематологов нет инструмента получения достоверных статистических данных, что затрудняет вопросы планирования. Ежегодный анализ ФФСН показал несоответствие показателей по разным формам, что обусловлено сложившейся системой сбора агрегированных данных от регионального к федеральному уровню.

Таким образом, вопросы нормативного регулирования являются основой организации гематологической помощи больным ЗСК. Определенные несоответствия нормативно-правовой базы и регуляторной системы в сфере здравоохранения требуют дальнейшей комплексной и системной работы всего профессионального сообщества в тесном взаимодействии с Минздравом России.

Синхронизация нормативно-правового регулирования разных разделов системы здравоохранения — необходимый элемент улучшения качества оказания медицинской помощи. НПА, разработанные на основе системного подхода, позволяют обеспечить полноценное оказание медицинской помощи гражданам и минимизировать риски противоречивости нормативных правовых документов.

References

1. "The Constitution of the Russian Federation" (adopted by popular vote on 12.12.1993, with amendments approved during the nationwide vote on 01.07.2020). URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_28399/ (date of request: 20.08.2025). (In Russian).
2. Zakharova E.N., Kachanova E.A. The problem of distributing medical care among medical organizations of various forms of ownership in the compulsory medical insurance system. Ural'skii meditsinskii zhurnal. 2019;2(170):148–52 (In Russian). DOI: 10.25694/URMJ.2019.02.42.
3. Kolosova N.N. Chromosomal aberrations in various forms of leukemia. Human Chromosomal Diseases. Diagnosis and Clinic. Leningrad: Medicine, 1965. P. 146–66 (In Russian).
4. Dulcin M.S. Ways of clinical and experimental development of the problem of leukemia. Abstracts of the XXXVIII Plenum of the Scientific Council (Scientific Session) of the Central Institute of Hematology and Blood Transfusion on June 1–6, 1959, Moscow, 1959. pp. 71–2 (In Russian).
5. Pinus A.G. Medical examination and tactics of treatment of patients with leukemia. Abstracts of the XXXVIII Plenum of the Scientific Council (Scientific Session) of the Central Institute of Hematology and Blood Transfusion on June 1–6, 1959, Moscow, 1959. pp. 73–4. (In Russian).
6. Order No. 215 of the USSR Ministry of Health dated April 29, 1958, "On the In-depth and Comprehensive Experimental and Clinical Study of Leukemias and the Organization of Comprehensive Medical and Preventive Care for the Population" The State Archive of the Russian Federation, Moscow. (In Russian).

7. Приказ Министерства здравоохранения СССР от 20.06.1967 № 490 «О мерах по улучшению медицинской помощи больным с заболеваниями крови». Государственный архив Российской Федерации, г. Москва.
8. Распоряжение Совета Министров СССР от 30.11.1966 № 2757р (письмо Министерства финансов СССР от 12.12.1966 № 383). Государственный архив Российской Федерации, г. Москва.
9. Приказ Министерства здравоохранения СССР от 25.01.1968 № 63 «О мерах по дальнейшему развитию и совершенствованию лабораторной клинико-диагностической службы в СССР». Государственный архив Российской Федерации, г. Москва.
10. Приказ Министерства здравоохранения СССР от 2.11.1979 № 1129 «О введении в действие Инструкции по дальнейшему совершенствованию диспансеризации больных в амбулаторно-поликлинических учреждениях для взрослых». URL: <https://base.garant.ru/74858575/> (дата обращения: 20.08.2025).
11. Приказ Министерства здравоохранения РСФСР от 6.12.1982 № 696 «О дополнительных мерах по улучшению специализированной медицинской помощи больным с заболеваниями системы крови». URL: https://lawrussia.ru/texts/legal_105/doc10a375x524.htm (дата обращения: 20.08.2025).
12. Приказ Минздрава СССР от 16.11.1988 № 824 «О мерах по дальнейшему совершенствованию качества медицинской помощи больным с заболеваниями системы крови» (вместе с «Положением о гематологическом отделении республиканской, краевой (областной), городской больницы», «Положением о гематологическом кабинете консультативной поликлиники республиканской, краевой (областной), городской больницы», «Положением о враче-гематологе гематологического отделения республиканской, краевой (областной), городской больницы», «Положением о внештатном главном гематологе министерства здравоохранения СССР, союзных (автономных) республик, краевых (областных) и городских органов здравоохранения»). URL: <https://base.garant.ru/4177405/> (дата обращения: 20.08.2025).
13. Приказ Министерства здравоохранения России от 15.11.2012 № 930н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «гематология». URL: <https://base.garant.ru/70357248/> (дата обращения: 20.08.2025).
14. Методические указания по организации и проведению комплекса санитарно-противоэпидемических мероприятий в асептических отделениях (блоках) и палатах Министерства здравоохранения СССР от 30.04.1986 № 28-6/15. URL: <https://docs.cntd.ru/document/9037945> (дата обращения: 20.08.2025).
15. Токарев Ю.Н., Ковалева Л.Г., Лория С.С., Осечинский И.В. Реорганизация в гематологии: задачи и пути совершенствования гематологической помощи населению. Гематология и трансфузиология. 1987;32(11):3–6.
16. Закон РФ от 28.06.1991 № 1499-1 (ред. от 24.07.2009) «О медицинском страховании граждан в Российской Федерации». URL: <https://base.garant.ru/10164242/> (дата обращения: 20.08.2025).
17. Постановление Правительства РФ от 23.01.1992 № 41 «О мерах по выполнению Закона РСФСР «О медицинском страховании граждан в РСФСР» с Положениями «О страховых медицинских организациях» и «О порядке выдачи лицензий на право заниматься медицинским страхованием». URL: <https://base.garant.ru/10164243/> (дата обращения: 20.08.2025).
18. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Клясова Г.А. и др. Итоги многоцентрового кооперированного исследования по лечению острых миелоидных лейкозов взрослых. Терапевтический архив. 1994;66(7):11–7.
19. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Клясова Г.А. и др. Результаты проводимых в течение 7 лет клинических исследований по лечению острых миелоидных лейкозов взрослых. Терапевтический архив. 1999;71(7):13–20.
20. Карпов О.Э., Силаева Н.А. Организация системы высокотехнологичной медицинской помощи в России. История вопроса (часть I). Вестник
7. Order No. 490 of the USSR Ministry of Health dated June 20, 1967, "On Measures to Improve Medical Care for Patients with Blood Diseases" The State Archive of the Russian Federation, Moscow. (In Russian).
8. Order of the Council of Ministers of the USSR dated 30.11.1966 No. 2757r (letter of the Ministry of Finance of the USSR dated 12.12.1966 No. 383) The State Archive of the Russian Federation, Moscow. (In Russian).
9. Order No. 63 of the USSR Ministry of Health dated January 25, 1968, "On Measures for the Further Development and Improvement of the Laboratory Clinical and Diagnostic Service in the USSR" The State Archive of the Russian Federation, Moscow. (In Russian).
10. Order No. 1129 of the USSR Ministry of Health dated November 2, 1979, "On the Implementation of Instructions for Further Improvement of Medical Examination of Patients in Outpatient Clinics for Adults" URL: <https://base.garant.ru/74858575/> (date of request: 20.08.2025). (In Russian).
11. Order No. 696 of the Ministry of Health of the RSFSR dated December 6, 1982, "On Additional Measures to Improve Specialized Medical Care for Patients with Blood System Diseases" URL: https://lawrussia.ru/texts/legal_105/doc10a375x524.htm (date of request: 20.08.2025). (In Russian).
12. Order No. 824 of the USSR Ministry of Health dated November 16, 1988 "On measures to further improve the quality of medical care for patients with diseases of the blood system" (together with the "Regulations on the hematology department of the republican, regional (regional), city hospital", "Regulations on the hematology office of the consultative polyclinic of the republican, regional (regional), city hospital", "Regulations on the hematologist of the hematology department of the republican, regional (regional), city hospital", "Regulations on the freelance chief hematologist of the Ministry of Health of the USSR, the Union (Autonomous) Republics, regional (regional) and city health authorities") URL: <https://base.garant.ru/4177405/> (date of request: 20.08.2025). (In Russian).
13. Order No. 930n of the Russian Ministry of Health dated November 15, 2012, "On Approval of the Procedure for Providing Medical Care to the Population in the Field of Hematology" URL: <https://base.garant.ru/70357248/> (date of request: 20.08.2025). (In Russian).
14. Guidelines for the organization and implementation of a set of sanitary and anti-epidemic measures in aseptic departments (units) and wards of the USSR Ministry of Health dated 30.04.1986 No. 28-6/15. URL: <https://docs.cntd.ru/document/9037945> (date of request: 20.08.2025). (In Russian).
15. Tokarev YU.N., Kovaleva L.G., Loriya S.S., Osechinskii I.V. Reorganization in Hematology: Tasks and Ways to Improve Hematological Care for the Population. Gematologiya i transfuziologiya. 1987;32(11):3–6 (In Russian).
16. Law of the Russian Federation No. 1499-1 dated June 28, 1991 (as amended on July 24, 2009), "On Medical Insurance of Citizens in the Russian Federation" URL: <https://base.garant.ru/10164242/> (date of request: 20.08.2025). (In Russian).
17. Decree No. 41 of the Government of the Russian Federation dated January 23, 1992, "On Measures to Implement the Law of the Russian Soviet Federative Socialist Republic on Medical Insurance of Citizens in the Russian Soviet Federative Socialist Republic" with the Regulations "On Medical Insurance Organizations" and "On the Procedure for Issuing Licenses for Medical Insurance" URL: <https://base.garant.ru/10164243/> (date of request: 20.08.2025). (In Russian).
18. Savchenko V.G., Parovichnikova E.N., Klyasova G.A. et al. Results of a multicenter cooperative study on the treatment of acute myeloid leukemias in adults. Terapevticheskiy arkhiv. 1994;66(7):11–7 (In Russian).
19. Savchenko V.G., Parovichnikova E.N., Klyasova G.A. et al. Results of 7 years of clinical trials on the treatment of acute myeloid leukemias in adults. Terapevticheskiy arkhiv. 1999;71(7):13–20 (In Russian).
20. Karpov O.E., Silaeva N.A. Organization of the system of high-tech medical care in Russia. History of the issue (Part I). Vestnik Natsional'nogo mediko-

- ник Национального медико-хирургического Центра им Н.И. Пирогова. 2018;13(3):115–20. DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.35.81.025.
21. Карпов О.Э., Силаева Н.А. Организация системы высокотехнологичной медицинской помощи в России: история вопроса (часть II). Вестник Национального медико-хирургического Центра им Н.И. Пирогова. 2018;13(4):147–52. DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.44.92.029.
22. Приказ Министерства здравоохранения РСФСР от 25.02.1991 № 31 «О внедрении в практику здравоохранения трансплантации костного мозга». Государственный архив Российской Федерации, г. Москва.
23. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 23.07.2025) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». URL: <https://base.garant.ru/12191967/> (дата обращения: 20.08.2025).
24. Воробьев А.И., Селиванов Е.А., Абдулкадыров К.М., Жигулева Л.Ю. О проекте нового приказа Минздравсоцразвития РФ, регулирующего деятельность гематологической службы России. Вестник гематологии. 2007;3(2):4.
25. Паспорт Национального проекта «Здравоохранение». URL: <http://government.ru/info/35561/> (дата обращения: 20.08.2025).
26. Приказ Минздрава России от 12.12.2018 № 875н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи при заболеваниях (состояниях), для лечения которых применяется трансплантация (пересадка) костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток». URL: <https://base.garant.ru/72143810/> (дата обращения: 20.08.2025).
27. Приказ Минздрава России от 5.02.2021 № 55н (ред. от 25.08.2025) «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «детская онкология и гематология». URL: <https://base.garant.ru/400457103/> (дата обращения: 20.08.2025).
28. Приказ Минздрава России от 19.02.2021 № 116н (ред. от 4.09.2025) «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях». URL: <https://base.garant.ru/400533605/> (дата обращения: 20.08.2025).
29. Приказ Минздрава России от 19.03.2021 № 231н (ред. от 4.09.2024) «Об утверждении Порядка проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию застрахованным лицам, а также ее финансового обеспечения». URL: <https://base.garant.ru/400761901/> (дата обращения: 20.08.2025).
30. Постановление Правительства РФ от 30.07.1994 № 890 (ред. от 14.02.2002) «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения». URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_4208/ (дата обращения: 20.08.2025).
31. Федеральный закон 19.12.2006 № 238-ФЗ (ред. от 23.11.2007 267-ФЗ) «О федеральном бюджете на 2007 год». URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/24909> (дата обращения: 20.08.2025).
32. Федеральный закон от 3.08.2018 № 299-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/43461> (дата обращения: 20.08.2025).
33. Федеральный закон от 27.12.2019 № 452-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/45015> (дата обращения: 20.08.2025).
34. Ивахненко О.И., Ряженев В.В., Максимкина Е.А. и др. Анализ фактических результатов реализации лекарственного обеспечения в рамках программы высокочувствительных нозологий. Фармация и фармакология. 2024;12(1):15–31. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-1-15-31.
- khirurgicheskogo Tsentra im N.I. Pirogova. 2018;13(3):115–20 (In Russian). DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.35.81.025.
21. Karpov O.E., Silaeva N.A. Organization of the High-Tech Medical Care System in Russia: The History of the Issue (Part II). Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra im N.I. Pirogova. 2018;13(4):147–52 (In Russian). DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.44.92.029.
22. Order No. 31 of the Ministry of Health of the RSFSR dated February 25, 1991, "On the Introduction of Bone Marrow Transplantation into Medical Practice" The State Archive of the Russian Federation, Moscow. (In Russian).
23. Federal Law No. 323-FZ dated November 21, 2011 (as amended on July 23, 2025) "On the Fundamentals of Protecting the Health of Citizens in the Russian Federation" URL: <https://base.garant.ru/12191967/> (date of request: 20.08.2025). (In Russian).
24. Vorob'ev A.I., Selivanov E.A., Abdulkadyrov K.M., Zhiguleva L. YU. About the draft of a new order issued by the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, which regulates the activities of the Russian hematological service. Vestnik gematologii. 2007;3(2):4 (In Russian).
25. Passport of the National Healthcare Project. URL: <http://government.ru/info/35561/> (date of request: 20.08.2025). (In Russian).
26. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated December 12, 2018 No. 875n "On Approval of the Procedure for providing Medical care for diseases (conditions) for which bone marrow and hematopoietic stem cell transplantation (transplantation) is used". URL: <https://base.garant.ru/72143810/> (date of request: 20.08.2025). (In Russian).
27. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 55n dated February 5, 2021 (as amended on 25.08.2025) "On Approval of the Procedure for Providing Medical Care in the Field of Pediatric Oncology and Hematology". URL: <https://base.garant.ru/400457103/> (date of request: 20.08.2025). (In Russian).
28. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 116n dated February 19, 2021 (as amended on September 4, 2025) "On Approval of the Procedure for Providing Medical Care to Adults with Cancer". URL: <https://base.garant.ru/400533605/> (date of request: 20.08.2025). (In Russian).
29. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 231n dated March 19, 2021 (as amended on September 4, 2024) "On Approval of the Procedure for Monitoring the Volume, Timing, Quality, and Conditions of Mandatory Medical Insurance for Insured Persons, as well as its Financial Support". URL: <https://base.garant.ru/400761901/> (date of request: 20.08.2025). (In Russian).
30. Decree of the Government of the Russian Federation No. 890 dated July 30, 1994 (as amended on February 14, 2002) "On State Support for the Development of the Medical Industry and Improving the Provision of Medicines and Medical Devices for the Population and Healthcare Institutions". URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_4208/ (date of request: 20.08.2025). (In Russian).
31. Federal Law No. 238-FZ of 19 December 2006 (as amended by Federal Law No. 267-FZ of 23 November 2007) "On the Federal Budget for 2007" URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/24909> (date of request: 20.08.2025). (In Russian).
32. Federal Law No. 299-FZ of August 3, 2018 "On Amendments to the Federal Law on the Fundamentals of Public Health Care in the Russian Federation". URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/43461> (date of request: 20.08.2025). (In Russian).
33. Federal Law No. 452-FZ dated December 27, 2019, "On Amendments to the Federal Law on the Fundamentals of Protecting the Health of Citizens in the Russian Federation". URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/45015> (date of request: 20.08.2025). (In Russian).
34. Ivakhnenko O.I., Ryazhenov V.V., Maksimkina E.A. et al. Analysis of the actual results of the implementation of drug provision under the program of high-cost nosologies. Farmatsiya i farmakologiya. 2024;12(1):15–31 (In Russian). DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-1-15-31.

35. Федеральный закон от 17.07.1999 № 178-ФЗ (ред. от 29.10.2024) «О государственной социальной помощи». URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/14146> (дата обращения: 20.08.2025).
36. Приказ Минздрава России от 18.05.2021 № 464н (ред. от 23.11.2021) «Об утверждении Правил проведения лабораторных исследований». URL: <https://base.garant.ru/400839855/> (дата обращения: 20.08.2025).
37. Приказ Минздрава России от 21.04.2022 № 274н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным врожденными и (или) наследственными заболеваниями». URL: <https://docs.cntd.ru/document/350761158> (дата обращения: 20.08.2025).
38. Приказ Минздрава России от 9.06.2020 № 560н (ред. от 18.02.2021) «Об утверждении Правил проведения рентгенологических исследований». URL: <https://docs.cntd.ru/document/565342962> (дата обращения: 20.08.2025).
39. Приказ Минздрава России от 8.06.2020 № 557н «Об утверждении Правил проведения ультразвуковых исследований». URL: <https://docs.cntd.ru/document/565342969> (дата обращения: 20.08.2025).
40. Приказ Минздрава России от 14.04.2025 № 206н «Об утверждении Правил проведения эндоскопических исследований». URL: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202505300016> (дата обращения: 20.08.2025).
41. Приказ Минздрава России от 14.04.2025 № 207н «Об утверждении Правил проведения патолого-анатомических исследований и унифицированных форм медицинской документации, используемых при проведении прижизненных патолого-анатомических исследований». URL: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202505290029> (дата обращения: 20.08.2025).
42. Паспорт федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» (приложение к протоколу заседания проектного комитета по Национальному проекту «Здравоохранение» от 14.12.2018 № 3). URL: <https://base.garant.ru/72980178/> (дата обращения: 20.08.2025).
43. Приказ Минздрава России от 25.12.2020 № 1372 «Об организации функционирования референс-центров иммуногистохимических, патоморфологических и лучевых методов исследований на базе медицинских организаций, подведомственных Министерству здравоохранения Российской Федерации». URL: <https://base.garant.ru/400160860/> (дата обращения: 20.08.2025).
44. Распоряжение Правительства РФ от 30.03.2019 № 604-р (ред. от 16.08.2024) «Об утверждении Плана мероприятий на 2019–2024 годы по реализации Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года, утв. Распоряжением Правительства РФ от 25.09.2017 № 2045-р». URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201904090021> (дата обращения: 20.08.2025).
45. Приказ Минздрава России от 24.12.2020 № 1366 «Об утверждении перечня референс-центров по отдельным видам медицинской деятельности в целях обеспечения системного мониторинга распространения антимикробной резистентности». URL: <https://docs.cntd.ru/document/573321399> (дата обращения: 20.08.2025).
46. Приказ Минздрава СССР от 4.10.1980 № 1030 «Перечень форм первичной медицинской документации учреждений здравоохранения». URL: <https://base.garant.ru/4171927/53f89421bbdaf741eb2d1ecc4ddb4c33/> (дата обращения: 20.08.2025).
47. Приказ Минздрава РФ от 30.12.2002 № 413 «Об утверждении учетной и отчетной медицинской документации». URL: <https://base.garant.ru/4178881/> (дата обращения: 20.08.2025).
35. Federal Law No. 178-FZ of July 17, 1999 (as amended on October 29, 2024) "On State Social Assistance". URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/14146> (date of request: 20.08.2025). (In Russian).
36. Order No. 464n of the Russian Ministry of Health dated May 18, 2021 (as amended on November 23, 2021) "On Approval of the Rules for Conducting Laboratory Tests". URL: <https://base.garant.ru/400839855/> (date of request: 20.08.2025). (In Russian).
37. Order No. 274n of the Russian Ministry of Health dated April 21, 2022, "On Approval of the Procedure for Providing Medical Care to Patients with Congenital and (or) Hereditary Diseases". URL: <https://docs.cntd.ru/document/350761158> (date of request: 20.08.2025). (In Russian).
38. Order of the Russian Ministry of Health No. 560n dated 09.06.2020 (as amended on 18.02.2021) "On Approval of the Rules for Performing X-Ray Examinations" URL: <https://docs.cntd.ru/document/565342962> (date of request: 20.08.2025). (In Russian).
39. Order No. 557n of the Russian Ministry of Health dated June 8, 2020, "On Approval of the Rules for Conducting Ultrasound Examinations" URL: <https://docs.cntd.ru/document/565342969> (date of request: 20.08.2025). (In Russian).
40. Order No. 206n of the Russian Ministry of Health dated April 14, 2025, "On Approval of the Rules for Conducting Endoscopic Examinations". URL: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202505300016> (date of request: 20.08.2025). (In Russian).
41. Order No. 207n of the Ministry of Health of the Russian Federation dated April 14, 2025, "On Approval of the Rules for Conducting Pathological and Anatomical Research and the Unified Forms of Medical Documentation Used in Conducting In-Life Pathological and Anatomical Research". URL: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202505290029> (date of request: 20.08.2025). (In Russian).
42. Passport of the Federal Project "Fighting Cancer" (Appendix to the Minutes of the Project Committee Meeting on the National Project "Healthcare" dated 14.12.2018 No. 3) URL: <https://base.garant.ru/72980178/> (date of request: 20.08.2025). (In Russian).
43. Order No. 1372 of the Ministry of Health of the Russian Federation dated December 25, 2020, "On the Organization of the Functioning of Reference Centers for Immunohistochemical, Pathomorphological, and Radiological Research Methods at Medical Organizations Subordinate to the Ministry of Health of the Russian Federation". URL: <https://base.garant.ru/400160860/> (date of request: 20.08.2025). (In Russian).
44. Order of the Government of the Russian Federation dated March 30, 2019 No. 604-r (as amended on 16.08.2024) "On Approval of the Action Plan for 2019-2024 for Implementing the Strategy for Preventing the Spread of Antimicrobial Resistance in the Russian Federation for the Period up to 2030, approved by Order of the Government of the Russian Federation dated 25.09.2017 No. 2045-r". URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201904090021> (date of request: 20.08.2025). (In Russian).
45. Order No. 1366 of the Russian Ministry of Health dated December 24, 2020, "On Approval of the List of Reference Centers for Certain Medical Activities in Order to Ensure Systemic Monitoring of the Spread of Antimicrobial Resistance". URL: <https://docs.cntd.ru/document/573321399> (date of request: 20.08.2025). (In Russian).
46. Order No. 1030 of the USSR Ministry of Health dated October 4, 1980 "List of Forms of Primary Medical Documentation for Health Care Institutions". URL: <https://base.garant.ru/4171927/53f89421bbdaf741eb2d1ecc4ddb4c33/> (date of request: 20.08.2025). (In Russian).
47. Order No. 413 of the Ministry of Health of the Russian Federation dated December 30, 2002, "On Approval of Medical Records and Reports". URL: <https://base.garant.ru/4178881/> (date of request: 20.08.2025). (In Russian).

48. Приказ Минздрава России от 15.12.2014 № 834н «Об утверждении унифицированных форм медицинской документации, используемых в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, и порядков по их заполнению». URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_175963/ (дата обращения: 20.08.2025).
49. Приказ Минздрава России от 13.05.2025 № 274н «Об утверждении унифицированных форм медицинской документации, используемых в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, и порядков их ведения». URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_506684/ (дата обращения: 20.08.2025).
50. Приказ Минздрава России от 5.08.2022 № 530н (ред. от 1.03.2024) «Об утверждении унифицированных форм медицинской документации, используемых в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, в условиях дневного стационара». URL: <https://base.garant.ru/405501275/> (дата обращения: 20.08.2025).
51. Приказ Минздрава России от 30.11.2017 № 965н «Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий». URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201801100021> (дата обращения: 20.08.2025).
52. Приказ Минздрава РФ № 344, РАМН № 76 от 27.08.2001 «Об утверждении Концепции развития телемедицинских технологий в Российской Федерации и плана ее реализации». URL: <https://legalacts.ru/doc/prikaz-minzdrava-rf-n-344-ramn-n/> (дата обращения: 20.08.2025).
53. Ганцев Ш.Х., Беляев А.М., Старинский В.В. и др. Становление российской онкологической службы после Великой Отечественной войны. Креативная хирургия и онкология. 2020;10(2):162–70. DOI: 10.24060/2076-3093-2020-10-2-162-170.
54. История отдела организации противораковой борьбы. НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина: официальный сайт. URL <https://www.niioncologii.ru/science/protivorak/history> (дата обращения: 20.08.2025).
55. Организационные принципы диспансеризации гематологических больных и трудоспособность. Методические рекомендации. Министерство здравоохранения СССР. М., 1980.
56. Лебедев В.Н. Организация гематологической службы и опыт длительной диспансеризации больных лейкозом: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. АМН СССР. Институт экспериментальной и клинической онкологии. М., 1969. 25 с.
57. Теребкова З.Ф., Яворковский Л.И., Удрис О.Ю. и др. Опыт организации и первые результаты эпидемиологических исследований гемобластозов в Латвийской ССР. Вопросы лейкологии. Рига. 1972;2:43–65.
58. Муравова Л.П. Некоторые результаты и пути совершенствования диспансеризации больных с заболеваниями системы крови в Украинской ССР. I Украинский съезд гематологов и трансфузиологов: тезисы докладов. Киев, 1980. С. 25–7.
59. Розова М.В., Федорова С.В., Вилль Т.М. Некоторые аспекты эпидемиологии гемобластозов в Ленинградской области. I Украинский съезд гематологов и трансфузиологов: тезисы докладов. Киев, 1980. С. 127–8.
60. Методика и организация комплексного изучения здоровья населения в связи со Всесоюзной переписью населения 1970 года: (Программа, обязательная для всех населенных пунктов, отобранных для изучения здоровья населения). Министерство здравоохранения СССР. ВНИИ СГ и ОЗ им. Н.А. Семашко. М., 1970. 70 с.
61. Методика выборочного комплексного изучения состояния здоровья населения СССР (основные положения). Министерство здравоохранения СССР. ВНИИ СГ и ОЗ им. Н.А. Семашко. М., 1988. 190 с.
48. Order No. 834n of the Russian Ministry of Health dated December 15, 2014, "On Approval of Unified Forms of Medical Documentation Used in Medical Organizations Providing Outpatient Medical Care and Instructions for Their Completion". URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_175963/ (date of request: 20.08.2025). (In Russian).
49. Order of the Russian Ministry of Health No. 274n dated May 13, 2025 "On Approval of Unified Forms of Medical Documentation Used in Medical Organizations Providing Ambulatory Medical Care and Regulations for Their Use". URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_506684/ (date of request: 20.08.2025). (In Russian).
50. Order No. 530n of the Ministry of Health of the Russian Federation dated August 5, 2022 (as amended on March 1, 2024) "On Approval of Unified Forms of Medical Documentation Used in Medical Organizations Providing Inpatient and Day Hospital Care". URL: <https://base.garant.ru/405501275/> (date of request: 20.08.2025). (In Russian).
51. Order No. 965n of the Russian Ministry of Health dated November 30, 2017 "On Approval of the Procedure for Organizing and Providing Medical Care Using Telemedicine Technologies". URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201801100021> (date of request: 20.08.2025). (In Russian).
52. Order No. 344 of the Ministry of Health of the Russian Federation and No. 76 of the Russian Academy of Medical Sciences dated August 27, 2001, "On Approval of the Concept for the Development of Telemedicine Technologies in the Russian Federation and its Implementation Plan". URL: <https://legalacts.ru/doc/prikaz-minzdrava-rf-n-344-ramn-n/> (date of request: 20.08.2025). (In Russian).
53. Gantsev SH.KH., Belyaev A.M., Starinskii V.V., et al. The development of the Russian oncology service after the Great Patriotic War. *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya*. 2020;10(2):162–70 (In Russian). DOI: 10.24060/2076-3093-2020-10-2-162-170.
54. History of the Department of Anti-Cancer Organization. N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology: official website (In Russian). URL <https://www.niioncologii.ru/science/protivorak/history>
55. Organizational principles of dispensary examination of hematological patients and their ability to work. Methodological recommendations. Ministry of Health of the USSR. Moscow, 1980 (In Russian).
56. Lebedev V.N. Organization of hematological services and experience in long-term follow-up of leukemia patients. Abstract of a dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences. USSR Academy of Medical Sciences. Institute of Experimental and Clinical Oncology. Moscow, 1969: 25 (In Russian).
57. Terebkova Z.F., Yavorkovskii L.I., Udri O.Yu., et. al. Experience in organizing and the first results of epidemiological studies of hemoblastoses in the Latvian SSR. *Voprosy leukozologii*. Riga. 1972;2:43–65 (In Russian).
58. Muravova L.P. Some results and ways to improve the medical examination of patients with blood system diseases in the Ukrainian SSR. I *Ukrainskii s'ezd gematologov i transfuziologov: tezisy dokladov*. Kyiv. 1980:25–7.
59. Rozova M.V., Fedorova S.V., et. al. Some aspects of the epidemiology of hemoblastoses in the Leningrad Region. I *Ukrainskii s'ezd gematologov i transfuziologov: tezisy dokladov*. Kyiv, 1980:127–8.
60. Methodology and organization of a comprehensive study of public health in connection with the All-Union Population Census of 1970: (Programme mandatory for all settlements selected for the study of public health). Ministry of Health of the USSR. N.A. Semashko All-Union Research Institute of Public Health and Epidemiology. Moscow, 1970:70 (In Russian).
61. Methodology for a selective comprehensive study of the health status of the population of the USSR (main provisions). Ministry of Health of the USSR. N.A. Semashko All-Union Research Institute of Social Hygiene and Public Health. Moscow, 1988:190 (In Russian).

62. Руководство по Международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти (8-й пересмотр, 1965 г.). Женева: ВОЗ, 1968. 653 с.
63. Руководство по Международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти (9-й пересмотр, 1975 г.). Женева: ВОЗ, 1980. 757 с.
64. Приказ Росстата от 27.12.2022 № 985 «Об утверждении форм федерального статистического наблюдения с указаниями по их заполнению для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения в сфере охраны здоровья». URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_436893/ (дата обращения: 20.08.2025).
65. Приказ Министерства здравоохранения СССР от 4.05.1970 № 280 «О номенклатуре врачебных специальностей и номенклатуре врачебных должностей в учреждениях здравоохранения». URL: <https://base.garant.ru/4185773/> (дата обращения: 20.08.2025).
66. Приказ Минобрнауки России от 25.08.2014 № 1071 «Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования по специальности 31.08.29 Гематология (уровень подготовки кадров высшей квалификации)». URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_155394/ (дата обращения: 20.08.2025).
67. Приказ Минобрнауки России от 30.06.2021 № 560 (ред. от 19.07.2022) «Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования — подготовка кадров высшей квалификации по программам ординатуры по специальности 31.08.29 Гематология». URL: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202107280024> (дата обращения: 20.08.2025).
68. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 11.11.2019 № 68н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач-гематолог». URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201903110023> (дата обращения: 20.08.2025).
69. Приказ Минздрава России от 6.08.2020 № 810н «Об утверждении типовых отраслевых норм времени на выполнение работ, связанных с посещением одним пациентом врача-гематолога, врача-инфекциониста, врача-онколога, врача-пульмонолога, врача-фтизиатра, врача-хирурга». URL: <https://base.garant.ru/74835059/> (дата обращения: 20.08.2025).
70. Железнякова И.А., Ковалева Л.А., Хелисупали Т.А. и др. Методология оценки эффективности использования коечного фонда медицинских организаций. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2017;10(4):37–43. DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.4.037-043.
71. Постановление Правительства РФ от 7.12.2019 № 1610 (ред. от 5.06.2020) «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов». URL: <https://base.garant.ru/73187132/> (дата обращения: 20.08.2025).
72. Лазарева О.В., Малолеткина Е.С., Шухов О.А. Значение высокотехнологичных исследований в гематологии. Диагностика заболеваний системы крови. Практическое руководство. М.: Практика, 2024. С. 547–59.
73. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 № 804н (ред. от 24.09.2020, с изм. от 26.10.2022) «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг». URL: <https://base.garant.ru/71805302/> (дата обращения: 20.08.2025).
74. Приказ Минздрава России от 19.08.2021 № 866н (ред. от 21.05.2025) «Об утверждении классификатора работ (услуг), составляющих медицинскую деятельность». URL: <https://base.garant.ru/402680780/> (дата обращения: 20.08.2025).
62. Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries and Causes of Death (8th revision, 1965). Geneva: WHO, 1968. 653 p. (In Russian).
63. Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries and Causes of Death (9th revision, 1975). Geneva: WHO, 1980. 757 p. (In Russian).
64. Order No. 985 of the Federal State Statistics Service dated December 27, 2022, “On Approval of Forms of Federal Statistical Observations and Instructions for Their Completion for the Organization of Federal Statistical Observations in the Health Care Sector by the Ministry of Health of the Russian Federation”. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_436893/ (date of request: 20.08.2025). (In Russian).
65. Order No. 280 of the USSR Ministry of Health dated May 4, 1970, “On the Nomenclature of Medical Specialties and the Nomenclature of Medical Positions in Health Care Institutions”. URL: <https://base.garant.ru/4185773/> (date of request: 20.08.2025). (In Russian).
66. Order No. 1071 of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation dated August 25, 2014, “On Approval of the Federal State Educational Standard for Higher Education in the Field of Hematology (Higher Qualification Level)”. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_155394/ (date of request: 20.08.2025). (In Russian).
67. Order of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation No. 560 dated June 30, 2021 (as amended on July 19, 2022) “On Approval of the Federal State Educational Standard for Higher Education — Training of Highly Qualified Personnel in Residency Programs in the Specialty of 31.08.29 Hematology”. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202107280024> (date of request: 20.08.2025). (In Russian).
68. Order No. 68n of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation dated November 11, 2019, “On Approval of the Professional Standard for Hematologist”. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201903110023> (date of request: 20.08.2025). (In Russian).
69. Order No. 810n of the Ministry of Health of the Russian Federation dated August 6, 2020, “On Approval of Standard Sectoral Time Standards for Visits to a Hematologist, Infectious Disease Specialist, Oncologist, Pulmonologist, Tuberculosis Specialist, and Surgeon”. URL: <https://base.garant.ru/74835059/> (date of request: 20.08.2025). (In Russian).
70. Zheleznyakova I.A., Kovaleva L.A., Khelisupali T.A., et al. Methodology for assessing the efficiency of using the bed capacity of medical organizations. *Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoehipidemiologiya*. 2017;10(4):37–43 (In Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.4.037-043.
71. Decree of the Government of the Russian Federation No. 1610 dated December 7, 2019 (as amended on June 5, 2020) “On the Program of State Guarantees for Free Medical Care for Citizens for 2020 and the Planning Period of 2021 and 2022”. URL: <https://base.garant.ru/73187132/> (date of request: 20.08.2025). (In Russian).
72. Lazareva O.V., Maloletkina E.S., Shukhov O.V. The importance of high-tech research in hematology. *Diagnosis of blood system diseases. Practical guide*. Parovichnikova E.N. and Galtseva I.V., ed. Moscow: Praktika, 2024:547–59 (In Russian).
73. Order of the Russian Ministry of Health dated October 13, 2017 No. 804n (as amended on 24.09.2020, with changes dated 26.10.2022) “On Approval of the Nomenclature of Medical Services”. URL: <https://base.garant.ru/71805302/> (date of request: 20.08.2025). (In Russian).
74. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 866n dated August 19, 2021 (as amended on May 21, 2025) “On Approval of the Classification of Works (Services) Constituting Medical Activities”. URL: <https://base.garant.ru/402680780/> (date of request: 20.08.2025). (In Russian).

75. Приказ Минздрава России от 4.06.2020 № 548н «Об утверждении Порядка диспансерного наблюдения за взрослыми с онкологическими заболеваниями». URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202006300011> (дата обращения: 20.08.2025).

76. Приказ Минздрава России от 15.03.2022 № 168н «Об утверждении Порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми». URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202204210027> (дата обращения: 20.08.2025).

Информация об авторах

Малолеткина Елизавета Сергеевна*, начальник организационно-методического отдела по работе с субъектами Российской Федерации — методист ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: maloletkina.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7193-4503>

Лазарева Ольга Вениаминовна, кандидат медицинских наук, руководитель управления регионального и межведомственного сотрудничества по профилю «гематология» ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: lazareva.o@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0889-0445>

Троицкая Вера Витальевна, доктор медицинских наук, первый заместитель генерального директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры гематологии научно-образовательного Института непрерывного профессионального образования имени Н.Д. Ющука ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: troitskaya.v@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4827-8947>

Паровичникова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая кафедрой гематологии Научно-образовательного института непрерывного профессионального образования им. Н.Д. Ющука ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: parovichnikova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 05.11.2025

Принята к печати: 13.11.2025

75. Order No. 548n of the Russian Ministry of Health dated June 4, 2020, "On Approval of the Procedure for Dispensary Monitoring of Adults with Cancer". URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202006300011> (date of request: 20.08.2025). (In Russian).

76. Order No. 168n of the Russian Ministry of Health dated March 15, 2022, "On Approval of the Procedure for Dispensary Monitoring of Adults". URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202204210027> (date of request: 20.08.2025). (In Russian).

Information about the authors

Elizaveta S. Maloletkina*, Head of the organizational and methodological department for work with the constituent entities of the Russian Federation, methodologist, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: maloletkina.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7193-4503>

Olga V. Lazareva, Cand. Sci. (Med.), Head of the department of regional and interdepartmental cooperation in the field of «hematology» National Medical Research Center for Hematology, e-mail: lazareva.o@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0889-0445>

Vera V. Troitskaya, Dr. Sci. (Med.), Hematologist, First Deputy General Director of National Medical Research Center for Hematology, professor of the Department of Hematology at the Scientific and Educational Institute of Continuing Professional Education named after N.D. Yushchuk, Russian University of Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation e-mail: troitskaya.v@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4827-8947>

Elena N. Parovichnikova, Dr. Sci. (Medicine), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, CEO National Medical Research Center for Hematology; Head of the Department of Hematology at the N.D. Yushchuk Scientific and Educational Institute of Continuing Professional Education, Russian University of Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: parovichnikova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

* Corresponding author

Received 05 Nov 2025

Accepted 13 Nov 2025

МИНОРНЫЕ КЛОНЫ С ВНУТРЕННЕЙ ТАНДЕМНОЙ ДУПЛИКАЦИЕЙ ГЕНА *FLT3* ПРИ *NPM1*-ПОЗИТИВНОМ ОСТРОМ МИЕЛОИДНОМ ЛЕЙКОЗЕ

Сидорова Ю.В.^{1*}, Костромина М.А.², Северина Н.А.¹, Бидерман Б.В.¹, Чабаева Ю.А.¹, Куликов С.М.¹, Кашлакова А.И.¹, Дробинина А.П.¹, Лукьянова И.А.¹, Судариков А.Б.¹, Паровичникова Е.Н.¹

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

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Внутренние тандемные дупликации (internal tandem duplication, ITD) в гене FMS-подобной тирозинкиназы 3 (*FLT3*) — фактор неблагоприятного прогноза при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ). Своевременное обнаружение *FLT3*-ITD позволяет определить группу риска ОМЛ и назначить таргетные препараты.

Цель: оценить частоту выявления минорных клонов *FLT3*-ITD и их ассоциацию с прогнозом и динамикой минимальной остаточной болезни у больных с *NPM1*-позитивным ОМЛ.

Материалы и методы. В исследование включены 58 больных ОМЛ, относившихся к промежуточной или благоприятной группам риска, имевших мутацию гена *NPM1*. Больным проводили терапию по протоколу «ОМЛ-21». Молекулярно-генетическую диагностику мутаций *FLT3* проводили методами полимеразной цепной реакции (ПЦР) с фрагментным анализом (ПЦР-ФА), ПЦР-ФА с двойной меткой и методом ПЦР с тандемной дупликацией (ТД-ПЦР), мутаций *NPM1* — методами ПЦР-ФА (первичная диагностика), аллель-специфичной ПЦР (для оценки минимальной остаточной болезни (МОБ)).

Результаты. Применение ПЦР-ФА с двойной меткой и ТД-ПЦР позволило идентифицировать минорные клоны *FLT3*-ITD у 12 (36 %) из 33 больных, у которых данные клоны не были выявлены стандартным методом, а также выявить дополнительные мутации *FLT3*-ITD у 52 % (у 13 из 25) «*FLT3*-позитивных» больных. На исследованной когорте значимой ассоциации наличия минорных клонов *FLT3*-ITD с динамикой снижения МОБ, частотой достижения МОБ-негативного статуса, общей и безрецидивной выживаемости у больных с *NPM1*(+) ОМЛ не было обнаружено.

Заключение. Ассоциация минорных клонов *FLT3*-ITD с клиническими особенностями заболевания у больных ОМЛ и мутациями гена *NPM1* минимальна или отсутствует. У этих больных не требуется применение дополнительных более чувствительных методов выявления мутаций *FLT3*-ITD на первичном этапе диагностики и включение ингибиторов тирозинкиназ в программную терапию. Однако окончательные выводы можно будет сделать, если будет показано, что выявление в дебюте минорных клонов с мутацией *FLT3*-ITD не ассоциировано с возникновением рецидивов с учетом выполняемого протокола лечения.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, ПЦР, *FLT3*-ITD, минорные клоны, фрагментный анализ, капиллярный электрофорез, *NPM1*, МОБ

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Сидорова Ю.В., Костромина М.А., Северина Н.А., Бидерман Б.В., Чабаева Ю.А., Куликов С.М., Кашлакова А.И., Дробинина А.П., Лукьянова И.А., Судариков А.Б., Паровичникова Е.Н. Минорные клоны с внутренней тандемной дупликацией гена *FLT3* при *NPM1*-позитивном остром миелоидном лейкозе. Гематология и трансфузиология. 2026; 71(1):46–59. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-1-46-59>

MINOR CLONES WITH INTERNAL TANDEM DUPLICATION OF THE *FLT3* GENE IN *NPM1*-POSITIVE ACUTE MYELOID LEUKEMIA

Sidorova Yu.V.^{1*}, Kostromina M.A.², Severina N.A.¹, Biderman B.V.¹, Chabaeva Yu.A.¹, Kulikov S.M.¹, Kashlakova A.I.¹, Drobinina A.P.¹, Lukyanova I.A.¹, Sudarikov A.B.¹, Parovichnikova E.N.¹

¹ National Medical Research Center for Hematology; 125167, Moscow, Russian Federation

² Faculty of Fundamental Medicine MREI, M.V. Lomonosov Moscow State University; 119991, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Internal tandem duplication (ITD) in the FMS-like tyrosine kinase 3 (*FLT3*) gene is a poor prognostic factor in acute myeloid leukemia (AML). Identification of a group of such patients raises the question of prescribing targeted therapy to them.

Aim: to assess the significance of minor *FLT3*-ITD clones in AML with *NPM1* mutation.

Materials and methods. The study included 58 patients belonging to the intermediate or favorable risk group. Patients underwent therapy according to the AML-21 protocol. Molecular genetic diagnostics of *FLT3* mutations was performed by polymerase chain reaction (PCR) with fragment analysis (PCR-FA), PCR-FA with double label and tandem duplication PCR (TD-PCR), *NPM1* mutations — by PCR-FA (primary diagnostics) and allele-specific PCR to assess minimal residual disease (MRD).

Results. Using double-labeled PCR-FA and TD-PCR, allowed to identify minor *FLT3*-ITD clones in 12 (36 %) of 33 patients in whom these clones were not detected by the standard method. We also identified additional *FLT3*-ITD mutations in 13 (52 %) of 25 *FLT3*-positive patients. In the studied cohort no significant association of minor *FLT3*-ITD clones with the dynamics of MRD reduction, the percentage of patients achieving MRD-negative status, overall and relapse-free survival among patients with *NPM1*(+) AML was found.

Conclusion. The association of minor *FLT3*-ITD clones with clinical features of the disease in patients with AML and *NPM1* gene mutations is minimal or absent. It can be assumed that these patients do not require the use of additional more sensitive methods for detecting *FLT3*-ITD mutations at the primary stage of diagnosis and the inclusion of tyrosine kinase inhibitors in program therapy. However, final conclusions can be made if it is shown that the detection of minor clones with *FLT3*-ITD mutation at the onset is not associated with the occurrence of relapses, taking into account the treatment protocol.

Keywords: acute myeloid leukemia; PCR; *FLT3*-ITD; minor clones; fragment analysis; capillar electrophoresis; *NPM1*; MRD

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Sidorova Yu.V., Kostromina M.A., Severina N.A., Biderman B.V., Chabaeva Yu.A., Kulikov S.M., Kashlakova A.I., Drobinina A.P., Lukyanova I.A., Sudarikov A.B., Parovichnikova E.N. Minor clones with internal tandem duplication of the *FLT3* gene in *NPM1*-positive acute myeloid leukemia. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (*Gematologiya i transfuziologiya*). 2026; 71(1):46–59 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-1-46-59>

Введение

Внутренние тандемные дубликации (internal tandem duplication, ITD) в гене FMS-подобной тирозинкиназы 3 (*FLT3*) — фактор неблагоприятного прогноза при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ). FMS-подобная тирозинкиназа, трансмембранный рецептор семейства тирозинкиназ 3, играет ключевую роль в раннем развитии миелоидных и лимфоидных

предшественников в костном мозге [1–3]. Мутация *FLT3*-ITD, представляющая собой внутреннюю тандемную дубликацию в пределах 14–15 экзонов, встречается приблизительно у 25 % больных ОМЛ и ассоциирована с неблагоприятным прогнозом: высоким риском рецидива, худшими показателями общей выживаемости (ОВ) и безрецидивной выживаемости

(БРВ) [4–9]. Своевременное обнаружение *FLT3*-ITD позволяет определить группу риска ОМЛ и назначить таргетные препараты — ингибиторы тирозинкиназ (ИТК). Применение ИТК позволяет достичь лучших долгосрочных результатов ОВ и БРВ [10–14].

Мутации гена *FLT3* в ряде случаев носят характер поздних онкогенных событий и приводят к субклональной гетерогенности опухоли [15, 16]. Субклоны с мутациями *FLT3*-ITD могут составлять лишь незначительную часть основного опухолевого клона, зачастую в дебюте наблюдаются множественные мутации *FLT3*-ITD с различной аллельной нагрузкой, смена доминирующих клонов в процессе лечения или при рецидиве [17–20]. Все вышперечисленное, а также вариативный размер дупликаций от 3 до 300 нуклеотидов и различные локализации вставок затрудняют диагностику.

«Золотым стандартом» определения *FLT3*-ITD является метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим фрагментным анализом (ПЦР-ФА), который выполняют при помощи капиллярного электрофореза [21–23]. Нижний порог выявления клеток с *FLT3*-ITD мутацией при использовании этого метода не превышает 1% [24]. Разработаны более чувствительные методы детекции вставок *FLT3*: дельта ПЦР, ПЦР с тандемной дупликацией (ТД-ПЦР), пациент-специфичная ПЦР, высокопроизводительное секвенирование (ВПС) высокого разрешения [25–31]. Чувствительные методы позволяют выявить минорные клоны *FLT3*-ITD, т.е. клоны с аллельной нагрузкой менее 1%. Таким образом, закономерным следствием увеличения порога детекции становится увеличение числа больных с *FLT3*-ITD, у которых клоны с мутацией не были обнаружены стандартным методом.

Для исследования ассоциации наличия минорных клонов *FLT3*-ITD с прогнозом заболевания была выбрана хорошо охарактеризованная группа больных ОМЛ с мутацией в гене *NPM1* (нуклеофозмин 1). Нуклеофозмин — ядрышковый белок, который играет ключевую роль в биогенезе рибосом, дупликации centrosом, стабильности генома, клеточном цикле и апоптозе. Соматические мутации, вставки 4 нуклеотидов в экзоне 12 гена *NPM1* являются наиболее частой генетической аномалией при ОМЛ у взрослых, обнаруживаемой в 35% всех случаев и в 60% — у больных с нормальным кариотипом [4, 5, 32, 33]. Мутации гена *NPM1* при отсутствии неблагоприятных генетических аномалий считаются фактором благоприятного прогноза при ОМЛ [6, 34, 35]. В половине случаев мутации гена *NPM1* при ОМЛ сочетаются с *FLT3*-ITD, часто с мутациями в генах метилирования ДНК (*DNMT3A*, *TET2*, *IDH1/2*), но крайне редко сочетаются с другими неблагоприятными генетическими аномалиями [36–40]. ОМЛ с мутацией гена *NPM1* выделен в отдельную нозологическую форму в классификации ВОЗ [41].

Молекулярно-генетические методы позволяют отслеживать минимальную остаточную болезнь (МОБ) методом аллель-специфичной ПЦР по мутации гена *NPM1* с чувствительностью до 10^{-5} [42–45].

Цель настоящего исследования: оценить частоту выявления минорных клонов *FLT3*-ITD и их ассоциацию с прогнозом и динамикой МОБ у больных с *NPM1*-позитивным ОМЛ.

Материалы и методы

В исследование включены 58 больных ОМЛ, имевших мутацию гена *NPM1*, относившиеся к благоприятной или промежуточной группе риска по классификации ELN 2017 [46]. Клинико-лабораторную диагностику и мониторинг выполняли в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с января 2021 по апрель 2025 г. Больным проводили терапию в рамках пилотного многоцентрового исследования «ОМЛ-21» на базах центров-участников: ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ОКБ, г. Екатеринбург, ГБУЗ ЯО ОКБ, г. Ярославль, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой г. Санкт-Петербург, ГКБ № 31, г. Санкт-Петербург, Кировский НИИ ФМБА России, Клиника СамГМУ, Нижегородская ОКБ, БУ ХМАО-Югры Сургутская ОКБ, ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ [47]. Возраст больных на момент установки диагноза был от 19 до 59 лет, медиана — 45,5 года, соотношение «мужчины/женщины» — 22/36. Основные клинико-лабораторные данные больных приведены в таблице 1.

Группы риска больных по классификации «ELN 2017» [46]: благоприятная (*NPM1* (+) без *FLT3*-ITD или с низким аллельным отношением ($AO < 0,5$) *FLT3*-ITD_{low}) — 40 больных, промежуточная (*NPM1* (+) с высоким аллельным отношением ($AO \geq 0,5$) *FLT3*-ITD) — 18 больных. У всех больных отслеживали МОБ методом ПЦР, за исключением одной больной с нестандартной вставкой гена *NPM1*. При цитогенетическом исследовании выявлен нормальный кариотип у 47 больных, у 7 больных — отсутствие митозов, у 4 больных — цитогенетические аномалии, которые не относятся к прогностически благоприятным или неблагоприятным.

При отсутствии митозов больным выполняли флуоресцентную гибридизацию *in situ*, позволявшую исключить основные изменения, связанные с благоприятным или неблагоприятным риском: инверсии/транслокации с вовлечением локуса гена *EVI5q26*, моносомия 5, делеция 5q31, делеция 7q31, моносомия 7, транслокация t(8;21) и инверсия/транслокация с вовлечением локуса гена *CBFB/16q22*. Согласно протоколу «ОМЛ-21» [47] всем больным с мутацией *FLT3*-ITD, выявленной стандартным методом, к терапии добавляли мидостаурин. По протоколу «ОМЛ-21» [47] все больные при достижении после первого курса МОБ-негативного статуса по данным проточной цитофлуориметрии были

Таблица 1. Клинико-лабораторные данные больных по группам: «NPM1+FLT3+», «NPM1+FLT3-», «NPM1+FLT3minor+»
Table 1. Clinical and laboratory data of patients by groups: NPM1+FLT3+, NPM1+FLT3-, NPM1+FLT3minor+

Показатели Parameters	NPM1+FLT3+ (n = 25)	NPM1+FLT3- (n = 21)	NPM1+FLT3 minor+ (n = 12)	p
Возраст, годы, медиана (разброс) Age, years, median (range)	46,5 (27–59)	45,5 (19–58)	45,5 (25–59)	0,38
Мужчины / женщины Male / female	10/15	9/12	3/9	0,72
Лейкоциты, ×10⁹/л, медиана (разброс) WBC, ×10 ⁹ /L, median (range)	45 (1–187)	24,5 (1–108)	51 (2–254)	0,12
Доля больных с количеством лейкоцитов >100×10⁹/л Proportion of patients with WBC >100×10 ⁹ /L	6 (24 %)	1 (4,5 %)	3 (27 %)	0,132
ЛДГ, Ед/л, медиана (разброс) LDH, U/L, median (range)	556 (274–2352)	665 (198–1719)	484 (210–1421)	0,14
Тромбоцитопения <50×10⁹/л Thrombocytopenia <50×10 ⁹ /L	15 (60 %)	9 (40 %)	4 (36 %)	0,29
Нейролейкемия Neuroleukemia	3 (12 %)	4 (18 %)	4 (36 %)	0,23
Другие экстрамедуллярные поражения Other extramedullary lesions	0	2 (9 %)	1 (9 %)	0,3

рандомизированы для проведения либо поддерживающей химиотерапии, либо трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Всем больным, которые были МОБ-позитивными после 1-го курса по данным проточной цитофлуориметрии или достигли морфологической ремиссии только после 2-го курса, предполагалось выполнение алло-ТГСК.

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. На всех этапах молекулярно-генетической диагностики исследовали ДНК костного мозга. Тотальную ДНК из клеток костного мозга выделяли по методике, описанной ранее [48]. Концентрацию определяли при помощи флуориметра «Qubit» (Thermo Fisher Scientific, США).

Молекулярно-генетическая диагностика мутаций FLT3-ITD. Молекулярно-генетическую диагностику мутаций FLT3-ITD проводили методами ПЦР с фрагментным анализом (ПЦР-ФА), ПЦР-ФА с двойной меткой, ТД-ПЦР. Метод ПЦР-ФА — стандартный метод для диагностики FLT3-ITD, в котором один из праймеров мечен флуорофором [21, 22]. Полученный ПЦР продукт подвергается капиллярному электрофорезу и фрагментному анализу, при котором определяется «дикий» пик длиной 370 пар нуклеотидов (пн) и пик большей длины, соответствующий мутантному аллелю (рис. 1 А). Аналитическая чувствительность ПЦР-ФА составляет 1 %, т.е. данным методом выявляют вставки, если их аллельная нагрузка превышает 1 %. Метод ПЦР с двойной меткой представляет собой усовершенствованную версию стандартного ПЦР-ФА, позволя-

ющую повысить чувствительность и специфичность диагностики. В этом методе используются праймеры, которые амплифицируют более короткий фрагмент ДНК (164 п.н.). Также оба праймера, прямой и обратный, мечены разными флуорофорами FAM и R6G, что при визуализации дает два пика для одного амплификата, синий (FAM) и зеленый (R6G), с разницей электрофоретической подвижности, достигаемой за счет разных флуорофоров, соответствующей 4 пн. (рис. 1 Б). Чувствительность определения FLT3-ITD методом ПЦР-ФА с двойной меткой примерно в 10 раз превышает чувствительность стандартного метода, что позволяет обнаруживать мутации FLT3-ITD даже при аллельной нагрузке менее 1 %. Специфичность метода ПЦР-ФА с двойной меткой была протестирована на образцах ДНК периферической крови больных хроническим лимфолейкозом (n = 24) и здоровых доноров (n = 24) и составила 100 %.

Метод ПЦР с тандемной дубликацией (ТД-ПЦР) подразумевает использование системы из 8 пар праймеров, которые перекрывают возможную зону дубликации [26, 27]. В каждой паре прямой и обратный (меченый) праймер комплементарны друг другу, что приводит к тому, что ПЦР проходит только в случае, если у больного есть вставка FLT3-ITD (рис. 1 В). Метод ТД-ПЦР применим только для больных, у которых длина вставки превышает 50 пн. Это около половины всех больных с мутациями FLT3-ITD. При первичной диагностике ПЦР ставится в 8 пробирках отдельно с каждой парой праймеров. Визуализация пика происходит при помощи капиллярного электрофореза и фрагментного анализа, при этом ампликон равен сумме длин вставки и праймера. Чем длиннее вставка FLT3-ITD у больного, тем в большем количестве реакций выявляется ампликон искомой длины.

Поскольку при таком виде анализа в реакцию амплификации вступает только опухолевая ДНК, содержащая вставку ITD, достигается высокая аналитическая чувствительность метода, которая превышает чувствительность ПЦР-ФА в 100 раз и составляет 10^{-4} . Специфичность метода ТД-ПЦР достигает 100%, если в образце в нескольких реакциях выявляются ПЦР-продукты одинаковой длины. При этих условиях образец в настоящем исследовании считали положительным.

Для методов ПЦР-ФА, ПЦР-ФА с двойной меткой, ТД-ПЦР использовали праймеры, условия ПЦР и капиллярного электрофореза, описанные ранее [49]. ПЦР проводили на амплификаторе «Т100» (Bio-Rad Laboratories, США). Для капиллярного электрофореза и фрагментного анализа использовали автоматический анализатор нуклеиновых кислот «Нанофор-05» (Институт аналитического приборостроения РАН, Россия). Флуоресценцию, площадь пиков и распределение амплификатов по длине оценивали при помощи компьютерной программы «GeneMapper v. 4.0» (Applied Biosystems, США). Для количественной оценки FLT3-ITD при ПЦР-ФА определяли аллельное от-

ношение (АО) — отношение суммы площадей всех мутантных пиков к площади пика дикого аллеля и для каждого пика АН — отношение площади мутантного пика к сумме площадей «дикого» и мутантных пиков. Все больные с выявленными минорными клонами были протестированы дважды.

Молекулярно-генетическая диагностика мутаций гена NPM1. Диагностику мутаций гена *NPM1* в дебюте проводили методом ПЦР-ФА, описанным ранее [22]. Для определения МОБ использовали количественную аллель-специфичную ПЦР в реальном времени для мутаций гена *NPM1* (*NPM1* МОБ-ПЦР). Мутации *NPM1* определяли с праймерами для вставок А, В, D типов. Последовательности прямых праймеров (5'→3'):

NPM-W	TTCCAGGCTATTCAAGAT(C)T(C)T,
NPM-A	STATTCAAGATCTCT(G)TCT(G)GCA,
NPM-B	STATTCAAGATCTCTG(C)AT(G)GCA,
NPM-D	STATTCAAGATCTCTGCCT(G)GCA.

В скобках указаны LNA (locked nucleotide acid) модифицированные нуклеотиды. Последовательности пробы и обратного праймера (5'→3'):

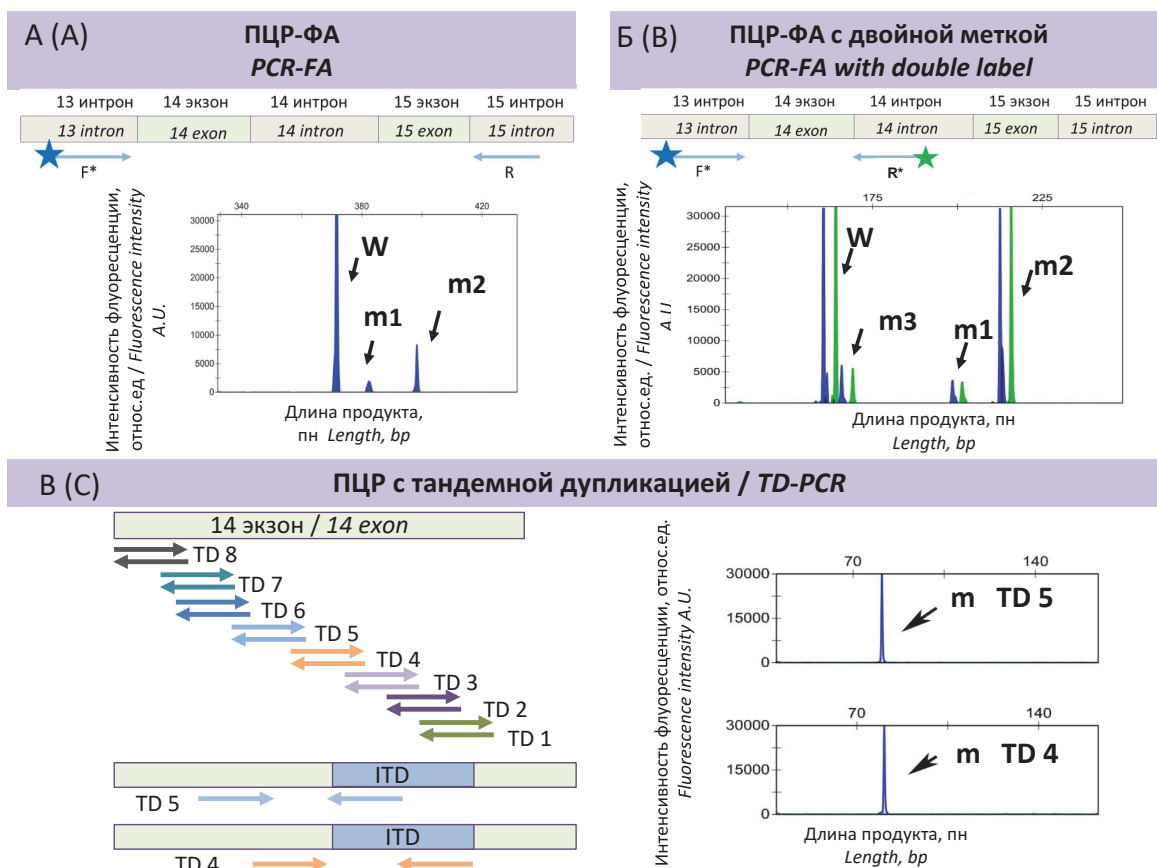


Рисунок 1. Схематичное представление методов ПЦР-ФА (А), ПЦР-ФА с двойной меткой (Б) и ТД-ПЦР (В). На рисунках А и В показано расположение прямых (F) и обратных (R) праймеров, приведены электрофореграммы с результатом исследования одного образца методами ПЦР-ФА и ПЦР-ФА с двойной меткой, сигнал «дикого» аллеля обозначен w, мутантного — m. На рисунке В показана схема картирования системой ТД-праймеров (ТД1-ТД8) и электрофореграмма образца, в котором определяется FLT3-ITD с праймерами ТД4 и ТД5

Figure 1. Schematic representation of the PCR-FA (A), PCR-FA with double label (B), and TD-PCR (C) methods. The figures A and B show the location of the forward (F) and reverse (R) primers, and electropherograms with the results of the study of one sample obtained using PCR-FA and PCR-FA with a double label; the signal of the wild allele is designated w, and the mutant allele — m. Figure B shows the mapping scheme of the TD primer system (TD1-TD8) and the electropherogram of a sample in which FLT3-ITD is determined with primers TD4 and TD5

NPM проба

FAM-TGCAGAGTGAGAACCTTCCCTACCGTGT-BHQ1,

NPM-R ACCATTTCCATGTCTGAGCAC.

Подробную информацию о методе см. патент RU 2830545 [50].

Для каждого больного определяли тип вставки *NPM1* и ее аллельную нагрузку в дебютном материале костного мозга. После 1, 2 курсов индукции ремиссии и перед поддерживающей терапией определяли МОБ, для этого выполняли ПЦР в 3 повторах с «диким» и в 3 повторах с мутантным праймером. Для определения МОБ минимальное количество ДНК в каждой реакции составляло 500 нг, что соответствует 100 000 геномов. Критериями положительного ответа были: наличие специфической амплификации с мутантными праймерами хотя бы в 2 из 3 повторов с началом подъема не позднее 39 цикла, с различиями в повторах менее 1,5 циклов, при этом в 3 контрольных реакциях с ДНК здорового донора (500 нг) амплификация отсутствовала или цикл амплификации отставал от амплификации больного более чем на 3 цикла. Подсчет МОБ осуществляли по разнице в циклах амплификации дикого и мутантного праймера (ΔCt) по формуле

$$\frac{100 \times AO}{1 + AO}$$

где *AO* — результат подсчета аллельного отношения. Расчет *AO* производили по формуле

$$\frac{5}{2^{\Delta Ct}}$$

Статистический анализ. При анализе динамики МОБ использовали методы линейного регрессионного анализа с учетом повторных наблюдений. ОВ оценивали по времени от даты начала терапии до даты смерти от любой причины или даты последнего контакта (цензурирование). БРВ оценивали по времени от даты установления ремиссии до даты первого неблагоприятного события (рецидива или смерти) или даты последнего контакта (цензурирование). Вероятность рецидива (ВР) оценивали по времени от даты установления ремиссии до даты рецидива, т.е. больные, умершие в полной ремиссии до развития рецидива, и больные, у которых за время наблюдения не было диагностировано развитие рецидива, были цензурированы на дату смерти или последнего контакта соответственно. При анализе ОВ, БР и ВР для оценки распределений использовали оценки Каплана — Мейера, для оценки статистической значимости различий в группах использовали лог-ранговый тест.

Результаты

В группе больных *NPM1* (+) без *FLT3-ITD* ($n = 33$) применение методов ПЦР-ФА с двойной меткой и ТД-ПЦР позволило выявить минорные клоны *FLT3-ITD* у 12 (36 %) из 33 больных. При этом у 2 больных минорные клоны были выявлены методом ПЦР-ФА с двойной меткой, у 6 — методом ТД-ПЦР, у 4 — обоими методами. Примеры выявления минорных вставок представлены на рисунке 2. Кроме того, у 13 (52 %) из 25 *FLT3*-положительных больных методом ПЦР-ФА с двойной меткой обнаружено большее число вставок.

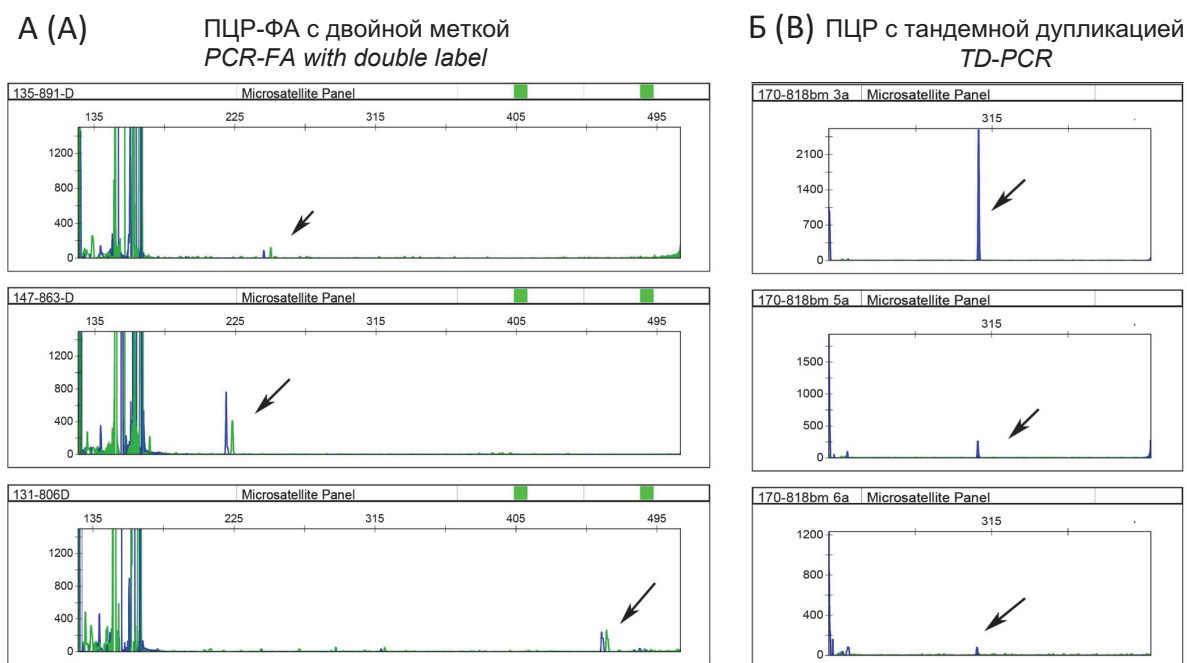


Рисунок 2. Примеры выявления минорных клонов *FLT3-ITD* в дебюте ОМЛ у 3 больных методом ПЦР-ФА с двойной меткой (А) и у 1 больного в 3 реакциях методом ТД-ПЦР (Б). Во всех случаях стандартный метод ПЦР-ФА не выявил мутацию *FLT3-ITD*

Figure 2. Examples of detection of minor *FLT3-ITD* clones at the onset of AML in three patients by the double-label PCR-FA method (A) and in one patient by the TD-PCR method in three reactions (B). In all cases, the standard PCR-FA method did not detect the *FLT3-ITD* mutation

Таким образом, были сформированы 3 группы больных: с выявленной стандартным методом мутацией *FLT3*-ITD («*NPM1(+)**FLT3(+)*»; $n = 25$), с минорными клонами *FLT3*-ITD («*NPM1(+)**FLT3minor*»; $n = 12$) и без выявленной мутации *FLT3*-ITD («*NPM1(+)**FLT3(-)*»; $n = 21$). Статистических различий между группами по полу, возрасту и основным клинико-лабораторным показателям (количество лейкоцитов, лейкоцитоз, активность лактатдегидрогеназы, тромбоцитопения, нейрорлейкемия и другие экстрамедуллярные поражения), которые могли обуславливать высокую летальность или недостаточно глубокий ответ на терапию, не установлено (табл. 1). В 3 группах больных: *NPM1(+)**FLT3(+)*, *NPM1(+)**FLT3minor* и *NPM1(+)**FLT3(-)* изучили динамику МОБ. Количественно МОБ оценивали методом ПЦР по аллельной нагрузке мутации гена *NPM1*. Установлено, что наихудшая динамика снижения МОБ наблюдалась в группе больных с мутацией гена *FLT3*, выявленной стандартным методом (рис. 3). Данная группа статистически значимо отличалась от остальных темпом снижения МОБ ($p = 0,04$). Существенных различий в темпе снижения МОБ между группами с минорными клонами *FLT3*-ITD и без них не обнаружено ($p = 0,92$).

Проанализирована ассоциация статуса *FLT3*-ITD со статусом МОБ-ПЦР в группах больных *NPM1(+)**FLT3(+)*, *NPM1(+)**FLT3minor* и *NPM1(+)**FLT3(-)* после окончания 1 и 2-го индукционного курсов. После 1 индукционного курса обследованы 47 больных: доля МОБ-положительных составила 81% (17 из 21) больных в группе *NPM1(+)**FLT3(+)*, 75% (9 из 12) в группе *NPM1(+)**FLT3minor* и 93% (13 из 14) в группе *NPM1(+)**FLT3(-)*. После второго индукционного курса обследованы 39 больных: оставались МОБ-ПЦР положительными 47% (7 из 15) в группе *NPM1(+)**FLT3(+)*, 14% (1 из 7) в группе *NPM1(+)**FLT3minor* и 47% (8 из 17) в группе *NPM1(+)**FLT3(-)*. Таким образом, не обнаружено статистически значимых различий в достижении МОБ негативного статуса между группами после первого ($p = 0,49$) и второго индукционного курсов ($p = 0,64$). Перед поддерживающей терапией 20 из 27 (74%) больных достигли МОБ-ПЦР негативного статуса. В группе *NPM1(+)**FLT3(+)* 8 из 13 (62%) больных, в группе *NPM1(+)**FLT3minor* 3 из 4 больных и в группе *NPM1(+)**FLT3(-)* 9 из 10 (90%) больных достигли МОБ-ПЦР негативного статуса.

При анализе ОВ не выявлено существенных различий между группами *NPM1(+)**FLT3(-)*, *NPM1(+)**FLT3minor* и *NPM1(+)**FLT3(+)* ($p = 0,3$). ОВ через 12 месяцев от начала лечения составила 64% в группе *NPM1(+)**FLT3(+)*, в группе *NPM1(+)**FLT3minor* — 83%, в группе *NPM1(+)**FLT3(-)* — 81% (рис. 4). Трое больных в группе *NPM1(+)**FLT3(+)* умерли в первые дни после установления диагноза; 2 больных, несмотря на МОБ-положительный статус после 1-го курса, установленный методом иммунофенотипирования, отказались от проведения алло-ТГСК, 1 больной умер от инфекционных осложнений; 3 летальных исхода возникли в связи с прогрессией острого лейкоза. Летальность в первые дни была обусловлена синдромом лизиса опухоли и зарегистрирована у больных с лейкоцитозом (лейкоциты составили $187 \times 10^9/\text{л}$, $100 \times 10^9/\text{л}$ и $42 \times 10^9/\text{л}$), которым проводили лечение в региональных центрах. Существенных различий БРВ в группах *NPM1(+)**FLT3(-)*, *NPM1(+)**FLT3minor*, *NPM1(+)**FLT3(+)* ($p = 0,76$) и ВР ($p = 0,75$) не обнаружено (рис. 5). Алло-ТГСК

Летальность в первые дни была обусловлена синдромом лизиса опухоли и зарегистрирована у больных с лейкоцитозом (лейкоциты составили $187 \times 10^9/\text{л}$, $100 \times 10^9/\text{л}$ и $42 \times 10^9/\text{л}$), которым проводили лечение в региональных центрах. Существенных различий БРВ в группах *NPM1(+)**FLT3(-)*, *NPM1(+)**FLT3minor*, *NPM1(+)**FLT3(+)* ($p = 0,76$) и ВР ($p = 0,75$) не обнаружено (рис. 5). Алло-ТГСК

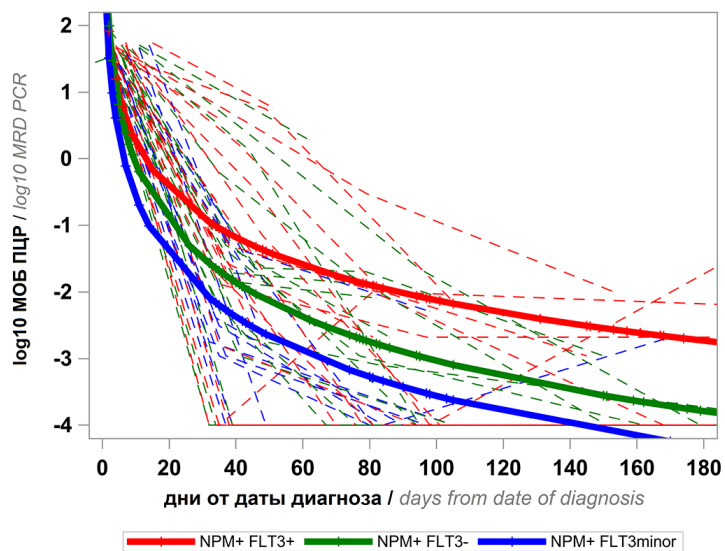


Рисунок 3. Индивидуальные временные графики и усредненные временные графики динамики МОБ в группах *NPM1(+)**FLT3(-)* (зеленая линия), *NPM1(+)**FLT3minor* (синяя линия), *NPM1(+)**FLT3(+)* (красная линия)

Figure 3. Individual time graphs and average time graphs of the dynamics of MRD in the groups *NPM1(+)**FLT3(-)* (green line), *NPM1(+)**FLT3minor* (blue line), *NPM1(+)**FLT3(+)* (red line)

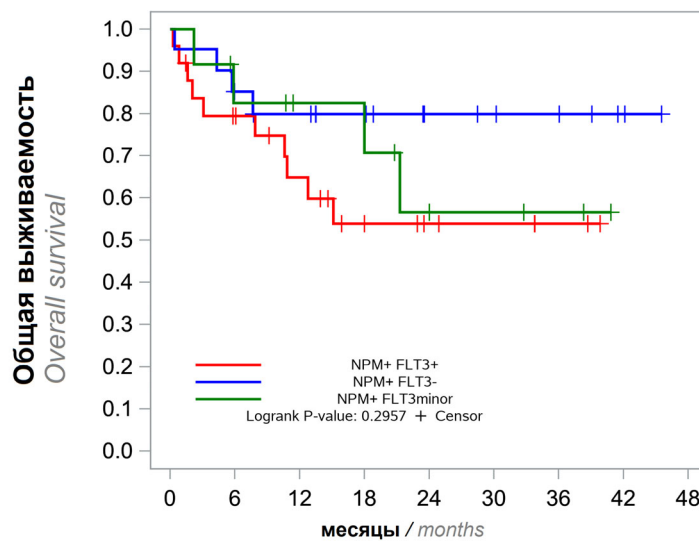


Рисунок 4. ОВ в группах *NPM1(+)**FLT3(-)* (зеленая линия), *NPM1(+)**FLT3minor* (синяя линия), *NPM1(+)**FLT3(+)* (красная линия)

Figure 4. Overall survival in the groups *NPM1(+)**FLT3(-)* (green line), *NPM1(+)**FLT3minor* (blue line), *NPM1(+)**FLT3(+)* (red line)

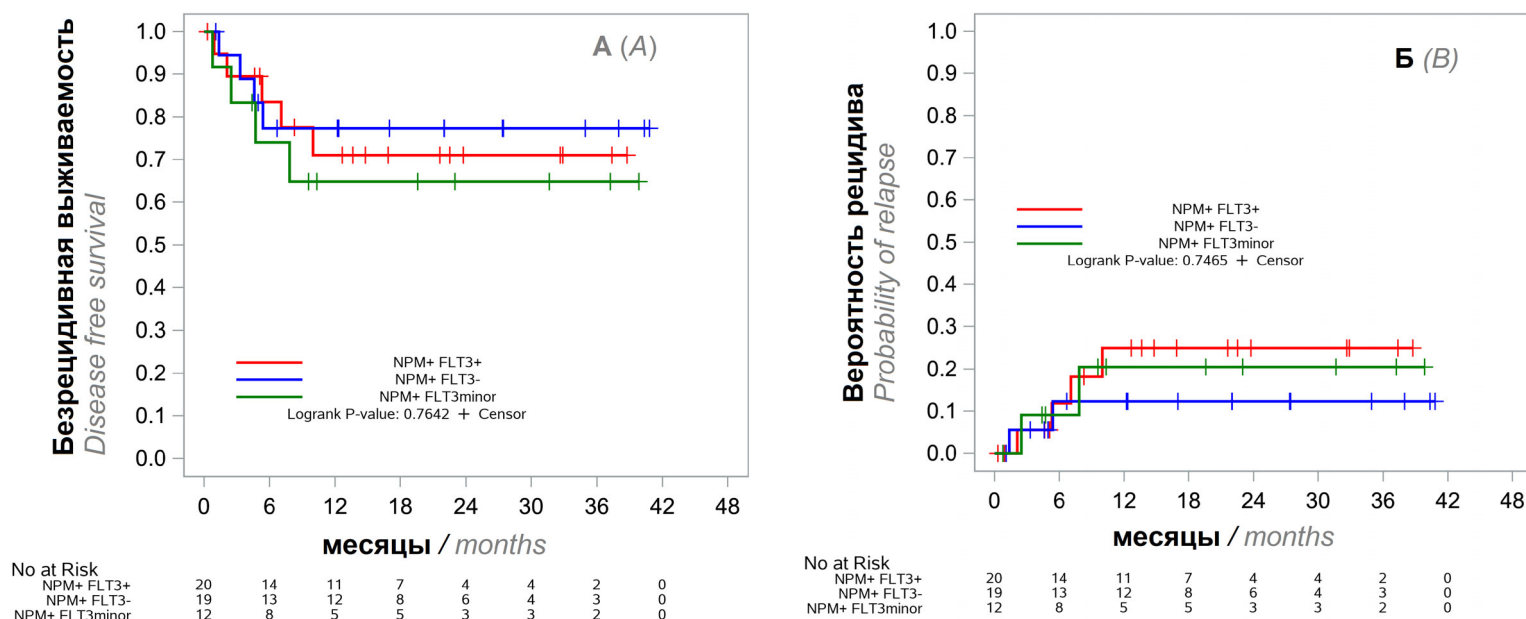


Рисунок 5. БРВ и вероятность рецидивов в группах *NPM1(+)/FLT3(-)* (зеленая линия), *NPM1(+)/FLT3minor* (синяя линия), *NPM1(+)/FLT3(+)* (красная линия). А — БРВ; Б — вероятность рецидивов

Figure 5. Relapse free survival and probability of relapse in the groups *NPM1(+)/FLT3(-)* (green line), *NPM1(+)/FLT3minor* (blue line), *NPM1(+)/FLT3(+)* (red line). А — relapse free survival; В — probability of relapse

была выполнена 5 больным из группы *NPM1(+)/FLT3(+)*, 3 больным из группы *NPM1(+)/FLT3minor* и 2 больным из группы *NPM1(+)/FLT3(-)*.

Обсуждение

В настоящей работе использование более чувствительных, чем ПЦР-ФА, методов (ПЦР-ФА с двойной меткой и ТД-ПЦР) позволило выявить минорные клоны *FLT3-ITD* у трети больных с мутацией гена *NPM1*, у которых стандартный метод определения *FLT3-ITD* не выявил наличие вставки, а также наличие дополнительных вставок у 52% *FLT3*-позитивных больных. Полученные данные сопоставимы с результатами других исследований, в которых были использованы методы, обладающие большей чувствительностью по сравнению со стандартным методом ПЦР-ФА [25–28, 50–53]. Авторы отмечают выявление большего количества вставок *FLT3-ITD* при использовании методов дельта-ПЦР или ТД-ПЦР [25–28]. К. Schranz и соавт. [51] установили большее количество выявляемых вставок *FLT3-ITD* методом ВПС по сравнению со стандартным ПЦР-ФА. Zuffa E.C и соавт. [52], используя метод ультраглубокого секвенирования (чувствительность определения 0,1%), выявили у 2 (10%) из 20 больных минорные вставки *FLT3-ITD*, не определявшиеся стандартными методами, и у 8 (36%) из 22 больных — дополнительные вставки. При этом авторы [52] показали, что рецидив за счет минорных клонов произошел у 4 из 5 исследуемых больных.

В другом исследовании Т. Ottone и соавт. [53] применили пациент-специфичную ПЦР в реальном времени для обнаружения *FLT3-ITD* у 6 больных ОМЛ, у которых во время рецидива была обнаружена мута-

ция *FLT3-ITD*, но она не была выявлена стандартным методом на первичном этапе. Метод позволил ретроспективно обнаружить *FLT3-ITD* в 4 образцах. У всех больных наблюдался ранний рецидив, хотя на первичном этапе все они были отнесены в благоприятную группу прогноза *NPM1(+)/FLT3-ITD(-)*. Авторы [53] подчеркнули необходимость выявления малых клонов с *FLT3-ITD* на первичном этапе.

В выборке больных в настоящем исследовании ассоциации минорных клонов *FLT3-ITD* с динамикой МОБ, частотой достижения МОБ-негативного статуса, ОВ и БРВ у больных с *NPM1(+)* ОМЛ не было обнаружено. Можно предполагать, что незначительные различия между исследуемыми группами больных могли быть связаны с высокой терапевтической эффективностью протокола «ОМЛ-21», а именно применением МОБ-ориентированного подхода к терапии, применением мидостаурина у всех *FLT3*-позитивных больных и высокой трансплантационной активностью в рамках протокола. Эти выводы являются предварительными, так как получены на небольшой выборке больных.

Настоящая работа подтверждает многочисленные выводы других исследователей [54–58], о том, что влияние *FLT3-ITD* с низким АО на прогноз ОМЛ минимально, и, наоборот, чем выше АО *FLT3-ITD*, тем хуже ОВ и БРВ у больных ОМЛ. В рекомендациях ELN 2017 г. [46] важная роль отведена оценке АО *FLT3-ITD* при определении прогноза и группы риска. При отсутствии неблагоприятных цитогенетических аномалий и выявлении мутации гена *NPM1* при АО менее 0,5 (*FLT3-ITD*^{low}) прогноз определяли как благоприятный, при АО более 0,5 (*FLT3-ITD*^{high}) — как промежуточный [46].

В соответствии с классификацией ELN 2022 г. [59] все больные с *FLT3*-ITD, независимо от АО, с отсутствием других неблагоприятных генетических аномалий попадают в группу промежуточного риска. В качестве причин такого изменения указаны: 1) методологические проблемы измерения АО *FLT3*-ITD и невозможность его точного измерения методами ВПС, которые широко внедряются в диагностическую практику; 2) возрастающая роль оценки МОБ как независимого прогностического предиктора при принятии клинических решений; 3) улучшение прогноза при применении терапевтических схем на основе мидостаурина при лечении больных с *FLT3*-ITD без мутации гена *NPM1* [59].

В отечественных и зарубежных клинических рекомендациях есть указание на добавление к программе лечения, начиная с индукции, *FLT3*-ингибиторов всем больным ОМЛ с мутациями гена *FLT3* [59–63]. Таким образом, современные рекомендации по диагностике и лечению ОМЛ не учитывают при стратификации на группы риска и при назначении ИТК ни размер выявляемого клона *FLT3*-ITD, ни метод, который используется для первичной диагностики мутаций.

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. 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.
5. 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.
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. 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.
8. Fröhling S., Schlenk R.F., Breitruck 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.
9. 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.
10. 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.

Все это ставит ряд вопросов: 1) целесообразно ли назначение ИТК больным с минорными клонами *FLT3*-ITD, 2) следует ли ограничивать чувствительность методов для первичной диагностики *FLT3*-ITD, 3) в какую прогностическую группу должны стратифицироваться больные с минорными клонами *FLT3*-ITD.

С учетом полученных данных о том, что ассоциация минорных клонов *FLT3*-ITD с клиническими особенностями заболевания у больных ОМЛ и мутациями гена *NPM1* минимальна или отсутствует, можно предполагать, что у таких больных на первичном этапе диагностики нет необходимости применения дополнительных более чувствительных методов выявления мутаций *FLT3*-ITD и включение в программную терапию ИТК не требуется. Однако окончательные выводы можно будет сделать, если будет показано, что минорные клоны *FLT3*-ITD, выявленные в дебюте, не обуславливают возникновение рецидивов. Таким образом, обнаружение минорных клонов *FLT3*-ITD более чувствительными методами у значительного числа больных — крайне важный аспект, который нуждается в дальнейшем изучении.

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. 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.
5. 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.
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. 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.
8. Fröhling S., Schlenk R.F., Breitruck 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.
9. 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.
10. 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.

11. 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.
12. 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.
13. 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(1):69. DOI: 10.1038/s41408-023-00839-1.
14. 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.
15. Shouval R., Shlush L.I., Yehudai-Resheff S., et al. Single cell analysis exposes intratumor heterogeneity and suggests that FLT3-ITD is a late event in leukemogenesis. *Exp Hematol.* 2014;42(6):457–63. DOI: 10.1016/j.exphem.2014.01.010.
16. Onecha E., Rapado I., Luz Morales M., et al. Monitoring of clonal evolution of acute myeloid leukemia identifies the leukemia subtype, clinical outcome and potential new drug targets for post-remission strategies or relapse. *Haematologica.* 2021;106(9):2325–33. DOI: 10.3324/haematol.2020.254623.
17. 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
18. Tiesmeier J., Müller-Tidow C., Westermann A., et al. Evolution of FLT3-ITD and D835 activating point mutations in relapsing acute myeloid leukemia and response to salvage therapy. *Leuk Res.* 2004 Oct;28(10):1069–74. DOI: 10.1016/j.leukres.2004.02.009.
19. 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(7):1217–20. DOI: 10.1038/sj.leu.2404246.
20. Kottaridis P.D., Gale R.E., Langabeer S.E., et al. Studies of FLT3 mutations in paired presentation and relapse samples from patients with acute myeloid leukemia: implications for the role of FLT3 mutations in leukemogenesis, minimal residual disease detection, and possible therapy with FLT3 inhibitors. *Blood.* 2002;100(7):2393–8. DOI: 10.1182/blood-2002-02-0420.
21. 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.
22. Диагностика заболеваний системы крови. Практическое руководство. Под ред. Е.Н. Паровичниковой, И.В. Гальцевой. М.: Практика; 2024. 560 с.
23. Кашлакова А.И., Паровичникова Е.Н., Бидерман Б.В. и др. Определение молекулярно-генетического профиля у взрослых больных острыми миелоидными лейкозами методом секвенирования нового поколения. *Гематология и трансфузиология.* 2020;65(4):444–59. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-4-444-459.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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(1):69. DOI: 10.1038/s41408-023-00839-1.
14. 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.
15. Shouval R., Shlush L.I., Yehudai-Resheff S., et al. Single cell analysis exposes intratumor heterogeneity and suggests that FLT3-ITD is a late event in leukemogenesis. *Exp Hematol.* 2014;42(6):457–63. DOI: 10.1016/j.exphem.2014.01.010.
16. Onecha E., Rapado I., Luz Morales M., et al. Monitoring of clonal evolution of acute myeloid leukemia identifies the leukemia subtype, clinical outcome and potential new drug targets for post-remission strategies or relapse. *Haematologica.* 2021;106(9):2325–33. DOI: 10.3324/haematol.2020.254623.
17. 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
18. Tiesmeier J., Müller-Tidow C., Westermann A., et al. Evolution of FLT3-ITD and D835 activating point mutations in relapsing acute myeloid leukemia and response to salvage therapy. *Leuk Res.* 2004 Oct;28(10):1069–74. DOI: 10.1016/j.leukres.2004.02.009.
19. 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(7):1217–20. DOI: 10.1038/sj.leu.2404246.
20. Kottaridis P.D., Gale R.E., Langabeer S.E., et al. Studies of FLT3 mutations in paired presentation and relapse samples from patients with acute myeloid leukemia: implications for the role of FLT3 mutations in leukemogenesis, minimal residual disease detection, and possible therapy with FLT3 inhibitors. *Blood.* 2002;100(7):2393–8. DOI: 10.1182/blood-2002-02-0420.
21. 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.
22. Diagnostics of blood system diseases. Practical guide. Edited by. Parovichnikova E.N., Galtseva I.V. ed. Moscow: Praktika, 2024:560 (In Russian).
23. Kashlakova A.I., Parovichnikova E.N., Biderman B.V., et al. Next-generation sequencing-based molecular genetic profiling in adults with acute myeloid leukaemia. *Gematologiya i transfuziologiya* 2020;65(4):444–59 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-4-444-459.
24. 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.
25. 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.
26. 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.

27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Falini B., Nicoletti I., Martelli M.F., Mecucci C. Acute myeloid leukemia carrying cytoplasmic/mutated nucleophosmin (NPMc+ AML): Biologic and clinical features. *Blood*. 2007;109:874–85. DOI: 10.1182/blood-2006-07-012252.
33. Heath E.M., Chan S.M., Minden M.D., et al. Biological and clinical consequences of NPM1 mutations in AML. *Leukemia*. 2017;31:798–807. DOI: 10.1038/leu.2017.30.
34. Kihara R, Nagata Y, Kiyoi H., et al. Comprehensive analysis of genetic alterations and their prognostic impacts in adult acute myeloid leukemia patients. *Leukemia*. 2014;28(8):1586–95. DOI: 10.1038/leu.2014.55.
35. Döhner K., Schlenk R.F., Habdank M., et al. Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: Interaction with other gene mutations. *Blood*. 2005;106:3740–6. DOI: 10.1182/blood-2005-05-2164.
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. Severens J.F., Karakaslar E.O., van der Reijden, B.A., et al. Mapping AML heterogeneity — multi-cohort transcriptomic analysis identifies novel clusters and divergent ex-vivo drug responses. *Leukemia*. 2024;38:751–61. DOI: 10.1038/s41375-024-02137-6.
38. Tyner J.W., Tognon C.E., Bottomly D., et al. Functional genomic landscape of acute myeloid leukaemia. *Nature*. 2018;562:526–53. DOI: 10.1038/s41586-018-0623-z.
39. Yu J., Sun J., Du Y., Chang C. Genomic Landscape of Acute Myeloid Leukemia (AML) on the Basis of 2017 ELN Classification and Other Mutations in Adult AML — Single Healthcare System Data. *Blood*. 2020;136(Suppl. 1):3–4. DOI: 10.1182/blood-2020-139976.
40. Пехова К.А., Сидорова Ю.В., Северина Н.А. и др. Генетический ландшафт острых миелоидных лейкозов, протекающих с лейкоцитозом. *Онкогематология*. 2023;18(3):102–14. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-102-114.
41. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., et al. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC, 2017:130–55.
42. Krönke J., Schlenk R.F., Jensen K-O., et al. Monitoring of minimal residual disease in NPM1-mutated acute myeloid leukemia: a study from the German-Austrian acute myeloid leukemia study group. *J Clin Oncol*. 2011;29:2709–16. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.0371.
43. Ivey A., Hills R.K., Simpson M.A., et al. Assessment of minimal residual disease in standard-risk AML. *N. Engl. J. Med.* 2016;374:422–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1507471.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Falini B., Nicoletti I., Martelli M.F., Mecucci C. Acute myeloid leukemia carrying cytoplasmic/mutated nucleophosmin (NPMc+ AML): Biologic and clinical features. *Blood*. 2007;109:874–85. DOI: 10.1182/blood-2006-07-012252.
33. Heath E.M., Chan S.M., Minden M.D., Murphy T., Shlush L.I., Schimmer A.D. Biological and clinical consequences of NPM1 mutations in AML. *Leukemia*. 2017;31:798–807. DOI: 10.1038/leu.2017.30.
34. Kihara R, Nagata Y, Kiyoi H., et al. Comprehensive analysis of genetic alterations and their prognostic impacts in adult acute myeloid leukemia patients. *Leukemia*. 2014;28(8):1586–95. DOI: 10.1038/leu.2014.55.
35. Döhner K., Schlenk R.F., Habdank M., et al. Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: Interaction with other gene mutations. *Blood*. 2005;106:3740–6. DOI: 10.1182/blood-2005-05-2164.
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. Severens J.F., Karakaslar E.O., van der Reijden, B.A. et al. Mapping AML heterogeneity — multi-cohort transcriptomic analysis identifies novel clusters and divergent ex-vivo drug responses. *Leukemia*. 2024;38:751–61. DOI: 10.1038/s41375-024-02137-6.
38. Tyner J.W., Tognon C.E., Bottomly D. et al. Functional genomic landscape of acute myeloid leukaemia. *Nature*. 2018;562:526–53. DOI: 10.1038/s41586-018-0623-z.
39. Yu J., Sun J., Du Y., Chang C. Genomic Landscape of Acute Myeloid Leukemia (AML) on the Basis of 2017 ELN Classification and Other Mutations in Adult AML — Single Healthcare System Data. *Blood*. 2020;136(Suppl. 1):3–4. DOI: 10.1182/blood-2020-139976.
40. Pekhova K.A., Sidorova Yu.V., Severina N.A., et al. Genetic landscape of acute myeloid leukemias with leukocytosis. *Oncohematologiya*. 2023;18(3):102–14 (In Russian). DOI 10.17650/1818-8346-2023-18-3-102-114.
41. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., et al. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC, 2017:130–55.
42. Krönke J., Schlenk R.F., Jensen K-O., et al. Monitoring of minimal residual disease in NPM1-mutated acute myeloid leukemia: a study from the German-Austrian acute myeloid leukemia study group. *J Clin Oncol*. 2011;29:2709–16. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.0371.
43. Ivey A., Hills R.K., Simpson M.A., et al. Assessment of minimal residual disease in standard-risk AML. *N. Engl. J. Med.* 2016;374:422–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1507471.

44. Schuurhuis G.J., Heuser M., Freeman S., et al. Minimal/measurable residual disease in AML: A consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood*. 2018;131:1275–91. DOI: 10.1182/blood-2017-09-801498.
45. 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(26):2753–67. DOI: 10.1182/blood.2021013626.
46. Dohner 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.
47. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. Паровичниковой Е.Н. М.: Практика; 2024:621–81.
48. 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.
49. Сидорова Ю.В., Северина Н.А., Бидерман Б.В. и др. Определение мутаций FLT3 и мониторинг МОБ минимальной остаточной болезни при FLT3-позитивном остром миелоидном лейкозе. *Гематология и трансфузиология*. 2025;70(1):8–26. DOI: 10.35754/0234-5730-2025-70-1-8-26.
50. Сидорова Ю.В., Северина Н.А., Судариков А.Б. Тест-система и способ выявления А, В, D мутаций гена NPM1 для количественного определения минимальной остаточной болезни. Изобретения и полезные модели. 2024. Бюл. 33. Патент № 2830545.
51. Schranz K., Hubmann M., Harin E., et al. Clonal heterogeneity of FLT3-ITD detected by high-throughput amplicon sequencing correlates with adverse prognosis in acute myeloid leukemia. *Oncotarget*. 2018;9(53):30128–45. DOI: 10.18632/oncotarget.25729.
52. Zuffa E., Franchini E., Papayannidis C., et al. Revealing very small FLT3 ITD mutated clones by ultra-deep sequencing analysis has important clinical implications in AML patients. *Oncotarget*. 2015;6(31):31284–94. DOI: 10.18632/oncotarget.5161.
53. Ottone T., Zaza S., Divona M., et al. Identification of emerging FLT3 ITD-positive clones during clinical remission and kinetics of disease relapse in acute myeloid leukaemia with mutated nucleophosmin. *Br J Haematol*. 2013;161(4):533–40. DOI: 10.1111/bjh.12288.
54. 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.
55. Thiede C., Steudel C., Mohr B., et al. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood*. 2002;99(12):4326–35. DOI: 10.1182/blood.v99.12.4326.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
44. Schuurhuis G.J., Heuser M., Freeman S., et al. Minimal/measurable residual disease in AML: A consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood*. 2018;131:1275–91. DOI: 10.1182/blood-2017-09-801498.
45. Heuser M., Freeman SD, Ossenkoppele GJ, et al. 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood*. 2021;138(26):2753–67. DOI: 10.1182/blood.2021013626.
46. Dohner 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.
47. Diagnostic algorithms and protocols for the treatment of diseases of the blood system. Ed. Parovichnikova E.N. Moscow: Praktika; 2024:621–81 (In Russian).
48. 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 Diagnostika*. 2011;12:22–35 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2025-70-1-8-26.
49. Sidorova Yu.V. 1, Severina N.A. 1, Biderman B.V., et al. Determination of FLT3 mutations and MRD minimal residual disease monitoring in FLT3-positive acute myeloid leukemia/AML. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2025;70(1):8–26 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2025-70-1-8-26.
50. Sidorova Yu.V., Severina N.A., Sudarikov A.B. Test system and method for detecting A, B, D mutations of NPM1 gene for quantitative determination of minimal residual disease. *Izobreteniya i poleznye modeli*. Bull. 33. Patent № 2830545 (In Russian).
51. Schranz K., Hubmann M., Harin E., et al. Clonal heterogeneity of FLT3-ITD detected by high-throughput amplicon sequencing correlates with adverse prognosis in acute myeloid leukemia. *Oncotarget*. 2018;9(53):30128–45. DOI: 10.18632/oncotarget.25729.
52. Zuffa E., Franchini E., Papayannidis C., et al. Revealing very small FLT3 ITD mutated clones by ultra-deep sequencing analysis has important clinical implications in AML patients. *Oncotarget*. 2015;6(31):31284–94. DOI: 10.18632/oncotarget.5161.
53. Ottone T., Zaza S., Divona M., et al. Identification of emerging FLT3 ITD-positive clones during clinical remission and kinetics of disease relapse in acute myeloid leukaemia with mutated nucleophosmin. *Br J Haematol*. 2013;161(4):533–40. DOI: 10.1111/bjh.12288.
54. 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.
55. Thiede C, Steudel C, Mohr B, et al. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood* 2002;99(12):4326–35. DOI: 10.1182/blood.v99.12.4326.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.

60. 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.

61. 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.

62. Клинические рекомендации № 131 «Острые миелоидные лейкозы. Взрослые». 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/131_2

63. 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.

Информация об авторах

Сидорова Юлия Владимировна*, кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики 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>

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

Северина Наталия Александровна, кандидат биологических наук, врач клинической лабораторной диагностики 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>

Чабаяева Юлия Александровна, кандидат технических наук, заместитель начальника информационно-аналитического отдела ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: chabaeva.y@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8044-598X>

Куликов Сергей Михайлович, кандидат технических наук, начальник информационно-аналитического отдела ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: kulikov.s@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6288-7570>

60. 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.

61. 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.

62. Clinical recommendations No. 131. "Acute myeloid leukemia. Adult" (In Russian). 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/131_2

63. 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.

Information about the authors

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

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

Nataliya A. Severina, Cand. Sci. (Biol.), Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, 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>

Yulia A. Chabaeva, Cand. Sci. (Tech.), Deputy Head of the Informational Analytical Department, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: chabaeva.y@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8044-598X>

Sergey M. Kulikov, Cand. Sci. (Tech.), Head of the Informational Analytical Department, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: kulikov.s@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6288-7570>

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>

Дробинина Анна Павловна, гематолог дневного стационара онкологии и химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: drobinina.a@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7001-0493>

Лукьянова Ирина Анатольевна, кандидат медицинских наук, заведующая дневным стационаром 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>

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>

Паровичникова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, 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: 10.04.2025

Принята к печати: 13.11.2025

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>

Anna P. Drobinina, Hematologist of the Department of Chemotherapy of Hemoblastosis and Hematopoietic Depressions, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: drobinina.a@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7001-0493>

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

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

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

* **Corresponding author**

Received 10 Apr 2025

Accepted 13 Nov 2025

ХРОНИЧЕСКИЙ КОЖНЫЙ ЗУД КАК ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЙ ФЕНОМЕН ПРИ ПЕРВИЧНЫХ КОЖНЫХ Т-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМАХ

Выборных Д.Э.¹, Горенкова Л.Г.¹, Романов Д.В.^{2,3}, Есина Л.В.^{1,3}, Миченко А.В.^{4,5,6,7}, Чабаева Ю.А.¹, Куликов С.М.¹

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

² ФГБУ «Научный центр психического здоровья» (ФГБНУ «НЦПЗ»), 115522, г. Москва, Российская Федерация

³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, 121359, г. Москва, Российская Федерация

⁵ Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», 119192, г. Москва, Российская Федерация

⁶ Международный институт психосоматического здоровья, 107031, г. Москва, Российская Федерация

⁷ Институт пластической хирургии и косметологии, 105066, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Хронический кожный зуд (ХКЗ) является одним из симптомов кожных Т-клеточных лимфом (КТКЛ), который существенно снижает качество жизни больных.

Цель: определить факторы, ассоциированные с ХКЗ, и описать фенотипы ХКЗ у больных КТКЛ.

Методы. Обследованы 58 больных КТКЛ. Применяли психиатрическое интервью по МКБ-10 и психометрические шкалы: эппендорфский опросник зуда, шкалу тревоги и депрессии Бека, торонтскую шкалу алекситимии, симптоматический опросник «SCL-90-R».

Результаты. ХКЗ отмечен у 84,5 % больных, его выраженность коррелировала со стадией лимфомы и депрессивной симптоматикой ($p < 0,05$). У 39,7 % больных диагностировали аффективные и когнитивные психические расстройства. Пол, возраст и образование не влияли на наличие ХКЗ. Длительность КТКЛ была больше у больных без ХКЗ. У 58,8 % больных ХКЗ сопровождался чувством удовольствия при расчесах, у трети отмечалась формикация у и половины — социофобия, связанная с чувством стыда и самостигматизацией.

Заключение. ХКЗ при КТКЛ представляет собой дерматологический и психонейроиммунный феномен. Лечение должно включать психиатрическую оценку, коррекцию депрессии и тревоги и психотерапевтическую поддержку.

Ключевые слова: кожные Т-клеточные лимфомы, хронический кожный зуд, аддиктивное развитие, психические расстройства

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования: работа не имела финансовой поддержки.

Для цитирования: Выборных Д.Э., Горенкова Л.Г., Романов Д.В., Есина Л.В., Миченко А.В., Чабаева Ю.А., Куликов С.М. Хронический кожный зуд как психосоматический феномен при первичных кожных Т-клеточных лимфомах. Гематология и трансфузиология. 2026; 71(1):60–74. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-1-60-74>

CHRONIC PRURITUS AS A PSYCHOSOMATIC PHENOMENON IN PRIMARY CUTANEOUS T-CELL LYMPHOMAS

Vybornykh D.E.¹, Gorenkova L.G.¹, Romanov D.V.^{2,3}, Esina L.V.^{1,3}, Michenko A.V.^{4,5,6,7}, Chabaeva Y.A.¹, Kulikov S.M.¹

¹ National Medical Research Center of Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

² Scientific Center for Mental Health (NCMH), 115522, Moscow, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

⁴ Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, 121359, Moscow, Russian Federation

⁵ Medical Scientific and Educational Center of Moscow State University named after M.V. Lomonosov, 119192, Moscow, Russian Federation

⁶ International Institute of Psychosomatic Health, 107031, Moscow, Russian Federation

⁷ Institute of Plastic Surgery and Cosmetology, 105066, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Chronic pruritus (CP) is one of the symptoms of cutaneous T-cell lymphomas (CTCL), which significantly reduces the quality of life of patients.

Aim: to identify the factors associated with CP and describe the phenotypes of CP in patients with CTCL to determine the factors associated with CP and describe the phenotypes of CP in patients with CTCL.

Material and Methods. A total of 58 CTCL patients were examined. The assessment included psychiatric evaluation according to ICD-10 and psychometric instruments: the Eppendorf Itch Questionnaire, Beck Anxiety and Depression Inventories, Toronto Alexithymia Scale (TAS-26), and Symptom Checklist-90-R (SCL-90-R).

Results. CP was found in 84.5 % of patients. CP severity correlated with lymphoma stage and depressive symptoms ($p < 0.05$). Psychiatric disorders were diagnosed in 39.7 %, mainly affective and cognitive. Gender, age, and education had no effect on itch occurrence, whereas longer disease duration was observed in patients without CP. In 58.8 % of cases, CP was accompanied by pleasure during scratching, indicating ambivalent affective regulation. One-third of patients exhibited formication phenomena, and almost half showed social phobia associated with shame and self-stigmatization due to visible skin lesions.

Conclusion. CP in CTCL patients is a dermatological and psychoneuroimmune phenomenon. Treatment should include psychiatric evaluation, correction of depression and anxiety, and psychotherapeutic support.

Keywords: cutaneous T-cell lymphomas, chronic pruritus, addictive development, mental disorders

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Vybornykh D.E., Gorenkova L.G., Romanov D.V., Esina L.V., Michenko A.V., Chabaeva Y.A., Kulikov S.M. Chronic pruritus as a psychosomatic phenomenon in primary cutaneous T-cell Lymphomas. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2026; 71(1):60–74 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-1-60-74>

Введение

Кожный зуд — неприятное ощущение, сопровождающееся потребностью почесать или растереть кожу. Хронический кожный зуд (ХКЗ), длящийся более 6 недель, является одним из наиболее тягостных симптомов при первичных кожных Т-клеточных лимфомах (КТКЛ), особенно при эритродермических формах — при поздних стадиях грибовидного микоза (ГМ) и синдрома Сезари (СС). Персистирующий тяжелый

рефрактерный зуд снижает качество жизни (КЖ), усиливает утомляемость и ухудшает сон, а частота его коррелирует со стадией заболевания. При КТКЛ зуд встречается у 66 % больных, и его интенсивность возрастает от ранних стадий к поздним [1].

Согласно нейрофизиологическим исследованиям [2–4] зуд — мультифакторный феномен, в возникновении и поддержании/редукции которого играет

роль пруритогенная и антипруритогенная (противозудная) системы, находящиеся в состоянии динамического равновесия и состоящие из периферических и центральных звеньев. Патофизиология ХКЗ связана с взаимодействием между кератиноцитами кожи, клетками иммунной системы и сенсорными нейронами. При ХКЗ периферическое воспаление и активация нейроиммунной системы приводят к выработке цитокинов, хемокинов и факторов роста [5]. При этом активация сенсорных нервных волокон пруритогенными цитокинами и медиаторами способствует нейрогенному воспалению и центральной сенситизации. Сенситизация нейронов ЦНС проявляется аллокезом (возникновением зуда из-за слабых стимулов, которые обычно не вызывают такого ощущения) и гиперкнезом (сверхчувствительностью участка кожи к зуду). Это в свою очередь приводит к аномальному усилению восприятия ощущения и нарушению регуляции проведения сигналов зуда в ЦНС [3, 4]. Повышенная чувствительность к зуду возникает в спинном мозге из-за усиления возбуждающих восходящих пруритогенных сигналов и/или уменьшения тормозящих зуд нисходящих сигналов [6, 7].

Классификации зуда основаны на различных критериях и подходах. В зависимости от ведущего механизма зуд дифференцируют на 1) пруритоцептивный при кожных заболеваниях; 2) нейропатический при соматической патологии, например при холестазах; 3) нейрогенный при повреждении структур нервной системы; 4) психогенный при психической патологии, например соматоформных расстройствах; 5) смешанный при сочетании нескольких из перечисленных механизмов [8, 9].

Хроническое воспаление при КТКЛ может вызывать не только физические страдания, но и быть сопряжено с когнитивными расстройствами и ухудшением КЖ [10]. У больных КТКЛ наблюдаются когнитивные нарушения, особенно в сфере эпизодической памяти, а ранняя стадия или малая длительность болезни могут быть связаны с повышенной когнитивной дисфункцией и тревогой [11].

Зуд когда-либо отмечали 58,2% больных ГМ. У больных ГМ с ХКЗ снижался физический компонент опросника «КЖ SF-12» ($18,5 \pm 24,7$ против $36,7 \pm 20,5$ без зуда; $p < 0,01$) и повышалась интенсивность симптомов депрессии по HADS ($8,2 \pm 4,8$ против $5,2 \pm 4,1$; $p < 0,05$). Интенсивность зуда положительно коррелировала с тревогой ($r = 0,55$), депрессией ($r = 0,69$) и нарушениями сна (PSQI, $r = 0,53$); отрицательно — с показателем глобального здоровья (по EORTC) ($r = -0,62$) [12]. Ухудшение КЖ нарастает от ранних к поздним стадиям, затрагивая физические, эмоциональные и социальные аспекты. Даже на ранних стадиях ГМ умеренно снижается КЖ; на поздних этапах ГМ или СС выявляют тяжелые нарушения по всем доменам опросников КЖ. Кроме того, развитие ХКЗ

может формировать повышенную резистентность к лечению КТКЛ, в то время как наличие сопутствующих заболеваний, нарушение психологической адаптации, наличие психических и когнитивных расстройств может ограничивать варианты лечения, а также снижать приверженность к терапии [13]. В литературе есть указания на неоднородность КЖ и связанных с ним расчесов, которые могут сопровождаться различными идеаторными и эмоциональными феноменами: тревогой, гипотимией/депрессивными симптомами, раздражительностью, а также чувством удовольствия от расчесывания [14, 15].

Целью настоящего исследования было определить факторы, ассоциированные с ХКЗ, и описать фенотипы ХКЗ у больных КТКЛ.

Материал и методы

В исследование были включены 58 больных КТКЛ, проходивших обследование и лечение в период с 02.2024 по 02.2025 в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. У 49 (84,5%) больных был выявлен ХКЗ согласно Европейскому руководству по хроническому зуду [16]. У 2 (3,4%) больных — острый зуд длительностью 1 месяц. Остальные 7 (12,1%) больных без кожного зуда служили группой сравнения.

Критерии включения: подтвержденный диагноз ГМ и СС; возраст не менее 18 лет; письменное информированное согласие. Критерии невключения: тяжелое соматическое состояние больного, не позволявшее проводить обследование, манифестная шизофрения, умственная отсталость. Все включенные в исследование больные были проконсультированы психиатром на предмет диагностики психических расстройств.

Использовали следующие валидизированные психометрические методики:

- Эппендорфский опросник [17], некоторые вопросы из субъективной части данного опросника образуют шкалы, которые используются для оценки восприятия кожного зуда: шкала сенсорных переживаний зуда, шкала эмоциональных переживаний зуда, шкала воспринимаемой выгоды зуда, шкала способов совладания с зудом [18].
- Симптоматический опросник (SCL-90-R) оценивает паттерны психологических и психопатологических признаков по шкалам соматизации, обсессивности-компульсивности, интерперсональной тревожности (сенситивности), депрессивности, тревожности, враждебности, фобии, паранойяльности и психотизма [19].
- Шкала тревоги Бека (ШТБ) направлена на скрининг симптомов тревоги и оценку степени их выраженности [20].
- Шкала депрессии Бека (ШДБ) направлена на скрининг симптомов депрессии и оценку степени их выраженности [21].
- Торонтская шкала алекситимии (ТША) направлена на оценку алекситимических черт лично-

сти, проявляющихся в недостаточной способности или неспособности к распознаванию, дифференциации и выражению собственных эмоциональных и телесных переживаний [22].

Статистический анализ. Для обработки данных использовали методы описательной статистики, частотного анализа, однофакторного дисперсионного анализа, простого корреляционного анализа. Для расчетов использовали статистический пакет «SAS V9.4». Количественные данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала. Сравнение параметров распределения количественных показателей в группах выполняли с помощью *U*-критерия Манна — Уитни. Для сравнения долей применяли χ^2 -критерий Пирсона или точный критерий Фишера в зависимости от размерности таблицы сопряженности. Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента Пирсона, для ранжирования признаков и выделения значимых связей использовали поправки на множественность гипотез FDR Бенджамини и Хохберга.

Результаты

В исследование были включены 58 больных (32 женщины, 26 мужчин), медиана возраста 60 лет (33–84 года). Длительность заболевания составила от 1 до 276 мес. (медиана 48 мес.). Основная часть обследованных состояла в браке, включая гражданский, — 45 человек (77,59%), одиночками являлись 13 (22,41%) больных. Преобладали лица со средним специальным (28 (48,28%) человек) и высшим (25 (43,10%) человек) образованием, у 1 (1,72%) больного было начальное и у 4 (6,90%) среднее общее образование. Трудоустроен был 31 (53,45%) человек, 26 (44,83%) находились на пенсии по возрасту, и лишь 1 (1,72%) больной был безработным. В таблице 1 указано распределение больных по гематологическим диагнозам и психическим расстройствам.

У 23 (39,7%) из 58 больных обнаружены психические расстройства, что отражает высокую психическую коморбидность. Ведущими явились аффективные расстройства, когнитивный дефицит и зависимости.

Таблица 1. Распределение больных по гематологическим диагнозам и психическим расстройствам
Table 1. Diagnoses of hematological and mental pathology in patients

Группы по нозологиям / Nosology groups	n	%
Онкогематологические заболевания / Hematological malignancies	58	100
ГМ / Mycosis fungoides	48	82,76
ГМ стадия IA / Mycosis fungoides Stage IA	5	8,62
ГМ стадия IB / Mycosis fungoides Stage IB	3	5,17
ГМ стадия IIA / Mycosis fungoides Stage IIA	21	36,21
ГМ стадия IIB / Mycosis fungoides Stage IIB	5	8,62
ГМ стадия IIIA / Mycosis fungoides Stage IIIA	10	17,24
ГМ стадия IIIB / Mycosis fungoides Stage IIIB	1	1,72
ГМ стадия IVB / Mycosis fungoides Stage IVB	3	5,17
Синдром Сезари / Sezary syndrome	10	17,24
СС стадия IVA / Sezary syndrome Stage IVA	8	13,79
СС стадия IVB / Sezary syndrome Stage IVB	2	3,45
Психические расстройства / Mental disorders	23	39,66
Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя, синдром зависимости <i>Mental and behavioural disorders due to alcohol use, dependence syndrome</i>	6	10,34
Аффективные расстройства / Affective disorders	7	12,10
Депрессивный эпизод / Depressive episode	3	5,17
Циклотимия / Cyclothymia	3	5,17
Дистимия / Dysthymia	1	1,72
Когнитивные расстройства / Cognitive disorders	5	8,62
Мультиинфарктная деменция / Multi-infarct dementia	3	5,17
Легкое когнитивное расстройство / Mild cognitive impairment	2	3,45
Смешанное тревожное и депрессивное расстройство <i>Mixed anxiety and depressive disorder</i>	1	1,72
Шизотипическое расстройство / Schizotypal disorder	1	1,72
Психотические расстройства / Psychotic disorders	2	3,45
Другие острые бредовые психотические расстройства <i>Other acute delusional psychotic disorders</i>	1	1,72
Органический галлюциноз / Organic hallucinosis	1	1,72
Бессонница неорганической этиологии / Insomnia of non-organic etiology	1	1,72

При обследовании у больных выявляли дерматологические признаки опухолевого поражения кожи, сопровождавшегося ХКЗ, который являлся постоянным компонентом клинических проявлений, их рассматривали как ведущий диагностический признак. У всех больных отмечали белый дермографизм. В 81,0% наблюдений выявили гиперемированные пятна. У значительной части больных наблюдали признаки ХКЗ и расчесов, включая лихенификацию (74,1%) и эритему (56,6%). Экскориации как проявление ХКЗ регистрировали у 43,1% больных, корочки — у 25,9%, инфильтрацию — у 5,2%, отек — у 5,3% и рубцы — у 1,7%; единично (по 1,7%) фиксировали волдыри, везикулы и папулы.

Наиболее частыми сенсорными дескрипторами кожного зуда по эпидемиологическому опроснику оказались «Жгучий» (57%), «Щекочущий» (45%), «Ноющий» (43%), такие ощущения свидетельствуют о смешанном (полимодальном), частично нейропатическом характере зуда.

Зуд являлся доминирующим симптомом и наблюдался у 51 больного, отсутствовал лишь у 7 больных. Гендерное распределение в подгруппах с наличием и отсутствием зуда не выявило значимых различий: среди мужчин у 22 (84,6%) из 26, среди женщин — у 29 (90,6%) из 32; $p = 0,69$). По возрасту больные также не различались: медиана возраста у больных с ХКЗ — 50 лет (33–84), без зуда — 59 лет (42–80), $p = 0,19$. Выявлены различия в длительности основного заболевания: у не предъявлявших жалоб на зуд заболевание имело более продолжительное течение (медиана 74 мес. (4–144)) по сравнению с испытывавшими зуд (медиана 60,5 мес. (1–276)), $p < 0,01$. Среди состоявших в браке зуд присутствовал у 41 (70,7%) больного, а отсутствовал у 4 (6,9%), тогда как среди одиноких больных зуд отмечался у 10 (17,2%) и отсутствовал у 3 (5,2%) человек ($p = 0,18$). Уровень образования также различался между группами ($p = 0,85$): преобладали больные со средним специальным и высшим образованием. Доли трудоустроенных, безработных и пенсионеров были сопоставимы в обеих группах ($p = 0,75$).

В исследуемой выборке ($n = 58$) зуд чаще выявляли у больных ГМ по сравнению с больными СС ($p = 0,042$). При ГМ зуд отмечался у 42 (72,4%) больных, отсутствовал лишь у 6 (10,4%). Анализ распределения симптома по стадиям ГМ показал, что на ранних стадиях (IA–IB) зуд выявлялся не у всех больных, тогда как по мере прогрессии ГМ, особенно на стадиях IIA и IIB, он отмечался практически у всех больных. На поздних стадиях заболевания (IIIB–IVB) наблюдали вариабельность выраженности симптома. При СС зуд встречался у 9 из 10 больных, преимущественно на стадии IVA.

Анализ частоты выявления зуда в подгруппах, сформированных по психиатрическим диагнозам, показал

отсутствие значимых различий между подгруппами ($p = 0,12$), что обусловлено малым числом наблюдений. Тем не менее выявлялись тенденции, имеющие значение. Среди больных с органическими, включая симптоматические, психическими расстройствами зуд отмечен у 3 из 5 человек, у 2 больных он отсутствовал. У больных с психическими и поведенческими расстройствами, связанными с употреблением психоактивных веществ, зуд выявили у 5 из 6 больных. В группе больных с расстройствами настроения зуд наблюдали у 6 из 7 человек, тогда как его отсутствие регистрировали лишь в единичном случае. Напротив, в подгруппах больных с шизофренией, шизотипическими и бредовыми расстройствами, а также с невротическими, связанными со стрессом и соматоформными расстройствами, зуд выявляли реже. В наибольшей по численности подгруппе больных без диагностированных психических расстройств зуд также встречался у 35 человек, однако при этом у 3 больных данной группы он отсутствовал. Полученные данные указывают на тенденцию к более высокой распространенности зуда у больных с эмоционально-аффективными и аддиктивными психическими расстройствами.

Уровни тревоги по шкале тревоги Бека не различались между группами: медианные значения составили 7 [3–14] баллов у больных с зудом и 6 [1–22] баллов у больных без зуда ($p = 0,46$). Показатели алекситимии по торонтской шкале также не выявили значимых различий (60 [51,5–70] баллов против 59 [50–82] баллов; $p = 0,78$). Анализ результатов симптоматического опросника SCL-90-R не выявил значимых различий ни по одной из субшкал ($p > 0,05$). Единственным показателем, по которому были выявлены значимые различия, оказалась выраженность депрессивных симптомов по шкале депрессии Бека: у больных с зудом медиана составила 10 [6–18] баллов, а у больных без зуда — 4,5 [3–8] баллов ($p = 0,037$).

Зуд и психические расстройства

Аффективные расстройства. У 5 (9,8%) из 51 больного характеристики ХКЗ были сопряжены с аффективными расстройствами. У больных хроническими аффективными расстройствами (циклотимия, дистимия), а также у больных с депрессивными эпизодами отмечался феномен усиления ХКЗ на фоне усугубления депрессивного аффекта, что подтверждает тезис о том, что депрессия может снижать порог восприятия ХКЗ [23].

Когнитивные расстройства. Помимо 3 (5,9%) больных с ХКЗ, у которых диагностированы органические, включая симптоматические, психические расстройства, у большинства больных, которым не был установлен психиатрический диагноз, связанный с когнитивными расстройствами, были выявлены субклинические признаки когнитивного дефицита. К ним относились эпизоды забывания недавних событий, имен и дат.

Больные отмечали трудности с концентрацией внимания при чтении и выполнении профессиональных обязанностей, особенно в ситуациях, требовавших продолжительной умственной активности или запоминания новой информации, наблюдались ошибки при выполнении арифметических операций, затруднения при воспроизведении нужных слов или названий, необходимость повторного уточнения информации, сообщали о более быстрой умственной утомляемости и ухудшении способности усваивать новую информацию, что сопровождалось неспособностью пересказать только что услышанное или прочитанное. Дополнительно у части больных фиксировали частые головные боли, ощущение тяжести или шума в голове, а также изменения почерка и неустойчивость походки, возникавшие при выраженной усталости. Такие нарушения проявлялись в трудностях при заполнении клинических и психологических методик, сборе анамнеза. Несмотря на наличие данных нарушений, больные сохраняли возможность выполнять привычные виды деятельности, социальную и профессиональную адаптацию.

Формикация. У 17 (33,3%) больных, испытывавших ХКЗ, отмечалась формикация — тактильные обманы восприятия (телесные фантазии) в виде ощущений, сравниваемых больными с ползанием, укусами муравьев или других мелких насекомых под кожей или на коже, однако без бредовой убежденности в наличии паразитов. При корреляционном анализе ни одна корреляция не достигла статистической значимости, однако структура тенденций указывает на психопатологический профиль больных с формикацией: высокий уровень общего психического дистресса, депрессивности и враждебности по опроснику SCL-90-R, амбивалентность в сенсорной и эмоциональной оценке зуда, снижение гедонистической и компенсаторной составляющей поведения при расчесывании.

Социофобия. У 23 (45,1%) больных отмечены явления социофобии (повышенная стеснительность). Последняя ассоциирована с утратой внешней привлекательности, вызванной кожными высыпаниями и зудом. Больные, у которых выявлялись пятна на коже, чаще испытывали стыд ($p = 0,0038$). Наличие социофобии, ассоциированной с кожными поражениями, отмечено у 17 женщин и 6 мужчин ($p = 0,02$). Однако при детальном расспросе выявлены особенности проявления таких идей. Лишь в 16 (69,6%) из 29 наблюдений (преимущественно женщины) больные пытались разными путями скрыть изъяны кожи (носили скрывающую открытые участки тела одежду и головные уборы (платки), тонировали косметическими средствами изъяны кожи). Их беспокоила необходимость постоянно оправдываться из-за болезни, например объяснять, что она не заразна и не может повредить другим. Обнаруживался страх отвержения и унижения, стрем-

ление избегать отношений, которые могут причинить эмоциональную боль, желание скрывать заболевание от коллег по работе, знакомых. Остальные 7 (30,4%) больных, признававших наличие у себя чувства стыда и опасавшихся, что дефекты кожи могут вызывать брезгливость у окружающих, считали, что кожные поражения — не повод для ограничения себя в общении в быту и на производстве. Свою позицию аргументировали выражениями «Уже давно болею», «Привык», «Работать как-то надо». Такая позиция сопоставима с концепцией психосоциальной адаптации больных с кожными (неонкологическими) заболеваниями [24].

Удовольствие при расчесах испытывали 30 (58,8%), из 51 больного с ХКЗ. Они отмечали это при беседе, а также положительно отвечали на вопросы субъективной части эпипендорфского опросника относительно характеристики испытываемого зуда: «Ласкающий», «Возбуждающий», «Будоражающий», «Доставляющий удовольствие», «Приятный», «Расчесы доставляют удовлетворение», «Расчесы доставляют экстаз», «Расчесываю из удовольствия», «Расчесываю все сильнее до наступления разрядки». Была составлена дополнительная бинарная шкала «Удовольствие», причем если сумма баллов по всем вышеперечисленным шкалам составила 0, то значению присваивали 0, а если сумма баллов была выше 0, то значению по шкале «Удовольствие» присваивали 1 балл. Сравнительный анализ показал, что подгруппы больных с ХКЗ, испытывавших и не испытывавших удовольствие при расчесывании, были однородны по основным социально-демографическим характеристикам. Гендерный состав, возраст, длительность заболевания, семейное положение, уровень образования и социальный статус достоверно не различались между группами ($p > 0,05$), что исключило влияние этих факторов на различия в переживании удовольствия при расчесах.

Полученные данные свидетельствуют о том, что подгруппы больных, различавшиеся по наличию удовольствия при расчесывании, не отличались по социально-демографическим характеристикам, что позволило исключить влияние данных факторов на выявленные различия в эмоционально-аффективных реакциях, сопровождавших зуд, и рассматривать переживание удовольствия при расчесах как феномен, связанный с психосенсорными и нейробиологическими механизмами, а не с социально-демографическими детерминантами. Данный феномен представлял интерес, поскольку демонстрировал, как зуд может интегрироваться с психоэмоциональными и поведенческими процессами, формируя автономную систему телесного самоподкрепления. Для больных хроническими кожными заболеваниями, особенно онкологической природы, это часто становится способом психофизиологической саморегуляции и временного снятия тревожности или депрессии [25].

Таблица 2. Значимые коэффициенты корреляции уровня удовольствия при расчесывании с характеристиками зуда
Table 2. Correlations of scratching pleasure with itch characteristics

№	Признак / Sign	r	p	q
1	Воспринимаемая выгода зуда / Perceived benefit of itching	0,776	<0,0001	<,0001
2	Вызывающий оцепенение / Stupor-inducing	0,655	<,0001	0,0017
3	Всепоглощающий / All-consuming	0,649	<,0001	0,0017
4	Резкий / Sudden	0,590	0,0002	0,0082
5	Принудительный / Forced	0,586	0,0003	0,0082
6	Убийственный / Murderous	0,577	0,0004	0,0082
7	Ковыряю ногтем / Pick with my fingernail	0,572	0,0004	0,0082
8	В покое сильнее / It's stronger at rest	0,572	0,0004	0,0082
9	Тяжелый / Heavy	0,555	0,0007	0,0116
10	Ожесточенный / Fierce	0,551	0,0007	0,0116
11	Утром сильнее / Stronger in the morning	0,541	0,001	0,0139
12	Изматывающий / Exhausting	0,537	0,0011	0,0141
13	Эмоциональные переживания зуда / Emotional experiences of itching	0,532	0,0014	0,0165
14	В тепле больше / There's more in the heat	0,525	0,0014	0,0165
15	Сенсорные переживания зуда / Sensory experiences of itching	0,524	0,0018	0,0176
16	Щекочущий / Tickling	0,519	0,0017	0,0176
17	В теплой постели сильнее / It's worse in a warm bed	0,512	0,002	0,0186
18	Ощутимый / Tangible	0,509	0,0021	0,0186
19	Истязающий / Torturing	0,505	0,0023	0,0194
20	Вечером сильнее / It's stronger in the evening	0,500	0,0026	0,0206
21	Расцарапываю до крови / I scratch until it bleeds	0,498	0,0027	0,0206
22	Жгучий / Burning	0,484	0,0037	0,0272
23	Безжалостный / Ruthless	0,479	0,0042	0,029
24	Скребу / Scrape	0,470	0,005	0,0333
25	Совладание с зудом / Coping with itching	0,465	0,0064	0,0409
26	Не чувствую ничего, кроме зуда / I feel nothing but itching	0,447	0,0081	0,0496
27	Раздражающий / Irritating	0,445	0,0084	0,0496

Примечания. * FDR — уровень значимости с поправкой на множественность гипотез Бенджамини — Хохберга (False Discovery Rate), r — коэффициент корреляции, p — исходная значимость отличия коэффициента корреляции от нуля, q — значимость с поправкой FDR* на множественность гипотезы

Notes. * FDR — significance level adjusted for multiple hypotheses according to Benjamini-Hochberg (False Discovery Rate), r — correlation coefficient, p — Initial significance of the difference of the correlation coefficient from zero, q — Significance with FDR* correction for multiple hypotheses.

Для установления закономерностей взаимосвязи удовольствия при расчесывании с характеристиками зуда, эмоциональными и когнитивными компонентами переживания болезни был проведен корреляционный анализ, в котором оценили связь уровня удовольствия и 160 независимых признаков, включавших социодемографические показатели, характеристики зуда, которые давали больные в субъективной части эпипендорфского опросника, производные шкалы этой методики, а также показатели по клиническим опросникам (ШТБ, ШДБ, SCL-90-R, ТША) (табл. 2). Поскольку количество анализируемых признаков существенно превосходило объем выборки, приведены значения статистической значимости с поправкой на множественность гипотез Бенджамини — Хохберга (FDR, от английского False Discovery Rate).

Сильные корреляции выявлены между показателями, отражавшими аффективно-мотивационный компонент симптома, прежде всего «Воспринимаемую выгоду зуда» ($r = 0,776$), что подчеркивало роль удо-

вольствия как функционального подкрепления в паттерне расчесывания. Высокие значения корреляций для дескрипторов типа «Вызывающий оцепенение», «Всепоглощающий», «Резкий», «Принудительный» и «Убийственный» указывают на то, что удовольствие особенно выражено при интенсивных, доминирующих в сознании формах соматосенсорного переживания, где эмоциональное напряжение сочетается с поиском немедленного облегчения. Значимыми были связи и с сенсорными параметрами («Щекочущий», «Жгучий», «Ощутимый»), и с модификаторами выраженности зуда («В покое сильнее», «Утром сильнее», «В теплой постели сильнее»), что подчеркивает многомерность феномена: удовольствие от расчесывания возникает как реакция не только на силу стимула, но и на его контекстуальную динамику. Наличие корреляций умеренной силы с поведенческими проявлениями («Ковыряю ногтем», «Расцарапываю до крови», «Скребу») и с дезадаптивными копинг-стратегиями подтверждает роль расчесывания как эмоционально

подкрепляемого процесса, который постепенно приобретает свойства компульсивного поведения. Даже после поправки на множественность гипотез значимыми остались все параметры из этого набора признаков, что указывает на устойчивую ассоциацию удовольствия с разными аспектами зуда — эмоциональными, сенсорными и поведенческими.

Использованный подход позволил построить топографию взаимосвязей и выделить 3 уровня взаимодействия между сенсорными, эмоциональными и когнитивными параметрами, устойчиво коррелирующими с удовольствием от расчесывания:

1. сенсорно-гедоническое ядро;
2. аффективная зона;
3. когнитивный уровень.

Такое распределение показало, что удовольствие при расчесывании представляет собой не единичный акт, а сложную психосоматическую систему, объединяющую физиологическое, эмоциональное и когнитивное измерения симптома.

В сенсорно-гедоническое ядро входят следующие показатели (характеристики зуда): «Всепоглощающий» ($r = 0,649$), «Резкий» ($r = 0,590$), «В покое сильнее» ($r = 0,572$), «Тяжелый» ($r = 0,555$), «В тепле больше» ($r = 0,5245$), «Щекочущий» ($r = 0,519$), «В теплой постели сильнее» ($r = 0,512$), «Ощутимый» ($r = 0,509$), «Вечером сильнее» ($r = 0,500$), «Жгучий» ($r = 0,484$), «Безжалостный» ($r = 0,479$), «Не чувствую ничего, кроме зуда» ($r = 0,447$), «Раздражающий» ($r = 0,445$). Иллюстрация связи этой группы признаков на примере признака «Всепоглощающий» представлена на рисунке 1.

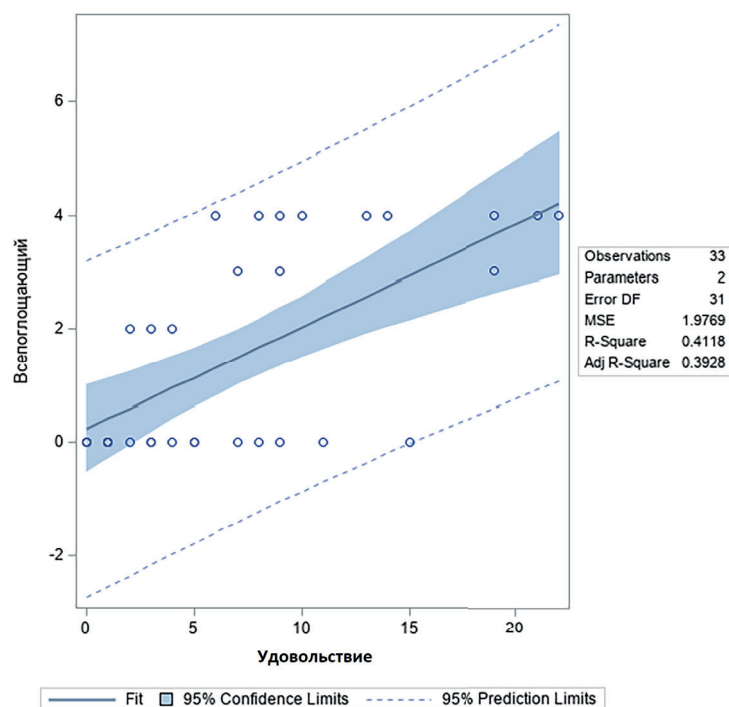


Рисунок 1. Регрессионная зависимость показателя «уровень удовольствия при расчесах» от характеристики зуда «Всепоглощающий»

Figure. 1. Regression relationship between the indicator «level of pleasure during scratching» and the itch characteristic “All-consuming”

Показатели сенсорно-гедонического ядра структуры симптомов, коррелирующих с удовольствием, описывают телесный феномен, при котором зуд и его купирование воспринимаются как одновременно раздражающее и приятное ощущение. Больные сообщали, что расчесывание вызывало «приятную усталость», «теплое расслабление» или «чувство онемения», сопровождавшееся временным чувством умиротворения. Эта группа показателей отражает непосредственное телесное ощущение, физическую интенсивность, качественные и временные параметры зуда, а также телесно-гедоническую окраску. У этих больных зуд и расчесывание перестают быть только симптомом и превращаются в источник телесного вознаграждения. Это объясняет наблюдаемую устойчивость к терапии: при подавлении зуда терялось не только раздражение, но и компонент удовольствия, игравший роль регулятора эмоционального баланса. Подобный механизм сопоставим с аддиктивными формами поведения, при которых стимул, изначально направленный на устранение дискомфорта, становится источником наслаждения и требует повторения.

Аффективный уровень представлен следующими показателями: «Вызывающий оцепенение» ($r = 0,655$), «Принудительный» ($r = 0,586$), «Убийственный» ($r = 0,577$), «Ожесточенный» ($r = 0,551$), «Изматывающий» ($r = 0,537$), «Эмоциональные переживания зуда» ($r = 0,532$), «Истязующий» ($r = 0,505$). Иллюстрация связи этой группы признаков на примере признака «Вызывающий оцепенение» представлена на рисунке 2.

Эти показатели отражают аффективное насыщение расчесывания — сочетание напряжения,

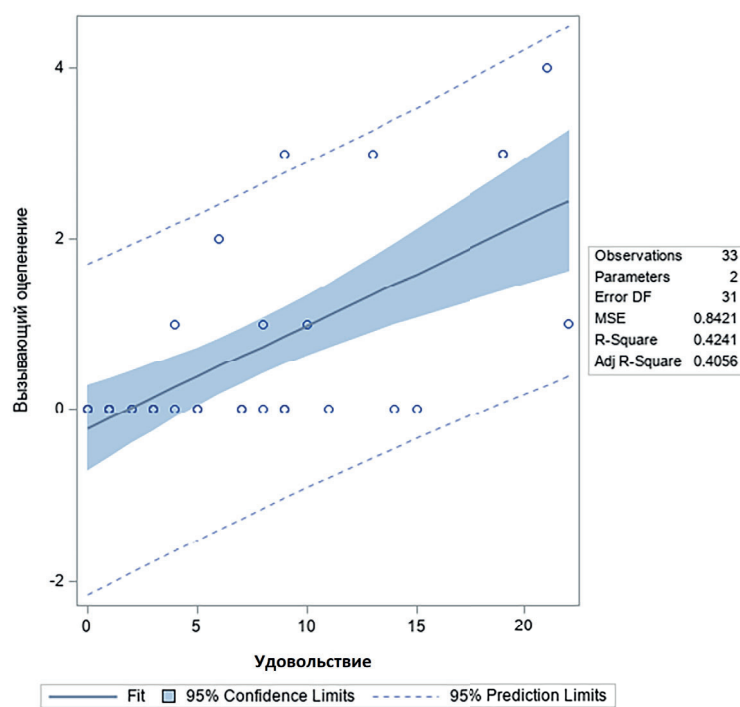


Рисунок 2. Регрессионная зависимость показателя «уровень удовольствия при расчесах» от характеристики зуда «Вызывающий оцепенение»

Figure 2. Regression relationship between the indicator “level of pleasure during scratching” and the itch characteristic “Stupor-inducing”

агрессивного импульса и освобождающей разрядки. Психологически это свидетельствует о двойственной природе удовольствия: с одной стороны, больные испытывают телесное наслаждение, с другой — ощущают принудительность и невозможность контроля над действием. Соотношение удовольствия и необходимости указывает на аддиктивно-компульсивный паттерн поведения, где расчесывание приобретает значение эмоционального ритуала. Расчесывание становится механизмом саморегуляции — способом уменьшить внутреннее напряжение, тревогу, раздражение, возникающие при ХКЗ. Таким образом, аффективный компонент удовольствия при расчесывании выступает не как побочный эффект, а как функциональная часть эмоциональной регуляции, компенсирующая хроническое внутреннее напряжение, характерное для длительного течения лимфопролиферативных заболеваний кожи.

Когнитивный уровень представлен следующими показателями: «Воспринимаемая выгода зуда» ($r = 0,776$), «Ковыряю ногтем» ($r = 0,572$), «Расцарапываю до крови» ($r = 0,498$), «Скребу» ($r = 0,470$), «Совладание с зудом» ($r = 0,465$). Связь этой группы признаков на примере признака «Воспринимаемая выгода зуда» представлена на рисунке 3.

Эти показатели отражают когнитивный уровень переживания. Больные, несмотря на осознание «неправильности» своего поведения и его негативных последствий, продолжали расчесывание, объясняя это необходимостью «снять невыносимое ощущение».

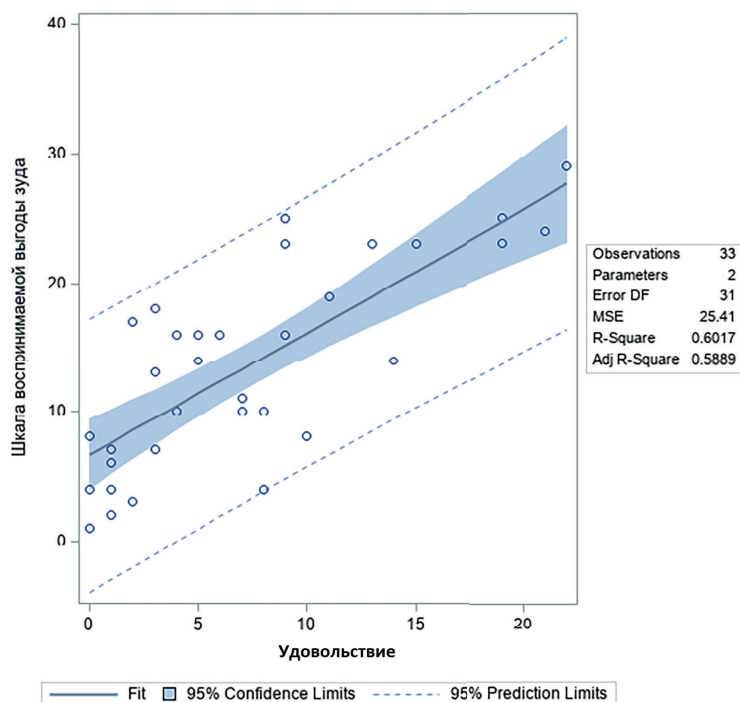


Рисунок 3. Регрессионная зависимость показателя «уровень удовольствия при расчесах» от характеристики зуда от показателя «Воспринимаемая выгода зуда»

Figure 3. Regression relationship between the indicator "level of pleasure during scratching" and the itch characteristic "Perceived benefit of itching"

На этом уровне формируется рационализация поведения, типичная для аддиктивных процессов: действие воспринимается как вынужденное, но при этом внутренне оправданное. Такое сочетание критичности и зависимости создает амбивалентный феномен, при котором больной осознает «неправильность» расчесывания, но не способен отказаться от него из-за его успокаивающего и регулирующего эффекта.

Обсуждение

В настоящей работе подтверждена гипотеза о том, что у большинства больных КТКЛ ХКЗ является не только ведущим сенсорным симптомом, но и социально-психологическим триггером, формирующим долговременные аффективно-поведенческие паттерны. Обнаруженное преобладание сенсорных дескрипторов «жгучий», «щекочущий» и «ноющий» согласуется с идеей полимодальной, частично нейропатической природы зуда при КТКЛ [26]. Высокая распространенность тревоги и депрессии подтверждает данные В. Engin и соавт. [27] и многоцентрового проекта PROCLIP [28], подчеркивающих критическую роль психической коморбидности в ухудшении КЖ больных ГМ и СС.

Выявленные у изученных больных психические расстройства продемонстрировали тесную связь с выраженностью ХКЗ. В частности, отмечался феномен усиления зуда на фоне углубления депрессивного аффекта у больных с аффективными расстройствами, что позволяет рассматривать депрессивную симптоматику как один из возможных ключевых модификаторов субъективной интенсивности и персистенции ХКЗ. Подобная взаимосвязь соответствует современным представлениям о психодерматологических механизмах, согласно которым депрессия сопровождается снижением порогов сенсорного восприятия, усилением телесной самофокусировки и нарушением центральной аффективной модуляции соматосенсорных сигналов [9, 29].

Кроме того, у большинства больных, включенных в исследование, в той или иной степени выявлялись когнитивные нарушения, что согласуется с данными литературы о повышенной частоте когнитивных расстройств у лиц с КТКЛ. Современные исследования показывают, что у больных ГМ чаще диагностируются нейрокогнитивные расстройства, включая делириозные синдромы и синдромы деменции, по сравнению с общей популяцией. Формирование когнитивного дефицита при КТКЛ рассматривается как мультифакторный процесс, включающий системное воспаление и нейроиммунную дисрегуляцию, влияние противоопухолевой терапии, соматическую коморбидность, а также вклад депрессивного аффекта, способного снижать когнитивные ресурсы (внимание, скорость переработки информации, исполнительные функции) [30, 31].

Дополнительным патогенетическим механизмом может являться вовлечение ЦНС при экстракожном распространении заболевания, что в ряде случаев сопровождается нарушениями памяти и замедлением когнитивной обработки. Таким образом, когнитивные расстройства у больных КТКЛ следует рассматривать не как изолированное психиатрическое явление, а как результат взаимодействия органических, нейроиммунных и аффективных факторов.

В совокупности полученные данные подтверждают, что психические и когнитивные нарушения при КТКЛ образуют единый патогенетический контур с ХКЗ, в котором депрессивная симптоматика и когнитивный дефицит могут усиливать субъективное восприятие зуда, способствовать его хронизации и снижать эффективность терапевтических вмешательств.

Среди психических расстройств, выявленных у изученных больных, особое место занимает социофобия, которая усиливает аффективную вовлеченность в зуд и способствует фиксации внимания на теле, превращая сенсорные сигналы в источник психического дистресса. В литературе описана связь социофобии с кожным зудом. С. Spitzer и соавт. [32] указывают на существование порочного круга «зуд — стыд», поскольку видимые кожные поражения и навязчивое чесывание вызывают у окружающих отвращение и страх заражения, что формирует стигму — больной ощущает неловкость и стыд. Положительная связь с параметром «расчесываю из удовольствия» указывает на амбивалентную регуляцию поведения: стыд одновременно вызывает стремление скрыть симптомы и использовать их как форму самонаказания или эмоциональной разрядки. Такие наблюдения согласуются с психосоматическими моделями, рассматривающими стыд как центральную эмоцию при кожных заболеваниях, особенно у больных с ХКЗ [33].

Что касается симптомов формикации, то данные исследования свидетельствуют, что наличие данного феномена соответствует концепции сенсопатий при психосоматических и органических нарушениях, где зуд перестает быть физиологической реакцией и становится аффективно заряженным сенсорным феноменом [34, 35].

Настоящее исследование выявило, что психопатологический портрет больного КТКЛ зависит не только от тяжести ГС и СС, но и от аффективной составляющей зуда. Результаты исследования позволяют рассматривать удовольствие при расчесывании не как случайную или компенсаторную реакцию на зуд, а как структурно оформленный психосоматический феномен, интегрирующий телесные, эмоциональные и когнитивные компоненты опыта. Для больных ГМ и СС это удовольствие выступает центральным элементом их восприятия болезни, обеспечивая временное чувство контроля, облегчения и телесного самоутешения при хроническом, трудно переносимом зуде. Зуд и рас-

чесывание у этих больных образуют самоподдерживающуюся регуляторную систему, в которой раздражающий стимул одновременно становится источником удовлетворения. Этот парадокс — сочетание боли и наслаждения — отражает биопсихологическую амбивалентность сенсорных ощущений, в которых граница между страданием и удовольствием размыта.

Полученные результаты согласуются с концепцией аддиктивного поведения телесного типа [36]. В отличие от классических форм зависимости (химической или поведенческой), телесная аддикция характеризуется тем, что само тело становится источником стимуляции и вознаграждения. Роль «вещества» или «стимула» играет сенсорное переживание зуда, а расчесывание — поведенческий аналог приема вещества, направленный на достижение кратковременного облегчения и удовольствия. На нейрофизиологическом уровне формируется положительное подкрепление, а на психологическом — механизм эмоционального самоуспокоения через телесное действие.

Для больных КТКЛ с ХКЗ это удовольствие не только снимает телесное напряжение, но и регулирует психоэмоциональное состояние, выступая способом внутренней компенсации тревоги, бессонницы, раздражительности, чувства беспомощности и страха перед болезнью. Расчесывание приобретает двойную функцию: физиологическую — временное подавление зуда и психологическую — восстановление субъективного чувства контроля и эмоционального равновесия.

Для больных КТКЛ с ХКЗ характерна высокая степень телесной фиксации и соматизированная форма эмоциональной регуляции. Неспособность выразить внутреннее напряжение через символические (речевые, когнитивные) каналы приводит к его «сбрасыванию» через телесные действия. Такое положение согласуется с понятием алекситимической саморегуляции — неспособности различать и вербализовать эмоции, компенсируемой телесными актами [37]. Наблюдаемые проявления удовольствия при расчесывании имеют пересечения как с обсессивно-компульсивным, так и с аддиктивным спектром поведения. Подобно компульсивным ритуалам, расчесывание носит навязчивый, повторяющийся и малоконтролируемый характер, сопровождается тревогой при попытке воздержания и кратковременным облегчением после действия. В то же время присутствие удовольствия и положительного подкрепления отличает этот феномен от классической обсессии и сближает его с зависимостью.

Можно предположить существование континуума «аффективная разрядка — компульсивность — аддиктивность», в котором удовольствие при расчесывании занимает промежуточное место, что отражает динамику перехода от аффективного поведения, направленного на снятие напряжения, к формированию устойчивой привычки, управляемой системой

вознаграждения. С психосоматической позиции удовольствие при расчесывании выполняет двунаправленную функцию [38]: оно снижает внутреннее напряжение и способствует хронификации соматического симптома. Результаты исследования позволяют рассматривать ХКЗ при КТКЛ как модель взаимодействия телесных и эмоциональных систем, где телесное ощущение выступает инструментом регуляции психического состояния.

В рамках нейропсихологической концепции [39] удовольствие при расчесывании может быть описано как процесс с тремя уровнями интеграции:

1) нейросенсорный уровень — периферическая стимуляция (зуд) и ее переработка в центральных сенсорных структурах;

2) мотивационно-аффективный уровень — вовлечение лимбических контуров вознаграждения и эмоционального облегчения;

3) когнитивный уровень — рационализация поведения, формирование устойчивых привычек и убеждений.

Сопоставление трех уровней взаимосвязей позволяет рассматривать удовольствие при расчесывании не как изолированное ощущение, а как многоуровневую систему психосоматической саморегуляции. На сенсорно-гедоническом уровне расчесывание сопровождается телесным наслаждением, чувством облегчения и временного оцепенения, что связано с механизмами положительного подкрепления и активацией нейробиологических центров удовольствия, формирующих устойчивую связь между действием и субъективно благоприятным эффектом. Аффективный уровень отражает переработку внутреннего напряжения, агрессии и импульсивности, при этом акт расчесывания выступает как форма аффективной разрядки, способствующая снижению тревоги и эмоционального дискомфорта. На когнитивно-рационализирующем уровне формируется осознание совершаемого поведения, часто сопровождающееся чувством вины и последующей рационализацией, в рамках которой расчесывание оправдывается как «необходимое» или «неизбежное» действие. Таким образом, удовольствие при расчесывании поддерживается не только за счет сенсорного подкрепления, но и через аффективные и когнитивные механизмы, обеспечивающие устойчивость и повторяемость данного поведенческого паттерна в структуре хронического зуда.

Эта структура указывает, что удовольствие при расчесывании выполняет адаптивную функцию — временно снижает стресс, тревогу и внутреннюю напряженность, но одновременно закрепляет патологическое поведение, поддерживая хронический цикл зуда.

Полученные результаты свидетельствуют, что у больных ГМ и СС формируется аддиктивно-гедонический тип реагирования на зуд. Поведение расчесывания становится не только ответом на телесный стимул,

но и формой эмоциональной саморегуляции, основанной на телесном удовольствии и чувстве контроля. Этот паттерн можно рассматривать как психосоматический эквивалент аддиктивного поведения. При этом зуд выступает как «пусковой стимул», а расчесывание — как акт временной компенсации, замещающий эмоциональное самоуспокоение. Подобные механизмы отмечаются при расстройствах, сопровождающихся телесной фиксацией и нарушением регуляции аффекта: трихотилломании, дерматилломании (невротических эксфолиациях), обсессивно-компульсивных синдромах [40, 41].

Учитывая, что у подавляющего большинства получавших удовольствие от расчесывания (90,0%) длительность заболевания составляла 2 и более года, можно утверждать о формировании у них аддиктивного развития — психического расстройства, проявляющегося постоянной фиксацией на телесной сфере, стремлением избавиться от кожного зуда и сохранить дополнительный источник удовольствия. Оно формируется исключительно на фоне персистирования кожного зуда и характеризуется выраженным аффективно-поведенческим подкреплением симптома. У лиц с данным развитием фиксируются статистически значимо более высокий уровень тревоги и межличностной чувствительности при одновременном усилении эмоциональной окраски зуда, создающие «самоподдерживающийся контур»: тревога → расчесывание → удовольствие → кратковременное облегчение → закрепление поведения.

Следовательно, аддиктивное развитие представляет собой специфический тревожно-аддиктивный паттерн поведенческой зависимости, детерминируемый эмоциональной валентностью зуда и имеющимися тревожно-когнитивными дисфункциями. В ряде случаев лица с описанным развитием личности не спешат получать полноценное лечение, ориентируясь на отсутствие витальных признаков соматического неблагополучия, а также на наличие дополнительного источника удовольствия. У больных КТКЛ, испытывавших удовольствие при расчесывании, феномен зуда приобретал характер психосоматического переживания, сочетавшего сенсорное наслаждение, эмоциональную разрядку и когнитивную рационализацию. Полученные корреляции подтверждают, что удовольствие при расчесывании является не вторичной реакцией, а центральным компонентом патологического цикла, который поддерживает зуд через механизм положительного подкрепления. Такой феномен следует рассматривать как аддиктивно-гедоническое поведение телесного типа, играющее роль в хронификации болезни, снижении комплаентности и формировании специфического психосоматического профиля больных КТКЛ.

Дальнейшее развитие исследования требует интеграции клинических, нейрофизиологических и психо-

метрических подходов. Представляется перспективным использование методов функциональной МРТ и электроэнцефалографии, позволяющих визуализировать мозговую активацию во время ощущений зуда и расчесывания. Необходимы исследования с длительным наблюдением, направленные на выявление динамики удовольствия при изменении состояния

болезни и эффективности психотерапевтических вмешательств. Актуальной задачей является разработка психотерапевтических программ, направленных на формирование альтернативных стратегий телесного успокоения (дыхательные и телесно-ориентированные методы, когнитивная реструктуризация, обучение осознанности).

Литература

1. Rowe B., Yosipovitch G. Malignancy-associated pruritus. *Eur J Pain*. 2016;20(1):19–23. DOI: 10.1002/ejp.760.
2. Sheahan T.D., Warwick C.A., Cui A.Y., et al. Kappa opioids inhibit spinal output neurons to suppress itch. *Sci Adv*. 2024 Sep 27;10(39):eadp6038. DOI: 10.1126/sciadv.adp6038.
3. Hashimoto T., Okuno S. Practical guide for the diagnosis and treatment of localized and generalized cutaneous pruritus (chronic itch with no underlying pruritic dermatosis). *J Dermatol*. 2025;52(2):204–20. DOI: 10.1111/1346-8138.17565.
4. Coscarella G., Edwards E., Yosipovitch G. Basic mechanisms of itch and advances in clinical management. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2026;136(2):131–40. DOI: 10.1016/j.anai.2025.09.014.
5. Criado P.R., Jardim Criado R.F., Ianhez M., Miot H.A. Chronic pruritus: a narrative review. *An Bras Dermatol*. 2025;100(3):487–519. DOI: 10.1016/j.abd.2024.09.008.
6. Коваленко Ю.А., Круглова Л.С., Шатохина Е.А. Современные представления о механизмах развития и фармакотерапии кожного зуда. *Клиническая дерматология и венерология*. 2021;20(1):90–6. DOI: 10.17116/klinderma20212001190.
7. Mahmoud O., Oladipo O., Mahmoud R.H., Yosipovitch G. Itch: from the skin to the brain — peripheral and central neural sensitization in chronic itch. *Front Molecular Neurosci*. 2023;16:1272230. DOI: 10.3389/fnmol.2023.1272230.
8. Миченко А.В., Львов А.Н., Круглова Л.С. и др. Клинико-психометрическое обоснование типологии зуда с учетом влияния на качество жизни: результаты поперечного сплошного наблюдательного исследования. Эффективная фармакотерапия. 2025;21(12):24–31. DOI: 10.33978/2307-3586-2025-21-12-24-31.
9. Weisshaar E., Müller S., Szepietowski J.C., et al. European S2k Guideline on Chronic Pruritus. *Acta Derm Venereol*. 2025;105:adv44220. DOI: 10.2340/actadv.v105.44220.
10. Damiani G., Tacastacas J.D., Wuerz T., et al. Cognition/Psychological Burden and Resilience in Cutaneous T-Cell Lymphoma and Psoriasis Patients: Real-Life Data and Implications for the Treatment. *BioMed Res Inter*. 2022;2022:8802469:1–10. DOI: 10.1155/2022/8802469.
11. Hodak E., Lessin S., Friedland R., et al. New insights into associated comorbidities in patients with cutaneous T-cell lymphoma (Mycosis Fungoides). *Acta Derm Venereol*. 2013;93(4):451–5. DOI: 10.2340/00015555-1496.
12. Hu M., Scheffel J., Frischbutter S., et al. Characterization of cells and mediators associated with pruritus in primary cutaneous T-cell lymphomas. *Clin Exp Med*. 2024;24(1):171. DOI: 10.1007/s10238-024-01407-y.
13. Macagno N., Mastorino L., Rubatto M., et al. Primary cutaneous lymphoma patients seen at a referral dermatological centre in 1 year: a single-centre observational retrospective cohort study of the diagnoses and staging, comorbidities and associated symptoms, treatment performed and clinical course. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(12):2388–92. DOI: 10.1111/jdv.18469.

References

1. Rowe B., Yosipovitch G. Malignancy-associated pruritus. *Eur J Pain*. 2016;20(1):19–23. DOI: 10.1002/ejp.760.
2. Sheahan T.D., Warwick C.A., Cui A.Y., et al. Kappa opioids inhibit spinal output neurons to suppress itch. *Sci Adv*. 2024;10(39):eadp6038. DOI: 10.1126/sciadv.adp6038.
3. Hashimoto T., Okuno S. Practical guide for the diagnosis and treatment of localized and generalized cutaneous pruritus (chronic itch with no underlying pruritic dermatosis). *J Dermatol*. 2025;52(2):204–20. DOI: 10.1111/1346-8138.17565.
4. Coscarella G., Edwards E., Yosipovitch G. Basic mechanisms of itch and advances in clinical management. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2026;136(2):131–40. DOI: 10.1016/j.anai.2025.09.014.
5. Criado P.R., Jardim Criado R.F., Ianhez M., Miot H.A. Chronic pruritus: a narrative review. *An Bras Dermatol*. 2025;100(3):487–19. DOI: 10.1016/j.abd.2024.09.008.
6. Kovalenko Yu.A., Kruglova L.S., Shatokhina E.A. Modern concepts of the mechanisms of development and pharmacotherapy of pruritus. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2021;20(1):90–6 (In Russian). DOI: 10.17116/klinderma20212001190.
7. Mahmoud O., Oladipo O., Mahmoud R.H., Yosipovitch G. Itch: from the skin to the brain — peripheral and central neural sensitization in chronic itch. *Front Molecular Neurosci*. 2023;16:1272230. DOI: 10.3389/fnmol.2023.1272230.
8. Michenko A.V., Lvov A.N., Kruglova L.S., et al. Clinical and psychometric rationale for pruritus typology considering quality-of-life impact: results of a cross-sectional observational study. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2025;21(12):24–31 (In Russian). DOI: 10.33978/2307-3586-2025-21-12-24-31.
9. Weisshaar E., Müller S., Szepietowski J.C., et al. European S2k Guideline on Chronic Pruritus. *Acta Derm Venereol*. 2025;105:adv44220. DOI: 10.2340/actadv.v105.44220.
10. Damiani G., Tacastacas J.D., Wuerz T., et al. Cognition/Psychological Burden and Resilience in Cutaneous T-Cell Lymphoma and Psoriasis Patients: Real-Life Data and Implications for the Treatment. *BioMed Res Inter*. 2022;2022:8802469:1–10. DOI: 10.1155/2022/8802469.
11. Hodak E., Lessin S., Friedland R., et al. New insights into associated comorbidities in patients with cutaneous T-cell lymphoma (Mycosis Fungoides). *Acta Derm Venereol*. 2013;93(4):451–5. DOI: 10.2340/00015555-1496.
12. Hu M., Scheffel J., Frischbutter S., et al. Characterization of cells and mediators associated with pruritus in primary cutaneous T-cell lymphomas. *Clin Exp Med*. 2024;24(1):171. DOI: 10.1007/s10238-024-01407-y.
13. Macagno N., Mastorino L., Rubatto M., et al. Primary cutaneous lymphoma patients seen at a referral dermatological centre in 1 year: a single-centre observational retrospective cohort study of the diagnoses and staging, comorbidities and associated symptoms, treatment performed and clinical course. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(12):2388–92. DOI: 10.1111/jdv.18469.

14. Kim J.J., Day M.A. The neuroscience of itch in relation to transdiagnostic psychological approaches. *Sci Rep.* 2024;14:21476. DOI: 10.1038/s41598-024-69973-5.
15. Ferreira B.R., Misery L. Psychopathology Associated with Chronic Pruritus: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol.* 2023;103:adv8488. DOI: 10.2340/actadv.v103.8488.
16. Weisshaar E., Szepietowski J.C., Darsow U., et al. European guideline on chronic pruritus. *Ac Acta Derm Venereol.* 2012;92(5):563–81. DOI: 10.2340/00015555-1400.
17. Darsow U., Scharein E., Simon D., et al. The Eppendorf Pruritus Questionnaire. *Hautarzt.* 1997;48(10):730–3. DOI: 10.1007/s001050050651.
18. Weng H.J., Shih M.H., Tsai T.F., et al. Clinical validation and utility of Chinese Eppendorf Itch Questionnaire in adults with chronic pruritus symptoms. *J Formos Med Assoc.* 2021;120(1 Pt 2):492–500. DOI: 10.1016/j.jfma.2020.06.022.
19. Wu R.Y., Ge L.F., Zhong B.L. Prevalence of psychological symptoms among Chinese land-lost farmers: a systematic review and meta-analysis of cross-sectional studies by using the SCL-90-R. *Curr Opin Psychiatry.* 2025;38(3):200–8. DOI: 10.1097/YCO.0000000000000988.
20. Snodgrass M.A., Bieu R.K., Schroeder R.W. Development of a Symptom Validity Index for the Beck Anxiety Inventory. *Clin Neuropsychol.* 2025;39(7):1944–59. DOI: 10.1080/13854046.2024.2429162.
21. Shura R.D., Schroeder R.W., Ord A.S., et al. Symptom validity indices for the Beck Depression Inventory-II: Development and cross-validation in research and clinical samples. *Clin Neuropsychol.* 2025;39(7):1960–78. DOI: 10.1080/13854046.2024.24320.
22. Taylor G.J., Bagby R.M., Ryan D.P., et al. Criterion validity of the Toronto Alexithymia Scale. *Psychosom Med.* 1988;50(5):500–9. DOI: 10.1097/00006842-198809000-00006.
23. Gupta M.A., Gupta A.K., Schork N.J., Ellis C.N. Depression modulates pruritus perception: a study of pruritus in psoriasis, atopic dermatitis, and chronic idiopathic urticaria. *Psychosom Med.* 1994;56(1):36–40. DOI: 10.1097/00006842-199401000-00005.
24. Zhang X.J., Wang A.P., Shi T.Y., et al. The psychosocial adaptation of patients with skin disease: a scoping review. *BMC Public Health.* 2019;19(1):1404. DOI: 10.1186/s12889-019-7775-0.
25. Zhang L., Zhou S., Yan L., et al. Supraspinal kappa-opioid receptors: new therapeutic strategies for pain, pruritus, and negative emotions. *Exp Brain Res.* 2025;243(5):116. DOI: 10.1007/s00221-025-07066-z.
26. Misery L., Taïeb C., Schollhammer M., et al. Psychological Consequences of the Most Common Dermatoses: Data from the Objectifs Peau Study. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(13):adv00175. DOI: 10.2340/00015555-3531.
27. Engin B., Keçici A.S., Uzun A.Ö., Yalçın M. Psychiatric comorbidity, depression, and anxiety levels and quality of life of the patients with mycosis fungoides. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e13922. DOI: 10.1111/dth.13922.
28. Molloy K., Jonak C., Woei-A-Jin F.J.S.H., et al. Characteristics associated with significantly worse quality of life in mycosis fungoides/Sézary syndrome from the PROCLIFI study. *Br J Dermatol.* 2020;182(3):770–9. DOI: 10.1111/bjd.18089.
29. Ferreira B.R., Katamanin O.M., Jafferany M., Misery L. Psychodermatology of Chronic Pruritus: An Overview of the Link Between Itch and Distress. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2024;14(7):1799–809. DOI: 10.1007/s13555-024-01214-z.
30. Howell J.N., Mark B., Wada D.A., et al. Mental Health Diagnoses in Patients With Mycosis Fungoides and Potential Impact on Oncologic Outcomes. *Cancer Med.* 2025;14(5):e70577. DOI: 10.1002/cam4.70577.
14. Kim J.J., Day M.A. The neuroscience of itch in relation to transdiagnostic psychological approaches. *Sci Rep.* 2024;14:21476. DOI: 10.1038/s41598-024-69973-5.
15. Ferreira B.R., Misery L. Psychopathology Associated with Chronic Pruritus: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol.* 2023;103:adv8488. DOI: 10.2340/actadv.v103.8488.
16. Weisshaar E., Szepietowski J.C., Darsow U., et al. European guideline on chronic pruritus. *Ac Acta Derm Venereol.* 2012;92(5):563–81. DOI: 10.2340/00015555-1400.
17. Darsow U., Scharein E., Simon D., et al. The Eppendorf Pruritus Questionnaire. *Hautarzt.* 1997;48(10):730–3. DOI: 10.1007/s001050050651.
18. Weng H.J., Shih M.H., Tsai T.F., et al. Clinical validation and utility of Chinese Eppendorf Itch Questionnaire in adults with chronic pruritus symptoms. *J Formos Med Assoc.* 2021;120(1 Pt 2):492–500. DOI: 10.1016/j.jfma.2020.06.022.
19. Wu R.Y., Ge L.F., Zhong B.L. Prevalence of psychological symptoms among Chinese land-lost farmers: a systematic review and meta-analysis of cross-sectional studies by using the SCL-90-R. *Curr Opin Psychiatry.* 2025;38(3):200–8. DOI: 10.1097/YCO.0000000000000988.
20. Snodgrass M.A., Bieu R.K., Schroeder R.W. Development of a Symptom Validity Index for the Beck Anxiety Inventory. *Clin Neuropsychol.* 2025;39(7):1944–59. DOI: 10.1080/13854046.2024.2429162.
21. Shura R.D., Schroeder R.W., Ord A.S., et al. Symptom validity indices for the Beck Depression Inventory-II: Development and cross-validation in research and clinical samples. *Clin Neuropsychol.* 2025;39(7):1960–78. DOI: 10.1080/13854046.2024.24320.
22. Taylor G.J., Bagby R.M., Ryan D.P., et al. Criterion validity of the Toronto Alexithymia Scale. *Psychosom Med.* 1988;50(5):500–9. DOI: 10.1097/00006842-198809000-00006.
23. Gupta M.A., Gupta A.K., Schork N.J., Ellis C.N. Depression modulates pruritus perception: a study of pruritus in psoriasis, atopic dermatitis, and chronic idiopathic urticaria. *Psychosom Med.* 1994;56(1):36–40. DOI: 10.1097/00006842-199401000-00005.
24. Zhang X.J., Wang A.P., Shi T.Y., et al. The psychosocial adaptation of patients with skin disease: a scoping review. *BMC Public Health.* 2019;19(1):1404. DOI: 10.1186/s12889-019-7775-0.
25. Zhang L., Zhou S., Yan L., et al. Supraspinal kappa-opioid receptors: new therapeutic strategies for pain, pruritus, and negative emotions. *Exp Brain Res.* 2025;243(5):116. DOI: 10.1007/s00221-025-07066-z.
26. Misery L., Taïeb C., Schollhammer M., et al. Psychological Consequences of the Most Common Dermatoses: Data from the Objectifs Peau Study. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(13):adv00175. DOI: 10.2340/00015555-3531.
27. Engin B., Keçici A.S., Uzun A.Ö., Yalçın M. Psychiatric comorbidity, depression, and anxiety levels and quality of life of the patients with mycosis fungoides. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e13922. DOI: 10.1111/dth.13922.
28. Molloy K., Jonak C., Woei-A-Jin F.J.S.H., et al. Characteristics associated with significantly worse quality of life in mycosis fungoides/Sézary syndrome from the PROCLIFI study. *Br J Dermatol.* 2020;182(3):770–9. DOI: 10.1111/bjd.18089.
29. Ferreira B.R., Katamanin O.M., Jafferany M., Misery L. Psychodermatology of Chronic Pruritus: An Overview of the Link Between Itch and Distress. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2024;14(7):1799–809. DOI: 10.1007/s13555-024-01214-z.
30. Howell J.N., Mark B., Wada D.A., et al. Mental Health Diagnoses in Patients With Mycosis Fungoides and Potential Impact on Oncologic Outcomes. *Cancer Med.* 2025;14(5):e70577. DOI: 10.1002/cam4.70577.

31. Zhang Y., Kesler S.R., Dietrich J., Chao H.H. Cancer-Related Cognitive Impairment: A Practical Guide for Oncologists. *JCO Oncol Pract.* 2025;21(10):1377–81. DOI: 10.1200/OP-24-00953.
32. Spitzer C., Lübke L., Wülfing C., et al. Facets of shame and their impact on quality of life in patients with atopic dermatitis and psoriasis. *Sci Rep.* 2025;15(1):13753. DOI: 10.1038/s41598-025-98353-w.
33. Kimyai-Asadi A., Usman A. The role of psychological stress in skin disease. *J Cutan Med Surg.* 2001;5(2):140–5. DOI: 10.1007/BF02737869.
34. Umezaki Y., Motomura H., Nagamachi S., et al. Alleviation of symptoms and paradoxical brain perfusion shift in oral cenesthopathy: A retrospective neuroimaging study. *Front Psychiatry.* 2025;16:1653444. DOI: 10.3389/fpsyt.2025.1653444.
35. Baptista Gonçalves R., Goulding J.M., Mughal F. Delusional infestation: an evidence-informed approach for general practice. *Br J Gen Pract.* 2025;75(759):48–57. DOI: 10.3399/BJGP.2025.0288.
36. Ständer S., Sun Y.G., Schmelz M. Editorial: Pruritus Medicine. *Front Med.* 2021;8:763667. DOI: 10.3389/fmed.2021.763667.
37. Preece D.A., Mehta A., Petrova K., et al. Alexithymia and emotion regulation. *J Affect Disord.* 2023;324:232–8. DOI: 10.1016/j.jad.2022.12.065.
38. Alexander F. *Psychosomatic Medicine: Its Principles and Applications.* New York: W.W.Norton & Compagny, 1950.
39. Berridge K.C., Kringelbach M.L. Pleasure systems in the brain. *Neuron.* 2015;86(3):646–64. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.02.018.
40. Yosipovitch G., Samuel L.S. Neuropathic and psychogenic itch. *Dermatol Ther.* 2008;21(1):32–41. DOI: 10.1111/j.1529-8019.2008.00167.x.
41. Stumpf A., Schneider G., Ständer S. Psychosomatic and psychiatric disorders and psychologic factors in pruritus. *Clin Dermatol.* 2018;36(6):704–8. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2018.08.015.
31. Zhang Y., Kesler S.R., Dietrich J., Chao H.H. Cancer-Related Cognitive Impairment: A Practical Guide for Oncologists. *JCO Oncol Pract.* 2025;21(10):1377–81. DOI: 10.1200/OP-24-00953.
32. Spitzer C., Lübke L., Wülfing C., et al. Facets of shame and their impact on quality of life in patients with atopic dermatitis and psoriasis. *Sci Rep.* 2025;15(1):13753. DOI: 10.1038/s41598-025-98353-w.
33. Kimyai-Asadi A., Usman A. The role of psychological stress in skin disease. *J Cutan Med Surg.* 2001;5(2):140–5. DOI: 10.1007/BF02737869.
34. Umezaki Y., Motomura H., Nagamachi S., et al. Alleviation of symptoms and paradoxical brain perfusion shift in oral cenesthopathy: A retrospective neuroimaging study. *Front Psychiatry.* 2025;16:1653444. DOI: 10.3389/fpsyt.2025.1653444.
35. Baptista Gonçalves R., Goulding J.M., Mughal F. Delusional infestation: an evidence-informed approach for general practice. *Br J Gen Pract.* 2025;75(759):485–7. DOI: 10.3399/BJGP.2025.0288.
36. Ständer S., Sun Y.G., Schmelz M. Editorial: Pruritus Medicine. *Front Med.* 2021;8:763667. DOI: 10.3389/fmed.2021.763667.
37. Preece D.A., Mehta A., Petrova K., et al. Alexithymia and emotion regulation. *J Affect Disord.* 2023;324:232–8. DOI: 10.1016/j.jad.2022.12.065.
38. Alexander F. *Psychosomatic Medicine: Its Principles and Applications.* New York: W.W.Norton & Compagny, 1950.
39. Berridge K.C., Kringelbach M.L. Pleasure systems in the brain. *Neuron.* 2015;86(3):646–64. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.02.018.
40. Yosipovitch G., Samuel L.S. Neuropathic and psychogenic itch. *Dermatol Ther.* 2008;21(1):32–41. DOI: 10.1111/j.1529-8019.2008.00167.x.
41. Stumpf A., Schneider G., Ständer S. Psychosomatic and psychiatric disorders and psychologic factors in pruritus. *Clin Dermatol.* 2018;36(6):704–08. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2018.08.015.

Информация об авторах

Выборных Дмитрий Эдуардович*, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией по изучению психических и неврологических расстройств при заболеваниях системы крови ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: dvyb@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7506-4947>

Горенкова Лилия Гамилевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением гематологии и химиотерапии острых лейкозов и лимфом с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: l.aitova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3967-9183>

Романов Дмитрий Владимирович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделом клинической эпидемиологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; профессор кафедры психиатрии, психотерапии и психосоматики ИКМ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), e-mail: newt777@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1822-8973>

Information about the authors

Dmitry E. Vybornykh, Dr. Sci. (Med.) Head of the Laboratory for the Study of Mental and Neurological Disorders in Diseases of the Blood System, National Medical Research Center of Hematology, e-mail: dvyb@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7506-4947>

Liliya G Gorenkova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hematology and Chemotherapy of Acute Leukemia and Lymphoma with the Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center of Hematology, e-mail: l.aitova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3967-9183>

Dmitry V. Romanov, Dr. Sci. (Med.) Associate Professor, Head of the Department of Clinical Epidemiology, Scientific Center for Mental Health; Professor of the Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatics, ICM, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), e-mail: newt777@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1822-8973>

Есина Любовь Викторовна, медицинский психолог лаборатории по изучению психических и неврологических расстройств при заболеваниях системы крови ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ассистент кафедры педагогики и медицинской психологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),
e-mail: esina.lv@mail.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7253-5694>.

Миченко Анна Валентиновна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; дерматовенеролог «Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова»; дерматовенеролог Международного института психосоматического здоровья; врач-дерматовенеролог Института пластической хирургии и косметологии,
e-mail: amichenko@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2985-5729>

Чабая Юлия Александровна, кандидат технических наук, заместитель начальника информационно-аналитического отдела ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: chabaeva.y@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8044-598X>

Куликов Сергей Михайлович, кандидат технических наук, начальник информационно-аналитического отдела ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: kulikov.s@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6288-7570>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 24.11.2025

Принята к печати: 02.03.2026

Liubov V. Esina, medical psychologist of the Laboratory for the Study of Mental and Neurological Disorders in Diseases of the Blood System, National Medical Research Center of Hematology, assistant of the Department of Pedagogy and Medical Psychology, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University),
e-mail: esina.lv@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7253-5694>

Anna V. Michenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology of the Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation; dermatovenereologist, Medical Scientific and Educational Center of Moscow State University named after M.V. Lomonosov; dermatovenereologist, International Institute of Psychosomatic Health; dermatovenereologist, Institute of Plastic Surgery and Cosmetology,
e-mail: amichenko@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2985-5729>

Yulia A. Chabaeva, Cand. Sci. (Tech), Deputy Head of the Informational Analytical Department, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: chabaeva.y@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8044-598X>

Sergey M. Kulikov, Cand. Sci. (Tech.), Head of the Informational Analytical Department, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: kulikov.s@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6288-7570>

* Corresponding author

Received 24 Nov 2025

Accepted 02 Mar 2026

ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ АНЕМИЯ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Гаврилин А.А.^{1*}, Ластовка В.А.^{1,3}, Абрамян М.А.^{1,2}, Аксельрод Б.А.³, Ермакова В.С.⁴, Кальченко Д.Д.¹, Морозова Е.И.¹

¹ ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы», 119049, г. Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, г. Москва, Российская Федерация

³ ГНЦ РФ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б. В. Петровского», 119435, г. Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина», 115478, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Распространенность предоперационных анемий среди детей с врожденными пороками сердца (ВПС) недостаточно изучена. Анемия может быть ассоциирована с послеоперационными осложнениями, неблагоприятными исходами после кардиохирургических операций. Трансфузия эритроцитной взвеси также может приводить к нежелательным побочным эффектам. Не существует общепринятого подхода к предоперационной подготовке больных с анемией, который мог бы улучшить исходы хирургического лечения ВПС.

Цель: изучить распространенность предоперационных анемий у детей с ВПС и оценить их влияние на течение послеоперационного периода.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 253 больных ВПС в возрасте от 0,1 до 215,5 месяца, перенесших кардиохирургические операции в период с января 2022 по декабрь 2023 г., из которых у 177 (70 %) больных они были выполнены в условиях искусственного кровообращения (ИК). Среди наиболее многочисленной и однородной группы больных, относившихся ко II категории по классификации RACHS-1, был проведен анализ влияния предоперационной анемии на длительность госпитализации и пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), частоту развития острого повреждения почек (ОПП).

Результаты. Предоперационная анемия была диагностирована у 25,7 % больных. Среди больных с анемией частота развития ОПП в послеоперационном периоде была выше в сравнении с группой больных без анемий: 30,8 % против 9,7 %. Наличие анемии не влияло на длительность госпитализации и пребывания в ОРИТ.

Заключение. Распространенность и структура анемий перед кардиохирургическими операциями у детей недостаточно изучены. Необходим дальнейший поиск оптимального подхода к предоперационной подготовке больных ВПС с целью снижения рисков послеоперационных осложнений, снижения финансовой нагрузки на учреждения здравоохранения, улучшения исходов лечения.

Ключевые слова: анемия, детская кардиохирургия, врожденные пороки сердца, железодефицит

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа не имела спонсорской поддержки.

Для цитирования: Гаврилин А.А., Ластовка В.А., Абрамян М.А., Аксельрод Б.А., Ермакова В.С., Кальченко Д.Д., Морозова Е.И. Предоперационная анемия у детей с врожденными пороками сердца. Гематология и трансфузиология. 2026; 71(1):75–84. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-1-75-84>

PREOPERATIVE ANEMIA IN CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DISEASES

Gavrilin A.A.^{1*}, Lastovka V.A.^{1,3}, Abramyan M.A.^{1,2}, Axelrod B.A.¹, Ermakova V.S.⁴, Kalchenko D.D.¹, Morozova E.I.¹

¹ Moscow Morozovskaya Children's City Clinical Hospital, 119049, Moscow, Russian Federation

² Peoples' Friendship University of Russia, 117198, Moscow, Russian Federation

³ The Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky, 119435, Moscow, Russian Federation

⁴ National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, 115478, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. The prevalence of preoperative anemia among children with congenital heart defects (CHD) has not been sufficiently studied. Anemia may be associated with postoperative complications and unfavorable outcomes after cardiac surgery. Erythrocyte suspension (ES) transfusion can also lead to undesirable side effects. There is no generally accepted approach to the preoperative preparation of patients with anemia that could improve the outcomes of surgical treatment of CHD.

Aim: to study the prevalence of preoperative anemia in children with CHD and to evaluate their effect on the course of the postoperative period.

Materials and methods. A retrospective analysis of the data of 253 CHD patients aged 0.1 to 215.5 months who underwent cardiac surgery between January 2022 and December 2023 was performed, of which 177 (70 %) patients underwent cardiopulmonary bypass. Among the most numerous and homogeneous group of patients classified as RACHS-1 category II, the effect of preoperative anemia on the duration of hospitalization and stay in the intensive care unit (ICU), the incidence of acute kidney injury (AKI) was analyzed.

Results. Preoperative anemia was diagnosed in 25.7 % of patients. Among patients with anemia, the incidence of AKI in the postoperative period was higher than in the group of patients without anemia: 30.8 % versus 9.7 %. The presence of anemia did not affect the duration of hospitalization and ICU stay.

Conclusion. The prevalence and structure of anemia before cardiac surgery in children have not been sufficiently studied. It is necessary to further search for the optimal approach to preoperative preparation of CHD patients in order to reduce the risks of postoperative complications, reduce the financial burden on healthcare institutions, and improve treatment outcomes.

Key words: anemia, pediatric cardiac surgery, congenital heart defects, iron deficiency

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

Financial disclosure: the work had no sponsorship.

For citation: Gavrilin A.A., Lastovka V.A., Abramyan M.A., Axelrod B.A., Ermakova V.S., Kalchenko D.D., Morozova E.I. Preoperative anemia in children with congenital heart diseases. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (*Gematologiya i transfuziologiya*). 2026; 71(1):75–84 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-1-75-84>

Введение

Перед операциями с искусственным кровообращением (ИК) анемия встречается у 22–30% взрослых кардиохирургических больных и ассоциирована с большей заболеваемостью и смертностью в послеоперационном периоде. В детской популяции частота предоперационных анемий изучена хуже, в особенности среди больных с цианотическими врожденными пороками сердца

(ВПС) [1, 2]. В ретроспективном исследовании младенцев с дефектами межжелудочковой перегородки и атриовентрикулярного канала частота предоперационных анемий составила 23% [3]. Среди детей, оперированных по поводу хирургических патологий, не связанных с ВПС, наличие анемии перед операцией являлось предиктором внутривенной летальности и было ас-

социировано с большей заболеваемостью инфекциями [3–5]. В детской кардиохирургии предоперационные анемии приводят к большей потребности в трансфузии эритроцитной взвеси, повышенному риску развития острого повреждения почек (ОПП) [6, 7].

Определение распространенности предоперационных анемий играет важную роль в оптимизации подготовки больных к операциям. Помимо коррекции нарушений в системе гемостаза, ограничения взятия крови, уменьшения кровопотерь, диагностика и терапия анемий в предоперационном периоде являются частью стратегии менеджмента крови пациента [8, 9]. Кардиохирургические операции у детей ассоциированы с высоким риском кровопотери, частой потребностью в трансфузии компонентов крови, развитием сердечной недостаточности (СН) в послеоперационном периоде [8]. Анемия ухудшает доставку кислорода, в особенности на фоне сниженной сократительной способности миокарда [10].

СН является одной из причин развития анемий, патогенез этого состояния включает множество факторов. Синтез эритропоэтина (ЭПО), преимущественно происходящего в корковом слое почек, часто нарушен при СН. Дисбаланс доставки и потребления кислорода и снижение перфузии почек при СН стимулирует синтез ЭПО [11, 12]. Продукция ЭПО увеличивается в соответствии с тяжестью СН, но ниже ожидаемого уровня на фоне исходной анемии, что свидетельствует о снижении его синтеза. Фактор некроза опухоли- α ,

интерлейкин-6 и другие медиаторы воспаления ингибируют синтез ЭПО в почках, угнетают пролиферацию эритроидных клеток-предшественников в костном мозге [13, 14].

Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы также влияет на синтез ЭПО. Ангиотензин-II стимулирует эритропоэз в костном мозге, снижает кровоток и увеличивает потребление кислорода в почках, что приводит к угнетению синтеза ЭПО [15, 16]. Применение в терапии СН ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и ингибиторов рецепторов ангиотензина приводят к дополнительному снижению концентрации гемоглобина [10, 11].

Задержка жидкости в организме при СН, а также вымещение объема первичного заполнения контура аппарата ИК приводят к гемодилуции [17–19]. Патогенез анемии у кардиохирургического больного представлен на рисунке 1. Железодефицитная анемия (ЖДА) — лидирующая причина анемий в детской популяции [19]. Распространенность ЖДА в развитых странах составляет 20,1% у детей в возрасте от 0 до 4 лет и 5,9% — в возрасте от 5 до 14 лет [19, 20]. Многофакторность проблемы требует дальнейшего поиска оптимальных подходов в подготовке больных к операциям.

Целью настоящего исследования было изучить распространенность предоперационных анемий у детей с ВРС и оценить их влияние на течение послеоперационного периода.

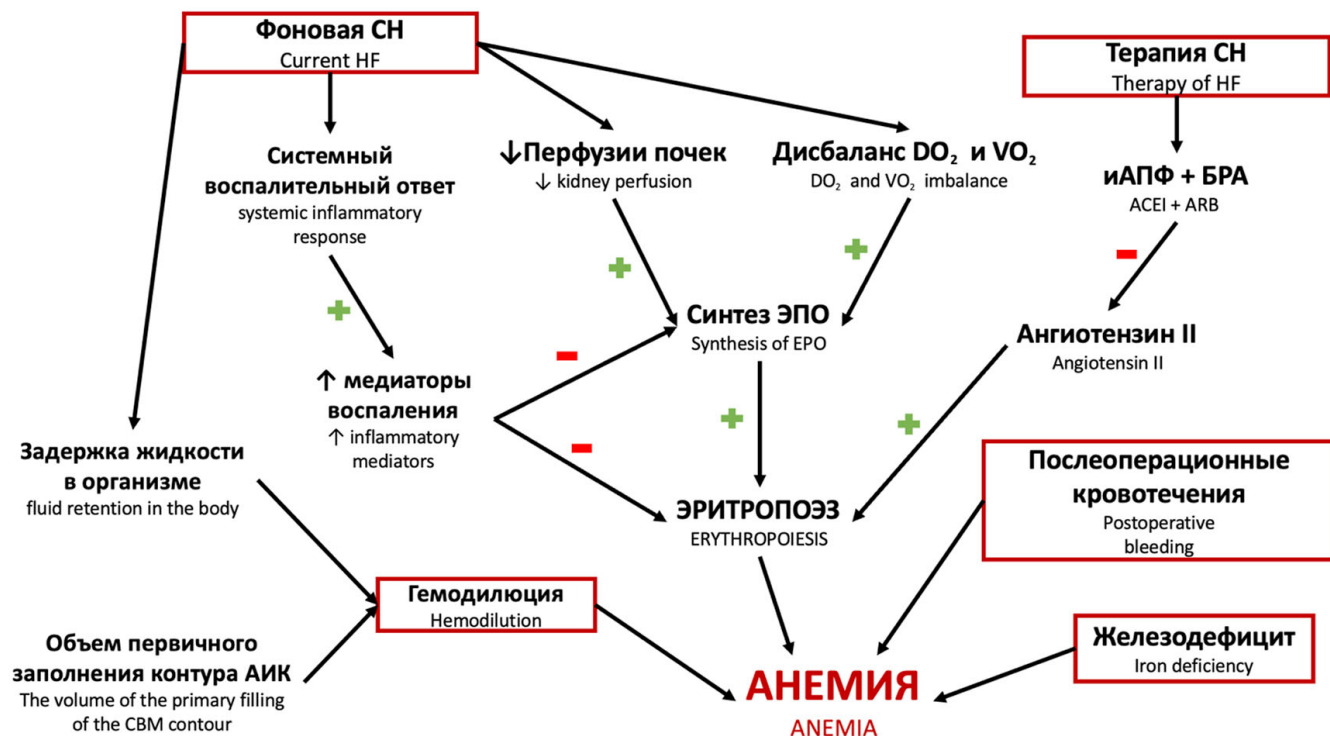


Рисунок 1. Патогенез анемии у кардиохирургического больного. СН — сердечная недостаточность, DO_2 — доставка кислорода, VO_2 — потребление кислорода, иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ЭПО — эритропоэтин, АИК — аппарат искусственного кровообращения.
Figure 1. The pathogenesis of anemia in a cardiac surgical patient. HF — heart failure, DO_2 — oxygen delivery, VO_2 — oxygen consumption, ACEI — angiotensin-converting enzyme inhibitors, ARB — angiotensin receptor blockers, EPO — erythropoietin, CBM — cardiopulmonary bypass machine.

Материалы и методы

В ретроспективный анализ были включены 253 ребенка с ВПС, перенесших кардиохирургические операции на сердце и магистральных сосудах в отделении экстренной кардиохирургии и интервенционной кардиологии Морозовской детской городской клинической больницы Департамента здравоохранения г. Москвы в период с января 2022 по декабрь 2023 г., среди которых 177 (70%) оперированы с ИК. Медиана возраста больных составила 35,4 мес. (0,1; 215,5), медиана массы тела 13,2 кг (0,5; 100). Все больные были распределены по категориям Risk Adjustment for congenital heart surgery — 1 (RACHS-1) [21]. У всех исследуемых при поступлении в отделение для проведения хирургического лечения были проанализированы показатели клинического анализа крови: концентрация гемоглобина, количество эритроцитов, среднее содержание гемоглобина в эритроците, средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, средний объем эритроцитов, а также масса тела, возраст и индекс массы тела. Диагностику анемии проводили в соответствии с критериями федеральных клинических рекомендаций «Железодефицитная анемия» [22].

Среди больных, относящихся ко II категории по классификации RACHS-1 как самой многочисленной и однородной, был проведен анализ влияния предоперационной анемии на параметры течения послеоперационного периода: длительность госпитализации, длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), наличие ОПП, а также была оценена зависимость вероятности развития ОПП после операции у больных в зависимости от наличия анемии до операции и длительности ИК. Для определения наличия у больных в послеоперационном периоде ОПП использовались критерии организации «Инициатива по улучшению глобальных исходов лечения пациентов с хронической болезнью почек» (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) [23]: повышение сывороточного креатинина на $\geq 26,5$ мкмоль/л в течение 48 ч или повышение концентрации сывороточного креатинина до $\geq 1,5$ раза по сравнению с исходной концентрацией.

Статистический анализ. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы «IBM SPSS Statistics 26». Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы и межквартильного интервала (МКИ). Сравнение количественных показателей в группах проводили с использованием критерия Манна — Уитни. Для сравнения номинальных показателей использовали хи-квадрат Пирсона (χ^2). Методом бинарной логистической регрессии построена модель прогнозирования ОПП в послеоперационном периоде у детей с ВПС. Для построения модели прогнозирования ОПП у детей с ВПС использовали логистический регрессионный анализ. Построение модели ОПП (далее

«модель») проводили с шаговым отбором исключения факторов (обратное исключение Вальда). Для итоговой модели рассчитывали чувствительность как долю детей, у которых модель определяет искомое состояние (тест положителен) среди всех больных с этим исходом; специфичность — как долю детей, у которых модель не прогнозирует отсутствия ОПП, среди всех больных без этого исхода. Результаты регрессионного анализа для каждой переменной представлены в виде значений отношений шансов и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Все приведенные значения p основаны на двусторонних тестах значимости. Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Оценку качества математической модели осуществляли по коэффициенту детерминации Найджелкерка (R_2), показывающего долю влияния всех предикторов, включенных в модель, на дисперсию зависимой переменной. Оценку прогностической эффективности модели осуществляли при помощи анализа ROC-кривых с вычислением показателя площади под ROC-кривой (AUC).

Результаты

У 65 (25,7%) из 253 прооперированных больных диагностирована предоперационная анемия. У 64 (99%) из этих больных была выявлена анемия легкой степени, у 1 (1%) — анемия средней степени.

На рисунке 2 представлено распределение больных по категориям RACHS-1. Среди больных с предоперационными анемиями к I категории относились 16 (24,6%) из 65 больных с анемиями, ко II категории принадлежало большинство больных — 42 (64,6%), к III — 4 (6,2%) и к IV категории — 3 (4,6%). Среди группы больных без анемий к I категории относился 51 (27,1%) больной, ко II — 99 (52,7%), к III — 31 (16,5%), к IV — 6 (3,2%) и 1 (0,5%) — к V категории.

Была выделена группа больных, относившихся ко II категории по классификации RACHS-1 как самая многочисленная и однородная. К этой группе был отнесен 141 больной, у 39 (27,7%) была выявлена предоперационная анемия.

Согласно данным, приведенным в таблице 2, между группами больных, у которых была диагностирована предоперационная анемия и без таковой, не отмечено значимых различий по возрасту, массе тела и распределению по полу. Отличалась концентрация гемоглобина между больными с анемией и без нее.

Не отмечено значимых различий в длительности госпитализации и нахождения в ОРИТ между группами больных с предоперационной анемией и без нее (табл. 3). Частота развития ОПП после проведения оперативного вмешательства значимо различалась между исследуемыми группами больных: больных без анемии частота развития ОПП составила 9,7%, а у больных с анемией в 3 раза чаще — 30,8%.

Для выявления факторов риска развития ОПП и роли анемии в ее развитии проведен логистический

Таблица 1. Характеристика исследуемых больных
Table 1. Characteristics of the study patients

Характеристика / Characteristic	С анемией / With Anemia	Без анемии / Without anemia	p
Возраст, мес. / Age, months	3,8 (1,0; 7,9)	6,8 (3,0; 25,4)	0,01
Масса тела, кг / Weight, kg	5,6 (3,6; 8,2)	6,6 (4,1; 10,5)	0,08
Концентрация гемоглобина при поступлении, г/л Hemoglobin concentration upon admission, g/L	108 (104; 110)	130 (122; 151)	<0,001
Количество эритроцитов при поступлении, $\times 10^{12}/л$ RBCs at admission, $\times 10^{12}/L$	3,75 (3,35; 4,00)	4,66 (4,30; 5,19)	<0,001
МСV, фл / MCV, fl	84,5 (78,85; 91,15)	82,5 (78,4; 88,65)	0,29
МСНС, г/л / g/L	345 (334; 356)	345 (334; 355)	0,65
МСН, пг / pg	29,00 (27,75; 31,70)	28,85 (27,13; 31,00)	
Женский пол / Female gender	31 (65) – 47 %	92 (188) – 48,9 %	
ИМТ / BMI	14,3 (12,85; 16,05)	14,1 (12,55; 15,68)	0,32

Примечания. МСН — среднее содержание гемоглобина в эритроците, МСНС — средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, МСV — средний объем эритроцитов, ИМТ — индекс массы тела. Здесь и далее представлены медианы и МКИ.

Notes. MCH — Mean Corpuscular Hemoglobin, MCHC — Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration, MCV — Mean Corpuscular Volume, BMI — Body mass index. Here and below are the medians and the IQR.

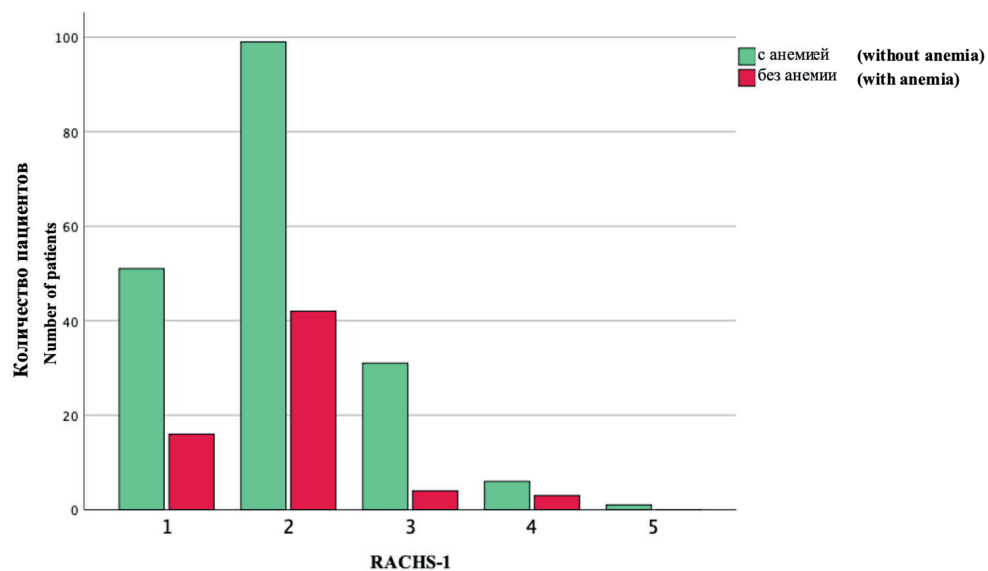


Рисунок 2. Распределение больных по категориям RACHS-1
Figure 2. Distribution of patients by RACHS-1 category

Таблица 2. Характеристика больных II класса по классификации RACHS-1
Table 2. Characteristics of RACHS-1 Class II patients

Характеристика / Characteristic	С анемией / With Anemia	Без анемии / Without anemia	p-value
Возраст, мес. / Age, months	3,5 (1,5; 5,8)	4,5 (2,9; 8,85)	0,052
Масса, кг / Weight, kg	5,6 (3,0; 6,5)	5,7 (3,8; 7,6)	0,63
Гемоглобин при поступлении, г/л / Hemoglobin upon admission, g/L	108 (104; 110)	128 (119; 143)	<0,001
Женский пол / Female gender	15 (38,5 %)	43 (46,2 %)	0,4

Таблица 3. Параметры течения послеоперационного периода больных II класса по классификации RACHS-1
Table 3. Parameters of the postoperative period in patients of class II according to the RACHS-1 classification

Параметр / Parameter	С анемией / With Anemia	Без анемии / Without anemia	p
Длительность госпитализации, дни / Length of hospitalization, days	9 (8; 12)	9 (7; 11)	0,24
Длительность пребывания в ОРИТ, дни / Length of ICU stay, days	1 (1; 3)	1 (1; 3)	0,52
Частота развития ОПП, n (%) / Incidence of AKI, n (%)	21 (30,8 %)	9 (9,7 %)	0,004

Примечания. ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии.

Notes. ICU — Intensive Care Unit.

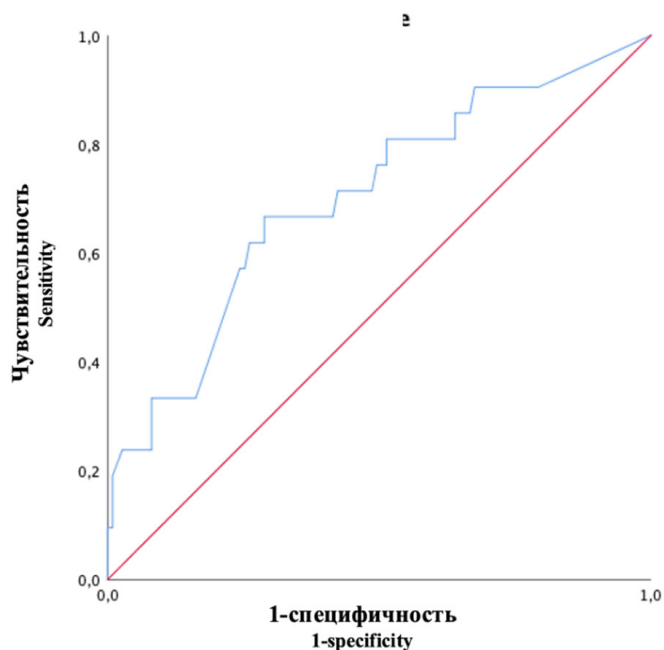


Рисунок 3. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития ОПП после операции у оперируемых больных в зависимости от наличия анемии до операции и длительности ИК

Figure 3. ROC is a curve that characterizes the dependence of the probability of AKI development after surgery in operated patients, depending on the presence of anemia before surgery and the duration of cardiopulmonary bypass

регрессионный анализ. Судя по значениям регрессионных коэффициентов, длительность ИК и наличие предоперационной анемии имели прямую связь с вероятностью развития ОПП. Наличие предоперационной анемии увеличивает шансы ОПП в 2,1 раза, увеличение длительности ИК на 1 минуту увеличивало шансы ОПП в 1,12 раза. Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p = 0,001$). Если исходить из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель учитывает 82,3% факторов, определяющих вероятность развития ОПП. Чувствительность составила 94,7%, специфичность — 94,7%, диагностическая эффективность — 94,7%.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза ОПП и значения логистической регрессионной функции, составила $0,7 \pm 0,07$, 95% ДИ [0,57–0,83].

Обсуждение

Данные о распространенности анемий перед кардиохирургическими операциями у детей в текущем исследовании оказались сопоставимыми с общемировыми [1–3]. Длительность ИК и наличие предоперационной анемии явились статистически значимыми факторами развития ОПП в послеоперационном периоде. Ключевое звено проблемы — определение этиологии анемии и выбор оптимальной стратегии ее краткосрочной коррекции в рамках предоперационной подготовки больных.

В литературе отсутствуют метаанализы и рандомизированные клинические исследования, посвященные

терапии предоперационных анемий у детей. Наиболее изученным с этой точки зрения является использование внутривенных препаратов железа и ЭПО. Во взрослой популяции распространена методика введения внутривенных препаратов железа больным с ЖДА. Пероральный прием железа ассоциирован с меньшей приверженностью больных к терапии, частой непереносимостью и более медленным эффективным восполнением дефицита, которое требует не менее 6 недель терапии. Внутривенное введение позволяет обеспечить больных большим количеством железа в несколько введений, кроме того внутривенные препараты железа обладают хорошей доступностью [24].

В ряде клинических исследований, проведенных среди взрослых больных, использовали железа карбоксимальтозат в разовой дозе от 500 до 1000 мг или железо-сахарозный комплекс в разовой дозе от 100 до 200 мг. Препараты вводили в разных режимах: однократно за день до или в день операции либо более длительно, вплоть до 4 недель [24–27].

По данным исследований в рамках терапии ЖДА у детей старше 1 года использовали железа карбоксимальтозат, однако недостаточно сведений о его применении у детей младше 14 лет. Регламентировано введение железа карбоксимальтозата в дозе 15 мг/кг железа, не превышая суммарную дозу в 750 мг в неделю [28]. Среди детей младше 1 года для коррекции ЖДА могут быть использованы внутривенные препараты железо-сахарозного комплекса. При сравнении различных разовых доз железо-сахарозного комплекса, примененных у детей в отделении интенсивной терапии (3, 5, 7 мг/кг), не было выявлено значимых различий в частоте развития осложнений при увеличении дозы препарата, а также установлено, что введение железо-сахарозного комплекса в дозе 7 мг/кг приводило к более эффективному и быстрому восполнению дефицита железа [29, 30]. Применение железа карбоксимальтозата позволяет в большинстве случаев использовать однократное введение препарата для восполнения расчетного дефицита железа, в то время как использование железо-сахарозного комплекса предполагает как минимум трехкратное введение для достижения сопоставимого эффекта [31].

Помимо железа может быть рассмотрено применение ЭПО у больных с хронической болезнью почек, а также в комбинации с внутривенными препаратами железа в условиях сидеропенической анемии при наличии или отсутствии признаков хронического воспаления (анемия хронических заболеваний) [25]. В различных исследованиях у взрослых кардиохирургических больных разовая доза рекомбинантного ЭПО при наличии хронической болезни почек составляла 40 тысяч ЕД, в остальных случаях вводили 500 ЕД/кг от 1 до 3 дней перед операцией [25, 32].

В рекомендациях NATA по менеджменту крови у детей при кардиохирургических операциях описана воз-

возможность использования как внутривенных препаратов железа, так и ЭПО [8]. Трансфузия эритроцитной взвеси может быть рассмотрена в случае выраженного снижения концентрации гемоглобина. Показания определяют в зависимости от тяжести состояния ребенка, исходного ВПС и степени его хирургической коррекции. Пороговыми значениями для принятия решения о трансфузии эритроцитной взвеси при анемии в условиях гемодинамической стабильности являются: при отсутствии цианотического ВПС или серьезной гипоксемии — концентрация гемоглобина менее 70 г/л, после бивентрикулярной хирургической коррекции — менее 70 г/л, после унивентрикулярной хирургической коррекции — менее 90 г/л, при некорригированных ВПС — менее 70–90 г/л [33].

Отдельного внимания заслуживает латентный дефицит железа (ЛДЖ), не проявляющийся развитием анемии. В ряде случаев ЛДЖ проявляется клинически. Как правило, симптомы сопоставимы с аналогичными при ЖДА, но менее выражены. Распознавание и адекватная терапия ЛДЖ может оказаться клинически значимой в особенности у больных с хроническими заболеваниями, такими как СН, среди которых ЛДЖ может увеличивать долгосрочную смертность [32]. Введение железо-са-

харозного комплекса детям с недостаточностью кровообращения на фоне кардиологических заболеваний при выявленном ЛДЖ в разовых дозах 5–7 мг/кг безопасно и может привести к увеличению концентраций гемоглобина, ферритина и увеличению насыщения трансферрина железом [29].

Предоперационная анемия в детской кардиохирургии, ее распространенность, структура и влияние на послеоперационные исходы остается актуальной и недостаточно изученной проблемой. Профилактика, своевременное выявление и терапия анемий у детей перед операциями на сердце в условиях ИК потенциально могут уменьшить потребность в гемотрансфузиях, снизив риски, связанные с трансфузией эритроцитной взвеси, уменьшить частоту послеоперационных осложнений, а также привести к более благоприятным исходам. Помимо того, медикаментозная терапия анемий может потенциально снизить финансовую нагрузку на медицинские учреждения.

Необходим дальнейший анализ распространенности и структуры предоперационных анемий в детской кардиохирургии, оценка их влияния на течение послеоперационного периода, поиск оптимального и эффективного метода терапии в рамках комплексной предоперационной подготовки больных.

Литература

1. Cholette J.M., Willems A., Valentine S.L., et al. Recommendations on RBC Transfusion in Infants and Children With Acquired and Congenital Heart Disease From the Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative. *Pediatr Crit Care Med.* 2018;19(9S Suppl 1):S137–48. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001603.
2. Lau M.P.X.L., Low C.J.W., Ling R.R., et al. Preoperative anemia and anemia treatment in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anesth.* 2024;71:127–42. DOI: 10.1007/s12630-023-02620-1.
3. Khan Z., Natarajan G., Sallaam S., et al. Association between anemia and packed red cell transfusion and outcomes of ventricular septal defect and atrioventricular canal repair in children. *Pediatr Cardiol.* 2014;35:471–8.
4. Goobie S.M., Faraoni D., Zurakowski D., DiNardo J.A. Association of Preoperative Anemia With Postoperative Mortality in Neonates. *JAMA Pediatr.* 2016;170:855–62.
5. Faraoni D., DiNardo J.A., Goobie S.M. Relationship Between Preoperative Anemia and In-Hospital Mortality in Children Undergoing Noncardiac Surgery. *Anesth Analg.* 2016;123:1582–7.
6. Mulaj M., Faraoni D., Willems A., et al. Predictive factors for red blood cell transfusion in children undergoing noncomplex cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2014;98:662–7.
7. Park S.K., Hur M., Kim E., et al. Risk Factors for Acute Kidney Injury after Congenital Cardiac Surgery in Infants and Children: A Retrospective Observational Study. *PLoS One.* 2016;11:e0166328.
8. Faraoni D., Meier J., New H.V., et al. Patient Blood Management for Neonates and Children Undergoing Cardiac Surgery: 2019 NATA Guidelines. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019;33(12):3249–63. DOI: 10.1053/j.jvca.2019.03.036.
9. Leahy M.F., Hofmann A., Towler S., et al. Improved outcomes and reduced costs associated with a health-system-wide patient blood management program:

References

1. Cholette J.M., Willems A., Valentine S.L., et al. Recommendations on RBC Transfusion in Infants and Children With Acquired and Congenital Heart Disease From the Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative. *Pediatr Crit Care Med.* 2018;19(9S Suppl 1):S137–48. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001603.
2. Lau M.P.X.L., Low C.J.W., Ling R.R., et al. Preoperative anemia and anemia treatment in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anesth.* 2024;71:127–42. DOI: 10.1007/s12630-023-02620-1.
3. Khan Z., Natarajan G., Sallaam S., et al. Association between anemia and packed red cell transfusion and outcomes of ventricular septal defect and atrioventricular canal repair in children. *Pediatr Cardiol.* 2014;35:471–8.
4. Goobie S.M., Faraoni D., Zurakowski D., DiNardo J.A. Association of Preoperative Anemia With Postoperative Mortality in Neonates. *JAMA Pediatr.* 2016;170:855–62.
5. Faraoni D., DiNardo J.A., Goobie S.M. Relationship Between Preoperative Anemia and In-Hospital Mortality in Children Undergoing Noncardiac Surgery. *Anesth Analg.* 2016;123:1582–7.
6. Mulaj M., Faraoni D., Willems A., et al. Predictive factors for red blood cell transfusion in children undergoing noncomplex cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2014;98:662–7.
7. Park S.K., Hur M., Kim E., et al. Risk Factors for Acute Kidney Injury after Congenital Cardiac Surgery in Infants and Children: A Retrospective Observational Study. *PLoS One.* 2016;11:e0166328.
8. Faraoni D., Meier J., New H.V., et al. Patient Blood Management for Neonates and Children Undergoing Cardiac Surgery: 2019 NATA Guidelines. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019;33(12):3249–63. DOI: 10.1053/j.jvca.2019.03.036.
9. Leahy M.F., Hofmann A., Towler S., et al. Improved outcomes and reduced costs associated with a health-system-wide patient blood management program:

- a retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals. *Transfusion*. 2017;57(6):1347–58.
10. Mirghani H., Alshreef A.A., Al-Temani H.A., et al. Updates on the Association Between Anemia and Heart Failure: A Systematic Review. *Cureus*. 2024;16(9):e69101. DOI: 10.7759/cureus.69101.
 11. Anand I.S., Ferrari R., Kalra G.S., et al. Pathogenesis of edema in constrictive pericarditis: studies of body water and sodium, renal function, hemodynamics, and plasma hormones before and after pericardiectomy. *Circulation*. 1991;83:1880–7.
 12. Anand I.S., Ferrari R., Kalra G.S., et al. Edema of cardiac origin: studies of body water and sodium, renal function, hemodynamic indexes, and plasma hormones in untreated congestive cardiac failure. *Circulation*. 1989;80:299–305.
 13. Tang Y.D., Katz S.D. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation*. 2006;113:2454–61. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.583666.
 14. Deswal A., Petersen N.J., Feldman A.M., et al. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation*. 2001;103:2055–9.
 15. Anand I.S., Kuskowski M.A., Rector T.S., et al. Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: results from Val-HeFT. *Circulation*. 2005;112:1121–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.512988.
 16. Fyhrquist F., Karppinen K., Honkanen T., et al. High serum erythropoietin levels are normalized during treatment of congestive heart failure with enalapril. *J Intern Med*. 1989;226:257–60.
 17. Westenbrink B.D., Visser F.W., Voors A.A., et al. Anaemia in chronic heart failure is not only related to impaired renal perfusion and blunted erythropoietin production, but to fluid retention as well. *Eur Heart J*. 2007;28:166–71. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl419.
 18. Leung A.K.C., Lam J.M., Wong A.H.C., et al. Iron Deficiency Anemia: An Updated Review. *Curr Pediatr Rev*. 2024;20(3):339–56. DOI: 10.2174/1573396320666230727102042.
 19. Hwang N.C. Preventive Strategies for Minimizing Hemodilution in the Cardiac Surgery Patient During Cardiopulmonary Bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015;29(6):1663–71. DOI: 10.1053/j.jvca.2015.08.002.
 20. Aji R, Fabiola K, Poespo R.P.A., Suhartatik K. Prevalence and management of iron deficiency anemia in children: a systematic review. *J Adv Res Med Health Sci*. 2024;10:105–12. DOI: 10.61841/5yemysy46.
 21. Thiagarajan R.R., Laussen P.C. Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery-1(RACHS-1) for Evaluation of Mortality in Children Undergoing Cardiac Surgery. In: *Pediatric and Congenital Cardiac Care: Vol. 1: Outcomes Analysis*. 2015. P. 1–515.
 22. Федеральные клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ «Железодефицитная анемия», 2024. <https://pediatrhelp.ru/klinicheskie-rekomendaczii/gematologiya-onkogematologiya/zhelezodeficzitnaya-anemiya-kr-2024/>
 23. Федеральные клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ «Острое повреждение почек (ОПП)», 2020. https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI_final.pdf
 24. Elhenawy A.M., Meyer S.R., Bagshaw S.M., et al. Role of preoperative intravenous iron therapy to correct anemia before major surgery: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2021;10(1):36. DOI: 10.1186/s13643-021-01579-8.
 25. Ranucci M., Pavesi M., Pistuddi V., Baryshnikova E. Preoperative anemia correction in cardiac surgery: a propensity matched study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020;35(3):874–82. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.07.015.
 26. Guinn N.R., Schwartz J., Arora R., et al. Perioperative Quality Initiative and Enhanced Recovery After Surgery-Cardiac Society Consensus Statement a retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals. *Transfusion*. 2017;57(6):1347–58.
 10. Mirghani H., Alshreef A.A., Al-Temani H.A., et al. Updates on the Association Between Anemia and Heart Failure: A Systematic Review. *Cureus*. 2024;16(9):e69101. DOI: 10.7759/cureus.69101.
 11. Anand I.S., Ferrari R., Kalra G.S., et al. Pathogenesis of edema in constrictive pericarditis: studies of body water and sodium, renal function, hemodynamics, and plasma hormones before and after pericardiectomy. *Circulation*. 1991;83:1880–7.
 12. Anand I.S., Ferrari R., Kalra G.S., et al. Edema of cardiac origin: studies of body water and sodium, renal function, hemodynamic indexes, and plasma hormones in untreated congestive cardiac failure. *Circulation*. 1989;80:299–305.
 13. Tang Y.D., Katz S.D. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation*. 2006;113:2454–61. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.583666.
 14. Deswal A., Petersen N.J., Feldman A.M., et al. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation*. 2001;103:2055–9.
 15. Anand I.S., Kuskowski M.A., Rector T.S., et al. Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: results from Val-HeFT. *Circulation*. 2005;112:1121–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.512988.
 16. Fyhrquist F., Karppinen K., Honkanen T., et al. High serum erythropoietin levels are normalized during treatment of congestive heart failure with enalapril. *J Intern Med*. 1989;226:257–60.
 17. Westenbrink B.D., Visser F.W., Voors A.A., et al. Anaemia in chronic heart failure is not only related to impaired renal perfusion and blunted erythropoietin production, but to fluid retention as well. *Eur Heart J*. 2007;28:166–71. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl419.
 18. Leung A.K.C., Lam J.M., Wong A.H.C., et al. Iron Deficiency Anemia: An Updated Review. *Curr Pediatr Rev*. 2024;20(3):339–56. DOI: 10.2174/1573396320666230727102042.
 19. Hwang N.C. Preventive Strategies for Minimizing Hemodilution in the Cardiac Surgery Patient During Cardiopulmonary Bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015;29(6):1663–71. DOI: 10.1053/j.jvca.2015.08.002.
 20. Aji R, Fabiola K, Poespo R.P.A., Suhartatik K. Prevalence and management of iron deficiency anemia in children: a systematic review. *J Adv Res Med Health Sci*. 2024;10:105–12. DOI: 10.61841/5yemysy46.
 21. Thiagarajan R.R., Laussen P.C. Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery-1(RACHS-1) for Evaluation of Mortality in Children Undergoing Cardiac Surgery. In: *Pediatric and Congenital Cardiac Care: Vol. 1: Outcomes Analysis*. 2015. P. 1–515.
 22. Federal clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation “Iron deficiency anemia”, 2024 (In Russian). <https://pediatrhelp.ru/klinicheskie-rekomendaczii/gematologiya-onkogematologiya/zhelezodeficzitnaya-anemiya-kr-2024/>
 23. Federal Clinical Guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation “Acute kidney injury (AKI)”, 2020 (In Russian). https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI_final.pdf
 24. Elhenawy A.M., Meyer S.R., Bagshaw S.M., et al. Role of preoperative intravenous iron therapy to correct anemia before major surgery: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2021;10(1):36. DOI: 10.1186/s13643-021-01579-8.
 25. Ranucci M., Pavesi M., Pistuddi V., Baryshnikova E. Preoperative anemia correction in cardiac surgery: a propensity matched study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020;35(3):874–82. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.07.015.
 26. Guinn N.R., Schwartz J., Arora R., et al. Perioperative Quality Initiative and Enhanced Recovery After Surgery-Cardiac Society Consensus Statement

on the Management of Preoperative Anemia and Iron Deficiency in Adult Cardiac Surgery Patients. *Anesth Analg.* 2022;135(3):532–44. DOI: 10.1213/ANE.0000000000006148.

27. DeLoughery T.G. Safety of oral and intravenous iron. *Acta Haematol.* 2019;142(1):8–12. DOI: 10.1159/000496966.

28. Aksan A., Zepp F., Anand S., et al. Intravenous ferric carboxymaltose for the management of iron deficiency and iron deficiency anaemia in children and adolescents: a review. *Eur J Pediatr.* 2022;181:3781–93. DOI: 10.1007/s00431-022-04582-w.

29. Butragueño-Laiseca L., de la Mata Navazo S., Sánchez Galindo A.C., Santiago Lozano M.J. Intravenous iron for critically ill children. Comparison of three dose regimens. *Pediatric Blood Cancer.* 2024;71:e30734. DOI: 10.1002/pbc.30734.

30. Stack K.O., Shulman S.B., Blume E.D., et al. Real-world use of intravenous iron sucrose in children with cardiac disease. *Cardiol Young.* 2025;35:1344–9. DOI: 10.1017/S1047951125101133.

31. Azevedo S.V., Maltez C., Lopes A.I. Pediatric Crohn’s disease, iron deficiency anemia and intravenous iron treatment: a follow-up study. *Scand J Gastroenterol.* 2017;52:29–33. DOI: 10.1080/00365521.2016.1224381.

32. Al-Naseem A., Sallam A., Choudhury S., Thachil J. Iron deficiency without anaemia: a diagnosis that matters. *Clin Med.* 2021;21(2):107–13. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0582.

33. Carson J.L., Stanworth S.J., Guyatt G., et al. Red Blood Cell Transfusion: 2023 AABB International Guidelines. *JAMA.* 2023;330(19):1892–902. DOI: 10.1001/jama.2023.12914.

on the Management of Preoperative Anemia and Iron Deficiency in Adult Cardiac Surgery Patients. *Anesth Analg.* 2022;135(3):532–44. DOI: 10.1213/ANE.0000000000006148.

27. DeLoughery T.G. Safety of oral and intravenous iron. *Acta Haematol.* 2019;142(1):8–12. DOI: 10.1159/000496966.

28. Aksan A., Zepp F., Anand S., et al. Intravenous ferric carboxymaltose for the management of iron deficiency and iron deficiency anaemia in children and adolescents: a review. *Eur J Pediatr.* 2022;181:3781–93. DOI: 10.1007/s00431-022-04582-w.

29. Butragueño-Laiseca L., de la Mata Navazo S., Sánchez Galindo A.C., Santiago Lozano M.J. Intravenous iron for critically ill children. Comparison of three dose regimens. *Pediatric Blood Cancer.* 2024;71:e30734. DOI: 10.1002/pbc.30734.

30. Stack K.O., Shulman S.B., Blume E.D., et al. Real-world use of intravenous iron sucrose in children with cardiac disease. *Cardiol Young.* 2025;35:1344–9. DOI: 10.1017/S1047951125101133.

31. Azevedo S.V., Maltez C., Lopes A.I. Pediatric Crohn’s disease, iron deficiency anemia and intravenous iron treatment: a follow-up study. *Scand J Gastroenterol.* 2017;52:29–33. DOI: 10.1080/00365521.2016.1224381.

32. Al-Naseem A., Sallam A., Choudhury S., Thachil J. Iron deficiency without anaemia: a diagnosis that matters. *Clin Med.* 2021;21(2):107–13. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0582.

33. Carson J.L., Stanworth S.J., Guyatt G., et al. Red Blood Cell Transfusion: 2023 AABB International Guidelines. *JAMA.* 2023;330(19):1892–902. DOI: 10.1001/jama.2023.12914.

Информация об авторах

Гаврилин Алексей Алексеевич*, анестезиолог-реаниматолог блока реанимации и интенсивной терапии отделения экстренной кардиохирургии и интервенционной кардиологии ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы», e-mail: gavrilin.doc@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6246-7412>

Ластовка Василий Анатольевич, кандидат медицинских наук, анестезиолог-реаниматолог блока реанимации и интенсивной терапии отделения экстренной кардиохирургии и интервенционной кардиологии ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы»; ведущий научный сотрудник отделения анестезиологии-реанимации II (отделение кардиоанестезиологии и реанимации) ГНЦ РФ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б. В. Петровского», e-mail: richard-brabant@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3395-2812>

Абрамян Михаил Арамович, доктор медицинских наук, заведующий отделением экстренной кардиохирургии и интервенционной кардиологии ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы»; профессор кафедры педиатрии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», e-mail: m_abramyan@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4018-6287>

Information about the authors

Alexey A. Gavrilin*, anesthesiologist and intensive care physician of the ICU of the Department of Emergency Cardiac Surgery and Interventional Cardiology of the Morozov Children’s Municipal Clinical Hospital, e-mail: gavrilin.doc@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6246-7412>

Vasily A. Lastovka, Cand. Sci. (Med.), anesthesiologist and intensive care physician of the ICU of the Department of Emergency Cardiac Surgery and Interventional Cardiology of the Morozov Children’s Municipal Clinical Hospital; Leading Researcher at the Department of Anesthesiology and Intensive Care II (Department of Cardioanesthesiology and Intensive Care) of the Russian National Surgery Center named after acad. B.V. Petrovsky, e-mail: richard-brabant@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3395-2812>

Mikhail A. Abrahamyan, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Emergency Cardiac Surgery and Interventional Cardiology at the anesthesiologist and intensive care physician of the ICU of the Department of Emergency Cardiac Surgery and Interventional Cardiology of the Morozov Children’s Municipal Clinical Hospital, e-mail: m_abramyan@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4018-6287>

Аксельрод Борис Альбертович, доктор медицинских наук, профессор РАН, заведующий отделением анестезиологии-реанимации II (отделение кардиоанестезиологии и реанимации) ГНЦ РФ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б. В. Петровского»,
e-mail: aksel@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4434-3123>

Ермакова Вероника Сергеевна, гематолог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»,
e-mail: V.ermakova@ronc.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-3989-882X>

Кальченко Даниил Дмитриевич, детский кардиолог отделения экстренной кардиохирургии и интервенционной кардиологии ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы»,
e-mail: dkalchenko@morozdgkb.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5326-7441>

Морозова Екатерина Игоревна, анестезиолог-реаниматолог блока реанимации и интенсивной терапии отделения экстренной кардиохирургии и интервенционной кардиологии ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы»,
e-mail: emorozova@morozdgkb.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3717-2301>

* **Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 17.11.2024

Принята к печати: 13.11.2025

Boris A. Axelrod, Dr. Sci. (Med.), Professor of the RAS, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care II (Department of Cardioanesthesiology and Intensive Care) of the Russian National Surgery Center named after acad. B.V. Petrovsky,
e-mail: aksel@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4434-3123>

Veronika S. Ermakova, Hematologist, Department of Pediatric Bone Marrow Transplantation and Hematopoietic Stem Cells, N. N. Blokhin National Research Medical Center of Oncology,
e-mail: V.ermakova@ronc.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-3989-882X>

Daniil D. Kalchenko, Pediatric cardiologist at the Department of Emergency Cardiac Surgery and Interventional Cardiology of the Morozov Children's Municipal Clinical Hospital,
e-mail: dkalchenko@morozdgkb.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5326-7441>

Ekaterina I. Morozova, anesthesiologist and intensive care physician of the ICU of the Department of Emergency Cardiac Surgery and Interventional Cardiology of the Morozov Children's Municipal Clinical Hospital,
e-mail: emorozova@morozdgkb.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3717-2301>

* **Corresponding author**

Received 17 Nov 2024

Accepted 13 Nov 2025

ВЛИЯНИЕ ПРЕДОПЕРАЦИОННОГО ЛАТЕНТНОГО ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА НА ГОСПИТАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Купряшов А.А.* , Куксина Е.В., Хичева Г.А., Жемарина И.Б.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 121552, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Гипоферремия является недооцененным клинико-лабораторным синдромом. Ее рутинные маркеры, такие как концентрация ферритина, коэффициент насыщения трансферрина железом (НТЖ), подвержены влиянию разных факторов и не всегда позволяют дать объективную оценку обмену железа.

Цель: оценить влияние предоперационной гипоферремии на развитие неблагоприятных послеоперационных исходов у больных, подвергшихся плановой кардиохирургической операции в условиях искусственного кровообращения.

Материалы и методы. В ретроспективное когортное исследование включены 233 больных без анемии (концентрация гемоглобина более 130 г/л), перенесших кардиохирургические вмешательства. Проведена оценка изолированного влияния концентрации ферритина и НТЖ на исходы после операции. В зависимости от концентрации ферритина (<30 или ≥30 нг/мл) и НТЖ (<20 % или ≥20 %) больные были стратифицированы на 4 группы. Первичными конечными точками являлись летальность и комбинированная конечная точка, включавшая летальность, острые коронарные и цереброваскулярные события, сердечную, почечную и дыхательную недостаточность. Вторичными конечными точками являлись длительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ), пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии и общая продолжительность госпитализации.

Результаты. Изолированный анализ ферритина и НТЖ не показал значимого влияния на риск неблагоприятных исходов. При стратификации выявлено, что группа с ферритином < 30 нг/мл и НТЖ < 20 % имела статистически значимо более высокий риск острого почечного повреждения по сравнению с референтной группой ($p = 0,001$). После объединения групп II–IV (при отсутствии различий между ними) и проведения многофакторного анализа установлено, что гипоферремия ассоциировалась с увеличением риска наступления комбинированной конечной точки (отношение шансов (ОШ) 3,317; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,024–10,750; $p = 0,045$), развития острой сердечной недостаточности (ОШ 4,784; 95 % ДИ 1,169–19,582; $p = 0,030$), острого почечного повреждения (ОШ 6,868; 95 % ДИ 1,550–30,460; $p = 0,011$), а также трансфузии эритроцитов (ОШ 3,407; 95 % ДИ 1,002–11,579; $p = 0,050$). Влияние на вторичные исходы: также выявлено, что гипоферремия была ассоциирована с увеличением продолжительности ИВЛ и госпитализации.

Заключение. Гипоферремия ассоциирована с повышенным риском неблагоприятных госпитальных исходов у больных, перенесших кардиохирургическое вмешательство. Целесообразно включение оценки статуса железа в предоперационную стратификацию риска, что позволяет выявлять и корректировать латентный дефицит железа до операции.

Ключевые слова: латентный дефицит железа, кардиохирургия, искусственное кровообращение, ферритин, насыщение трансферрина железом

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена в рамках прикладной научно-исследовательской работы «Разработка и внедрение персонифицированных алгоритмов периоперационного ведения больных с патологией системы крови с целью повышения безопасности кардиохирургического лечения» (№ государственной регистрации 125020601668-9, 2025-2027 год).

Для цитирования: Купряшов А.А., Куксина Е.В., Хичева Г.А., Жемарина И.Б. Влияние предоперационного латентного дефицита железа на госпитальные результаты лечения кардиохирургических больных. Гематология и трансфузиология. 2026;71(1):86–98 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-1-86-98>

THE IMPACT OF PREOPERATIVE LATENT IRON DEFICIENCY ON HOSPITAL OUTCOMES IN CARDIAC SURGERY PATIENTS

Kupryashov A.A.*, Kuksina E.V., Khicheva G.A., Zhemarina I.B.

A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, 121552, Moscow Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Hypoferremia is an underrecognized clinical and laboratory syndrome. Its routine markers, ferritin and transferrin saturation (TSAT), are influenced by multiple factors and may not always provide an objective assessment of iron metabolism.

Aim: to evaluate the impact of preoperative hypoferremia on the development of adverse postoperative outcomes in patients undergoing elective cardiac surgery with cardiopulmonary bypass.

Materials and methods. This retrospective cohort study included 233 non-anemic patients (hemoglobin concentration >130 g/L) who underwent cardiac surgery. The isolated effects of ferritin and TSAT levels on postoperative outcomes were assessed. Subsequently, patients were stratified into four groups according to ferritin (<30 or ≥30 ng/mL) and TSAT (<20 % or ≥20 %) levels. The primary endpoints were mortality and a composite endpoint including mortality, acute coronary and cerebrovascular events, heart failure, renal failure, and respiratory failure. Secondary endpoints included the duration of mechanical ventilation (MV), length of stay in the intensive care unit (ICU), and total hospital stay.

Results. Isolated analysis of ferritin and TSAT revealed no significant association with the risk of adverse outcomes. Stratification demonstrated that patients with ferritin < 30 ng/mL and TSAT < 20 % had a significantly higher risk of acute kidney injury (AKI) compared with the reference group ($p = 0.001$). After merging groups II–IV (due to the absence of significant differences among them) and performing multivariate analysis, hypoferremia was found to be associated with an increased risk of CE (OR 3.317; 95 % CI 1.024–10.750; $p = 0.045$), acute heart failure (OR 4.784; 95 % CI 1.169–19.582; $p = 0.030$), AKI (OR 6.868; 95 % CI 1.550–30.460; $p = 0.011$), and red blood cell transfusion (OR 3.407; 95 % CI 1.002–11.579; $p = 0.050$). Hypoferremia was also associated with prolonged CMV duration and length of hospitalization.

Conclusion. Hypoferremia is associated with an increased risk of adverse hospital outcomes in patients undergoing cardiac surgery. These findings support the inclusion of iron status assessment in preoperative risk stratification and underscore the importance of early detection and correction of latent iron deficiency before surgery.

Keywords: latent iron deficiency, cardiac surgery, cardiopulmonary bypass, ferritin, transferrin saturation (TSAT)

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

Financial disclosure: the study was carried out as part of the applied research project “Development and implementation of personalized algorithms for perioperative management of patients with blood system pathologies to improve the safety of cardiac surgery” (State registration number 125020601668-9, 2025-2027).

For citation: Kupryashov A.A., Kuksina E.V., Khicheva G.A., Zhemarina I.B. The impact of preoperative latent iron deficiency on hospital outcomes in cardiac surgery patients. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (*Gematologiya i transfuziologiya*). 2026; 71(1):86–98 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-1-86-98>

Введение

Гипоферремия, реализующаяся железодефицитной анемией, является недооцененным клинико-лабораторным синдромом. Железо участвует в процессах тканевого дыхания, клеточной пролиферации, функционирования иммунной системы и антиоксидантной защиты. Его дефицит способен вызывать повреждение органов и тканей, близкое к гипоксическому [1–6], нарушение регенерации, ухудшение переносимости физической нагрузки. Установлено, что железодефицитная анемия ассоциирована с ухудшением результатов лечения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [4, 7, 8]. Однако латентный дефицит железа (ЛДЖ), при котором концентрация гемоглобина остается в пределах нормы, также может иметь неблагоприятные последствия, особенно в условиях хирургического стресса, включающие снижение утилизации кислорода, угнетение миокардиальной и митохондриальной функций [3, 4, 9–16]. В то же время данные о прогностическом значении латентной гипоферремии у больных, перенесших кардиохирургические вмешательства, противоречивы [17, 18]. Эти разногласия могут быть обусловлены как гетерогенностью популяций и дизайнов исследований, так и используемыми лабораторными признаками.

Диагностика ЛДЖ осложняется отсутствием единого критерия: концентрация ферритина отражает запасы железа, но зависит от степени воспаления; коэффициент насыщения трансферрина железом (НТЖ) отражает доступность железа для эритропоэза, но чувствителен к суточным колебаниям и белковому статусу. Кроме того, возможная нелинейность связи между степенью дефицита железа и клиническими исходами требует дифференцированного подхода к интерпретации данных. Предполагается, что сочетание двух маркеров — ферритина и НТЖ — позволяет более точно идентифицировать группу риска и может быть полезно в стратификации больных перед вмешательствами высокого риска [18–20]. Кардиохирургические вмешательства, сопровождающиеся системным воспалением, искусственным кровообращением (ИК) и значительной кровопотерей, являются моделью, в которой ЛДЖ может оказывать выраженное влияние на восстановление и прогноз. Однако роль гипоферремии в данной популяции недостаточно изучена, и рекомендации по скринингу и коррекции дефицита железа в предоперационном периоде остаются неопределенными [18, 21–24].

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния гипоферремии на послеоперационные исходы у больных без анемии, перенесших плановую кардиохирургическую операцию.

Материалы и методы

Дизайн исследования

В ретроспективное когортное исследование включены 233 больных, которым выполнено плановое хи-

рургическое вмешательство на сердце в условиях ИК. В исследование не включали больных с анемией (концентрация гемоглобина < 130 г/л), больных, которым оперативное вмешательство выполнялось в экстренном порядке, больных, ранее перенесших операции на сердце, а также больных с терминальной стадией хронической болезни почек, инфекционными заболеваниями. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол был одобрен локальным этическим комитетом. До включения в исследование у участников или их законных представителей было получено письменное информированное согласие.

На первом этапе изучали изолированную прогностическую ценность концентрации сывороточного ферритина и НТЖ на наступление конечных точек.

На втором этапе, с целью проверки гипотезы о возможном пороговом характере эффекта и взаимодействия маркеров, больных стратифицировали на 4 группы в зависимости от сочетания концентрации сывороточного ферритина и НТЖ, которые затем сравнивали между собой по исходам. Эти 4 группы: с концентрацией ферритина менее 30 нг/мл и НТЖ менее 20%; с концентрацией ферритина более 30 нг/мл и НТЖ более 20%; с концентрацией ферритина менее 30 нг/мл и НТЖ более 20%; с концентрацией ферритина более 30 нг/мл и НТЖ менее 20%.

Первичными конечными точками являлись летальность и комбинированная конечная точка, включавшая, наряду с летальностью, случаи острой сердечной, дыхательной, почечной недостаточности и неврологического дефицита. Вторичными конечными точками были длительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ), длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), длительность послеоперационного стационарного лечения, кратность трансфузий эритроцитов.

Показанием к переливанию аллогенных эритроцитов во время ИК являлась концентрация гемоглобина менее 70 г/л, в постперфузионном периоде при отсутствии физиологических триггеров — концентрация гемоглобина менее 70 г/л, при их наличии (насыщение венозной крови кислородом менее 60%, парциальное давление кислорода в венозной крови менее 32 мм рт. ст.) — менее 80 г/л.

Характеристика больных и условий проведения хирургических вмешательств

Клиническая характеристика больных представлена в таблице 3. Оценку риска неблагоприятного исхода кардиохирургической операции проводили по шкале EuroScore [25], оценку тяжести хронической сердечной недостаточности проводили по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) [26]. Операции проводили в условиях

нормотермического ИК, медиана продолжительности которого была 122 мин. Объем кровопотери составил 650 [500–900] мл.

Статистическая обработка. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета IBM SPSS Statistics (версия 27.0). Анализ прогностической ценности концентрации ферритина и НТЖ — с использованием линейной и бинарной логистической регрессии в зависимости от типа переменной. Количественные переменные описывали медианой и межквартильным интервалом (Me [Q1–Q3]), при необходимости дополнительно приводили среднее арифметическое и среднее квадратичное отклонение ($M \pm \sigma$), для чего применяли линейную и бинарную логистическую регрессию в зависимости от типа переменной. Для сравнения количественных показателей между четырьмя независимыми группами применяли критерий Краскела — Уоллиса, при наличии статистически значимых различий проводили попарные сравнения с использованием критерия Манна — Уитни с контролем множественных сравнений методом Бонферрони (для шести пар: критический уровень $p < 0,0083$).

Категориальные переменные представлены в виде абсолютных и относительных величин (n , %). Для оценки различий между группами по номинальным признакам использовали χ^2 -критерий Пирсона, а при ожидаемых частотах менее 5 — точный критерий Фишера. При множественных попарных сравнениях для категориальных данных также применяли поправку Бонферрони. По результатам *post hoc* анализа с поправкой Бонферрони, при отсутствии различий между парами II vs IV и III vs IV по первичной конечной точке, группы II–IV были объединены в единый референс для последующего регрессионного анализа.

С целью оценки влияния гипоферремии на первичные конечные точки использовали многофакторную логистическую регрессию обратным пошаговым методом, в качестве конфаундеров в модели включали: пол, возраст, коморбидность (артериальная гипертензия, функциональный класс сердечной недостаточности (НУНА), сахарный диабет, хроническую болезнь почек, хроническую обструктивную болезнь легких,

неврологические нарушения, основной диагноз, длительность ИК, объем кровопотери и факт трансфузии эритроцитов (последние учитывали для оценки прямого эффекта гипоферремии)). Построены многофакторные логистические модели: модель А (общий эффект гипоферремии) — без включения экспозиционных факторов (время ИК, объем кровопотери и трансфузии); модель В (прямой эффект гипоферремии) — те же ковариаты с добавлением продолжительности ИК, кровопотери и факта трансфузии, что позволило оценивать эффект гипоферремии при одинаковых значениях этих переменных. Перед моделированием выполнена проверка мультиколлинеарности предикторов: во всех случаях $VIF < 10$ (признаков коллинеарности не выявлено). Качество моделей оценивали по Nagelkerke R^2 и тесту Хосмера — Лемешоу. Для исходов с недостаточным числом событий ($EPV < 10$) многофакторное моделирование не выполняли. С целью оценки влияния гипоферремии на вторичные конечные точки выполнена многофакторная линейная регрессия. Уровень статистической значимости во всех анализах принимали равным $p < 0,05$.

Результаты

Прогноз результатов на основании концентрации сывороточного ферритина. Концентрация сывороточного ферритина не предсказывала риска наступления негативных событий, кроме риска острого почечного повреждения (табл. 1).

При выполнении линейной регрессии для оценки влияния концентрации сывороточного ферритина на вторичные конечные точки (длительность ИВЛ, длительность пребывания в ОРИТ, длительность госпитализации) статистически значимых ассоциаций выявлено не было ($p > 0,05$).

Прогноз результатов на основании насыщения трансферрина. При оценке насыщения трансферрина как непрерывного предиктора статистически значимых ассоциаций с исходами не выявлено (табл. 2).

В модели линейной регрессии влияние НТЖ на вторичные конечные точки (ИВЛ, ОРИТ, длительность госпитализации) значимого уровня не достигло ($p > 0,05$).

Таблица 1. Влияние концентрации сывороточного ферритина на исходы после операции

Table 1. Impact of Serum Ferritin concentration on postoperative outcomes

Исход / Outcome	ОШ* / OR*	95 % ДИ* / CI*	p
Летальность / Mortality	0,995	0,981–1,008	0,428
ККТ / CE	0,993	0,985–1,001	0,110
ОСН / AHF	0,992	0,980–1,003	0,148
ОПП / AKI	1,049	1,006–1,094	0,026
Трансфузия эритроцитов / RBC transfusion	0,996	0,992–1,000	0,067

Примечания. ККТ — комбинированная конечная точка, ОПП — острое повреждение почек, ОСН — острая сердечная недостаточность, ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, p — достоверность различий между группами.

Notes. AHF — acute heart failure, AKI — acute kidney injury, CE — composite endpoint, CI — confidence Interval, OR — odds Ratio, p — p-value for between-group comparisons, RBC — red blood cell.

Таблица 2. Влияние НТЖ на исходы после операции
Table 2. Impact of Transferrin Saturation on postoperative outcomes

Исход / Outcome	ОШ* / OR*	95 % ДИ* / CI*	p
Летальность / Mortality	1,026	0,947–1,111	0,526
ККТ / CE	0,995	0,946–1,047	0,890
ОСН / AHF	0,971	0,905–1,043	0,422
ОПП / AKI	0,948	0,848–1,059	0,341
Трансфузия эритроцитов / RBC transfusion	0,970	0,937–1,005	0,090

Примечания. ККТ — комбинированная конечная точка, ОПП — острое повреждение почек, ОСН — острая сердечная недостаточность, ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, p — достоверность различий между группами.

Notes. AHF — acute heart failure, AKI — acute kidney injury, CE — composite endpoint, CI — confidence Interval, OR — odds Ratio, p — p-value for between-group comparisons, RBC — red blood cell.

Послеоперационные исходы в зависимости от статуса железа (межгрупповой анализ). Включенные в анализ больные в зависимости от концентрации ферритина и НТЖ были распределены по четырем группам: группа I — 7 (3,0%), группа II — 56 (24,0%), группа III — 8 (3,4%), группа IV — 162 (69,5%) (рис. 1). Исходные (дооперационные) характеристики представлены в таблице 3: между группами отмечены различия по полу и частоте артериальной гипертензии ($p \leq 0,001$), тогда как возраст, функциональный класс NYHA и EuroSCORE значимо не различались ($p > 0,05$).

При сравнении интраоперационных параметров в четырех группах достоверных различий не выявлено. Медиана длительности ИК составляла 122,0 мин. [106,0–174,0] в группе I, 122,5 мин. [95,5–167,8] в груп-

пе II, 116,5 мин. [79,5–285,0] в группе III и 121,0 мин. [90,8–170,3] в группе IV ($p = 0,995$). Время пережатия аорты также было сопоставимо: 63,0 мин. [0,0–104,0], 76,5 мин. [50,8–126,0], 63,5 мин. [49,3–197,0] и 68,5 мин. [45,8–106,3] соответственно ($p = 0,635$). Объем кровопотери статистически значимо не различался между группами и составил 750 мл [500–1500], 600 мл [463–888], 925 мл [488–1300] и 650 мл [500–850] соответственно ($p = 0,437$).

Сравнение частоты послеоперационных событий выявило межгрупповые различия по ряду конечных точек, включая летальность, комбинированную конечную точку, случаи острой дыхательной и сердечной недостаточности, а также острого повреждения почек (табл. 4).

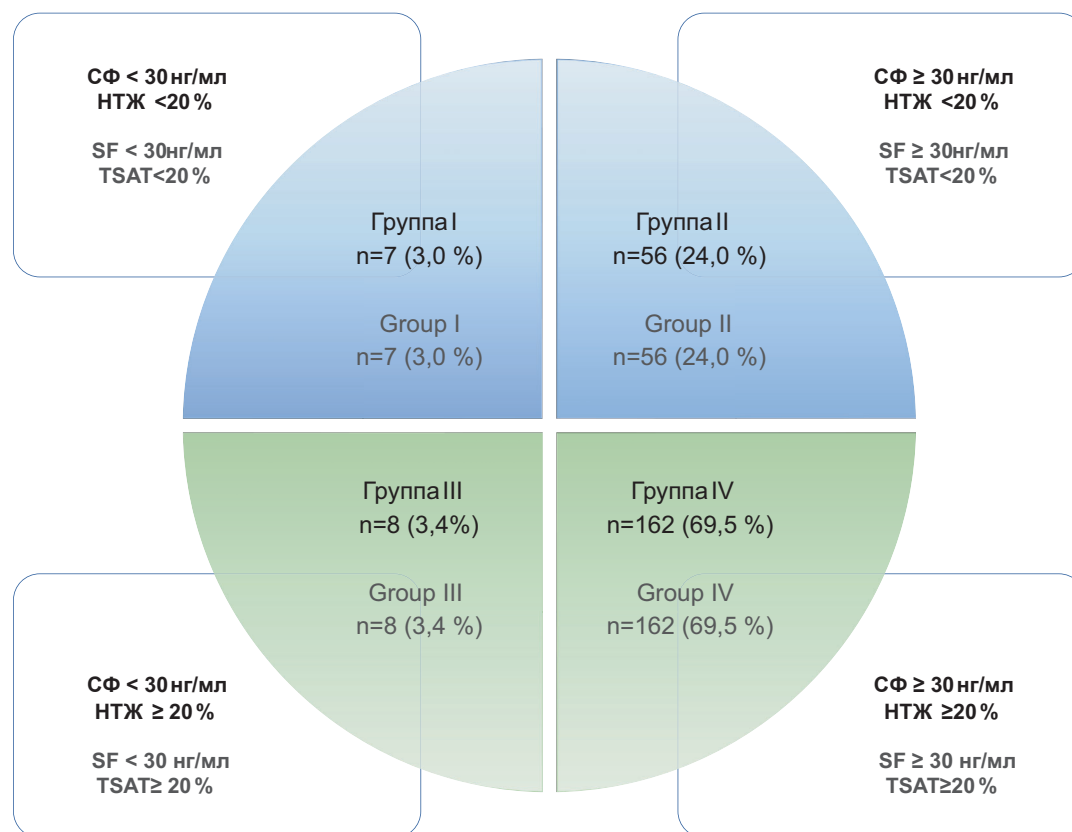


Рисунок 1. Распределение больных в группах сравнения.

Примечание. СФ — сывороточный ферритин; НТЖ — коэффициент насыщения трансферрина.

Figure 1. Distribution of patients across comparison groups.

Notes. SF — serum ferritin; TSAT — transferrin saturation.

Таблица 3. Клиническая характеристика больных до операции
Table 3. Preoperative clinical characteristics of patients

Параметр Parameters		Вся когорта Whole cohort n = 233 Me [Q1–Q3]	Группа I Group I n = 7 Me [Q1–Q3]	Группа II Group II n = 56 Me [Q1–Q3]	Группа III Group III n = 8 Me [Q1–Q3]	Группа IV Group IV n = 162 Me [Q1–Q3]	P
Пол / Sex	Мужской / Male	174 (74,7 %)	5 (71,4 %)	31 (55,4 %)	2 (25 %)	136 (84 %)	<0,0001
	Женский / Female	59 (25,3 %)	2 (28,6 %)	25 (42,4 %)	6 (10,2 %)	26 (16 %)	
Возраст, лет / Age, years	ИБС* / CAD*	61 [51–68]	55 [51–65]	62,5 [52–67]	38 [22,3–67]	61 [50,8–69]	0,278
	Женский / Female	64 (27,5 %)	2 (28,6 %)	15 (26,8 %)	0	47 (29,2 %)	
Диагноз Diagnosis	ПК* / VHD*	111 (47,6 %)	3 (42,9 %)	28 (50 %)	5 (62,5 %)	74 (46 %)	0,474
	ИБС + ПК / CAD+ VHD	31 (13,3 %)	0	6 (10,7 %)	1 (12,5 %)	24 (14,9 %)	
	аВОА* / AAA*	27 (11,6 %)	2 (28,6 %)	7 (12,5 %)	2 (25 %)	16 (9,9 %)	
ФК недостаточности кровообращения FC of Heart Failure (NYHA)		3 [2–3]	3 [3–3]	3 [2–3]	3 [2,3–3]	3 [3–3]	0,273
ЕвроScore (%)		1,84 [1,08–3,12]	1,05 [0,92–1,05]	1,85 [1,09–3,43]	2,23 [1,94–4,23]	1,82 [1,08–3,07]	0,584
Сахарный диабет / Type 2 diabetes		33 (14,2 %)	0	7 (12,5 %)	1 (12,5 %)	25 (15,4 %)	0,679
Хроническая обструктивная болезнь легких Chronic Obstructive Pulmonary Disease		10 (4,3 %)	0	1 (1,8 %)	0	9 (5,6 %)	0,540
Хроническая болезнь почек Chronic Kidney Disease		12 (5,2 %)	0	2 (3,6 %)	0	10 (6,2 %)	0,695
Инсульт в анамнезе / Stroke		8 (3,4 %)	0	2 (3,6 %)	0	6 (3,7 %)	0,903
Гипертоническая болезнь Arterial hypertension		190 (81,5 %)	3 (42,9 %)	50 (89,3 %)	2 (25 %)	135 (82,3 %)	<0,0001
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L		142,3 [136,0–150,05]	141,0 [134,2–144,9]	140,0 [134,88–147,68]	136,6 [134,3–148,6]	142,9 [137,08–151,25]	0,236
Эритроциты, ×10⁹/л RBC count, ×10 ⁹ /l		5,02 [4,72–5,26]	5,13 [4,96–6,27]	5,06 [4,70–5,41]	5,23 [4,91–5,65]	4,99 [4,70–5,22]	0,112
Сывороточный ферритин, нг/мл Serum Ferritin, ng/ml		111,71 [74,76–187,64]	15,39 [13,40–17,57]	106,46 [66,91–159,72]	19,38 [17,41–23,30]	124,83 [88,85–200,93]	<0,0001
Сывороточное железо, ммоль/л Serum Iron, mmol/L		170 [12,9–20,6]	9,0 [7,2–10,9]	11,05 [8,35–12,85]	18,05 [17,45–19,95]	18,65 [15,9–22,63]	<0,0001
Сывороточный трансферрин, г/л Serum Transferrin, g/L		256 [223,5–285]	304,0 [284,0–329,0]	270,0 [234,25–296,75]	266,5 [234,25–323,25]	247,0 [217,0–276,25]	<0,0001
НТЖ / TSAT, %		26,24 [19,51–34,14]	14,27 [8,71–14,68]	16,91 [13,56–18,85]	26,93 [24,14–30,54]	29,61 [25,79–37,91]	<0,0001

Примечания. ИБС — ишемическая болезнь сердца; ПК — порок клапанов; аВОА — аневризма восходящего отдела аорты; р — достоверность различий между группами, ФК — функциональный класс.

Notes. CAD — coronary artery disease, FC — functional class, VHD — valvular heart disease, AAA — ascending aortic aneurysm, p — p-value for between-group comparisons.

Таблица 4. Исходы после операции стратифицированных групп
Table 4. Postoperative outcomes in stratified patient groups

Параметр Parameter	Группа I Group I n = 7 n (%) M ± σ Me [Q1–Q3]	Группа II Group II n = 56 n (%) M ± σ Me [Q1–Q3]	Группа III Group III n = 8 n (%) M ± σ Me [Q1–Q3]	Группа IV Group IV n = 162 n (%) M ± σ Me [Q1–Q3]	P
Трансфузия эритроцитов (n) RBC transfusion (n)	3 (42,9 %)	10 (17,9 %)	1 (12,5 %)	18 (11,1 %)	0,080
Трансфузия эритроцитов, дозы RBC transfusion, units	3 ± 6,3 0 [0–3]	0,4 ± 1,2 0 [0–0]	0,1 ± 0,4 0 [0–0]	0,2 ± 0,7 0 [0–0]	0,058
Длительность ИВЛ, ч Duration of MV, hours	12,8 [10,4–11,5]	14,8 [8,7–20,2]	18,4 [8,0–42,4]	14,1 [8,4–18,6]	0,531
Длительность в ОРИТ, сут. ICU LOS, days	0,8 [0,6–5,0]	0,8 [0,7–1,0]	0,9 [0,7–3,1]	0,8 [0,7–0,9]	0,795
Длительность госпитализации, сут. Hospital LOS, days	11 [9–20]	12 [9–15]	13 [9,3–19,8]	12 [10–15]	0,831
Летальность / Mortality	1 (14,3)	0	0	2 (1,2 %)	0,017
ККТ / CE	2 (28,6)	2 (3,6)	0	7 (4,3)	0,024
ОСН / AHF	2 (28,6 %)	0	0	5 (3,1 %)	<0,0001
ОДН / ARF	1 (14,3 %)	0	0	0	<0,0001
ОПП / AKI	2 (28,6 %)	1 (1,8 %)	0	0	<0,0001
Неврологические нарушения Neurological disorders	0	1 (1,8 %)	0	2 (1,2 %)	0,958

Примечания. ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; σ — среднее квадратичное отклонение; p — достоверность различий между группами, ККТ — комбинированная конечная точка, ОПП — острое повреждение почек, ОДН — острая дыхательная недостаточность, ОСН — острая сердечная недостаточность.

Notes. MV — mechanical ventilation, ICU — intensive care unit, σ — standard deviation, p — p-value for between-group comparisons, ARF — acute respiratory failure, AHF — acute heart failure, AKI — acute kidney injury, LOS — length of stay, CE — composite endpoint.

В последующем сравнении с применением поправки Бонферрони установлена статистически значимая разница в частоте наступления острого повреждения почек между I и IV ($p = 0,001$) группами. По частоте наступления летального исхода, комбинированной конечной точки, острой сердечной недостаточности, дыхательной недостаточности, а также частоте трансфузий эритроцитов различия были статистически не значимы. С учетом результатов *post hoc* анализа (отсутствие различий в парах II против IV и III против IV по конечной точке) группы II–IV были объединены в референс-группу для последующего регрессионного анализа. Однофакторный анализ выявил ассоциацию гипоферремии (концентрация сывороточного ферритина < 30 нг/мл; НТЖ < 20 %) с летальностью, комбинированной конечной точкой, острой сердечной недостаточностью, острым повреждением почек и трансфузиями эритроцитов. Многофакторные модели строились только для исходов с достаточным числом событий ($EPV \geq 10$): острая сердечная недостаточность, комбинированная конечная точка и трансфузии (табл. 5).

В рамках многовариантной бинарной логистической регрессии моделирование выполняли для исходов с достаточной мощностью (комбинированная конечная точка, острая сердечная недостаточность, кратность

трансфузий) (табл. 6). В многофакторной модели, оценивавшей эффекты латентного дефицита железа на конечные точки, гипоферремия двукратно увеличивала риск наступления комбинированной конечной точки, однако при добавлении в модель дополнительных факторов (объем кровопотери, продолжительность ИК, трансфузии) независимым предиктором выступали трансфузии эритроцитов, при этом гипоферремия теряла свою значимость ($p = 0,107$). В аналогичных моделях, оценивающих риск наступления острой сердечной недостаточности, значимыми предикторами являлись гипоферремия и возраст больных в модели А, трансфузии эритроцитов и продолжительность времени ИК в модели В. Эффект гипоферремии после учета дополнительных ковариат сохранял свою значимость.

Значимыми предикторами, увеличивавшими вероятность переливания крови, являлись гипоферремия, пол, основной диагноз, а также продолжительность ИК и объем кровопотери. Иные ковариаты статистически значимого влияния не имели. Качество модели удовлетворительное ($HL p > 0,05$; Nagelkerke $R^2 > 0$).

С целью уточнения риска трансфузий эритроцитов у конкретных нозологических форм и пола был проведен дополнительный анализ с включением референсов для данных категорий (аневризма восходящего отдела аорты и женский пол). Больные ИБС демонстрировали

Таблица 5. Гипоферремия как независимый фактор риска неблагоприятных исходов после операции (сравнение I группы с референс-группой)

Table 5. Hypoferremia as an independent risk factor for adverse postoperative outcomes (comparison of group I with the reference group)

Конечные точки / Endpoints	ОШ* / OR*	95 % ДИ* / CI	p
Летальность / Mortality	18,667	1,481–235,198	0,024
ККТ / CE	9,644	1,642–56,632	0,012
ОСН / AHF	17,680	2,741–114,033	0,003
ОПП / AKI	90,000	6,966–1162,849	<0,0001
Трансфузия эритроцитов / RBC transfusion	5,095	1,085–23,929	0,039

Примечание. ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, p — достоверность различий между группами. ККТ — комбинированная конечная точка, ОПП — острое повреждение почек, ОСН — острая сердечная недостаточность.

Notes. OR — odds Ratio, CI — Confidence Interval, p — p-value for between-group comparisons, AHF — acute heart failure, AKI — acute kidney injury, CE — composite endpoint.

Таблица 6. Сравнение моделей общего и прямого эффекта гипоферремии на первичную конечную точку

Table 6. Comparison of models assessing the total and direct effects of hypoferremia on the primary endpoint

Первичная конечная точка Primary endpoint	Предикторы Predictors	Модель А / Model A			Модель В / Model B		
		ОШ OR*	95 % ДИ* CI	p	ОШ OR*	95 % ДИ* CI	p
ККТ CE	Гипоферремия / Hypoferremia	2,119	1,174–3,817	0,013	-	-	0,107
	Трансфузия эритроцитов RBC transfusion	-	-	-	11,892	3,167–44,660	<0,0001
ОСН AHF	Гипоферремия / Hypoferremia	3,311	1,567–6,993	0,002	2,375	1,08–5,236	0,031
	Возраст / Age	0,936	0,881–0,995	0,034	-	-	-
	Продолжительность ИК CPB duration	-	-	-	1,013	1,000–1,026	0,048
	Трансфузия эритроцитов RBC transfusion	-	-	-	10,934	1,827–65,429	0,009
ТЭр RBCt	Гипоферремия / Hypoferremia	1,815	1,059–3,106	0,030	1,856	1,032–3,344	0,039
	Пол / Sex	2,416	1,083–5,388	0,031	3,953	1,551–10,074	0,004
	Диагноз / Diagnosis	0,595	0,363–0,976	0,040	0,321	0,173–0,597	<0,0001
	Продолжительность ИК CBP Duration				1,008	1,001–1,015	0,036
	Объем кровопотери Blood loss volume				1,002	1,001–1,003	<0,0001

Примечание. Модель А — пошаговая логистическая регрессия без кровопотери / трансфузий / продолжительности ИК; модель В — с кровопотерей / трансфузиями / продолжительностью ИК (оценка прямого эффекта). ККТ — комбинированная конечная точка, ОСН — острая сердечная недостаточность, ТЭр — трансфузии эритроцитов.

Notes. Model A — stepwise logistic regression without blood loss / transfusions / CPB cardiopulmonary bypass; model B — with blood loss / transfusions / cardiopulmonary bypass (assessment of the direct effect). CE — composite endpoint, AHF — acute heart failure, RBCt — red blood cell transfusion.

повышенный риск трансфузии по сравнению с больными с аневризмой аорты (ОШ = 25,79; 95 % ДИ: 3,521–188,913; p = 0,001), другие нозологические формы статистической значимости не имели (ОШ = 3,921; 95 % ДИ: 0,633–24,287; p = 0,142) и (ОШ = 3,061; 95 % ДИ: 0,320–29,294; p = 0,332) для больных с патологией клапанов и сочетанной патологией соответственно). Женский пол был достоверно связан с повышенным риском переливания по сравнению с мужчинами (ОШ = 3,953; 95 % ДИ 1,551–10,074; p = 0,004).

В многофакторной линейной модели наличие гипоферремии значимо ассоциировалось с увеличением длительности пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, а также с увеличением общей длительности послеоперационного стационарного лечения (табл. 7).

Обсуждение

В проведенном исследовании показано, что у больных без анемии, перенесших плановые кардиохирургические вмешательства с использованием ИК, наличие ЛДЖ ассоциировалось с повышением риска неблагоприятных исходов. Наиболее выраженное влияние выявлено в отношении острой сердечной недостаточности и острого почечного повреждения, риск развития которых в группе больных с низкими запасами железа (ферритин < 30 нг/мл и НТЖ < 20 %) был достоверно выше по сравнению с референс-группой. Кроме того, у этих больных чаще выполняли трансфузии эритроцитов, что само по себе является фактором неблагоприятного прогноза после операций на сердце [8, 24, 27–30]. Эти результаты сохранялись и после поправки на ключевые клинико-операцион-

Таблица 7. Влияние гипоферремии на вторичные конечные точки (многофакторная линейная регрессия)
Table 7. Impact of hypoferremia on secondary endpoints (multivariable linear regression)

Вторичная конечная точка Secondary endpoint	Факторы / Factors	β	95% ДИ / CI	p
Продолжительность ИВЛ (ч) Duration of MV, hours	Гипоферремия / Hypoferremia	49,159	15,388–86,600	0,010
	Трансфузия эритроцитов / RBC transfusion	35,748	15,388–56,108	<0,0001
	Сахарный диабет / Type 2 diabetes	27,100	8,674–45,526	0,004
Длительность в ОРИТ, сут. ICU LOS, days	Гипоферремия / Hypoferremia	1,859	0,255–3,464	0,023
	Сахарный диабет / Type 2 diabetes	1,182	0,392–1,971	0,004
Длительность госпитализации, сут. Hospital LOS, days	Объем кровопотери / Blood loss volume	0,003	0,001–0,004	<0,0001
	Трансфузия эритроцитов / RBC transfusion	2,537	0,473–4,601	0,016
	Диагноз ИБС / Diagnosis of CAD	1,585	0,839–2,330	0,031

Примечание. ИВЛ — искусственная вентиляция легких; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; ИБС — ишемическая болезнь сердца, β — коэффициент регрессии.

Notes. MV — mechanical ventilation, ICU — intensive care unit, CAD — coronary artery disease, β — regression coefficient, LOS — length of stay.

ные факторы, включая пол, возраст, сопутствующие заболевания, длительность ИК и объем кровопотери, что свидетельствует о независимом прогностическом значении железодефицитного состояния. Сама по себе концентрация ферритина или НТЖ изолированно не демонстрировали значимого влияния на исследуемые исходы. Лишь при стратификации по их сочетанию, т.е. при одновременном снижении обоих показателей, выявили значимое увеличение риска. Патогенетические механизмы, объясняющие неблагоприятное влияние ЛДЖ, связаны с ролью железа в митохондриальном энергетическом обмене, синтезе АТФ и регенерации тканей. Дефицит железа снижает толерантность к ишемическому стрессу и усугубляет полиорганную дисфункцию [3, 4, 9–16, 31]. Подобные наблюдения подчеркивают ограниченность традиционного лабораторного алгоритма диагностики ЛДЖ у хирургических больных.

В то же время разнородность результатов литературы и ограниченная информативность рутинных маркеров (ферритин, НТЖ), чувствительных к воспалению и метаболическим сдвигам, указывают на необходимость переосмысления диагностики и целесообразность стандартизации критериев ЛДЖ и динамической предоперационной оценки [19, 31–36]. С учетом этих ограничений верификация ЛДЖ у кардиохирургических больных должна выходить за пределы пары «ферритин — НТЖ». Более информативным видится мультимаркерный подход: дополнение ферритина и НТЖ показателями, отражающими потребность костного мозга в железе (растворимый рецептор трансферрина, индекс ферритина), непосредственную «гемоглобинизацию» молодых эритроидов (гемоглобин ретикулоцитов (Ret-He); доля гипохромных эритроцитов), а также регуляторным сигналом обмена железа (гепсидин). Важен и контекст — параллельная оценка воспаления (С-реактивный белок), нутритивного статуса и функции почек, стандартизация преаналитического этапа, в том числе времени взятия образцов крови [36–41].

Интересным представляется «пограничное» состояние железодефицита с изолированным снижением одного из двух показателей (II и III группы), где частота осложнений не превышала таковую у больных с нормальным статусом железа. Эти наблюдения указывают на промежуточные или компенсаторные формы дефицита железа, не достигающие клинически значимого порога, но потенциально способные к прогрессированию в условиях оперативного стресса и кровопотери, что открывает перспективу более широкой диагностики данного состояния.

Исследование имеет ограничения: ретроспективный дизайн, малый размер подгруппы больных с выраженным ЛДЖ и низкая частота отдельных событий, что обусловило широкие доверительные интервалы. Кроме того, анализ ограничен ранним послеоперационным периодом; долгосрочные исходы не оценивались. Полученные данные свидетельствуют о том, что ЛДЖ даже при сохраненной концентрации гемоглобина ассоциирован с повышением риска неблагоприятных исходов после плановых кардиохирургических вмешательств. Наиболее выраженное влияние отмечено в отношении комбинированной конечной точки, острой сердечной недостаточности и потребности в гемотрансфузиях.

Клиническая импликация полученных данных двойка. Во-первых, даже при нормальных значениях гемоглобина ЛДЖ следует рассматривать как потенциально модифицируемую мишень предоперационной оптимизации: своевременная диагностика и, при наличии временного окна, коррекция (в первую очередь внутривенными препаратами железа) могут снизить вероятность органных осложнений и потребность в трансфузиях [14, 19–23, 31–33, 41, 42]. Во-вторых, необходима стандартизация определений ЛДЖ с учетом воспаления и системной реакции на хирургический стресс; без диагностических рамок исследователи обречены на гетерогенные выводы и спорную воспроизводимость.

Полученные результаты поддерживают идею включения статуса железа в рутинную предоперационную стратификацию риска и разработки институциональных протоколов, но одновременно подчеркивают потребность в проспективных исследованиях с уни-

фицированными критериями ЛДЖ, мультипараметрической диагностикой и клиническими конечными точками, релевантными для кардиохирургии, что позволит перейти от наблюдательных ассоциаций к доказанным стратегиям снижения риска.

Литература

1. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood*. 2019;133(1):30–9. DOI: 10.1182/blood-2018-05-815944.
2. von Haehling S., Ebner N., Evertz R., et al. Iron Deficiency in Heart Failure: An Overview. *JACC Heart Fail*. 2019;7(1):36–46. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.07.015.
3. Купряшов А.А., Ривняк М.И. Гипоксия и дефицит железа: синергичные эффекты на организм. *Клиническая физиология кровообращения*. 2022;19(1):57–69. DOI: 10.24022/1814-6910-2022-19-1-57-69.
4. Хастиева Д.Р., Хасанов Н.Р. Дефицит железа у больных с ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(45):4962. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4962.
5. Rössler J., Schoenrath F., Seifert B., et al. Iron deficiency is associated with higher mortality in patients undergoing cardiac surgery: a prospective study. *Br J Anaesth*. 2020;124(1):25–34. DOI: 10.1016/j.bja.2019.09.016.
6. Tramarin R., Pistuddi V., Maresca L., et al. Patterns and determinants of functional and absolute iron deficiency in patients undergoing cardiac rehabilitation following heart surgery. *Eur J Prevent Cardiol*. 2017;24(8):799–807. DOI: 10.1177/2047487317689975.
7. Kim H.B., Shim J.K., Ko S.H., et al. Effect of iron deficiency without anaemia on days alive and out of hospital in patients undergoing valvular heart surgery. *Anaesthesia*. 2022;77(5):562–9. DOI: 10.1111/anae.15681.
8. Ranucci M., Baryshnikova E., Castelvechchio S., Pelissero G. Surgical and Clinical Outcome Research (SCORE) Group. Major bleeding, transfusions, and anemia: the deadly triad of cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg*. 2013;96(2):478–85. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.03.015.
9. Klip I.T., Comin-Colet J., Voors A.A., et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J*. 2013;165(4):575–82.e3. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.01.017.
10. von Haehling S., Jankowska E.A., van Veldhuisen D.J., et al. Iron deficiency and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(11):659–69. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.109.
11. McDonagh T., Damy T., Doehner W., et al. Screening, diagnosis and treatment of iron deficiency in chronic heart failure: putting the 2016 European Society of Cardiology heart failure guidelines into clinical practice. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(12):1664–72. DOI: 10.1002/ejhf.1305.
12. Ward D.M., Cloonan S.M. Mitochondrial Iron in Human Health and Disease. *Ann Rev Physiol*. 2019;81:453–82. DOI: 10.1146/annurev-physiol-020518-114742.
13. Zhang H., Jamieson K.L., Grenier J., et al. Myocardial Iron Deficiency and Mitochondrial Dysfunction in Advanced Heart Failure in Humans. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(11):e022853. DOI: 10.1161/JAHA.121.022853.
14. Cappellini M.D., Comin-Colet J., de Francisco A., et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol* 2017;92:1068–78. DOI: 10.1002/ajh.24820.
15. Hoes M.F., Grote Beverborg N., Kijlstra J.D., et al. Iron deficiency impairs contractility of human cardiomyocytes through decreased mitochondrial function: Impaired contractility in iron-deficient cardiomyocytes. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(5):910–9. DOI: 10.1002/ejhf.1154.

References

1. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood*. 2019;133(1):30–9. DOI: 10.1182/blood-2018-05-815944.
2. von Haehling S., Ebner N., Evertz R., et al. Iron Deficiency in Heart Failure: An Overview. *JACC Heart Fail*. 2019;7(1):36–46. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.07.015.
3. Kupryashov A.A., Rivnyak M.I. Hypoxia and iron deficiency: synergistic effects on the body. *Klinicheskaya Fiziologiya krovoobrasheniya*. 2022;19(1):57–69 (In Russian). DOI: 10.24022/1814-6910-2022-19-1-57-69.
4. Khasatieva D. R., Khasanov N. R. Iron deficiency in patients with coronary artery disease. *Rossiyskiy kardiologicheskiy Zhurnal*. 2022;27(45):4962 (In Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4962.
5. Rössler J., Schoenrath F., Seifert B., et al. Iron deficiency is associated with higher mortality in patients undergoing cardiac surgery: a prospective study. *Br J Anaesth*. 2020;124(1):25–34. DOI: 10.1016/j.bja.2019.09.016.
6. Tramarin R., Pistuddi V., Maresca L., et al. Patterns and determinants of functional and absolute iron deficiency in patients undergoing cardiac rehabilitation following heart surgery. *Eur J Prevent Cardiol*. 2017;24(8):799–807. DOI: 10.1177/2047487317689975.
7. Kim H.B., Shim J.K., Ko S.H., et al. Effect of iron deficiency without anaemia on days alive and out of hospital in patients undergoing valvular heart surgery. *Anaesthesia*. 2022;77(5):562–9. DOI: 10.1111/anae.15681.
8. Ranucci M., Baryshnikova E., Castelvechchio S., Pelissero G. Surgical and Clinical Outcome Research (SCORE) Group. Major bleeding, transfusions, and anemia: the deadly triad of cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg*. 2013;96(2):478–85. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.03.015.
9. Klip I.T., Comin-Colet J., Voors A.A., et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J*. 2013;165(4):575–82.e3. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.01.017.
10. von Haehling S., Jankowska E.A., van Veldhuisen D.J., et al. Iron deficiency and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(11):659–69. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.109.
11. McDonagh T., Damy T., Doehner W., et al. Screening, diagnosis and treatment of iron deficiency in chronic heart failure: putting the 2016 European Society of Cardiology heart failure guidelines into clinical practice. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(12):1664–72. DOI: 10.1002/ejhf.1305.
12. Ward D.M., Cloonan S.M. Mitochondrial Iron in Human Health and Disease. *Ann Rev Physiol*. 2019;81:453–82. DOI: 10.1146/annurev-physiol-020518-114742.
13. Zhang H., Jamieson K.L., Grenier J., et al. Myocardial Iron Deficiency and Mitochondrial Dysfunction in Advanced Heart Failure in Humans. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(11):e022853. DOI: 10.1161/JAHA.121.022853.
14. Cappellini M.D., Comin-Colet J., de Francisco A., et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol* 2017;92:1068–78. DOI: 10.1002/ajh.24820.
15. Hoes M.F., Grote Beverborg N., Kijlstra J.D., et al. Iron deficiency impairs contractility of human cardiomyocytes through decreased mitochondrial function: Impaired contractility in iron-deficient cardiomyocytes. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(5):910–9. DOI: 10.1002/ejhf.1154.

16. Stugiewicz M., Tkaczyszyn M., Kasztura M., et al. The influence of iron deficiency on the functioning of skeletal muscles: experimental evidence and clinical implications. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(7):762–73. DOI: 10.1002/ejhf.467.
17. Peri V., Devlin P., Perry L., et al. Associations Between Nonanemic Iron Deficiency and Postoperative Outcomes in Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Anesth Analg.* 2024;139(1):47–57. DOI: 10.1213/ANE.0000000000006822.
18. Al-Naseem A., Sallam A., Choudhury S., Thachil J. Iron deficiency without anaemia: a diagnosis that matters. *Clin Med.* 2021;21(2):107–13. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0582.
19. Muñoz M., Acheson A.G., Auerbach M., et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia.* 2017;72(2):233–47. DOI: 10.1111/anae.13773.
20. Голухова Е.З. Выживаемость после реваскуляризации миокарда у больных стабильной ишемической болезнью сердца — результаты 7-летних промежуточных исследований ISCHEMIA. *Креативная кардиология.* 2023;17(1):7–10. DOI: 10.24022/1997-3187-2023-17-1-7-10.
21. Corwin H.L., Shander A., Speiss B., et al. Management of Perioperative Iron Deficiency in Cardiac Surgery: A Modified RAND Delphi Study. *Ann Thorac Surg.* 2022;113(1):316–23. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2020.11.031.
22. WHO Guideline on Use of Ferritin Concentrations to Assess Iron Status in Individuals and Populations. World Health Organization; 2020.
23. Anker S.D., Comin Colet J., Filippatos G., et al. FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med.* 2009;361(25):2436–48. DOI: 10.1056/NEJMoa0908355.
24. Koch C.G., Li L., Duncan A.I., et al. Transfusion in coronary artery bypass grafting is associated with reduced long-term survival. *Ann Thorac Surg.* 2006;81(5):1650–7. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2005.12.037.
25. Nashef S.A., Sharples L.D., Roques F., Lockowandt U. EuroSCORE II and the art and science of risk modelling. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;43(4):695–6. DOI: 10.1093/ejcts/ezs468.
26. Kossman C.E. Nomenclature and criteria for the diagnosis of cardiovascular diseases. *Circulation.* 1964;30(3):321–5. DOI: 10.1161/01.cir.30.3.321.
27. Vlot E.A., Verwijmeren L., van de Garde E.M.W., et al. Intra-operative red blood cell transfusion and mortality after cardiac surgery. *BMC Anesthesiology.* 2019;19(1):65. DOI: 10.1186/s12871-019-0738-2.
28. Зюзин В.С., Шнейдер Ю.А. Современная стратегия применения аллогенной крови в кардиохирургии. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2024;66(3):282–90. DOI: 10.24022/0236-2791-2024-66-3-282-290.
29. Padmanabhan H., Brookes M.J., Nevill A.M., Luckraz H. Association between anemia and blood transfusion with long-term mortality after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2019;108(3):687–92. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2019.04.044.
30. Cavalcante Dos Santos E., Orbegozo D., Mongkolpun W., et al. Systematic review and meta-analysis of effects of transfusion on hemodynamic and oxygenation variables. *Crit. Care Med.* 2020;48(2):241–8. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004115.
31. Shander A., Corwin H.L., Meier J., et al. Recommendations From the International Consensus Conference on Anemia Management in Surgical Patients (ICCAMS). *Ann Surg.* 2023;277(4):581–90. DOI: 10.1097/SLA.0000000000005721.
32. Голухова Е.З. Отчет о лечебной и научной работе Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Минздрава России за 2024 год. Перспективы дальнейшего развития. Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2025;26(Спецвыпуск). DOI: 10.24022/1810-0694-2025-26S.
16. Stugiewicz M., Tkaczyszyn M., Kasztura M., et al. The influence of iron deficiency on the functioning of skeletal muscles: experimental evidence and clinical implications. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(7):762–73. DOI: 10.1002/ejhf.467.
17. Peri V., Devlin P., Perry L., et al. Associations Between Nonanemic Iron Deficiency and Postoperative Outcomes in Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Anesth Analg.* 2024;139(1):47–57. DOI: 10.1213/ANE.0000000000006822.
18. Al-Naseem A., Sallam A., Choudhury S., Thachil J. Iron deficiency without anaemia: a diagnosis that matters. *Clin Med.* 2021;21(2):107–13. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0582.
19. Muñoz M., Acheson A.G., Auerbach M., et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia.* 2017;72(2):233–47. DOI: 10.1111/anae.13773.
20. Golukhova E.Z. Survival after myocardial revascularization in patients with stable coronary disease — 7-year intermediate results of ISCHEMIA trial. *Kreativnaya Kardiologiya.* 2023;17(1):7–10 (In Russian). DOI: 10.24022/1997-3187-2023-17-1-7-10.
21. Corwin H.L., Shander A., Speiss B., et al. Management of Perioperative Iron Deficiency in Cardiac Surgery: A Modified RAND Delphi Study. *Ann Thorac Surg.* 2022;113(1):316–23. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2020.11.031.
22. WHO Guideline on Use of Ferritin Concentrations to Assess Iron Status in Individuals and Populations. World Health Organization; 2020.
23. Anker S.D., Comin Colet J., Filippatos G., et al. FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med.* 2009;361(25):2436–48. DOI: 10.1056/NEJMoa0908355.
24. Koch C.G., Li L., Duncan A.I., et al. Transfusion in coronary artery bypass grafting is associated with reduced long-term survival. *Ann Thorac Surg.* 2006;81(5):1650–7. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2005.12.037.
25. Nashef S.A., Sharples L.D., Roques F., Lockowandt U. EuroSCORE II and the art and science of risk modelling. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;43(4):695–6. DOI: 10.1093/ejcts/ezs468.
26. Kossman C.E. Nomenclature and criteria for the diagnosis of cardiovascular diseases. *Circulation.* 1964;30(3):321–5. DOI: 10.1161/01.cir.30.3.321.
27. Vlot E.A., Verwijmeren L., van de Garde E.M.W., et al. Intra-operative red blood cell transfusion and mortality after cardiac surgery. *BMC Anesthesiology.* 2019;19(1):65. DOI: 10.1186/s12871-019-0738-2.
28. Zyuzin V.S., Shneider Yu.A. Modern strategy for the use of allogeneic blood in cardiac surgery. *Grudnaya I Serdechno-sosudistaya Chirugiya.* 2024;66(3):282–90 (In Russian). DOI: 10.24022/0236-2791-2024-66-3-282-290.
29. Padmanabhan H., Brookes M.J., Nevill A.M., Luckraz H. Association between anemia and blood transfusion with long-term mortality after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2019;108 (3):687–92. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2019.04.044.
30. Cavalcante Dos Santos E., Orbegozo D., Mongkolpun W., et al. Systematic review and meta-analysis of effects of transfusion on hemodynamic and oxygenation variables. *Crit. Care Med.* 2020;48(2):241–8. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004115.
31. Shander A., Corwin H.L., Meier J., et al. Recommendations From the International Consensus Conference on Anemia Management in Surgical Patients (ICCAMS). *Ann Surg.* 2023;277(4):581–90. DOI: 10.1097/SLA.0000000000005721.
32. Golukhova E.Z. Report on the medical and scientific work of the A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of Russia for 2024. Prospects for further development. *Cardiovascular diseases. Bulletin of the A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2025;26 Special issue (In Russian). DOI: 10.24022/1810-0694-2025-26S.

33. Cleland S.R., Thomas W. Iron homeostasis and perioperative management of iron deficiency. *BJA Educ.* 2019;19(12):390–7. DOI: 10.1016/j.bjae.2019.09.003.
34. Мареев В.Ю., Кобалава Ж.Д., Мареев Ю.В. и др. Связь дефицита железа, анемии и сочетания дефицита железа с анемией с тяжестью проявлений хронической сердечной недостаточности. Дополнительный анализ исследования «Распространенность дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации (ДЖ-ХСН-РФ)». *Кардиология.* 2024;64(11):62–75. DOI: 10.18087/cardio.2024.11.n2786.
35. Rusch J.A., van der Westhuizen D.J., Gill R.S., Louw V.J. Diagnosing iron deficiency: Controversies and novel metrics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2023;37(4):451–67. DOI: 10.1016/j.bpa.2023.11.001.
36. Hoenemann C., Ostendorf N., Zarbock A., et al. Reticulocyte and Erythrocyte Hemoglobin Parameters for Iron Deficiency and Anemia Diagnostics in Patient Blood Management. A Narrative Review. *J Clin Med.* 2021;10(18):4250. DOI: 10.3390/jcm10184250.
37. Camaschella C. New insights into iron deficiency and iron deficiency anemia. *Blood Rev.* 2017;31(4):225–33. DOI: 10.1016/j.blre.2017.02.004.
38. Gelaw Y., Woldu B., Melku M. The Role of Reticulocyte Hemoglobin Content for Diagnosis of Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia, and Monitoring of Iron Therapy: a Literature Review. *Clin Lab.* 2019;65(12). DOI: 10.7754/Clin.Lab.2019.190315.
39. Shin D.H., Kim H.S., Park M.J., et al. Utility of Access Soluble Transferrin Receptor (sTfR) and sTfR/log Ferritin Index in Diagnosing Iron Deficiency Anemia. *Ann Clin Lab Sci.* 2015;45(4):396–402.
40. Infusino I., Braga F., Dolci A., Panteghini M. Soluble transferrin receptor (sTfR) and sTfR/log ferritin index for the diagnosis of iron-deficiency anemia. A meta-analysis. *Am J Clin Pathol.* 2012 Nov;138(5):642–9. DOI: 10.1309/AJCP16NTXZLZFAIB.
41. Spahn D.R., Schoenrath F., Spahn G.H., et al. Effect of ultra-short-term treatment of patients with iron deficiency or anaemia undergoing cardiac surgery: a prospective randomised trial. *Lancet.* 2019;393(10187):2201–12. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32555-8.
42. Anker S.D., Kirwan B.A., van Veldhuisen D.J., et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(1):125–33. DOI: 10.1002/ejhf.823.
33. Cleland S.R., Thomas W. Iron homeostasis and perioperative management of iron deficiency. *BJA Educ.* 2019;19(12):390–7. DOI: 10.1016/j.bjae.2019.09.003.
34. Mareev V.Yu., Kobalava Zh.D., Mareev Yu.V., et al. Relationship of Iron Deficiency, Anemia and Combination of Iron Deficiency With Anemia With Severity of Manifestations of Chronic Heart Failure. Additional Analysis of the Study “Prevalence of Iron Deficiency in Patients With Chronic Heart Failure in the Russian Federation (J-CHF-RF)”. *Kardiologiya.* 2024;64(11):62–75 (In Russian). DOI:10.18087/cardio.2024.11.n2786.
35. Rusch J.A., van der Westhuizen D.J., Gill R.S., Louw V.J. Diagnosing iron deficiency: Controversies and novel metrics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2023;37(4):451–67. DOI: 10.1016/j.bpa.2023.11.001.
36. Hoenemann C., Ostendorf N., Zarbock A., et al. Reticulocyte and Erythrocyte Hemoglobin Parameters for Iron Deficiency and Anemia Diagnostics in Patient Blood Management. A Narrative Review. *J Clin Med.* 2021;10(18):4250. DOI: 10.3390/jcm10184250.
37. Camaschella C. New insights into iron deficiency and iron deficiency anemia. *Blood Rev.* 2017;31(4):225–33. DOI: 10.1016/j.blre.2017.02.004.
38. Gelaw Y., Woldu B., Melku M. The Role of Reticulocyte Hemoglobin Content for Diagnosis of Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia, and Monitoring of Iron Therapy: a Literature Review. *Clin Lab.* 2019;65(12). DOI: 10.7754/Clin.Lab.2019.190315.
39. Shin D.H., Kim H.S., Park M.J., et al. Utility of Access Soluble Transferrin Receptor (sTfR) and sTfR/log Ferritin Index in Diagnosing Iron Deficiency Anemia. *Ann Clin Lab Sci.* 2015;45(4):396–402.
40. Infusino I., Braga F., Dolci A., Panteghini M. Soluble transferrin receptor (sTfR) and sTfR/log ferritin index for the diagnosis of iron-deficiency anemia. A meta-analysis. *Am J Clin Pathol.* 2012 Nov;138(5):642–9. DOI: 10.1309/AJCP16NTXZLZFAIB.
41. Spahn D.R., Schoenrath F., Spahn G.H., et al. Effect of ultra-short-term treatment of patients with iron deficiency or anaemia undergoing cardiac surgery: a prospective randomised trial. *Lancet.* 2019;393(10187):2201–12. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32555-8.
42. Anker S.D., Kirwan B.A., van Veldhuisen D.J., et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(1):125–33. DOI: 10.1002/ejhf.823.

Информация об авторах

Алексей Анатольевич Купряшов*, доктор медицинских наук, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии с курсом аритмологии и клинической электрофизиологии Института подготовки кадров высшей квалификации и профессионального образования; заведующий отделом патологических состояний системы крови в кардиохирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: kupriashov2007@rambler.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7673-4762>

Куксина Екатерина Владимировна, младший научный сотрудник отдела патологических состояний крови пациента в кардиохирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: evkuskina@bakulev.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2149-5108>

Information about the authors

Alexey A. Kupryashov*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Cardiovascular Surgery with a Course in Arrhythmology and Clinical Electrophysiology, Institute for the Training of Higher Qualification Personnel and Professional Education; Head of the Department of Pathological Conditions of the Blood System in Cardiac Surgery, A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, e-mail: aakupryashov@bakulev.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7673-4762>

Ekaterina V. Kuskina, Junior Researcher, Department of Pathological Conditions of the Blood System in Cardiac Surgery, A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, e-mail: evkuskina@bakulev.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2149-5108>

Хичева Галина Анатольевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела патологических состояний крови пациента в кардиохирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: gakhicheva@bakulev.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6081-643X>

Жемарина Ирина Борисовна, врач-исследователь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: ibzhemarina@bakulev.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7162-4628>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 24.10.2025

Принята к печати: 13.11.2025

Galina A. Khicheva, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of Pathological Conditions of the Blood System in Cardiac Surgery, A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery,
e-mail: gakhicheva@bakulev.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6081-643X>

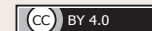
Irina B. Zhemarina, physician investigator, A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery,
e-mail: ibzhemarina@bakulev.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7162-4628>

*** Corresponding author**

Received 24 Oct 2025

Accepted 13 Nov 2025

<https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-1-99-107>



УСПЕШНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОРТОПНЕВМОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНОГО ПЕРВИЧНОЙ ДИФфуЗНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМой ЦНС

Тихомиров Д.С.* , Королева Д.А., Щецова О.О., Игнатова Е.Н., Костина И.Э., Туполева Т.А., Звонков Е.Е.

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Онкогематологические больные являются уязвимой категорией в отношении ортопневмовируса (ОПВ), который поражает клетки дыхательного эпителия и легочной ткани.

Цель: представить клиническое наблюдение идентификации ОПВ и успешного лечения рибавирином больного диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) при вирусной пневмонии, протекавшей с острой дыхательной недостаточностью (ОДН).

Основные сведения. У больного С., 56 лет, была диагностирована ДВККЛ ЦНС. После первого курса химиотерапии у него развились острое почечное повреждение, лихорадка, двусторонняя пневмония с ОДН. В жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) обнаружены ДНК *Pneumocystis jirovecii*. Терапия ко-тримоксазолом и микафунгином не оказала эффекта. При повторном исследовании жидкости БАЛ ДНК *Pneumocystis jirovecii* не выявлена. При расширенном вирусологическом исследовании в мазке из носа обнаружена РНК ОПВ, к проводимой терапии добавлен рибавирин. В течение последующих суток впервые отметили нормализацию температуры тела, спустя 3 суток — регресс ОДН. Таким образом, показана высокая эффективность рибавирина при подтвержденной ОПВ-инфекции.

Ключевые слова: ортопневмовирус, пневмония, диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, рибавирин

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа не имела спонсорской поддержки.

Для цитирования: Тихомиров Д.С., Королева Д.А., Щецова О.О., Игнатова Е.Н., Костина И.Э., Туполева Т.А., Звонков Е.Е. Успешное лечение ортопневмовирусной инфекции у больного первичной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой ЦНС. Гематология и трансфузиология. 2026; 71(1):99–107. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-1-99-107>

SUCCESSFUL TREATMENT OF ORTHOPNEUMOVIRUS INFECTION IN A PATIENT WITH PRIMARY DIFFUSE B-CELL LARGE CELL LYMPHOMA OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Tikhomirov D.S.*, Koroleva D.A., Shchetsova O.O., Ignatova, E.N., Kostina I.E., Tupoleva T.A., Zvonkov E.E.

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

ABSTRACT

Introduction. Oncohematological patients are a vulnerable category in relation to orthopneumovirus (OPV), which affects cells of the respiratory epithelium and lung tissue.

Aim: to present a clinical observation of the identification of OPV and successful ribavirin treatment of a patient with Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and acute respiratory failure (ARF) due to viral pneumonia.

Main findings. Patient S., 56 years old, was diagnosed with DLBCL of the central nervous system. After the first course of chemotherapy, he developed acute kidney injury, fever, and bilateral pneumonia with ARF. DNA of *Pneumocystis jirovecii* was found in bronchoalveolar lavage (BAL) fluid. Therapy with co-trimoxazole and micafungin had no effect. Repeated examination of the BAL fluid did not reveal the DNA of *Pneumocystis jirovecii*. An extended virological examination revealed OPV RNA in a nasal smear, and ribavirin was added to the therapy. During the following days, normalization of body temperature was noted for the first time, after 3 days there was a regression of ARF. Thus, ribavirin has been shown to be highly effective in cases of confirmed OPV infection.

Keywords: orthopneumovirus, pneumonia, B-cell lymphoma, ribavirin

Conflict of Interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Tikhomirov D.S., Koroleva D.A., Shchetsova O.O., Ignatova E.N., Kostina I.E., Tupoleva T.A., Zvonkov E.E. Successful treatment of orthopneumovirus infection in a patient with primary diffuse B-cell large cell lymphoma of the central nervous system. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2026; 71(1):99–107 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-1-99-107>

Введение

Ортопневмовирус (ОПВ) является РНК-содержащим оболочечным вирусом, принадлежащим к семейству *Pneumoviridae*, порядка *Mononegavirales*. Раньше этот вирус называли респираторно-синцитиальным вирусом. С 2024 г. по решению Международного комитета по таксономии вирусов латинское название вируса было изменено на *Orthopneumovirus hominis*. Этот патоген играет важную роль в структуре инфекционной патологии органов дыхания, поскольку поражает преимущественно клетки дыхательного эпителия и легочной ткани. Вирионы ОПВ имеют сферическую форму и окружены липидной оболочкой, образованной из модифицированной клеточной мембраны инфицированной клетки, в которую вирион «одевается» во время литической инфекции. Геном вируса — однонитевая

нефрагментированная РНК негативной направленности, упакованная в спиральный нуклеокапсид [1]. Для реализации вирусной генетической информации и для репликации необходимо участие вирусной РНК-зависимой-РНК-полимеразы, которая содержится в вирионах [2]. В 10 вирусных генах закодированы 11 белков, что реализовано за счет наличия двух открытых рамок считывания в гене *M2*. Этот ген кодирует фактор элонгации *M2-1* и регулятор транскрипции *M2-2*. Ген *L* кодирует РНК-полимеразу, кофактором которой является продукт гена *P* — фосфопротеин *P* [2]. Продукты генов *NS1* и *NS2* ингибируют активность интерферонов типа I. Ген *N* кодирует белок нуклеокапсиды, который связывает геномную РНК. Ген *M* кодирует белок матрикса, необходимый для сборки

вирионов. Продукты генов *SH*, *G* и *F* образуют капсид. Гликопротеиды *F* (*F* — fusion protein, не обладающий функцией гемолизина) и *G* (*G* — attachment protein, не обладающий гемагглютинирующей активностью) необходимы для проникновения вируса в клетку [2]. Также белки *SH*, *G* и *F* являются антигенами и вызывают первичный гуморальный ответ [2].

До 70% детей первого года жизни переносят ортопневмовирусную инфекцию (ОПВИ), а к двум годам — примерно у половины детей наблюдается второй эпизод данной инфекции [1]. Основным источником инфекции является больной человек-вирусоноситель, который выделяет вирус в окружающую среду на протяжении всего периода болезни. Для инфицированного взрослого этот срок, как правило, составляет 3–7 дней. У детей до 1 года выделение вируса продолжается дольше — до 14 дней. Однако в случае тяжелой инфекции дети в возрасте до 6 месяцев могут выделять вирус до 3 недель [2]. Летальность от ОПВИ в 9 раз превышает показатели летальности от гриппа среди детей первого года жизни [2]. Но не только у детей вирус может вызвать серьезные поражения органов дыхания, другой уязвимой категорией являются больные в состоянии иммунологической дисрегуляции или иммунодефицита, в частности гематологические больные, в том числе реципиенты гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) [3, 4]. Вспышки ОПВИ в гематологических и трансплантационных отделениях — не редкость. По данным разных авторов [5–7], у реципиентов аллогенных ГСК (алло-ГСК) частота данного осложнения колеблется от 5 до 49%, при этом летальность вследствие ОПВИ может достигать 43% и зависит от множества факторов, среди которых выделяют характер поражения (нижние или верхние отделы дыхательных путей), наличие цитопении, проведение кондиционирования перед трансплантацией ГСК в миелоаблятивном режиме, ранний срок ОПВИ после трансплантации ГСК.

Цель работы — представить клиническое наблюдение идентификации ОПВ и успешного лечения рибавирином больного диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) при вирусной пневмонии, протекавшей с острой дыхательной недостаточностью (ОДН).

Клиническое наблюдение

Больной С., 56 лет, считает себя больным с января 2024 г., когда развился эпизод дезориентации в пространстве, мнестических нарушений, интенсивных головных болей. При обследовании по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с внутривенным контрастным усилением в области валика мозолистого тела и правой височной доли были выявлены опухолевые образования размерами 74×36×38 и 12×10 мм соответственно с гомогенным интенсивным накоплением контрастного препарата.

Были назначены глюкокортикоидные гормоны. В феврале 2024 г. больному была выполнена стереотаксическая биопсия опухолевого образования валика мозолистого тела, но по результатам гистологического и иммуногистохимического исследований достоверно верифицировать диагноз не представлялось возможным, что было обусловлено терапией глюкокортикоидными препаратами, которая проводилась в течение месяца в предоперационном периоде.

В марте 2025 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России безбиопсийным методом на основании исследования спинномозговой жидкости (цитоз 9,3 кл/мкл, характерный для В-клеточной лимфомы иммунофенотип — CD45⁺ CD19^{high} CD20^{high} CD10^{+/−} Каппа⁺ Lambda[−] CD38[−] и выявление в ДНК, выделенной из клеток ликвора, мутации p.L265P гена *MYD88*) больному был установлен диагноз первичной диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ) ЦНС [12].

С марта по май 2024 г. больному было проведено 4 курса химиотерапии по протоколу «CNS-2021» [13]. Межкурсовой интервал после первого курса химиотерапии осложнился развитием острого почечного повреждения, фебрильной лихорадки, двусторонней интерстициально-очаговой пневмонии (рис. 1), сопровождавшейся ОДН.

С целью верификации возбудителя пневмонии больному была выполнена фибробронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважом (БАЛ), и в жидкости БАЛ была выявлена ДНК *Pneumocystis jirovecii*. Больному проводилась этиотропная противомикробная терапия (ко-тримоксазол, микафунгин) без выраженного эффекта — сохранялась фебрильная лихорадка, ОДН, отмечалось дальнейшее нарастание концентрации провоспалительных маркеров в крови. При проведении дополнительного обследования (МРТ головного мозга, органов брюшной полости, малого таза, эхокардиография, прокальцитонин-тест) данных за наличие инфекционных очагов не получено. При проведении неоднократных микробиологических исследований крови на стерильность, тестов на наличие РНК SARS-CoV-2 в носоглотке и жидкости БАЛ, на наличие ДНК вирусов герпетической группы (цитомегаловируса, вируса Эпштейна — Барр, вируса герпеса человека 6, вируса простого герпеса 1 и 2) в различных биологических жидкостях получены отрицательные результаты. При контрольной компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки была выявлена отрицательная динамика в течении двусторонней пневмонии (рис. 2). По данным повторного исследования жидкости БАЛ ДНК *P. jirovecii* не выявлена.

Больному проводили эскалацию противомикробной терапии: последовательно были добавлены меропенем, моксифлоксацин, линезолид, ганцикловир, амфотерицин В, азитромицин, полимиксин В. Учитывая инфекционные осложнения, агрессивное течение, высокий

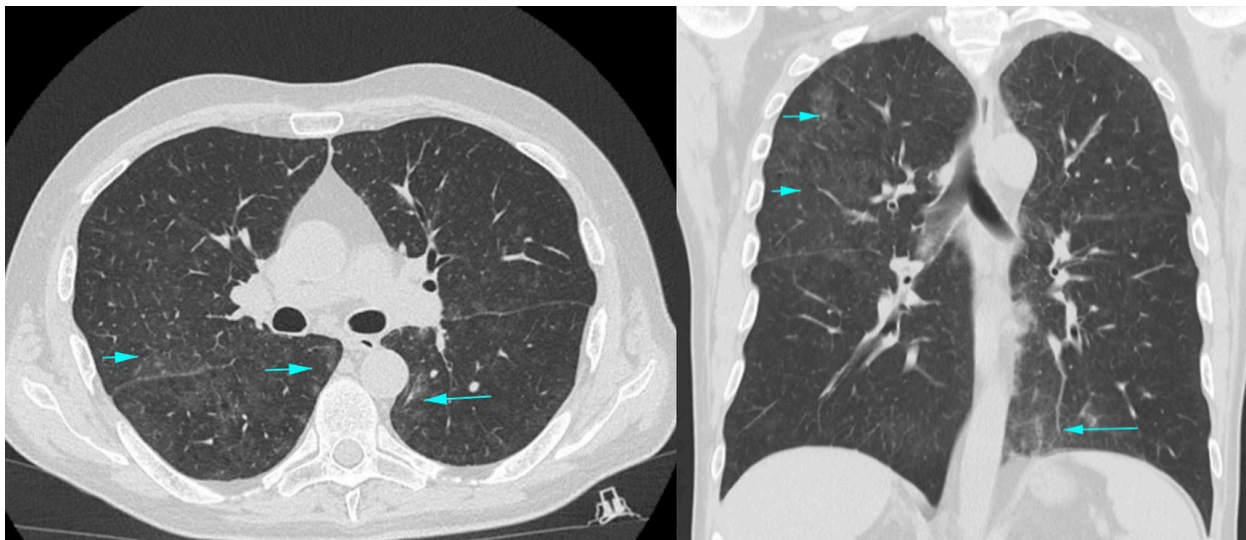


Рисунок 1. КТ сканы легочной ткани в аксиальной (А) и фронтальной (Б) проекциях после первого курса химиотерапии. В обоих легких определяются распространенные участки альвеоларно-интерстициальной инфильтрации по типу «матового стекла», с утолщением междолькового интерстиция и мелкими внутридольковыми очагами (стрелки) — картина двусторонней интерстициально-очаговой пневмонии

Figure 1. CT scans of lung tissue in axial (A) and frontal (B) projections after the first course of chemotherapy. Both lungs show widespread areas of alveolar-interstitial infiltration with a ground-glass appearance, with thickened interlobular interstitium and small intralobular foci (arrows) — a picture of bilateral interstitial-focal pneumonia.

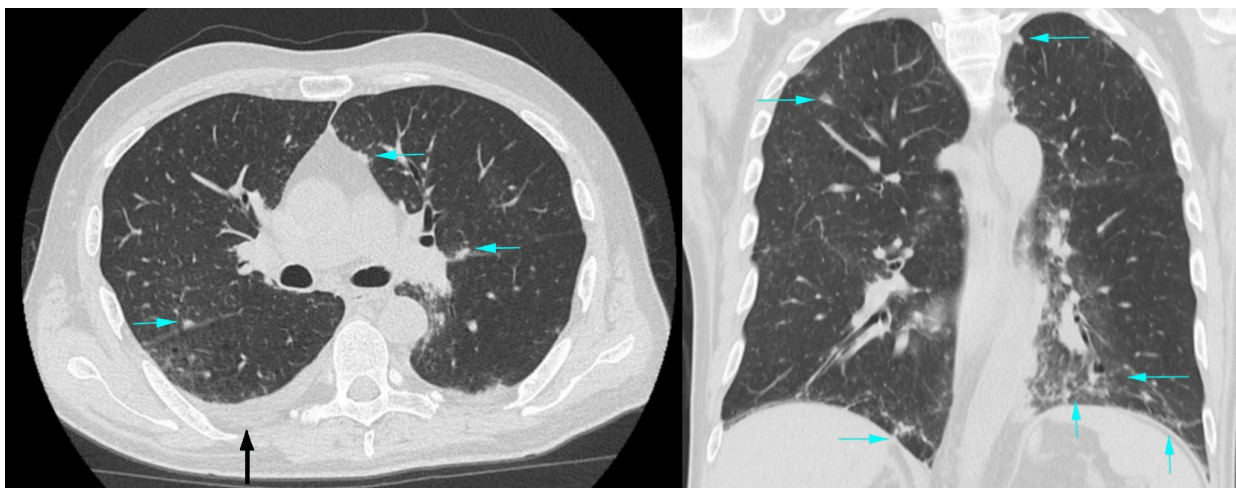


Рисунок 2. КТ-сканы легочной ткани в аксиальной (А) и фронтальной (Б) проекциях — отрицательная динамика после лечения ко-тримоксазолом, микафунгином. В обоих легких отмечается появление новых очагов, увеличение размеров ранее существовавших, увеличение выраженности и распространенности альвеоларно-интерстициальных изменений (голубые стрелки), появление жидкости в правой плевральной полости (черная стрелка)

Figure 2. CT scans of lung tissue in axial (A) and frontal (B) projections. Negative dynamics after treatment with co-trimoxazole, micafungin. In both lungs, new lesions, preexisting lesions became larger, alveolar-interstitial lesions grew bigger (blue arrows), formation of pleural effusion (black arrow) — deterioration of the clinical features

риск прогрессии и необходимость продолжения лечения ДВККЛ, второй, третий и четвертый курсы химиотерапии проводили без метотрексата. Несмотря на противомикробную терапию, сохранялась гипоксемия, для коррекции которой требовалась ингаляция кислорода, фебрильная лихорадка. У больного продолжали поиск очага инфекции, и при очередном обследовании в мазке со слизистой оболочки носоглотки была выявлена РНК ОПВ человека, в связи с чем к проводимой терапии был добавлен рибавирин в дозе 1200 мг/сут. В течение последующих суток впервые отмечено снижение температуры тела до субфебрильных значений и ее нормализация спустя три дня после начала терапии рибавирином. Кроме того, у больного был отмечен регресс ОДН и положительная динамика по данным контрольной КТ органов грудной клетки (рис. 3).

По данным контрольной МРТ головного мозга у больного был достигнут полный ответ на проведенное лечение ДВККЛ ЦНС. Предпринята попытка мобилизации и заготовки аутологичных ГСК, однако она оказалась неудачной. Таким образом, трансплантация ауто-ГСК не была выполнена, и в течение последующих 6 месяцев проводилась поддерживающая терапия леналидомидом. В настоящее время у больного сохраняется полная ремиссия заболевания при сроке наблюдения 17 месяцев.

Обсуждение

Для ОПВИ нехарактерно бессимптомное течение инфекции [2]. У иммунокомпетентных больных при инфицировании вначале наблюдается поражение верхних дыхательных путей в виде ринита, фарингита,

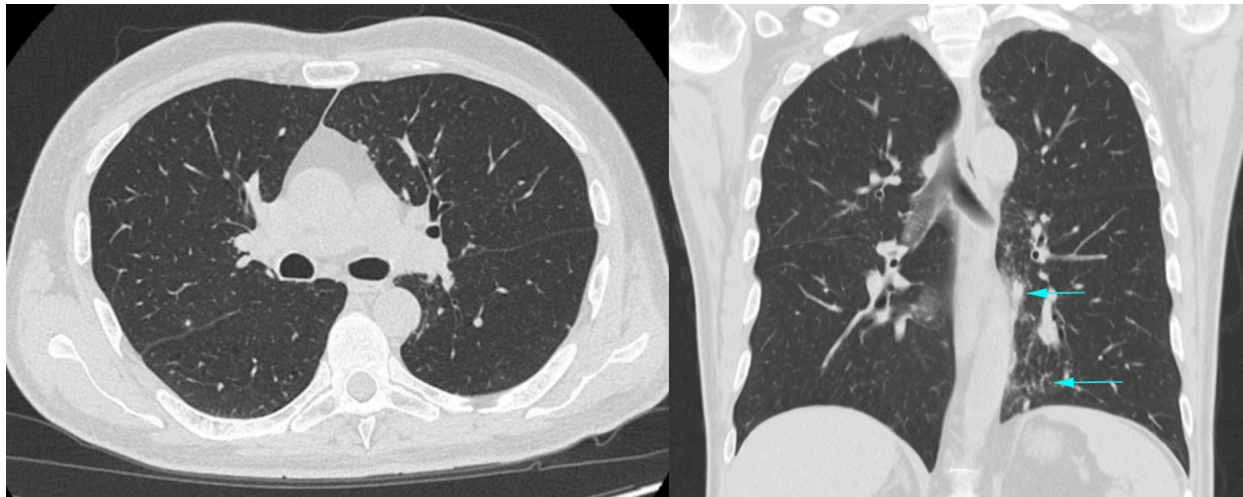


Рисунок 3. КТ-сканы легочной ткани в аксиальной (А) и фронтальной (Б) проекциях. Выраженная регрессия очагово-интерстициальных изменений в легких после лечения рибавирином. Остаточные изменения обозначены стрелками

Figure 3. CT scans of lung tissue in axial (A) and frontal (B) projections after ribavirin treatment. Significant recovery in the lungs demonstrated. Residual changes indicated by arrows, improvement of clinical features

ларингита. Далее присоединяется непродуктивный кашель, затем на 3–4 сутки болезни появляется мокрота [1, 2]. У иммунокомпетентного человека прогноз течения данной инфекции всегда благоприятный и завершается реконвалесценцией. У иммунокомпрометированных больных обычно наблюдается более тяжелое течение, с дыхательной недостаточностью и поражением преимущественно нижних отделов дыхательных путей [3–12, 18]. Возможно вовлечение нервной системы и других органов за счет повреждения избыточным содержанием углекислого газа в крови. Вирус был изолирован даже из ткани сердца ребенка с иммунодефицитом, умершего от миокардита [8].

Для неинвазивной визуализации повреждения легких вирусом применяют КТ, которая является «золотым стандартом» для диагностики легочных поражений. Спектр рентгенологических симптомов вирусной пневмонии широк и включает в себя симптом «матового стекла», утолщение междольковых и внутридольковых перегородок, очаговые изменения, симптом «дерево в почках», симптом «атолла» как проявление организуемой пневмонии, плевральный выпот, реже, в продвинутых стадиях, — симптом консолидации. Сочетания и выраженность рентгенологических симптомов могут быть различными. При пневмонии, вызванной ОПВ, у иммунокомпрометированных больных наиболее часто выявляют изменения по типу «матового стекла», очаги, симптом «дерево в почках», утолщение септального интерстиция, часто в воспалительный процесс вовлекаются оба легких [16, 17]. Как правило, вирусная пневмония дебютирует с появлением в легких нежной инфильтрации по типу «матового стекла», позже присоединяются очаговые изменения, консолидация, плевральный выпот, которые отражают ухудшение клинической картины; нередко различные симптомы появляются одновременно [16, 17].

ОПВИ хоть и не занимает лидирующие позиции в структуре инфекционной патологии дыхательного тракта у гематологических больных, но чаще протекает тяжелее, чем инфекции, вызванные другими респираторными вирусами [18]. В случае развития пневмонии более информативным является исследование жидкости БАЛ, поскольку в ней вероятность обнаружения вируса выше [19]. Это обусловлено частым образованием под действием вируса многоядерных клеток (синцитиев) в инфицированной ткани эпителия дыхательных путей, образованных слиянием нескольких соседних клеток. Синцитии присутствуют в организме и в норме, примером чему служат зародышевые клетки и гепатоциты, являющиеся полиплоидными. Однако в случае патологического образования синцитиев клетки, составляющие их, становятся нефункциональными. Под действием вирусного F-белка происходит расплавление клеточной мембраны, ее слияние с оболочкой вириона с его последующим проникновением в клетку. Мембраны соседних клеток из-за такого расплавления сливаются, в результате чего и происходит образование синцитиев. Подобные процессы наблюдаются при инфекциях, вызванных и другими вирусами, например вирусом иммунодефицита человека 1, вирусом простого герпеса. Среди возбудителей респираторных инфекций, обладающих этой способностью, можно выделить метапневмовирус и SARS-CoV-2, которые также часто вызывают тяжелые осложнения у иммунокомпрометированных больных.

Вирусный F-белок синтезируется в виде неактивного предшественника F0 и в ходе процессинга протеолитически расщепляется на 2 цепи — F1 и F2, связанные дисульфидной связью, приобретая необходимую конформацию. Этот процесс катализируется внутриклеточной протеазой — фурином, содержащейся в аппарате Гольджи практически всех типов клеток организма млекопитающих. Взаимодействие вируса с врожденной

составляющей иммунной системы приводит к формированию в месте первичного поражения цитокиновой и хемокиновой среды, которая во многом определяет клиническую картину и исход инфекции [1]. Поражение эпителия вирусом вызывает каскадный синтез ряда провоспалительных и противовоспалительных факторов, среди которых: интерфероны (ИФН) (γ и α/β), интерлейкины (ИЛ) (1, 6, 8, 10, 11, 12, 13), фактор некроза опухоли α , гранулоцитарно-макрофагальный колоние-стимулирующий фактор и др. [1].

Вирус способен существенно подавлять функциональную активность антигенпрезентирующих клеток и вирус-специфических цитотоксических Т-лимфоцитов, в первую очередь за счет гиперсекреции ИЛ-10 [10]. Также ОПВ способен подавлять сигнальные пути синтеза ИФН I типа (α/β) под действием неструктурных вирусных белков NS1 и NS2, максимальная концентрация которых в цитоплазме зараженных клеток наблюдается в первые сутки инфекции [1]. Это вызывает супрессию созревания дендритных клеток, которая негативно влияет на формирование адаптивного противовирусного иммунного ответа. Все вышеперечисленное объясняет способность ОПВ вызывать иммунопатологию [1, 2]. При этом риск ее возникновения при ОПВИ значительно выше, чем при других острых респираторных инфекциях, следовательно, необходим лабораторный мониторинг ОПВ в случае осложнений со стороны дыхательного тракта у больных лимфопролиферативными заболеваниями.

Еще одной особенностью патогенеза ОПВИ является разнонаправленное влияние на иммунный ответ. У иммунокомпетентных лиц тяжелое течение инфекции, как правило, сопряжено не со сниженной иммунной активностью, а, напротив, с гиперактивным ответом [1]. В этом случае деструкция легочной ткани (в том числе неинфицированной) возникает не столько за счет прямого цитопатического действия вируса, сколько из-за активности вирус-специфических цитотоксических Т-лимфоцитов, нейтрофилов и эозинофилов. Привлечение в очаг поражения избыточного количества клеток-эффекторов приводит к гиперсекреции провоспалительных хемокинов: CCL5, ИЛ-8 и др. Течение инфекции и характер иммунного ответа во многом определяются типом цитокиновой регуляции [2]. Если преобладает действие CD4⁺ Т-лимфоцитов-хелперов 1-го типа, то стимулируется синтез γ -ИФН, ИЛ-2 и ИЛ-12. При другом же типе ответа, индуцируемом главным образом CD4⁺ Т-хелперами 2-го типа, активизируется синтез ИЛ-4, 5, 6, 10 и 13 [1, 2]. При относительно легком течении ОПВИ у иммунокомпетентных больных преобладает действие CD4⁺ Т-лимфоцитов-хелперов 1-го типа, а при дисбалансе иммунного ответа и сдвиге его в сторону Т-хелперов 2-го типа наблюдается более тяжелое течение. У больных лимфопролиферативными заболеваниями эта хемокиновая регуляция может быть

нарушена как течением основного заболевания, так и проводимым лечением. Вопросы противовирусной профилактики и терапии остаются открытыми.

Множество исследований посвящено особенностям течения и терапии ОПВИ у гематологических больных, в том числе реципиентов алло-ГСК [3, 4, 7, 9, 10]. В подавляющем большинстве работ называются следующие факторы, влияющие на тяжесть вирусного или вирус-опосредованного поражения: локализация поражения (верхний или нижний отдел дыхательного тракта), лейкопения $\leq 2,0 \times 10^9/\text{л}$, лимфопения $\leq 1,0 \times 10^9/\text{л}$, гипогаммаглобулинемия (концентрация иммуноглобулина Ig $\leq 6,5 \text{ г/л}$), Т-клеточная или В-клеточная деплеция в течение 3 месяцев, предшествующих трансплантации ГСК, а также неприживление трансплантата.

Несмотря на отсутствие этиотропных препаратов прямого действия, ингибирующих вирусную репликацию, для терапии при ОПВИ успешно применяется рибавирин, открытый еще в 1972 г., совместно с другими препаратами, чаще всего с внутривенным иммуноглобулином. Описано применение как пероральной, так и аэрозольной формы рибавирина [14]. Для лечения ОПВИ нижних отделов органов дыхания у лиц с ослабленным иммунитетом пероральная форма представляется более простой, безопасной и экономически эффективной альтернативой по сравнению с аэрозольной. Показано, что применение рибавирина у гематологических больных с ОПВИ повышает общую выживаемость [3, 4, 9, 14]. Эти данные подтверждаются приведенным клиническим наблюдением. Помимо рибавирина в качестве специфической этиотропной терапии ОПВИ описано использование таких препаратов, как паливизумаб (гуманизированные моноклональные антитела против А-эпитопа вирусного F-белка [7]), презатовир и рилематовир (JNJ-53718678) — ингибиторы F-белка, препятствующие слиянию вирусной и клеточной оболочки [11, 15]. Однако эти средства недоступны в РФ, и их эффективность для гематологических больных с ОПВИ не доказана. Основным подходом, применяемым для профилактики у больных из групп риска тяжелого течения инфекции, остается пассивная иммунопрофилактика. Но для онкогематологических больных этот подход неприменим.

Таким образом, инфекция, вызванная ОПВ, является тяжелым осложнением, возникающим при лечении онкогематологических больных. Необходимо лабораторное подтверждение этиологии поражения легких. Своевременное выполнение компьютерной томографии органов грудной клетки, выявление характерных рентгенологических признаков интерстициального поражения легких позволяет своевременно заподозрить вирусную пневмонию. Однако неспецифичность выявляемых симптомов, которые могут наблюдаться как при вирусной пневмонии, так и при неинфекционных поражениях легких (при реакции «трансплантат

против хозяина», интерстициальном отеке легких или идиопатической интерстициальной пневмонии), непременно требует лабораторного подтверждения.

Литература

1. Кривицкая В.З. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция. Особенности патогенеза, стратегия профилактики и лечения. Вопросы современной педиатрии. 2013;12(2):35–43.
2. Снопкова М.С., Романова О.Н., Коломиец Н.Д. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция. Особенности патогенеза, стратегия профилактики и лечения. Клиническая инфектология и паразитология. 2024;13(2):225–41. DOI: 10.34883/PI.2024.13.2.047.
3. Khanna N., Widmer A.F., Decker M., et al. Respiratory syncytial virus infection in patients with hematological diseases: single-center study and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2008;46(3):402–12. DOI: 10.1086/525263.
4. Munawar I., Park M., Birnbaum J., Gradon, J. Respiratory syncytial virus in a pancytopenic patient with lower respiratory tract infection: treat first, investigate later. *Chest*. 2020;158(4):A453. DOI: 10.1016/j.chest.2020.08.437.
5. Ljungman P., Ward K.N., Crooks B.N., et al. Respiratory virus infections after stem cell transplantation: a prospective study from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2001;28(5):479–84. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703139.
6. Mikulska M., Del Bono V., Gandolfo N., et al. Epidemiology of viral respiratory tract infections in an outpatient haematology facility. *Ann Hematol*. 2014;93(4):669–76. DOI: 10.1007/s00277-013-1912-0.
7. Khawaja F., Chemaly R.F. Respiratory syncytial virus in hematopoietic cell transplant recipients and patients with hematologic malignancies. *Haematologica*. 2019;104(7):1322. DOI: 10.3324/haematol.2018.215152.
8. Eisenhut M. Extrapulmonary manifestations of severe respiratory syncytial virus infection — a systematic review. *Crit. Care*. 2006;10(4):107. DOI: 10.1186/cc4984.
9. Farina F., Sannipoli D., Diral E., et al. Impact of Respiratory Syncytial Virus (RSV) on adult haematology oncology patients. *J Infect*. 2024;89(6):106347 DOI: 10.1016/j.jinf.2024.106347.
10. Vakil E., Sheshadri A., Faiz S.A., et al. Risk factors for mortality after respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection in adults with hematologic malignancies. *Transplant Infect Dis*. 2018;20(6):e12994. DOI: 10.1111/tid.12994.
11. Mackman R.L., Chien J., Siegel D.S. Presatovir: A Once-daily Oral Respiratory Syncytial Virus Fusion Inhibitor for the Treatment of Respiratory Syncytial Virus Infection in Adults and Infants. *Trend Antiv Drug Develop*. 2025;2:309–32. DOI: 10.1002/9783527845088.ch09.
12. Королева Д.А., Звонков Е.Е., Щецова О.О. и др. Безбиопсийная диагностика первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы центральной нервной системы. *Гематология и трансфузиология*. 2024;69(3):368–83. DOI: 10.35754/0234-5730-2024-69-3-368-383.
13. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред Е.Н. Паровичниковой. М.: Практика, 2024.
14. Tejada S., Martinez-Reviejo R., Karakoc H.N., et al. Ribavirin for treatment of subjects with respiratory syncytial virus-related infection: a systematic review and meta-analysis. *Adv Ther*. 2022;39(9):4037–51. DOI: 10.1007/s12325-022-02256-5.
15. ClinicalTrials.gov. A Study of Rilematovir (JNJ-53718678) in Adult Outpatients With Respiratory Syncytial Virus (RSV) Infection (PRIMROSE). 2023.

Рибавирин высоко эффективен при лабораторно подтвержденном поражении легких ОПВ даже без применения внутривенного иммуноглобулина.

References

1. Krivitskaya V.Z. Respiratory syncytial virus infection. Pathogenesis peculiarities, prevention and treatment strategies. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2013;12(2):35–43 (In Russian).
2. Snopkova M.S., Romanova O.N., Kolomiets N.D. Respiratory-syncytial viral infection. Pathogenesis features, prevention and treatment strategy. *Klinicheskaya infekctologiya i parazitologiya*. 2024;13(2):225–41 (In Russian). DOI: 10.34883/PI.2024.13.2.047.
3. Khanna N., Widmer A.F., Decker M., et al. Respiratory syncytial virus infection in patients with hematological diseases: single-center study and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2008;46(3):402–12. DOI: 10.1086/525263.
4. Munawar I., Park M., Birnbaum J., Gradon, J. Respiratory syncytial virus in a pancytopenic patient with lower respiratory tract infection: treat first, investigate later. *Chest*. 2020;158(4):A453. DOI: 10.1016/j.chest.2020.08.437.
5. Ljungman P., Ward K.N., Crooks B.N., et al. Respiratory virus infections after stem cell transplantation: a prospective study from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2001;28(5):479–84. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703139.
6. Mikulska M., Del Bono V., Gandolfo N, et al. Epidemiology of viral respiratory tract infections in an outpatient haematology facility. *Ann Hematol*. 2014;93(4):669–76. DOI: 10.1007/s00277-013-1912-0.
7. Khawaja F., Chemaly R.F. Respiratory syncytial virus in hematopoietic cell transplant recipients and patients with hematologic malignancies. *Haematologica*. 2019;104(7):1322. DOI: 10.3324/haematol.2018.215152.
8. Eisenhut M. Extrapulmonary manifestations of severe respiratory syncytial virus infection — a systematic review. *Crit. Care*. 2006;10(4):107. DOI: 10.1186/cc4984.
9. Farina F., Sannipoli D., Diral E., et al. Impact of Respiratory Syncytial Virus (RSV) on adult haematology oncology patients. *J Infect*. 2024;89(6):106347. DOI: 10.1016/j.jinf.2024.106347.
10. Vakil E., Sheshadri A., Faiz S.A., et al. Risk factors for mortality after respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection in adults with hematologic malignancies. *Transplant Infect Dis*. 2018;20(6):e12994. DOI: 10.1111/tid.12994.
11. Mackman R.L., Chien J., Siegel D.S. Presatovir: A Once-daily Oral Respiratory Syncytial Virus Fusion Inhibitor for the Treatment of Respiratory Syncytial Virus Infection in Adults and Infants. *Trend Antiv Drug Develop*. 2025;2:309–32. DOI: 10.1002/9783527845088.ch09.
12. Koroleva D.A., Zvonkov E.E., Shchetsova O.O., et al. Biopsy-free diagnosis of primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2024;69(3):368–83 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2024-69-3-368-383.
13. Program treatment of diseases of the blood system: a collection of diagnostic algorithms and protocols for the treatment of diseases of the blood system. Parovichnikova E.N., ed. Moscow: Praktika; 2024 (In Russian).
14. Tejada S., Martinez-Reviejo R., Karakoc H.N., et al. Ribavirin for treatment of subjects with respiratory syncytial virus-related infection: a systematic review and meta-analysis. *Adv Ther*. 2022;39(9):4037–51. DOI: 10.1007/s12325-022-02256-5.
15. ClinicalTrials.gov. A Study of Rilematovir (JNJ-53718678) in Adult Outpatients With Respiratory Syncytial Virus (RSV) Infection (PRIMROSE). 2023.

16. Riccò M., Corrado S., Palmieri S., Marchesi F. Respiratory Syncytial Virus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Tomographic Findings (2000–2022). *Children*. 2023;10:1169. DOI: 10.3390/children10071169.
17. Mayer J.L., Lehnert N., Egerer G., et al. CT-Morphological Characterization of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Pneumonia in Immune-Compromised Adults. *Fortschr Röntgenstr.* 2014;186:686–92. DOI: 10.1055/s-0033-1356353.
18. Gabutti G., De Motoli F., Sandri F., et al. Viral respiratory infections in hematological patients. *Infect Dis Ther.* 2020;9(3):495–510. DOI: 10.1007/s40121-020-00313-6.
19. Гаранжа Т.А., Тихомиров Д.С., Туполева Т.А. и др. Лабораторная диагностика герпес-вирусных инфекций при нозокомиальной пневмонии у онкогематологических больных. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015;60(3):50–4.

Информация об авторах

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>

Королева Дарья Александровна, 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: koroleva_12-12@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5762-8294>

Щецова Ольга Олеговна, 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: ole4ka_89-11@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0007-5639-5709>

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>

Костина Ирина Эдуардовна, кандидат медицинских наук, заведующая рентгеновским отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: ikost@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4683-4118>

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>

16. Riccò M., Corrado S., Palmieri S., Marchesi F. Respiratory Syncytial Virus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Tomographic Findings (2000–2022). *Children*. 2023;10:1169. DOI: 10.3390/children10071169.
17. Mayer J.L., Lehnert N., Egerer G., et al. CT-Morphological Characterization of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Pneumonia in Immune-Compromised Adults. *Fortschr Röntgenstr.* 2014;186:686–92. DOI: 10.1055/s-0033-1356353.
18. Gabutti G., De Motoli F., Sandri F., et al. Viral respiratory infections in hematological patients. *Infectious diseases and therapy*. 2020;9(3):495–510. DOI: 10.1007/s40121-020-00313-6.
19. Garanzha T.A., Tikhomirov D.S., Tupoleva T.A., et al. The laboratory diagnostic of herpes viral infections under nosocomial pneumonia in oncologic hematologic patients. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2015;60(3):50–4 (In Russian).

Information about the authors

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>

Daria A. Koroleva, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy of Lymphomas with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: koroleva_12-12@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5762-8294>

Olga O. Shchetsova, hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy of Lymphomas with Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: ole4ka_89-11@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0007-5639-5709>

Elena N. Ignatova, leading specialist of the laboratory for the analysis of post-transfusion viral infections, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: ihele@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3121-037X>

Irina E. Kostina, Cand. Sci. (Med.), Head of Radiology Department, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: ikost@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4683-4118>

Tatiana A. Tupoleva, Dr. Sci. (Med.), Head of the Virology Department, 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>

Звонков Евгений Евгеньевич, 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>.

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>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 31.10.2025

Принята к печати: 13.11.2025

*** Corresponding author**

Received 31 Oct 2025

Accepted 13 Nov 2025

МОНОКЛОНАЛЬНАЯ ГАММАПАТИЯ, ПРОТЕКАЮЩАЯ С ПОРАЖЕНИЕМ КОЖИ ПО ТИПУ СКЛЕРОМИКСЕДЕМЫ

Грачев А.Е.^{1*}, Шатохина Е.А.^{1,2}, Валитова А.Д.¹, Чуркина Д.Б.², Шумилова А.А.³, Грибанова Е.О.¹

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

² ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, 121359, г. Москва, Российская Федерация

³ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», 115522, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Моноклональная гаммапатия — это гетерогенная группа заболеваний, связанных с образованием клона плазматических клеток в костном мозге и секрецией парапротеина.

Цель: представить клинические наблюдения, демонстрирующие эффективность терапии у больных склеромикседемой, ассоциированной с моноклональной гаммапатией.

Основные сведения. Склеромикседема является одним из дерматологических проявлений моноклональной гаммапатии. Характеризуется уплотнением кожи из-за избыточного образования и отложения муцина в дерме, вовлечением в процесс внутренних органов. Без терапии это состояние может вызывать осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, дыхательной, сердечно-сосудистой и нервной систем. Эффективным методом лечения является клонредуцирующая терапия с использованием ингибиторов протеасом, противоопухолевых иммуномодуляторов, алкилирующих препаратов, глюкокортикоидов, а также последующая химиотерапия мелфаланом, трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. В результате лечения были достигнуты регресс дерматологических проявлений и полная редукция клона плазматических клеток.

Ключевые слова: моноклональная гаммапатия клинического значения, склеромикседема

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа не имела спонсорской поддержки.

Для цитирования: Грачев А.Е., Шатохина Е.А., Валитова А.Д., Чуркина Д.Б., Шумилова А.А., Грибанова Е.О. Моноклональная гаммапатия, протекающая с поражением кожи по типу склеромикседемы. Гематология и трансфузиология. 2026; 71(1):108–117. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-1-108-117>

SCLEROMYXEDEMA AND MONOCLONAL GAMMOPATHY

Grachev A.E.^{1*}, Shatokhina E.A.^{1,2}, Valitova A.D.¹, Churkina D.B.², Shumilova A.A.³, Gribanova E.O.¹

¹ National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

² Central State Medical Academy under the Administrative Department of the President of the Russian Federation, 121359, Moscow, Russian Federation

³ Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, 115522, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Monoclonal gammopathy is a heterogeneous group of diseases associated with the formation of a clone of plasma cells in the bone marrow and the secretion of paraprotein.

Aim: to present clinical observations demonstrating the effectiveness of therapy in patients with scleromyxedema associated with monoclonal gammopathy.

Main findings. Scleromyxedema is one of the dermatological manifestations of monoclonal gammopathy. It is characterized by thickening of the skin due to excessive formation and deposition of mucin in the dermis, involvement of internal organs in the process. Without therapy, this condition can cause complications from the gastrointestinal tract, respiratory, cardiovascular and nervous systems. An effective treatment method is clone-reducing therapy using proteasome inhibitors, antitumor immunomodulators, alkylating drugs, glucocorticoids, as well as subsequent melphalan chemotherapy, and autologous hematopoietic stem cell transplantation. As a result of the treatment, regression of dermatological manifestations and complete reduction of the clone of plasma cells were achieved.

Keywords: monoclonal gammopathy of clinical significance, scleromyxedema

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Grachev A.E., Shatokhina E.A., Valitova A.D., Churkina D.B., Shumilova A.A., Gribanova E.O. Scleromyxedema and Monoclonal Gammopathy. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (*Gematologiya i transfuziologiya*). 2026; 71(1):108–117 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-1-108-117>

Введение

Моноклональная гаммапатия неопределенного значения (МГНЗ) — спектр расстройств, характеризующийся клональной пролиферацией плазматических клеток (менее 10% в костном мозге), наличием моноклональной секреции парапротеина (менее 30 г/л) и отсутствием характерного для множественной миеломы симптомокомплекса CRAB (гиперкальциемия, почечная недостаточность, анемия, остеодеструкция) [1]. Секретируемый моноклональный протеин представляет собой иммуноглобулин (Ig) классов IgG, IgA, IgM, реже IgD, IgE и может присутствовать в виде легких цепей, не связанных ни с одной тяжелой цепью (свободная легкая цепь) [2]. МГНЗ обнаруживают у 3% людей старше 50 лет [1]. Чаще всего МГНЗ протекает бессимптомно, и требуется лишь регулярное

наблюдение. Однако в некоторых случаях, несмотря на латентное течение, возникает поражение органов вследствие токсичности моноклонального иммуноглобулина, изменений в иммунной системе, секреции цитокинов, связанных с наличием клональных плазматических клеток. Такие ситуации редки, и они не сразу распознаются.

Патологические процессы, обусловленные обычно небольшим клоном плазматических клеток, секрецией парапротеина и наличием специфических симптомов, получили название моноклональной гаммапатии клинического значения (МГКЗ) [2, 3]. МГКЗ можно разделить по вовлеченным в процесс органам: почки, периферические нервы, глаза, гемостаз, кожа [4–6]. Моноклональная гаммапатия почечного значения

проявляется гломерулярными заболеваниями, тубулопатиями и сосудистыми поражениями с различными клиническими проявлениями. Моноклональная гаммапатия, ассоциированная с периферической нейропатией, получила название парапротеинемической нейропатии, при ней поражаются двигательные, чувствительные или вазомоторные нервные волокна, что проявляется онемением, покалыванием и слабостью в конечностях [4]. Поражение роговицы при гаммапатиях встречается менее чем в 1% случаев и характеризуется постепенным ухудшением зрения [5]. Моноклональная гаммапатия тромботического значения проявляется рецидивирующими тромбозами и тромбоцитопенией [6].

При моноклональной гаммапатии кожного значения (МГКожЗ) возникают поражения кожи. Поражения кожи встречаются при различных плазмноклеточных заболеваниях. При РОЕМС-синдроме возникают гиперпигментация, акроцианоз, телеангиэктазия, гипертрихоз и утолщение кожи. Для AL-амилоида специфичны периорбитальная и лицевая пурпура, дистрофия ногтей, характеризующаяся ониходекисом. У больных с криоглобулинемией наблюдаются воспалительные макулы или папулы, геморрагические корки, рубцы, акроцианоз и сетчатое ливедо. При плазмцитоме кожи встречаются красные, фиолетовые безболезненные узелки, диффузная эритематозная сыпь. Клинические проявления при МГКожЗ могут быть вызваны отложением моноклонального иммуноглобулина, активностью аутоантител или опосредованы цитокинами и иными механизмами, которые индуцированы плазматическими клетками. При МГКожЗ наиболее часто встречаются такие состояния, как синдром Шницлера, некробиотическая ксантогранулема, плоская ксантома, склеродерма и склеромикседема [3]. Следовательно, МГКожЗ может ассоциироваться с различными дерматологическими заболеваниями, среди которых выделяют склеромикседему.

Склеромикседема Арндта — Готтрона, известная также как генерализованный микседематозный лишай или папулезный муциноз, представляет собой редкий дерматоз из группы микседематозного лишая, в основе которого лежит патологическое отложение в коже гликозаминогликанов, пролиферация фибробластов и развитие фиброза дермы. Первичная манифестация заболевания часто возникает у больных среднего возраста. В ретроспективном исследовании ($n = 30$) средний возраст составил 59 лет. Клинические проявления включали блестящие полушаровидные папулы и склеродермоподобное уплотнение кожи [7]. Склеромикседема течет непредсказуемо и поражает такие внутренние органы, как сердце, почки, легкие, центральная нервная система, возможен летальный исход [8]. У 90% больных наблюдается плазмноклеточная дисплазия с секрецией аномального иммуноглобулина. В более чем 80% таких случаев имеет место

моноклональная гаммапатия типа IgG (чаще всего лямбда-типа), тогда как реже встречаются моноклональные вариации IgM (каппа), IgA (каппа) или IgA (лямбда) [9]. Другие опухолевые заболевания системы крови, включая множественную миелому, встречаются менее чем в 10% случаев у больных со склеромикседемой [7, 10].

Этиология склеромикседемы Арндта — Готтрона неизвестна, а точный патогенез не изучен. Отличительной чертой заболевания является пролиферация дермальных фибробластов, синтезирующих большое количество гликозаминогликанов, включая гиалуроновую кислоту. В дальнейшем происходит биологическая дегградация молекул гиалуроновой кислоты с образованием и отложением муцина в дерме и внутренних органах. Это приводит не только к кожной симптоматике, но и к патологии со стороны желудочно-кишечного тракта, дыхательной, сердечно-сосудистой и нервной систем [9, 11, 12].

Имеется взаимосвязь между склеромикседемой и моноклональной гаммапатией, наблюдаемой у большинства больных, однако механизм влияния парапротеина на деление фибробластов не установлен. Вероятно, изолированной парапротеинемии недостаточно для стимуляции образования гликозаминогликанов и коллагена. Предполагают, что такие цитокины, как интерлейкин-1, фактор некроза опухоли α и трансформирующий фактор роста β , играют патогенетическую роль [7]. Трансформирующий фактор роста β участвует во множестве процессов, включая регуляцию ремоделирования внеклеточного матрикса и активность матриксных металлопротеиназ [13, 14]. В пользу данного патогенетического механизма свидетельствует регресс клинических проявлений, наблюдаемый при проведении циторедуктивной терапии, направленной на эрадикацию клональных плазматических клеток [15–17].

Клиническая картина склеромикседемы Арндта — Готтрона специфична. Сначала кожный патологический процесс носит ограниченный характер и проявляется сгруппированными плотными полушаровидными папулами с восковидным блеском, зачастую сопровождается зудом. Папулы имеют размер от 1 до 3 мм в диаметре и расположены на отечном эритематозном фоне. Преимущественная локализация высыпаний: на лице, ушных раковинах, шее, верхней части туловища и разгибательных поверхностях верхних конечностей, на тыльной поверхности кистей. При этом слизистые оболочки свободны от высыпаний. По мере прогрессии заболевания количество типичных эффоресценций увеличивается, они сливаются, образуя очаги поражения с выраженным уплотнением подлежащей кожи, которая приобретает синюшно-розовый оттенок. В результате утолщения и индурации кожи она с трудом собирается в складку, что затрудняет подвижность суставов. Это состояние может привести

к развитию контрактур, ограничивающих функциональность суставов и вызывающих болевые ощущения [8, 18, 19]. При выраженной инфильтрации кожи лица в области переносицы и надбровных дуг образуются глубокие продольные складки, а на подбородке — сливающиеся папулы. Это придает лицу маскообразный вид, в тяжелых случаях оно напоминает «львиное лицо». У больных с диффузным отложением муцина также наблюдаются множественные складки на коже туловища, что называется «признаком шарпея», кисти рук становятся отечными и принимают лапообразный вид, а кожа кистей за счет обилия папулезных высыпаний становится подобна жабьей. Возможно развитие склеродактилии, синдрома Рейно. В некоторых случаях над проксимальными межфаланговыми суставами определяется центральная впадина с приподнятым краем («признак пончика») [8].

При склеромикседеме могут наблюдаться поражения внутренних органов, аналогичные тем, что встречаются при склеродермии. Описаны поражения пищевода, проявляющиеся дисфагией, склеродермоподобный почечный криз, миопатия и тяжелый деструктивный полиартрит [20, 21]. Возможно поражение сердца, проявляющееся сердечной недостаточностью, сниженной фракцией выброса, ишемией миокарда и перикардитом [22]. Редким осложнением является дермато-нейросиндром, который манифестирует лихорадкой, энцефалопатией, в тяжелых случаях — комой [22–24].

При гистологическом исследовании пораженных участков кожи выявляют триаду признаков: отложения муцина, в основном состоящего из гиалуроновой кислоты, в верхней и средней частях ретикулярной дермы, фиброз и неравномерно распределенные пролиферирующие фибробласты. Кроме того, субэндотелиальные и интерстициальные отложения муцина обнаруживают в почках, легких, поджелудочной железе, надпочечниках и периферических нервах [25]. Диагноз «склеромикседема» устанавливают на основании наличия генерализованных папулезных высыпаний, склеродермоподобного уплотнения кожи, отложения муцина, пролиферации фибробластов и фиброз, определяющихся при гистопатологическом исследовании; моноклональной гаммапатии и отсутствия заболеваний щитовидной железы [25]. Склеромикседема является редким заболеванием, по этой причине не разработаны терапевтические рекомендации, основанные на клинических исследованиях. Точные причины и механизмы развития муциноза в настоящее время неизвестны, что затрудняет определение основных терапевтических мишеней.

Больные МГКожЗ, протекающей по типу склеромикседемы, в первую очередь попадают в поле зрения дерматологов и в дальнейшем — ревматологов, которые используют терапевтический подход, основанный на предположении, что причиной данного заболевания является иммунная дисфункция. В этом случае в каче-

стве основных средств терапии применяют системные глюкокортикоиды, нормальный иммуноглобулин в высоких дозах и моноклональные антитела. Иные методы лечения направлены на подавление популяции опухолевых плазматических клеток, продуцирующих парaprotein. Они включают клонредуцирующую терапию, состоящую из ингибиторов протеасом, противоопухолевых иммуномодуляторов, алкилирующих препаратов, глюкокортикостероидов, моноклональных антител к CD38, трансплантацию аутологичных гемопоэтических стловых клеток крови (ауто-ТГСК) [3, 17, 26].

Цель настоящего сообщения — представить разнообразие клинических проявлений, тяжести течения, сложности диагностики и эффективность клонредуцирующей терапии при склеромикседеме, ассоциированной с моноклональной гаммапатией.

Клиническое наблюдение 1

Мужчина, 60 лет, в августе 2020 г. в возрасте 55 лет впервые предъявил жалобы на онемение лица, мелкоузловые образования на тыльной поверхности пальцев рук и ног, отечность и ощущение стягивания кожи кистей при сжимании в кулак, а также утолщение кожи спины. Был обследован ревматологом, установлен диагноз — дерматомиозит, получал в течение полугода преднизолон в дозе 5 мг/сут. без эффекта. В августе 2021 г. обследован в ФГБНУ «НИИР имени В. А. Насоновой», где впервые была обнаружена моноклональная секреция РIgG лямбда 2,8 г/л, в связи с чем была выполнена биопсия кожи. При гистологическом исследовании выявлены незначительный папилломатоз с выраженным кератозом, слабым акантозом, слои эпидермиса были дифференцированы, обнаружена подчеркнутость базальной мембраны. Вокруг сосудов сосочкового слоя была слабо выраженная лимфоцититарная реакция. Коллагеновые волокна были фрагментированы, сокращены, местами отечны и фиброзированы. При окраске толлуидиновым синим — сомнительная метакромазия. При окраске альциановым синим определялась слабо выраженная муцинозная реакция. Описанная гистологическая картина была характерна для склеромикседемы. Антинуклеарный фактор не выявлен; клинический, биохимический анализы крови в норме; при эхокардиографии выявлено незначительное, гемодинамически незначимое уплотнение створок аортального, митрального клапанов.

Больному был установлен диагноз «прогрессирующий системный склероз» и проводилась иммуносупрессивная терапия метилпреднизолоном в дозе 12 мг/сут., тоцилизумабом 600 мг и пульс-терапия метилпреднизолоном. В результате лечения отмечен незначительный регресс кожных проявлений в виде уменьшения отечности и ощущения стянутости кожи. Летом 2022 г. больной был повторно госпитализирован в ФГБНУ «НИИР имени В. А. Насоновой» с тем же



А/А



Б/В

Рисунок 1. Кожа верхних конечностей: А — до лечения: сгруппированные восковидные папулы, расположенные на плотной, эритематозной коже тыльной поверхности кисти «жабья кожа»; в проекции проксимальных межфаланговых суставов определяется «симптом пончика»; Б — после лечения

Figure 1. Skin of the upper limbs: А — before treatment: grouped waxy papules located on the dense, erythematous skin of the dorsum of the hand “toad skin in the projection of the proximal interphalangeal joints, a donut sign determined; В — after treatment

диагнозом. Проводили терапию преднизолоном 15 мг/сут., гидроксихлорохином 200 мг/сут., однократно вводили нормальный иммуноглобулин в дозе 20 г. Несмотря на лечение, кожные изменения нарастали. Больному была назначена длительная непрерывная терапия метилпреднизолоном в дозе 12 мг/сут., но кожные изменения продолжали прогрессировать.

В октябре 2024 г. больной был обследован в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. При поступлении длительность лечения составляла уже более 2 лет, но кожные покровы были патологически изменены. Отмечалось множество сгруппированных плотных лихеноидных папул диаметром до 3–5 мм, округлой формы, телесного цвета, с характерным восковидным блеском, расположенных преимущественно на отечной, утолщенной эритематозной коже тыльной поверхности кистей. Изменения визуально напоминали «жабью кожу» (рис. 1 А).

Над проксимальными межфаланговыми суставами обеих кистей был обнаружен симптом «пончика». Типичные эфлоресценции визуализировались на ушных раковинах, в областях заушных складок, на задней поверхности шеи, тыльной поверхности стоп и пальцев нижних конечностей. За счет выраженной инфильтрации и отложения муцина в дерме наблюдалась диффузная индурация всего кожного покрова: кожа при пальпации была плотной, с трудом собиралась в складку. Лицо приобрело маскообразный вид, стало амимичным, больной не мог полностью открывать рот (рис. 2 А).

Вовлечение кожи грудной клетки, спины, верхних и нижних конечностей клинически проявилось формированием «кожи-панциря» с затрудне-

нием активных движений в суставах и усилением складчатости на коже спины («симптом шарпея») (рис. 3А).

При иммунохимическом исследовании крови выявлена моноклональная секреция РIgG лямбда — 4,6 г/л. В миелограмме определялось 5,6% плазматических клеток с aberrантным иммунофенотипом (CD38⁺; CD138⁺; CD19⁻; CD45⁻; CD56⁻; CD27^{-/+}; CD117⁻; CD200^{+/-}; CD20⁻). Методом молекулярного исследования была выявлена В-клеточная клональность по генам тяжелой цепи иммуноглобулинов. В трепанобиоптате костного мозга была обнаружена минимальная плазмноклеточная инфильтрация.

Таким образом, у больного были выраженные кожные изменения, влиявшие на качество жизни. Предыдущее лечение, включавшее глюкокортикоиды, блокаторы рецептора интерлейкина 6, гидроксихлорохин и иммуноглобулины, не привело к улучшению состояния больного. Выявленные моноклональная секреция и незначительная плазмноклеточная опухолевая инфильтрация костного мозга позволили предположить наличие у больного редкой формы моноклональной гаммапатии клинического (в данном случае кожного) значения. Больному была проведена клонредуцирующая терапия по схеме «леналидомид + бортезомиб + циклофосфамид + дексаметазон» (4 курса) с последующей высокодозной химиотерапией мелфаланом и проведением ауто-ТГСК. В результате лечения удалось достичь полного регресса кожных изменений (рис. 1 Б, 2 Б, 3 Б), уменьшения секреции парапротеина G лямбда до следового количества методом иммунофиксации, уменьшения количества плазматических клеток до 0,5% в миелограмме,



А/А

Б/В

Рисунок 2. Кожа лица: А — до лечения: значительная ригидность кожи лица, лицо амимично; Б — после лечения
Figure 2. Facial skin. A — before treatment: significant facial skin rigidity, the face is amimic; B — after treatment



А/А

Б/В

Рисунок 3. Кожа туловища: А — до лечения: в местах поражения кожа лоснилась, напряжена, отсутствовал рост пушковых волос; Б — после лечения
Figure 3. Skin of the trunk: A — before treatment: in the affected areas, the skin is shiny and tense, with no vellus hair growth; B — after treatment

отсутствия признаков плазмноклеточной дискразии в трепанобиоптате.

Клиническое наблюдение 2

Женщина, 47 лет, дебют заболевания — с июля 2020 г. в возрасте 42 лет, когда после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции покраснела кожа носа, лечилась от розацеа. С августа 2020 г. присоеди-

нились покраснение и отечность кожи голеней, кистей. Кожа стала плотной, на тыльной поверхности пальцев рук и ног и на ушных раковинах появились плотные узелковые образования. Отмечалось выпадение волос, как пушковых на теле, так и длинных волос на голове, появилось угнетение мимики. В марте 2021 г. была выполнена биопсия кожи, и при гистологическом исследовании выявлена картина склеродермы. Установлен



А/А



Б/В

Рисунок 4. Кожа лица: А — до лечения: на коже щеки отмечались множественные мелкие восковидные папулы диаметром до 2 мм; на коже лица на фоне эритемы наблюдались телеангиэктазии; в межбровной области — вертикальные складки; в периорбитальной области — ксантелазмы; Б — лицо после лечения

Figure 4. Facial skin: А — before treatment: multiple small waxy papules up to 2 mm in diameter are noted on the cheek; telangiectasias are observed on the face against a background of erythema; vertical folds are present between the eyebrows; and xanthelasma are present in the periorbital area; В — after treatment

диагноз «системная склеродермия». В связи с быстрым нарастанием кожных симптомов больная в июне 2021 г. была госпитализирована в ФГБНУ «НИИР имени В. А. Насоновой», где была проведена терапия метилпреднизолоном, метотрексатом 15 мг в неделю, тоцилизумабом 400 мг, препаратами нормального иммуноглобулина. Эффекта от лечения не было, больная плохо перенесла тоцилизумаб, и в схему лечения был включен ритуксимаб в дозе 1000 мг, после введения которого больная отметила некоторое уменьшение мышечной слабости, кожные изменения не прогрессировали, но и явного улучшения не было. На одном из этапов обследования при иммунохимическом исследовании крови была обнаружена моноклональная секреция РIgG лямбда 5,3 г/л

В феврале 2023 г. больная обратилась в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Учитывая прогрессию кожных изменений и наличие РIgG лямбда, была заподозрена МГКожЗ. В марте 2023 г. изменения достигли максимума, несмотря на то что больная в течение 8 месяцев принимала метилпреднизолон. Кожный патологический процесс носил генерализованный характер. Лицо при осмотре было одутловатым, на фоне разлитой эритемы визуализировались мелкие бледно-розовые лихеноидные папулы диаметром до 2 мм, преимущественно в области щек с переходом на гладкую кожу шеи, а также множественные телеангиэктазии. В межбровной области отмечались глубокие плотные вертикальные складки кожи. В периорбитальной области визуализировались сливающиеся пятна вытянутой формы

желтого цвета с ровной поверхностью (ксантелазмы) (рис. 4 А).

За счет выраженной инфильтрации и уплотнения кожи лица активная мимика была затруднена. Больная была неспособна полностью открыть рот. Кожа ушных раковин, латеральной поверхности верхних конечностей, передней поверхности бедер и голеней, тыльной поверхности пальцев рук и ног, кистей и стоп была ригидной, плотной, гиперпигментированной. На уплотненной коже определялось множество плотных лихеноидных папул диаметром до 3 мм, округлой формы, телесного цвета, слегка возвышавшихся над поверхностью кожи. Естественные кожные складки в области крупных суставов были утолщены, между ними сформировались глубокие линейные борозды, сопровождающиеся болевыми ощущениями. Пушковые волосы в очагах поражения отсутствовали (рис. 5 А, 6 А).

В результате обследования, проведенного в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в марте 2023 г., была подтверждена секреция РIgG лямбда — 5,5 г/л, в миелограмме обнаружено 2,4% плазматических клеток с aberrантным иммунофенотипом CD38⁺; CD138⁺; CD319 — dim; CD19⁺; CD45^{-/+}; CD56⁻; CD27^{-/+}; CD117⁻; CD81^{+/-}; CD20^{-/+}; в трепанобиоптате костного мозга отмечался нерезко выраженный субстрат плазмноклеточной неоплазии. В биоптате кожи была картина, характерная для склеромикседемы, элементов опухолового роста не было.

С марта по июнь 2023 г. больной была проведена клонредуцирующая терапия по схеме «леналидомид

+ бортезомиб + циклофосфамид + дексаметазон» (4 курса) с последующей высокодозной химиотерапией мелфаланом и проведением ауто-ТГСК. В результате лечения произошло уменьшение моноклональной секреции до следового количества, регресс патологической плазмоклеточной инфильтрации

по данным цитологического, иммунофенотипического и гистологического исследований костного мозга. Регрессировали кожные изменения, уменьшились индурация, отечность кожи лица, туловища и конечностей, больная вернулась к полноценной жизни, работает школьным учителем (рис. 4 Б, 5 Б, 6 Б).



А/А



Б/В

Рисунок 5. Кожа верхних конечностей: А — до лечения: на тыльной поверхности кисти визуализировались типичные папулы, сливавшиеся в плотные очаги; в проекции лучезапястного сустава — грубые складки кожи; Б — после лечения

Figure 5. Skin of the upper limbs. A — before treatment: typical papules merging into dense lesions are visible on the dorsal surface of the hand; rough skin folds are visible over the wrist. B — after treatment



А/А



Б/В

Рисунок 6. Кожа нижних конечностей: А — до лечения: на коже передней поверхности голени, тыльной поверхности стоп и пальцев нижних конечностей наблюдались типичные папулы, а также грубые складки кожи в проекции суставов; между складками кожи образовались линейные трещины, причиняющие больной сильные страдания; Б — после лечения

Figure 6. Skin of the lower extremities: A — before treatment: typical papules are observed on the skin of the anterior shins, dorsal feet, and toes, as well as rough skin folds over the joints; linear cracks have formed between the skin folds, causing the patient significant pain; B — after treatment

Обсуждение

В представленных клинических наблюдениях у обоих больных имелись выраженные клинические проявления склеромикседемы, ассоциированной с моноклональной гаммапатией, которые не регрессировали в результате нескольких линий лечения, включавших в себя терапию нормальным иммуноглобулином, глюкокортикоидами, гидроксихлорохином, метотрексатом и моноклональными антителами (тоцилизумаб, ритуксимаб). Обнаруженная моноклональная секреция стала поводом для расценивания склеромикседемы не как изолированного дерматологического заболевания, а как кожного проявления клональной плазмноклеточной пролиферации — МГКожЗ. Применение циторедукционной терапии, направленной на эрадикацию клона патологических плазматических клеток, с возможной последующей ауто-ТГСК привело к полному регрессу симптомов и уменьшению моноклональной секреции.

Таким образом, гетерогенность является особенностью МГКЗ, которая охватывает большую группу заболеваний с различными патогенетическими механизмами, клиническими проявлениями, диагностическими трудностями, которые заключаются в доказательстве ассоциации между повреждением

конкретного органа, клональной плазмноклеточной пролиферации и наличием парапротеина. МГКожЗ находится в фокусе внимания дерматологов, ревматологов, гематологов и требует мультидисциплинарного подхода в установлении диагноза и в выборе тактики лечения. В случае отсутствия регресса кожных проявлений при склеромикседеме на терапию глюкокортикоидами, нормальным иммуноглобулином, моноклональными антителами необходимо провести специфическое гематологическое обследование. Для определения моноклональной секреции необходимо выполнить иммунохимическое исследование сыворотки крови с обязательным определением свободных легких цепей иммуноглобулина и иммунохимическое исследование суточной мочи. При обнаружении секреции парапротеина следующим этапом диагностического поиска является исследование костного мозга для определения клона плазматических клеток и установления диагноза МГКожЗ. Клонредуцирующая терапия с использованием ингибиторов протеасом, противоопухолевых иммуномодуляторов с последующей ауто-ТГСК является эффективной лечебной опцией для больных, что подтверждается результатами лечения в представленных клинических наблюдениях.

Литература / References

- Kyle R.A., Larson D.R., Therneau T.M., et al. Long-term follow-up of monoclonal gammopathies of undetermined significance (MGUS). *N Engl J Med.* 2018;59(6):639–40. DOI: 10.1007/s00108-018-0425-2.
- Fernand J.P., Bridoux F., Dispenzieri A., et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: A novel concept with therapeutic implications. *Blood.* 2018;132(14):1478–85. DOI: 10.1182/blood-2018-04-839480.
- Claveau J.-S., Wetter D.A., Kumar S. Cutaneous manifestations of monoclonal gammopathy. *Blood Cancer J.* 2022;12(4):1–14. DOI: 10.1038/s41408-022-00661-1.
- Ríos-Tamayo R., Paiva B., Lahuerta J.J., et al. Monoclonal Gammopathies of Clinical Significance: A Critical Appraisal. *Cancers.* 2022;14(21):5247. DOI: 10.3390/cancers14215247.
- Karakus S., Gottsch J.D., Caturegli P.E.A. Monoclonal gammopathy of «ocular» significance. *Am J Ophthalmol Case Reports.* 2019;15:100471. DOI: 10.1016/j.ajoc.2019.100471.
- Kanack A.J., Schaefer J.K., Sridharan M., et al. Monoclonal gammopathy of thrombotic/thrombocytopenic significance. *Blood.* 2023;141(14):1772–6. DOI: 10.1182/blood.2022018797.
- Rongioletti F., Merlo G., Cinotti E., et al. Scleromyxedema: a multicenter study of characteristics, comorbidities, course, and therapy in 30 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(1):66–72. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.01.007.
- Hoffmann J.H.O., Enk A.H. Scleromyxedema. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020;18(12):1449–67. DOI: 10.1111/ddg.14319.
- Dinneen A.M., Dicken C.H. Scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33(1):37–43. DOI: 10.1016/0190-9622(95)90007-1.
- Cokonis Georgakis C.D., Falasca G., Georgakis A., et al. Scleromyxedema. *Clin Dermatol.* 2006;24(6):493–7. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2006.07.011.
- Harper R.A., Risper J. Lichen myxedematosus serum stimulates human skin fibroblast proliferation. *Science.* 1978;199:545–7. DOI: 10.1126/science.622555.

- Radenska-Lopovok S.G., Volkova P. Is scleromyxedema a skin problem or systemic pathological process? *Arkh Patol.* 2018;80(1):63–6. DOI: 10.17116/patol201880163-66.
- Lafyatis R. Transforming growth factor β - At the centre of systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10(12):706–19. DOI: 10.1038/nrrheum.2014.137.
- Rothhammer T., Braig S., Bosserhoff A.K. Bone morphogenetic proteins induce expression of metalloproteinases in melanoma cells and fibroblasts. *Eur J Cancer.* 2008;44(16):2526–34. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.07.029.
- Bos R., de Waal E.G.M., Kuiper H., et al. Thalidomide and dexamethasone followed by autologous stem cell transplantation for scleromyxoedema. *Rheumatology.* 2011;50(10):1925–6. DOI: 10.1093/rheumatology/ker209.
- Mahévas T., Arnulf B., Bouaziz J.D., et al. Plasma cell — directed therapies in monoclonal gammopathy — associated scleromyxedema. *Blood.* 2020;135(14):1101–10. DOI: 10.1182/blood.2019002300.
- Theves F., Lahuna C., Mahévas T., et al. Plasma cell-directed therapies induce profound clinical and durable responses in patients with severe or relapsed/refractory scleromyxedema. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2025;39(5):1011–6. DOI: 10.1111/jdv.20257.
- Lvov A.N., Sheklakova M.N., Matushevskaya Y.I. Arndt — Gottron scleromyxedema. *Vestn Dermatol Venerol.* 2012; DOI: 10.25208/vdv733.
- Karim M.M.B. Case 5: extensive skin eruption causing skin to become tight, sore, and itchy. Diagnosis: scleromyxoedema. *Clin Exp Dermatol.* 2003;28(3):343–4. DOI: 10.1017/cbo9780511750878.026.
- Espinosa A., De Miguel E., Morales C., Fonseca E.G.-B.J. Scleromyxedema associated with arthritis and myopathy: a case report. *Clin Exp Rheumatol.* 1993;11(5):545–7.
- Jamieson T.W., De Smet A.A., Stechschulte D.J. Erosive arthropathy associated with scleromyxedema. *Skeletal Radiol.* 1985;14(4):286–90. DOI: 10.1007/BF00352621.

22. De Simone C., Castriota M., Carbone A., et al. Cardiomyopathy in scleromyxedema: report of a fatal case. *Eur J Dermatol.* 2010;20(6):852–3. DOI: 10.1684/ejd.2010.1099.
23. Nieves D.S., Bondi E.E., Wallmark J., et al. Scleromyxedema: successful treatment of cutaneous and neurologic symptoms. 2000; 65(2):89–92.
24. Berger J.R., Dobbs M.R., Terhune M.H., Maragos W.F. The neurologic complications of scleromyxedema. *Medicine.* 2001;80(5):313–9. DOI: 10.1097/00005053-194405000-00004.

Информация об авторах

Грачев Александр Евгеньевич*, кандидат медицинских наук, гематолог отделения химиотерапии гематологических заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: Gra4al@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4950-523X>

Шатохина Евгения Афанасьевна, доктор медицинских наук, профессор, дерматовенеролог ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; дерматолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: e.a.shatokhina@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0238-6563>

Валитова Азалия Дамировна, гематолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: Azali1903@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8980-5830>

Чуркина Дарья Борисовна, дерматовенеролог ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, e-mail: dchursina3@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4973-9098>

Шумилова Анастасия Александровна, младший научный сотрудник, ревматолог ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», e-mail: dr.anashumilova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1318-1894>

Грибанова Елена Олеговна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии гематологических заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: gribanova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4155-7820>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 12.12.2025

Принята к печати: 02.03.2026

25. Rongioletti F., Rebora A. Updated classification of papular mucinosis, lichen myxedematosus, and scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44(2):273–81. DOI: 10.1067/mjd.2001.111630.
26. Moreno D.F., Rosiñol L., Cibeira M.T., et al. Treatment of patients with monoclonal gammopathy of clinical significance. *Cancers.* 2021;13(20):1–18. DOI: 10.3390/cancers13205131.

Information about the authors

Alexander E. Grachev*, Cand. Sci. (Med.), Hematologist of the Department of Chemotherapy for Hematological Diseases, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: Gra4al@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4950-523X>

Evgeniya A. Shatokhina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Dermatovenerologist of the Department of Dermatovenerology and Cosmetology, Central State Medical Academy under the Administrative Department of the President of the Russian Federation, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: e.a.shatokhina@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0238-6563>

Azaliya D. Valitova, Hematologist, National Research Center for Hematology, e-mail: Azali1903@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8980-5830>

Darya B. Churkina, Dermatovenerologist, Central State Medical Academy under the Administrative Department of the President of the Russian Federation, e-mail: dchursina3@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4973-9098>

Anastasiia A. Shumilova, Junior Researcher, Rheumatologist, Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, e-mail: dr.anashumilova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1318-1894>

Elena O. Gribanova, Cand Sci. (Med), Head of the Department of Chemotherapy for Hematological Diseases, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: gribanova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4155-7820>

* Corresponding author

Received 12 Dec 2025

Accepted 02 Mar 2026

КЛОНАЛЬНАЯ ЭВОЛЮЦИЯ ПРИ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗАХ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Шатилова А.А.^{1,2,3,4}, Гиршова Л.Л.², Будаева И.Г.², Демидов О.Н.¹, Белоцерковская Е.В.^{1*}

¹ Институт цитологии РАН, 194064, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197341, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ ГБУЗ КО «Центральная городская клиническая больница», 236005, г. Калининград, Российская Федерация

⁴ ОНК «Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО)» ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта», 236016, г. Калининград, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) характеризуется сложной клональной структурой, формирующейся в результате клональной эволюции. Изучение клональной эволюции продиктовано необходимостью повышения эффективности терапевтических стратегий ОМЛ.

Цель: обобщить представление о клональной эволюции ОМЛ и показать клональную эволюцию в условиях реальной клинической практики на примере 3 клинических наблюдений.

Основные сведения. Представлено описание клинических наблюдений клональной эволюции ОМЛ у 3 больных с впервые выявленным ОМЛ. Молекулярно-генетический анализ генов *FLT3* и *NPM1* выполнили с использованием коммерческих наборов. Рассмотрены основные модели клональной эволюции ОМЛ: линейная и ветвящаяся. Представлены данные изучения лейкозных стволовых клеток. Клональная эволюция показана на примере 3 клинических наблюдений, даны разъяснения и рекомендации по подбору терапии. Клональная эволюция ОМЛ представляет собой длительный и непрерывный процесс, в результате которого складывается сложноветвящийся паттерн молекулярно-генетических поломок с участием стволовой лейкозной клетки. В этой связи на всех этапах развития ОМЛ (дебют, ремиссия, рецидив) необходимо диагностировать максимальное число молекулярно-генетических маркеров. Лечение с учетом знания закономерностей клональной эволюции позволит повысить эффективность терапии.

Ключевые слова: миелоидный лейкоз, ОМЛ, клональная эволюция, стволовые лейкозные клетки

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Финансирование: исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РНФ в рамках научного проекта № 19-75-20128.

Для цитирования: Шатилова А.А., Гиршова Л.Л., Будаева И.Г., Демидов О.Н., Белоцерковская Е.В. Клональная эволюция при острых миелоидных лейкозах: современные представления и собственные наблюдения. Гематология и трансфузиология. 2026; 71(1):120–133. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-1-120-133>

CLONAL EVOLUTION OF AML: CURRENT CONCEPTIONS AND CLINICAL OBSERVATIONS

Shatilova A.A.^{1,2,3,4}, Girshova L.L.², Budaeva I.G.², Demidov O.N.¹, Belotserkovskaya E.V.^{1*}

¹ Institute of Cytology RAS, 194064, Saint-Petersburg, Russian Federation

² VA Almazov National Medical Research Center, 197341, Saint-Petersburg, Russian Federation

³ Central Municipal Hospital, 236005, Kaliningrad, Russian Federation

⁴ Institute of Medicine and Life Sciences (MEDBIO), Immanuel Kant Baltic Federal University (IKBFU), 236016, Kaliningrad, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Acute myeloid leukemia (AML) is characterized by a complex clonal structure formed as a result of clonal evolution. The study of clonal evolution is dictated by the need to improve the effectiveness of therapeutic strategies for AML.

Aim: to review the current understanding of the clonal evolution of AML and analyze clonal evolution in real clinical practice using the example of three clinical cases.

Main findings. A description of clinical cases with AML clonal evolution included 3 patients with newly diagnosed AML. Molecular genetic analysis of *FLT3* and *NPM1* genes was performed using commercial kits. The article reviews the main models of clonal evolution of AML: linear and parallel. The data from the study of leukemic stem cells are presented. Clonal evolution is demonstrated using the example of three clinical observations, explanations and recommendations for the selection of therapy are given. The clonal evolution of AML is a long and continuous process, which results in the formation of a complex branching pattern of molecular genetic breakdowns involving the leukemia stem cells. In this regard, at all stages of AML development (onset, remission, relapse), it is necessary to diagnose the maximum number of molecular genetic markers. Treatment taking into account knowledge of the patterns of clonal evolution is likely to improve the effectiveness of therapy.

Keywords: myeloid leukemia, AML, clonal evolution, leukemia stem cells

Conflict of Interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

Financial disclosure: the work was funded by Russian Science Foundation, grant No. 19-75-20128.

For citation: Shatilova A.A., Girshova L.L., Budaeva I.G., Demidov O.N., Belotserkovskaya E.V. Clonal evolution of AML: current conceptions and clinical observations. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (*Gematologiya i transfuziologiya*). 2026; 71(1):120–133 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-1-120-133>

Введение

Современные представления о развитии острого миелоидного лейкоза (ОМЛ): от нормальной гемопоэтической клетки до опухоли

ОМЛ представляют собой группу клональных неопластических заболеваний миелоидного ростка крови, характеризующуюся бесконтрольной пролиферацией низкодифференцированных бластных клеток в костном мозге. Несмотря на углубление понимания молекулярно-генетической архитектуры ОМЛ, а также появление новых препаратов для лечения данного заболевания, показатели выживаемости больных ОМЛ остаются неудовлетворительными [1–3]. Сложность

подбора эффективной терапевтической стратегии для лечения ОМЛ связана с высокой гетерогенностью молекулярно-генетических факторов, ассоциированных с развитием данного заболевания. Выявляемое разнообразие молекулярно-генетической архитектуры ОМЛ связывают с явлением клональной эволюции (КЭ) [4]. Использование методов секвенирования, обладающих высокой чувствительностью, показало, что каждый случай ОМЛ уникален и неоднороден по своему клональному составу.

На первоначальном этапе КЭ происходит накопление мутаций в гемопоэтических стволовых клетках

(ГСК). Со временем конкуренция между ГСК приводит к клональному разнообразию гемопоэтической системы. Данное состояние системы гемопоэза получило название клонального гемопоэза неопределенного потенциала, известного как СНП (от англ. clonal hematopoiesis of indeterminate potential), явления, при котором у здорового индивидуума обнаруживают мутации, ассоциированные с развитием лейкозов, как минимум в 2% клеток крови [5].

Частота встречаемости клонального гемопоэза увеличивается с возрастом [6]. Если среди лиц, не достигших 50 лет, обнаруживают около 1% носителей СНП, то в группе индивидуумов старше 60 лет частота встречаемости СНП составляет 10% [6]. Несмотря на то что «судьба» клеток, содержащих СНП-мутации, не определена (такие клетки могут годами существовать без каких-либо изменений или пойти по пути малигнизации), носительство СНП в значительной степени повышает риск развития лейкозов [6], сердечно-сосудистых заболеваний [7], снижает продолжительность жизни [8].

К наиболее часто встречающимся мутациям при СНП относятся поломки в генах эпигенетической регуляции, таких как *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1* [9, 10]. Клональный гемопоэз включен в классификацию ВОЗ от 2022 г. миелоидных неоплазий и приравнен к стадии, предшествующей развитию миелоидных заболеваний [11]. Согласно данным секвенирования нового поколения, мутации в генах, контролируемых эпигеном ДТА (*DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*), в значительной степени выявляются в предшественниках лейкозных стволовых клетках (ЛСК). Вызывая нарушения на уровне транскрипции, эти мутации опосредуют изменения сигнальных каскадов, что приводит к трансформации здоровой ГСК в предшественник ЛСК. Кроме того, мутации в генах *DNMT3A*, *TET2*, *IDH1/2* ответственны за нарушение дифференцировки и на стадии, предшествующей лейкемии, способствуют персистенции клеток с поломками в течение длительного времени, за которое может произойти приобретение дополнительных мутаций [12]. Доказательством концепции патогенеза ОМЛ с участием предшественников ЛСК является обнаружение эпигенетических изменений на уровне транскрипции в фенотипически нормальных стволовых клетках больных ОМЛ [13], выявление предшественников ЛСК у больных ОМЛ [14] и миелодиспластическими синдромами (МДС) [15, 16].

Трансформация предшественников ЛСК в истинные ЛСК зачастую обусловлена приобретением новых мутаций, связанных с потерей контроля над делением, детектируемых с высокой частотой в генах *FLT3*, *NRAS*, *RUNX1* [17]. В отличие от клеток-предшественников, ЛСК характеризуются остановкой дифференцировки и чрезмерной пролиферацией, что дает ЛСК способность инициировать и поддер-

живать миелоидные злокачественные новообразования, генерируя основную массу опухолевых клеток [18]. Первоначально ЛСК человека были определены функционально как клетки, способные к развитию опухоли при их ксенотрансплантации мышам с иммунодефицитом [19, 20]. В этой связи основным свойством ЛСК является их способность к самообновлению, определяемая как возможность давать начало развитию опухоли в ряду серийных ксенотрансплантаций. ЛСК дают начало более дифференцированным опухолевым клеткам, которые, в свою очередь, не обладают способностью к серийному приживлению [21]. Как и нормальные ГСК, злокачественные клетки при ОМЛ демонстрируют иерархическую систему организации, хотя и отличную от таковой в норме, в вершине которой располагаются ЛСК [21]. ЛСК ОМЛ представляют собой прототипы опухолевых стволовых клеток [19, 20]. ЛСК обладают биологическими свойствами, отличными от основных клеток ОМЛ, что делает их устойчивыми к препаратам традиционной химиотерапии [22].

Долгое время считали, что необходимым условием успешного лечения является эрадикация популяции ЛСК [22]. Однако данные свидетельствуют о том, что клональная идентичность и биологические свойства доминантных ЛСК, поддерживающих заболевание, могут меняться в ходе стадии инициации и прогрессии ОМЛ. Согласно новой модели каждый «успешный» клон может создавать собственную иерархию стволовых клеток, которая поддерживается генетически и эпигенетически отдельной ЛСК. Такая модель подразумевает отсутствие универсальных свойств стволовых клеток, указывает на то, что каждый случай лейкемии может поддерживаться разными ЛСК с разными свойствами и восприимчивостью к терапии [23–25].

Описанный выше ряд событий с последовательным накоплением мутаций в ГСК, предшественниках ЛСК, дающих начало истинным ЛСК и развитию опухолевого процесса, представляет собой линейную модель КЭ (рис. 1).

Согласно линейной модели КЭ происходит поэтапное накопление мутаций, в результате которого возникают опухолевые клетки ОМЛ, несущие в себе все мутации, возникшие в ходе эволюционной истории. Эволюционная история начинается с приобретения ГСК «ранних» мутаций, к которым относят поломки в генах эпигенетической регуляции, таких как *TET2*, *ASXL1*, *DNMT3A*, приводящих к развитию СНП. В ходе следующей стадии эволюции клона происходит накопление мутаций в генах *SRSF2*, *SF3B1*, *U2AF1*, *NPM1*, *RUNX1*, после чего возможно появление «поздних» мутаций, затрагивающих гены *KRAS*, *NRAS*, *FLT3*, *RUNX1* [18]. Однако известно, что при МДС обнаруживают мутации, которые не характерны для ОМЛ *de novo* (мутации в SF генах: *SF3B1*, *SRSF2*, *U2AF1*), и на-

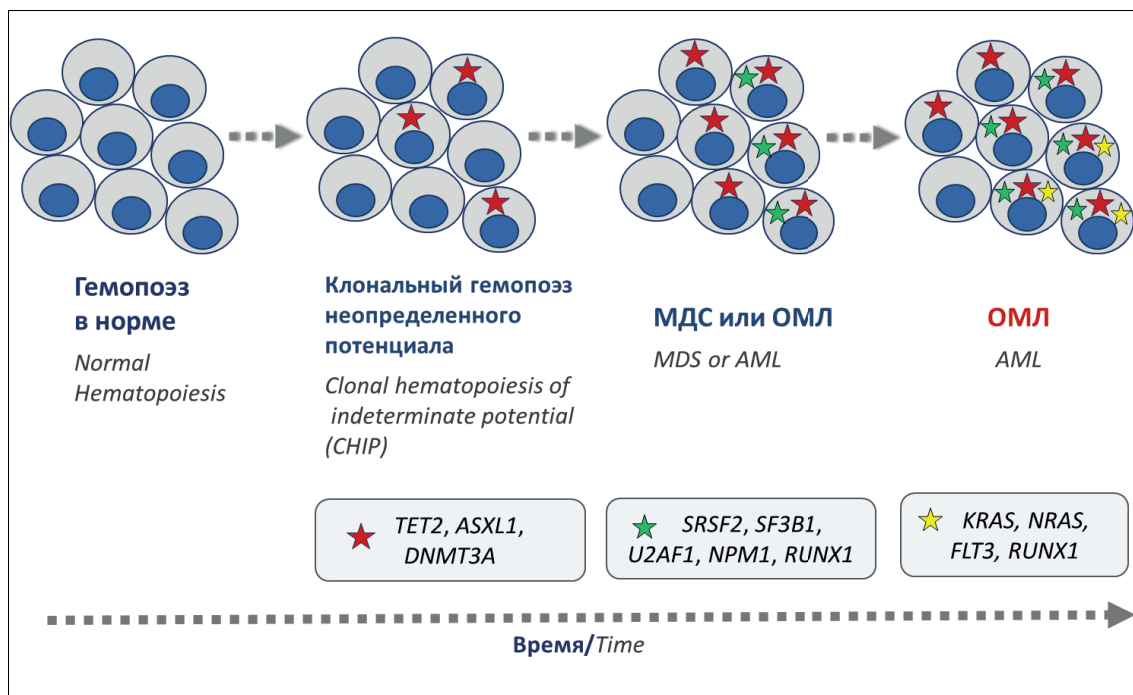


Рисунок 1. Схематическое изображение линейной модели клональной эволюции ОМЛ

Figure 1. A linear model of AML clonal evolution

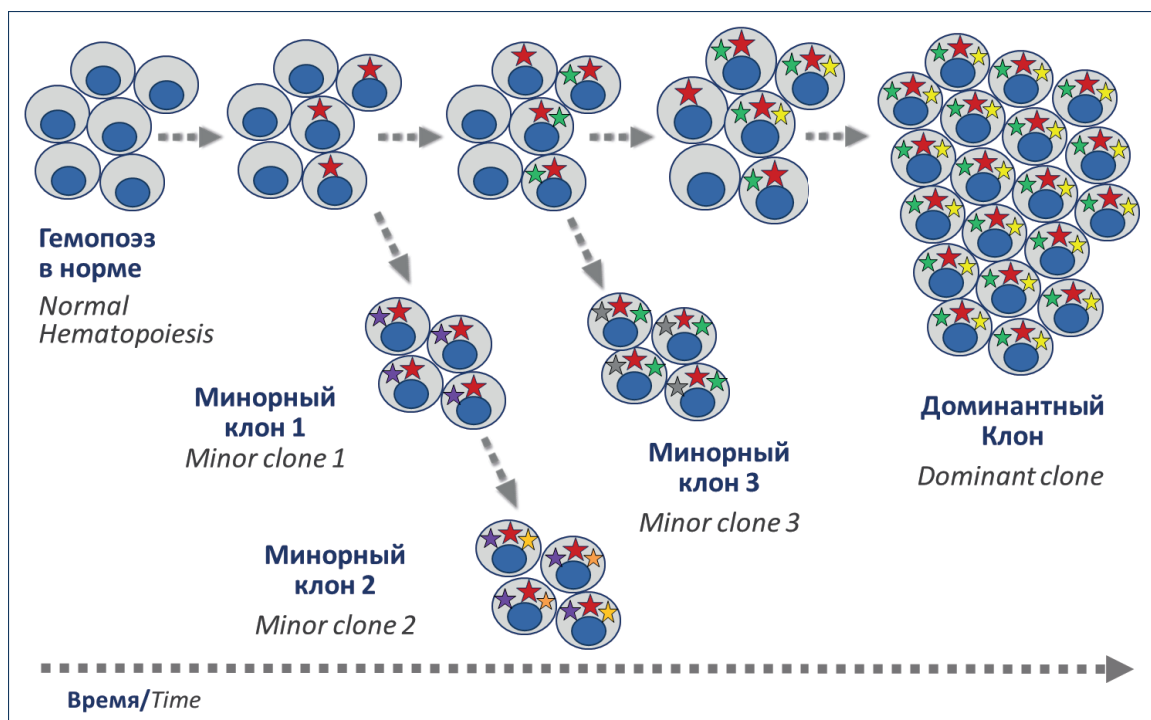


Рисунок 2. Ветвящаяся модель клональной эволюции ОМЛ

Примечание: звездочками разного цвета схематично изображены мутации в различных генах, ассоциированных с развитием ОМЛ.

Figure 2. A branching model of AML clonal evolution

Note: asterisks of different colors schematically depict mutations in various AML associated genes.

оборот (мутации гена *NPM1* обнаруживают только при ОМЛ, но не при МДС). Эти данные свидетельствуют в пользу того, что линейная модель прогрессии опухоли не единственна [18].

С использованием метода высокопроизводительного секвенирования отдельных клеток в образцах ОМЛ (single-cell sequencing) установлено, что мутации, затрагивающие различные типы сигнальных путей,

часто приобретаются параллельно, создавая множественные субклоны с различными мутационными комбинациями [26]. В этом случае принято говорить о модели параллельной ветвящейся КЭ [18] (рис. 2).

Клональные изменения развиваются также и во время ремиссии и рецидива, но по иному сценарию. Как правило, начало терапии знаменует собой новый этап КЭ, характеризующийся отбором клонов, устой-

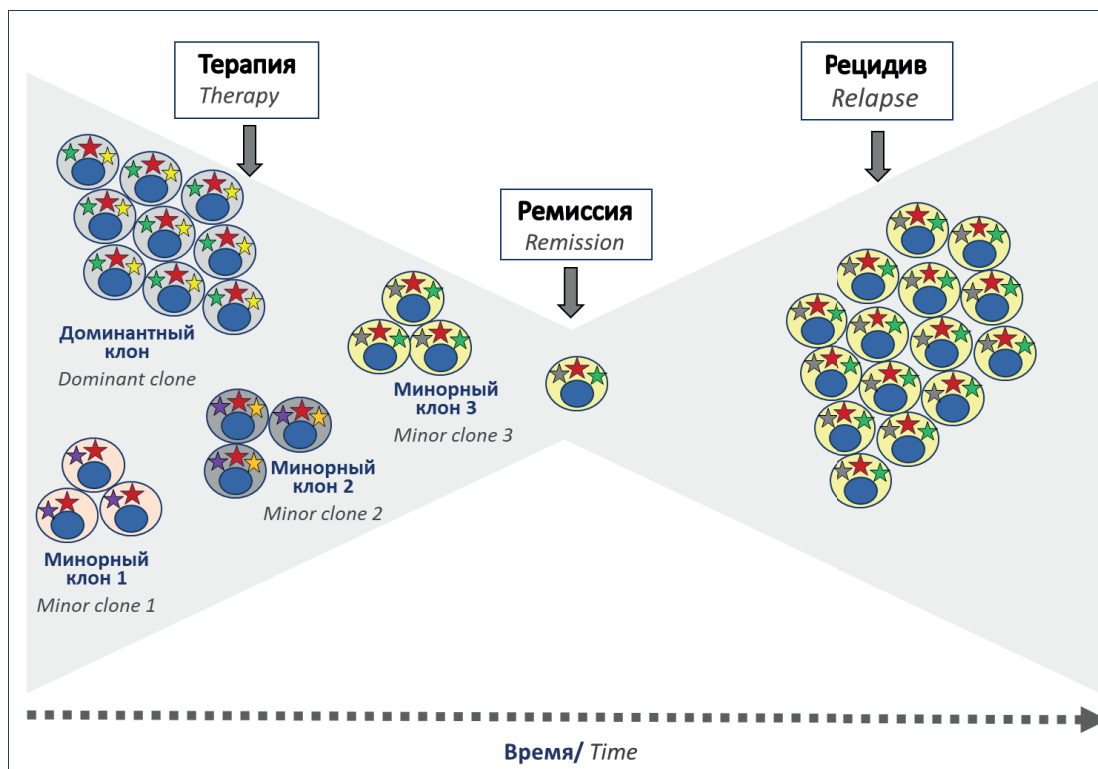


Рисунок 3. Модель клональных изменений при ОМЛ на стадии ремиссии и рецидива после прохождения терапии
Figure 3. AML clonal evolution during remission and relapse following therapy

чивых к применяемому терапевтическому агенту. Со временем такие устойчивые клоны получают преимущество и становятся доминирующими в опухолевой массе [27]. В этом случае терапия создает эффект «бутылочного горлышка» (рис. 3), оказывающего селективное давление на распространение ранее существовавшего резистентного клона [18].

Таким образом, если ранее КЭ рассматривалась как линейный процесс, в котором последовательное приобретение мутаций приводит к появлению клонов с новыми свойствами, опосредующими прогрессию заболевания [21], то в настоящее время появляется все больше данных в пользу того, что КЭ представляет собой длительный процесс, в результате которого складывается сложноветвящийся паттерн молекулярно-генетических поломок с участием стволовой лейкемической клетки, берущей свое начало задолго до постановки диагноза [28]. Чтобы продемонстрировать КЭ в условиях реальной клинической практики, ниже приведено описание трех клинических наблюдений, на примере которых показаны варианты изменения мутационного статуса некоторых прогностически значимых генов в ходе прогрессии ОМЛ, даны рекомендации по коррекции схем лечения.

Материалы и методы

Представлено описание клинических наблюдений КЭ ОМЛ у 3 больных (1 мужчина и 2 женщины), проходивших обследование и лечение в отделении химиотерапии онкогематологических заболеваний и ТКМ

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Все больные дали письменное информированное согласие на забор биоматериала и выполнение полного объема молекулярно-генетических исследований. Верификацию диагноза ОМЛ проводили с использованием морфоцитохимических, цитофлуориметрических, цитогенетических и молекулярно-биологических методов исследования согласно актуальным критериям классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ [11, 29, 30]. Стратификацию больных по группам генетического риска производили в соответствии с рекомендациями Европейской сети по изучению лейкозов [31–33].

Выделение геномной ДНК из клинических образцов красного костного мозга проводили с помощью коммерческого набора «ExtractDNA Blood» («Евроген», Россия) согласно протоколу производителя. Качество и количество выделенной ДНК оценивали на приборе «NanoDrop 1000» (Thermo Scientific, США). Мутационный статус гена *FLT3* (ITD и TKD) диагностировали с помощью набора «FLT3 Mutation Assay for Gel Detection» (Invivoscribe, США). Для определения мутантного варианта гена *NPM1* выделяли тотальную РНК из образцов красного костного мозга с помощью набора реагентов «QIAGEN RNeasy Mini Kit» (QIAGEN, Германия). Реакцию обратной транскрипции осуществляли с помощью набора реактивов «RT2 Easy First Strand Kit» (QIAGEN, Германия). Уровень транскрипции оценивали методом ПЦР в реальном времени на приборе «Rotor Gene Q» (QIAGEN,

Германия) с использованием коммерческого набора «Ipsogen NPM1 mutA MutaQuant Kit».

Результаты

Клональная эволюция ОМЛ на примере клиренса мутированного варианта NPM1

Клиническое наблюдение 1

Больная МТГ, 60 лет. С 2013 по 2016 г. отмечалась персистирующая нейтропения 2–3 степени, наблюдалась у гематолога по месту жительства с диагнозом «Аутоиммунная нейтропения», морфологического и цитогенетического исследований костного мозга не проводили, специфической терапии не получала. В мае 2018 г. верифицировали диагноз «Острый миелоидный лейкоз с характерными молекулярно-генетическими аномалиями: мутация NPM1A, благоприятная группа генетического риска» на основании результатов морфологического (бластные клетки в миелограмме — 79,8%, с палочками Ауэра в единичных клетках), цитохимического (миелопероксидаза (МПО) положительна в 70% бластных клеток) и цитофлуориметрического (бластные клетки экспрессировали CD117, CD13, CD33, CD11c, CD4(+/-) и МПО) исследований костного мозга, а также данных молекулярно-генетических методов исследования (обнаружена мутация NPM1A — 445,59%). По данным стандартного кариотипирования и флуоресцентной *in situ* гибридизации хромосомных aberrаций не выявлено (нормальный женский кариотип, 46, XX [20]). Помимо мутации NPM1A при молекулярно-генетическом исследовании в дебюте заболевания выявили также гиперэкспрессию гена *WT1* — 33277,7 *WT1/10⁴* копий гена *ABL*. При офтальмоскопии определялась лейкоэмическая инфильтрация сетчатки обоих глаз, по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга и ликворограммы данных за нейролейкемию не получено.

С учетом удовлетворительного соматического статуса (ECOG-1) и отсутствия значимой сопутствующей коморбидной патологии больной инициирована индукционная химиотерапия в режиме «7+3» (цитарабин 100 мг/м² + даунорубин 60 мг/м²), а также четырехкратное интратекальное введение цитарабина 40 мг, метотрексата 12 мг, дексаметазона 4 мг в связи с лейкоэмической ретинопатией. Проведение индукционного курса терапии осложнилось проявлениями гематологической и негематологической токсичности (фебрильная нейтропения с разрешением в результате проводимой комбинированной антибактериальной терапии).

По данным промежуточной оценки эффективности проводимой терапии на 14-й день индукционного курса количество бластных клеток в миелограмме составило 0,4%, редукция NPM1A — 1,78 log (7,4%). К 30-му дню индукционного курса зарегистрировано

достижение первой полной ремиссии: при позитивной минимальной остаточной болезни (МОБ): количество бластных клеток в костном мозге составило 1,8%, уровень экспрессии гена *WT1* — 853,17 *WT1/10⁴* копий гена *ABL* (редукция на 1,6 log), редукция NPM1A составила 3,6 log (0,11%). По данным контрольной офтальмоскопии обнаружены резидуальные очаги неспецифического генеза. Консолидационный этап включал в себя проведение химиотерапии в режиме «HiDAC» (цитарабин 1,5 мг/м² в дни 1, 3 и 5).

Течение периода постцитостатической панцитопении после первого курса в режиме «HiDAC» осложнилось развитием сепсиса (*Staphylococcus epidermidis*) и уроинфекции (*Escherichia coli* и полирезистентная *Pseudomonas aeruginosa*), что потребовало проведения антибактериальной терапии препаратами широкого спектра действия. После завершения первого консолидационного курса терапии верифицировано достижение МОБ-негативного статуса (NPM1 не определялась, *WT1* — 114,4 *WT1/10⁴* копий гена *ABL* (редукция на 2,5 log)) на фоне сохранения костномозговой ремиссии ОМЛ.

Несмотря на неопределяемые значения NPM1, стабильно сохраняющиеся на протяжении всего последующего периода наблюдения, после завершения второго курса консолидации ремиссии через 2,5 месяца у больной верифицировано развитие сверххранного рецидива ОМЛ. Количество бластных клеток в костном мозге нарастало (8,6% — 7,2% — 18%) на фоне одновременного повышения уровня экспрессии гена *WT1* (648–1745,68 *WT1/10⁴* копий гена *ABL*). С учетом развития сверххранного рецидива на фоне высокодозной консолидирующей химиотерапии принято решение о проведении режима терапии в комбинации 5-азациитидина (75 мг/м²) с ингибитором BCL-2 венетоклаксом (400 мг/сут) и конъюгированным анти-CD33 моноклональным антителом гемтузумаб озогамицином (3 мг/м²) с целью индукции второй ремиссии.

В результате проводимой противорецидивной терапии отмечен длительный период панцитопении с развитием тяжелых жизнеугрожающих инфекционных осложнений (сепсис, ассоциированный с панрефрактерной *Klebsiella pneumoniae*, возможный инвазивный микоз печени), контроль над которыми был достигнут при использовании комбинаций антибактериальных препаратов резервной группы с антимикотическими агентами. Через два месяца от момента инициации противорецидивной терапии у больной верифицировали прогрессию ОМЛ с нарастанием количества бластных клеток в миелограмме до 25,6% и повышением уровня экспрессии гена *WT1* до 2568,59 *WT1/10⁴* копий гена *ABL* на фоне крайне бедного костного мозга и сохраняющейся панцитопении (рис. 4).

С учетом отсутствия ответа больной по жизненным показаниям проведен курс химиотерапии в режиме

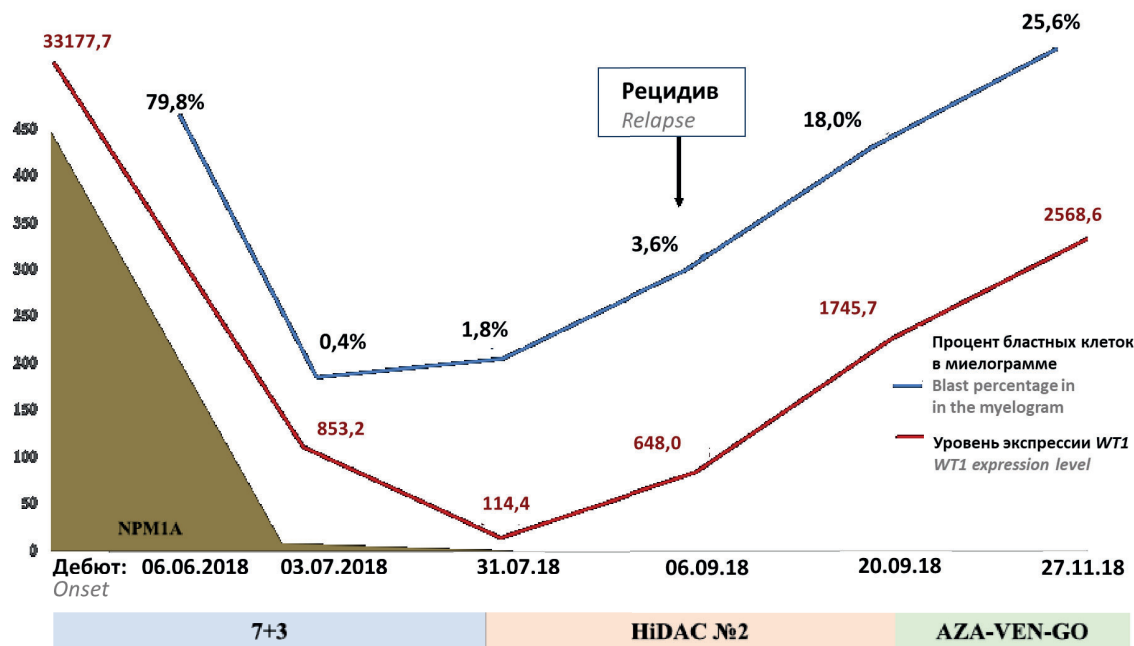


Рисунок 4. Динамика количества бластных клеток, экспрессии гена WT1 и клиренса NPM1 больной на фоне проводимой терапии

Figure 4. Dynamics of blast cells, WT1 expression level and NPM1 clearance of the patient during therapy

«FLAG» (флударабин 30 мг/м², цитарабин 2 г/м²) с достижением морфологически свободного от лейкоза статуса (morphologic leukemia-free state, MLFS) (бластные клетки в миелограмме — 0% на фоне аплазии костного мозга). В качестве «опции спасения» выполнена трансплантация гаплоидентичных ГСК, режим кондиционирования — FluBu8 (флударабин 30 мг/м²/сут., бусульфан 8 мг/кг), однако больная умерла на 21-й день от инфекционных осложнений без признаков приживания трансплантата.

Клиническое наблюдение 2

Больная ЕЭМ, 17 лет. Дебют заболевания в сентябре 2021 г. с субфебрилитета, астенического синдрома, панцитопении 3–4 степени (в гемограмме: гемоглобин — 63 г/л, тромбоциты — 43×10⁹/л, абсолютное количество нейтрофилов — 0,3×10⁹/л). Морфологическое исследование костного мозга выявило увеличение количества бластных клеток до 70,2%. По данным проточной цитофлуориметрии бластные клетки экспонировали антигены CD34, CD38(+/-), CD117, CD13, CD33, CD11c(+/-), CD123, МПО. Из характерных генных мутаций выявлена инсерция 4 п.о. 11-го экзона гена *NPM1*. Был верифицирован диагноз «Острый миелоидный лейкоз с устойчивыми молекулярно-генетическими аномалиями, мутированный вариант гена *NPM1*».

Больной инициирована программная химиотерапия в рамках протокола «ОМЛ-MRD-2018». Первая полная МОБ-положительная ремиссия была достигнута после индукционного курса в режиме «АМ42 Е»: количество бластных клеток в миелограмме составило 1,2%, по данным проточной цитофлуориметрии популяция клеток, соответствующих ОМЛ, — 0,074%.

На протяжении последующих двух курсов консолидации ремиссии («НАМ30» → «НАЕ») у больной наблюдалось углубление ответа в виде редукции МОБ (0,003%). По данным рестадирирования после третьего консолидирующего курса терапии в режиме «hAlda» (февраль 2022 г.) верифицировано достижение МОБ-негативного (иммунофенотипирование) статуса, мутация в гене *NPM1* не обнаружена, уровень экспрессии гена *WT1* составил 6 *WT1*/10⁴ копий гена *ABL*. Больную перевели на этап амбулаторного наблюдения.

Однако в июле 2022 г. был верифицирован рецидив ОМЛ: количество бластных клеток в миелограмме составило 71,2%, отмечалось положительное окрашивание на МПО (100%) и диффузная PAS-реакция (70%) в бластных клетках, а по данным иммунофенотипирования выявлен aberrантный иммунофенотип, характерный для ОМЛ (экспрессия на бластных клетках маркеров CD34, CD117, CD13, CD33, CD123 (+/-), МПО). Помимо повышенного уровня экспрессии гена *WT1* в костном мозге (472 *WT1*/10⁴ копий гена *ABL*), других молекулярно-генетических аномалий, в том числе мутаций гена *NPM1*, не выявлено.

Больной был инициирован курс терапии с целью индукции второй ремиссии в режиме «FLAG-Ida» (флударабин 30 мг/м², цитарабин 2 г/м², идарубицин 30 мг/м²). Первый противорецидивный курс осложнился развитием панцитопении 4-й степени, микробиологически неverified сепсиса, инфекции мягких тканей параректальной клетчатки. Контроль над инфекционным процессом достигнут с помощью антибактериальной терапии препаратами резерва (комбинация цефтазидим авибактама, полимиксина В, азтреонама и тигециклина). По данным

рестадирирования основного заболевания к 14-му дню терапии достигнута редукция количества бластных клеток до 20,8%, к 27-му дню терапии верифицировано достижение полной ремиссии, редукция экспрессии гена *WT1* составила 2,1 log (4 *WT1*/10⁴ копий гена *ABL*).

В период ожидания активации неродственного донора с целью консолидации достигнутого ответа проведен второй курс терапии в режиме «FLAG-Ida». Курс терапии больная перенесла удовлетворительно, без инфекционных осложнений, отмечались проявления гематологической токсичности (панцитопения 4-й степени). После завершения консолидирующей терапии зафиксировано сохранение полной ремиссии, МОБ при ОМЛ не обнаружена (иммунофенотипирование).

Больной выполнили трансплантацию аллогенных ГСК. Донор — неродственный (совместимость 9/10 аллелей HLA), режим кондиционирования — миелоаблятивный FluBu12 (флударабин 30 мг/м²/сут, бусульфид 12 мг/кг). На момент написания настоящей статьи больная находилась в состоянии постцитостатической панцитопении после трансплантации, без инфекционных осложнений.

Разъяснение и практические рекомендации при ведении больных с мутацией в гене *NPML*

Мутации в гене нуклеофосмина *NPML* — одни из наиболее часто встречающихся генетических поломок при ОМЛ, диагностируемые в 30% случаев ОМЛ у взрослых [34]. Помимо высокой частоты встречаемости мутаций *NPML* при ОМЛ, отмечена стабильность данной генетической поломки, в том числе сохранение мутационного статуса *NPML* в рецидиве заболевания [35, 36]. Несмотря на вышеупомянутую стабильность *NPML*, описаны также многочисленные случаи утраты мутации *NPML* в рецидиве [37, 38], которую связывают с положительным эффектом на терапевтический ответ. Рассмотренное выше клиническое наблюдение интересно тем, что, стабильная мутация гена *NPML*, выявленная в дебюте, была утрачена после консолидационной химиотерапии и повторно не обнаруживалась при рецидиве заболевания. Вероятнее всего, имело место развитие рецидива из альтернативного, более агрессивного опухолевого клона без мутации *NPML*. Примечательно, что уровень экспрессии гена *WT1* в данной клинической ситуации оказался более релевантным маркером мониторинга МОБ — его нарастание коррелировало с увеличением количества бластных клеток в костном мозге, в то время как мутация гена *NPML* более не обнаруживалась. Данное клиническое наблюдение является примером клиренса мутации гена *NPML* на фоне КЭ ОМЛ, когда с целью мониторинга МОБ актуальным становится рассмотрение альтернативного маркера (*WT1*) или метода (иммунофенотипирование).

Клональная эволюция ОМЛ на примере приобретения мутации *FLT3-TKD*

Клиническое наблюдение 5

Больная РАА, 14 лет. В январе 2016 г. у нее верифицирован диагноз «Острый миелоидный лейкоз с мутированным вариантом гена *NPML*» на основании обнаружения повышенного количества бластных клеток в миелограмме (32%) и периферической крови (33% при общем количестве лейкоцитов 154×10⁹/л) с характерным цитохимическим окрашиванием (МПО положительная в 44% бластных клеток) и иммунофенотипом (экспрессия маркеров CD34, CD117, CD11c, CD13, CD33, HLA-DR, CD133, МПО) и детекции мутации гена *NPML* по данным молекулярно-генетического исследования. У больной также имела место гиперэкспрессия гена *WT1* (10238 *WT1*/10⁴ копий гена *ABL*), а по данным цитогенетического исследования определен нормальный женский кариотип (46, XX [20]).

Иницирована программная химиотерапия по протоколу ведения детей с впервые диагностированным ОМЛ «AML-BFM-2004». По завершению блока «AIE» (индукционный этап) верифицировано достижение первой полной МОБ-негативной ремиссии ОМЛ (мутация *NPML* не обнаруживалась, экспрессия *WT1*–45 *WT1*/10⁴ копий гена *ABL* (редукция на 2,36 log)). С целью консолидации ремиссии провели дополнительно 4 блока («НАМ» → «AI» → «НАМ» → «НАЕ») с сохранением достигнутого ответа и переходом на этап поддерживающей терапии. Однако спустя два года от момента окончания лечения (август 2019 г.) у больной верифицировали рецидив заболевания. Ей был повторно проведен полный объем цитогенетических и молекулярно-генетических исследований. Примечательным оказалось обнаружение мутации в гене *FLT3-TKD*, отсутствовавшей в дебюте заболевания, в то время как ген *NPML* имел «дикий тип». Также отмечалась гиперэкспрессия гена *WT1* — 1308 *WT1*/10⁴ копий гена *ABL*.

В качестве противорецидивной терапии была иницирована химиотерапия в режиме «FLAG» (флударабин 30 мг/м², цитарабин 2 г/м²), благодаря которой достигнута вторая полная ремиссия и редукция экспрессии гена *WT1* на 1 log (126,9 *WT1*/10⁴ копий гена *ABL*). На следующем этапе больной была выполнена трансплантация родственных, полностью совместимых аллогенных ГСК, режим кондиционирования — миелоаблятивный «FluBu12» (флударабин 30 мг/м²/сут, бусульфид 12 мг/кг). После восстановления гемопоэза по данным рестадирирования через месяц после трансплантации зарегистрировали сохранение полной костномозговой ремиссии на фоне донорского химеризма (98%), по данным молекулярно-генетического исследования мутации *FLT3-ITD*, *FLT3-TKD*, гена *NPML* не выявлены, экспрессия *WT1* — 2,6 *WT1*/10⁴

копий гена *ABL*. Полный донорский химеризм был достигнут к третьему месяцу после трансплантации.

Второй рецидив ОМЛ верифицирован спустя 1 год и 7 мес. после трансплантации и сопровождался снижением уровня донорского химеризма до 61%, увеличением экспрессии гена *WT1* (99 → 435 931 *WT1*/10⁴ копий гена *ABL*) и увеличением количества бластных клеток в костном мозге (67,2% с экспрессией маркеров CD34, CD38, CD117, CD13, CD33, CD11c, CD123, CD64, HLADR). Молекулярный профиль опухолевого клона был аналогичен таковому в первом рецидиве — обнаружена мутация *FLT3*-TKD, мутаций гена *NPM1* не выявлено.

В связи с сохранением мутации *FLT3*-TKD с целью индукции третьей ремиссии больной была инициирована терапия комбинацией 5-азациитидина (75 мг/м²) с венетоклаксом (400 мг/сут) и ингибитором *FLT3* второго поколения I типа гилтеритинибом (120 мг/сут) с проведением инфузий донорских лимфоцитов для активации реакции «трансплантат против лейкоза». К 14-му дню первого курса противорецидивной терапии достигнута редукция количества бластных клеток в костном мозге (0,6%) на фоне увеличения донорского химеризма до 92%. После окончания первого курса терапии верифицировали достижение MFLS, у больной сохранялась панцитопения 4-й степени, аплазия кроветворения и определяемая мутация *FLT3*-TKD. Больная умерла на 19-й день второго курса противорецидивной терапии без признаков прогрессии ОМЛ в результате генерализованных инфекционных осложнений, развившихся на фоне персистирующей нейтропении 4-й степени.

Разъяснение и практические рекомендации при ведении больных с мутацией в гене *FLT3*

Мутации в гене *FLT3* (FMS-подобная тирозинкиназа 3-го типа) широко представлены среди больных ОМЛ и обнаруживаются в 30% случаев ОМЛ *de novo* [39], среди которых выделяют две клинически значимые группы: *FLT3*-ITD (Internal Tandem Duplication — внутреннее тандемное удвоение) и *FLT3*-TKD (Tyrosine Kinase Domain). В отличие от дупликации *FLT3*-ITD, диагностируемой в 25% случаев всех ОМЛ [40, 41], мутации *FLT3*-TKD обнаруживают лишь у 4,8–10% больных [42–44]. Обе группы мутаций приводят к неконтролируемой пролиферации клона, экспансии и доминированию низкодифференцированных клеток [45].

С прогностической точки зрения инсерция *FLT3*-ITD ассоциирована с плохим прогнозом — в случаях обнаружения данной мутации для больных характерны увеличение частоты развития рецидивов и снижение показателей общей и безрецидивной выживаемости [42, 46], тогда как данные о прогностической значимости мутации ТКД противоречивы [47]. Несмотря

на это, рекомендуется приводить диагностический скрининг на наличие ТКД [31, 33], а обнаружение данной генетической поломки является основанием для назначения препаратов на основе ингибиторов тирозинкиназ. Все ингибиторы *FLT3* взаимодействуют с АТФ-связывающим сайтом внутриклеточного домена ТКД, конкурентно ингибируя связывание АТФ и препятствуя аутофосфорилированию рецептора и активации нисходящих сигнальных путей [48]. Так как ингибиторы *FLT3* II типа (сорафениб, понатиниб, квазартиниб) связываются с рецептором *FLT3* только в его неактивной конформации, при мутациях *FLT3*-TKD (D835), способствующих постоянной активации рецептора, терапия данными препаратами потенциально неэффективна [49]. Таким образом, обнаружение мутации *FLT3*-TKD у больных ОМЛ является показанием к назначению ингибиторов *FLT3* I типа (в частности мидостаурина и гилтеритиниба) [31, 50]. Кроме того, мутация *FLT3*-TKD рассматривается как один из главных механизмов резистентности к ингибиторам тирозинкиназ [51–53], в том числе у больных с мутацией ITD [54], и появление данной мутации является причиной для выбора в пользу ингибиторов I типа [55].

Несмотря на прогресс в отношении терапии *FLT3*-позитивных ОМЛ и появление таргетных препаратов, лечение таких больных по-прежнему затруднительно. В качестве одной из причин низких показателей лечения рассматривается нестабильность мутационного статуса *FLT3* [56]. Показано, что появление вставки ITD в рецидиве заболевания ассоциировано с более короткой общей выживаемостью по сравнению со случаями отсутствия данной мутации [57]. Более того дупликация *FLT3*-ITD в рецидиве рассматривается как независимый фактор неблагоприятного прогноза у первично рефрактерных больных [58]. Работы по изучению стабильности точечных мутаций ТКД немногочисленны. Тем не менее данная мутация рассматривается как нестабильная, описаны случаи утраты мутации ТКД в рецидиве [47].

В представленном клиническом наблюдении мутация *FLT3*-TKD отсутствовала в дебюте ОМЛ, однако обнаружилась у больной при рецидиве заболевания. По-видимому, появление мутации *FLT3*-TKD обусловлено прогрессией одного из субклонов в рецидиве заболевания [59]. В таких случаях мутации в минорных клонах в силу низкой представленности не детектируются в дебюте заболевания. После проведения химиотерапии тот или иной минорный клон, устойчивый к химиотерапии, может получить селективное преимущество и стать доминирующим в рецидиве, а представленность мутации — достаточной для ее детекции [39]. В связи с этим диагностирование мутаций ITD и ТКД необходимо выполнять на всех значимых этапах течения болезни, что в случае необходимости

позволит адекватно и своевременно скорректировать курс терапии [39].

Назначение ингибиторов FLT3 (мидостаурина или гилтеритиниба) в первом рецидиве у данной больной оказалось невозможным в связи с отсутствием доступа к ним. Использование гилтеритиниба во втором рецидиве в данном клиническом наблюдении позволило достичь значимой редукции количества бластных клеток с тенденцией к восстановлению полного донорского химеризма. У части больных гилтеритиниб может являться эффективной «мостиковой» опцией перед этапом алло-ТГСК [60].

Таким образом, изучение КЭ продиктовано необходимостью повышения эффективности терапевтических стратегий ОМЛ. Для этого необходимо проведение анализа широкого спектра мутаций как в дебюте заболева-

ния, так и при рецидиве и рефрактерности. Часто у одного больного существует несколько лейкозных клонов (мультиклональность). Как правило, без использования метода высокопродуктивного секвенирования удается получать информацию о наиболее широко представленном клоне на момент проведения диагностики. Однако высока вероятность, что минорные (не диагностированные) клоны будут играть решающую роль при возникновении рецидива или развитии рефрактерности. Часто фактором отбора минорных клонов выступает получаемая больным терапия. В этой связи на всех этапах развития ОМЛ (дебют, ремиссия, рецидив) необходимо диагностировать максимальное число молекулярно-генетических маркеров. Лечение с учетом знания закономерностей КЭ позволит повысить показатели эффективности терапии.

Литература

1. Meyers J., Yu Y., Kaye J.A., et al. Medicare Fee-for-Service Enrollees with Primary Acute Myeloid Leukemia: An Analysis of Treatment Patterns, Survival, and Healthcare Resource Utilization and Costs. *Appl Health Econ Health Policy*. 2013;11:275–86. DOI: 10.1007/s40258-013-0032-2.
2. Herold T., Rothenberg-Thurley M., Grunwald V.V., et al. Validation and refinement of the revised 2017 European LeukemiaNet genetic risk stratification of acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34:3161–72. DOI: 10.1038/s41375-020-0806-0.
3. Estey E. Acute myeloid leukemia: 2016 Update on risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2016;91:824–46. DOI: DOI:10.1002/ajh.24439.
4. Maher K.R., Murray G.F., Ho T., et al. Toward a Deeper Understanding of Clonal Evolution in Acute Myeloid Leukemia: Translational and Clinical Impacts. *J Cell Signal*. 2025;6:48–52. DOI: 10.33696/Signaling.6.133.
5. Steensma D.P., Bejar R., Jaiswal S., et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2015;126:9–16. DOI: 10.1182/blood-2015-03-631747.
6. Genovese G., Kähler A.K., Handsaker R.E., et al. Clonal Hematopoiesis and Blood-Cancer Risk Inferred from Blood DNA Sequence. *N Engl J Med*. 2014;371:2477–87. DOI: 10.1056/nejmoa1409405.
7. Jaiswal S., Natarajan P., Silver A.J., et al. Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377:111–21. DOI: 10.1056/nejmoa1701719.
8. Cremer S., Kirschbaum K., Berkowitsch A., et al. Multiple Somatic Mutations for Clonal Hematopoiesis Are Associated With Increased Mortality in Patients With Chronic Heart Failure. *Circ Genom Precis Med*. 2020;13:e003003. DOI: 10.1161/CIRCGEN.120.003003.
9. Xie M., Lu C., Wang J., et al. Age-related mutations associated with clonal hematopoietic expansion and malignancies. *Nat Med*. 2014;20:1472–8. DOI: 10.1038/nm.3733.
10. Shlush L.I. Age-related clonal hematopoiesis. *Blood*. 2018;131:496–504. DOI: 10.1182/blood-2017-07-746453.
11. 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;36:1703–19. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1.
12. Corces M.R., Chang H.Y., Majeti R. Preleukemic Hematopoietic Stem Cells in Human Acute Myeloid Leukemia. *Front Oncol*. 2017;7:263. DOI: 10.3389/fonc.2017.00263.

References

1. Meyers J., Yu Y., Kaye J.A., et al. Medicare Fee-for-Service Enrollees with Primary Acute Myeloid Leukemia: An Analysis of Treatment Patterns, Survival, and Healthcare Resource Utilization and Costs. *Appl Health Econ Health Policy*. 2013;11:275–86. DOI: 10.1007/s40258-013-0032-2.
2. Herold T., Rothenberg-Thurley M., Grunwald V.V., et al. Validation and refinement of the revised 2017 European LeukemiaNet genetic risk stratification of acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34:3161–72. DOI: 10.1038/s41375-020-0806-0.
3. Estey E. Acute myeloid leukemia: 2016 Update on risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2016;91:824–46. DOI: DOI: 10.1002/ajh.24439.
4. Maher K.R., Murray G.F., Ho T., et al. Toward a Deeper Understanding of Clonal Evolution in Acute Myeloid Leukemia: Translational and Clinical Impacts. *J Cell Signal*. 2025;6:48–52. DOI: 10.33696/Signaling.6.133.
5. Steensma D.P., Bejar R., Jaiswal S., et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2015;126:9–16. DOI: 10.1182/blood-2015-03-631747.
6. Genovese G., Kähler A.K., Handsaker R.E., et al. Clonal Hematopoiesis and Blood-Cancer Risk Inferred from Blood DNA Sequence. *N Engl J Med*. 2014;371:2477–87. DOI: 10.1056/nejmoa1409405.
7. Jaiswal S., Natarajan P., Silver A.J., et al. Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377:111–21. DOI: 10.1056/nejmoa1701719.
8. Cremer S., Kirschbaum K., Berkowitsch A., et al. Multiple Somatic Mutations for Clonal Hematopoiesis Are Associated With Increased Mortality in Patients With Chronic Heart Failure. *Circ Genom Precis Med*. 2020;13:e003003. DOI: 10.1161/CIRCGEN.120.003003.
9. Xie M., Lu C., Wang J., et al. Age-related mutations associated with clonal hematopoietic expansion and malignancies. *Nat Med*. 2014;20:1472–8. DOI: 10.1038/nm.3733.
10. Shlush L.I. Age-related clonal hematopoiesis. *Blood*. 2018;131:496–504. DOI: 10.1182/blood-2017-07-746453.
11. 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;36:1703–19. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1.
12. Corces M.R., Chang H.Y., Majeti R. Preleukemic Hematopoietic Stem Cells in Human Acute Myeloid Leukemia. *Front Oncol*. 2017;7:263. DOI: 10.3389/fonc.2017.00263.

13. Majeti R., Becker M.W., Tian Q., et al. Dysregulated gene expression networks in human acute myelogenous leukemia stem cells. *Proc Natl Acad Sci.* 2009;106:3396–401. DOI: 10.1073/pnas.0900089106.
14. Jan M., Snyder T.M., Corces-Zimmerman M.R., et al. Clonal evolution of pre-leukemic hematopoietic stem cells precedes human acute myeloid leukemia. *Sci Transl Med.* 2012;4:149ra118. DOI: 10.1126/scitranslmed.3004315.
15. Chen J., Kao Y-R., Sun D., et al. Myelodysplastic syndrome progression to acute myeloid leukemia at the stem cell level. *Nat Med.* 2019;25:103–10. DOI: 10.1038/s41591-018-0267-4.
16. Stauber J., Grealley J.M., Steidl U. Preleukemic and leukemic evolution at the stem cell level. *Blood.* 2021;137:1013–8. DOI: 10.1182/blood.2019004397.
17. Shin D-Y. Human acute myeloid leukemia stem cells: evolution of concept. *Blood Res.* 2022;57:S67–74. DOI: 10.5045/br.2022.2021221.
18. Sturgeon C.M., Wagenblast E., Izzo F., et al. The Crossroads of Clonal Evolution, Differentiation Hierarchy, and Ontogeny in Leukemia Development. *Blood Cancer Discov.* 2025;6:94–109. DOI: 10.1158/2643-3230.BCD-24-0235.
19. Lapidot T., Sirard C., Vormoor J., et al. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. *Nature.* 1994;367:645–8. DOI: 10.1038/367645a0.
20. Bonnet D., Dick J.E. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med.* 1997;3:730–7. DOI: 10.1038/nm0797-730.
21. Kreso A., Dick J.E. Evolution of the Cancer Stem Cell Model. *Cell Stem Cell.* 2014;14:275–91. DOI: 10.1016/j.stem.2014.02.006.
22. Clarke M.F., Dick J.E., Dirks P.B., et al. Cancer Stem Cells—Perspectives on Current Status and Future Directions: AACR Workshop on Cancer Stem Cells. *Cancer Res.* 2006;66:9339–44. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3126.
23. Klco J.M., Spencer D.H., Miller C.A., et al. Functional Heterogeneity of Genetically Defined Subclones in Acute Myeloid Leukemia. *Cancer Cell.* 2014;25:379–92. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.01.031.
24. Anderson K., Lutz C., van Delft F.W., et al. Genetic variegation of clonal architecture and propagating cells in leukaemia. *Nature.* 2011;469:356–61. DOI: 10.1038/nature09650.
25. Notta F., Mullighan C.G., Y.Wang J.C., et al. Erratum: Evolution of human BCR–ABL1 lymphoblastic leukaemia-initiating cells. *Nature.* 2011;471:254. DOI: 10.1038/nature09877.
26. Takahashi K., Tanaka T. Clonal evolution and hierarchy in myeloid malignancies. *Trends Cancer.* 2023;9:707–15. DOI: 10.1016/j.trecan.2023.05.004.
27. Shlush L.I., Zandi S., Mitchell A., et al. Identification of pre-leukaemic haematopoietic stem cells in acute leukaemia. *Nature.* 2014;506:328–33. DOI: 10.1038/nature13038.
28. Stauber J., Grealley J.M., Steidl U. Preleukemic and leukemic evolution at the stem cell level. *Blood.* 2021;137(8):1013–1018. DOI: 10.1182/blood.2019004397.
29. Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A., et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood.* 2009;114:937–51. DOI: 10.1182/blood-2009-03-209262.
30. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R., et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127:2391–405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
31. 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.
32. Döhner H., Estey E.H., Amadori S., et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert
13. Majeti R., Becker M.W., Tian Q., et al. Dysregulated gene expression networks in human acute myelogenous leukemia stem cells. *Proc Natl Acad Sci.* 2009;106:3396–401. DOI: 10.1073/pnas.0900089106.
14. Jan M., Snyder T.M., Corces-Zimmerman M.R., et al. Clonal evolution of pre-leukemic hematopoietic stem cells precedes human acute myeloid leukemia. *Sci Transl Med.* 2012;4:149ra118–149ra118. DOI: 10.1126/scitranslmed.3004315.
15. Chen J., Kao Y-R., Sun D., et al. Myelodysplastic syndrome progression to acute myeloid leukemia at the stem cell level. *Nat Med.* 2019;25:103–10. DOI: 10.1038/s41591-018-0267-4.
16. Stauber J., Grealley J.M., Steidl U. Preleukemic and leukemic evolution at the stem cell level. *Blood.* 2021;137:1013–8. DOI: 10.1182/blood.2019004397.
17. Shin D-Y. Human acute myeloid leukemia stem cells: evolution of concept. *Blood Res.* 2022;57:S67–74. DOI: 10.5045/br.2022.2021221.
18. Sturgeon C.M., Wagenblast E., Izzo F., et al. The Crossroads of Clonal Evolution, Differentiation Hierarchy, and Ontogeny in Leukemia Development. *Blood Cancer Discov.* 2025;6:94–109. DOI: 10.1158/2643-3230.BCD-24-0235.
19. Lapidot T., Sirard C., Vormoor J., et al. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. *Nature.* 1994;367:645–8. DOI: 10.1038/367645a0.
20. Bonnet D., Dick J.E. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med.* 1997;3:730–7. DOI: 10.1038/nm0797-730.
21. Kreso A., Dick J.E. Evolution of the Cancer Stem Cell Model. *Cell Stem Cell.* 2014;14:275–91. DOI: 10.1016/j.stem.2014.02.006.
22. Clarke M.F., Dick J.E., Dirks P.B., et al. Cancer Stem Cells—Perspectives on Current Status and Future Directions: AACR Workshop on Cancer Stem Cells. *Cancer Res.* 2006;66:9339–44. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3126.
23. Klco J.M., Spencer D.H., Miller C.A., et al. Functional Heterogeneity of Genetically Defined Subclones in Acute Myeloid Leukemia. *Cancer Cell.* 2014;25:379–92. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.01.031.
24. Anderson K., Lutz C., van Delft F.W., et al. Genetic variegation of clonal architecture and propagating cells in leukaemia. *Nature.* 2011;469:356–61. DOI: 10.1038/nature09650.
25. Notta F., Mullighan C.G., Y.Wang J.C., et al. Erratum: Evolution of human BCR–ABL1 lymphoblastic leukaemia-initiating cells. *Nature.* 2011;471:254. DOI: 10.1038/nature09877.
26. Takahashi K., Tanaka T. Clonal evolution and hierarchy in myeloid malignancies. *Trends Cancer.* 2023;9:707–15. DOI: 10.1016/j.trecan.2023.05.004.
27. Shlush L.I., Zandi S., Mitchell A., et al. Identification of pre-leukaemic haematopoietic stem cells in acute leukaemia. *Nature.* 2014;506:328–33. DOI: 10.1038/nature13038.
28. Stauber J., Grealley J.M., Steidl U. Preleukemic and leukemic evolution at the stem cell level. *Blood.* 2021;137(8):1013–1018. DOI: 10.1182/blood.2019004397.
29. Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A., et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood.* 2009;114:937–51. DOI: 10.1182/blood-2009-03-209262.
30. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R., et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127:2391–405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
31. 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.
32. Döhner H., Estey E.H., Amadori S., et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert

- panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010;115:453–74. DOI: 10.1182/blood-2009-07-235358.
33. 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.
34. Döhner H., Weisdorf D.J., Bloomfield C.D. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373:1136–52. DOI: 10.1056/NEJMra1406184.
35. Falini B., Mecucci C., Tiacci E., et al. Cytoplasmic Nucleophosmin in Acute Myelogenous Leukemia with a Normal Karyotype. *N Engl J Med*. 2005;352:254–66. DOI: 10.1056/NEJMoa041974.
36. Cocciardi S., Dolnik A., Kapp-Schwoerer S., et al. Clonal evolution patterns in acute myeloid leukemia with NPM1 mutation. *Nat Commun*. 2019;10:2031. DOI: 10.1038/s41467-019-09745-2.
37. Krönke J., Bullinger L., Teleanu V., et al. Clonal evolution in relapsed NPM1-mutated acute myeloid leukemia. *Blood*. 2013;122:100–8. DOI: 10.1182/blood-2013-01-479188.
38. Höllein A., Meggendorfer M., Dicker F., et al. NPM1 mutated AML can relapse with wild-type NPM1: persistent clonal hematopoiesis can drive relapse. *Blood Adv*. 2018;2:3118–25. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018023432.
39. Daver N., Schlenk R.F., Russell N.H., et al. Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence. *Leukemia*. 2019;33:299–312. DOI: 10.1038/s41375-018-0357-9.
40. Thiede C., Steudel C., Mohr B., et al. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis: Presented in part at the 42nd Annual Meeting of the American Society of Hematology, December 1-5, 2000, San Francisco, CA (abstract 2334). *Blood*. 2002;99:4326–35. DOI: 10.1182/blood.V99.12.4326.
41. Metzeler K.H., Herold T., Rothenberg-Thurley M., et al. Spectrum and prognostic relevance of driver gene mutations in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2016;128:686–98. DOI: 10.1182/blood-2016-01-693879.
42. Levis M. FLT3 mutations in acute myeloid leukemia: what is the best approach in 2013? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:220–6. DOI: 10.1182/asheducation-2013.1.220.
43. Nagel G., Weber D., Fromm E., et al. Epidemiological, genetic, and clinical characterization by age of newly diagnosed acute myeloid leukemia based on an academic population-based registry study (AMLSG BiO). *Ann Hematol*. 2017;96:1993–2003. DOI: 10.1007/s00277-017-3150-3.
44. Gilliland D.G., Griffin J.D. The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. *Blood*. 2002;100:1532–42. DOI: 10.1182/blood-2002-02-0492.
45. Gu T., Nardone J., Wang Y., et al. Survey of Activated FLT3 Signaling in Leukemia. *PLoS One*. 2011;6:e19169.
46. Tao S., Wang C., Chen Y., et al. Prognosis and outcome of patients with acute myeloid leukemia based on FLT3-ITD mutation with or without additional abnormal cytogenetics. *Oncol Lett*. 2019;6766–74. DOI: 10.3892/ol.2019.11051.
47. 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.
48. Ke Y.-Y., Singh V.K., Coumar M.S., et al. Homology modeling of DFG-in FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3) and structure-based virtual screening for inhibitor identification. *Sci Rep*. 2015;5:11702. DOI: 10.1038/srep11702.
49. Larrosa-Garcia M., Baer M.R. FLT3 Inhibitors in Acute Myeloid Leukemia: Current Status and Future Directions. *Mol Cancer Ther*. 2017;16:991–1001. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-16-0876.
50. Паровичникова Е. Н. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению острых миелоидных лейкозов взрослых. Национальное гематологическое общество 2024.
- panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010;115:453–74. DOI: 10.1182/blood-2009-07-235358.
33. 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.
34. Döhner H., Weisdorf D.J., Bloomfield C.D. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373:1136–52. DOI: 10.1056/NEJMra1406184.
35. Falini B., Mecucci C., Tiacci E., et al. Cytoplasmic Nucleophosmin in Acute Myelogenous Leukemia with a Normal Karyotype. *N Engl J Med*. 2005;352:254–66. DOI: 10.1056/NEJMoa041974.
36. Cocciardi S., Dolnik A., Kapp-Schwoerer S., et al. Clonal evolution patterns in acute myeloid leukemia with NPM1 mutation. *Nat Commun*. 2019;10:2031. DOI: 10.1038/s41467-019-09745-2.
37. Krönke J., Bullinger L., Teleanu V., et al. Clonal evolution in relapsed NPM1-mutated acute myeloid leukemia. *Blood*. 2013;122:100–8. DOI: 10.1182/blood-2013-01-479188.
38. Höllein A., Meggendorfer M., Dicker F., et al. NPM1 mutated AML can relapse with wild-type NPM1: persistent clonal hematopoiesis can drive relapse. *Blood Adv*. 2018;2:3118–25. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018023432.
39. Daver N., Schlenk R.F., Russell N.H., et al. Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence. *Leukemia*. 2019;33:299–312. DOI: 10.1038/s41375-018-0357-9.
40. Thiede C., Steudel C., Mohr B., et al. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis: Presented in part at the 42nd Annual Meeting of the American Society of Hematology, December 1-5, 2000, San Francisco, CA (abstract 2334). *Blood*. 2002;99:4326–35. DOI: 10.1182/blood.V99.12.4326.
41. Metzeler K.H., Herold T., Rothenberg-Thurley M., et al. Spectrum and prognostic relevance of driver gene mutations in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2016;128:686–98. DOI: 10.1182/blood-2016-01-693879.
42. Levis M. FLT3 mutations in acute myeloid leukemia: what is the best approach in 2013? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:220–6. DOI: 10.1182/asheducation-2013.1.220.
43. Nagel G., Weber D., Fromm E., et al. Epidemiological, genetic, and clinical characterization by age of newly diagnosed acute myeloid leukemia based on an academic population-based registry study (AMLSG BiO). *Ann Hematol*. 2017;96:1993–2003. DOI: 10.1007/s00277-017-3150-3.
44. Gilliland D.G., Griffin J.D. The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. *Blood*. 2002;100:1532–42. DOI: 10.1182/blood-2002-02-0492.
45. Gu T., Nardone J., Wang Y., et al. Survey of Activated FLT3 Signaling in Leukemia. *PLoS One*. 2011;6:e19169.
46. Tao S., Wang C., Chen Y., et al. Prognosis and outcome of patients with acute myeloid leukemia based on FLT3-ITD mutation with or without additional abnormal cytogenetics. *Oncol Lett*. 2019;6766–74. DOI: 10.3892/ol.2019.11051.
47. 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.
48. Ke Y.-Y., Singh V.K., Coumar M.S., et al. Homology modeling of DFG-in FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3) and structure-based virtual screening for inhibitor identification. *Sci Rep*. 2015;5:11702. DOI: 10.1038/srep11702.
49. Larrosa-Garcia M., Baer M.R. FLT3 Inhibitors in Acute Myeloid Leukemia: Current Status and Future Directions. *Mol Cancer Ther*. 2017;16:991–1001. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-16-0876.
50. Parovichnikova E.N. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of acute myeloid leukemia in adults National Hematological Society. 2024 (In Russian).

51. 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.
52. Zhang H, Savage S, Schultz AR, et al. Clinical resistance to crenolanib in acute myeloid leukemia due to diverse molecular mechanisms. *Nat Commun*. 2019;10:244. DOI: 10.1038/s41467-018-08263-x.
53. Heidel F, Solem F.K., Breitenbuecher F., et al. Clinical resistance to the kinase inhibitor PKC412 in acute myeloid leukemia by mutation of Asn-676 in the FLT3 tyrosine kinase domain. *Blood*. 2006;107:293–300. DOI:10.1182/blood-2005-06-2469.
54. Smith C.C., Wang Q., Chin C-S., et al. Validation of ITD mutations in FLT3 as a therapeutic target in human acute myeloid leukaemia. *Nature*. 2012;485:260–3. DOI: 10.1038/nature11016.
55. Biavasco F., Zeiser R. FLT3-inhibitor therapy for prevention and treatment of relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Int J Hematol*. 2022;116:341–50. DOI: 10.1007/s12185-022-03352-6.
56. Tiesmeier J, Müller-Tidow C., Westermann A., et al. Evolution of FLT3-ITD and D835 activating point mutations in relapsing acute myeloid leukemia and response to salvage therapy. *Leuk Res*. 2004;28:1069–74. DOI: 10.1016/j.leukres.2004.02.009.
57. Warren M., Luthra R., Yin C.C., et al. Clinical impact of change of FLT3 mutation status in acute myeloid leukemia patients. *Mod Pathol*. 2012;25:1405–12. DOI: 10.1038/modpathol.2012.88.
58. Wattad M., Weber D., Döhner K., et al. Impact of salvage regimens on response and overall survival in acute myeloid leukemia with induction failure. *Leukemia*. 2017;31:1306–13. DOI: 10.1038/leu.2017.23.
59. 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;6:22812–21. DOI: 10.18632/oncotarget.4333.
60. Шатилова А.А., Будаева И.Г., Прокопьев И.Е. Гилтеритиниб — новая возможность в лечении рецидивов и рефрактерных острых миелоидных лейкозов с мутацией в гене *FLT3*: обзор литературы и описание трех собственных клинических наблюдений. *Клиническая онкогематология*. 2023;16:69–79. DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-1-69-79.
51. 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.
52. Zhang H, Savage S, Schultz AR, et al. Clinical resistance to crenolanib in acute myeloid leukemia due to diverse molecular mechanisms. *Nat Commun*. 2019;10:244. DOI: 10.1038/s41467-018-08263-x.
53. Heidel F, Solem F.K., Breitenbuecher F., et al. Clinical resistance to the kinase inhibitor PKC412 in acute myeloid leukemia by mutation of Asn-676 in the FLT3 tyrosine kinase domain. *Blood*. 2006;107:293–300. DOI: 10.1182/blood-2005-06-2469.
54. Smith C.C., Wang Q., Chin C-S., et al. Validation of ITD mutations in FLT3 as a therapeutic target in human acute myeloid leukaemia. *Nature*. 2012;485:260–3. DOI: 10.1038/nature11016.
55. Biavasco F., Zeiser R. FLT3-inhibitor therapy for prevention and treatment of relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Int J Hematol*. 2022;116:341–50. DOI: 10.1007/s12185-022-03352-6.
56. Tiesmeier J, Müller-Tidow C., Westermann A., et al. Evolution of FLT3-ITD and D835 activating point mutations in relapsing acute myeloid leukemia and response to salvage therapy. *Leuk Res*. 2004;28:1069–74. DOI: 10.1016/j.leukres.2004.02.009.
57. Warren M., Luthra R., Yin C.C., et al. Clinical impact of change of FLT3 mutation status in acute myeloid leukemia patients. *Mod Pathol*. 2012;25:1405–12. DOI: 10.1038/modpathol.2012.88.
58. Wattad M., Weber D., Döhner K., et al. Impact of salvage regimens on response and overall survival in acute myeloid leukemia with induction failure. *Leukemia*. 2017;31:1306–13. DOI: 10.1038/leu.2017.23.
59. 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;6:22812–21. DOI: 10.18632/oncotarget.4333.
60. Shatilova AA, Budaeva IG, Prokop'ev IE, et al. Gilteritinib as a New Option for the Treatment of Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemias with *FLT3* Gene Mutation: A Literature Review and Three Case Reports. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2023;16(1):69–79 (In Russian). DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-1-69-79. Accepted

Информация об авторах

Шатилова Алексина Алексеевна, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник Института цитологии РАН; гематолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; гематолог ГБУЗ КО «Центральная городская клиническая больница»; старший преподаватель ОНК «Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО)» ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта»,
e-mail: alexina-96@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4799-9398>

Гиршова Лариса Леонидовна, кандидат медицинских наук, гематолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: lgirshova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0559-9556>

Information about the authors

Alexina A. Shatilova, Cand. Sci. (Med.), junior researcher, Institute of Cytology RAS; hematologist, Almazov National Medical Research Center; hematologist, Central Municipal Hospital; senior teacher, Institute of Medicine and Life Sciences (MEDBIO), Immanuel Kant Baltic Federal University (IKBFU),
e-mail: alexina-96@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4799-9398>

Larisa L. Girshova, Cand. Sci. (Med.), hematologist, Almazov National Medical Research Center,
e-mail: lgirshova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0559-9556>

Будаева Ирина Гармаевна, гематолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: irina2005179@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7158-4846>

Демидов Олег Николаевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Института цитологии РАН,
e-mail: demidov.on@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4323-7174>

Белоцерковская Екатерина Васильевна*, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Института цитологии РАН,
e-mail: belotserkovskaya.ev@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3985-9552>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 30.10.2025

Принята к печати: 13.11.2025

Irina G. Budaeva, hematologist, Almazov National Medical Research Center,
e-mail: irina2005179@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7158-4846>

Oleg N. Demidov, Dr. Sci. (Med.), leading scientist, Institute of Cytology RAS,
e-mail: demidov.on@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4323-7174>

Ekaterina V. Belotserkovskaya*, Cand. Sci. (Med.), senior scientist, Institute of Cytology of RAS,
e-mail: belotserkovskaya.ev@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3985-9552>

*** Corresponding author**

Received 30 Oct 2025

Accepted 13 Nov 2025

ISSN 0234-5730



9 770234 573007