

ГЕМАТОЛОГИЯ И ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ

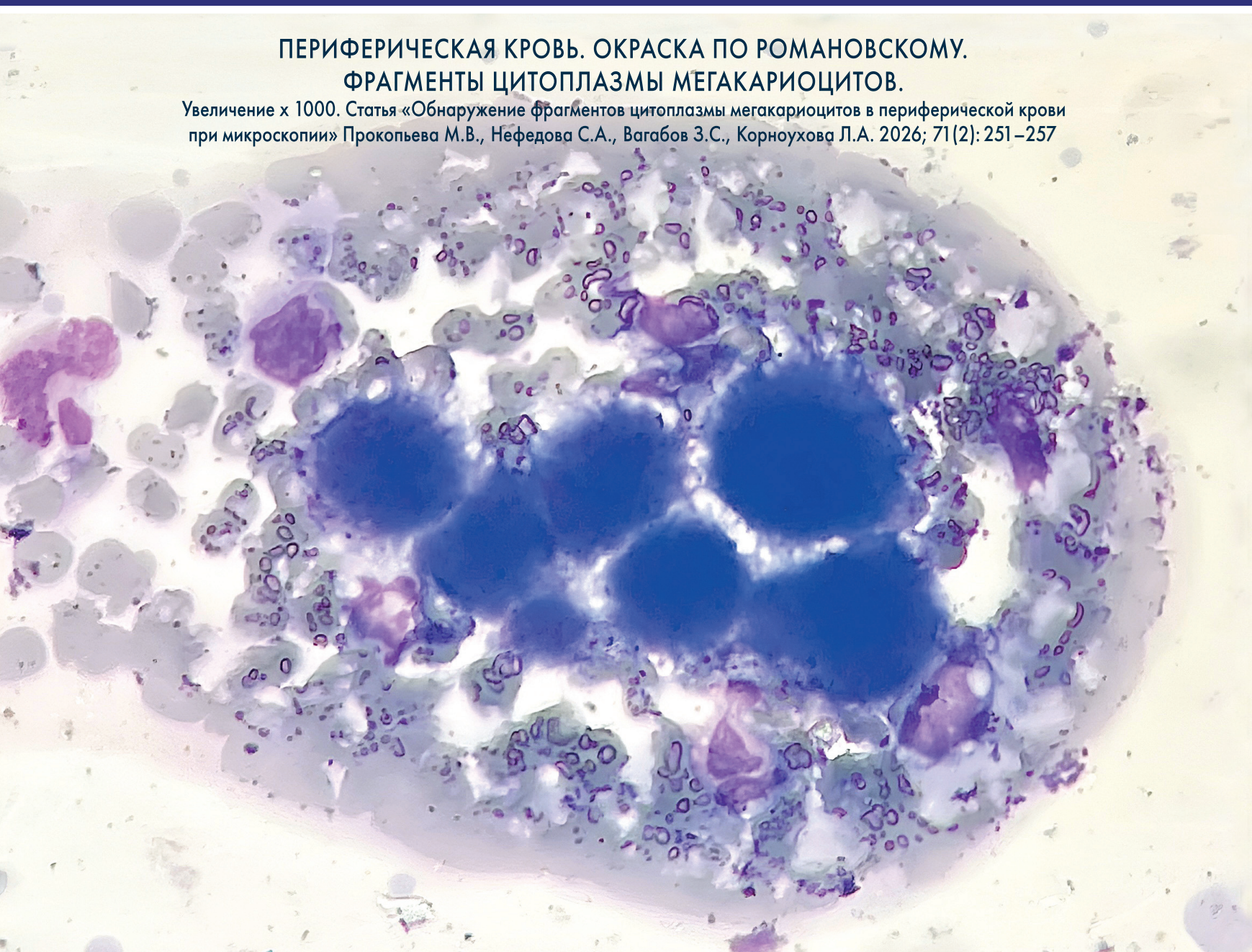
71.2. 2026

RUSSIAN JOURNAL
OF HEMATOLOGY AND
TRANSFUSIOLOGY
(GEMATOLOGIYA I TRANSFUSIOLOGIYA)

ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ КРОВЬ. ОКРАСКА ПО РОМАНОВСКОМУ.

ФРАГМЕНТЫ ЦИТОПЛАЗМЫ МЕГАКАРИОЦИТОВ.

Увеличение x 1000. Статья «Обнаружение фрагментов цитоплазмы мегакариоцитов в периферической крови при микроскопии» Прокопьева М.В., Нефедова С.А., Вагабов З.С., Корноухова Л.А. 2026; 71(2): 251–257





ПРОГРАММЫ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ И ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПЕРЕПОДГОТОВКИ

НА БАЗЕ ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ»
МИНЗДРАВА РОССИИ РАСПОЛОЖЕН ЦЕНТР
ИННОВАЦИОННОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ,
КОТОРЫЙ ОСУЩЕСТВЛЯЕТ ПОДГОТОВКУ СЛУШАТЕЛЕЙ
ПО ПРОГРАММАМ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ
И ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПЕРЕПОДГОТОВКИ
ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ: **гематология, трансфузиология
и смежным специальностям (анестезиология-
реаниматология, клиническая лабораторная диагностика,
патологическая анатомия и др.)**

Регулярно проводятся циклы повышения квалификации
и профессиональной переподготовки по гематологии и трансфузиологии.
Реализация программ дополнительного профессионального образования
проходит в очной форме, в том числе в виде стажировки
на рабочем месте в клинических подразделениях.

Аккредитация

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

Контакты

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

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

Импакт-фактор (РИНЦ) — 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@hijournal.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: 30.06.2026

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.hijournal.ru/>

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

Гематология и трансфузиология.
Russian Journal of Hematology and Transfusiology
(Gematologiya i Transfuziologiya)
2026. Т. 71. №2, 135–270

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

Контент доступен под лицензией Creative Commons
Attribution 4.0 license.

ЖУРНАЛ ОСНОВАН В 1956 ГОДУ

Цели и задачи журнала

Обобщение научных и практических достижений в области гематологии и транс-
фузиологии, повышение квалификации врачей различных специальностей.

Международный журнал «Гематология и трансфузиология» публикует ори-
гинальные и фундаментальные исследования, лекции, обзоры и клинические
наблюдения, касающиеся различных разделов гематологии, гемостазиологии
и трансфузиологии: физиологии и патофизиологии кроветворения, миелопоэ-
за, иммуногематологии, состояний и заболеваний, обусловленных нарушениями
функции и количества тромбоцитов, врожденных и приобретенных нарушений
коагуляции и фибринолиза, тромбозов, тромбофилий, вопросов терапии анти-
коагулянтами и дезагрегантами, вопросов онкогематологии, трансплантации ге-
мопоэтических 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 тестирова-
ния 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 гематологиче-
ских 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 парапротеинемических 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 клинко-диагностической лабораторией ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Салимов Эмин Львович, д.м.н., заведующий отделом заготовки крови и ее компонентов, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета 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)

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

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

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

Цаур Григорий Анатольевич, д.м.н., заведующий лабораторией молекулярной биологии, 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: ht@htjournal.ru

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

Design by Kanivchenko L. E.

Format 230x297 mm
Printed copies 1000
Publication: 30.06.2026

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. 2, 135–270

© National Research Center for Hematology, Moscow

Content is distributed
under Creative Commons Attribution 4.0 License

THE JOURNAL IS BASED IN JANUARY 1956

Aims and Scope

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

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

EDITOR-IN-CHIEF

Elena N. Parovichnikova

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

DEPUTY CHIEF EDITOR

Gennady M. Galstyan

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

EXECUTIVE SECRETARY

Vera V. Troitskaya

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

HEAD OF THE EDITORIAL OFFICE

Olga K. Levchenko

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

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

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

Larisa P. Mendeleva, 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, Piragov 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. Tsaur, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Molecular Biology, Immunophenotyping and Pathomorphology, Sverdlovsk Region Clinical Hospital No. 1 (Ekaterinburg, Russia)

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

Оригинальные статьи

142–160

Соловьев М.В., Менделеева Л.П., Соловьева М.В., Самойлова О.С., Давыдкин И.Л., Гриценко Т.А., Капланов К.Д., Капорская Т.С., Шелехова Т.В., Володичева Е.М., Поспелова Т.И., Скворцова Н.В., Беляева С.С., Грибанова Е.О., Накостоев И.М., Рехтина И.Г., Рачкова Н.Н., Киселева М.Я., Константинова Т.С., Гайнуллина Г.Р., Кучма Г.Б., Лебеденко С.А., Савинова М.Т., Осюнихина С.М., Мартынова Е.В., Бахтина В.И., Филатова Е.А., Ксензова Т.И., Шакиров И.И., Очинова О.Е., Воронова Е.В., Глонина Н.Н., Верхогляд И.С., Фролова М.В., Косинова М.В., Ольховик Т.И., Михалев М.А., Сычева Т.М., Новокрещенова И.А., Дунаев Ю.А., Чагорова Т.В., Кунст М.А., Зотина Е.Н., Козьмина М.Н., Лапин В.А., Кириллова Е.Г., Цинченко Я.Д., Байгишиева Н.Д., Тарасенко Е.В., Борисенкова Е.А., Зинина Е.Е., Попова Н.Б., Степанова Н.И., Пантелеева О.Л., Шутылев А.А., Есефьева Н.Б.

Анализ однолетней выживаемости и структуры летальности больных множественной миеломой по данным многоцентрового российского проспективного исследования

Original articles

Solovov M.V., Mendeleeva L.P., Soloveva M.V., Samoilova O.S., Davydkin I.L., Gritsenko T.A., Kaplanov K.D., Kaporskaya T.S., Shelehova T.V., Volodicheva E.M., Pospelova T.I., Skvortsova N.V., Belyaeva S.S., Gribanova E.O., Nakastoev I.M., Rekhtina I.G., Rachkova N.N., Kiseleva M.Ya., Konstantinova T.S., Gainullina G.R., Kuchma G.B., Lebedenko S.A., Savinova M.T., Osyunihina S.M., Martynova E.V., Bakhtina V.I., Filatova E.A., Ksenzova T.I., Shakirov I.I., Ochirova O.E., Voronova E.V., Glonina N.N., Verkhoglyad I.S., Frolova M.V., Kosinova M.V., Olkhovik T.I., Mikhalev M.A., Sycheva T.M., Novokreshchenova I.A., Dunaev Yu.A., Chagorova T.V., Kunst M.A., Zotina E.N., Kozmina M.N., Lapin V.A., Kirillova E.G., Tsinchenko Ya.D., Baygishieva N.D., Tarasenko E.V., Borisenkova E.A., Zinina E.E., Popova N.B., Stepanova N.I., Panteleeva O.L., Shutylev A.A., Esefyeva N.B.

Analysis of one-year survival and mortality structure of patients with MM according to data from a multicenter Russian prospective study

162–174

Эргашева У.П., Панченко Е.П., Федоткина Ю.А., Чернышенко Е.Г., Дмитриева Е.А., Кислова М.И., Яровая Е.Б., Никитин Е.А.

Сердечно-сосудистые события, геморрагические и тромботические осложнения у больных хроническим лимфолейкозом, получающих ингибиторы тирозинкиназы Брутона первого и второго поколений

Ergasheva U.P., Panchenko E.P., Fedotkina Yu.A., Chernyshenko E.G., Dmitrieva E.A., Kislova M.I., Yarovaya E.B., Nikitin E.A.

Cardiovascular events and bleeding in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with first and second-generation Bruton tyrosine kinase inhibitors

176–186

Махова О.А., Логинова М.А., Обухов И.П., Морозова Н.А., Дудина Ю.И., Парамонов И.В.
Иммуногенетическая характеристика доноров гемопоэтических стволовых клеток — жителей Санкт-Петербурга

Клинические наблюдения

Makhova O.A., Loginova M.A., Obukhov I.P., Morozova N.A., Dudina Yu.I., Paramonov I.V.

Immunogenetic characteristics of bone marrow and hematopoietic stem cell donors among residents of Saint Petersburg

188–201

Галстян Г.М., Костюк Д.Ю., Мамлеева С.Ю.
Приобретенная гемофилия А, вызванная приемом клопидогрела

Galstyan G.M., Kostyuk D.Yu., Mamleeva S.Yu.
Acquired hemophilia A induced by clopidogrel

202–209

Васильева В.А., Королева О.М., Кузьмина Л.А.
Применение белумосудила для терапии хронической реакции «трансплантат против хозяина»

Vasilyeva V.A., Koroleva O.M., Kuzmina L.A.
Use of belumosudil for the treatment of chronic graft versus-host disease

211–225

Королева Д.А., Звонков Е.Е., Щецова О.О., Смирнова А.Б., Никулина Е.Е., Северина Н.А., Судариков А.Б., Борисова Д.В., Воскресенская А.А., Поздеева Н.А., Гришина Е.Е., Андрюхина О.М., Максимова Е.М., Паровичникова Е.Н.
По следам дебютных катастроф: первичная витреоретинальная лимфома

Koroleva D.A., Zvonkov E.E., Shchetsova O.O., Smirnova A.B., Nikulina E.E., Severina N.A., Sudarikov A.B., Borisova D.V., Voskresenskaya A.A., Pozdeeva N.A., Grishina E.E., Andryukhina O.M., Maksimova E.M., Parovichnikova E.N.
Following debut disasters: primary vitreoretinal lymphoma

- 227–237 Подрезов Н.П., Фастова Е.А., Красильникова И.В., Белкина Д.С., Гулиева М.С., Доржиева Р.В., Мангасарова Я.К., Звонков Е.Е.
Ниволумаб и беременность у больных классической лимфомой Ходжкина
- Podrezov N.P., Fastova E.A., Krasilnikova I.V., Belkina D.S., Gulieva M.S., Dorzhieva R.V., Mangasarova Ya.K., Zvonkov E.E.
Nivolumab and pregnancy in patients with classical Hodgkin lymphoma
- 238–250 Тихонова Ю.А., Ключин В.В., Евстратов Д.А., Климентова М.А., Ясько Л.А., Мякова Н.В., Курникова М.А.
Опухолевые заболевания системы крови при синдроме конституционального дефицита репарации ошибочно спаренных нуклеотидов
- Tikhonova Yu.A., Klyukhin V.V., Evstratov D.A., Klimentova M.A., Yasko L.A., Myakova N.V., Kurnikova M.A.
Hematological malignancies in constitutional mismatch repair deficiency syndrome
- 251–257 Прокопьева М.В., Нefeldова С.А., Вагабов З.С., Корноухова Л.А.
Обнаружение фрагментов цитоплазмы мегакариоцитов в периферической крови при микроскопии
- Prokopyeva M.V., Nefedova S.A., Vagabov Z.S., Kornoukhova L.A.
Detection of megakaryocytes cytoplasm fragments in peripheral blood by microscopy
- 258–270 Яковлева Е.В., Павленко Д.В., Двирнык В.Н., Трацевская Ж.В., Ковригина А.М., Пшеничникова О.С., Сурин В.Л., Познякова Ю.М., Юшкова Е.В., Подоплелова Н.А., Зозуля Н.И.
Тромбоцитарные нарушения гемостаза: как прийти к диагнозу?
- Yakovleva E.V., Pavlenko D.V., Tratevskaya Zh.V., Pshenichnikova O.S., Surin V.L., Poznyakova J.M., Yushkova E.V., Podoplelova N.A., Zozulya N.I.
Platelet hemostatic disorders: how to reach a diagnosis?

АНАЛИЗ ОДНОЛЕТНЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ И СТРУКТУРЫ ЛЕТАЛЬНОСТИ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ПО ДАННЫМ МНОГОЦЕНТРОВОГО РОССИЙСКОГО ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Соловьев М.В.^{1*}, Менделеева Л.П.¹, Соловьева М.В.¹, Самойлова О.С.², Давыдкин И.Л.³, Гриценко Т.А.³, Капранов К.Д.⁴, Капорская Т.С.⁵, Шелехова Т.В.⁶, Володичева Е.М.⁷, Поспелова Т.И.⁸, Скворцова Н.В.⁸, Беляева С.С.⁹, Грибанова Е.О.¹, Накастоев И.М.¹, Рехтина И.Г.¹, Рачкова Н.Н.¹⁰, Киселева М.Я.¹¹, Константинова Т.С.¹², Гайнуллина Г.Р.¹³, Кучма Г.Б.^{13,42}, Лебедеко С.А.¹³, Савинова М.Т.¹⁴, Осюнихина С.М.¹⁵, Мартынова Е.В.¹⁶, Бахтина В.И.¹⁶, Филатова Е.А.¹⁷, Ксензова Т.И.¹⁸, Шакиров И.И.¹⁸, Очинова О.Е.¹⁹, Воронова Е.В.²⁰, Гломина Н.Н.²¹, Верхогляд И.С.²¹, Фролова М.В.²², Косинова М.В.²³, Ольховик Т.И.²⁴, Михалев М.А.²⁴, Сычева Т.М.²⁵, Новокрещенова И.А.²⁶, Дунаев Ю.А.²⁷, Чагорова Т.В.²⁸, Кунст М.А.²⁹, Зотина Е.Н.³⁰, Козьмина М.Н.³¹, Лапин В.А.³², Кириллова Е.Г.³³, Цинченко Я.Д.³³, Байгишиева Н.Д.³⁴, Тарасенко Е.В.³⁵, Борисенкова Е.А.³⁶, Зинина Е.Е.³⁷, Попова Н.Б.³⁷, Степанова Н.И.³⁸, Пантелева О.Л.³⁹, Шутылев А.А.⁴⁰, Есефьева Н.Б.⁴¹

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

² ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», 603093, г. Нижний Новгород, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 443099, г. Самара, Российская Федерация

⁴ ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы», 125284, г. Москва, Российская Федерация

⁵ ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница», 664049, г. Иркутск, Российская Федерация

⁶ ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 410012, г. Саратов, Российская Федерация

⁷ ООО «Сеть семейных медицинских центров РЕГИОН № 2» 390013, г. Рязань, Российская Федерация

⁸ ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2», 630051, г. Новосибирск, Российская Федерация

⁹ ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», 308007, г. Белгород, Российская Федерация

¹⁰ ГАУЗ «Брянская областная больница № 1», 241050, г. Брянск, Российская Федерация

¹¹ ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», 295017, г. Симферополь, Российская Федерация

¹² ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», 620102, г. Екатеринбург, Российская Федерация

¹³ ГАУЗ «Оренбургская областная клиническая больница им. В. И. Войнова», 460018, г. Оренбург, Российская Федерация

¹⁴ ГАУЗ «Городская клиническая больница № 16», 420039, г. Казань, Российская Федерация

¹⁵ ГБУЗ Республики Мордовия «Республиканская клиническая больница № 4», 430032, г. Саранск, Российская Федерация

¹⁶ КГБУЗ «Красноярская краевая клиническая больница», 660022, г. Красноярск, Российская Федерация

¹⁷ ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница», 675028, г. Благовещенск, Российская Федерация

¹⁸ ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», 625062, г. Тюмень, Российская Федерация

¹⁹ ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», 670031, г. Улан-Удэ, Российская Федерация

²⁰ ГБУЗ «Тамбовская областная клиническая больница им. В. Д. Бабенко», 392000, г. Тамбов, Российская Федерация

²¹ КГБУЗ «Краевая клиническая больница им. профессора С.И. Сергеева», 680009, г. Хабаровск, Российская Федерация

²² БУЗ ВО «Вологодская областная клиническая больница», 160002, г. Вологда, Российская Федерация

²³ ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», 650066, г. Кемерово, Российская Федерация

²⁴ КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 7», 660003, г. Красноярск, Российская Федерация

²⁵ ГБУЗ «Александрово-Мариинская областная клиническая больница», 414056, г. Астрахань, Российская Федерация

²⁶ ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Смоленск», 214025, г. Смоленск, Российская Федерация

²⁷ ГБУЗ АО «Архангельская областная клиническая больница», 163045, г. Архангельск, Российская Федерация

²⁸ ГБУЗ «Областной онкологический клинический диспансер», 440071, г. Пенза, Российская Федерация

²⁹ ГАУЗ «Республиканская клиническая больница», 420064, г. Казань, Российская Федерация

³⁰ ФГАОВ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119048, г. Москва, Российская Федерация

³¹ БУЗ Орловской области «Поликлиника № 2», 302040, г. Орел, Российская Федерация

³² ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», 150062, г. Ярославль, Российская Федерация

³³ БУЗОО «Областная клиническая больница», 644111, г. Омск, Российская Федерация

³⁴ ГБУ «Республиканская клиническая больница», 367026, г. Махачкала, Российская Федерация

³⁵ ГБУЗС «Городская больница № 1 им. Н.И. Пирогова», 299011, г. Севастополь, Российская Федерация

³⁶ ГБУЗ КО «Калужская областная клиническая больница», 248007, г. Калуга, Российская Федерация

³⁷ БУ «Сургутская окружная клиническая больница», 628408, г. Сургут, Российская Федерация

³⁸ ГАУЗ «Городская больница № 4», 462401, г. Орс, Российская Федерация

³⁹ ГБУЗВО «Областная клиническая больница», 600023, г. Владимир, Российская Федерация

⁴⁰ ГБУЗ ПК «Ордена "Знак Почета" Пермская краевая клиническая больница», 614990, г. Пермь, Российская Федерация

⁴¹ ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», 432017, г. Ульяновск, Российская Федерация

⁴² ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 460000, г. Оренбург, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Множественная миелома (ММ) до внедрения таргетных препаратов характеризовалась низкими показателями общей выживаемости (ОВ). Однолетняя выживаемость представляет собой индикатор эффективности противоопухолевой и сопроводительной терапии. Анализ структуры причин смерти в популяции больных ММ позволит скорректировать подходы к диагностике и лечению.

Цель: определить показатели однолетней ОВ больных с впервые диагностированной ММ, изучить структуру причин смерти и оценить вероятность летального исхода в течение первого года после установления диагноза.

Материалы и методы. В многоцентровое проспективное исследование с января 2015 по октябрь 2018 г. включены 3184 больных (1339 мужчин и 1845 женщин) с впервые установленным диагнозом ММ из 40 регионов России в возрасте 24–90 лет.

Результаты. Установлено 2307 смертельных исходов, 261 больной выбыл из-под наблюдения и 616 больных продолжают получать противоопухолевую терапию или находятся без лечения. Медиана ОВ составила 44 мес., вероятность 5-летней ОВ оказалась равной 40%, а 10-летней — 17%. Среди 2307 больных с летальным исходом причины смерти были доступны в 1350 случаях. В 752 (55,7%) случаях смерть констатирована от прогрессии ММ, в 257 (19%) — от инфекционных осложнений, у 111 (8,2%) больных — от острой сердечно-сосудистой недостаточности и у 54 (4%) — вследствие острого почечного повреждения. Тромбоэмболия легочной артерии документирована у 49 (3,6%) больных, тромбоз мезентеральных сосудов — у 4 (0,3%) больных, острые нарушения мозгового кровообращения как по ишемическому, так и по геморрагическому типам, закончившиеся летальным исходом, диагностированы у 50 (3,7%) больных. Второе злокачественное образование являлось основной причиной смерти у 22 (1,6%) больных ММ. Однолетняя ОВ в 2015–2018 гг. составила 82%, 5-летняя вероятность смерти от прогрессии ММ — 31%, а однолетняя вероятность смерти от прогрессии — 9%. В то же время 5-летняя вероятность смерти от причин, не связанных с прогрессией ММ, составила 45%, а однолетняя — 11%.

Заключение. Вероятность смерти от обстоятельств, не связанных с рефрактерным течением ММ, оказалась сопоставимой во всех возрастных группах, что актуализирует потребность в знаниях сопроводительной терапии и коррекции факторов коморбидности. Установлены различия в однолетней ОВ больных ММ в зависимости от центра регистрации, обусловленные различиями в доступе к противоопухолевым препаратам второй и последующих линий. Необходима разработка стратегии лечения больных ММ, диагноз у которых устанавливают в старческом возрасте.

Ключевые слова: множественная миелома, эпидемиологические исследования, причины смерти, вероятность однолетней летальности, вероятность смерти от прогрессии и других причин, реальная клиническая практика, общая выживаемость

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело финансовой поддержки.

Благодарность: авторы выражают благодарность ассоциации содействия развитию гематологии, трансфузиологии и трансплантации костного мозга «Национальное гематологическое общество» в лице исполнительного директора, к.м.н. Анухиной М.В.

Для цитирования: Соловьев М.В., Менделеева Л.П., Соловьева М.В., Самойлова О.С., Давыдкин И.Л., Гриценко Т.А., Капранов К.Д., Капорская Т.С., Шелехова Т.В., Володичева Е.М., Пospelова Т.И., Скворцова Н.В., Беляева С.С., Грибанова Е.О., Накастоев И.М., Рехтина И.Г., Рачкова Н.Н., Киселева М.Я., Константинова Т.С., Гайнуллина Г.Р., Кучма Г.Б., Лебеденко С.А., Савинова М.Т., Осюнихина С.М., Мартынова Е.В., Бахтина В.И., Филатова Е.А., Ксензова Т.И., Шакиров И.И., Очинова О.Е., Воронова Е.В., Глоница Н.Н., Верхогляд И.С., Фролова М.В., Косинова М.В., Ольховик Т.И., Михалев М.А., Сычева Т.М., Новокрещенова И.А., Дунаев Ю.А., Чагорова Т.В., Кунст М.А., Зотина Е.Н., Козьмина М.Н., Лапин В.А., Кириллова Е.Г., Цинченко Я.Д., Байгишиева Н.Д., Тарасенко Е.В., Борисенкова Е.А., Зинина Е.Е., Попова Н.Б., Степанова Н.И., Пантелева О.Л., Шутылев А.А., Есеева Н.Б. Анализ однолетней выживаемости и структуры летальности больных множественной миеломой по данным многоцентрового российского проспективного исследования. Гематология и трансфузиология. 2026; 71(2):142–160. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-2-142-160>

ANALYSIS OF ONE-YEAR SURVIVAL AND MORTALITY STRUCTURE OF PATIENTS WITH MM ACCORDING TO DATA FROM A MULTICENTER RUSSIAN PROSPECTIVE STUDY

Solovov M.V.¹, Mendeleeva L.P.¹, Soloveva M.V.¹, Samoilova O.S.², Davydkin I.L.³, Gritsenko T.A.³, Kaplanov K.D.⁴, Kaporskaya T.S.⁵, Shelehova T.V.⁶, Volodicheva E.M.⁷, Pospelova T.I.⁸, Skvortsova N.V.⁸, Belyaeva S.S.⁹, Gribanova E.O.¹, Nakastoev I.M.¹, Rekhina I.G.¹, Rachkova N.N.¹⁰, Kiseleva M.Ya.¹¹, Konstantinova T.S.¹², Gainullina G.R.¹³, Kuchma G.B.^{13,42}, Lebedenko S.A.¹³, Savinova M.T.¹⁴, Osyunihina S.M.¹⁵, Martynova E.V.¹⁶, Bakhtina V.I.¹⁶, Filatova E.A.¹⁷, Ksenzova T.I.¹⁸, Shakirov I.I.¹⁸, Ochirova O.E.¹⁹, Voronova E.V.²⁰, Glonina N.N.²¹, Verkhoglyad I.S.²¹, Frolova M.V.²², Kosinova M.V.²³, Olkhovik T.I.²⁴, Mikhalev M.A.²⁴, Sycheva T.M.²⁵, Novokreshchenova I.A.²⁶, Dunaev Yu.A.²⁷, Chagorova T.V.²⁸, Kunst M.A.²⁹, Zotina E.N.³⁰, Kozmina M.N.³¹, Lapin V.A.³², Kirillova E.G.³³, Tsinchenko Ya.D.³³, Baygishieva N.D.³⁴, Tarasenko E.V.³⁵, Borisenkova E.A.³⁶, Zinina E.E.³⁷, Popova N.B.³⁷, Stepanova N.I.³⁸, Panteleeva O.L.³⁹, Shutylev A.A.⁴⁰, Eseyeva N.B.⁴¹

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

² Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, 603093, Nizhny Novgorod, Russian Federation

³ Samara State Medical University, 443099, Samara, Russian Federation

⁴ S.P. Botkin Medical Scientific and Clinical Center, 125284, Moscow, Russian Federation

⁵ Irkutsk Regional Clinical Hospital, 664049, Irkutsk, Russian Federation

⁶ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, 410012, Saratov, Russian Federation

⁷ LLC "SSMC REGION No. 2", 390013, Ryazan, Russian Federation

⁸ City Clinical Hospital No. 2, 630051, Novosibirsk, Russian Federation

⁹ Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joasaph, 308007, Belgorod, Russian Federation

¹⁰ Bryansk Regional Hospital No. 1, 241050, Bryansk, Russian Federation

¹¹ Republican Clinical Hospital named after N.A. Semashko, 295017, Simferopol, Russian Federation

¹² Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, 620102, Yekaterinburg, Russian Federation

¹³ Orenburg Regional Clinical Hospital named after V.I. Voynov, 460018, Orenburg, Russian Federation

¹⁴ City Clinical Hospital No. 16, 420039, Kazan, Russian Federation

¹⁵ Republican Clinical Hospital No. 4, 430032, Saransk, Russian Federation

¹⁶ Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, 660022, Krasnoyarsk, Russian Federation

¹⁷ Amur Regional Clinical Hospital, 675028, Blagoveshchensk, Russian Federation

¹⁸ Regional Clinical Hospital No. 1, 625062, Tyumen, Russian Federation

¹⁹ Republican Clinical Hospital named after N.A. Semashko, 670031, Ulan-Ude, Russian Federation

²⁰ Tambov Regional Clinical Hospital named after V.D. Babenko, 392000, Tambov, Russian Federation

²¹ Regional Clinical Hospital named after professor S.I. Sergeev, 680009, Khabarovsk, Russian Federation

²² Vologda Regional Clinical Hospital, 160002, Vologda, Russian Federation

²³ Kuzbass Clinical Hospital named after N.A. Belyaev, 650066, Kemerovo, Russian Federation

²⁴ Krasnoyarsk City Clinical Hospital No. 7, 660003, Krasnoyarsk, Russian Federation

²⁵ Alexandro-Mariinsky Regional Clinical Hospital, 414056, Astrakhan, Russian Federation

²⁶ Branch Hospital at Smolensk Station of Russian Railways Open Joint-Stock Company, 214025, Smolensk, Russian Federation

²⁷ Arkhangelsk Regional Clinical Hospital, 1673045, Arkhangelsk, Russian Federation

²⁸ Regional Oncology Clinical Dispensary, 440071, Penza, Russian Federation

²⁹ Republican Clinical Hospital, 420064, Kazan, Russian Federation

³⁰ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119048, Moscow, Russian Federation

³¹ Polyclinic No. 2, 302040, Orel, Russian Federation

³² Regional Clinical Hospital, 150062, Yaroslavl, Russian Federation

³³ Omsk Regional Clinical Hospital, 644111, Omsk, Russian Federation

³⁴ Republican Clinical Hospital, 367026, Makhachkala, Russian Federation

³⁵ City Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov, 299011, Sevastopol, Russian Federation

³⁶ Kaluga Regional Clinical Hospital, 248007, Kaluga, Russian Federation

³⁷ Surgut District Clinical Hospital, 628408, Surgut, Russian Federation

³⁸ City Hospital No. 4, 462401, Orenburg, Russian Federation

³⁹ Regional Clinical Hospital, 600023, Vladimir, Russian Federation

⁴⁰ Perm Regional Clinical Hospital, 614990, Perm, Russian Federation

⁴¹ Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, 432017, Ulyanovsk, Russian Federation

⁴² Orenburg State Medical University, 460000, Orenburg, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Before the introduction of targeted agents, multiple myeloma (MM) was characterized by low overall survival (OS) rates. Survival during the first year of life is a clear indicator of the effectiveness of not only antitumor therapy but also accompanying therapy. Analysis of the cause of death in the MM patient population will allow for refined approaches to diagnosis, antitumor treatment, and accompanying therapy.

Aim: to determine the one-year OS rates in patients with newly diagnosed MM, to study the cause of death, and to estimate the probability of death within the first year after diagnosis.

Materials and Methods. This multicenter prospective study, conducted from January 2015 to October 2018, included 3,184 patients (1,339 men and 1,845 women) with newly diagnosed MM from 40 regions of Russia, aged 24–90 years. One-year OS, one-year mortality, and causes of death were analyzed.

Results. During the follow-up period, 2,307 deaths were recorded, 261 patients were lost to follow-up, and 616 patients continue to receive antitumor therapy or remain untreated. The median OS of patients with MM was 44 months, with a 5-year OS probability of 40% and a 10-year OS probability of 17%. Among 2,307 patients with documented fatal outcomes, causes of death were available in 1,350 cases. In 55.7% ($n = 752$) of cases, death was determined to be due to MM progression, in 19% ($n = 257$) to infectious complications, in 8.2% ($n = 111$) to acute cardiovascular failure, and in 4% ($n = 54$) to acute kidney injury. Pulmonary embolism was documented in 3.6% of patients ($n = 49$), and mesenteric vascular thrombosis was diagnosed in 0.3% ($n = 4$) of cases. Acute cerebrovascular accident, both ischemic and hemorrhagic, was diagnosed in 3.7% ($n = 50$) of cases resulting in death. A second malignancy was the primary cause of death in 1.6% ($n = 22$) of patients with MM. The one-year OS rate for patients newly diagnosed with myeloma from 2015 to 2018 was 82%. The 5-year probability of death from myeloma progression was 31%, while the 1-year probability was 9%. Meanwhile, the 5-year probability of death from causes unrelated to myeloma progression was 45%, while the 1-year probability was 11%.

Conclusion. The probability of death from causes unrelated to refractory myeloma was comparable across all age cohorts. This highlights the need for knowledge regarding concomitant therapy and the correction of comorbid factors. Differences in the one-year OS of patients with myeloma were demonstrated depending on the registration center, due to differences in access to second- and subsequent-line anticancer drugs. It is important to note the need to develop a separate treatment strategy for the cohort of patients with myeloma diagnosed in old age.

Keywords: multiple myeloma, epidemiological studies, causes of death, probability of one-year mortality, probability of death from progression and other causes, real clinical practice, overall survival

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

Acknowledgment: the authors express their gratitude to the Association for the Promotion of Hematology, Transfusiology and Bone Marrow Transplantation “National Hematological Society” represented by the Executive Director, Cand. Sci. (Med.) M.V. Anukhina.

For citation: Solovet M.V., Mendeleeva L.P., Soloveva M.V., Samoilova O.S., Davydkin I.L., Gritsenko T.A., Kaplanov K.D., Kaporskaya T.S., Shelehova T.V., Volodicheva E.M., Pospelova T.I., Skvortsova N.V., Belyaeva S.S., Gribanova E.O., Nakastoev I.M., Rekhtina I.G., Rachkova N.N., Kiseleva M.Ya., Konstantinova T.S., Gainullina G.R., Kuchma G.B., Lebedenko S.A., Savinova M.T., Osyunihina S.M., Martynova E.V., Bakhtina V.I., Filatova E.A., Ksenzova T.I., Shakirov I.I., Ochirova O.E., Voronova E.V., Glonina N.N., Verkhoglyad I.S., Frolova M.V., Kosinova M.V., Olkhovik T.I., Mikhalev M.A., Sycheva T.M., Novokreshchenova I.A., Dunaev Yu.A., Chagorova T.V., Kunst M.A., Zotina E.N., Kozmina M.N., Lapin V.A., Kirillova E.G., Tsinchenko Ya.D., Baygishieva N.D., Tarasenko E.V., Borisenkova E.A., Zinina E.E., Popova N.B., Stepanova N.I., Panteleeva O.L., Shutylev A.A., Eseyeva N.B. Analysis of one-year survival and mortality structure of patients with MM according to data from a multicenter Russian prospective study. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2026; 71(2):142–160 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-2-142-160>

Введение

Множественная миелома (ММ) — лимфопролиферативное заболевание, субстратом которого являются плазматические клетки, продуцирующие патологический белок. ММ является неизлечимым заболеванием, которое до внедрения таргетных препаратов характеризовалось низкими показателями общей выживаемости (ОВ). Применение ингибиторов протеасом, иммуномодулирующих агентов и высокодозных методов лечения, трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток привело к тому, что 5-летняя ОВ в развитых странах превысила 50% [1]. В российской популяции больных ММ показатели 5-летней ОВ также характеризуются постепенным улучшением после внедрения в программы лечения бортезомиба и леналидомида. Результаты исследования, включившего 5199 больных, у которых ММ была диагностирована с 2006 по 2014 г., показали, что риск смерти был на 35% ниже у больных, диагноз которым установлен в 2011–2014 гг., по сравнению с теми, у кого ММ диагностирована в 2006–2010 гг. [2].

Разработки новых технологий лечения, в числе которых моно-, би- и триклональные антитела, клеточная терапия, следующие генерации препаратов, модулирующих Е3-лигазу cereblona, обеспечивают устойчивый тренд на улучшение результатов лечения ММ [3–12]. Однако увеличение продолжительности жизни больных ассоциируется с нарастанием коморбидных проявлений, обусловленных многолетней противоопухолевой терапией и продолжительным вторичным иммунодефицитом, приводящим к инфекционным осложнениям, формированию резистентной флоры. Отдельное внимание уделяется пожилым и ослабленным больным. Разрабатываются и модифицируются системы оценки, учитывающие такие факторы, как возраст, коморбидность, состояние основных органов и систем, физический статус больного, которые позволяют прогнозировать выживаемость больных и корректировать дозы противоопухолевых препаратов при ММ [13, 14].

Несмотря на общую тенденцию, характеризующуюся улучшением результатов лечения ММ, сохраняется когорта больных, непрерывно рефрактерных к проводимой терапии или умирающих от осложнений на первых этапах лечения. Изучение структуры однолетней летальности, трактуемой как констатация смерти в течение первых 12 мес. после диагностики ММ, является актуальной задачей, поскольку однолетняя выживаемость представляет собой индикатор эффективности не только проводимой противоопухолевой, но и сопроводительной терапии. Оценка однолетней ОВ больных ММ проведена в популяционном исследовании в США (регистр Connect ММ) в 2020 г. [15]. Авторы проанализировали данные 3011 больных из 250 центров, диагноз у которых был установлен

в 2009–2015 гг. Однолетняя ОВ варьировала в диапазоне 87–89% независимо от года установления диагноза. Таким образом, несмотря на улучшение диагностических методов, появление новых схем и комбинаций противоопухолевых препаратов, расширяющийся спектр средств противомикробной и сопроводительной терапии, ОВ в течение первого года на протяжении 6 лет оставалась неизменной.

Информация о причинах смерти больных ММ, как и вероятность однолетней летальности от условий, связанных с рефрактерным течением и других обстоятельств, не связанных с прогрессией основного заболевания, имеет ограниченный характер. Анализ структуры причин смерти в популяции больных ММ позволит скорректировать подходы к диагностике, противоопухолевому лечению и сопроводительной терапии, вычленив наиболее острые проблемы. Важным аспектом является анализ однолетней ОВ и причин смерти в зависимости от возраста больных при установлении диагноза ММ. Анализ причин летальных исходов позволит разработать набор корректирующих мероприятий, внедрение которых отразится на улучшении ОВ больных ММ. Для реализации поставленных задач выполнено многоцентровое проспективное наблюдательное эпидемиологическое исследование, проведенное, чтобы проанализировать реальный клинический опыт диагностики и лечения ММ в России.

Цель исследования — определить показатели однолетней ОВ больных с впервые диагностированной ММ, изучить структуру причин смерти и оценить вероятность летального исхода в течение первого года после установления диагноза.

Материалы и методы

В многоцентровое проспективное исследование с января 2015 по октябрь 2018 г. включены 3184 больных (1339 мужчин и 1845 женщин) с впервые установленным диагнозом ММ из 40 регионов России в возрасте 24–90 лет. Сплошную регистрацию вновь диагностированных случаев осуществляли в информационной медицинской системе в каждом из 44 центров, участвовавших в исследовании. В электронную регистрационную карту вносили демографические, клинические, лабораторные и инструментальные параметры, доступные при диагностике ММ. Диагноз устанавливали в соответствии с критериями, принятыми международной рабочей группой (IMWG) и обновленными в 2014 г. [16]. Стадирование ММ по классификации Durie — Salmon [17] осуществлено всем 3184 больным. I стадия заболевания определена у 249 (8%) больных, II стадия — у 436 (14%) и III стадия — у 2499 (78%). Определение группы риска с использованием международной системы ISS [18] выполнено 1186 больным, при этом I стадия установлена у 296 (25%) из них, II —

у 271 (23%) и III — у 619 (52%). С целью определения группы риска лишь у 280 (9%) больных в дебюте ММ проведено цитогенетическое исследование опухолевых плазматических клеток.

Бортезомибсодержащие схемы терапии в первой линии лечения получили 94% больных ММ.

Информацию об исходах лечения, необходимую для статистической обработки данных и построения кривых выживаемости, регистрировали в специально разработанной электронной базе данных. Дополнительно текущий статус больного уточняли в региональных и федеральных медицинских информационных системах, включая регистр 14 высокозатратных нозологий. Анализировали информацию о причинах смерти при доступности таковых.

Статистический анализ. Результаты исследования подвергли статистической обработке с помощью программы «MedCalc version 23.4.8». Для анализа полученных данных использовали стандартные методы описательной статистики и частотного анализа. Анализ выживаемости проводили методом Каплана — Мейера, с оценкой достоверности Log-Rank test. Все центры — участники исследования были разделены на 4 группы в зависимости от показателей однолетней ОВ. В группу А были отнесены те центры, где показатели однолетней ОВ находились в диапазоне 90–100%, в группу Б — в диапазоне 80–89%, в группу В — в диапазоне 70–79%, в группу Г — в диапазоне 63–69%.

Результаты

За 4 года в проспективное исследование включены 3184 больных с впервые диагностированной ММ, среди которых 1027 (31%) случаев диагностировали

в 2015 г., 1013 (32%) — в 2016 г., 1097 (35%) — в 2017 г. и 47 (2%) — в 2018 г. Медиана возраста больных составила 63 (24–90) года.

За время наблюдения констатировано 2307 смертельных исходов, 261 больной выбыл из-под наблюдения и 616 больных продолжают получать противоопухолевую терапию или находятся без лечения. Медиана ОВ больных ММ составила 44 месяца, при этом вероятность 5-летней ОВ оказалась равной 40%, а 10-летней — 17%. Среди 2307 больных с документированным летальным исходом причины смерти были известны в 1350 случаях (рис. 1).

У 752 (55,7%) больных смерть наступила от прогрессии ММ, у 257 (19%) — от инфекционных осложнений, у 111 (8,2%) больных — от острой сердечно-сосудистой недостаточности и у 54 (4%) — вследствие острого почечного повреждения. Среди инфекционных осложнений ведущей причиной смерти была пневмония, которую выявили у 99 (39%) больных, новая коронавирусная инфекция документирована в 77 (30%) случаях, сепсис/септический шок — у 65 (25%) больных. Редкими инфекционными событиями, приведшими к смерти, были перитонит — 2% ($n = 5$), менингит — 1% ($n = 3$), грипп — 2% ($n = 5$) и синдром приобретенного иммунодефицита, обусловленный вирусом иммунодефицита человека — 1% ($n = 3$). Тромбоэмболия легочной артерии документирована у 49 (3,6%) больных, тромбоз мезентеральных сосудов — у 4 (0,3%) больных, острые нарушения мозгового кровообращения по ишемическому и по геморрагическому типу, закончившиеся летальными исходами, диагностировали у 50 (3,7%) больных. Второе злокачественное образование явилось причиной смерти

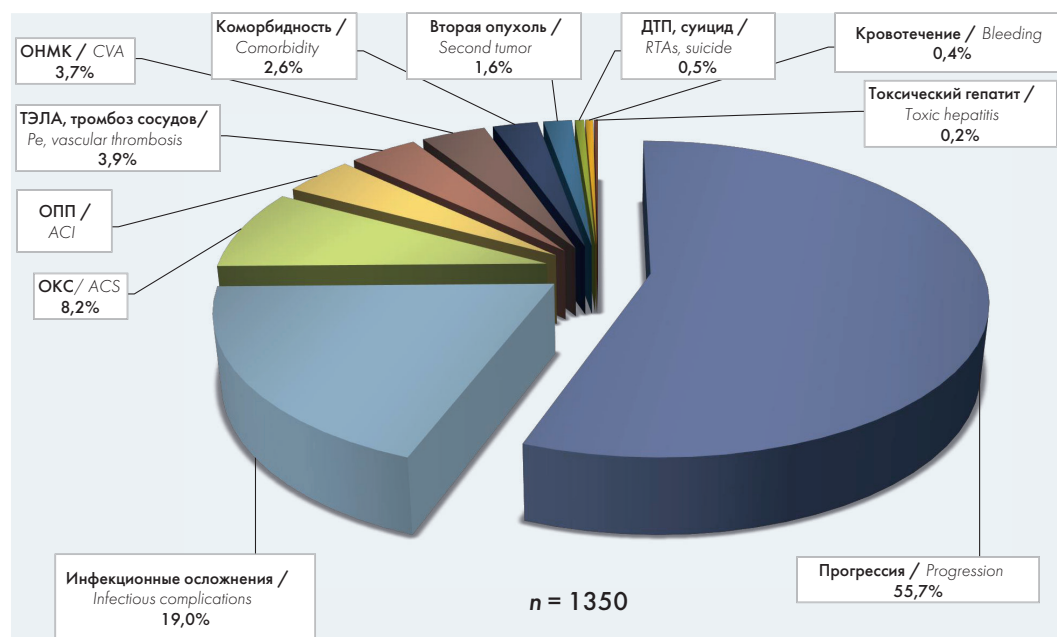


Рисунок 1. Структура причин смерти больных ММ. ОКС — острый коронарный синдром; ОПП — острая почечное повреждение; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ДТП — дорожно-транспортное происшествие

Figure 1. Structure of causes of death in patients with MM. ACS — acute coronary syndrome; ACI — acute kidney injury; PE — pulmonary embolism; CVA — acute cerebrovascular accident; RTAs — road traffic accident

у 22 (1,6%) больных ММ, при этом встречались только новообразования солидных органов, ни в одном случае не была выявлена иная гематологическая опухоль. Среди коморбидных состояний наиболее часто ($n = 30$) отмечалась декомпенсация хронических сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность), реже были цирроз печени ($n = 1$) и язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки с перфорацией ($n = 1$). Редкими событиями, приведшими к летальному исходу, были токсический гепатит, встречавшийся в 0,2% случаев, кровотечение — 0,4%, травма вследствие дорожно-транспортных происшествий и суицид — 0,5%. Анализ структуры летальных исходов в зависимости от возраста при установлении диагноза представлен в таблице 1.

Прогрессия ММ являлась причиной смерти в 52% случаев в возрастной когорте 24–55 лет, в 61% — в возрасте 56–65 лет, в 53% — в когорте 66–75 лет и в 52% в возрасте от 76 до 90 лет. Доли умерших от инфекционных осложнений не отличались в возрастных когортах и находились в диапазоне 14,5–20%. Другие причины смерти, не связанные с прогрессией ММ, наблюдались

с одинаковой частотой независимо от возраста больных при установлении диагноза ММ. Однако доли летальных исходов в возрастных группах отличались. Среди 702 больных в группе 24–55 лет смерть констатирована в 58% случаев за весь период наблюдения, превышающий 10 лет, при установлении ММ в возрасте 56–66 лет частота летальных осложнений составила 70%. Среди 902 больных в возрасте 66–75 лет смерть констатирована в 82% и в возрастной когорте 76–90 лет частота летальных исходов составила 87%.

Проведен анализ вероятности смерти от прогрессии ММ и других причин, не связанных с рефрактерным течением ММ. Пятилетняя вероятность смерти от прогрессии ММ составила 31%, а однолетняя — 9%. В то же время 5-летняя вероятность смерти от причин, не связанных с прогрессией ММ, составила 45%, а однолетняя — 11%. Таким образом, вероятность смерти от прогрессии ММ и других причин, не связанных с рефрактерным течением ММ, в течение первого года после установления диагноза оказалась сопоставимой. Анализ вероятности однолетней летальности позволил определить риск смерти от прогрессии ММ и от при-

Таблица 1. Структура причин смерти больных ММ в зависимости от возраста
Table 1. Structure of causes of death of patients with MM depending on age

Изучаемые параметры Parameters under study	Возрастная когорта больных ММ Age cohort of MM patients			
	24–55 лет 24–55 y.o	56–65 лет 56–65 y.o	66–75 лет 66–75 y.o	76–90 лет 76–90 y.o
Число больных в возрастной группе, n (%) Number of patients in the age group n (%)	702 (22)	1238 (39)	902 (28)	342 (11)
Число смертей в группе (%) Number of deaths in the group n (%)	410 (58)	864 (70)	737 (82)	296 (87)
Причина смерти известна, n (%) The cause of death is known, n (%)	247 (60)	520 (60)	424 (58)	159 (54)
- прогрессия ММ, n (%) - MM progression, n (%)	128 (52)	316 (61)	226 (53)	82 (52)
- инфекция, n (%) - infection, n (%)	47 (19)	100 (19)	87 (20)	23 (15)
- сердечно-сосудистая недостаточность, n (%) - cardiovascular failure, n (%)	18 (8)	24 (5)	46 (11)	23 (14)
- почечная недостаточность, n (%) - renal failure, n (%)	15 (6)	22 (4%)	12 (3)	5 (3)
- коморбидность, n (%) - comorbidity, n (%)	8 (3)	13 (2,5)	12 (3)	8 (5)
- ОНМК, n (%) - CVA, n (%)	8 (3)	15 (3)	19 (5)	8 (5)
- вторая опухоль, n (%) - second tumor, n (%)	6 (2)	8 (1,6)	5 (1,1)	3 (1,9)
- ТЭЛА / тромбоз сосудов n (%) - PE / vascular thrombosis, n (%)	15 (6)	17 (3,2)	15 (3,5)	6 (4)
- ДТП/суицид, n (%) - RTAs/suicide, n (%)	2 (1)	3 (0,6)	1 (0,2)	1 (0,6)
- токсический гепатит, n (%) - toxic hepatitis, n (%)	-	2 (0,1)	1 (0,2)	-

Примечания. ММ — множественная миелома; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; ДТП — дорожно-транспортное происшествие.
Notes. MM — multiple myeloma; CVA — acute cerebrovascular accident; PE — pulmonary embolism; RTAs — road traffic accident.

чин, не связанных с рефрактерным течением ММ, в различных возрастных когортах. В случае установления диагноза ММ в возрасте 24–55 лет вероятность смертельного исхода, связанного с прогрессией основного заболевания в течение первого года, составила 6,5%, в возрастной когорте 56–65 лет — 10%, в возрасте 66–75 лет — 11% против 9% при установлении диагноза в диапазоне 76–90 лет ($p < 0,001$) (рис. 2).

Анализ вероятности смерти от причин, не связанных с прогрессией ММ, в зависимости от возрастной совокупности (рис. 3), показал, что в возрасте 24–55 лет вероятность смерти в течение первого года болезни от причин, не связанных с рефрактерным течением опухоли, составила 7,2%, в возрасте 56–65 лет — 10%, в возрасте 66–75 лет — 13% против 19% в возрасте 76–90 лет ($p < 0,001$).

Таким образом, риск однолетней летальности от прогрессии ММ и причин, не связанных с рефрактерным течением опухоли, был сопоставим во всех возрастных группах, кроме больных в возрасте 76–90 лет, у которых риск смерти от прогрессии заболевания был в 2 раза ниже, чем от других причин. Однолетняя ОВ для всей группы больных, рекрутированных в исследование, составила 82% (рис. 4).

Сравнение ОВ больных ММ в зависимости от регистрационного центра (рис. 5) показало, что однолетняя ОВ варьировала в диапазоне 63–100% и статистически значимо различалась ($p < 0,0001$).

В 10 центрах показатели однолетней ОВ находились в диапазоне 91–100%, в 14 центрах — от 80 до 89%, еще в 14 центрах вероятность однолетней ОВ составила 70–79%, и в 6 центрах показатели однолетней ОВ находились в диапазоне 63–69%. Лучшие результаты терапии установлены в 10 центрах (группа А), в которых однолетняя ОВ составила 93%, в следующих 14 центрах (группа Б) однолетняя ОВ была равна

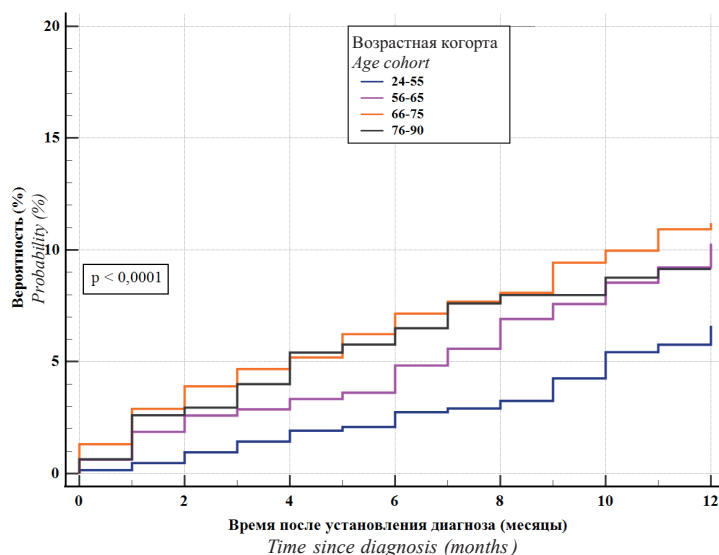


Рисунок 2. Вероятность однолетней летальности, связанной с прогрессией ММ, в зависимости от возраста

Figure 2. Probability of one-year mortality associated with MM progression depending on age

85%, в группе В (14 исследовательских центров) — 74% и в оставшихся 6 центрах (группа Г) — 67% ($p < 0,0001$). Группы не отличались по возрастным когортам и стадиям заболевания по Durie — Salmon [17]: преобладала III стадия — до 78% случаев, и возраст до 65 лет документирован у 59–69% больных (рис. 6).

В течение первого года после установления диагноза умерли 585 (18%) больных. Информация о причине смерти была доступна в 485 (83%) наблюдениях (табл. 2).

В группах А и Б наблюдали сопоставимые доли больных, умерших от рефрактерного течения ММ, — 39 и 40% соответственно. В группе В от прогрессии ММ умерли 150 (56%) больных, а в группе Г — 57 (68%) больных.

Инфекционные осложнения, среди которых были пневмония, сепсис, грипп и другие респираторные вирусные заболевания, явились причиной смерти в течение первого года после установления диагноза в 19% случаев.

Острое почечное повреждение и сердечно-сосудистые события (инфаркт миокарда, острая левожелудочковая недостаточность) привели к летальному исходу у 29 (5%) и 38 (8%) больных соответственно. При этом не наблюдали значимых отличий в частоте развития этих осложнений в зависимости от регистрационного центра.

Тромбоэмболия легочной артерии как причина смерти установлена у 13 (3%) больных, острое нарушение мозгового кровообращения явилось причиной смерти у 25 (5%) больных в общей выборке.

Другие осложнения, среди которых токсический гепатит, второе злокачественное новообразование и дорожно-транспортные происшествия, привели к летальному исходу в 0,5–2% наблюдений в течение первого года после установления диагноза ММ.

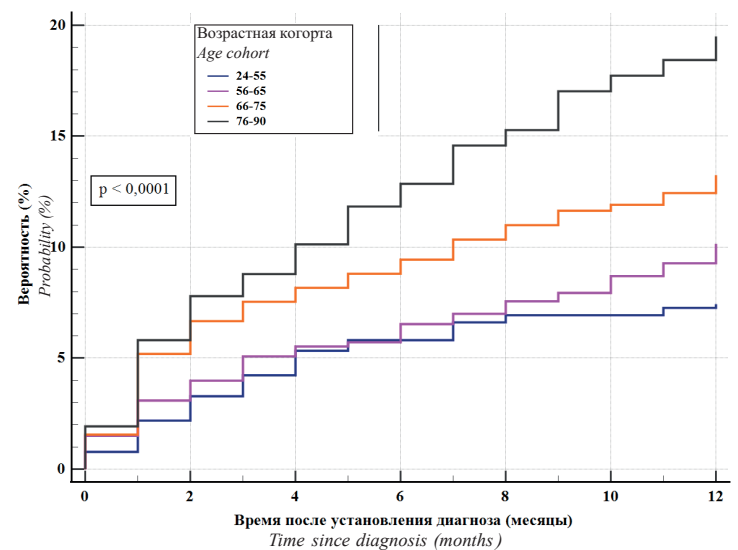


Рисунок 3. Вероятность однолетней летальности больных от причин, не связанных с прогрессией ММ, в зависимости от возраста

Figure 3. Probability of one-year mortality in patients from causes not related to MM progression, depending on age

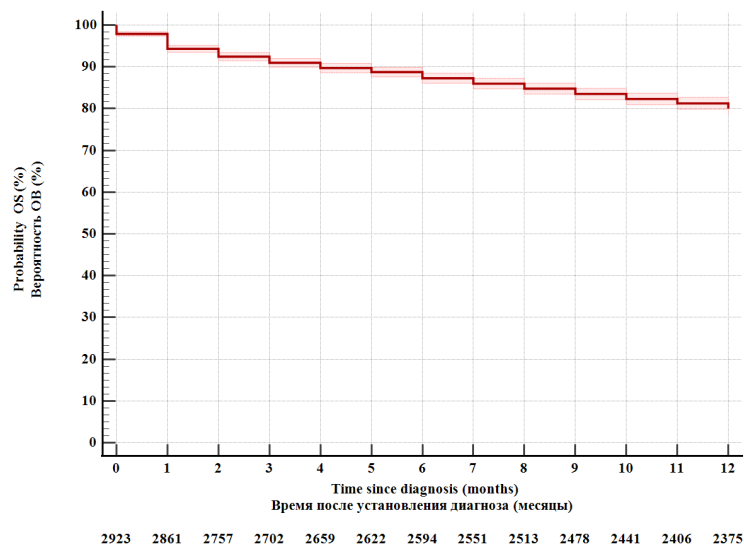


Рисунок 4. ОВ больных ММ в течение первого года после установления диагноза
Figure 4. Overall survival of MM patients during the first year after diagnosis

Обсуждение

В настоящем исследовании представлена выборка больных с впервые диагностированной ММ из 40 регионов страны. Вопросы, касающиеся эпидемиологии, клинико-лабораторной характеристики, ОВ больных, были определены ранее и опубликованы [19]. Настоящая работа нацелена на подробное изучение структуры причин смерти больных ММ. В проведенное исследование были включены 1350 больных с известными летальными исходами. Прогрессия ММ стала причиной смерти 55,7% больных, что согласуется с результатами, представленными другими исследованиями. В регистре Connect ММ, включившем сопоставимую выборку больных, смерть вследствие прогрессии ММ констатирована в 53% случаев [15].

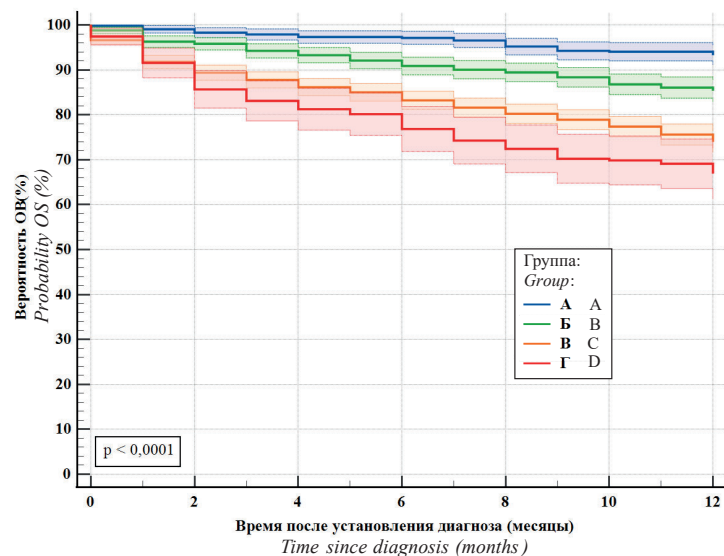


Рисунок 6. Общая выживаемость больных ММ в течение первого года после установления диагноза в зависимости от когорты исследовательских центров
Figure 6. Overall survival of MM patients during the first year after diagnosis depending on the cohort of research centers

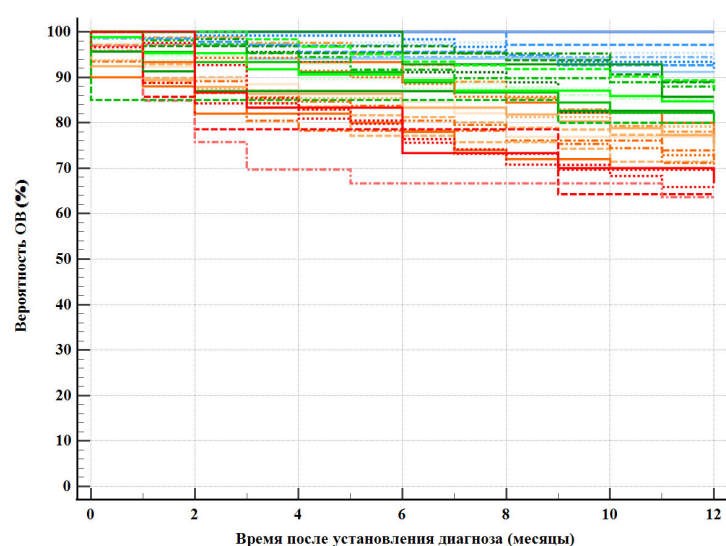


Рисунок 5. Общая выживаемость больных ММ в течение первого года после установления диагноза в зависимости от центра
Figure 5. Overall survival of MM patients during the first year after diagnosis depending on the center

Второе место в структуре летальности занимали инфекционные осложнения, составившие 19%, среди которых лидировала пневмония. Инфекции представляют собой серьезную угрозу для больных ММ. По данным популяционного регистра Швеции [20], у больных ММ риск развития любой инфекции был в 7 раз выше по сравнению с подобранной контрольной группой. Доля больных, умерших от причин, связанных с инфекцией, составила 22%, что согласуется с полученными данными в ходе текущего исследования.

На третьем месте в структуре летальных осложнений в проведенном исследовании (8,2%) находятся смерти, связанные с острой сердечно-сосудистой катастрофой. В 4% случаев больные умирали вследствие острого почечного повреждения. Тяжелое почечное повреждение вне зависимости от причин, его вызвавших, является неблагоприятным прогностическим фактором. По данным Европейской ассоциации диализа и трансплантации, после начала заместительной почечной терапии половина больных умерли в течение 5 лет [21]. При ММ диализ-зависимая почечная недостаточность и в настоящее время ассоциирована с повышенным риском ранней смерти [22].

В результате анализа полученных данных определена относительно высокая частота летальных исходов, обусловленных тромботическими осложнениями — тромбозом легочной артерии и тромбозами сосудов (3,9%). Еще одна причина смерти больных ММ — острое нарушение мозгового кровообращения в 3,7% случаев.

Обострение коморбидных состояний явились причиной смерти в 2,6% наблюдений. ММ принято считать «болезнью пожилых людей», но по данным настоящего исследования медиана возраста больных составила 63 года, что существенно ниже, чем в странах Европы

Таблица 2. Структура причин смерти в течение первого года после установления диагноза ММ в зависимости от центра регистрации
Table 2. Structure of causes of death during the first year after the diagnosis of MM depending on the registration center

Параметры Parameters	Однолетняя ОВ больных ММ One-year overall survival of patients with MM				Всего Total
	Группа А Group A 90–100 %*	Группа Б Group B 80–89 %*	Группа В Group C 70–79 %*	Группа Г Group D 63–69 %*	
Количество центров, n (%) Number of centers, n (%)	10 (23)	14 (32)	14 (32)	6 (13)	44 (100)
Число больных в группе, n (%) Number of patients in the group, n (%)	576 (18)	896 (28)	1425 (45)	287 (9)	3184 (100)
Число смертей в течение первого года после установления диагноза ММ, n (%) Number of deaths during the first year after the establishment of MM, n (%)	35 (6)	122 (14)	338 (24)	90 (31)	585 (18)
Причина смерти известна, n (%) The cause of death is known, n (%)	28 (80)	107 (88)	266 (79)	84 (93)	485 (83)
- прогрессия ММ, n (%) - MM progression, n (%)	11 (39)	43 (40)	150 (56)	57 (68)	261 (54)
- инфекция / infection, n (%)	9 (32)	24 (22)	48 (18)	11 (13)	92 (19)
- сердечно-сосудистая недостаточность, n (%) - cardiovascular failure, n (%)	3 (11)	19 (18)	13 (5)	3 (4)	38 (8)
- почечная недостаточность, n (%) - renal failure, n (%)	3 (11)	1 (0,9)	18 (6,6)	7 (8)	29 (5)
- коморбидность, n (%) - comorbidity, n (%)	2 (7)	1 (0,9)	12 (5)	-	15 (3)
- ОНМК / CVA, n (%)	-	13 (12,5)	11 (4)	1 (1,1)	25 (5)
- вторая опухоль, n (%) - second tumor, n (%)	-	1 (0,9)	5 (2)	2 (2,4)	8 (2)
- ТЭЛА / PE, n (%)	-	3 (3)	8 (3)	2 (2,4)	13 (3)
- ДТП, суицид, n (%) - RTA, suicide, n (%)	-	1 (0,9)	-	1 (1,1)	2 (0,5)
- токсический гепатит, n (%) - toxic hepatitis, n (%)	-	1 (0,9)	1 (0,4)	-	2 (0,5)

Примечания. * диапазон однолетней ОВ, ММ — множественная миелома; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; ДТП — дорожно-транспортное происшествие.

Notes. * one-year overall survival range, MM — multiple myeloma; CVA — acute cerebrovascular accident; PE — pulmonary embolism; RTAs — road traffic accident.

и Северной Америки. Вероятнее всего, этим и обусловлена низкая смертность от обострений сопутствующих заболеваний в российской популяции больных ММ.

Перечисленные основные причины смерти, не связанные с прогрессией ММ, позволяют определить основной спектр проблем, стоящих перед лечащими врачами и больными, а также рассмотреть возможности их коррекции.

Уменьшение летальности, ассоциированной с инфекционными осложнениями, может быть достигнуто улучшением диагностики инфекций, уточнением возбудителя и этиотропным назначением антибиотической, противовирусной и противогрибковой терапии. Наибольшее количество инфекционных эпизодов возникает в первый месяц лечения ММ, а 75% тяжелых инфекционных проявлений фиксировались в первые 4 месяца у больных без нейтропении [23]. Это диктует необходимость обсуждения превентивного назначения противомикробных препаратов, особенно в «уязвимых» подгруппах больных и проведения заместительной терапии внутривенным иммуноглобулином.

Диагностика ММ на развернутых стадиях приводит к позднему началу противоопухолевой терапии. Миеломная каст-нефропатия является потенциально обратимым явлением в случае своевременного начала лечения [24]. Даже больные, получавшие заместительную почечную терапию, при быстрой элиминации свободных легких цепей иммуноглобулина, токсично влияющих на нефроны, становятся независимыми от программного гемодиализа [25, 26]. Помимо ранней диагностики ММ до развития необратимых процессов, улучшение сопровождения больных, получающих заместительную почечную терапию, может потенциально уменьшить долю больных, умирающих вследствие острого почечного повреждения.

Противоопухолевая терапия, высокие дозы глюкокортикоидов, гиподинамия вследствие компрессионных переломов, ожирение и многие другие причины повышают риск развития тромботических осложнений при ММ. Как видно из проведенного исследования, почти в 4% случаев больные умирают вследствие тромбозов и тромбоэмболий. Этот показатель также

может быть уменьшен своевременным и адекватным назначением антиагрегантной и антикоагулянтной терапии в соответствии с рекомендациями экспертов [27].

Следующий этап работы был посвящен оценке однолетней ОВ как важного параметра эффективности современной терапии. В эру новых препаратов ранняя летальность больных ММ является крайним проявлением неудачи лечения [28]. По опубликованным данным [15], несмотря на улучшение диагностических и лечебных методик, однолетняя ОВ остается на фазе плато с течением времени. По результатам настоящего исследования, однолетняя ОВ после диагностики ММ составила 82 %, что на 5–8 % меньше, чем в популяции больных из США [15].

Важным результатом проведенного исследования явился анализ однолетней летальности в зависимости от причин, связанных с прогрессией ММ и иных обстоятельств. Вероятность умереть от прогрессии ММ в первый год после установления диагноза была сопоставима с вероятностью смерти от других причин, не связанных с рефрактерным течением ММ, что актуализирует значимость широкого спектра знаний лечащего врача в области внутренних болезней и сопроводительной терапии.

Отдельного внимания заслуживают больные старческого возраста. Поскольку кумулятивная вероятность однолетней летальности от прогрессии ММ и других причин, не связанных с рефрактерным течением опухоли, была сопоставима во всех возрастных когортах, кроме больных в возрасте 76–90 лет, у которых риск смерти от прогрессии заболевания составил 9 % и был в 2 раза ниже, чем от других причин — 19 %. Это свидетельствует о важности разработки отдельной стратегии лечения этой группы больных с учетом не только коморбидности и физического статуса, но и вероятных и прогнозируемых нежелательных явлений той или иной группы противоопухолевых препаратов и их комбинаций. Это — уязвимая категория больных, ожидаемая продолжительность жизни которых свидетельствует о том, что первая линия терапии ММ для них чаще оказывается единственной.

Литература

1. Padala S.A., Barsouk A., Barsouk A., et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Medical Sciences*. 2021;9(1):3. DOI: 10.3390/MEDSCI9010003.
2. Maiese E.M., Evans K.A., Chu B.C., et al. Temporal Trends in Survival and Healthcare Costs in Patients with Multiple Myeloma in the United States. *Am Health Drug Benefits*. 2018;11(1):39.
3. Mai E.K., Bertsch U., Pozek E., et al. Isatuximab, Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone Induction Therapy for Transplant-Eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Final Part 1 Analysis of the GMMG-HD7 Trial. *J Clin Oncol*. 2025;43(11):1279–88. DOI: 10.1200/JCO-24-02266.
4. Facon T., Dimopoulos M-A., Leleu X.P., et al. Isatuximab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *New Engl J Med*. 2024;391(17):1597–609. DOI: 10.1056/nejmoa2400712.

Доказаны различия в однолетней ОВ в регистрационных центрах. Разбив все центры — участники исследования на 4 группы в зависимости от показателей однолетней ОВ, детально изучили структуру причин смерти в каждой. Самым важным выводом этого анализа явился тот факт, что в двух группах центров с наихудшими показателями однолетней ОВ больные умирали вследствие прогрессии ММ — в 68 и 56 % случаев против 40 и 39 % в двух других группах с лучшими показателями выживаемости, в то время как иные причины смерти были сопоставимы вне зависимости от регистрационного центра. Частота развития рефрактерного течения ММ была одинаковой в различных центрах, но доступ к противоопухолевой терапии второй и последующих линий отличался. Отсутствие возможности своевременного назначения терапии рецидива приводило к ухудшению однолетней ОВ больных ММ. Становится очевидным недостаток различной обеспеченности противоопухолевыми препаратами второй и последующих линий. Решение этой проблемы приведет к значимому снижению ранней летальности больных ММ.

Таким образом, в результате проведенного популяционного исследования установлено, что однолетняя ОВ больных с впервые диагностированной ММ в 2015–2018 гг. составила 82 %. Более чем в половине случаев основной причиной смерти явилась прогрессия заболевания. Однако вероятность смерти от обстоятельств, не связанных с рефрактерным течением ММ, оказалась сопоставимой во всех возрастных когортах, что актуализирует потребность в знаниях сопроводительной терапии и коррекции факторов коморбидности. Доля умерших от инфекционных осложнений составила 19 %. Показаны различия в однолетней ОВ больных ММ в зависимости от центра регистрации, обусловленные различиями в доступе к противоопухолевым препаратам второй и последующих линий. Необходима разработка отдельной стратегии лечения больных ММ, диагноз у которых устанавливают в старческом возрасте.

References

1. Padala S.A., Barsouk A., Barsouk A., et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. *Medical Sciences*. 2021;9(1):3. DOI: 10.3390/MEDSCI9010003.
2. Maiese E.M., Evans K.A., Chu B.C., et al. Temporal Trends in Survival and Healthcare Costs in Patients with Multiple Myeloma in the United States. *Am Health Drug Benefits*. 2018;11(1):39.
3. Mai E.K., Bertsch U., Pozek E., et al. Isatuximab, Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone Induction Therapy for Transplant-Eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Final Part 1 Analysis of the GMMG-HD7 Trial. *J Clin Oncol*. 2025;43(11):1279–88. DOI: 10.1200/JCO-24-02266.
4. Facon T., Dimopoulos M-A., Leleu X.P., et al. Isatuximab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *New Engl J Med*. 2024;391(17):1597–609. DOI: 10.1056/nejmoa2400712.

5. Usmani S.Z., Facon T., Hungria V., et al. Daratumumab plus bortezomib, lenalidomide and dexamethasone for transplant-ineligible or transplant-deferred newly diagnosed multiple myeloma: the randomized phase 3 CEPHEUS trial. *Nat Med.* 2025;31(4):1195. DOI: 10.1038/s41591-024-03485-7.
6. Sonneveld P., Dimopoulos MA., Boccadoro M., et al. Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *New Engl J Med.* 2024;390(4):301–13. DOI: 10.1056/nejmoa2312054.
7. Mian H.S., Harper J.S., Le H.H., et al. Real-World Treatment Patterns and Clinical Outcomes Among Patients With Triple-Class-Exposed and BCMA-Exposed Multiple Myeloma Within the United States. *Eur J Haematol.* 2025;6(5): e70145. DOI: 10.1002/jha2.70145.
8. Costa L.J., Bahlis N.J., Perrot A., et al. Teclistamab plus Daratumumab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *New Engl J Med.* 2026;394(8): 739–752. DOI: 10.1056/nejmoa2514663.
9. Van Oekelen O., Amatangelo M., Guo M., et al. Ibrdomide increases innate and adaptive immune cell subsets in the bone marrow of patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Cell Rep Med.* 2024;5(6):101584. DOI: 10.1016/j.xcrm.2024.101584.
10. Puppi M., Sacchetti I., Mancuso K., et al. Bispecific Antibodies and CAR T in Multiple Myeloma: Appropriate Selection of Patients and Sequencing. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2025;17(1):e2025045. DOI: 10.4084/MJHID.2025.045.
11. Van de Donk NWCJ., O'Neill C., de Ruijter MEM., et al. T-cell redirecting bispecific and trispecific antibodies in multiple myeloma beyond BCMA. *Curr Opin Oncol.* 2023;35(6):601–11. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000983.
12. Li J., Lu Q., Zhu Z., et al. YMN-V115: a novel humanized BCMA/GPRC5D/CD3 trispecific antibody in relapsed/refractory multiple myeloma. *J Immunother Cancer.* 2026;14(2): e013986. DOI: 10.1136/jitc-2025-013986.
13. Saad A., Mahindra A., Zhang M.J., et al. Hematopoietic cell transplant comorbidity index is predictive of survival after autologous hematopoietic cell transplantation in multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(3):402–8.e1. DOI: 10.1016/J.BBMT.2013.12.557.
14. Larocca A., Brinchen S., Evangelista A., et al. A Simple Score, Based On Geriatric Assessment, Improves Prediction of Survival, and Risk Of Serious Adverse Events In Elderly Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients. *Blood.* 2016;122(21):687.
15. Ailawadhi S., Jagannath S., Narang M., et al. Connect MM Registry as a national reference for United States multiple myeloma patients. *Cancer Med.* 2020;9(1):35–42. DOI: 10.1002/cam4.2656.
16. Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A., et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538–48. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
17. Durie B.G., Salmon S.E. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer.* 1975;36(3):842–54. DOI: 10.1002/10970142(197509)36:3<842::aid-cnrcr2820360303>3.0.co;2-u.
18. Greipp P.R., San Miguel J., Durie B.G., et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3412–20. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.242.
19. Соловьев М.В., Менделеева Л.П., Соловьева М.В. и др. Эпидемиологические и клинические особенности множественной миеломы в России: результаты многоцентрового проспективного исследования. *MD-Onco.* 2026;6(1):62–80. DOI: 10.17650/2782-3202-2026-6-1-62-80.
20. Blimark C., Holmberg E., Mellqvist U.H., et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica.* 2015;100(1):107–13. DOI: 10.3324/HAEMATOL.2014.107714.
21. Boenink R., Stel V.S., Waldum-Grevbo B.E., et al. Data from the ERA-EDTA Registry were examined for trends in excess mortality in European adults on kid-
5. Usmani S.Z., Facon T., Hungria V., et al. Daratumumab plus bortezomib, lenalidomide and dexamethasone for transplant-ineligible or transplant-deferred newly diagnosed multiple myeloma: the randomized phase 3 CEPHEUS trial. *Nat Med.* 2025;31(4):1195. DOI: 10.1038/s41591-024-03485-7.
6. Sonneveld P., Dimopoulos MA., Boccadoro M., et al. Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *New Engl J Med.* 2024;390(4):301–13. DOI: 10.1056/nejmoa2312054.
7. Mian H.S., Harper J.S., Le H.H., et al. Real-World Treatment Patterns and Clinical Outcomes Among Patients With Triple-Class-Exposed and BCMA-Exposed Multiple Myeloma Within the United States. *Eur J Haematol.* 2025;6(5): e70145. DOI: 10.1002/jha2.70145.
8. Costa L.J., Bahlis N.J., Perrot A., et al. Teclistamab plus Daratumumab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *New Engl J Med.* 2026;394(8) 739–752. DOI: 10.1056/nejmoa2514663.
9. Van Oekelen O., Amatangelo M., Guo M., et al. Ibrdomide increases innate and adaptive immune cell subsets in the bone marrow of patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Cell Rep Med.* 2024;5(6):101584. DOI: 10.1016/j.xcrm.2024.101584.
10. Puppi M., Sacchetti I., Mancuso K., et al. Bispecific Antibodies and CAR T in Multiple Myeloma: Appropriate Selection of Patients and Sequencing. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2025;17(1):e2025045. DOI: 10.4084/MJHID.2025.045.
11. Van de Donk NWCJ., O'Neill C., de Ruijter MEM., et al. T-cell redirecting bispecific and trispecific antibodies in multiple myeloma beyond BCMA. *Curr Opin Oncol.* 2023;35(6):601–11. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000983.
12. Li J., Lu Q., Zhu Z., et al. YMN-V115: a novel humanized BCMA/GPRC5D/CD3 trispecific antibody in relapsed/refractory multiple myeloma. *J Immunother Cancer.* 2026;14(2): e013986. DOI: 10.1136/jitc-2025-013986.
13. Saad A., Mahindra A., Zhang M.J., et al. Hematopoietic cell transplant comorbidity index is predictive of survival after autologous hematopoietic cell transplantation in multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(3):402–8.e1. DOI: 10.1016/J.BBMT.2013.12.557.
14. Larocca A., Brinchen S., Evangelista A., et al. A Simple Score, Based On Geriatric Assessment, Improves Prediction of Survival, and Risk Of Serious Adverse Events In Elderly Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients. *Blood.* 2016;122(21):687.
15. Ailawadhi S., Jagannath S., Narang M., et al. Connect MM Registry as a national reference for United States multiple myeloma patients. *Cancer Med.* 2020;9(1):35–42. DOI: 10.1002/cam4.2656.
16. Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A., et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538–48. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
17. Durie B.G., Salmon S.E. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer.* 1975;36(3):842–54. DOI: 10.1002/10970142(197509)36:3<842::aid-cnrcr2820360303>3.0.co;2-u.
18. Greipp P.R., San Miguel J., Durie B.G., et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3412–20. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.242.
19. Solov'ev M.V., Mendeleeva L.P., Soloveva M.V., et al. Epidemiological and clinical features of multiple myeloma in Russia: results of a multicenter prospective study. *MD-Onco.* 2026;6(1):62–80 (In Russian). DOI: 10.17650/2782-3202-2026-6-1-62-80.
20. Blimark C., Holmberg E., Mellqvist U.H., et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica.* 2015;100(1):107–13. DOI: 10.3324/HAEMATOL.2014.107714.
21. Boenink R., Stel V.S., Waldum-Grevbo B.E., et al. Data from the ERA-EDTA Registry were examined for trends in excess mortality in European adults on kid-

ney replacement therapy. *Kidney Int.* 2020;98(4):999–1008. DOI: 10.1016/j.kint.2020.05.039.

22. Dimopoulos M.A., Delimpasi S., Katodritou E., et al. Significant improvement in the survival of patients with multiple myeloma presenting with severe renal impairment after the introduction of novel agents. *Ann Oncol.* 2014;25(1):195–200. DOI: 10.1093/annonc/mdt483.

23. Dumontet C., Hulin C., Dimopoulos M.A., et al. A predictive model for risk of early grade ≥ 3 infection in patients with multiple myeloma not eligible for transplant: analysis of the FIRST trial. *Leukemia.* 2018;32(6):1404–13. DOI: 10.1038/S41375-018-0133-X.

24. Dimopoulos M.A., Sonneveld P., Leung N., et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. *J Clin Oncol.* 2016;34(13):1544–57. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.0044.

25. Фирсова М.В., Менделеева Л.П., Соловьев М.В. и др. Трансплантация аутологических стволовых клеток крови больным множественной миеломой, осложненной диализ-зависимой почечной недостаточностью. *Терапевтический архив.* 2020;92(7):70–6. DOI: 10.26442/00403660.2020.07.000777.

26. Рехтина И.Г., Менделеева Л.П., Бирюкова Л.С. Диализзависимая почечная недостаточность у больных множественной миеломой: факторы обратимости. *Терапевтический архив.* 2015;87(7):72–6. DOI: 10.17116/terarkh201587772-76.

27. Соловьев М.В., Соловьева М.В., Менделеева Л.П. Сопроводительная терапия при множественной миеломе: практические рекомендации. *Клиническая онкогематология.* 2023;16(4):426–48. DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-4-426-448.

28. Usmani S., Ahmadi T., Ng Y., et al. Analysis of Real-World Data on Overall Survival in Multiple Myeloma Patients With ≥ 3 Prior Lines of Therapy Including a Proteasome Inhibitor (PI) and an Immunomodulatory Drug (IMiD), or Double Refractory to a PI and an IMiD. *Oncologist.* 2016;21(11):1355–61. DOI: 10.1634/THEONCOLOGIST.2016-0104.

ney replacement therapy. *Kidney Int.* 2020;98(4):999–1008. DOI: 10.1016/j.kint.2020.05.039.

22. Dimopoulos M.A., Delimpasi S., Katodritou E., et al. Significant improvement in the survival of patients with multiple myeloma presenting with severe renal impairment after the introduction of novel agents. *Ann Oncol.* 2014;25(1):195–200. DOI: 10.1093/annonc/mdt483.

23. Dumontet C., Hulin C., Dimopoulos M.A., et al. A predictive model for risk of early grade ≥ 3 infection in patients with multiple myeloma not eligible for transplant: analysis of the FIRST trial. *Leukemia.* 2018;32(6):1404–13. DOI: 10.1038/S41375-018-0133-X.

24. Dimopoulos M.A., Sonneveld P., Leung N., et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. *J Clin Oncol.* 2016;34(13):1544–57. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.0044.

25. Firsova M.V., Mendeleeva L.P., Solovov M.V., et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma complicated by dialysis-dependent renal failure. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2020;92(7):70–6 (In Russian). DOI: 10.26442/00403660.2020.07.000777.

26. Rekhtina I.G., Mendeleeva L.P., Biryukova L.S. Dialysis-dependent renal failure in patients with multiple myeloma: Reversibility factors. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2015;87(7):72–6 (In Russian). DOI: 10.17116/terarkh201587772-76.

27. Solovov M.V., Soloveva M.V., Mendeleeva L.P. Supportive Therapy in Multiple Myeloma: Practical Recommendations. *Klinicheskaya Onkogematologiya.* 2023;16(4):426–48 (In Russian). DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-4-426-448.

28. Usmani S., Ahmadi T., Ng Y., et al. Analysis of Real-World Data on Overall Survival in Multiple Myeloma Patients With ≥ 3 Prior Lines of Therapy Including a Proteasome Inhibitor (PI) and an Immunomodulatory Drug (IMiD), or Double Refractory to a PI and an IMiD. *Oncologist.* 2016;21(11):1355–61. DOI: 10.1634/THEONCOLOGIST.2016-0104.

Информация об авторах

Соловьев Максим Валерьевич*, кандидат медицинских наук, заведующий отделением интенсивной высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: maxsolovej@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7944-6202>

Менделеева Лариса Павловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом химиотерапии парапротеинемических гемобластозов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: mendeleeva.l@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4966-8146>

Соловьева Майя Валерьевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением дневного стационара гематологии и химиотерапии плазмоклеточных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: solomaiia@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4142-171X>

Information about the authors

Maxim V. Solovov*, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Intensive High-dose Chemotherapy for Paraproteinemic Hemoblastoses, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: maxsolovej@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7944-6202>

Larisa P. Mendeleeva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Division of Chemotherapy of Paraproteinemic Hemoblastosis, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: mendeleeva.l@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4966-8146>

Maiia V. Soloveva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of the Day Hospital of Hematology and Chemotherapy of Plasma Cell Tumors, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: solomaiia@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4142-171X>

Самойлова Ольга Сергеевна, заведующая отделением гематологии ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»,
e-mail: samoilova_home@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5054-7704>

Давыдкин Игорь Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России,
e-mail: dagi2006@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-4247>

Гриценко Тарас Алексеевич, кандидат медицинских наук, гематолог ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: taras876@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2794-5122>

Капланов Камилль Даниялович, доктор медицинских наук, заведующий отделением гематологии ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения Москвы,
e-mail: kamilos@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6574-0518>

Капорская Татьяна Семеновна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением гематологии ГБУЗ «Иркутская ордена "Знак Почета" областная клиническая больница»,
e-mail: kaporskaya_ts@iokb.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4059-8209>

Шелехова Татьяна Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, проректор по лечебной работе — директор клинического центра ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: tshelexova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4737-7695>

Володичева Елена Михайловна, кандидат медицинских наук, гематолог ООО «ССМЦ РЕГИОН № 2»,
e-mail: elenavolodicheva@inbox.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3011-9729>

Поспелова Татьяна Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии, проректор по научной работе ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: postatgem@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1261-5470>

Скворцова Наталья Валерьевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: nata_sk78@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6938-3802>

Olga S. Samoilova, Head of the Department of Hematology, Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko,
e-mail: samoilova_home@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5054-7704>

Igor L. Davydkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector for Scientific Work, Samara State Medical University,
e-mail: dagi2006@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4318-4247>

Taras A. Gritsenko, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Samara State Medical University,
e-mail: taras876@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2794-5122>

Kamil D. Kaplanov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Hematology, S.P. Botkin Medical Scientific and Clinical Center of the Moscow Health Department,
e-mail: kamilos@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6574-0518>

Tatiana S. Kaporskaya, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hematology, Irkutsk Regional Clinical Hospital,
e-mail: kaporskaya_ts@iokb.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4059-8209>

Tatiana V. Shelehova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector for Clinical Work — Director of the Clinical Center, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky,
e-mail: tshelexova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4737-7695>

Elena M. Volodicheva, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, LLC «SSMC REGION No. 2», State Healthcare Institution of the Tula Region "Tula Regional Clinical Hospital",
e-mail: elenavolodicheva@inbox.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3011-9729>

Tatiana I. Pospelova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Vice-Rector for Research, Novosibirsk State Medical University,
e-mail: postatgem@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1261-5470>

Natalia V. Skvortsova, Dr. Sci. (Med.), Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University,
e-mail: nata_sk78@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6938-3802>

Беляева Светлана Сергеевна, заведующая отделением гематологии ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа»,
e-mail: s-belyaeva@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8525-4824>

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>

Накастоев Ислам Мухарбекович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением забора гемопоэтических стволовых клеток, обработки и хранения костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: nakastoev.i@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8712-9813>

Рехтина Ирина Германовна, доктор медицинских наук, заведующая отделением гематологии и химиотерапии плазмоклеточных дискразий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: rekhtina.i@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5440-4340>

Рачкова Наталья Николаевна, гематолог ГАУЗ «Брянская областная больница № 1»,
e-mail: nata.rachkova@yandex.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9945-6993>

Киселева Марина Яновна, гематолог ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко»,
e-mail: kiseleva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9701-9722>

Константинова Татьяна Семеновна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением гематологии ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1»,
e-mail: kthema@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-46-0784>

Гайнуллина Гузалия Рузитовна, гематолог ГАУЗ «Оренбургская областная клиническая больница имени В.И. Войнова»,
e-mail: gaynullinag@inbox.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1338-5979>

Кучма Галина Борисовна, кандидат медицинских наук, гематолог ГАУЗ «Оренбургская областная клиническая больница имени В. И. Войнова»; доцент ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: kuchma1V@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2063-8859>

Svetlana S. Belyaeva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hematology, Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joasaph,
e-mail: s-belyaeva@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8525-4824>

Elena O. Gribanova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy of Hematological Diseases, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: gribanova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4155-7820>

Islam M. Nakastoev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hematopoietic Stem Cell Collection, Processing and Storage of bone marrow and hematopoietic stem Cells, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: nakastoev.i@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8712-9813>

Irina G. Rekhtina, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Hematology and Chemotherapy of Plasma Cell Dyscrasias, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: rekhtina.i@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5440-4340>

Natalia N. Rachkova, Hematologist, Bryansk Regional Hospital No. 1,
e-mail: nata.rachkova@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9945-6993>

Marina Ya. Kiseleva, Hematologist, Republican Clinical Hospital named after N.A. Semashko,
e-mail: kiseleva@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9701-9722>

Tatiana S. Konstantinova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hematology, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1,
e-mail: kthema@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-46-0784>

Guzalia R. Gainullina, Hematologist, Orenburg Regional Clinical Hospital named after V.I. Voynov,
e-mail: gaynullinag@inbox.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1338-5979>

Galina B. Kuchma, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Orenburg Regional Clinical Hospital named after V. I. Voynov; Orenburg State Medical University,
e-mail: kuchma1V@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2063-8859>

Лебеденко Светлана Александровна, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части ГАУЗ «Оренбургская областная клиническая больница им. В.И. Войнова»,
e-mail: ookbmedis@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8237-2518>

Савинова Марина Талгатовна, заведующая отделением гематологии ГАУЗ «Городская клиническая больница № 16»,
e-mail: savinovamarinat@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1982-6109>

Осюнихина Светлана Михайловна, заместитель главного врача по медицинской части, врач-гематолог ГБУЗ РМ «Республиканская клиническая больница № 4»,
e-mail: osjunihinasm@e-mordovia.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4775-6542>

Мартынова Елена Викторовна, гематолог КГБУЗ «Красноярская краевая клиническая больница»,
e-mail: e-martynova@bk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2504-7265>

Бахтина Варвара Ивановна, заведующая отделением гематологии КГБУЗ «Красноярская краевая клиническая больница»,
e-mail: doctor.gem@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6465-9942>

Филатова Екатерина Александровна, гематолог ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница»,
e-mail: ekaterina.gladun.86@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8231-2857>

Ксензова Татьяна Ильинична, кандидат медицинских наук, заведующая отделением гематологии и химиотерапии ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1»,
e-mail: ksenzova@tokb.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3017-6632>

Шакиров Ильмир Ибрагимович, гематолог ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1»,
e-mail: ilmirschakiroff@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2482-0334>

Очирова Оксана Ешиевна, заведующая гематологическим отделением ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко»,
e-mail: okso4irova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0145-3226>

Воронова Елена Викторовна, заведующая отделением гематологии ГБУЗ «Тамбовская областная клиническая больница им. В.Д. Бабенко»,
e-mail: elenavvoronova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2150-430X>

Svetlana A. Lebedenko, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Orenburg Regional Clinical Hospital named after V.I. Voynov,
e-mail: ookbmedis@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8237-2518>

Marina T. Savinova, Head of the Department of Hematology, City Clinical Hospital No. 16,
e-mail: savinovamarinat@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1982-6109>

Svetlana M. Osyunihina, Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Republican Clinical Hospital No. 4,
e-mail: osjunihinasm@e-mordovia.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4775-6542>

Elena V. Martynova, Hematologist, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital,
e-mail: e-martynova@bk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2504-7265>

Varvara I. Bakhtina, Head of the Hematology Department, Hematologist, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital,
e-mail: doctor.gem@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6465-9942>

Ekaterina A. Filatova, Hematologist, Amur Regional Clinical Hospital,
e-mail: ekaterina.gladun.86@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8231-2857>

Tatiana I. Ksenzova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hematology and Chemotherapy, Regional Clinical Hospital No. 1,
e-mail: ksenzova@tokb.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3017-6632>

Ilmir I. Shakirov, Hematologist, Regional Clinical Hospital No. 1,
e-mail: ilmirschakiroff@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2482-0334>

Oksana E. Ochirova, Head of the Department of Hematology, Republican Clinical Hospital named after N.A. Semashko,
e-mail: okso4irova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0145-3226>

Elena V. Voronova, Head of the Department of Hematology, Tambov Regional Clinical Hospital named after V.D. Babenko,
e-mail: elenavvoronova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2150-430X>

Глони́на Наталья Николаевна, заведующая отделением гематологии КГБУЗ «Краевая клиническая больница им. профессор С.И. Сергеева»,
e-mail: khhemnatali@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7340-7467>

Верхогляд Ирина Сергеевна, гематолог КГБУЗ «Краевая клиническая больница им. проф. С.И. Сергеева»,
e-mail: irina-khab.gem@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2725-7025>

Фролова Мария Владимировна, заведующая гематологическим отделением БУЗ ВО «Вологодская областная клиническая больница»,
e-mail: fmv@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4079-5066>

Косинова Марина Владимировна, заведующая отделением гематологии и химиотерапии ГУАЗ «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева»,
e-mail: mvkosinova@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9181-6184>

Ольховик Татьяна Ивановна, заведующая отделением гематологии КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 7»,
e-mail: t.olkhovik@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4526-1920>

Михалев Михаил Александрович, гематолог КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 7»,
e-mail: orix-mma@ya.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3769-3405>

Сычева Татьяна Михайловна, заведующая отделением гематологии ГБУЗ «Александрo-Мариинская областная клиническая больница»,
e-mail: texnolyze@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3224-702X>

Новокрещенова Ирина Александровна, заведующая отделением гематологии ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Смоленск»,
e-mail: irinagemdoc@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2360-6228>

Дунаев Юрий Анатольевич, заведующий отделением гематологии ГБУЗ АО «Архангельская областная клиническая больница»,
e-mail: ydunaev@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7661-4946>

Чагорова Татьяна Владиславовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением гематологии ГБУЗ «Областной онкологический клинический диспансер»,
e-mail: tchagor@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8185-6151>

Кунст Михаил Александрович, заведующий гематологическим отделением ГАУЗ «Республиканская клиническая больница»,
e-mail: mihail.kunst@tatar.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9721-8262>

Natalia N. Glonina, Head of the Department of Hematology, Regional Clinical Hospital named after Prof. S.I. Sergeev,
e-mail: khhemnatali@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7340-7467>

Irina S. Verkhoglyad, Hematologist, Regional Clinical Hospital named after Prof. S.I. Sergeev,
e-mail: irina-khab.gem@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2725-7025>

Maria V. Frolova, Head of the Department of Hematology, Vologda Regional Clinical Hospital,
e-mail: fmv@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4079-5066>

Marina V. Kosinova, Head of the Department of Hematology and Chemotherapy, Kuzbass Clinikal Hospital named after N.A. Belyaev,
e-mail: mvkosinova@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9181-6184>

Tatiana I. Olkhovik, Head of the Department of Hematology, Krasnoyarsk City Clinical Hospital No. 7,
e-mail: t.olkhovik@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4526-1920>

Mikhail A. Mikhalev, Hematologist, Krasnoyarsk City Clinical Hospital No. 7,
e-mail: orix-mma@ya.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3769-3405>

Tatyana M. Sycheva, Head of the Department of Hematology, Alexandro-Mariinsky Regional Clinical Hospital,
e-mail: texnolyze@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3224-702X>

Irina A. Novokreshchenova, Head of the Department of Hematology, Hospital at Smolensk Station of Russian Railways Open Joint-Stock Company,
e-mail: irinagemdoc@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2360-6228>

Yuri A. Dunaev, Head of the Department of Hematology, Arkhangelsk Regional Clinical Hospital,
e-mail: ydunaev@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7661-4946>

Tatiana V. Chagorova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hematology, Regional Oncology Clinical Dispensary,
e-mail: tchagor@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8185-6151>

Mikhail A. Kunst, Head of the Department of Hematology, Republican Clinical Hospital,
e-mail: mihail.kunst@tatar.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9721-8262>

Зотина Екатерина Николаевна, кандидат медицинских наук, врач-гематолог ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),
e-mail: enzotina@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9692-2541>

Козьмина Марина Николаевна, гематолог БУЗ ОО «Поликлиника № 2»,
e-mail: artmatrix@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9981-7281>

Лاپин Валерий Альбертович, гематолог ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница»,
e-mail: valapin0409@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5085-5187>

Кириллова Елена Геннадьевна, заведующая отделением гематологии БУЗОО «Областная клиническая больница»,
e-mail: keg62@bk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9602-2208>

Цинченко Яна Димитриевна — врач-гематолог БУЗОО «Областная клиническая больница»,
e-mail: yanylya.90@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7126-6718>

Байгишиева Наида Джупалаевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением гематологии ГБУ «Республиканская клиническая больница»,
e-mail: naidazak@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9296-9852>

Тарасенко Елена Викторовна, гематолог ГБУЗС «Городская больница № 1 им. Н.И. Пирогова»,
e-mail: mg_tarasenko@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3445-5631>

Борисенкова Елена Александровна, заведующая отделением гематологии ГБУЗ КО «Калужская областная клиническая больница»,
e-mail: Elenaborisenkova@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1309-8935>

Зинина Елена Евгеньевна, заведующая отделением гематологии БУ «Сургутская окружная клиническая больница»,
e-mail: Elena-zinina@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3981-8024>

Попова Наталья Борисовна, гематолог БУ «Сургутская окружная клиническая больница»,
e-mail: popovanb@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-2208-3615>

Степанова Надежда Ивановна, гематолог ГАУЗ «Городская больница № 4»,
e-mail: StepanovaNI1975@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3260-1797>

Ekaterina N. Zotina, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
e-mail: enzotina@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9692-2541>

Marina N. Kozmina, Hematologist, Polyclinic No. 2,
e-mail: artmatrix@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9981-7281>

Valery A. Lapin, Hematologist, Regional Clinical Hospital,
e-mail: valapin0409@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5085-5187>

Elena G. Kirillova, Head of the Department of Hematology, Omsk Regional Clinical Hospital,
e-mail: keg62@bk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9602-2208>

Yana D. Tsichenko, Hematologist, Omsk Regional Clinical Hospital,
e-mail: yanylya.90@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7126-6718>

Naida D. Baygishieva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hematology, Republican Clinical Hospital,
e-mail: naidazak@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9296-9852>

Elena V. Tarasenko, Hematologist, City Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov,
e-mail: mg_tarasenko@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3445-5631>

Elena A. Borisenkova, Head of the Department of Hematology, Kaluga Regional Clinical Hospital,
e-mail: Elenaborisenkova@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1309-8935>

Elena E. Zinina, Head of the Department of Hematology, Surgut District Clinical Hospital,
e-mail: Elena-zinina@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3981-8024>

Natalia B. Popova, Hematologist, Surgut District Clinical Hospital,
e-mail: popovanb@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-2208-3615>

Nadezhda I. Stepanova, Hematologist, City Hospital No. 4,
e-mail: StepanovaNI1975@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3260-1797>

Пантелеева Ольга Леонтьевна, заведующая отделением гематологии
ГБУЗВО «Областная клиническая больница»,
e-mail: o.l.pant@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6180-210X>

Шутылев Антон Аркадьевич, заведующий отделением гематологии ГБУЗ
ПК «Ордена "Знак Почета" пермская краевая клиническая больница»,
e-mail: ashutylev@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2859-4229>

Есефьева Наталья Борисовна, заведующая отделением гематологии ГУЗ
«Ульяновская областная клиническая больница»,
e-mail: natalya.es@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9363-8681>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 26.02.2026

Принята к печати: 29.05.2026

Olga L. Panteleeva, Head of the Department of Hematology, Regional Clinical
Hospital,
e-mail: o.l.pant@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6180-210X>

Anton A. Shutylev, Head of the Department of Hematology, Perm Regional
Clinical Hospital,
e-mail: ashutylev@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2859-4229>

Natalya B. Esefyeva, Head of the Department of Hematology, Ulyanovsk Re-
gional Clinical Hospital,
e-mail: natalya.es@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9363-8681>

*** Corresponding author**

Received 26 Feb 2026

Accepted 29 May 2026

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ СОБЫТИЯ, ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ И ТРОМБОТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ, ПОЛУЧАЮЩИХ ИНГИБИТОРЫ ТИРОЗИНКИНАЗЫ БРУТОНА ПЕРВОГО И ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЙ

Эргашева У.П.^{1*}, Панченко Е.П.¹, Федоткина Ю.А.¹, Чернышенко Е.Г.⁵, Дмитриева Е.А.^{2,3}, Кислова М.И.², Яровая Е.Б.⁴, Никитин Е.А.^{2,3}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 121552, г. Москва, Российская Федерация

² ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, 125284, г. Москва, Российская Федерация

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

⁴ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», 119234, г. Москва, Российская Федерация

⁵ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 101000, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Терапия ингибиторами тирозинкиназы Брутона (иТКБ) ассоциирована с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО), таких как фибрилляция предсердий (ФП) и артериальная гипертензия (АГ), а также повышением риска кровотечений. Однако частота и структура осложнений при лечении иТКБ в реальной клинической практике, а также прогноз больных с развившимися осложнениями остаются мало изученными вопросами.

Цель: сравнить частоту ССО, геморрагических осложнений и их прогностическое значение у больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ), получавших ибрутиниб и акалабрутиниб.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 710 больных ХЛЛ: 605 больных получали ибрутиниб, 69 больных — акалабрутиниб, 36 больных получали ибрутиниб с последующим переводом на акалабрутиниб по различным причинам. Сравнительный анализ проводили в группах больных, получавших только ибрутиниб или акалабрутиниб. Для исключения влияния пола и возраста как основных факторов риска ССО проведен анализ непрямого сравнения с поправкой на соответствие — больные в группах были подобраны по полу и возрасту. Первичной конечной точкой в исследовании было возникновение ФП. Регистрировали декомпенсацию хронической сердечной недостаточности (ХСН), АГ, кровотечения. Для оценки исходов использовали комбинированную конечную точку — прогноз-определяющие события: тромботические осложнения, клинически значимые кровотечения и сердечно-сосудистая смерть. Частоту ФП, АГ, ХСН оценивали среди выживших больных.

Результаты. Терапия акалабрутинибом ассоциировалась с 8-кратным снижением риска впервые возникшей ФП (22 % на ибрутинибе против 3,4 % на акалабрутинибе, отношение шансов (ОШ) 0,12, 95 % доверительный интервал (ДИ): 0,02–0,54, $p = 0,006$). Частота возникновения АГ и декомпенсации ХСН была сопоставима при назначении обоих препаратов. При сравнительном анализе выявлено 5-кратное снижение риска прогноз-определяющих событий у больных, получавших акалабрутиниб (ОР 0,214, 95 % ДИ: 0,051–0,907, $p = 0,036$). Установлена высокая частота тромботических осложнений: ишемического инсульта (10 % на терапии ибрутинибом против 1,5 % на терапии акалабрутинибом, $p = 0,033$) и венозного тромбоза (15 % на терапии ибрутинибом против 6 % на терапии акалабрутинибом, $p = 0,061$) при сопоставимой частоте геморрагических осложнений.

Заключение. У больных, получавших акалабрутиниб, отмечено 8-кратное снижение риска возникновения ФП. При оценке долгосрочного прогноза терапия акалабрутинибом ассоциируется с 5-кратным снижением риска прогноз-определяющих событий за счет снижения частоты тромботических осложнений при сопоставимой частоте геморрагических осложнений.

Ключевые слова: хронический лимфоцитарный лейкоз, ингибиторы тирозинкиназы Брутона, ибрутиниб, акалабрутиниб, фибрилляция предсердий, кровоточивость, артериальная гипертензия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Эргашева У.П., Панченко Е.П., Федоткина Ю.А., Чернышенко Е.Г., Дмитриева Е.А., Кислова М.И., Яровая Е.Б., Никитин Е.А. Сердечно-сосудистые события, геморрагические и тромботические осложнения у больных хроническим лимфолейкозом, получающих ингибиторы тирозинкиназы Брутона первого и второго поколений. Гематология и трансфузиология. 2026; 71(2):162–174. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-2-162-174>

CARDIOVASCULAR EVENTS AND BLEEDING IN PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA TREATED WITH FIRST-AND SECOND-GENERATION BRUTON TYROSINE KINASE INHIBITORS

Ergasheva U.P.^{1*}, Panchenko E.P.¹, Fedotkina Yu.A.¹, Chernyshenko E.G.⁵, Dmitrieva E.A.^{2,3}, Kislova M.I.², Yarovaya E.B.⁴, Nikitin E.A.^{2,3}

¹ Chazov National Medical Research Center for Cardiology, 121552, Moscow, Russian Federation

² S.P. Botkin Moscow multidisciplinary scientific and clinical center, 125284, Moscow, Russian Federation

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 125993, Moscow, Russian Federation

⁴ Lomonosov Moscow State University, 119234, Moscow, Russian Federation

⁵ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, 101000, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Therapy with Bruton tyrosine kinase inhibitors is associated with an increased risk of cardiovascular complications including atrial fibrillation and arterial hypertension and elevated risk of bleeding events. However, there is still little data regarding both the real-world frequency and phenotypic presentation of cardiovascular complications during BTK inhibitor therapy, as well as the long-term prognosis of patients experiencing these events.

Aim. To compare the incidence of cardiovascular complications and hemorrhagic events, and to evaluate their prognostic significance in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) receiving ibrutinib versus acalabrutinib.

Materials and Methods. This retrospective study included 710 patients with CLL: 605 patients received ibrutinib, 69 received acalabrutinib and 36 received ibrutinib and were subsequently switched to acalabrutinib for various reasons. A comparative analysis was performed between the groups of patients treated with either ibrutinib or acalabrutinib. To eliminate the influence of age and sex as major risk factors for cardiovascular complications, a matching-adjusted indirect comparison (MAIC) was conducted, with patients in the groups matched for age and sex. The primary endpoint of the study was atrial fibrillation (AF). Additionally, the following events were recorded: decompensated heart failure (HF), arterial hypertension (AH) and bleeding. To evaluate outcomes, a composite endpoint of prognostic events was used, comprising thrombotic complications, clinically significant bleeding, and cardiovascular death. The incidence of AF, AH and HF was assessed among surviving patients.

Results. Acalabrutinib was associated with an eightfold reduction in the risk of new-onset AF (22 % for ibrutinib vs. 3.4 % for acalabrutinib; OR 0.12; 95 % CI: 0.02–0.54; $p = 0.006$). The incidence of AH and HF was comparable between the two drugs. Comparative analysis revealed a five-fold reduction in the risk of prognostic events in patients receiving acalabrutinib (RR 0.214; 95 % CI: 0.051–0.907; $p = 0.036$). When evaluating the structure of prognostic events, the differences between groups were driven by a higher incidence of thrombotic complications: ischemic stroke (10 % with ibrutinib vs. 1.5 % with acalabrutinib; $p = 0.033$) and venous thrombosis (15 % with ibrutinib vs. 6 % with acalabrutinib; $p = 0.061$), while the incidence of bleeding remained comparable.

Conclusion. Patients receiving acalabrutinib exhibited an eight-fold reduction in the risk of developing AF. When assessing the long-term prognosis, acalabrutinib therapy was associated with a five-fold decrease in the risk of prognostic events due to a lower incidence of thrombotic complications, while the frequency of bleeding remained comparable.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, Bruton tyrosine kinase inhibitors, ibrutinib, acalabrutinib, atrial fibrillation, bleeding, hypertension

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Ergasheva U.P., Panchenko E.P., Fedotkina Yu.A., Chernyshenko E.G., Dmitrieva E.A., Kislova M.I., Yarovaya E.B., Nikitin E.A. Cardiovascular events and bleeding in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with first- and second-generation Bruton tyrosine kinase inhibitors. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (*Gematologiya i transfuziologiya*). 2026; 71(2):162–174 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-2-162-174>

Введение

По данным клинических исследований и мета-анализов [1–4] терапия ингибитором тирозинкиназы Брутона (иТКБ) первого поколения ибрутинибом ассоциирована с повышенным риском развития сердечно-сосудистых нежелательных явлений, в первую очередь фибрилляции предсердий (ФП) и артериальной гипертензии (АГ), а также геморрагических осложнений. С целью минимизации нежелательных явлений разработаны ковалентные иТКБ, первым одобренным препаратом среди которых был акалабрутиниб. В рандомизированном клиническом исследовании «ELEVATE-RR» [5] показано, что акалабрутиниб сохраняет сопоставимую с ибрутинибом противоопухолевую эффективность при более благоприятном профиле токсичности, включая меньшую частоту сердечно-сосудистых осложнений.

Данные, полученные в контролируемых рандомизированных клинических исследованиях, могут не полностью отражать спектр нежелательных явлений в повседневной практике. Кроме того, остается неясным значение развившихся сердечно-сосудистых и геморрагических осложнений в отношении прогноза больных, получающих иТКБ. В связи с вышесказанным интерес представляет анализ реальной клинической практики, позволяющий сравнить частоту и структуру сердечно-сосудистых осложнений у больных, получающих иТКБ первого и второго поколений вне рамок клинических исследований, а также оценить влияние осложнений на долгосрочный прогноз больных.

Цель исследования: сравнить частоту сердечно-сосудистых и геморрагических осложнений, возникших у больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ), получавших терапию ибрутинибом и акалабрутинибом.

Материалы и методы

Исследование являлось ретроспективным когортным. Критериями включения в исследование были: возраст старше 18 лет, установленный диагноз ХЛЛ/лимфомы из малых лимфоцитов, проведение терапии ибрутинибом или акалабрутинибом. В исследование были включены 710 больных ХЛЛ, получавших терапию иТКБ и наблюдавшихся на базе ГБУЗ «ММНКЦ

им. С.П. Боткина» ДЗМ в период с 2015 по 2025 г. Из них 605 больных получали ибрутиниб, 69 — акалабрутиниб, 36 — ибрутиниб с последующим переводом на акалабрутиниб по различным причинам. Началом периода наблюдения явился старт приема иТКБ. Стадию ХЛЛ определяли по критериям J. L. Binet [6].

Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Для проведения сравнительного анализа частоты осложнений и выживаемости были исключены больные, получавшие акалабрутиниб после отмены ибрутиниба ($n = 36$). Для исключения влияния пола и возраста как основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний был проведен анализ непрямого сравнения с поправкой на соответствие (Matching-Adjusted Indirect Comparison) — каждому больному, получавшему акалабрутиниб, были подобраны один или два больных, получавших ибрутиниб, соответствующего пола и возраста. Группы также были уравнены по частоте ФП на момент включения в исследование. Таким образом, были сформированы две группы больных: получавшие ибрутиниб ($n = 118$) и получавшие акалабрутиниб ($n = 69$).

Исходные характеристики больных (стандартные факторы риска ФП, гематологические параметры) между двумя группами статически не различались. В данных группах больных проводили оценку выживаемости, частоты тромботических и геморрагических осложнений. В связи с меньшим периодом наблюдения больных, получавших акалабрутиниб (медиана периода наблюдения — 23 мес.), период наблюдения в исследовании был ограничен 24 месяцами. Для нивелирования статистических ошибок вследствие смертности при оценке нефатальных осложнений умершие больные были исключены из исследования.

С помощью анализа непрямого сравнения с поправкой на соответствие были сформированы группы больных, получавших ибрутиниб ($n = 120$) и акалабрутиниб ($n = 60$), сопоставимые по возрасту и полу. Анализ нефатальных сердечно-сосудистых осложнений (АГ, ФП, хронической сердечной недостаточности (ХСН), геморрагических осложнений) проводили в данных исследуемых группах. Первичной конечной

точкой в исследовании было возникновение ФП — впервые зарегистрированной или ухудшение ее течения. Под ухудшением течения ФП подразумевали после начала противоопухолевой терапии рецидивы ФП при пароксизмальной форме; переход в постоянную форму ФП или отсутствие контроля частоты желудочковых сокращений при постоянной ФП. Риск тромбоэмболических осложнений при ФП оценивали по шкале CHA₂DS₂-VASc [7].

Кроме того, регистрировали следующие события — декомпенсацию ХСН, АГ, кровотечения. Все кровотечения оценивали в соответствии с классификацией тяжести кровотечений Академического исследовательского консорциума по кровотечениям (Bleeding Academic Research Consortium — BARC) [8]. Для оценки исходов больных использовали комбинированную конечную точку, включавшую в себя все прогноз-опре-

деляющие события: тромботические осложнения, клинически значимые кровотечения и сердечно-сосудистую смерть. Сердечно-сосудистая смерть включала смерть от ишемического инсульта, тромбоэмболии легочной артерии, декомпенсации ХСН, внезапную сердечную смерть.

Статистический анализ. Статистический анализ данных проводили с помощью статистических программ R 4.2.3, MedCalc и Excel 2013. Для характеристики больных использовали методы описательной статистики: для характеристики непрерывных данных использовали среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm CO$) или медиану (Me) и межквартильный интервал (МКИ). Категориальные переменные выражены в виде долей и процентов. Для оценки значимости межгрупповых различий количественных параметров использовали критерий знаковых

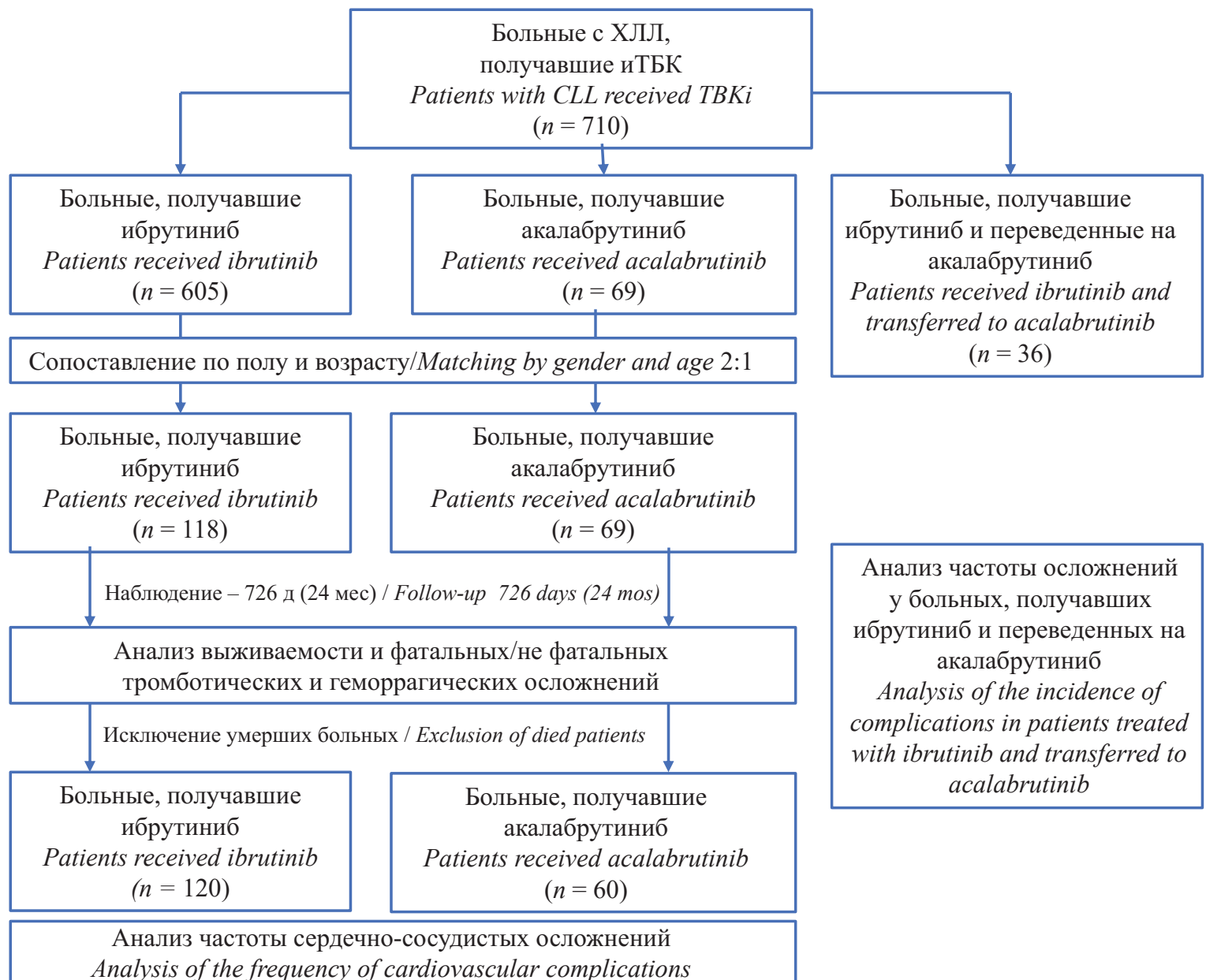


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Figure 1. Study design.

Таблица 1. Исходная характеристика больных ХЛЛ, получающих ибрутиниб и акалабрутиниб
Table 1. Baseline characteristics of patients with CLL receiving ibrutinib and acalabrutinib

Параметр Parameter	Больные, получавшие ибрутиниб (n = 118) Patients receiving ibrutinib (n = 118)	Больные, получавшие акалабрутиниб (n = 69) Patients receiving acalabrutinib (n = 69)	p
Возраст, годы, Ме [МКИ] Age, years, Me [IQR]	70,3 [65,5; 74,7]	70,2 [64,8; 75,1]	0,807
Мужской пол / Male n (%)	74 (62,7)	37 (53,6)	0,280
Баллы по шкале CHA2DS2-VASc, Ме [МКИ] CHA2DS2-VASc score, Me [IQR]	3 [2; 4]	3 [2; 4]	0,483
Сопутствующие заболевания / Comorbidities			
Фибрилляция предсердий в анамнезе, n (%) Atrial fibrillation in history, n (%)	22 (18,6)	8 (11,6)	0,224
Ожирение (ИМТ >30 кг/м²), n (%) Obesity (BMI > 30 kg/m²), n (%)	31 (26,3)	19 (27,5)	0,865
Артериальная гипертензия, n (%) Arterial hypertension, n (%)	35 (29,7)	17 (24,6)	0,502
ИБС (ИМ/ЧКВ/КШ), n (%) Coronary artery disease (MI/PCI/CABG), n (%)	29 (24,6)	14 (20,3)	0,590
ХСН /CHF n (%)	13 (11,0)	2 (2,9)	0,054
Инсульт в анамнезе, n (%) Stroke in history, n (%)	6 (5,1)	4 (5,8)	1,000
Сахарный диабет, n (%) Diabetes mellitus, n (%)	29 (24,6)	13 (18,8)	0,468
ХБП ≥ 3а стадии, n (%) CKD stage ≥ 3a, n (%)	59 (50)	33 (47,8)	0,880
Характеристики ХЛЛ и противоопухолевой терапии / Characteristics of CLL and anticancer therapy			
Рецидив / рефрактерный ХЛЛ, n (%) Relapse / refractory CLL, n (%)	85 (72)	52 (75)	0,732
Линии терапии до иТКБ, Ме [МКИ] Therapy lines before BTKi, Me [IQR]	1 [1; 2]	1 [0; 3]	0,162
Бендамустин до иТКБ, n (%) Bendamustine before BTKi, n (%)	42 (36)	29 (42)	0,436
Доксорубицин до иТКБ, n (%) Doxorubicin before BTKi, n (%)	9 (8)	8 (12)	0,432
Стадия С по Binet, n (%) Binet stage C, n (%)	47 (39,8)	21 (30,4)	0,212

Примечания. ХЛЛ — хронический лимфоцитарный лейкоз, ИМТ — индекс массы тела, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, КШ — коронарное шунтирование, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХБП — хроническая болезнь почек, иТКБ — ингибитор тирозинкиназы Брутона.
Notes. CLL — chronic lymphocytic leukemia, BMI — body mass index, CAD — coronary artery disease, CHF — chronic heart failure, CKD — chronic kidney disease, BTKi — Bruton’s tyrosine kinase inhibitor.

рангов Уилкоксона и U-критерий Манна — Уитни. Для оценки значимости межгрупповых различий качественных параметров использовали точный тест Фишера. Для оценки достоверности влияния развившихся сердечно-сосудистых осложнений на частоту прогноз-определяющих событий использовали регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса, значения представлены в виде отношения шансов (ОШ), отношения рисков (ОР) с указанием их 95 % доверительных интервалов (ДИ). Кривые выживаемости строили по методу Каплана — Мейера, различие между ними оценивали с помощью логарифмического рангового критерия.

Результаты
Сравнительная характеристика сердечно-сосудистых и геморрагических осложнений при терапии иТКБ первого и второго поколений
ФП — возраст-ассоциированное заболевание [9, 10]. Для исключения влияния пола и возраста на частоту оцениваемых событий проведено сопоставление больных, получавших ибрутиниб и акалабрутиниб, по полу и возрасту с помощью анализа непрямого сравнения с поправкой на соответствие (Matching-Adjusted Indirect Comparison). Сформированные группы больных, получавших акалабрутиниб и ибрутиниб, были схожи по основ-

ным параметрам: как по частоте сопутствующих заболеваний (АГ, сахарного диабета, ожирения и т.д.), которые являются стандартными факторами риска ФП, так и по характеристикам ХЛЛ и предшествовавшего лечения (табл. 1). Группы больных были уравнены по частоте ФП в анамнезе и количеству баллов по шкале CHA2DS2VASc.

На первом этапе в группах проводили оценку нефатальных сердечно-сосудистых нежелательных явлений. Назначение в течение 2 лет акалабрутиниба и ибрутиниба не повлияло на частоту возникновения АГ и дестабилизации АД: при лечении ибрутинибом и акалабрутинибом она была сопоставима и составила 18 и 22 %, соответственно (ОШ 1,23 (95 % ДИ: 0,57–2,66, $p = 0,593$). При назначении обоих препаратов частота декомпенсации ХСН также была сопоставима: при лечении ибрутинибом — 20 %; акалабрутинибом — 13 % (ОШ 0,59 (95 % ДИ: 0,26–1,33, $p = 0,203$). При оценке нарушений ритма частота впервые возникшей ФП при лечении ибрутинибом была значимо выше, чем при лечении акалабрутинибом (22 и 3,4 % соответственно, $p < 0,05$) (ОШ 0,12; 95 % ДИ: 0,02–0,54, $p = 0,006$). Частота случаев ухудшения течения ФП хотя и имела тенденцию к различию, достоверно не различалась при лечении обоими препаратами (7 и 1,7 % соответственно, ОШ 0,24; 95 % ДИ: 0,03–1,94, $p = 0,18$) (табл. 2).

На следующем этапе анализ выживаемости проводили среди всех больных в группах: группа больных, получавших ибрутиниб, включала 118 человек, группа больных, получавших акалабрутиниб, — 69 человек. При сравнительном анализе смертность больных, получавших ибрутиниб, была выше, чем больных, получавших акалабрутиниб (31 и 9 % соответственно, $p < 0,05$). При рассмотрении структуры смертности выявлено, что смертность больных, получавших ибрутиниб, определялась в основном высокой частотой фатальных инфекционных ослож-

нений (10 % больных, получавших ибрутиниб, против 1,5 % больных, получавших акалабрутиниб, $p = 0,033$) и смертью от прогрессии ХЛЛ (9 % больных, получавших ибрутиниб, против 3 % больных, получавших акалабрутиниб, $p = 0,137$). Частота сердечно-сосудистой смерти в обеих группах была сопоставима и составила 5 % среди больных, получавших ибрутиниб, против 3 % среди больных, получавших акалабрутиниб ($p = 0,712$).

У больных, получавших ибрутиниб и акалабрутиниб, анализировали сумму всех тромботических и геморрагических осложнений. У больных, получавших ибрутиниб, частота тромботических осложнений была выше, чем у получавших акалабрутиниб. Частота возникновения ишемического инсульта у получавших ибрутиниб оказалась выше, чем у получавших акалабрутиниб (10 и 1,5 % соответственно, $p = 0,033$). Частота возникновения венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) (тромбоэмболии легочной артерии, тромбоза глубоких вен) была выше у больных, получавших ибрутиниб (15 %), чем у получавших акалабрутиниб (6 %), однако при сравнительном анализе частота ВТЭО в группах достоверно не различалась. При высокой частоте тромботических осложнений у больных, получавших ибрутиниб, частота клинически значимых и больших кровотечений (кровотечения типа BARC 2–5) при назначении обоих препаратов была сопоставима (табл. 3).

С учетом небольшого числа фатальных сердечно-сосудистых осложнений в группах для сравнительного анализа влияния развившихся осложнений при приеме иТКБ на прогноз больных использовали комбинированную конечную точку.

Для анализа частоты прогноз-определяющих событий была построена регрессионная модель Кокса, по данным которой у больных, получавших акалабрутиниб, отмечалось 5-кратное снижение риска

Таблица 2. Частота сердечно-сосудистых осложнений у получавших ибрутиниб и акалабрутиниб за 2 года наблюдения среди выживших больных ($n=180$)

Table 2. Incidence of cardiovascular complications during ibrutinib and acalabrutinib therapy over a two-year follow-up period among surviving patients ($n=180$)

Осложнение Complication	Больные, получавшие ибрутиниб ($n=120$) Patients receiving ibrutinib ($n = 120$)	Больные, получавшие акалабрутиниб ($n = 60$) Patients receiving acalabrutinib ($n = 60$)	ОШ (95 % ДИ, p) OR (95 % CI, p)
Дестабилизация АД, n (%) BP destabilisation, n (%)	22 (18)	13 (22)	1,23 (0,57–2,66, $p = 0,593$)
Впервые возникшая ФП, n (%) New-onset AF, n (%)	26 (22)	2 (3,4)	0,12 (0,02–0,54, $p = 0,006$)
Ухудшение течения ФП, n (%) Worsening of pre-existing AF, n (%)	8 (7)	1 (1,7)	0,24 (0,03–1,94, $p = 0,18$)
Декомпенсация ХСН, n (%) Decompensation of CHF, n (%)	28 (20)	9 (13)	0,59 (0,26–1,33, $p = 0,203$)

Примечание. ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, АД — артериальное давление, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Note. OR — odds ratio, CI — confidence interval, BP — blood pressure, AF — atrial fibrillation, CHF — chronic heart failure.

Таблица 3. Частота фатальных и не фатальных тромботических и геморрагических осложнений при лечении ибрутинибом и акалабрутинибом за 2 года наблюдения (n = 187)

Table 3. Incidence of fatal and non-fatal thrombotic and hemorrhagic complications during ibrutinib and acalabrutinib therapy over a two-year follow-up period (n = 187)

Осложнение Complication	Больные, получавшие ибрутиниб (n = 118) Patients receiving ibrutinib (n = 118)	Больные, получавшие акалабрутиниб (n = 69) Patients receiving acalabrutinib (n = 69)	p
Тромботические осложнения Thrombotic complications			
Ишемический инсульт, n (%) Ischemic stroke, n (%)	12 (10)	1 (1,5)	0,033
Венозные тромбозы и тромбоэмболии* Venous thromboembolism*, n (%)	18 (15)	4 (6)	0,061
Все кровотечения, BARC 1–5, n (%) All bleeding events, BARC 1–5, n (%)	57 (48)	20 (29)	0,013
Малые кровотечения, BARC 1, n (%) Minor bleeding, BARC 1, n (%)	36 (31)	8 (12)	<0,05
Клинически значимые кровотечения, BARC 2, n (%) Clinically significant bleeding, BARC 2, n (%)	22 (19)	10 (15)	0,549
Большие кровотечения, BARC 3–4, n (%) Major bleeding, BARC 3–4, n (%)	10 (9)	2 (3)	0,216
Фатальные кровотечения, BARC 5, n (%) Fatal bleeding, BARC 5, n (%)	5 (4)	1 (1,5)	0,416

Примечание. * включает тромбоэмболию легочной артерии и тромбоз глубоких вен.

Note. * includes pulmonary embolism and deep vein thrombosis.

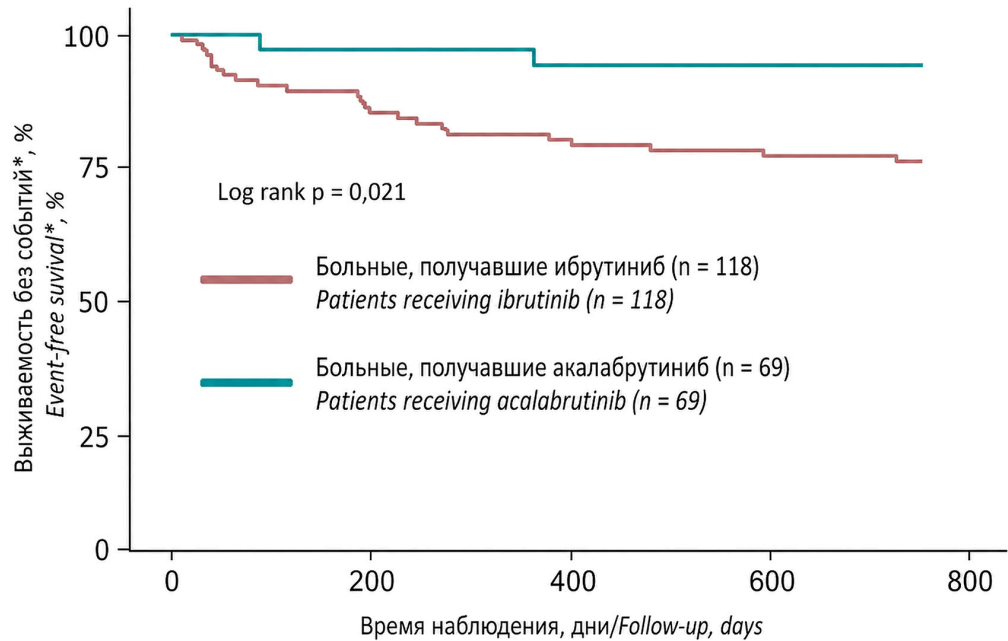


Рисунок 2. Выживаемость без прогноз-определяющих событий у больных ХЛЛ, получавших ибрутиниб и акалабрутиниб (кривые выживаемости Каплана — Мейера) (n = 187)

*Прогноз-определяющие события включали клинически значимые геморрагические осложнения + тромботические осложнения + сердечно-сосудистая смерть

Figure 2. Event-free survival in CLL patients treated with ibrutinib and acalabrutinib (Kaplan — Meier curves) (n = 187)

*Prognostic events included clinically significant hemorrhagic complications + thrombotic complications + cardiovascular death

прогноз-определяющих событий в сравнении с больными, получавшими ибрутиниб (ОР 0,214, 95% ДИ: 0,051–0,907, $p = 0,036$). При построении кривых выживаемости Каплана — Мейера данные различия сохранялись: выживаемость без прогноз-определяющих событий у больных, получавших акалабрутиниб, была выше, чем у больных, получавших ибрутиниб ($p = 0,021$, рис. 2).

Смена ибрутиниба на акалабрутиниб из-за осложнений

Среди всех больных, включенных в исследование, у 36 человек ибрутиниб был заменен на акалабрутиниб по различным причинам, в том числе токсичности. Среди причин отмены ибрутиниба и перевода на акалабрутиниб первое место занимало развитие



Рисунок 3. Причины отмены ибрутиниба и перевода на акалабрутиниб (n = 36)
Figure 3. Reasons for ibrutinib discontinuation and switch to acalabrutinib (n = 36)

сердечно-сосудистых осложнений — 36%, среди которых у 11 человек при лечении ибрутинибом возникли пароксизмы ФП или ее рецидивы с развитием осложнений (ишемический инсульт, декомпенсация ХСН), у 1 больного развилась неконтролируемая АГ, у 1 больного — выраженный геморрагический синдром при совместном приеме антикоагулянта и ибрутиниба. Второй по частоте причиной перевода с ибрутиниба на акалабрутиниб была несердечно-сосудистая токсичность. У 6 больных ибрутиниб был отменен по причине кожной токсичности, у 2 больных — по причине развития неврологических осложнений, у 2 больных — из-за нейтропении и инфекционных осложнений, у 1 больного — из-за гепатотоксичности. Всего у 8% больных ибрутиниб был отменен из-за рефрактерности к лечению (рис. 3).

При последующем наблюдении данных больных после назначения акалабрутиниба было выявлено, что почти у всех больных с сердечно-сосудистыми осложнениями, возникшими при лечении ибрутинибом, проявления токсичности сохранялись и при лечении акалабрутинибом. Среди 14 больных с сердечно-сосудистыми осложнениями при приеме ибрутиниба:

- у 5 больных возникла дестабилизация АД, потребовавшая коррекции антигипертензивной терапии;
- у 3 больных зарегистрированы рецидивы ФП;

- у 3 больных развились частые симптомные перебои в работе сердца, вероятен диагноз ФП, однако обследование сердечно-сосудистой системы не проводилось;
- у 1 больного с ФП в анамнезе развился ишемический инсульт с геморрагической трансформацией вследствие отмены антикоагулянтной терапии из-за повышенной кровоточивости.

Обсуждение

Данное исследование посвящено сравнительной оценке профиля безопасности и ТКБ первого поколения ибрутиниба и второго поколения акалабрутиниба, а именно, сравнению частоты нежелательных явлений при лечении обоими препаратами, уделяя особое внимание сердечно-сосудистым осложнениям и кровотечениям. Для устранения влияния большинства стандартных факторов риска и предшествующей противоопухолевой терапии на развитие сердечно-сосудистых нежелательных явлений и исходов болезни, получавшие ибрутиниб и акалабрутиниб, были сопоставлены по полу, возрасту и наличию ФП в анамнезе методом подбора пар. Также группы были максимально приближены друг к другу по профилю сопутствующей патологии на момент включения в исследование, степени тяжести ХЛЛ и предшествующему противоопухолевому лечению. Полученные после сопоставления группы различались лишь по получаемым

препаратам — ибрутинибу или акалабрутинибу. ХЛЛ — заболевание, которым болеют в основном люди старше 65 лет [11], поэтому и в настоящем исследовании большинство включенных больных исходно были пожилого возраста (медиана возраста на момент включения составила 70 лет) и имели выраженную коморбидность, что определяло исходно высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний.

В предыдущем исследовании [12] были охарактеризованы нежелательные явления — сердечно-сосудистые и геморрагические осложнения, у больных ХЛЛ, получавших терапию иТКБ первого поколения ибрутинибом. Самым частым нежелательным явлением при приеме ибрутиниба были геморрагические осложнения, которые развились у 36% больных, а самыми частыми сердечно-сосудистыми нежелательными явлениями была АГ, частота которой составила 18%, и впервые возникшая ФП, частота которой составила 15% за 5 лет наблюдения. Кроме того, было показано, что возникновение ФП у больных, получавших ибрутиниб, ассоциировалось с 4-кратным повышением риска тромботических осложнений при сопоставимой частоте кровотечений [12].

При сравнительной характеристике препаратов обоих поколений частота впервые возникшей ФП при лечении акалабрутинибом была достоверно ниже в сравнении с больными, получавшими ибрутиниб, а риск возникновения ФП при приеме акалабрутиниба оказался в 8 раз ниже, чем при приеме ибрутиниба (22% против 3,4% соответственно, ОШ 0,12, 95% ДИ: 0,02–0,54, $p = 0,006$). В рандомизированном клиническом исследовании «ELEVATE-RR» сравнивали эффективность и безопасность терапии ибрутинибом с акалабрутинибом [5]. Результаты настоящего исследования, проведенного в условиях реальной клинической практики, в основном согласуются с результатами исследования «ELEVATE-RR» [5]: в исследовании частота ФП у больных, получавших акалабрутиниб, была также ниже, чем у больных, получавших ибрутиниб (9,4% против 16,0%; $p = 0,02$) [5]. В исследовании А. Majrashi и соавт. [13] также сравнили профиль токсичности при лечении ибрутинибом и акалабрутинибом и получили результаты, схожие с данными настоящего исследования: за 3 года наблюдения частота ФП при лечении ибрутинибом составила 11,7% против 5,8% при лечении акалабрутинибом (ОШ 0,59, 95% ДИ: 0,43–0,83; $p = 0,002$).

Различия в частоте ФП могут быть объяснены селективностью действия акалабрутиниба. Препарат первого поколения ибрутиниб является неселективным и воздействует кроме целевой тирозинкиназы Брутона на внецелевые киназы, в том числе на ряд ферментов в миокарде предсердий, которые ответственны за развитие фиброза в миокарде предсердий. Препарат второго поколения акалабрутиниб оказывает селективное действие и не воздействует на кина-

зы в миокарде предсердий, что объясняет меньшую частоту возникновения ФП при лечении акалабрутинибом [14].

Согласно результатам настоящего исследования частота возникновения АГ при лечении препаратами первого и второго поколений иТКБ была сопоставима (18% на ибрутинибе против 22% на акалабрутинибе, ОШ 1,23, 95% ДИ: 0,57–2,66, $p = 0,593$), что отличается от результатов исследований «ELEVATE-RR» [5] и А. Majrashi и соавт. [13]. В данных исследованиях частота АГ как нежелательного явления терапии акалабрутинибом была статистически значимо ниже, чем у больных, получавших ибрутиниб (15% против 26% соответственно). Возможно, ввиду активного изучения сердечно-сосудистых осложнений при лечении иТКБ больные, получавшие акалабрутиниб, более подробно обследовались и наблюдались гематологами и кардиологами, что позволило в большей степени и на раннем этапе выявлять осложнения, в том числе дестабилизацию АД.

Важным является наблюдение за больными, у которых терапия ибрутинибом была заменена на терапию акалабрутинибом ввиду развития различных осложнений, в том числе сердечно-сосудистой токсичности. В настоящем исследовании группа подобных больных включала 36 человек. Исследования, изучающие данную когорту больных, в настоящее время отсутствуют. Согласно результатам настоящей работы сердечно-сосудистые осложнения явились лидирующей причиной отмены ибрутиниба, частота которых составила 36%. Кроме того, при назначении акалабрутиниба у большинства больных эти сердечно-сосудистые осложнения сохранялись. У 14 больных ибрутиниб был отменен в связи с развитием сердечно-сосудистых осложнений. Среди данных больных, получавших акалабрутиниб, у 3 человек был рецидив ФП, у 3 — ощущение перебоев в работе сердца (диагноз ФП вероятен), у 5 больных возникла дестабилизация АГ, у одного больного с ранее имевшейся ФП развился ишемический инсульт, и только у 2 больных в течение 2 лет терапии акалабрутинибом сердечно-сосудистые осложнения не развились. Данное наблюдение подтверждает класс-специфичность нежелательных явлений иТКБ.

При анализе геморрагических осложнений было показано, что кровотечения являются самым частым нежелательным явлением терапии иТКБ, их регистрируют у 30% больных. Частота всех геморрагических осложнений выше при приеме ибрутиниба, чем акалабрутиниба, однако при рассмотрении структуры кровотечений установлено, что данные различия определялись высокой частотой малых кровотечений при лечении ибрутинибом. При этом частота клинически значимых, больших и фатальных кровотечений (BARC 2–5) у больных, получавших ибрутиниб и акалабрутиниб, была сопоставима ($p > 0,05$). Аналогичные данные были получены в исследовании

«ELEVATE-RR» [5]: 38 % при лечении акалабрутинибом против 51 % при лечении ибрутинибом для всех кровотечений и 4,5 % против 5,3 % для крупных кровотечений соответственно.

Таким образом, результаты исследований доказывают, что кровотечения являются класс-специфическим нежелательным явлением при применении иТКБ. Механизм развития кровотечений обусловлен подавлением тирозинкиназы Брутона в В-лимфоцитах, которая, в свою очередь, является ключевой молекулой сигнального пути от поверхностного коллагенового рецептора GPVI. Блокирование указанного сигнального пути приводит к подавлению активации тромбоцитов и нарушению их адгезии и агрегации [15]. Однако, судя по полученным результатам настоящего исследования, акалабрутиниб в меньшей степени, чем ибрутиниб, подавляет функцию тромбоцитов, что проявляется в меньшей частоте малых геморрагических осложнений (петехии, единичные гематомы), при этом частота клинически значимых и больших кровотечений одинакова.

Исследований, посвященных оценке долгосрочного прогноза у больных с сердечно-сосудистыми и геморрагическими осложнениями при лечении иТКБ, немного. В одном из исследований были включены больные, получавшие ибрутиниб, которым проводили мониторинг ЭКГ. Показано, что наличие высокого бремени ФП (длительность регистрации ФП более 10 % от всего времени холтеровского мониторинга ЭКГ) у больных, получавших ибрутиниб, ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых неблагоприятных событий. Однако исследование имеет ряд ограничений: группа больных с высоким бременем ФП была малочисленной (14 человек), также конечная точка исследования — неблагоприятные сердечно-сосудистые события — включала все сердечно-сосудистые заболевания различной степени тяжести без структуризации [16].

В настоящем исследовании при оценке исходов больных показано, что терапия акалабрутинибом ассоциируется с пятикратным снижением риска прогноз-определяющих событий: тромботических, геморрагических осложнений и смерти от сердечно-сосудистых причин,

что может быть связано с меньшей частотой возникновения ФП при терапии акалабрутинибом. Если подробно изучать структуру, видно, что повышение риска прогноз-определяющих событий при приеме ибрутиниба связано с высокой частотой тромботических осложнений при сопоставимой частоте кровотечений. Данный факт подтверждает значимость антикоагулянтной терапии в профилактике инсультов у больных с ФП и профилактике венозных тромбоэмболий у больных с онкогематологической патологией.

Интерес представляет группа больных, которым был назначен акалабрутиниб после отмены ибрутиниба из-за развития у них сердечно-сосудистых осложнений. При наблюдении данных больных выявлено, что проявления кардиотоксичности (рецидивы ФП, декомпенсация ХСН) сохранялись и при назначении препарата второго поколения акалабрутиниба, что характеризует сердечно-сосудистые осложнения как класс-специфический нежелательный эффект терапии иТКБ.

Ограничения исследования. В исследовании имеется ряд ограничений, в первую очередь ретроспективный дизайн исследования, который не предполагает единообразного подхода к установке нежелательных явлений, степеней тяжести осложнений и ведению больных. Кроме того, в связи с тем что акалабрутиниб для лечения ХЛЛ одобрен позднее, чем ибрутиниб, период наблюдения в исследовании цензурировался в соответствии с периодом наблюдения больных, получавших акалабрутиниб, — 24 месяца, которого недостаточно для оценки долгосрочного прогноза. Следует отметить важность наблюдения кардиолога и проведения скрининга на предмет бессимптомной ФП у больных, получавших иТКБ. Ввиду ретроспективного дизайна подробное обследование сердечно-сосудистой системы проводили не у всех больных, включенных в исследование. Таким образом, истинная частота ФП при лечении иТКБ может быть выше полученной частоты в настоящем исследовании. Вышеуказанные ограничения диктуют необходимость проведения проспективных исследований с хорошо спланированным дизайном с более длительным периодом наблюдения для оценки долгосрочного прогноза больных, получающих иТКБ.

Литература

1. Burger J.A., Barr P.M., Robak T., et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia*. 2020;34(3):787–98. DOI: 10.1038/s41375-019-0602-x.
2. Brown J.R., Moslehi J., O'Brien S., et al. Characterization of atrial fibrillation adverse events reported in ibrutinib randomized controlled registration trials. *Haematologica*. 2017;102(10):1796–805. DOI: 10.3324/haematol.2017.171041.
3. Quartermaine C., Ghazi S.M., Yasin A., et al. Cardiovascular toxicities of BTK inhibitors in chronic lymphocytic leukemia: JACC: cardiooncology state-of-the-art review. *JACC CardioOncol*. 2023;5:570–90. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.09.002.

References

1. Burger J.A., Barr P.M., Robak T., et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia*. 2020;34(3):787–98. DOI: 10.1038/s41375-019-0602-x.
2. Brown JR, Moslehi J, O'Brien S, et al. Characterization of atrial fibrillation adverse events reported in ibrutinib randomized controlled registration trials. *Haematologica*. 2017;102(10):1796–805. DOI: 10.3324/haematol.2017.171041.
3. Quartermaine C., Ghazi S.M., Yasin A., et al. Cardiovascular toxicities of BTK inhibitors in chronic lymphocytic leukemia: JACC: cardiooncology state-of-the-art review. *JACC CardioOncol*. 2023;5:570–90. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.09.002.

4. Никитин Е.А., Пантелеев М.А., Емелина Е.И. и др. Ибрутиниб в лечении рефрактерного хронического лимфолейкоза. Клиническая онкогематология. 2017;10(3):271–81. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-271-281.
5. Seymour J.F., Byrd J.C., Ghia P., et al. Detailed safety profile of acalabrutinib vs ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia in the ELEVATE-RR trial. *Blood*. 2023;142(8):687–99. DOI: 10.1182/blood.2022018818.
6. Binet J.L., Auquier A., Dighiero G., et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981;48(1):198–206. DOI: 10.1002/1097-0142(19810701)48:1<198::aid-cncr2820480131>3.0.co;2-v.
7. Lip G.Y., Nieuwlaat R., Pisters R., et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263–72. DOI: 10.1378/chest.09-1584.
8. Mehran R., Rao S.V., Bhatt D.L., et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736–47. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.00944.
9. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A., et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370–5. DOI: 10.1001/jama.285.18.2370.
10. Hobbs F.D., Fitzmaurice D.A., Mant J., et al. A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study. *Health Technol Assess*. 2005;9(40):iii-74. DOI: 10.3310/hta9400.
11. Хронический лимфолейкоз. Современная диагностика и лечение. Под ред. Е.А. Никитина, В.В. Птушкина. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. DOI: 10.33029/9704-7597-3-SDL-2023-1-480.
12. Эргашева У.П., Панченко Е.П., Чернышенко Е.Г. и др. Характеристика и исходы за 5 лет наблюдения у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом, получающих ибрутиниб (исследование реальной клинической практики). *Терапевтический архив*. 2026;98(1):56–65. DOI: 10.26442/00403660.2026.01.203492.
13. Majrashi A., Gue Y.X., Shantsila A., et al. A Comparative Analysis of Cardiovascular Events Associated With Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia: Insights From a Global Federated Network. *Pharmacol Res Perspect*. 2025;13(3):e70113. DOI: 10.1002/prp2.70113.
14. Xiao L., Salem J.E., Clauss S., et al. Ibrutinib-Mediated Atrial Fibrillation Attributable to Inhibition of C-Terminal Src Kinase. *Circulation*. 2020;142(25):2443–55. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049210.
15. Levade M., Severin S., Gratacap M.P., et al. Targeting Kinases in Cancer Therapies: Adverse Effects on Blood Platelets. *Curr Pharm Des*. 2016;22(16):2315–22. DOI: 10.2174/1381612822666160226132630.
16. Gambriel J.A., Ghazi S.M., Sansoterra S., et al. Atrial fibrillation burden and clinical outcomes following BTK inhibitor initiation. *Leukemia*. 2024;38:2141–9. DOI: 10.1038/s41375-024-02334-3.
4. Nikitin E.A., Dmitrieva E.A., Pantelev M.A., et al. Ibrutinib in the Treatment of Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Klinicheskaya onkologematologiya* 2017;10(3):271–81 (In Russian). DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-3-271-281.
5. Seymour J.F., Byrd J.C., Ghia P., et al. Detailed safety profile of acalabrutinib vs ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia in the ELEVATE-RR trial. *Blood*. 2023;142(8):687–99. DOI: 10.1182/blood.2022018818.
6. Binet J.L., Auquier A., Dighiero G., et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981;48(1):198–206. DOI: 10.1002/1097-0142(19810701)48:1<198::aid-cncr2820480131>3.0.co;2-v.
7. Lip, G. Y., Nieuwlaat, R., Pisters, R., et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263 –72. DOI: 10.1378/chest.09-1584.
8. Mehran R., Rao S.V., Bhatt D.L., et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736–47. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.00944.
9. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A., et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370–5. DOI: 10.1001/jama.285.18.2370.
10. Hobbs F.D., Fitzmaurice D.A., Mant J., et al. A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study. *Health Technol Assess*. 2005;9(40):iii-74. DOI: 10.3310/hta9400.
11. Chronic lymphocytic leukemia. Modern diagnostics and treatment. Eds.: E.A. Nikitin, V.V. Ptushkin 2nd edn, revised. Moscow: GEOTAR-Media, 2023 (In Russian). DOI: 10.33029/9704-7597-3-SDL-2023-1-480.
12. Ergasheva U.P., Panchenko E.P., Chernyshenko C.G., et al. Characteristics and 5-year outcomes in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving ibrutinib (a real-world study). *Terapevticheskiy arkhiv*. 2026;98(1):56–65 (In Russian). DOI: 10.26442/00403660.2026.01.203492.
13. Majrashi A., Gue Y.X., Shantsila A., et al. A Comparative Analysis of Cardiovascular Events Associated With Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia: Insights From a Global Federated Network. *Pharmacol Res Perspect*. 2025;13(3):e70113. DOI: 10.1002/prp2.70113.
14. Xiao L., Salem J.E., Clauss S., et al. Ibrutinib-Mediated Atrial Fibrillation Attributable to Inhibition of C-Terminal Src Kinase. *Circulation*. 2020;142(25):2443–55. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049210.
15. Levade M., Severin S., Gratacap M.P., et al. Targeting Kinases in Cancer Therapies: Adverse Effects on Blood Platelets. *Curr Pharm Des*. 2016;22(16):2315–22. DOI: 10.2174/1381612822666160226132630.
16. Gambriel J.A., Ghazi S.M., Sansoterra S., et al. Atrial fibrillation burden and clinical outcomes following BTK inhibitor initiation. *Leukemia*. 2024;38:2141–9. DOI: 10.1038/s41375-024-02334-3.

Информация об авторах

Эргашева Умида Пардабаевна*, аспирант отдела клинических проблем атеротромбоза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: Ergasheva1998@inbox.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8941-7870>

Панченко Елизавета Павловна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: lizapanchenko@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1174-2574>

Федоткина Юлия Александровна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела клинических проблем атеротромбоза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: juliafedotkina@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4562-1471>

Чернышенко Екатерина Глебовна, лаборант-исследователь лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины»,
e-mail: teorvershik@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6183-2528>

Дмитриева Елена Александровна, ассистент кафедры гематологии и трансфузиологии им. академиков И.А. Кассирского и А.И. Воробьева ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; гематолог дневного стационара гематологии, онкологии и химиотерапии городского гематологического центра ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина»,
e-mail: eadmitrieva@bk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3866-4510>

Кислова Мария Игоревна, гематолог дневного стационара гематологии, онкологии и химиотерапии городского гематологического центра ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина»,
e-mail: xkislovamariax@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8794-0120>

Яровая Елена Борисовна, доктор физико-математических наук, профессор кафедры теории вероятностей отделения математики механико-математического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,
e-mail: yarovaya@mech.math.msu.su
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6615-4315>

Information about the authors

Umida P. Ergasheva*, Postgraduate Student, Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, Chazov National Medical Research Center of Cardiology,
e-mail: ergasheva1998@inbox.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8941-7870>

Elizaveta P. Panchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, Chazov National Medical Research Center of Cardiology,
e-mail: lizapanchenko@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1174-2574>

Yulia A. Fedotkina, Cand. Sci. (Med.), scientist, Department of Clinical Problems of Atherothrombosis, Chazov National Medical Research Center of Cardiology,
e-mail: juliafedotkina@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4562-1471>

Ekaterina G. Chernyshenko, Research Assistant, Laboratory of Biostatistics, Department of Epidemiology of Chronic Non-Communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine,
e-mail: teorvershik@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6183-2528>

Elena A. Dmitrieva, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Hematology and Transfusiology named after Academicians I.A. Kassirsky and A.I. Vorobyov, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Hematologist, Day Hospital of Hematology, Oncology and Chemotherapy of the City Hematological Center, Botkin Moscow Multidisciplinary Clinical Center,
e-mail: eadmitrieva@bk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3866-4510>

Maria I. Kislova, Hematologist, Day Hospital of Hematology, Oncology and Chemotherapy of the City Hematological Center, Botkin Moscow Multidisciplinary Clinical Center,
e-mail: xkislovamariax@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8794-0120>

Elena B. Yarovaya, Dr. Sci. (Phys-Math.), Professor, Department of Probability Theory, Division of Mathematics, Faculty of Mechanics and Mathematics, Lomonosov Moscow State University,
e-mail: yarovaya@mech.math.msu.su
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6615-4315>

Никитин Евгений Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий дневным стационаром гематологии, онкологии и химиотерапии городского гематологического центра ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина»; заведующий кафедрой гематологии и трансфузиологии им. академиков И.А. Кассирского и А.И. Воробьева ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: eugene_nikitin@mail.ru
ORCID : <https://orcid.org/0000-0002-2490-1263>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 23.01.2026

Принята к печати: 29.05.2026

Evgeny A. Nikitin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Day Hospital of Hematology, Oncology and Chemotherapy of the City Hematological Center, Botkin Moscow Multidisciplinary Clinical Center; Head of the Department of Hematology and Transfusiology named after Academicians I.A. Kassirsky and A.I. Vorobyov, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
e-mail: eugene_nikitin@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2490-1263>

*** Corresponding author**

Received 23 Jan 2026

Accepted 29 May 2026

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДОНОРОВ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК — ЖИТЕЛЕЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

Махова О.А.^{1*}, Логинова М.А.^{1,2}, Обухов И.П.¹, Морозова Н.А.¹, Дудина Ю.И.¹, Парамонов И.В.¹

¹ ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России», 610027 г. Киров, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Вятский государственный университет», 610007, г. Киров, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Изучение генетических особенностей доноров из различных регионов Российской Федерации необходимо для определения частот встречаемости *HLA*-аллелей и гаплотипов доноров и рекрутинговой активности. Изучение иммуногенетических особенностей доноров, рекрутированных в различных регионах страны, является актуальным.

Цель: оценить иммуногенетические особенности доноров гемопоэтических стволовых клеток — жителей г. Санкт-Петербурга.

Материалы и методы. Образцы крови получены от 691 донора — жителя г. Санкт-Петербурга в период с января по август 2024 г. Геномную ДНК выделяли из 200 мкл периферической крови с ЭДТА методом колоночной фильтрации. Концентрацию и качество препаратов ДНК измеряли с помощью спектрофотометрии, в исследование брали образцы с концентрациями от 5 до 100 нг/мкл, при необходимости образцы ДНК нормализовали деионизированной водой. *HLA*-типирование проводили по технологии NGS в разрешении до 2-го поля по локусам *HLA-A*, *HLA-C*, *HLA-B*, *HLA-DRB1* и *HLA-DQB1* методом массового параллельного секвенирования. Анализ данных осуществляли с использованием программного обеспечения в автоматическом режиме. Для определения частот *HLA*-аллелей и гаплотипов использовали метод максимального правдоподобия с помощью EM-алгоритма для полилокусных данных.

Результаты. Выявлены 36 аллелей локуса *HLA-A*, 32 — *HLA-C*, 58 — *HLA-B*, 37 — *HLA-DRB1*, 20 — *HLA-DQB1*. Установлены пятилокусные *HLA*-гаплотипы. Полученные результаты сопоставлены с данными донорских российских популяций. В исследовании получены частоты встречаемости *HLA*-аллелей и пятилокусных гаплотипов у доноров г. Санкт-Петербурга.

Заключение. Выявлено наличие значительного числа аллелей каждого гена и количества аллелей, выявленных по одному разу в относительно небольшой выборке, что свидетельствует о высоком иммуногенетическом разнообразии доноров — жителей г. Санкт-Петербурга. Дальнейшие исследования необходимо направить на расширение пула доноров, типированных в высоком разрешении, что повысит шансы на подбор совместимого донора.

Ключевые слова: *HLA*-аллели, *HLA*-гаплотипы, частота встречаемости, NGS, гемопоэтические стволовые клетки, донорство

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской помощи.

Для цитирования: Махова О.А., Логинова М.А., Обухов И.П., Морозова Н.А., Дудина Ю.И., Парамонов И.В. Иммуногенетическая характеристика доноров гемопоэтических стволовых клеток — жителей Санкт-Петербурга. Гематология и трансфузиология. 2026; 71(2):176–186. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-2-176-186>

IMMUNOGENETIC CHARACTERISTICS OF BONE MARROW AND HEMATOPOIETIC STEM CELL DONORS AMONG RESIDENTS OF SAINT PETERSBURG

Makhova O.A.^{1*}, Loginova M.A.^{1,2}, Obukhov I.P.¹, Morozova N.A.¹, Dudina Yu.I.¹, Paramonov I.V.¹

¹ Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of FMBA of Russia, 610027, Kirov, Russian Federation

² Vyatka State University, 610007, Kirov, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. The study of the genetic characteristics of donors from regions of the Russian Federation is necessary to determine the frequency of occurrence of *HLA* alleles and haplotypes of donors and the level of recruitment activity. The study of the immunogenetic characteristics of donors recruited in various regions of the country is an urgent area of research.

Aim: to evaluate the immunogenetic characteristics of bone marrow and hematopoietic stem cell donors residing in St. Petersburg.

Materials and Methods. Blood samples were obtained from 691 donor-residents of St. Petersburg in the period from January 2024 to August 2024. Genomic DNA was isolated from 200 µl of peripheral blood with EDTA by column filtration. The concentration and quality of DNA preparations were measured using spectrophotometry, samples with concentrations from 5 to 100 ng/ml were taken into the study, and, if necessary, DNA samples were normalized with deionized water. *HLA* typing was performed using NGS technology in 2-field resolution at the *HLA-A*, *HLA-C*, *HLA-B*, *HLA-DRB1* and *HLA-DQB1* loci by mass parallel sequencing. The data was analyzed using the software in an automatic mode. To determine the frequencies of *HLA* alleles and haplotypes, the maximum likelihood method was used using the EM algorithm for poly-locus data.

Results. The study identified 36 allelic variants of the *HLA-A*, 32 — *HLA-C*, 58 — *HLA-B*, 37 — *HLA-DRB1*, 20 — *HLA-DQB1* locus. Five-locus *HLA* haplotypes were established. The obtained results were compared with data from Russian donor populations. The study determined the frequency of occurrence of *HLA*-alleles and five-locus haplotypes in donors from St. Petersburg.

Conclusion. The presence of a significant number of alleles of each gene and the number of alleles detected once in a relatively small sample was revealed, which indicates a high immunogenetic diversity of donors-residents of St. Petersburg. Further research should be directed towards expanding the pool of donors typed in high resolution, which will increase the chances of selecting a compatible donor.

Keywords: *HLA*-alleles, *HLA*-haplotypes, frequency of occurrence, NGS, hematopoietic stem cells, bone marrow donation

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

Financial Disclosure: The study was performed without funding.

For citation: Makhova O.A., Loginova M.A., Obukhov I.P., Morozova N.A., Dudina Yu.I., Paramonov I.V. Immunogenetic Characteristics of bone marrow and hematopoietic stem cell donors among residents of Saint Petersburg. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2026; 71(2):176–186 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-2-176-186>

Введение

В Российской Федерации с конца 2010-х — начала 2020-х годов ежегодно впервые диагностировали около 25 тысяч случаев заболеваний системы кроветворения, к которым относят острые и хронические лейкозы, злокачественные лимфомы,

множественную миелому, миелодисплазии и др. [1]. Согласно данным государственного статистического наблюдения за 2023 г. на территории Российской Федерации количество впервые выявленных злокачественных новообразований лимфоидной

и кроветворной тканей увеличилось и составило 30 тысяч человек [2].

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) — наиболее эффективный метод лечения онкогематологических заболеваний [3]. Совместимость по генам *HLA* (Human leukocyte antigens — человеческие лейкоцитарные антигены) является обязательным требованием при подборе неродственного донора для больных, нуждающихся в алло-ТГСК. *HLA*-система отвечает за приживание/отторжение донорских клеток и влияет на развитие острого посттрансплантационного осложнения (реакция «трансплантат против хозяина»), которое является одной из причин высокой смертности больных [4–6].

С увеличением числа сиблингов шансы нахождения *HLA*-идентичного родственного донора повышаются. Вероятность нахождения *HLA*-идентичного родственного сиблинга у больных с одним сиблингом близка к 27 %, у больных с двумя сиблингами — около 37 % и у больных с тремя сиблингами возрастает до 47 %. Однако *HLA*-идентичный родственный донор может отсутствовать у больного, нуждающегося в алло-ТГСК, при любом числе сиблингов [7]. Для остальных больных необходим поиск неродственного донора в регистрах. Для эффективного подбора донора регистр доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток должен быть максимально репрезентативным. Изучение иммуногенетических особенностей доноров, рекрутированных в различных регионах страны, является актуальным направлением исследования.

Целью исследования было оценить иммуногенетические особенности доноров гемопоэтических стволовых клеток — жителей Санкт-Петербурга.

Материалы и методы

Образцы крови получены от 691 донора — жителя города Санкт-Петербурга в период с января по август 2024 г. Все доноры подписали добровольное информированное согласие на участие в генетическом исследовании. Согласно инструкции производителя геномную ДНК выделяли из 200 мкл периферической крови, смешанной с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА), с использованием набора реагентов «QIAamp DNA Blood Mini Kit» (QIAGEN, Хильден, Германия). Концентрацию и качество препаратов ДНК измеряли на спектрофотометре «TECAN Infinite M200PRO» (Австрия), в исследование брали образцы с концентрациями от 5 до 100 нг/мкл, при необходимости образцы ДНК нормализовали деионизированной водой. *HLA*-типирование проводили по технологии NGS в разрешении до 2-го поля по локусам *HLA-A*, *HLA-C*, *HLA-B*, *HLA-DRB1* и *HLA-DQB1* методом массового параллельного секвенирования на приборе «MiSeq™ System» («Illumina Inc.», США). Анализ данных осуществляли с использованием программного обеспече-

ния «PARAllele HLA software» (ООО «ПАРСЕК ЛАБ», Россия) в автоматическом режиме.

Статистический анализ. Статистический анализ генетических характеристик выполнен с применением программного обеспечения Arlequin v.3.5.2.2.

Результаты

При изучении аллельного разнообразия исследуемой популяции выявлено 36 аллелей локуса *HLA-A*, 32 — *HLA-C*, 58 — *HLA-B*, 37 — *HLA-DRB1*, 20 — *HLA-DQB1*, частоты встречаемости аллелей *HLA-A*, *HLA-C*, *HLA-B*, *HLA-DRB1* и *HLA-DQB1* представлены в таблицах 1 и 2.

В локусе *HLA-A* наиболее распространенными аллелями являлись: *HLA-A*02:01* (30,4 %), *HLA-A*03:01* (13,9 %), *HLA-A*24:02* (10,5 %), *HLA-A*01:01* (10,2 %), остальные аллели встречались с частотой менее 10 %. При анализе локуса *HLA-C* выявлены следующие аллели, частота встречаемости которых составила более 10 %: *C*04:01* (12,1 %), *C*07:02* (12,0 %), *C*07:01* (11,2 %). Для локуса *HLA-B* характерно следующее распределение аллелей: *HLA-B*07:02* (10,6 %), *HLA-B*18:01* (8,6 %), *HLA-B*15:01* (6,5 %). В локусе *HLA-DRB1* наиболее распространены аллели *HLA-DRB1*01:01* (11,3 %), *HLA-DRB1*07:01* (13,1 %), *HLA-DRB1*15:01* (13,0 %). Среди аллелей локуса *HLA-DQB1* наиболее часто в популяции наблюдались *HLA-DQB1*05:01* (19,7 %), *HLA-DQB1*05:01* (13,0 %), *HLA-DQB1*06:02* (10,0 %).

В результате исследования изучены частоты встречаемости пятилокусных гаплотипов *HLA-A-B-C-DRB1-DQB1* и определены 729 гаплотипов из 14 557 возможных. С максимальной частотой выявлены следующие гаплотипы: *HLA-A*01:01-C*07:01-B*08:01-DRB1*05:01-DQB1*02:01* (2,7 %), *HLA-A*05:01-C*07:02-B*07:02-DRB1*15:01-DQB1*06:02* (2,5 %), *HLA-A*25:01-C*12:05-B*18:01-DRB1*15:01-DQB1*06:02* (2,2 %), *HLA-A*02:01-C*06:02-B*15:02-DRB1*07:01-DQB1*02:02* (2,1 %), *HLA-A*02:01-C*07:02-B*07:02-DRB1*15:01-DQB1*06:02* (1,9 %), *HLA-A*05:01-C*04:01-B*35:01-DRB1*01:01-DQB1*05:01* (1,7 %). В таблице 3 представлены гаплотипы, характеризующиеся частотой встречаемости более 1 %.

Результаты анализа каждого локуса на соответствие равновесному распределению Харди — Вайнберга представлены в таблице 4.

Для всех локусов распределение соответствует закону Харди — Вайнберга (значение $p > 0,05$). Значения ожидаемой и наблюдаемой гетерозиготности сопоставимы, что свидетельствует о гетерогенности и равновесном состоянии выборки.

Обсуждение

В исследовании впервые получены данные по частотам встречаемости доноров — жителей города Санкт-Петербурга, в высоком разрешении до второго поля. Проведен сравнительный анализ частот встречаемости наиболее распространенных аллелей и гаплотипов. Среди аллелей локуса *HLA-A* самой высокой частотой

Таблица 1. Аллели локусов HLA-A, HLA-C, HLA-B и частоты встречаемости
Table 1. Alleles of HLA-A, HLA-C, HLA-B loci and frequency distribution

HLA-A			HLA-C			HLA-B		
Аллель Allele	Частота встречаемости Frequency distribution	Стандартное отклонение Frequency of occurrence	Аллель Allele	Частота встречаемости Frequency of occurrence	Стандартное отклонение Standard deviation	Аллель Allele	Частота встречаемости Frequency of occurrence	Стандартное отклонение Standard deviation
A*02:01	0,303907	0,013322	C*04:01	0,121563	0,008626	B*07:02	0,106368	0,007440
A*03:01	0,139653	0,009672	C*07:02	0,120116	0,008412	B*18:01	0,086831	0,008165
A*24:02	0,104920	0,008027	C*07:01	0,112880	0,007978	B*15:01	0,065847	0,006415
A*01:01	0,102750	0,009094	C*12:03	0,108538	0,007815	B*13:02	0,065123	0,006922
A*11:01	0,065123	0,006829	C*06:02	0,105644	0,008204	B*35:01	0,058611	0,006960
A*25:01	0,049928	0,005681	C*02:02	0,075977	0,006767	B*08:01	0,052822	0,006879
A*26:01	0,044863	0,005335	C*03:04	0,073082	0,007152	B*27:05	0,046310	0,005920
A*32:01	0,033285	0,005065	C*03:03	0,044863	0,005268	B*44:02	0,042692	0,004884
A*68:01	0,028944	0,004591	C*01:02	0,040521	0,005404	B*40:01	0,041245	0,006012
A*30:01	0,025326	0,004379	C*05:01	0,039074	0,005312	B*51:01	0,039797	0,005636
A*31:01	0,021708	0,003340	C*12:02	0,028220	0,004103	B*38:01	0,039074	0,005084
A*23:01	0,016643	0,003563	C*17:03	0,021708	0,004246	B*35:03	0,030391	0,004401
A*29:02	0,007236	0,002311	C*07:04	0,019537	0,003807	B*52:01	0,028944	0,004428
A*33:01	0,007236	0,002400	C*08:02	0,017366	0,003121	B*44:03	0,026773	0,004510
A*02:06	0,006512	0,002233	C*15:02	0,016643	0,003046	B*40:02	0,026049	0,004062
A*02:05	0,005789	0,001921	C*14:02	0,010854	0,002763	B*39:01	0,024602	0,004010
A*66:01	0,005789	0,002066	C*03:02	0,006512	0,002542	B*41:02	0,022431	0,004102
A*68:02	0,005065	0,002148	C*16:02	0,006512	0,002171	B*56:01	0,020984	0,003675
A*33:03	0,004342	0,001742	C*16:01	0,005065	0,001826	B*57:01	0,019537	0,003705
A*03:02	0,002894	0,001539	C*08:03	0,004342	0,001644	B*14:02	0,017366	0,003754
A*30:02	0,002894	0,001461	C*17:01	0,004342	0,001740	B*49:01	0,013025	0,003150
A*02:704	0,002171	0,001321	C*15:05	0,002894	0,001470	B*27:02	0,012301	0,002921
A*29:01	0,002171	0,001195	C*08:01	0,002171	0,001436	B*35:02	0,011577	0,002763
A*68:24	0,001447	0,001447	C*08:22	0,002171	0,001159	B*44:05	0,011577	0,003029
A*69:01	0,001447	0,001447	C*07:06	0,001447	0,001033	B*44:27	0,011577	0,002881
A*02:02	0,000724	0,000607	C*07:18	0,001447	0,000967	B*37:01	0,009407	0,002309
A*02:07	0,000724	0,000730	C*15:13	0,001447	0,001069	B*58:01	0,007959	0,002638
A*02:08	0,000724	0,000726	C*16:04	0,001447	0,001015	B*48:01	0,007236	0,001964

Таблица 1. Продолжение
Table 1. Continued

HLA-A			HLA-C			HLA-B		
Алель Allele	Частота встречаемости Frequency distribution	Стандартное отклонение Frequency of occurrence	Алель Allele	Частота встречаемости Frequency of occurrence	Стандартное отклонение Standard deviation	Алель Allele	Частота встречаемости Frequency of occurrence	Стандартное отклонение Standard deviation
A*02:17	0,000724	0,000700	C*01:280	0,000724	0,000749	B*41:01	0,006512	0,002044
A*03:22	0,000724	0,000740	C*07:1165	0,000724	0,000666	B*50:01	0,005789	0,002040
A*24:03	0,000724	0,000693	C*07:126	0,000724	0,000746	B*55:01	0,005789	0,001986
A*25:68	0,000724	0,000766	C*12:16	0,000724	0,000708	B*15:17	0,003618	0,001408
A*26:08	0,000724	0,000749				B*35:08	0,002894	0,001467
A*30:04	0,000724	0,000685				B*39:06	0,002894	0,001665
A*34:02	0,000724	0,000715				B*47:01	0,002894	0,001302
A*74:01	0,000724	0,000752				B*07:04	0,001447	0,001024
						B*07:05	0,001447	0,000934
						B*07:08	0,001447	0,001113
						B*18:03	0,001447	0,000961
						B*27:14	0,001447	0,001092
						B*45:01	0,001447	0,001098
						B*46:01	0,001447	0,000959
						B*51:07 B*51:08	0,001447	0,000996
						B*53:01	0,001447	0,000959
						B*07:06	0,001447	0,000722
						B*13:01	0,000724	0,000738
						B*14:01	0,000724	0,000639
						B*15:16	0,000724	0,000778
						B*15:220	0,000724	0,000703
						B*15:27	0,000724	0,000697
						B*15:34	0,000724	0,000691
						B*15:39	0,000724	0,000614
						B*27:133	0,000724	0,000640
						B*39:24	0,000724	0,000579
						B*40:06	0,000724	0,000854
						B*54:01	0,000724	0,000677
						B*57:02	0,000724	0,000741
						B*73:01	0,000724	0,000707

Таблица 2. Аллели локусов HLA-DRB1, HLA-DQB1 и частоты встречаемости
Table 2. Alleles of HLA-DRB1, HLA-DQB1 loci and frequency distribution

HLA-DRB1			HLA-DQB1		
Аллель Allele	Частота встречаемости Frequency of occurrence	Стандартное отклонение Standard deviation	Аллель Allele	Частота встречаемости Frequency of occurrence	Стандартное отклонение Standard deviation
DRB1*01:01	0,113603	0,009844	DQB1*03:01	0,197540	0,011278
DRB1*07:01	0,130970	0,008879	DQB1*05:01	0,130246	0,008709
DRB1*15:01	0,130246	0,009590	DQB1*06:02	0,124457	0,009145
DRB1*13:01	0,083213	0,007539	DQB1*02:02	0,100579	0,008702
DRB1*11:01	0,070188	0,006459	DQB1*03:02	0,091172	0,007684
DRB1*03:01	0,058611	0,006754	DQB1*06:03	0,085384	0,007759
DRB1*11:04	0,048480	0,006388	DQB1*02:01	0,059334	0,006926
DRB1*16:01	0,043415	0,005947	DQB1*05:02	0,050651	0,006234
DRB1*04:01	0,037627	0,004846	DQB1*03:03	0,045586	0,004715
DRB1*04:04	0,035456	0,005034	DQB1*04:02	0,036903	0,005087
DRB1*08:01	0,033285	0,004884	DQB1*06:01	0,022431	0,003818
DRB1*12:01	0,029667	0,004340	DQB1*06:04	0,018090	0,003691
DRB1*13:02	0,026773	0,004056	DQB1*05:03	0,015919	0,003577
DRB1*13:03	0,024602	0,003761	DQB1*06:09	0,007959	0,002292
DRB1*15:02	0,020260	0,003946	DQB1*03:04	0,006512	0,002184
DRB1*09:01	0,015195	0,003484	DQB1*03:05	0,004342	0,001851
DRB1*04:03	0,013748	0,003472	DQB1*03:12	0,000724	0,000698
DRB1*04:02	0,013025	0,003078	DQB1*04:72	0,000724	0,000808
DRB1*14:54	0,013025	0,003329	DQB1*05:04	0,000724	0,000819
DRB1*01:02	0,010854	0,002600	DQB1*05:226	0,000724	0,000724
DRB1*11:03	0,009407	0,002621			
DRB1*04:08	0,005789	0,002273			
DRB1*08:03	0,005789	0,001935			
DRB1*10:01	0,005065	0,001791			
DRB1*04:07	0,003618	0,001833			
DRB1*16:02	0,003618	0,001598			
DRB1*01:03	0,002894	0,001251			
DRB1*14:01	0,002894	0,001376			
DRB1*04:05	0,001447	0,001064			
DRB1*08:02	0,001447	0,001062			
DRB1*12:02	0,001447	0,000984			
DRB1*08:04	0,000724	0,000758			
DRB1*11:02	0,000724	0,000642			
DRB1*13:05	0,000724	0,000658			
DRB1*13:364	0,000724	0,000597			
DRB1*14:04	0,000724	0,000696			
DRB1*15:11	0,000724	0,000642			

Таблица 3. Гаплотипы HLA-A-C-B-DRB1-DQB1 в порядке убывания частоты встречаемости
Table 3. Haplotypes HLA-A-C-B-DRB1-DQB1 in descending order of frequency distribution

Гаплотип HLA-A-C-B-DRB1-DQB1 Haplotype HLA-A-C-B-DRB1-DQB1		Частота встречаемости Frequency of occurrence	Стандартное отклонение Standard deviation
A*01:01-B*08:01-C*07:01-DRB1*03:01-DQB1*02:01		0,027428	0,004600
A*03:01-B*07:02-C*07:02-DRB1*15:01-DQB1*06:02		0,025085	0,004908
A*25:01-B*18:01-C*12:03-DRB1*15:01-DQB1*06:02		0,022403	0,004167
A*02:01-B*13:02-C*06:02-DRB1*07:01-DQB1*02:02		0,021538	0,004781
A*02:01-B*07:02-C*07:02-DRB1*15:01-DQB1*06:02		0,019133	0,004339
A*03:01-B*35:01-C*04:01-DRB1*01:01-DQB1*05:01		0,017153	0,002979
A*02:01-B*15:01-C*03:04-DRB1*04:01-DQB1*03:02		0,013025	0,003188
A*02:01-B*41:02-C*17:03-DRB1*13:03-DQB1*03:01		0,012034	0,002576
A*02:01-B*18:01-C*07:01-DRB1*11:04-DQB1*03:01		0,011157	0,002731
A*02:01-B*27:05-C*02:02-DRB1*01:01-DQB1*05:01		0,010823	0,003030
A*30:01-B*13:02-C*06:02-DRB1*07:01-DQB1*02:02		0,010130	0,002725

Таблица 4. Уровни соответствия закону Харди – Вайнберга и ожидаемая гетерозиготность изученных локусов
Table 4. Levels of compliance with the Hardy–Weinberg law and expected heterozygosity of the studied loci

Локус Loci	Количество образцов Number of samples	Гетерозиготность Heterozygosity		P	Стандартное отклонение Standard deviation
		Наблюдаемая Observed	Ожидаемая Expected		
HLA-A	691	0,87265	0,85481	0,85481	0,00013
HLA-C	691	0,93632	0,91696	0,95176	0,00031
HLA-B	691	0,96816	0,95176	0,91696	0,00021
HLA-DRB1	691	0,87699	0,89271	0,89271	0,00009
HLA-DQB1	691	0,89870	0,92662	0,92662	0,00003

встречаемости обладает аллель *HLA-A*02:01* (30,4%), который находится на первом месте по встречаемости в следующих субъектах: Северный Кавказ (33,0%) [8], Республика Карелия (29,6%) [9], Белгородская область (29,0%) [10], город Москва (27,3%) [11], Иркутская область (27,0%) [12], Оренбургская область (25,8%) [13], Кировская область (12,4%) [14], на втором месте в Республике Тыва (14,3%) [9]. Второй по частоте встречаемости в исследуемой популяции аллель *HLA-A*03:01* (13,9%) является вторым по частоте у доноров Кировской области (17,4%) [14], Москвы (14,7%) [11], Иркутской области (14,4%) [12], Оренбургской области (12,9%) [13], третьим у доноров Северного Кавказа (9,5%) [8], седьмым в популяции Республики Тывы (6,9%) [9]. Третий аллель у доноров Санкт-Петербурга *HLA-A*24:02* (10,5%), первый в Республике Тыва (21,5%) [9], третий по встречаемости у доноров Кировской области (12,3%) [14], Иркутской области (11,2%) [12], Северного Кавказа (9,9%) [7], четвертый по частоте у доноров города Москвы (11,0%) [11], Оренбургской области (11,0%) [13]. Белгородская область демонстрирует схожую с Санкт-Петербургом тенденцию в рейтинге аллелей локуса *HLA-A* [10]. Высокая частота встречаемости аллелей *HLA-A*02:01*, *HLA-A*03:01* характерна для российской и европейской популяций, а аллель *HLA-A*24:02* — азиатской [9].

Наиболее распространенным аллелем локуса *HLA-C* является *HLA-C*04:01* (12,1%), он первый по частоте у доноров Оренбургской области (13,2%) [13] и Республики Тыва (11,5%) [9], второй среди доноров Северного Кавказа (15,0%) [8], Белгородской области (13,4%) [10], Кировской области (13,1%) [14], города Москвы (13,0%) [11], Иркутской области (12,9%) [12]. На втором месте среди доноров города Санкт-Петербурга и Оренбургской области аллель *HLA-C*07:02* (12,0 и 12,4% [13] соответственно), который среди доноров Кировской области (17,9%) [14], Иркутской области (14,0%) [12], Москвы (13,9%) [11] наиболее распространен, а на Северном Кавказе занимает 3 место с частотой 10,4% [8]. Аллель *HLA-C*07:01* (11,2%) также занимает третью позицию в Белгородской области (12,1%) [10], в городе Москве (11,8%) [11], в Оренбургской области (11,7%) [13], Иркутской области (11,3%) [12], а в Кировской области (8,7%) [14], на Северном Кавказе (8,6%) [8] и в Республике Тыва (8,6%) [9] находится на пятой строчке [6].

Аллель *C*04:01* имеет широкое распространение среди различных мировых популяций и с частотой более 10% встречается в европейских странах, США, Колумбии среди доноров банка пуповинной крови, в Индии является самым распространенным. *HLA-C*07:02* характерен для азиатских популяций, аллель *HLA-C*07:01* — для европейских [9].

Аллель *HLA-B*07:02* является наиболее распространенным среди доноров Санкт-Петербурга с частотой 10,6%, среди доноров Кировской области (15,6%) [14],

Москвы (12,4%) [11], Иркутской области (12,0%) [12], Оренбургской области (10,7%) [13], вторым по частоте в популяции Республики Тыва (7,2%) [9], третьим у жителей Северного Кавказа (6,0%) [8]. Второй по частоте встречаемости аллель *HLA-B*18:01* (8,6%) среди жителей Белгородской области (12,7%) [10] является самым распространенным, вторым по встречаемости среди доноров Оренбургской области (7,4%) [13], третий в Москве (7,3%) [11], Кировской области (6,8%) [14] и в Иркутской области (6,6%) [12], у доноров Северного Кавказа аллель *HLA-B*18:01* девятый (3,7%) [8], в Республике Тыва частота встречаемости составляет менее 1,5% [9]. Следующий аллель *HLA-B*15:01* (6,5%) с меньшей частотой распространен у доноров Кировской области (4,8%) [14] и занимает пятое место, шестое место в Москве (5,4%) [11], седьмое в Иркутской области (5,1%) [12], девятое в Республике Тыва (4,2%) [9], с наименьшей частотой встречается у доноров Северного Кавказа (1,9%) и расположен на семнадцатом месте по встречаемости [8]. Аллель *HLA-B*07:02* характерен для европейской и американской популяций, *HLA-B*18:01* — для европейской популяции и для жителей Израиля, аллель *HLA-B*15:01* помимо Европы и Америки встречается в Южной Корее (9%) и в Японии (7,5%) [9].

Среди доноров — жителей Санкт-Петербурга с максимальной частотой среди аллелей локуса *HLA-DRB1* встречается *HLA-DRB1*01:01* (11,3%), который является вторым среди доноров Белгородской области (12,4%) [10], в Республике Карелии (12,7%) и среди чувашей (18,3%), третьим по распространенности среди доноров в Кировской области (12,8%) [14], в городе Москве (11,2%) [11], в Оренбургской области (10,5%) [13], в Иркутской области (10,2%) [12], на территории Северного Кавказа данный аллель встречается с частотой 4,6% и занимает 17 место [8]. На втором месте по частоте встречаемости находится аллель *HLA-DRB1*07:01* (13,1%), который занимает вторую позицию среди чувашей (14,6%) и среди доноров Кировской области (14,4%) [14], третью в Республике Карелии (11,5%). В следующих регионах данный аллель является самым распространенным: Северный Кавказ (17,4%) [8], Иркутская область (14,4%) [12], город Москва (14,4%) [11], Оренбургская область (13,7%) [13], Белгородская область (13,4%) [10]. На третьем месте аллель *HLA-DRB1*15:01*, который распространен среди доноров Санкт-Петербурга с частотой 13,0%, является самым распространенным в Кировской области (15,5%) [14] и в Республике Карелия (13,6%) [9], вторым среди доноров города Москвы (12,1%) [11] и Иркутской области (12,5%) [12], Оренбургской области (10,9%) [13], третьим в Белгородской области (9,8%) [10], четвертым на территории Северного Кавказа (8,0%) [8]. Аллель *HLA-DRB1*01:01* с частотой встречаемости более 10% распространен в европейской популяции, а также в Индии и Иране. *HLA-DRB1*07:01* с частотой более 25%

встречается в Сингапуре, Испании, Тунисе, Израиле, Индии и на Кубе. Среди мировых популяций аллель *HLA-DRB1*15:01* наибольшую частоту имеет среди населения Папуа-Новой Гвинеи, Испании и Малайзии [9].

Наиболее распространенный аллель изучаемой популяции *HLA-DQB1*05:01* (19,7 %) является самым распространенным среди доноров Оренбургской области (21,2 %) [13], Иркутской области (20,3 %) [12], Москвы (20,1 %) [11], Северного Кавказа (19,1 %) [8], Республики Карелия (17,0 %), Кировской области (17,0 %) [14], Белгородской области (16,7 %) [10]. Следующий по частоте выявления — аллель *HLA-DQB1*05:01* (13,0 %), который также на втором месте по встречаемости в популяции доноров Белгородской области (15,4 %) [10], Республике Карелии (14,5 %), Москвы (13,6 %) [11], Оренбургской области (13,2 %) [13], Иркутской области (12,9 %) [12], Кировской области (14,8 %) [14], а на Северном Кавказе (7,2 %) данный аллель расположен на шестом месте [8]. Третий по встречаемости аллель *HLA-DQB1*06:02* (10,0 %) среди доноров Санкт-Петербурга является третьим в Кировской области (14,6 %) [14], Республике Карелии (12,6 %), Иркутской области (11,9 %) [12], г. Москве (11,3 %) [11], четвертым в Оренбургской области (10,1 %) [13], седьмым на Северном Кавказе (6,9 %) [8]. Все аллели локуса *HLA-DQB1* данного исследования имеют широкое распространение в мире [9].

При сравнительном анализе полученных результатов показано, что наиболее распространенный гаплотип для доноров Санкт-Петербурга — *HLA-A*01:01-C*07:01-B*08:01-DRB1*03:01-DQB1*02:01* (2,7 %) на первой строчке среди доноров Нижнего Новгорода (4,3 %) [11], европейской части России (3,8 %) [17], Оренбургской области (3,66 %) [13] азиатской части России (3,5 %) [15], на втором месте в Москве (4,5 %) [16], на третьем месте в Кировской области (3,1 %) [14], встречается у татар Башкортостана (3,4 %) [9], в популяции Татарстана (3,16 %) [18] и Карелии (2,1 %) [11]. Данный гаплотип широко распространен в Европе (более 2 %), в США среди индейцев Центральной и Южной Америки, коренных жителей Аляски (алеутов) (более 4 %) [9]. Второй по встречаемости гаплотип исследу-

емой популяции *HLA-A*03:01-C*07:02-B*07:02-DRB1*15:01-DQB1*06:02* (2,5 %) — второй в рейтинге среди доноров Кировской области (3,5 %) [14], европейской части России (2,7 %) [17], азиатской части России (2,6 %) [15] и Оренбургской области (1,9 %) [13], третий в Москве (2,5 %) [16], четвертый на Северном Кавказе (1,5 %) [8], встречается у доноров Татарстана (2,9 %) [18], Нижнего Новгорода (2,5 %) [9], татар Башкортостана (1,5 %) [9]. Третий гаплотип *HLA-A*25:01-C*12:03-B*18:01-DRB1*15:01-DQB1*06:02* (2,2 %) расположен на четвертой позиции среди доноров азиатской части России (1,2 %) [15], но на пятом — европейской части России (1,4 %) [17], шестом месте среди доноров Нижнего Новгорода (1,6 %) [9] и Кировской области (1,5 %) [14], на седьмом месте среди доноров Оренбургской области (1,1 %) [13], татар Башкортостана (1,3 %) [9]. Гаплотипы, занимающие второе и третье места по частоте среди жителей Санкт-Петербурга, характерны для доноров стран Латинской Америки (более 1,1 %) и европейской популяции (более 1 %) [17].

Значительное количество аллелей выявлены по одному разу: 11 — *HLA-A*, 4 — *HLA-C*, 14 — *HLA-B*, 6 — *HLA-DRB1*, 4 — *DQB1*. Профиль встречаемости гаплотипов доноров Санкт-Петербурга в низком и в высоком разрешении совпал в отношении двух самых распространенных гаплотипов: *HLA-A*01-B*08-C*07-DRB1*03-DQB1*02* и *HLA-A*03-B*07-C*07-DRB1*15-DQB1*06*. Третий по встречаемости гаплотип данного исследования в работе Л.Н. Бубновой с соавт. расположен на шестом месте рейтинга [19].

HLA-аллели и гаплотипы, выявленные в настоящем исследовании, характеризуются широкой распространенностью в популяции Российской Федерации, но выявляются с различной частотой. Выявлено наличие значительного числа аллелей каждого гена и количества аллелей, выявленных по одному разу в относительно небольшой выборке, что свидетельствует о высоком иммуногенетическом разнообразии доноров — жителей Санкт-Петербурга. Дальнейшие исследования необходимо направить на расширение пула доноров, типированных в высоком разрешении, что повысит шансы на подбор совместимого донора.

Литература

1. Макаренко О.А., Алянский А.Л., Иванова Н.Е. и др. Актуальные вопросы поиска неродственного донора костного мозга в Российской Федерации. Трансфузиология. 2016;3(17):21–8.
2. Руголь Л.В., Ахобеков А.А. Место злокачественных новообразований лимфоидной и кроветворных тканей в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями на территории Российской Федерации и Московской области. Социальные аспекты здоровья населения. 2025;71(5):12.
3. Алянский А.Л., Макаренко О.А., Иванова Н.Е. и др. Развитие регистра неродственных доноров костного мозга в Российской Федерации: опыт НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2016;3(2):68–74. DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-2-68-74.

References

1. Makarenko O.A., Alyansky A.L., Ivanova N.E., et al. Current issues in the search for a non-related bone marrow donor in the Russian Federation. Transfusiologiya. 2016;3(17):21–8 (In Russian).
2. Rugol L.V., Akhobekov A.A. The place of malignant neoplasms of lymphoid and hematopoietic tissues in the structure of malignant neoplasms in the Russian Federation and the Moscow Region. Socialnie Aspekty Zdoroviya Naseleniya. 2025;71(5):12 (In Russian).
3. Alyansky A.L., Makarenko O.A., Ivanova N.E., et al. Development of the Register of Non-Relatives Bone Marrow Donors in the Russian Federation: Experience of the Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology, and Transplantation named after R.M. Gorbacheva. Russiyskiy Zhurnal Detskoy Gematologii i Onkologii. 2016;3(2):68–74 (In Russian). DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-2-68-74.

4. Грицаев С.В., Павлова И.Е., Семенова Н.Ю. Отдельные аспекты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток онкогематологическим больным (лекция). Вестник гематологии. 2015;11(3):1–20.
5. Поп В.П., Рукавицын О.А. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток: перспективы и альтернативы, собственный опыт. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2017;4(2):46–69. DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-2-46-69.
6. Hematopoietic stem cell transplantation. A handbook for clinicians. Ed. J.R. Wingard, D.A. Gastineau, H.L. Leather, Z.M. Szczepiorkowski, E.L. Snyder. 2nd Edition. Maryland: AABB, 2015. 970 p.
7. Хамаганова Е.Г., Кузьмина Е.П., Паровичникова Е.Н., и др. Вероятность нахождения HLA-идентичного родственного донора для больных с заболеваниями системы крови из семей с разным числом детей. Гематология и трансфузиология. 2017;62(1):29–32. DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-1-29-32.
8. Логинова М.А., Смирнова Д.Н., Кутявина С.С. и др. Иммуногенетическая характеристика потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток, рекрутированных на территории Северного Кавказа. Сибирский научный медицинский журнал. 2021;41(1):69–80. DOI: 10.18699/SSMJ20210107.
9. Электронный ресурс: the Allele Frequency Net Database. <http://www.allelefrequencys.net/> (дата обращения: 31.10.2025).
10. Kuzminova E., Khamaganova E., Abdrakhimova A., et al. Allele and eight-locus haplotype frequencies in population of Belgorod region, Russia. Human Immunol. 2023;84:65–6. DOI: 10.1016/j.humimm.2022.10.003.
11. Хамаганова Е.Г., Хижинский С.П., Кузьмина Е.П. и др. Оптимальное мультилокусное HLA-типирование у потенциальных доноров аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Клиническая онкогематология. 2023;16(4):399–406. DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-4-399-406.
12. Логинова М.А., Махова О.А., Кутявина С.С. и др. Профиль распределения HLA-аллелей и гаплотипов у русских доноров Иркутской области. Трансфузиология. 2021;22(2):161–78.
13. Смирнова Д.Н., Логинова М.А., Махова О.А. и др. Аллели и гаплотипы доноров костного мозга, рекрутированных на территории Оренбургской области. Сибирский научный медицинский журнал. 2025;45(3):69–80. DOI: 10.18699/SSMJ20250307.
14. Дудина Ю.И., Логинова М.А., Смирнова Д.Н. и др. Оценка иммуногенетических особенностей доноров, проживающих на территории Кировской области. В сборнике: Актуальные вопросы трансфузиологии и онкогематологии. Киров, 2024:5–18.
15. Смирнова Д.Н., Логинова М.А., Дружинина С.С. и др. Иммуногенетическая характеристика русских доноров гемопоэтических стволовых клеток, проживающих в азиатской части России. В сборнике: Актуальные вопросы трансфузиологии и онкогематологии. Киров, 2024:162–82.
16. Хамаганова Е.Г., Леонов Е.А., Абдрахимова А.Р. и др. HLA-гаплотипы потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, исследованных методом секвенирования следующего поколения. Трансфузиология. 2021;22(3):196–211.
17. Smirnova D., Loginova M., Druzhinina S., et al. Distributions of HLA-A, -B, -C, -DRB1 and -DRB1 alleles typed by next generation sequencing in Russian volunteer donors. HLA. 2023;101(6):623–33.
18. Логинова М.А., Смирнова Д.Н., Шарапова А.С. Особенности распределения HLA-аллелей у доноров, рекрутированных в Республике Татарстан. В сборнике: Молодежь и медицинская наука в XXI веке. Киров, 2023:57–8.
19. Бубнова Л.Н., Павлова И.Е., Беркос А.С. и др. Иммуногенетическая характеристика доноров гемопоэтических стволовых клеток северо-западного региона России. Вестник гематологии. 2016;12(2):11–2.
4. Griksaev S.V., Pavlova I.E., Semenova N.Yu. Selected aspects of hematopoietic stem cell transplantation in hematological patients (lecture). Vestnik Gematologii. 2015;11(3):1–20 (In Russian).
5. Pop V.P., Rukavitsyn O.A. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: prospects and alternatives, own experience. Russiyskiy Zhurnal Detskoy Gematologii I Onkologii. 2017;4(2):46–69 (In Russian). DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-2-46-69.
6. Hematopoietic stem cell transplantation. A handbook for clinicians. Ed. J.R. Wingard, D.A. Gastineau, H.L. Leather, Z.M. Szczepiorkowski, E.L. Snyder. 2nd Edition. Maryland: AABB, 2015. 970 p.
7. Khamaganova E.G., Kuzminova E.P., Parovichnikova E.N., and others. The probability of finding an HLA-identical related donor for patients with blood system diseases from families with different numbers of children. Gematologiya I Transfusiologiya. 2017;62(1):29–32 (In Russian). DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-1-29-32.
8. Loginova M.A., Smirnova D.N., Kutyavina S.S., et al. Immunogenetic characteristics of potential hematopoietic stem cell donors recruited in the North Caucasus. Sibiskiy Nauchniy Meditsinskiy Zhurnal. 2021;41(1):69–80 (In Russian). DOI: 10.18699/SSMJ20210107.
9. Electronic resource: the Allele Frequency Net Database. http://www.allelefrequencys.net
10. Kuzminova E., Khamaganova E., Abdrakhimova A., et al. Allele and eight-locus haplotype frequencies in population of Belgorod region, Russia. Human Immunol. 2023;84:65–6. DOI: 10.1016/j.humimm.2022.10.003.
11. Khamaganova E.G., Khizhinsky S.P., Kuzminova E.P., et al. Optimal multilocus HLA typing in potential donors of allogeneic hematopoietic stem cells. Klinicheskay Onkogematologiya. 2023;16(4):399–406 (In Russian). DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-4-399-406.
12. Loginova M.A., Makhova O.A., Kutyavina S.S., et al. The distribution profile of HLA alleles and haplotypes in Russian donors of the Irkutsk region. Transfusiologiya. 2021;22(2):161–78 (In Russian).
13. Smirnova D.N., Loginova M.A., Makhova O.A. and others. Alleles and haplotypes of bone marrow donors recruited in the Orenburg region. Sibiskiy Nauchniy Meditsinskiy Zhurnal. 2025;45(3):69–80 (In Russian). DOI: 10.18699/SSMJ20250307.
14. Dudina Yu.I., Loginova M.A., Smirnova D.N., et al. Assessment of the immunogenetic characteristics of donors living in the Kirov region. In the collection: Current issues of transfusiology and oncohematology. Kirov, 2024:5–18 (In Russian).
15. Smirnova D.N., Loginova M.A., Druzhinina S.S., et al. Immunogenetic characteristics of Russian hematopoietic stem cell donors living in the Asian part of Russia. In the collection: Current issues of transfusiology and oncohematology. Kirov, 2024:162–82 (In Russian).
16. Khamaganova E.G., Leonov E.A., Abdrakhimova A.R., et al. HLA haplotypes of potential donors of hematopoietic stem cells of the Federal State Budgetary Institution “NMITS of Hematology” of the Ministry of Health of the Russian Federation, studied by next-generation sequencing. Transfusiologiya. 2021;22(3):196–211 (In Russian).
17. Smirnova D., Loginova M., Druzhinina S., et al. Distributions of HLA-A, -B, -C, -DRB1 and -DRB1 alleles typed by next generation sequencing in Russian volunteer donors. HLA. 2023. 101:6:623–33 (In Russian).
18. Loginova M.A., Smirnova D.N., Sharapova A.S. Features of the distribution of HLA alleles in donors recruited in the Republic of Tatarstan. In the collection: Youth and medical science in the 21st century. Kirov, 2023:57–8 (In Russian).
19. Bubnova L.N., Pavlova I.E., Berkos A.S., et al. Immunogenetic characteristics of hematopoietic stem cell donors in the north-western region of Russia. Vestnik Gematologii. 2016;12(2):11–2 (In Russian).

Информация об авторах

Махова Ольга Александровна*, младший научный сотрудник ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России»,
e-mail: mahova@niigpk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6427-7875>

Логинова Мария Александровна, доктор биологических наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией прикладной иммуногенетики ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России»; профессор кафедры микробиологии ФГБОУ ВО «Вятский государственный университет»,
e-mail: loginova@niigpk.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7088-3986>

Обухов Иван Павлович, лаборант-исследователь ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России»,
e-mail: van-obukhov@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8782-6419>

Морозова Надежда Александровна, лаборант-исследователь ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России»,
e-mail: morozovana@niigpk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4827-3888>

Дудина Юлия Игоревна, младший научный сотрудник ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России»,
e-mail: dudina@niigpk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-3107-5634>

Парамонов Игорь Владимирович, доктор медицинских наук, директор ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России»,
e-mail: iparamon@gmail.com,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7205-912X>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 15.12.2025

Принята к печати: 29.05.2026

Information about the authors

Olga A. Makhova*, Junior Researcher, Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion,
e-mail: mahova@niigpk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6427-7875>

Maria A. Loginova, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Research Laboratory of Applied Immunogenetics, Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion; Professor of the Department of Microbiology, Vyatka State University,
e-mail: loginova@niigpk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7088-3986>

Ivan P. Obukhov, Laboratory Research Assistant, Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion,
e-mail: van-obukhov@yandex.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8782-6419>

Nadezhda A. Morozova, Laboratory Research Assistant, Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion,
e-mail: morozovana@niigpk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4827-3888>

Yulia I. Dudina, Junior Researcher, Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion,
e-mail: dudina@niigpk.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-3107-5634>

Igor V. Paramonov, Dr. Sci. (Med.), CEO Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion;
e-mail: iparamon@gmail.com,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7205-912X>

* Corresponding author

Received 15 Dec 2025

Accepted 29 May 2026

ПРИБРЕТЕННАЯ ГЕМОФИЛИЯ А, ВЫЗВАННАЯ ПРИЕМОМ КЛОПИДОГРЕЛА

Галстян Г.М.^{1,2*}, Костюк Д.Ю.¹, Мамлеева С.Ю.¹

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

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ) аспиринот и ингибитором P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов является одним из основных компонентов лечения и вторичной профилактики у больных, перенесших чрескожное коронарное вмешательство при остром инфаркте миокарда. Среди побочных эффектов ДАТТ — геморрагические осложнения, обусловленные дезагрегантным действием препаратов. Менее известно о геморрагических осложнениях при приеме клопидогрела, обусловленных коагуляционными нарушениями.

Цель: представить клиническое наблюдение приобретенной гемофилии А, возникшей у больного вследствие приема клопидогрела.

Основные сведения. Больной 68 лет получал клопидогрел в рамках ДАТТ после чрескожного коронарного вмешательства. Через месяц у него возник выраженный геморрагический синдром, обусловленный появлением антител к фактору свертывания VIII (FVIII: C 1,5 %, ингибитор фактора VIII 61 БЕ). Отмена клопидогрела, гемостатическая терапия эптакотом альфа (активированным) и иммуносупрессивная терапия преднизолоном, циклофосфамидом и ритуксимабом позволили не только купировать геморрагический синдром, но и добиться эрадикации ингибитора.

Ключевые слова: клопидогрел, фактор VIII, ингибитор, приобретенная гемофилия, рекомбинантный эптакот альфа (активированный), преднизолон, циклофосфамид, ритуксимаб

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

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

Для цитирования: Галстян Г.М., Костюк Д.Ю., Мамлеева С.Ю. Приобретенная гемофилия А, вызванная приемом клопидогрела. Гематология и трансфузиология. 2026; 71(2):188–201. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-2-188-201>

ACQUIRED HEMOPHILIA A INDUCED BY CLOPIDOGREL

Galstyan G.M.^{1,2*}, Kostyuk D.Yu.¹, Mamleeva S.Yu.¹

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

² National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, 117997, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Dual antiplatelet therapy (DAT) with aspirin and a platelet P2Y₁₂ receptor inhibitor is one of the main components of treatment and secondary prevention in patients undergoing percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. Among the side effects of DAT are hemorrhagic complications caused by the antiplatelet effect of the drugs. Less is known about hemorrhagic complications caused by coagulation disorders when taking clopidogrel.

Aim: to present a clinical case of acquired hemophilia A, which occurred in a patient as a result of taking clopidogrel.

Main findings. A 68-year-old patient received clopidogrel as part of DAT after percutaneous coronary intervention. One month later, he developed a pronounced hemorrhagic syndrome caused by the appearance of antibodies to coagulation factor VIII (FVIII:C 1.5 %, factor VIII inhibitor 61 BU). The elimination of clopidogrel, hemostatic therapy with eptacog alpha (activated) and immunosuppressive therapy with prednisone, cyclophosphamide and rituximab allowed not only to stop the hemorrhagic syndrome, but also to achieve eradication of the inhibitor.

Keywords: clopidogrel, factor VIII, inhibitor, acquired hemophilia, recombinant eptacog alpha (activated), prednisone, cyclophosphamide, rituximab

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Galstyan G.M., Kostyuk D.Yu., Mamleeva S.Yu. Acquired hemophilia a induced by clopidogrel. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2026; 71(2):188–201 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-2-188-201>

Введение

Дезагрегантная терапия является одним из основных компонентов лечения и вторичной профилактики у больных, перенесших чрескожное коронарное вмешательство при остром инфаркте миокарда. Современные подходы к лечению заключаются в том, чтобы при любом типе инфаркта миокарда, при любой стратегии реперфузии или консервативном лечении в ранние сроки назначать двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТТ), стандартом которой является сочетание ацетилсалициловой кислоты с одним из ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов (пасугрел, тикагрелол или клопидогрел) [1]. Аспирин подавляет функцию тромбоцитов, блокируя фермент циклооксигеназу-1, препятствуя тем самым выработке тромбоксана A₂. Ингибиторы P2Y₁₂ блокируют специфические рецепторы на поверхности тромбоцитов, предотвращая их активацию аденозиндифосфатом [2, 3]. Сочетанная терапия ингибитором P2Y₁₂ и аспирином более эффективна, чем монотерапия аспирином [4]. ДАТТ ежегодно

получают более 1,2 млн человек [5]. Одним из наиболее часто употребляемых ингибиторов P2Y₁₂ является клопидогрел [6]. В мире его принимают более 153 млн человек [7]. По данным Российского регистра острого инфаркта миокарда «РЕГИОН-ИМ», клопидогрел принимают от 41 до 76% пациентов, перенесших инфаркт миокарда [1]. Среди побочных эффектов ДАТТ прежде всего выделяют геморрагические осложнения, обусловленные дезагрегантным действием препаратов. При ДАТТ с клопидогрелом они возникают в 1,1% случаев, среди них в 0,5% случаев регистрируют желудочно-кишечные кровотечения, в 0,1% — внутричерепные кровоизлияния [8]. Меньше известно о другой причине возникновения геморрагических осложнений при приеме клопидогрела, обусловленных не действием препарата на функцию тромбоцитов, а коагуляционными нарушениями вследствие образования антител к фактору свертывания VIII, т.е. развития лекарственно-индуцированной приобретенной гемофилии А.

Цель настоящего сообщения — представить клиническое наблюдение приобретенной гемофилии А, возникшей у больного вследствие приема клопидогрела.

Клиническое наблюдение

Больной Д., 68 лет, страдает ИБС, нестабильной стенокардией. В августе 2025 г. перенес острый коронарный синдром, по поводу которого был госпитализирован в областную клиническую больницу по месту жительства, где произведена коронарография, при которой выявлен неокклюзивный тромбоз передней нисходящей артерии. Выполнено прямое стентирование передней нисходящей артерии, восстановлен кровоток. Была назначена ДАТТ: аспирин 75 мг/сут. и клопидогрел 75 мг/сут. Состояние и самочувствие больного улучшилось, был выписан домой.

Спустя месяц после бытовой травмы отметил появление гематомы левого плеча и предплечья, спонтанной гематомы на левом бедре. Был вновь госпитализирован в областную клиническую больницу по месту жительства, где отмечено нарастание геморрагического синдрома: появилась напряженные спонтанные гематома на шее, на правом плече и предплечье, сопровождавшаяся развитием карпального синдрома, выраженным болевым синдромом, для лечения которого потребовалось применение наркотических анальгетиков, габапентина. В общем анализе крови отмечено развитие анемии (уменьшение концентрации гемоглобина до 53 г/л), тромбоциты $537 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты — $7,62 \times 10^9/\text{л}$. В коагулограмме активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) колебалось от 48 до 67 сек., протромбиновое время — от 13,1 до 10 сек, МНО — от 1,1 до 1, фибриноген — от 4,62 до 5,1 г/л, агрегация тромбоцитов с АДФ была 45,8%, активность антитромбина III — 76%, активность фактора фон Виллебранда — 214% (норма 60–150%).

При эзофагогастроскопии данных за желудочно-кишечное кровотечение не получено. Прямая проба Кумбса была отрицательная. Было предположено, что анемия обусловлена множественными гематомами мягких тканей. Клиническая картина не укладывалась в побочное действие ДАТТ. Проводили трансфузии эритроцитной взвеси (суммарно 4 трансфузии, 1330 мл), свежезамороженной плазмы (суммарно две трансфузии, 600 мл), при этом сохранялся выраженный геморрагический синдром, отмечено дальнейшее удлинение АЧТВ до 89 сек. Была выполнена телемедицинская консультация с ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, заподозрено появление антител к факторам свертывания крови вследствие приема клопидогрела, рекомендовано исследовать их активность в плазме. Активность фактора свертывания VIII составила 2% (норма 60–150%), фактора свертывания IX — 93% (норма 60–150%). Был однократно введен эптакон альфа (рекомбинантный активированный фактор свертывания VII) в дозе 5,6 мг, и для дальней-

шего лечения больной был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

При поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России состояние больного было тяжелым. Температура тела $36,6^\circ\text{C}$. Кожные покровы бледно-розовые, сухие. Имелась подслизистая гематома на задней поверхности глотки справа, под языком, кровоточила слизистая в подъязычной области, определялась гематома на шее справа под нижней челюстью с распространением на подчелюстную область спереди, при пальпации — болезненная, глотание было затруднено, болезненное, признаков сдавления дыхательных путей не было. Имелась также напряженная болезненная гематома на правом предплечье, пальцы правой кисти были ограничены в движениях, в кулак не сжимались, гематомы правого плеча, правой половины грудной клетки, гематомы левого плеча и предплечья в стадии инволюции (рис. 1).

В общем анализе крови: гемоглобин 82 г/л, лейкоциты $11,1 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $458 \times 10^9/\text{л}$. Маркеры воспаления были повышены незначительно (С-реактивный белок 27 мг/л, прокальцитонин 0,4 нг/мл). При эхокардиографии, электрокардиографии отсутствовали признаки острого повреждения миокарда, тяжелой сердечной недостаточности: тропонин менее 40 нг/л (норма ≤ 50 нг/л), креатинкиназа МВ 6,5 Ед/л (норма 0–24 Ед/л), мозговой натрийуретический пептид 336 нг/мл (норма ≤ 133 нг/мл). Отсутствовали признаки гемолиза: гаптоглобин 1,45 г/л (норма 0,3–2,0 г/л), прямая проба Кумбса отрицательная. В биохимическом анализе крови: общий билирубин 44,56 мкмоль/л (прямой 15,16 мкмоль/л, непрямой 29,4 мкмоль/л), миоглобин 98 нг/мл (норма 16–76 нг/мл), остальные параметры в норме. При тромбоэластографии выявлена выраженная гипокоагуляция (рис. 2).

При ротационной тромбоэластометрии подтверждено наличие гипокоагуляции по внутреннему пути свертывания, при этом по внешнему пути свертывания гипокоагуляция не выявлялась (рис. 3).

Были исследованы параметры системы гемостаза (табл. 1).

Проведенное обследование позволило исключить болезнь/синдром Виллебранда, антифосфолипидный синдром, гемофилию В, гипофибриногеномию и подтвердило наличие ингибитора фактора свертывания VIII. При этом, несмотря на продолжавшуюся ДАТТ, не было выявлено дезагрегации тромбоцитов под влиянием аспирина и клопидогрела — агрегация, стимулированная арахидоновой кислотой и АДФ, оставалась в пределах нормы. При этом отсутствовали клинические проявления острого коронарного синдрома, значения тропонина были в норме. При электрокардиографии и эхокардиографии также не выявлено данных за острую коронарную патологию.



Рисунок 1. Геморрагический синдром у больного, принимавшего клопидогрел: А — напряженная гематома правого плеча и предплечья с карпальным синдромом; Б — гематома мягких тканей шеи, грудной клетки; В — гематома мягких тканей подчелюстной области; Г — гематома языка

Figure 1. Hemorrhagic syndrome in a patient who received clopidogrel: A — strained hematoma of the right shoulder and forearm with carpal syndrome; B — hematoma of the soft tissues of the neck, chest; C — hematoma of the soft tissues of the submandibular region; D — hematoma of the tongue

Повышенные значения миоглобина были расценены как следствие карпального синдрома. Было назначено обезболивание трансдермальной формой фентанила 25 мкг/час в сочетании с габапентином (1200 мг/сут).

Поскольку предполагалось, что нарушение свертываемости крови обусловлено приемом клопидогрела, последний был отменен. Лечение пациента проводили по двум направлениям. С одной стороны, необходимо было купировать геморрагический синдром, с другой — добиться эрадикации ингибитора фактора VIII.

Для лечения геморрагического синдрома был использован эптакон альфа (активированный), т.е. рекомбинантный активированный фактор свертывания VII, обладающий шунтирующим механизмом действия. Согласно уже описанной ранее методике [9, 10], была начата постоянная инфузия эптакон альфа со скоростью 30 мкг/кг/ч. Разведения препарата под-

бирали таким образом, чтобы инфузия длилась не более 3 часов, чтобы избежать инактивации препарата при комнатной температуре (рис. 4).

Гемостатический эффект был достигнут уже на вторые сутки лечения, по мере увеличения активности фактора свертывания VIII и нормализации свертывания скорость инфузии эптакон альфа активированного постепенно уменьшали (рис. 5).

Учитывая наличие стента в коронарной артерии, была увеличена до 100 мг/сут. доза аспирина, в результате агрегация тромбоцитов с арахидоновой кислотой уменьшалась до 20 %.

С целью эрадикации ингибитора фактора VIII была начата иммуносупрессивная терапия преднизолоном (1 мг/кг/сут), циклофосфамидом (1,5 мг/кг/сут) и ритуксимабом (375 мг/м² раз в неделю, всего 4 введения). Спустя месяц после начала терапии у больного исчез

ТРОМБОЭЛАСТОГРАММА			
Показатель	Результат	Референсные значения	Единицы измерения
Время от начала помещения в анализатор до начала образования сгустка, R	132,6*	9,0 - 27,0	мин
Время от начала образования сгустка до начала достижения прочности сгустка, K	43,9*	2,0 - 9,0	мин
Угол α	7,2*	22,0 - 58,0	°
Рассчитанная величина силы сгустка, G	9,6*	3,6 - 8,5	дин/см ²
Максимальная амплитуда сгустка, MA	65,7*	44,0 - 64,0	мм
Оценочный процент лизиса, EPL	0	≤ 15,0	%
Прогнозируемая максимальная прочность сгустка, PMA	1,0		
Амплитуда тромбоэластограммы, A	73,3		мм
Индекс коагуляции, CI	0	-3 - 3	
Процент лизиса через 30 минут после достижения MA	0	≤ 8,0	%



Рисунок 2. Гипокоагуляция, выявленная с помощью тромбоэластографии при поступлении: у больного отсутствует образование сгустка
Figure 2. Hypocoagulation detected by thromboelastography at the time of admission: the patient has no clot formation

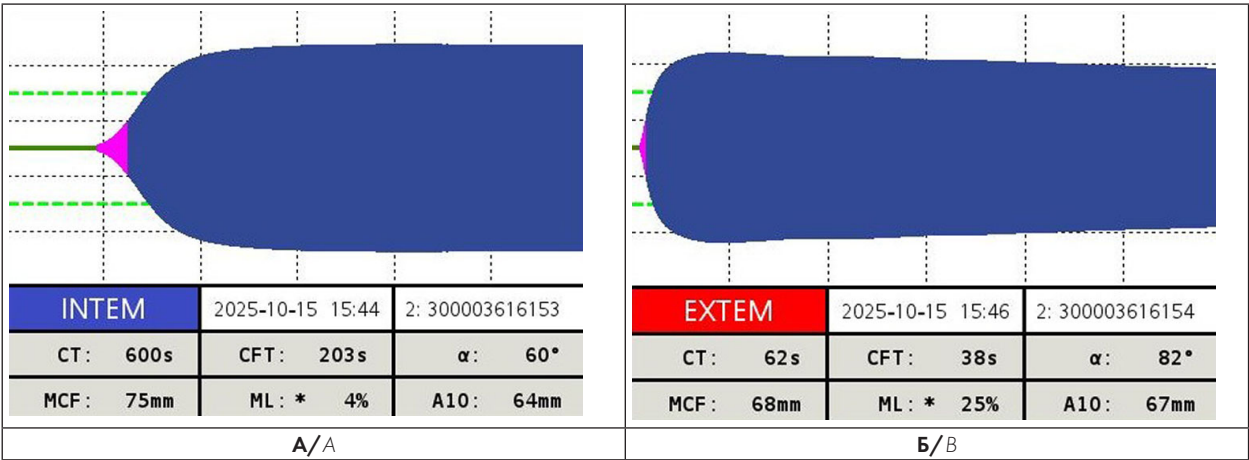


Рисунок 3. Гипокоагуляция, выявленная с помощью ротационной тромбоэластометрии, у больного при поступлении: А — тест INTEM (внутренний путь свертывания) — выраженное удлинение начала свертывания (параметр CT норма до 240 с); Б — тест EXTEM (внешний путь свертывания) — нормокоагуляция по внешнему пути свертывания (параметр CT норма до 79 с)
Figure 3. Hypocoagulation detected by rotational thromboelastometry in the patient upon admission: A — INTEM test — marked prolongation of the onset of coagulation (CT parameter norm to 240 s); B — EXTEM test — normal coagulation along the external coagulation pathway. CT parameter norm to 79 s);

ингибитор фактора VIII, нормализовалась активность фактора VIII, эптаког альфа был постепенно отменен, прекращена иммуносупрессивная терапия циклофосфамидом и ритуксимабом, начата постепенная отмена преднизолона. Геморрагический синдром полностью регрессировал, больной в удовлетворительном состоянии выписан домой.

Обсуждение

В настоящем клиническом наблюдении подозрение на приобретенную гемофилию А возникло при выяв-

лении изолированного удлинения АЧТВ у больного с геморрагическим синдромом. Нормальные значения тромбинового времени, низкая анти-Ха активность позволили исключить действие гепарина. Отрицательный волчаночный антикоагулянт, в пределах референсных значений антикардиолипиновые антитела, антитела к β 2-гликопротеину позволили исключить антифосфолипидный синдром. Нормальные значения активности фактора XII и фактора фон Виллебранда исключили болезнь Хагемана и болезнь Виллебранда. Выявленная низкая активность фактора VIII, соста-

Таблица 1. Параметры системы гемостаза у больного при поступлении
Table 1. Parameters of the hemostasis system in the patient at admission

Показатель Parameter	Единицы Units	Результат Result	Референсные значения Reference values
АЧТВ / APTT	с / s	108,7	25,1–36,5
Протромбина по Квику / Quick prothrombin	%	126	70–130
Тромбиновое время / Thrombin time	с / s	15,8	10,3–16,6
Фибриноген / Fibrinogen	г/л / g/L	3,48	2,00–3,92
Анти-Ха активность / Anti-Xa	МЕ/мл / IU/mL	0,08	-
Антитромбин III / Antithrombin III	%	135	83–128
Антиген фактора фон Виллебранда / vWF antigen	%	118	60–176
Активность фактора фон Виллебранда / vWF activity,	%	320	40–150
Протеин С / Protein C	%	128	70–140
Протеин S / Protein S	%,	69,8	54,7–146,1
Активность фактора VIII / FVIII activity	%	1,5	50–150
Ингибитор фактора VIII / FVIII inhibitor	БЕ/мл / BU/mL	61	0,00–0,06
Активность фактора IX / FIX activity	%	37,3	50–150
Активность фактора XII / FXII activity	%	118	50–150
D димер / D dimer	нг/мл / ng/mL	3151	0–243
АДФ индуцированная агрегация тромбоцитов ADP-Induced Platelet Aggregation	%	72	60–100
Ристоцетин-индуцированная агрегация тромбоцитов Ristocetin induces platelet aggregation	%	88	60–100
Коллаген-индуцированная агрегация тромбоцитов Collagen induces platelet aggregation	%	81	60–100
Агрегация тромбоцитов, стимулированная арахидоновой кислотой AA induces platelet aggregation	%	80	60–100
Волчаночный антикоагулянт / Lupus anticoagulant	-	Отриц. Negativ	Отриц. Negativ
Гомоцистеин / Homocystein	мкмоль/л / $\mu\text{mol/L}$	6,96	4,30–11,1
Антитела к $\beta 2$ -гликопротеину IgG Beta-2 Glycoprotein Antibodies, IgG	Ед/мл / U/mL	17,3	≤ 20
Антитела к $\beta 2$ -гликопротеину IgM / Beta-2 Glycoprotein Antibodies, IgM	Ед/мл / U/mL	$< 1,1$	≤ 20
Антикардиолипиновые антитела IgM / IgM anticardiolipin antibodies	Ед/мл / U/mL	2,2	≤ 20
Антикардиолипиновые антитела IgG / IgG anticardiolipin antibodies	Ед/мл / U/mL	8,5	≤ 20

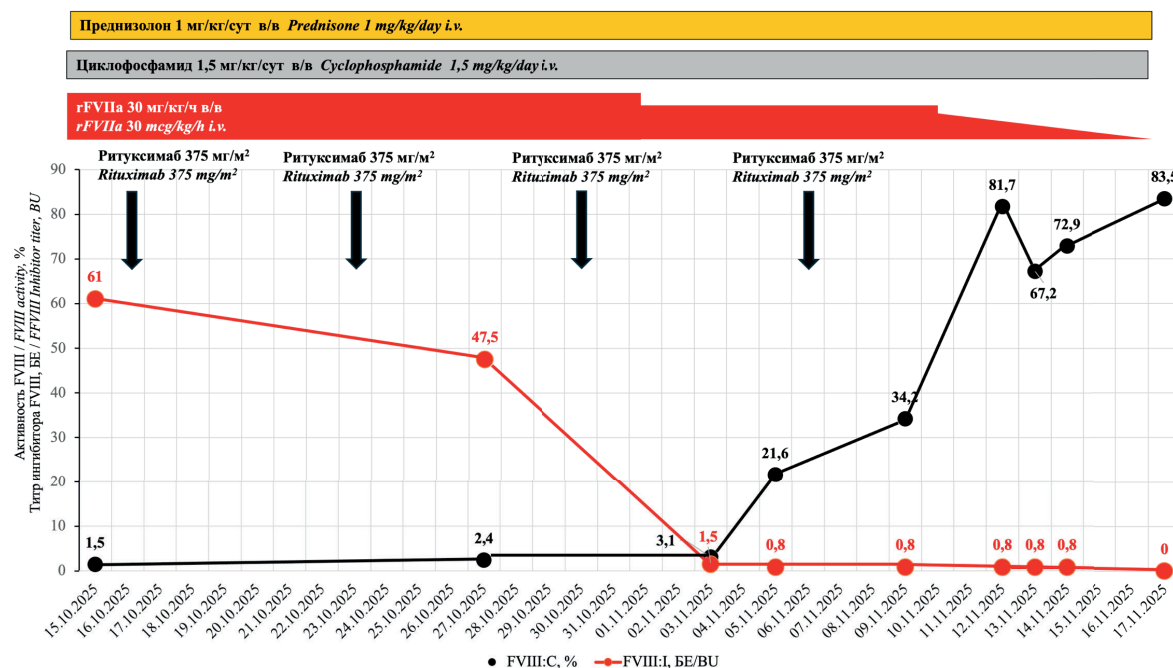
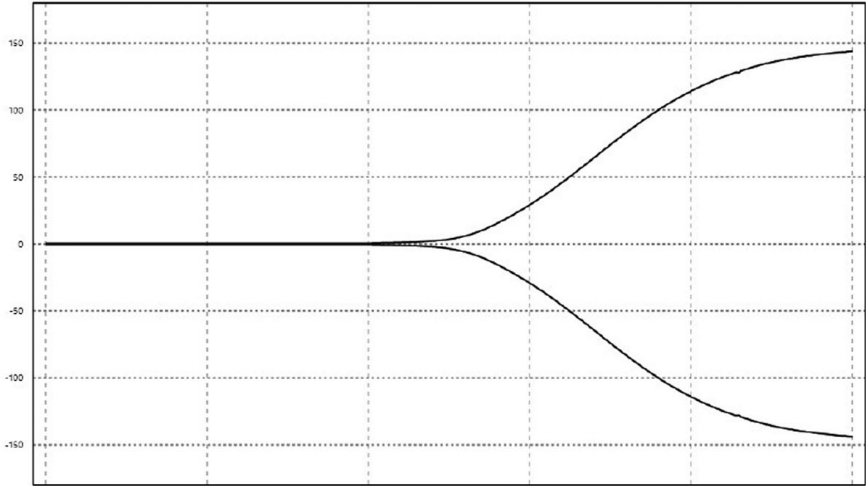


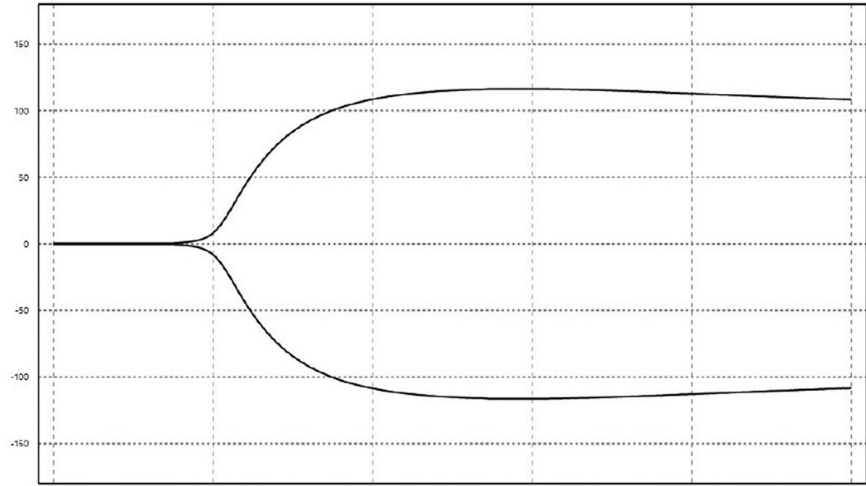
Рисунок 4. Схема лечения больного с приобретенной гемофилией A
Figure 4. Treatment regimen for a patient with acquired hemophilia A

ТРОМБОЭЛАСТОГРАММА			
Показатель	Результат	Референсные значения	Единицы измерения
Время от начала помещения в анализатор до начала образования сгустка, R	67,8*	9,0 - 27,0	мин
Время от начала образования сгустка до начала достижения прочности сгустка, K	16,2*	2,0 - 9,0	мин
Угол α	15,4*	22,0 - 58,0	°
Рассчитанная величина силы сгустка, G	12,0*	3,6 - 8,5	дин/см ²
Максимальная амплитуда сгустка, MA	70,6*	44,0 - 64,0	мм
Оценочный процент лизиса, EPL	0	≤ 15,0	%
Прогнозируемая максимальная прочность сгустка, PMA	1,0		
Амплитуда тромбозластограммы, A	71,9		мм
Индекс коагуляции, CI	-10,1*	-3 - 3	
Процент лизиса через 30 минут после достижения MA	0	≤ 8,0	%



А/А

ТРОМБОЭЛАСТОГРАММА			
Показатель	Результат	Референсные значения	Единицы измерения
Время от начала помещения в анализатор до начала образования сгустка, R	20,2	9,0 - 27,0	мин
Время от начала образования сгустка до начала достижения прочности сгустка, K	5,2	2,0 - 9,0	мин
Угол α	34,5	22,0 - 58,0	°
Рассчитанная величина силы сгустка, G	6,6	3,6 - 8,5	дин/см ²
Максимальная амплитуда сгустка, MA	56,8	44,0 - 64,0	мм
Оценочный процент лизиса, EPL	0	≤ 15,0	%
Прогнозируемая максимальная прочность сгустка, PMA	0		
Амплитуда тромбозластограммы, A	54,2		мм
Индекс коагуляции, CI	-1,3	-3 - 3	
Процент лизиса через 30 минут после достижения MA	0	≤ 8,0	%



Б/В

Рисунок 5. Изменения тромбозластограммы в процессе лечения: А — спустя сутки после начала инфузии rFVIIa; Б — спустя месяц после начала лечения

Figure 5. Changes in the thromboelastogram during treatment: A — one day after the start of the rFVIIa infusion; B — on month after the start of treatment

вившая 1,5%, подтвердила диагноз приобретенной гемофилии А. Антитела при приобретенной гемофилии А относятся к ингибиторам 2-го типа, эти антитела не полностью инактивируют фактор VIII, при их действии сохраняется резидуальная активность фактора VIII [11, 12]. Этим можно объяснить сохранившуюся активность 1,5% фактора VIII в данном клиническом наблюдении.

Приобретенная гемофилия А — это аутоиммунное заболевание, при котором вырабатываются антитела против собственного фактора свертывания VIII. Появление ингибиторов фактора VIII у больных без гемофилии выявляется с частотой от 1 до 1,48 случая на миллион населения в год [13–15]. Согласно данным Европейского регистра приобретенной гемофилии (European Acquired Haemophilia Registry — EACH2) [16], который в 2012 г. включал сведения о 510 больных из 117 центров 13 стран Европы, среди самых различных причин, которые вызвали ее развитие, в том числе беременность, опухолевые, аутоиммунные заболевания, лекарственно индуцированная форма была зарегистрирована в 5,3% случаев. Она возникала в самых разных возрастных подгруппах от 18 до 84 лет (средний возраст 54,3 года) и сопровождалась выработкой антител к фактору свертывания VIII в высоком титре, в среднем 67,7 Бетесда единиц (БЕ) [17].

Эти антитела относят к классу иммуноглобулинов (Ig) IgG1 и IgG4: они направлены против A2-, A3- и C2-доменов молекулы фактора VIII. Антитела против A3-домена нейтрализуют прокоагулянтную активность фактора VIII, блокируя его взаимодействие с фактором IXa, антитела против C2-домена нарушают связь фактора VIII с фосфолипидами и фактором фон Виллебранда, в то время как антитела к A2- и A3-доменам нарушают взаимосвязь фактора VIII с факторами X и IXa [18]. C1-домен во многом определяет иммуногенность фактора VIII, антитела к A2-, C1- и C2-доменам обнаружили у 23, 78 и 68% больных с приобретенной гемофилией А [19].

Возникновение лекарственно индуцированной приобретенной гемофилии А — далеко не новое явление. Среди наиболее частых препаратов указывают флу-дарабин и интерферон-α, имеются также сообщения о ее развитии после приема сульфаниламидов, метил-допы, а также клопидогрела [17]. Причем о возможности развития приобретенной гемофилии при приеме клопидогрела указано даже в Регистре лекарственных средств России [20]. В литературе имеются описания не менее 14 случаев приобретенной гемофилии А, индуцированной клопидогрелом (табл. 2).

В настоящем наблюдении, поскольку больной после стентирования нуждался в ДАТТ, после того, как в развитии приобретенной гемофилии А заподозрили клопидогрел и последний был отменен, обсуждался вопрос о назначении тикагрелолола. Однако в литературе имеется сообщение о развитии приобретенной

гемофилии А у 52-летнего больного при проведении ДАТТ с тикагрелолом после чрескожной коронарной ангиопластики [30]. В связи с этим, а также учитывая выраженный геморрагический синдром, было решено не назначать ингибитор P2Y12-рецепторов тромбоцитов, а увеличить дозу аспирина, что позволило снизить агрегацию тромбоцитов, стимулированную арахидоновой кислотой, до 20%.

Лечение больных приобретенной гемофилией А должно быть направлено, с одной стороны, на обеспечение гемостаза, с другой, — на эрадикацию ингибитора. Применение в этих ситуациях такого «универсального» гемостатического средства, как свежезамороженная плазма, не только неэффективно, но и может привести к усилению геморрагического синдрома, поскольку плазма содержит фактор VIII и в ответ на ее введение происходит нарастание титра ингибитора фактора VIII, что проявляется дальнейшим удлинением АЧТВ, как это и было в приведенном наблюдении. Гемостатическую терапию осуществляют введением шунтирующих препаратов, для чего используют рекомбинантный активированный фактор свертывания VII (эптаког альфа активированный) и антиингибиторный коагулянтный комплекс.

Эффективность эптакога альфа при приобретенной гемофилии рассмотрена в систематическом обзоре литературы [31]. Всего было проведено 12 исследований, в которых принял участие 671 больной и проанализированы 1063 случая кровотечений, при которых применяли рекомбинантный активированный фактор свертывания VII. Средняя начальная доза рекомбинантного активированного фактора свертывания VII составила 90–105 мкг/кг массы тела, в отдельных исследованиях она варьировала в пределах 25–181 мкг/кг. Введения повторяли каждые 2–3 ч, в среднем общее количество доз составило от 10 до 28. В 39–90% случаев кровотечения были тяжелыми. В 5 из 6 исследований эффективность лечения составила >90%.

Болюсное введение рекомбинантного активированного фактора свертывания VII в дозе 90 мкг/кг каждые 2–3 часа [32] используют при инвазивных вмешательствах. Вне оперативных вмешательств может быть применена непрерывная инфузия рекомбинантного активированного фактора VII. Сообщается [33] о 7 больных с ингибиторной гемофилией из 5 госпиталей стран Бенилюкса, у которых было суммарно 9 ситуаций, при которых возникли показания к гемостатической терапии (4 кровотечения и 5 хирургических вмешательств). Постоянную инфузию рекомбинантного активированного фактора свертывания VII проводили с целью достижения его концентрации в плазме 10 Ед/мл и укорочения протромбинового времени на 3 с по сравнению с нормальными значениями. Это достигалось начальной болюсной инъекцией в дозе 90 мкг/кг и последующей непрерывной инфузией в дозе от 30 до 6 мкг/кг/ч (в среднем 17 мкг/кг/ч).

Таблица 2. Клинические наблюдения индуцированной клопидогрелом приобретенной гемофилии А
Table 2. Case reports of clopidogrel induced acquired hemophilia A.

Авторы Authors	Возраст, пол Age, Sex	Проявления Manifestation	Клопидогрел Clopidogrel		Гемостаз Hemostasis		Лечение Treatment	Исход Outcome
			Показания Indications	Срок Duration	АЧТВ, с APTT, s	FVIII:C FVIII:C	FVIII:I BE/мл BU/mL	
Haj et al. [21]	70 Ж / F	ГМТ STH	ЗПА PAD	2–3 мес. 2–3 mos	49	3,9 МЕ/дл / IU/dL	2,2	ГК / GC
	67 Ж / F		ЗПА PAD		78	1 МЕ/дл / IU/dL	17,6	ГК, АЗА GC, AZA
Shimizu et al. [22]	80 М	Подкожные гематомы Subcutaneous hematomas	ЧТА при ЗПА PTA for PAD	10 мес. 10 mos	нд / nd	нд / nd	449	ГК / GC
Hwang et al. [23]	65 М	Кровотечение из трахеостомы Bleeding from tracheostomy site	ИИ IS	3 нед. 3wks	99	<1 %	5,4	АЧТВ норма, FVIII:I исчез через несколько дней APTT norm, FVIII:I disappeared after a few days
Liu et al. [24]	73 М	ЖКК GIB	ИИ IS	3 года 3 years	90	1 %	>8	нд / nd
Ali et al. [25]	87 М	Гематома подвздош- ной области Iliac region hematoma	ЧТА при ЗПА PTA for PAD	4 мес. 4 mos	60	4 %	нд / nd	АЧТВ норма через 3 нед. APTT norm in 3 wks
Donath et al.	72 Ж / F	НК, ЖКК NB, GIB	ЧКВ PCI	2 мес 2 mos	85	<1%	>30	нд / nd
Qolbi et al. [26]	60 М	Гемартроз, НК Hemarthrosis, NB	ЧКВ PCI	нд / nd	102	нд / nd	нд / nd	АЧТВ норма через 8 д APTT norm in 8 days
Zaman et al. [27]	63 Ж / F	ГМТ STH	ТИАК TAVR	4 мес. 4 mos	60	0,02 МЕ/мл 0,02 IU/mL	145	нд / nd
Beauverd et al. [28]	94 М	ГМТ STH	ТИА TIA	3 дня 3 days	81	0,001 МЕ/мл IU/mL	8,2	Ремиссия Remission
EACH 2006 [29]	78 М	ВЧК / ICH	нд / nd	нд / nd	нд / nd	0,01 МЕ/мл IU/mL	16	Умер / Died
	70 Ж / F	нд / nd	нд / nd	нд / nd	нд / nd	0,04 МЕ/мл IU/mL	2,2	Ремиссия Remission
	67 Ж / F	нд / nd	нд / nd	нд / nd	нд / nd	0,01 МЕ/мл IU/mL	17	Ремиссия Remission
Данный случай Present case	68 М	ГМТ STH	ЧКВ при ОИМ PCI for MI	1 мес. 1 mo	109	1,5 МЕ/мл IU/mL	61	Ремиссия Remission

Примечания. АЗА — азатиоприн, ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин, ГМТ — гематома мягких тканей, ГК — глюкокортикоиды, ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение, ЗПА — заболевание периферических артерий, ИИ — ишемический инсульт, ИД — нет данных, НК — носовое кровотечение, ОИМ — острый инфаркт миокарда, РТМ — ритуксимаб, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТИАК — транскатетерная имплантация аортального клапана, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ВЧК — внутрисердечное кровоизлияние, ЦФ — циклофосфамид, FVIII:C — коагуляционная активность фактора VIII, FVIII:I ингибитор фактора VIII
Notes. AZA — azathioprine, CP — cyclophosphamide, GC — glucocorticoid, ICH — intracranial hematoma, IS — ischemic stroke, IVIG — intravenous immunoglobulin, RTX — rituximab, STH soft tissue hematoma, MI — Myocardial infarction, nd — no data, PAD — peripheral artery disease, PCI — Percutaneous coronary intervention, PTA — percutaneous transluminal angioplasty, RTX — rituximab, TAVR — Transcatheter Aortic Valve Replacement.

В 8 из 9 случаев (89 %) лечение было признано эффективным, в 1 (11 %) случае — частично эффективным [33].

В систематическом обзоре [34] проанализированы случаи применения постоянной инфузии рекомбинантного активированного фактора свертывания VII у больных ингибиторной гемофилией с 1995 по 2016 гг. Всего выявлены сообщения о 241 больном, у которых были 453 кровотечения, 223 хирургических вмешательства и 46 эпизодов кровотечений при хирургических вмешательствах. Постоянная инфузия рекомбинантного активированного фактора свертывания VII в дозе 50 мкг/кг/ч, которую начинали после болюсной инъекции 90 мкг/кг, была столь же эффективна, как и лечение только болюсными инъекциями. Эффективность при постоянной инфузии рекомбинантного активированного фактора свертывания VII была достигнута в 80 %, частичная эффективность — в 20 % случаев [34].

Ранее в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России было показано, что при приобретенной гемофилии А эффективно введение рекомбинантного активированного фактора свертывания VII в виде непрерывной внутривенной инфузии со скоростью 30 мкг/кг/ч [10]. Было установлено, что введение рекомбинантного активированного фактора свертывания VII не приводит к нормализации АЧТВ, но укорочение АЧТВ на 17 с и более или на 22 % и более от исходной величины ассоциируется с нормализацией времени реакции R и максимальной амплитуды на тромбоэластограмме, протромбиновое время оказалось менее чувствительным показателем [9].

Именно поэтому поддержание АЧТВ в пределах 50–60 с достаточно для обеспечения гемостаза. Использование малых доз рекомбинантного активированного фактора свертывания VII для разведения (флаконы по 1,0–2,4 мг) позволяет сохранить активность препарата, поскольку в разведенном виде он вводится не более 3 часов и сохраняет активность при комнатной температуре. Эта тактика гемостатической терапии была выбрана для лечения настоящего больного.

Другой задачей лечения приобретенной гемофилии А является эрадикация ингибитора. В этой связи для оценки эффективности терапии вводятся понятия частичной ремиссии и полной ремиссии приобретенной гемофилии А. Под частичной ремиссией понимают отсутствие активного кровотечения после прекращения приема любого гемостатического препарата в течение более чем 24 ч и активности фактора VIII в плазме крови >50 МЕ/дл. Под полной ремиссией понимают отрицательные результаты исследования на наличие ингибитора фактора VIII при уменьшении дозы преднизолона до менее 15 мг/сут и прекращении любой другой иммуносупрессивной терапии [35].

Целью лечения приобретенной гемофилии А является достижение как минимум частичной, а лучше — полной ремиссии. Возможна ли спонтанная ремиссия при приобретенной гемофилии А? Да, возможна, но исход при этом непредсказуем. В одном из наблюдений «естественного течения» приобретенной гемофилии А, опубликованном в 1987 г., когда еще не было шунтирующих препаратов и не была разработана тактика иммуносупрессивной терапии, у 16 больных, не получавших ни иммуносупрессивной терапии, ни шунтирующих препаратов, спонтанной ремиссии достигли 5 (31 %) больных и 2 больных умерли от фатальных кровотечений [36].

В качестве первой линии терапии для этого применяют глюкокортикоидные гормоны [37]. Согласно исследованиям, проведенным в 1980-х годах, терапия только глюкокортикоидами позволила добиться эрадикации ингибитора лишь у 30 % больных [38, 39]. Согласно данным регистра EACH2 [40], полная эрадикация ингибитора фактора VIII при терапии только глюкокортикоидами достигается у 58 % больных, среднее время до эрадикации ингибитора составило 34 дня, однако у 18 % больных развились рецидивы. Это означает, что стабильная ремиссия при терапии только глюкокортикоидами была только у 48 % больных. Добавление к глюкокортикоидам циклофосфамида позволило увеличить частоту достижения ремиссии до 60–80 % [38–40] и уменьшить до 12 % частоту рецидивов [40]. Согласно данным EACH2 [40] добавление ритуксимаба не увеличивало частоту и не укорачивало время достижения ремиссии, но значительно (от 0 до 3 %) уменьшало частоту рецидивов. В то же время в кокрейновском обзоре [41], в который было включено 2702 опубликованные работы по применению ритуксимаба для лечения приобретенной гемофилии, не нашли ни одного рандомизированного контролируемого исследования и поэтому не смогли сделать вывод об эффективности ритуксимаба. Авторы [41], однако, отмечают результаты отдельных работ, в которых частота ответа достигала более 90 %, а частота полной ремиссии — 78,6 %, при этом время до достижения ремиссии составляло 8,3 недели. Ремиссия при лечении ритуксимабом достигается медленнее, чем при лечении по другим режимам.

В рекомендациях 2009 г. (рис. 6) было предложено начальное лечение только глюкокортикоидами или комбинацией глюкокортикоидов с циклофосфамидом на срок до 6 недель, в то время как терапия ритуксимабом второй линии была рекомендована в случаях, при которых лечение первой линией оказалось неэффективным или имелись противопоказания. Протокол исследования GTN-АН 2010 [42] был разработан как вариант этой рекомендации. Выживаемость в течение 1 года составила 68 %. Наиболее частой причиной смерти среди 34 умерших больных была

Недели	Рекомендации 2009 Guideline 2009	Протокол GTN 2010 Protocol GTN 2010	Рекомендации 2020 Guideline 2020						
			FVIII ≥ 1 % и ≤ 20 БЕ	FVIII < 1 % и > 20 БЕ					
1	1-я линия ГК с или без ЦФ в течение 4–6 нед. 1 st line GC with or without CP 4–6 wks	Только ГК 3 недели Only GC 3 wks	Только ГК 3–4 недели Only GC 3-4 wks	ГК + ЦФ или ритуксимаб на 3–4 нед. GC + CP or RTX 3–4 wks					
2									
3		ГКС + ЦФ 3 недели GC+CP 3 wks	Добавить ЦФ или ритуксимаб, если не ответил Add CP or RTX if there is not response	Добавить ЦФ или ритуксимаб, если не ответил Add CP or RTX if there is not response					
4									
5									
6		ГК + ритуксимаб № 4 GC + RTX # 4							
7	2-я линия Ритуксимаб 2 nd line RTX								
8									
9									
10									

Рисунок 6. Схемы эрадикации ингибитора в различных рекомендациях [32]. ГК — глюкокортикоиды, ЦФ — циклофосфамид
Figure 6. Schemes of inhibitor eradication in various recommendations [32]. GS — glucocorticoid, CP — cyclophosphamide, RTX — rituximab

инфекция (*n* = 16), за которой следовали сердечно-сосудистые заболевания (*n* = 6), сопутствующие заболевания (*n* = 3) и кровотечения (*n* = 3). Эти результаты показали, что смертность от инфекционных осложнений, обусловленная иммуносупрессивной терапией, превышала риск смертельного кровотечения. При лечении по этому протоколу 83 % больных достигли частичной ремиссии в среднем через 5 недель (от 1 до 52 недель) [42]. Было установлено, что активность фактора VIII была наиболее важным прогностическим фактором: больные с активностью фактора VIII < 1 % достигали частичной ремиссии реже по сравнению с другими больными (77 % против 89 % соответственно) и после значительно более длительного периода лечения иммуносупрессивными препаратами (43 и 24 дня соответственно).

Титр ингибитора фактора VIII также является предиктором рецидива. Больным, у которых активность фактора VIII ≥ 1 % и титр ингибитора ≤ 20 BU, рекомендуется использовать только глюкокортикоиды. У больных с активностью фактора VIII < 1 % или титром ингибитора > 20 БЕ предпочтительно использовать ком-

бинированную терапию. Ритуксимаб используют в дозе 375 мг/м² раз в неделю. Из цитотоксических препаратов применяют циклофосфамид в дозе 1,5–2 мг/кг/сут перорально в течение максимум 6 недель или микофенолата мофетил в дозе 1 г/сут в течение 1 недели, затем 2 г/сут. Высокие дозы иммуноглобулинов не оказывают эффекта при приобретенной гемофилии А.

В настоящем наблюдении, учитывая угрожающий жизни геморрагический синдром, высокий титр ингибитора, сразу было принято решение о проведении иммуносупрессивной терапии глюкокортикоидами, циклофосфамидом и ритуксимабом, что позволило добиться эрадикации ингибитора в течение 4 недель.

Таким образом, развитие геморрагического синдрома гематомного типа и изолированное удлинение АЧТВ при приеме клопидогрела позволяет заподозрить появление ингибитора фактора свертывания VIII. Гемостатическая терапия шунтирующим препаратом и иммуносупрессивная терапия позволили не только купировать геморрагический синдром, но и добиться эрадикации ингибитора фактора свертывания

Литература

1. Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Терещенко С.Н. и др. Особенности терапии ингибиторами P2Y12-рецепторов тромбоцитов у пациентов с инфарктом миокарда по данным Российского регистра острого инфаркта миокарда — РЕГИОН-ИМ. Кардиология. 2022. 2022;62(9):44–53. DOI: 10.18087/cardio.2022.9.n2278.

2. Wadowski P., Eichelberger B., Kopp C., et al. Disaggregation Following Agonist-Induced Platelet Activation in Patients on Dual Antiplatelet Therapy. O Cardiovasc Trans Res. 2017;10:359–67. DOI: 10.1007/s12265-017-9746-0.

3. Izaguirre-Avila R., Peña-Díaz A.D., Barinagarrementeria-Aldatz F., et al. Effect of Clopidogrel on Platelet Aggregation and Plasma Concentration of Fibrinogen in Subjects with Cerebral or Coronary Atherosclerotic Disease. Clin Appl Thromb Hemost. 2002;8(2):169–77.

4. Yusuf S., Fox K., Tognoni G., et al. Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation. New Engl J Med. 2001;345(7):494–502. DOI: 10.1056/NEJMoa010746.

References

1. Boytsov S.A., Shakhnovich R.M., Tereschenko S.N., et al. Features of antiplatelet therapy with P2Y12 receptor inhibitors in patients with myocardial infarction according to the Russian Register of Acute Myocardial Infarction REGION-MI. Kardiologiya. 2022. 2022;62(9):44–53 (In Russian). DOI: 10.18087/cardio.2022.9.n2278.

2. Wadowski P., Eichelberger B., Kopp C., et al. Disaggregation Following Agonist-Induced Platelet Activation in Patients on Dual Antiplatelet Therapy. O Cardiovasc Trans Res. 2017;10:359–67. DOI: 10.1007/s12265-017-9746-0.

3. Izaguirre-Avila R., Peña-Díaz A.D. la, Barinagarrementeria-Aldatz F., et al. Effect of Clopidogrel on Platelet Aggregation and Plasma Concentration of Fibrinogen in Subjects with Cerebral or Coronary Atherosclerotic Disease. Clin Appl Thromb Hemost. 2002;8(2):169–77.

4. Yusuf S., Fox K., Tognoni G., et al. Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation. New Engl J Med. 2001;345(7):494–502. DOI: 10.1056/NEJMoa010746.

5. Orok E., Adeniyi F., Akawa O. Dual Antiplatelet Therapy. In: Karcioğlu O, Akarca FK, editors. *Atrial Fibrillation — Diagnosis and Management in the 21st Century*. 1st ed. Istanbul; 2022. DOI: 10.5772/intechopen.105139.
6. Ye X., Shami J., Yan V., et al. Global antiplatelet sales trend: A focus on P2Y12 inhibitors from 2008 to 2018. *Am Hear J Plus*. 2021;4:100020. DOI: 10.1016/j.ahjo.2021.100020.
7. Toms M. Haemophilia risk with clopidogrel. *React Wkly*. 2013;1471:3. DOI: 10.1007/s40278-013-6063-5.
8. Zhou Z., Xie H., Fan F., et al. Comparison of in-hospital net clinical outcomes of ticagrelor and clopidogrel in acute coronary syndrome patients stratified by CRU-SADE score: findings from the CCC-ACS registry. *Platelets*. 2025;36(1):2570743. DOI: 10.1080/09537104.2025.2570743.
9. Галстян Г.М., Полеводова О.А., Терехова И.В. и др. Применение тромбоэластографии, теста генерации тромбина и клоттинговых тестов для оценки эффективности гемостатической терапии рекомбинантным активированным фактором VII у больных с ингибиторной формой гемофилии. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2017;4(4):33–8. DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-4-33-38.
10. Галстян Г.М., Налбандян С.А., Сабиров К.Р. и др. Тактика лечения больной приобретенной гемофилией: непрерывная инфузия рекомбинантного активированного фактора свертывания VII и эрадикация ингибитора. *Гематология и трансфузиология*. 2022;67(2):282–94. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-2-282-294.
11. Ma A.D., Carrizosa D. Acquired factor VIII inhibitors: pathophysiology and treatment. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. 2006;432–7. DOI: 10.1182/asheducation-2006.1.432.
12. Witmer C., Young G. Factor VIII inhibitors in hemophilia A: Rationale and latest evidence. *Ther Adv Hematol*. 2013;4(1):59–72. DOI: 10.1177/2040620712464509.
13. Collins P., Macartney N., Davies R., et al. A population based, unselected, consecutive cohort of patients with acquired haemophilia A. *Br J Haematol*. 2004;124(1):86–90. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04731.x.
14. Delgado J., Jimenez-Yuste V., Hernandez-Navarro F., et al. Acquired haemophilia: Review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol*. 2003;121(1):21–35. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04162.x.
15. Collins P.W., Hirsch S., Baglin T.P., et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: A 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' organisation. *Blood*. 2007;109(5):1870–7. DOI: 10.1182/blood-2006-06-029850.
16. Knoebl P., Marco P., Baudo F., et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: Results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost*. 2012;10(4):622–31. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04654.x.
17. Franchini M., Capra F., Nicolini N., et al. Drug-induced anti-factor VIII antibodies: A systematic review. *Med Sci Monit*. 2007;13(4):RA55–61.
18. Oh J., Lim Y., Jang M.J., et al. Characterization of anti-factor VIII antibody in a patient with acquired hemophilia A. *Blood Res*. 2013;48(1):58–62. DOI: 10.5045/br.2013.48.1.58.
19. Kahle J., Orłowski A., Stichel D., et al. Frequency and epitope specificity of anti-factor VIII C1 domain antibodies in acquired and congenital hemophilia A. *Blood*. 2017;130(6):808–16. DOI: 10.1182/blood-2016-11-751347.
20. Клопидогрел. РЛС. Информационная система. 2026. <https://www.rlsnet.ru/drugs/klopidogrel-36819>
21. Haj M., Dasani H., Kundu S., et al. Acquired haemophilia A may be associated with clopidogrel. *BMJ*. 2004;329:323.
22. Shimizu T., Nogami K., Mizutani C., et al. Acquired hemophilia A with high-titer factor VIII inhibitor developing subsequent to clopidogrel administration. *Rinsho Ketsuek*. 2019;60:291–5. DOI: 10.11406/rinketsu.60.291.
5. Orok E., Adeniyi F., Akawa O. Dual Antiplatelet Therapy. In: Karcioğlu O, Akarca FK, editors. *Atrial Fibrillation — Diagnosis and Management in the 21st Century*. 1st ed. Istanbul; 2022. DOI: 10.5772/intechopen.105139.
6. Ye X., Shami J., Yan V., et al. Global antiplatelet sales trend: A focus on P2Y12 inhibitors from 2008 to 2018. *Am Hear J Plus*. 2021;4:100020. DOI: 10.1016/j.ahjo.2021.100020.
7. Toms M. Haemophilia risk with clopidogrel. *React Wkly*. 2013;1471:3. DOI: 10.1007/s40278-013-6063-5.
8. Zhou Z., Xie H., Fan F., et al. Comparison of in-hospital net clinical outcomes of ticagrelor and clopidogrel in acute coronary syndrome patients stratified by CRU-SADE score: findings from the CCC-ACS registry. *Platelets*. 2025;36(1):2570743. DOI: 10.1080/09537104.2025.2570743.
9. Galstyan G.M., Polevodova O.A., Terekhova I.V., et al. The use of thromboelastography, thrombin generation test and clotting tests to evaluate the efficacy of hemostatic therapy with recombinant activated factor VII in hemophilia patients with inhibitor. *Rossiyskiy Journal Detskoy Gematologii i Onkologii*. 2017;4(4):33–8 (In Russian). DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-4-33-38.
10. Galstyan G.M., Nalbandyan S.A., Sabirov K.R., et al. Treatment tactics for patient with acquired hemophilia: continuous infusion of recombinant activated coagulation factor VII and the inhibitor eradication. *Gematologiya i Transfusiologiya*. 2022;67(2):282–94 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-2-282-294.
11. Ma A.D., Carrizosa D. Acquired factor VIII inhibitors: pathophysiology and treatment. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. 2006;432–7. DOI: 10.1182/asheducation-2006.1.432.
12. Witmer C., Young G. Factor VIII inhibitors in hemophilia A: Rationale and latest evidence. *Ther Adv Hematol*. 2013;4(1):59–72. DOI: 10.1177/2040620712464509.
13. Collins P., Macartney N., Davies R., et al. A population based, unselected, consecutive cohort of patients with acquired haemophilia A. *Br J Haematol*. 2004;124(1):86–90. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04731.x.
14. Delgado J., Jimenez-Yuste V., Hernandez-Navarro F., et al. Acquired haemophilia: Review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol*. 2003;121(1):21–35. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04162.x.
15. Collins P.W., Hirsch S., Baglin T.P., et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: A 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' organisation. *Blood*. 2007;109(5):1870–7. DOI: 10.1182/blood-2006-06-029850.
16. Knoebl P., Marco P., Baudo F., et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: Results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost*. 2012;10(4):622–31. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04654.x.
17. Franchini M., Capra F., Nicolini N., et al. Drug-induced anti-factor VIII antibodies: A systematic review. *Med Sci Monit*. 2007;13(4):RA55–61.
18. Oh J., Lim Y., Jang M.J., et al. Characterization of anti-factor VIII antibody in a patient with acquired hemophilia A. *Blood Res*. 2013;48(1):58–62. DOI: 10.5045/br.2013.48.1.58.
19. Kahle J., Orłowski A., Stichel D., et al. Frequency and epitope specificity of anti-factor VIII C1 domain antibodies in acquired and congenital hemophilia A. *Blood*. 2017;130(6):808–16. DOI: 10.1182/blood-2016-11-751347.
20. Clopidogrel. RLS. Information system. 2026 (In Russian). <https://www.rlsnet.ru/drugs/klopidogrel-36819>
21. Haj M., Dasani H., Kundu S., et al. Acquired haemophilia A may be associated with clopidogrel. *BMJ*. 2004;329:323.
22. Shimizu T., Nogami K., Mizutani C., et al. Acquired hemophilia A with high-titer factor VIII inhibitor developing subsequent to clopidogrel administration. *Rinsho Ketsuek*. 2019;60:291–5. DOI: 10.11406/rinketsu.60.291.

23. Hwang H., Kong J., Ju D., et al. A patient with acquired hemophilia A induced by clopidogrel. *Korean J Hematol.* 2012;47:80–2. DOI: 10.5045/kjh.2012.47.1.80.
24. Liu C., Xu L., Mou P. Acquired hemophilia A induced by clopidogrel. *Pan-minerva Med.* 2024;66(3):347–9. DOI: 10.23736/S0031-0808.23.05023-1.
25. Ali N., Malik F., Jafri S. Between the devil and the deep blue sea: clopidogrel-induced acquired hemophilia A. *Anticancer Res.* 2016;36:6710–1.
26. Qolbi C., Purwanto I., Anggraeni V.. Acquired Hemophilia A induced by Clopidogrel: A Case Report. *Smart Med J.* 2021;4(2):60–5. DOI: 10.13057/smj.v4i2.45329.
27. Zaman M., Pan Z., Kohli R., et al. Clopidogrel-induced acquired haemophilia A in a post-TAVR patient: a case report and literature review. *Eur Hear J Case Rep.* 2025;9(11):yt4f459. DOI: 10.1093/ehjcr/yt4f459.
28. Beauverd Y., Boehlen F., Fisch L., et al. A Unique Case of Acquired Hemophilia A Presenting with Transient Ischemic Attack. *Acta Haematol.* 2021;144(1):88–90. DOI: 10.1159/000506273.
29. EACH. European Acquired Haemophilia (EACH) Registry. [www. eachreg-istry.org](http://www.eachregistry.org). 2006.
30. Pasquino P., Canaparo R., Capello T., et al. Acquired hemophilia A may be associated with ticagrelor therapy in a 52-year-old man after a recent percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Med Insights Case Rep.* 2016;9:79–81. DOI: 10.4137/CCRep.S39788.
31. Tiede A., Worster A. Lessons from a systematic literature review of the effectiveness of recombinant factor VIIa in acquired haemophilia. *Ann Hematol.* 2018;97(10):1889–901. DOI: 10.1007/s00277-018-3372-z.
32. Tiede A., Collins P., Knoebl P., et al. International recommendations on the diagnosis hemophilia and a treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica.* 2020;105(7):1791–801. DOI: 10.3324/haematol.2019.230771.
33. Mauser-Bunschoten E.P., De Goede-Bolder A., Wielenga J.J., et al. Continuous infusion of recombinant factor VIIa in patients with haemophilia and inhibitors: Experience in the Netherlands and Belgium. *Neth J Med.* 1998;53(6):249–55. DOI: 10.1016/S0300-2977(98)00111-9.
34. Rajpurkar M., Cooper D.L. Continuous infusion of recombinant activated factor VII: A review of data in congenital hemophilia with inhibitors and congenital factor VII deficiency. *J Blood Med.* 2018;9:227–39. DOI: 10.2147/JBM.S184040.
35. Reich L., Gatzke F., Rauchfuss S., et al. Prognostic factors for recurrence in acquired hemophilia A—results from a long-term observational study. *Res Pr Thromb Haemost.* 2025;9(2):102707. DOI: 10.1016/j.rpth.2025.102707.
36. Lottenberg R., Kentro T.B., Kitchens C.S. Acquired hemophilia natural history study of 16 patients with factor VIII inhibitors receiving little or no therapy. *Arch Intern Med.* 1987;147:1077–81.
37. Mazzucconi M.G., Baldacci E., Ferretti A., et al. Acquired Haemophilia A: An intriguing disease. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2020;12(1):1–14. DOI: 10.4084/MJHID.2020.045.
38. Spero J.A., Lewis J.H., Hasiba U. Corticosteroid Therapy for Acquired F VIII:C Inhibitors. *Br J Haematol.* 1981;48(4):635–42. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1981.00635.x.
39. Green D., Lechner K. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to Factor VIII. *Thromb Haemost.* 1981;45(3):200–3.
40. Collins P., Baudo F., Knoebl P., et al. Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Blood.* 2012;120(1):47–55. DOI: 10.1182/blood-2012-02-409185.
41. Remington T., Smith S. Rituximab for eradicating inhibitors in people with acquired haemophilia A. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;8(8):CD011907. DOI: 10.1002/14651858.CD011907.pub3.
42. Tiede A., Klamroth R., Scharf R.E., et al. Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood.* 2015;125(7):1091–7. DOI: 10.1182/BLOOD-2014-07-587089.
23. Hwang H., Kong J., Ju D., et al. A patient with acquired hemophilia A induced by clopidogrel. *Korean J Hematol.* 2012;47:80–2. DOI: 10.5045/kjh.2012.47.1.80.
24. Liu C., Xu L., Mou P. Acquired hemophilia A induced by clopidogrel. *Pan-minerva Med.* 2024;66(3):347–9. DOI: 10.23736/S0031-0808.23.05023-1.
25. Ali N., Malik F., Jafri S. Between the devil and the deep blue sea: clopidogrel-induced acquired hemophilia A. *Anticancer Res.* 2016;36:6710–1.
26. Qolbi C., Purwanto I., Anggraeni V.. Acquired Hemophilia A induced by Clopidogrel: A Case Report. *Smart Med J.* 2021;4(2):60–5. DOI: 10.13057/smj.v4i2.45329.
27. Zaman M., Pan Z., Kohli R., et al. Clopidogrel-induced acquired haemophilia A in a post-TAVR patient: a case report and literature review. *Eur Hear J Case Rep.* 2025;9(11):yt4f459. DOI: 10.1093/ehjcr/yt4f459.
28. Beauverd Y., Boehlen F., Fisch L., et al. A Unique Case of Acquired Hemophilia A Presenting with Transient Ischemic Attack. *Acta Haematol.* 2021;144(1):88–90. DOI: 10.1159/000506273.
29. EACH. European Acquired Haemophilia (EACH) Registry. [www. eachreg-istry.org](http://www.eachregistry.org). 2006.
30. Pasquino P., Canaparo R., Capello T., et al. Acquired hemophilia A may be associated with ticagrelor therapy in a 52-year-old man after a recent percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Med Insights Case Rep.* 2016;9:79–81. DOI: 10.4137/CCRep.S39788.
31. Tiede A., Worster A. Lessons from a systematic literature review of the effectiveness of recombinant factor VIIa in acquired haemophilia. *Ann Hematol.* 2018;97(10):1889–901. DOI: 10.1007/s00277-018-3372-z.
32. Tiede A., Collins P., Knoebl P., et al. International recommendations on the diagnosis hemophilia and a treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica.* 2020;105(7):1791–801. DOI: 10.3324/haematol.2019.230771.
33. Mauser-Bunschoten E.P., De Goede-Bolder A., Wielenga J.J., et al. Continuous infusion of recombinant factor VIIa in patients with haemophilia and inhibitors: Experience in the Netherlands and Belgium. *Neth J Med.* 1998;53(6):249–55. DOI: 10.1016/S0300-2977(98)00111-9.
34. Rajpurkar M., Cooper D.L. Continuous infusion of recombinant activated factor VII: A review of data in congenital hemophilia with inhibitors and congenital factor VII deficiency. *J Blood Med.* 2018;9:227–39. DOI: 10.2147/JBM.S184040.
35. Reich L., Gatzke F., Rauchfuss S., et al. Prognostic factors for recurrence in acquired hemophilia A—results from a long-term observational study. *Res Pr Thromb Haemost.* 2025;9(2):102707. DOI: 10.1016/j.rpth.2025.102707.
36. Lottenberg R., Kentro T.B., Kitchens C.S. Acquired hemophilia natural history study of 16 patients with factor VIII inhibitors receiving little or no therapy. *Arch Intern Med.* 1987;147:1077–81.
37. Mazzucconi M.G., Baldacci E., Ferretti A., et al. Acquired Haemophilia A: An intriguing disease. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2020;12(1):1–14. DOI: 10.4084/MJHID.2020.045.
38. Spero J.A., Lewis J.H., Hasiba U. Corticosteroid Therapy for Acquired F VIII:C Inhibitors. *Br J Haematol.* 1981;48(4):635–42. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1981.00635.x.
39. Green D., Lechner K. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to Factor VIII. *Thromb Haemost.* 1981;45(3):200–3.
40. Collins P., Baudo F., Knoebl P., et al. Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Blood.* 2012;120(1):47–55. DOI: 10.1182/blood-2012-02-409185.
41. Remington T., Smith S. Rituximab for eradicating inhibitors in people with acquired haemophilia A. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;8(8):CD011907. DOI: 10.1002/14651858.CD011907.pub3.
42. Tiede A., Klamroth R., Scharf R.E., et al. Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood.* 2015;125(7):1091–7. DOI: 10.1182/BLOOD-2014-07-587089.

Информация об авторах

Галстян Геннадий Мартинович*, доктор медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени акад. В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: gengalst@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

Костюк Дарья Юрьевна, аспирант отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: kostyuk.dash@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3984-3702>

Мамлеева Светлана Юрьевна, заведующая экспресс-лабораторией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: maml.s-yur@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1492-1735>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 27.03.2026

Принята к печати: 29.05.2026

Information about the authors

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

Daria Yu. Kostyuk, Postgraduate Student, Resuscitation and Intensive Care Department, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: kostyuk.dash@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3984-3702>

Svetlana Yu. Mamleeva, Head of Express-Laboratory, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: maml.s-yur@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1492-1735>

*** Corresponding author**

Received 27 Mar 2026

Accepted 29 May 2026

ПРИМЕНЕНИЕ БЕЛУМОСУДИЛА ДЛЯ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА»

Васильева В.А.* , Королева О.М., Кузьмина Л.А.

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (хрТПХ) является поздним осложнением трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Терапия хрТПХ первой линии основана на применении глюкокортикоидов, однако у значительной доли больных формируется рефрактерное течение. В последние годы в клиническую практику внедрен селективный ингибитор ROCK2 — белумосудил.

Цель: оценить эффективность и безопасность белумосудила у больных с тяжелой стероид-рефрактерной хрТПХ.

Основные сведения. Представлены клинические наблюдения больных с тяжелой хрТПХ с поражением легких, резистентной к глюкокортикоидам и предшествующей терапии (включая ингибиторы JAK, антифибротические и иммуномодулирующие препараты). Белумосудил применяли в качестве 3-й и последующих линий лечения. В результате терапии отмечено достижение частичного ответа у одного больного и стабилизация заболевания у двух больных. Во всех случаях зарегистрирован удовлетворительный профиль безопасности, без развития серьезных нежелательных явлений. Полученные данные свидетельствуют о клинической эффективности белумосудила, включая больных с выраженным поражением легких. Ограниченная обратимость фиброзных изменений определяет целесообразность раннего назначения препарата.

Ключевые слова: трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, хроническая реакция «трансплантат против хозяина», терапия

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

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

Для цитирования: Васильева В.А., Королева О.М., Кузьмина Л.А. Применение белумосудила для терапии хронической реакции «трансплантат против хозяина». Гематология и трансфузиология. 2026; 71(2):202–209. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-2-202-209>

USE OF BELUMOSUDIL FOR THE TREATMENT OF CHRONIC GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE

Vasilyeva V.A.*; Koroleva O.M., Kuzmina L.A.

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

ABSTRACT

Chronic graft-versus-host disease (cGVHD) is one of the most significant late complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). First-line therapy is based on glucocorticosteroids; however, a substantial proportion of patients develop steroid-refractory disease requiring subsequent lines of treatment. In recent years, targeted therapies have been introduced into clinical practice, including belumosudil, a selective ROCK2 inhibitor.

Aim: to evaluate the efficacy and safety of belumosudil in patients with severe steroid-refractory cGVHD.

Main findings. In the presented case series, patients with severe cGVHD with lung involvement, refractory to glucocorticosteroids and prior therapies (including JAK inhibitors, antifibrotic, and immunomodulatory agents), received belumosudil as third- or later-line treatment. Partial response was achieved in one patient, while disease stabilization was observed in two patients. In all cases, the treatment demonstrated a favorable safety profile, with no serious adverse events requiring discontinuation. These findings suggest that belumosudil is clinically effective in heavily pretreated patients, including those with advanced pulmonary involvement. However, the limited reversibility of fibrotic changes supports the rationale for earlier initiation of therapy.

Keywords: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; chronic graft versus host disease, therapy

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Vasilyeva V.A., Koroleva O.M., Kuzmina L.A. Use of belumosudil for the treatment of chronic graft-versus-host disease. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2026; 71(2):202–209 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-2-202-209>

Введение

Хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (хрРТПХ) — это иммуноопосредованное воспалительное и фиброзное заболевание, развивающееся после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) [1]. По данным когортных исследований, хрРТПХ наблюдается у 30–70 % реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) и является основной причиной смертности без рецидива в течение более 2 лет после алло-ТГСК, а также значимого ухудшения качества жизни больных [2–5]. У 40 % больных наблюдается тяжелая форма хрРТПХ, требующая длительной и многоэтапной иммуносупрессивной терапии [6, 7].

Патогенез хрРТПХ включает 3 фазы: раннее воспаление из-за повреждения тканей, нарушение регуляции адаптивной иммунной системы и хроническое воспаление с аномальной репарацией тканей

и формированием фиброза [8]. Только треть больных с хрРТПХ, которым было начато системное лечение, остались живы, в состоянии ремиссии и без иммуносупрессивной терапии в течение 5 лет [6]. Согласно российским и международным рекомендациям по диагностике и лечению хрРТПХ [9, 10], в качестве первой линии терапии используют глюкокортикоиды (ГК) в виде монотерапии или в комбинации с ингибиторами кальциневрина. При этом до 70 % больных нуждаются в назначении последующих линий терапии [6, 7, 11]. За последние 5 лет 3 иммуносупрессивных препарата (ибрутиниб, руксолитиниб, белумосудил) получили одобрение Минздрава России для лечения резистентных к ГК форм хрРТПХ.

Белумосудил (KD025) — пероральный селективный ингибитор Rho-ассоциированной протеинкиназы 2 (ROCK2), одобренный для лечения больных с хрРТПХ

после неэффективности как минимум 2 линий системной терапии [5]. ROCK2 — серин/треонин-киназа, регулирующая организацию цитоскелета, клеточную миграцию, синтез провоспалительных цитокинов и фиброгенез. Ингибирование ROCK2 приводит к снижению продукции провоспалительных медиаторов за счет снижения активности Т-хелперов 17-го типа и регуляции фосфорилирования сигнальных трансдукторов STAT3. Противовоспалительные эффекты достигаются за счет увеличения регуляторных Т-клеток и активации фактора транскрипции STAT5 [12, 13]. В совокупности это обеспечивает противовоспалительный и противофибротический эффект, который рассматривают как ключевой механизм действия белумосудила при хрРТПХ. Под воздействием белумосудила происходит снижение образования стрессовых волокон путем ингибирования полимеризации G-актина в F-актин, что ведет к подавлению факторов транскрипции и снижению экспрессии профибротических генов. Это позволяет затормозить дифференцировку фибробластов в миофибробласты и уменьшить выработку коллагена [12]. Эффективность белумосудила показана в нескольких клинических исследованиях.

ROCKstar (KD025–213) [14] — рандомизированное регистрационное исследование, в котором оценивали 2 режима дозирования белумосудила у больных с рефрактерной/рецидивирующей хрРТПХ. Две трети больных, которые были включены в исследование, были с тяжелой формой хрРТПХ, предшествующее лечение включало в среднем 3 линии иммуносупрессивной терапии, при этом у 27% больных проводили не менее 5 линий терапии (ГК, такролимус, экстракорпоральный фотоферез, ибрутиниб, руксолитиниб). У половины больных было вовлечено 4 или более органов, наиболее часто отмечалось поражение кожи, суставов, фасций, слизистых глаз и ротовой полости, легких, пищевода. Медиана продолжительности лечения составила 10 мес., 44% больных получали терапию белумосудилом более 12 мес. Прекратили лечение из-за возможных нежелательных явлений, связанных с препаратом, 12% больных. Наиболее распространенными нежелательными явлениями 3 или 4 степени тяжести были пневмония, гипертензия и гипергликемия.

При использовании белумосудила 200 мг/сут частота общего ответа (ОО) (в соответствии с критериями Национального института здоровья (National Institutes of Health, NIH)) [15], составила 74%, а для дозы 400 мг/сут — 77%. Частичные ответы (ЧО) [15] отмечали чаще при поражении суставов, фасций, глаз, кожи или легких с преобладанием фиброза. У большинства больных, которые ранее получали терапию ибрутинибом или руксолитинибом, достигли ОО при лечении белумосудилом, отмечали умеренное количество инфекционных осложнений. Общая выживаемость (ОВ) в течение 2 лет составила 89%. На основании проведенного исследования Управление по санитарному

надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США утвердило использование белумосудила у больных старше 12 лет после неудачи по крайней мере двух линий терапии.

В ретроспективном исследовании ROCKreal [16] эффективность белумосудила оценили у 196 больных из 8 трансплантационных центров США за период с марта 2015 по 2024 г. У 113 больных проводили терапию белумосудилом, в контрольную группу включили 83 больных, которым проводили несколько линий лучшей доступной терапии (ЛДТ). Через 6 мес. частота ОО в группе белумосудила составила 38,7% против 26,8% в группе ЛДТ ($p = 0,04$), а однолетняя безрецидивная выживаемость при лечении белумосудилом составила 61,2%, в группе ЛДТ — 47,8% ($p = 0,032$). Нежелательные явления зарегистрированы в 27% случаев применения белумосудила и в 36% случаев использования ЛДТ, однако тяжелые нежелательные явления (инфекционные осложнения, нарушения со стороны дыхательной системы, токсичность) в группе белумосудила были в 58% случаев по сравнению с 46% в группе ЛДТ. Таким образом, исследование показало, что частота ОО при применении белумосудила выше, чем при использовании ЛДТ у больных с хрРТПХ с 2–5 предшествующими линиями терапии.

В одноцентровом ретроспективном исследовании, проведенном в России, были проанализированы результаты лечения 14 больных в возрасте до 18 лет с ГК-рефрактерной тяжелой формой хрРТПХ, получавших белумосудил (100–200 мг/сут в зависимости от массы тела). Частичный ответ зарегистрирован у 64% больных, полных ответов не было. Нежелательные явления, связанные с лечением, отмечены у 93% больных, самыми частыми были гематологическая токсичность (64%), гепатотоксичность (57%), инфекционные осложнения (50%) [17].

Целью настоящей работы было оценить эффективность и безопасность белумосудила у больных с тяжелой стероид-рефрактерной хрРТПХ.

Клинические наблюдения

Краткая характеристика больных представлена в таблице 1.

Клиническое наблюдение 1

Больному К., 24 лет, с диагнозом «Хронический миелолейкоз (ХМЛ) в фазе бластного криза» после достижения второй хронической фазы и большого молекулярного ответа была выполнена алло-ТГСК от НЛА-идентичного сиблинга после миелоаблативного режима кондиционирования, однако в связи с рецидивом заболевания ему впоследствии выполнена повторная алло-ТГСК от гаплоидентичного донора.

В связи с первичной несостоятельностью трансплантата по витальным показаниям больному выполнена третья алло-ТГСК от первого полностью

Таблица 1. Характеристика больных
Table 1. Characteristics of patients

Больной, возраст на момент алло-ТГСК, пол Patient, age at time of allo-HSCT, gender	К., 26 лет, муж. K., 26 y.o., male.	П., 42 года, муж P., 42 y.o., male	М., 35 лет, жен M. 35 y.o., female
Диагноз / Diagnosis	ХМЛ / CML	В-ОЛЛ / B-ALL	В-ОЛЛ / B-ALL
Вид алло-ТГСК, кондиционирование Type of allo-HSCT, conditioning regimen	HLA-идентичный сиблинг, RIC HLA-identical sibling, RIC	Неродственный частично совместимый донор, RIC Mismatched Unrelated Donor, RIC	Гаплоидентичный донор, RIC Haploidentical donor, RIC
Источник трансплантата Transplant Source	СКПК PBSC	СКПК PBSC	СКПК PBSC
Количество ТГСК в анамнезе Number of allo-HSCT in the anamnesis	3	1	1
ОРТПХ в анамнезе aGVHD in the anamnesis	Нет / No	Да / Yes	Да / Yes
Органы-мишени хрРТПХ Target organs of chronic GVHD	Легкие, слизистые рта и глаз Lungs, mucosis of oral cavity and eyes	Легкие, слизистые рта и глаз Lungs, mucosis of oral cavity and eyes	Легкие / Lungs
Степень тяжести хрРТПХ Severity of chronic GVHD	Тяжелая / Severe	Тяжелая / Severe	Тяжелая / Severe
Количество линий терапии до белумосудила Number of therapy lines before BEL	2 (ПЗ, РУКС + ФАМ + ПФД) 2 (PRED, RUX + FAM + PFD)	3 (ПЗ, РУКС, ИМА + ФАМ) 3 (PRED, RUX, IMA + FAM)	3 (РУКС, РТМ, ИМА + ФАМ) 3 (RUX, RTX, IMA + FAM)
Время от диагноза хрРТПХ до назначения БЕЛ Time from the diagnosis of chronic GVHD to the prescription of BEL	15 мес. / 15 mos	35 мес. / 35 mos	28 мес. / 28 mos
Настоящая терапия Current therapy	РУКС, БЕЛ, ФАМ RUX, BEL, FAM	РУКС, БЕЛ, ФАМ RUX, BEL, FAM	РУКС, БЕЛ, ФАМ RUX, BEL, FAM

Примечания. БЕЛ — белумосудил, В-ОЛЛ — В-клеточный острый лимфобластный лейкоз, ИМА — иматиниб, ОРТПХ — острая РТПХ, ФАМ — флутиказон + азитромицин + монтелукаст, ПЗ — преднизолон, ПФД — перфинидон, РТМ — ритуксимаб, РУКС — руксолитиниб, СКПК — стволовые клетки периферической крови, ХМЛ — хронический миелолейкоз, RIC — кондиционирование в режиме пониженной интенсивности.

Notes. aGVHD — acute GVHD, B-ALL — B-cell acute lymphoblastic leukemia, BEL — belumosudil, IMA — imatinib, FAM — fluticasone + azithromycin + montelukast, MUD — Mismatched unrelated donor, PBSC — Peripheral Blood Stem Cells, PRED — prednisone, PFD — perfinidone, RIC reduced-intensity conditioning, RTX — rituximab, RUX — ruxolitinib.

совместимого донора, кондиционирование выполняли в режиме флударабин (90 мг/м²) + мелфалан (70 мг/м²). Иммуносупрессивную терапию проводили циклофосфамидом (50 мг/кг), циклоспорином (3 мг/кг/сут с +5 дня), микофенолата мофетиллом (30 мг/кг/сут с +5 дня). Приживление трансплантата зарегистрировано на +17 день. При обследовании после алло-ТГСК достигнута молекулярная ремиссия на фоне донорского кроветворения.

Через 3 мес. после третьей алло-ТГСК диагностировали тяжелую хрРТПХ с поражением слизистых полости рта (2 балла), глаз (2 балла), кожи (2 балла) и легких (3 балла, объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) 23%) в соответствии с критериями NIN [18], одновременно отметили развитие двусторонней пневмонии, острой дыхательной недостаточности. В качестве первой линии терапии были назначены преднизолон 1 мг/кг/сут, циклоспорин 3 мг/кг/сут и ФАМ-терапия (флутиказон спрей 500 мкг 2 р/сут ингаляционно, азитромицин 250 мг 3 раза в неделю, монтелукаст 10 мг/сут), сопроводительная и антимик-

робная терапия (вориконазол 400 мг/сут, валацикло-вир 1000 мг, ко-тримаксозол 480 мг/сут). Несмотря на разрешение инфекционного процесса и регресс дыхательной недостаточности, через 4 недели терапии сохранялись признаки хрРТПХ: поражение слизистых полости рта — 2 балла, глаз — 2 балла, кожи — 2 балла, легких — 3 балла (ОФВ1 15%) [15], что было расценено как рефрактерное к терапии ГК течение хрРТПХ.

В качестве второй линии терапии был назначен руксолитиниб 20 мг/сут, в результате достигнут частичный ответ: регресс кожных проявлений (0 баллов) и уменьшение выраженности поражения слизистой полости рта (1 балл) [15]. Однако сохранялись проявления хрРТПХ с поражением глаз (2 балла) и тяжелое поражение легких с критическим снижением функции внешнего дыхания (3 балла, ОФВ1 20%) [15], в связи с чем дополнительно проводили антифибротическую терапию пирфенидоном 2403 мг/сут без значимого клинического улучшения. Больной был включен в лист ожидания трансплантации легких.

В дальнейшем отмечались рецидивирующие инфекционные осложнения дыхательных путей, включая бронхиты, пневмонии и инвазивный аспергиллез легких. Через 15 мес. после диагностики хрРТПХ в качестве третьей линии терапии был назначен белумосудил 200 мг/сут в комбинации с руксолитинибом и ФАМ-терапией (оценка активности хрРТПХ: слизистые ротовой полости (1 балл), глаз (2 балла), кожа (0 баллов), легкие (3 балла, ОФВ1 16%)) [15]. Частичный ответ был достигнут через 2 мес. терапии белумосудилом: поражение слизистых полости рта — 0 баллов, глаз — 1 балл, кожи — 0 баллов, легких — 3 балла (ОФВ1 16%) [15]. При последующем наблюдении в течение 6 мес. сохранялась стабилизация легочной хрРТПХ без признаков дальнейшего ухудшения функции дыхания. В результате приема белумосудила отмечено снижение частоты инфекционных эпизодов: за период наблюдения зарегистрирован только один эпизод риновирусной инфекции с субфебрильной температурой. Из нежелательных явлений отмечалась умеренная сонливость, не потребовавшая коррекции терапии.

Клиническое наблюдение 2

Больному П., 40 лет, с диагнозом «В-острый лимфобластный лейкоз» (В-ОЛЛ) на фоне МОБ-негативной ремиссии выполнена алло-ТГСК от неродственного частично совместимого донора после режима кондиционирования пониженной интенсивности флударабин 180 мг/м² + бусульфан 8 мг/кг; иммуносупрессивная терапия: циклофосфамид (100 мг/кг), циклоспорин (3 мг/кг/сут с +5 дня), микофенолата мофетил (45 мг/кг/сут с +5 дня). После алло-ТГСК отмечено развитие поздней острой РТПХ III степени с поражением печени и кишечника. В результате терапии ГК достигнут полный ответ.

Через 12 мес. после алло-ТГСК диагностировали тяжелую хрРТПХ с поражением слизистых полости рта (1 балл), глаз (2 балла) и легких (3 балла, ОФВ1 26%) [18]. В качестве первой линии терапии назначены преднизолон 1 мг/кг/сут и ФАМ-терапия (флутиказон спрей 500 мкг 2 р/сут ингаляционно, азитромицин 250 мг 3 раза в неделю, монтелукаст 10 мг/сут). Через 1 мес. констатировали резистентность к терапии ГК. В качестве второй линии терапии назначен руксолитиниб 20 мг/сут, после лечения которым достигнут частичный ответ со стороны слизистой полости рта, однако сохранялось тяжелое поражение слизистой глаз (2 балла) и легких, отмечалось прогрессирующее снижение ОФВ1 (3 балла, ОФВ1 21%) [15]. В дальнейшем проводили терапию иматинибом 200 мг/сут без значимого клинического улучшения. У больного персистировали инфекционные осложнения дыхательных путей, вследствие чего проводили антибактериальную терапию.

Белумосудил 200 мг/сут. в сочетании с руксолитинибом и ФАМ были назначены спустя 35 мес. после

диагностики хрРТПХ. В течение 6 мес. терапии белумосудилом сохранялась стабилизация хрРТПХ: слизистые ротовой полости (0 баллов), глаз (2 балла), легкие (3 балла, ОФВ1 20%) [15]. Несмотря на отсутствие существенного улучшения функциональных показателей, больной отметил уменьшение выраженности симптомов поражения глаз, снижение потребности в использовании увлажняющих препаратов и исчезновение ощущения инородного тела. При проведении терапии зарегистрирован один эпизод острой респираторной инфекции без тяжелого течения. Других клинически значимых нежелательных явлений не отмечено.

Клиническое наблюдение 3

Больной М., 33 лет, с диагнозом «В-ОЛЛ» на фоне второй МОБ-негативной ремиссии выполнена алло-ТГСК от гаплоидентичного донора после режима кондиционирования пониженной интенсивности: флударабин 180 мг/м² + бусульфан 8 мг/кг; иммуносупрессивная терапия: циклофосфамид (100 мг/кг), циклоспорин (3 мг/кг/сут с +5 дня), микофенолата мофетил (45 мг/кг/сут с +5 дня).

В раннем посттрансплантационном периоде отмечено развитие персистирующей формы острой РТПХ с поражением кишечника и кожи, потребовавшей повторных курсов терапии ГК (стартовая доза 2 мг/кг/сут) и приема руксолитиниба 20 мг/сут. В дальнейшем в результате цитомегаловирусной инфекции развилась вторичная гипопункция трансплантата, в связи с чем была выполнена инфузия селектированных CD34+ клеток донора. В последующем у больной отмечались тяжелые инфекционные осложнения со стороны легких, включая пневмоцистную пневмонию, а также эпизоды грибковой и вирусной инфекции. Несмотря на проводимую антимикробную терапию, сохранялась сниженная функция внешнего дыхания (ОФВ1) 45%.

С целью дифференциальной диагностики выполнена биопсия легкого, по данным гистологического исследования выявлена картина хронического воспаления с элементами облитерирующего бронхиолита, а также определялась репликация ДНК вируса Эпштейна — Барр, вируса герпеса человека 6-го типа. Учитывая полученные данные, через 16 мес. после алло-ТГСК диагностирована тяжелая форма хрРТПХ с поражением легких (2 балла, ОФВ1 45%) [18], а также вирусная инфекция. Учитывая длительную терапию ГК по поводу нескольких эпизодов острой РТПХ, терапию руксолитинибом, в качестве следующих линий терапии применяли руксолитиниб 20 мг/сут, ритуксимаб 375 мг/м² 4 введения, иматиниб 200 мг/сут и ФАМ-терапию (флутиказон спрей 500 мкг 2 р/сут ингаляционно, азитромицин 250 мг 3 раза в неделю, монтелукаст 10 мг/сут).

В результате терапии иматинибом развились нежелательные явления в виде мышечных судорог, тошно-

ты, периферических отеков и симптомов депрессии, что потребовало отмены препарата. Сохранялась стабилизация хрРТПХ. Через 28 мес. после установления диагноза хрРТПХ больной был назначен белумосудил 200 мг/сут в комбинации с руксолитинибом 20 мг/сут и ФАМ-терапией (флутиказон спрей 500 мкг 2 р/сут ингаляционно, азитромицин 250 мг 3 раза в неделю, монтелукаст 10 мг/сут). Исходный показатель ОФВ1 перед началом терапии составил 49 %. В течение 6 мес. терапии отмечалась стабилизация легочной хрРТПХ без признаков прогрессирования заболевания, ОФВ1 48 %, клинически значимых инфекционных осложнений не зарегистрировано.

Обсуждение

В представленных клинических наблюдениях белумосудил применяли у больных с хрРТПХ тяжелой степени, резистентной к ГК. У всех больных отмечалось поражение легких, а назначение препарата произведено через значительное время от момента диагноза хрРТПХ (от 15 до 35 мес.). Все больные ранее получали ГК, руксолитиниб и другие препараты, такие как иматиниб, ритуксимаб и антифибротические препараты, без большого эффекта, что свидетельствует об ограниченных терапевтических опциях.

Все больные имели фиброзно-воспалительный фенотип заболевания с длительным течением, выраженным снижением функции внешнего дыхания и множественными инфекционными осложнениями. В подобных клинических ситуациях достижение полного ответа представляется маловероятным вследствие формирования необратимых структурных изменений легочной ткани. Именно поэтому стабилизацию заболевания и отсутствие дальнейшего снижения ОФВ1 у представленных больных следует рассматривать как клинически значимый результат терапии.

В представленной серии наблюдений наибольший эффект отмечался в отношении поражения слизистых оболочек и субъективных симптомов, тогда как динамика легочных функциональных показателей была ограниченной. Вероятной причиной отсутствия ответа у больных может являться позднее назначение

белумосудила на этапе уже сформировавшихся фиброзных изменений легких. Кроме того, существенное влияние на течение заболевания могли оказывать длительная предшествующая иммуносупрессивная терапия, повторные инфекционные осложнения и исходное снижение функции внешнего дыхания. Важен благоприятный профиль безопасности белумосудила даже в условиях комбинированной терапии с руксолитинибом и ФАМ. Несмотря на тяжелый инфекционный анамнез, у больных не зарегистрировано развития жизнеугрожающих инфекционных осложнений или нежелательных явлений, потребовавших отмены терапии.

Полученные данные позволяют предположить, что более раннее назначение белумосудила, до формирования необратимых фиброзных изменений легких, потенциально может быть ассоциировано с более выраженным клиническим ответом. Для подтверждения данного предположения необходимы дальнейшие проспективные исследования. Однако существуют ограничения и нерешенные вопросы, такие как: ограниченные данные долгосрочной безопасности и влияние на выживаемость [19]. Нет данных об оптимальной последовательности терапии (какие линии предпочтительны до и после белумосудила), а также о сочетании с другими иммуносупрессивными агентами [20]. Необходимо исследование биомаркеров для определения глубины ответа и предикторов эффективности терапии [21].

Таким образом, лечение белумосудилом является эффективной и хорошо переносимой опцией терапии у больных с рефрактерной хрРТПХ, включая тяжелые формы с поражением легких. Даже при позднем назначении препарат позволяет достичь клинического ответа или стабилизации процесса. Представленные клинические наблюдения дополняют данные клинических исследований и подчеркивают потенциал препарата в реальной клинической практике. Дальнейшие исследования и накопление опыта помогут уточнить оптимальные схемы применения, долгосрочный профиль безопасности и место в стратегиях последовательной терапии хрРТПХ.

Литература

1. MacDonald K.P.A., Hill G.R., Blazar B.R. Chronic graft-versus-host disease: biological insights from preclinical and clinical studies. *Blood*. 2017;129(1):13–21. DOI: 10.1182/BLOOD-2016-06-686618.
2. Arora M., Cutler C.S., Jagasia M.H., et al. Late Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(3):449–55. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.10.018.
3. Wong F.L., Francisco L., Togawa K., et al. Long-term recovery after hematopoietic cell transplantation: predictors of quality-of-life concerns. *Blood*. 2010;115(12):2508–19. DOI: 10.1182/BLOOD-2009-06-225631.
4. Lee S.J., Vogelsang G., Flowers M.E.D. Chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2003;9(4):215–33. DOI: 10.1053/bbmt.2003.50026.

References

1. MacDonald K.P.A., Hill G.R., Blazar B.R. Chronic graft-versus-host disease: biological insights from preclinical and clinical studies. *Blood*. 2017;129(1):13–21. DOI: 10.1182/BLOOD-2016-06-686618.
2. Arora M., Cutler C.S., Jagasia M.H., et al. Late Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(3):449–55. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.10.018.
3. Wong F.L., Francisco L., Togawa K., et al. Long-term recovery after hematopoietic cell transplantation: predictors of quality-of-life concerns. *Blood*. 2010;115(12):2508–19. DOI: 10.1182/BLOOD-2009-06-225631.
4. Lee S.J., Vogelsang G., Flowers M.E.D. Chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2003;9(4):215–33. DOI: 10.1053/bbmt.2003.50026.

5. Jagasia M., Lazaryan A., Bachier C.R., et al. ROCK2 inhibition with belumosudil (KD025) for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *J Clin Oncol.* 2021;39(17):1888–98. DOI: 10.1200/JCO.20.02754;WGROU:STRING:PUBLICAT
6. Lee S.J., Nguyen T.D., Onstad L., et al. Success of Immunosuppressive Treatments in Patients with Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(3):555–62. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.10.042.
7. Moiseev I.S., Drovok M.Y., Motorin D. V., et al. Multicenter non-interventional retrospective study: prevalence, clinical characteristics and approaches to the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease in the Russian Federation. *Cell Ther Transplant.* 2023;12(4):11–23. DOI: 10.18620/CTT-1866-8836-2023-12-4-11-23.
8. Zeiser R., Blazar B.R. Pathophysiology of Chronic Graft-versus-Host Disease and Therapeutic Targets. Longo DL, editor. *N Engl J Med.* 2017;377(26):2565–79. DOI: 10.1056/NEJMr1703472.
9. Моисеев И.С., Балашов Д.Н., Бронин Г.О. и др. Рекомендации Национального общества трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, генной и клеточной терапии по диагностике и лечению реакции «трансплантат против хозяина». *Cell Ther Transplant.* 2025;14(2):55–86. DOI: 10.18620/CTT-1866-8836-2025-14-2-55-86.
10. DeFilipp Z., Couriel D.R., Lazaryan A., et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: III. The 2020 Treatment of Chronic GVHD Report. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(9):729–37. DOI: 10.1016/j.jct.2021.05.004.
11. Flowers M.E.D., Martin P.J. How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2015;125(4):606–15. DOI: 10.1182/BLOOD-2014-08-551994.
12. Zanin-Zhorov A., Weiss J.M., Nyuydzefe M.S., et al. Selective oral ROCK2 inhibitor down-regulates IL-21 and IL-17 secretion in human T cells via STAT3-dependent mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111(47):16814–9. DOI: 10.1073/PNAS.1414189111.
13. Flynn R., Paz K., Du J., et al. Targeted Rho-associated kinase 2 inhibition suppresses murine and human chronic GVHD through a Stat3-dependent mechanism. *Blood.* 2016;127(17):2144–54. DOI: 10.1182/BLOOD-2015-10-678706.
14. Cutler C., Lee S.J., Arai S., et al. Belumosudil for chronic graft-versus-host disease after 2 or more prior lines of therapy: the ROCKstar Study. *Blood.* 2021;138(22):2278–89. DOI: 10.1182/BLOOD.2021012021.
15. Lee S.J., Wolff D., Kitko C., et al. Measuring Therapeutic Response in Chronic Graft-versus-Host Disease. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(6):984–99. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.02.025.
16. Hall K., Lazaryan A., Der Laan M. van, et al. Efficacy and Safety of Belumosudil as Compared with Best Available Therapy for the Treatment of cGVHD in the US. *Blood Adv.* 2026;10 (3): 682-693. DOI: 10.1182/BLOODADVANCES.2025015832.
17. Bykova T.A., Levkovsky N. V., Moiseev I.S., et al. Belumosudil in pediatric patients with steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: single-center experience. *Cell Ther Transplant.* 2025;14(2):35–40. DOI: 10.18620/CTT-1866-8836-2025-14-2-35-40.
18. Jagasia M.H., Greinix H.T., Arora M., et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(3):389–401.e1. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001.
19. Przepiorka D., Le R.Q., Ionan A., et al. FDA Approval Summary: Belumosudil For Adult and Pediatric Patients 12 Years and Older with Chronic GVHD After Two
5. Jagasia M., Lazaryan A., Bachier C.R., et al. ROCK2 inhibition with belumosudil (KD025) for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *J Clin Oncol.* 2021;39(17):1888–98. DOI: 10.1200/JCO.20.02754;WGROU:STRING:PUBLICAT
6. Lee S.J., Nguyen T.D., Onstad L., et al. Success of Immunosuppressive Treatments in Patients with Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(3):555–62. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.10.042.
7. Moiseev I.S., Drovok M.Y., Motorin D. V., et al. Multicenter non-interventional retrospective study: prevalence, clinical characteristics and approaches to the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease in the Russian Federation. *Cell Ther Transplant.* 2023;12(4):11–23. DOI: 10.18620/CTT-1866-8836-2023-12-4-11-23.
8. Zeiser R., Blazar B.R. Pathophysiology of Chronic Graft-versus-Host Disease and Therapeutic Targets. Longo DL, editor. *N Engl J Med.* 2017;377(26):2565–79. DOI: 10.1056/NEJMr1703472.
9. Moiseev I.S., Balashov D.N., Bronin G.O., et al. Recommendations of Russian Society for Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Gene and Cell therapy for diagnosis and treatment of graft-versus-host disease. *Cell Ther Transplant.* 2025;14(2):55–86 (In Russian). DOI: 10.18620/CTT-1866-8836-2025-14-2-55-86.
10. DeFilipp Z., Couriel D.R., Lazaryan A., et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: III. The 2020 Treatment of Chronic GVHD Report. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(9):729–37. DOI: 10.1016/j.jct.2021.05.004.
11. Flowers M.E.D., Martin P.J. How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2015;125(4):606–15. DOI: 10.1182/BLOOD-2014-08-551994.
12. Zanin-Zhorov A., Weiss J.M., Nyuydzefe M.S., et al. Selective oral ROCK2 inhibitor down-regulates IL-21 and IL-17 secretion in human T cells via STAT3-dependent mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111(47):16814–9. DOI: 10.1073/PNAS.1414189111.
13. Flynn R., Paz K., Du J., et al. Targeted Rho-associated kinase 2 inhibition suppresses murine and human chronic GVHD through a Stat3-dependent mechanism. *Blood.* 2016;127(17):2144–54. DOI: 10.1182/BLOOD-2015-10-678706.
14. Cutler C., Lee S.J., Arai S., et al. Belumosudil for chronic graft-versus-host disease after 2 or more prior lines of therapy: the ROCKstar Study. *Blood.* 2021;138(22):2278–89. DOI: 10.1182/BLOOD.2021012021.
15. Lee S.J., Wolff D., Kitko C., et al. Measuring Therapeutic Response in Chronic Graft-versus-Host Disease. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(6):984–99. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.02.025.
16. Hall K., Lazaryan A., Der Laan M. van, et al. Efficacy and Safety of Belumosudil as Compared with Best Available Therapy for the Treatment of cGVHD in the US. *Blood Adv.* 2026;10 (3): 682-693. DOI: 10.1182/BLOODADVANCES.2025015832.
17. Bykova T.A., Levkovsky N. V., Moiseev I.S., et al. Belumosudil in pediatric patients with steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: single-center experience. *Cell Ther Transplant.* 2025;14(2):35–40. DOI: 10.18620/CTT-1866-8836-2025-14-2-35-40.
18. Jagasia M.H., Greinix H.T., Arora M., et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(3):389–401.e1. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001.
19. Przepiorka D., Le R.Q., Ionan A., et al. FDA Approval Summary: Belumosudil For Adult and Pediatric Patients 12 Years and Older with Chronic GVHD After Two

or More Prior Lines of Systemic Therapy. Clin Cancer Res. 2022;28(12):2488. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-4176.

20. Qadri M., Ihtasham A., Shahid I., et al. Efficacy and Safety of Belumosudil in Chronic Graft versus Host Disease (cGVHD): A Systematic Review and Meta-Analysis. Research Square 2025; DOI: 10.21203/RS.3.RS-6383341/V1.

21. Sharma R., Holtzman N.G., Pusic I., et al. Belumosudil reduces oral chronic graft-versus-host disease tissue inflammation and fibrosis: a ROCKstar companion study. Blood Adv. 2025;9(14):3479–94. DOI: 10.1182/BLOODADVANCES.2025016170.

Информация об авторах

Васильева Вера Алексеевна*, кандидат медицинских наук, заведующая дневным стационаром иммунохимиотерапии после трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: vasilievava4@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0904-7385>

Королева Ольга Михайловна, гематолог дневного стационара иммунохимиотерапии после трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: kinger-777@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9859-2849>

Кузьмина Лариса Анатольевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии гемобластозов и трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: kuzlara@rambler.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6201-6276>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 17.03.2026

Принята к печати: 29.05.2026

or More Prior Lines of Systemic Therapy. Clin Cancer Res. 2022;28(12):2488. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-4176.

20. Qadri M., Ihtasham A., Shahid I., et al. Efficacy and Safety of Belumosudil in Chronic Graft versus Host Disease (cGVHD): A Systematic Review and Meta-Analysis. Research Square. 2025; DOI: 10.21203/RS.3.RS-6383341/V1.

21. Sharma R., Holtzman N.G., Pusic I., et al. Belumosudil reduces oral chronic graft-versus-host disease tissue inflammation and fibrosis: a ROCKstar companion study. Blood Adv. 2025;9(14):3479–94. DOI: 10.1182/BLOODADVANCES.2025016170.

Information about the authors

Vera A. Vasilyeva*, Cand. Sci. (Med.), Head of Outpatient Department for Immunotherapy after Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: vasilievava4@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0904-7385>

Olga M. Koroleva, Hematologist of Outpatient Department for Immunotherapy after Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: kinger-777@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9859-2849>

Larisa A. Kuzmina, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Head of Department of Chemotherapy for Hematological Malignancies and Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: kuzlara@rambler.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6201-6276>

* Corresponding author

Received 17 Mar 2026

Accepted 29 May 2026

ПО СЛЕДАМ ДЕБЮТНЫХ КАТАСТРОФ: ПЕРВИЧНАЯ ВИТРЕОРЕТИНАЛЬНАЯ ЛИМФОМА

Королева Д.А.^{1,2*}, Звонков Е.Е.^{1,2}, Щецова О.О.¹, Смирнова А.Б.¹, Никулина Е.Е.¹, Северина Н.А.¹, Судариков А.Б.¹, Борисова Д.В.³, Воскресенская А.А.³, Поздеева Н.А.³, Гришина Е.Е.⁴, Андрюхина О.М.⁴, Максимова Е.М.⁴, 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, 127473, г. Москва, Российская Федерация

³ Чебоксарский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академик С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 428028, г. Чебоксары, Российская Федерация

⁴ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», 129110, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Первичная витреоретинальная лимфома (ПВРЛ) относится к подтипу лимфом иммунопривилегированных органов. Проблемой является как диагностика, так и выбор тактики терапии ПВРЛ.

Цель: представить клиническое наблюдение больных ПВРЛ и возможности улучшения диагностики и результатов лечения.

Основные сведения. С 2024 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» проведено лечение двух больных ПВРЛ в возрасте 66 и 75 лет. Диагноз был установлен на основании молекулярного анализа мутаций в генах *MYD88/CD79b* в водянистой влаге стекловидного тела. Индукция ремиссии проведена по протоколу «R-MPV» с добавлением леналидомида и ибрутиниба, затем выполнена консолидация в виде ауто-ТГСК, режим кондиционирования по программе «ВВС». На ранних сроках после ауто-ТГСК у обеих больных констатирован рецидив заболевания. Таким образом, для улучшения диагностики целесообразно внедрение малоинвазивных методов исследований молекулярного профиля ПВРЛ. Рациональна интеграция инновационной клеточной терапии в качестве первой линии лечения и использование режимов кондиционирования на основе тиотепа.

Ключевые слова: первичная витреоретинальная лимфома, безбиопсийная диагностика, ауто-ТГСК, тиотепа, глофитамаб

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа не имела спонсорской поддержки.

Для цитирования: Королева Д.А., Звонков Е.Е., Щецова О.О., Смирнова А.Б., Никулина Е.Е., Северина Н.А., Судариков А.Б., Борисова Д.В., Воскресенская А.А., Поздеева Н.А., Гришина Е.Е., Андрюхина О.М., Максимова Е.М., Паровичникова Е.Н. По следам дебютных катастроф: первичная витреоретинальная лимфома. Гематология и трансфузиология. 2026; 71(2):211–225. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-2-211-225>

FOLLOWING DEBUT DISASTERS: PRIMARY VITREORETINAL LYMPHOMA

Koroleva D.A.^{1,2*}, Zvonkov E.E.^{1,2}, Shchetsova O.O.¹, Smirnova A.B.¹, Nikulina E.E.¹, Severina N.A.¹, Sudarikov A.B.¹, Borisova D.V.³, Voskresenskaya A.A.³, Pozdeeva N.A.³, Grishina E.E.⁴, Andryukhina O.M.⁴, Maksimova E.M.⁴, Parovichnikova E.N.^{1,2}

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

² Russian University of Medicine, 127473, Moscow, Russian Federation

³ The Cheboksary Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, 428028, Cheboksary, Russian Federation

⁴ Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"), 129110, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Primary vitreoretinal lymphoma (PVRL) is a subtype of lymphoma of immune-privileged organs. Both diagnosis and treatment decisions pose significant challenges for PVRL.

Aim: to present a clinical observation in treating patients with PVRL and possibilities for improving diagnosis and treatment outcomes.

Main Findings. Since 2024, two patients with PVRL, aged 66 and 75 years, have been treated at the National Medical Research Center for Hematology. Modern diagnostic methods based on molecular analysis to detect mutations in the *MYD88/CD79b* genes in vitreous fluid were used to establish the diagnosis. A two-stage approach was used for treatment: remission induction using the R-MPV protocol with the addition of lenalidomide and ibrutinib, followed by consolidation auto-HCT in a conditioning regimen according to the "BBC" program. Disease relapses were detected in both patients early after auto-HCT. Thus, for timely diagnosis, it is advisable to implement minimally invasive methods for studying the molecular profile of PVRL. The development of new therapeutic approaches, integrating innovative cell therapy into first-line treatment and the use of thiotepa-based conditioning regimens, is also advisable.

Keywords: primary vitreoretinal lymphoma, biopsy-free diagnosis, autologous HCT, thiotepa, Glofitamab

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Koroleva D.A., Zvonkov E.E., Shchetsova O.O., Smirnova A.B., Nikulina E.E., Severina N.A., Sudarikov A.B., Borisova D.V., Voskresenskaya A.A., Pozdeeva N.A., Grishina E.E., Andryukhina O.M., Maksimova E.M., Parovichnikova E.N. Following debut disasters: primary vitreoretinal lymphoma. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (*Gematologiya i transfuziologiya*). 2026; 71(2):211–225 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-2-211-225>

Введение

Внутриглазные лимфомы (ВГЛ) — редкие лимфатические опухоли с изолированным вовлечением внутренних структур глазного яблока [1]. В зависимости от поражения оболочек глаза ВГЛ подразделяют на хориоидальную, витреоретинальную/ретиальную [1]. Хориоидальная ВГЛ представлена лимфомой из клеток маргинальной зоны и при проведении терапии характеризуется благоприятным прогнозом [2]. Первичная витреоретинальная/ретиальная лимфома (ПВРЛ) имеет морфологические характеристики диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы

(ДВККЛ) с неблагоприятным прогнозом и резистентностью к проводимой терапии [1].

Редко встречающаяся нозология, при которой отсутствуют рекомендации по лечению, ПВРЛ представляет собой сложную в диагностическом и лечебном плане лимфому [3]. Мимикрия под другие офтальмологические заболевания, при лечении которых проводят терапию глюкокортикоидными гормонами, затрудняет верификацию диагноза, приводит к поздней диагностике и способствует диссеминации в центральную нервную систему (ЦНС) [4]. Вовлечение ЦНС у больных ПВРЛ

в течение 2 лет достигает 60–90% и является причиной высокой летальности [5]. Патофизиология рецидива ПВРЛ в ЦНС не изучена. Является ли рецидив с вовлечением ЦНС результатом скрытого поражения головного мозга, не выявляемого при рутинном обследовании, или следствием распространения через сетчатку и зрительный нерв в головной мозг — остается предметом дискуссий [5].

Для выявления поражения ЦНС необходимо проведение обследования, которое должно включать не только выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, но и люмбальной пункции с обязательным иммунофенотипическим и молекулярно-генетическим анализом спинномозговой жидкости (СМЖ), что не применяется в большинстве офтальмологических клиник [6]. Медиана общей выживаемости (ОВ) у больных с сочетанным поражением сетчатки и ЦНС не превышает года [5].

Агрессивное течение, задержка с установлением диагноза, преимущественно двустороннее поражение и необходимость проведения травмирующих внутриглазных биопсий могут привести к потере зрения, что затрудняет лечение больных [7]. Малоинвазивные методы мультимодальной визуализации (офтальмоскопия, фотография глазного дна с помощью фундус-камеры, оптическая когерентная томография (ОКТ), флуоресцентная ангиография и аутофлуоресценция) помогают в дифференциальной диагностике ПВРЛ с другими заболеваниями заднего отрезка глазного яблока, однако для установления диагноза необходимо морфологическое подтверждение [8]. Риск осложнений и низкая частота получения диагностического материала при биопсии диктуют необходимость разработки высокочувствительных биохимических и молекулярно-генетических методов детекции, основанных на работе с малыми объемами опухолевого материала. Длительно существовавший низкочувствительный диагностический стандарт цитологического анализа клеток стекловидного тела (СТ) сменился методами биохимической оценки соотношения интерлейкинов (ИЛ), многоцветной проточной цитофлуориметрией (МПЦ), которые, наряду с полимеразной цепной реакцией для определения клональности в образцах внутриглазной жидкости СТ, повысили точность диагностики [9]. Кроме того, ПВРЛ обладает схожим с выявленным при секвенировании биоптатов первичной лимфомы ЦНС (ПЛЦНС) мутационным спектром, что используют для разработки инновационных малоинвазивных диагностических подходов. Частота выявления мутаций L265P в гене *MYD88* в биоптате СТ достигает 88%, а чувствительность теста — 83%. Методы секвенирования нового поколения с широким набором детектируемых таргетных генов позволяют увеличить диагностическую чувствительность и специфичность до 100% даже при малоинвазивном исследовании жидкости передней камеры глаза. Эти

методы можно многократно и безопасно применять при мониторинге ответа на терапию [9].

Отсутствие рекомендаций по лечению представляет собой вторую проблему. Для лечения применяют различные местные и системные химиотерапевтические (ХТ) подходы, однако оптимальный метод лечения не определен [5]. Редкая встречаемость ПВРЛ не позволяет проводить крупные исследования, большинство работ ограничено небольшой выборкой больных. Применение только местной лучевой терапии (ЛТ) и интравитреального введения цитостатических препаратов не предотвращает распространение опухоли в ЦНС, в связи с чем используют комбинацию местного и системного подходов [10]. Однако даже при комбинированном воздействии и применении стандартных схем ХТ, используемых при других нодальных и экстранодальных локализациях ДВККЛ, прогноз при ПВРЛ остается неблагоприятным — медиана беспрогрессивной выживаемости (БПВ) составляет 25 мес. [6].

Учитывая биологическую «схожесть» ПВРЛ и ПЛЦНС, а также их иммунопривилегированную локализацию, разрабатывают программы высокодозной ХТ с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), хотя последние в основном применяют при рецидивах заболевания. Данные об эффективности ауто-ТГСК в первой линии терапии ПВРЛ ограничены единичными наблюдениями [6, 11]. С целью преодоления резистентности и улучшения выживаемости больных разрабатывают методы таргетной и клеточной терапии, однако данные по их применению ограничены малыми группами больных с множественными рецидивами ПВРЛ [12, 13].

В представленной работе у 2 больных ПВРЛ применили комбинированное лечение. Была использована максимально интенсифицированная индукция ремиссии (схема «RIL–MPV» с метотрексатом в высоких дозах с добавлением ибрутиниба и леналидомида) с последующей высокодозной консолидацией с ауто-ТГСК (режим кондиционирования «BBC») в первой линии лечения [14].

Цель работы — представить анализ токсичности, переносимости и эффективности данной терапии, оценить недостатки и возможности улучшения результатов лечения.

Клиническое наблюдение 1

У больной И. Л. Н., 66 лет, в ноябре 2023 г. появились жалобы на снижение остроты зрения левого глаза. В январе 2024 г. была выполнена факэмульсификация катаракты с имплантацией интраокулярной линзы. За последующий период наблюдения отмечалось прогрессивное снижение остроты зрения и появление плавающих помутнений в обоих глазах. В мае 2024 г. по данным биомикроскопии в СТ обоих глаз были выявлены плавающие помутнения в виде клеточ-

ной взвеси в центральных отделах СТ и преретинально. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) глазного яблока были отмечены выраженные помутнения в СТ. По результатам ОКТ в левом глазу определялась неравномерность контура и множественные протяженные элевации пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) в парафовеолярной и перипапиллярной зонах, а также гиперрефлективные включения во внутренних слоях сетчатки. При фоторегистрации глазного дна визуализировали точечные включения вдоль нижней сосудистой аркады (рис. 1).

На основании обследования была заподозрена ПВРЛ, в связи с чем выполнена диагностическая витрэктомия (ВЭ) (27 Га) с забором СТ объемом 0,15 мл. По данным молекулярно-генетического исследования в жидкости СТ была выявлена В-клеточная клональность по генам легкой цепи иммуноглобулинов, мутация L265P в гене *MYD88* с аллельной нагрузкой 4,2 % и мутация Y197C гена *CD79b* с аллельной нагрузкой 0,6 %, что характерно для MCD (*MYD88/CD79b*) подтипа ДВККЛ. Данные, свидетельствующие о патологических очагах других локализаций, не выявлены.

С диагнозом ПВРЛ в июне 2024 г. больная была госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. На момент госпитализации период от появления первых симптомов заболевания до установления диагноза составил 8 мес. С целью исключения поражения ЦНС больной были выполнены МРТ головного мозга с внутривенным контрастным усилением и люмбальная пункция. По результатам цитологического исследования СМЖ цитоз составил 10,2 кл/мкл, по данным МПЦ определялась опухолевая популяция клеток с иммунофенотипом CD45⁺CD19⁺Каппа⁺CD20⁺CD10⁺CD5⁺, молекулярно-генетический анализ геномной ДНК ликвора выявил



Рисунок 1. Дебют ПВРЛ. Данные фоторегистрации глазного дна: выраженный витрит и скопления патологического субретинального материала вдоль нижней сосудистой аркады

Figure 1. The debut PVRL. Photo of the eye fundus: pronounced vitritis and accumulations of pathological subretinal material along the inferior vascular arcade

наличие мутации L265P в гене *MYD88* с аллельной нагрузкой 31 %, что подтверждало вовлечение ЦНС.

Индукцию ремиссии проводили по схеме «RIL–MPV» № 4 (ритуксимаб 375 мг/м², метотрексат 3500 мг/м², винкристин 2 мг, прокарбазин 100 мг/м² со 2 по 8 день) с добавлением ибрутиниба в дозе 280 мг/сут. и леналидомида 25 мг/сут. перорально в течение 10 дней каждого курса. Гематологической токсичности зарегистрировано не было. Из инфекционных осложнений после первого курса ХТ отмечалось развитие двусторонней плевропневмонии неуточненной этиологии, сопровождавшейся фебрильной лихорадкой. В результате проведенной противоопухолевой терапии была достигнута клиническая ремиссия заболевания, отмечено восстановление остроты зрения. С целью консолидации ремиссии была выполнена ауто-ТГСК в режиме кондиционирования «ВВС» (кармустин 400 мг в день — 6, бусульфан 4 мг/кг в дни –5, –4, циклофосфамид 60 мг/кг в дни –3, –2, трансфузия аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ГСК) в 0 день) в связи с временным отсутствием тиотепы. В раннем посттрансплантационном периоде развились миелотоксический агранулоцитоз, тромбоцитопения тяжелой степени, анемия средней степени тяжести и инфекционные осложнения (стоматит, энтеропатия неуточненной этиологии). Восстановление показателей гемограммы и регресс инфекционных осложнений были отмечены через 9 дней после ауто-ТГСК.

Через 3 мес. после ауто-ТГСК на основании клинической картины и результатов обследования был диагностирован рецидив ПВРЛ, что подтверждено выявлением мутации L265P в гене *MYD88* с аллельной нагрузкой 80 % в жидкости СТ, наличием В-клеточной клональности по генам легких цепей иммуноглобулинов (аналогичной дебюту заболевания) и данными МПЦ (23,3 % опухолевой популяции В-лимфоцитов). Данных, свидетельствующих о вовлечении ЦНС, не получено. Учитывая локальный внутриглазной рецидив заболевания, с февраля по сентябрь 2025 г. больной проводили интравитреальную терапию метотрексатом в дозе 0,4 мг/0,1 мл 4-кратно еженедельно, далее раз в 2 недели в течение 2 мес. и 5 инъекций один раз в месяц, в результате чего была достигнута вторая ремиссия заболевания. В январе 2026 г., через 4 мес. после последнего интравитреального введения метотрексата, больная вновь обратилась с жалобами на снижение зрения правого глаза, что было расценено как рецидив ПВРЛ. По данным МРТ головного мозга в январе 2026 г. поражения вещества головного мозга не выявлено. Начата местная ХТ метотрексатом, которая привела к полному исчезновению симптомов ПВРЛ после третьей инъекции.

В марте 2026 г. на фоне местной терапии у больной развился эпизод потери сознания. По данным МРТ

головного мозга в левой лобной доле было выявлено объемное образование размерами 3,2×2,0×2,0 см с выраженным перифокальным отеком и ограничением диффузии, смещением срединных структур головного мозга вправо до 0,4 см (рис. 2). Со стороны органа зрения клинических проявлений не было. Был констатирован второй рецидив заболевания с поражением вещества головного мозга. В настоящее время ей планируется проведение противорецидивной терапии с применением биспецифических антител.

Клиническое наблюдение 2

Больной П. М. А., 75 лет, в январе 2023 г. была выполнена факоэмульсификация катаракты с имплантацией интраокулярной линзы. В течение последующего месяца отмечалось появление плавающих помутнений перед правым глазом. В мае 2023 г. развилось резкое снижение остроты зрения правого глаза, был установлен диагноз «острый хориоретинит», проводили консервативную терапию с кратковременным эффектом. С июля 2023 г. отмечено дальнейшее снижение остроты зрения. В сентябре 2023 г. по данным биомикроскопии было выявлено выраженное помутнение СТ справа, при офтальмоскопии определялись белесоватые субретинальные очаги, округлый очаг с нечеткими границами над сетчаткой и в хориоидее с выраженной экссудацией, слева — единичный светлый очаг в хориоидее с наличием пигментированных включений. По результатам УЗИ глазного яблока выявлена незначительная деструкция СТ. Дифференциальный диагноз проводили между задним гранулематозным увеитом, метастазами солидной опухоли без выявленного первичного очага и ПВРЛ.

По данным фоторегистрации глазного дна были выявлены выраженная инфильтрация СТ клеточными элементами и наличие субретинальных отложений (рис. 3), что позволило заподозрить ПВРЛ. Ввиду отсутствия диагностических методик для подтверждения диагноза ПВРЛ в качестве провокационной терапии с октября 2023 г. была инициирована пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 1000 мг/сут. в течение 3 дней с последующим пероральным приемом преднизолона 0,6 мг/кг/сут. В результате проведенного лечения была достигнута положительная динамика в виде регресса субретинальных очагов и улучшения остроты зрения.

Однако в феврале 2024 г. после полной отмены гормональной терапии был констатирован рецидив заболевания и выполнена диагностическая ВЭ (27 Ga) с биопсией СТ в объеме 0,15 мл. С помощью молекулярно-генетических анализов жидкости СТ была выявлена В-клеточная клональность по генам тяжелой цепи иммуноглобулинов и мутация L265P в гене *MYD88* с аллельной нагрузкой 6,6%. Период до верификации окончательного диагноза составил 18 мес.

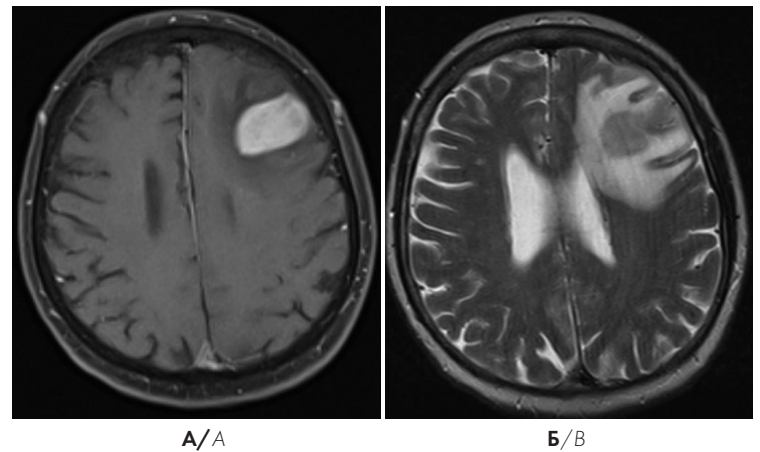


Рисунок 2. МРТ головного мозга в рецидиве: опухолевый очаг левой лобной доли размерами 3,2×2,0×2,0 см (А) с выраженным перифокальным отеком (Б), ограничением диффузии, смещением срединных структур на 0,4 см

Figure 2. MRI of the brain in relapse: a tumor lesion of the left frontal lobe measuring 3.2×2.0×2.0 (A) cm with pronounced perifocal edema (B) and limited diffusion, displacement of the midline structures of the brain to the right by up to 0.4 cm

В апреле 2024 г. больная была госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, при дополнительном обследовании данных, свидетельствующих о вовлечении ЦНС, не получено.

Больной проводили терапию по программе «R-MPV» с леналидомидом и ибрутинибом, в результате которой была достигнута ремиссия заболевания, однако в связи с длительностью диагностики значимого улучшения остроты зрения достигнуть не удалось. Гематологической и негематологической токсичности на индукционном этапе зарегистрировано не было. С целью консолидации ремиссии была выполнена ауто-ТГСК в режиме кондиционирования «ВВС» в связи с временным отсутствием тиотепы. Посттрансплантационный период осложнился развитием миелотоксического



Рисунок 3. Дебют ПВРЛ. Данные фоторегистрации глазного дна: выраженная инфильтрация стекловидного тела клеточными элементами и наличие субретинальных отложений

Figure 3. The debut PVRL. Photo of the eye fundus: pronounced infiltration of the vitreous body by cellular elements and the presence of subretinal deposits

агранулоцитоза, анемии, тромбоцитопении тяжелой степени и инфекционными осложнениями (стоматит, энтеропатия, ассоциированная с *Clostridium difficile*). Восстановление показателей гемограммы было отмечено через 10 дней после ауто-ТГСК.

Спустя 8 мес. после ауто-ТГСК у больной был диагностирован локальный внутриглазной рецидив заболевания. С июля по декабрь 2025 г. больной проводили местную интравитреальную терапию метотрексатом в дозе 0,4 мг/0,1 мл 4-кратно еженедельно, далее — 2 инъекции с интервалом 2 недели, далее 5 инъекций один раз в месяц, в результате чего была достигнута вторая ремиссия заболевания. В настоящее время длительность безрецидивного периода составляет 3 мес.

Обсуждение

Впервые ПВРЛ была описана E. L. Coore и J. L. Riker как саркома ретикулярных клеток глаза в 1951 г. [15], а затем в 1955 г. I. Givner [16] как злокачественная лимфома увеального тракта. ПВРЛ представляет собой редкое злокачественное новообразование глаз, частота встречаемости — 0,047 случая на 100 000 человек в год [3]. Медиана возраста больных ПВРЛ составляет 60 лет. Наряду с ПЛЦНС, ПВРЛ была отнесена к группе лимфом иммунопривилегированных органов (ИПО) вследствие схожих биологических признаков, сочетанному характеру метастазирования, ответу на терапию и прогнозу [17].

Как и ЦНС, внутренние структуры глаза (хрусталик, роговица, сетчатка) являются иммунопривилегированными тканями. Гематоретинальный барьер (ГРБ) выступает в роли физиологического фильтра, ограничивающего доступ иммунокомпетентных клеток к структурам заднего полюса глаза. Его структура включает внешний барьер, представленный ретиальным пигментным эпителием, и внутренний, состоящий из эндотелия сосудистого русла сетчатки [18]. Иммунопривилегированность тканей глаза обусловлена различными механизмами: отсутствием интраокулярной лимфатической системы, низкой экспрессией молекул главного комплекса гистосовместимости, повышенной экспрессией поверхностных молекул, которые ингибируют активацию комплемента, локальной продукцией иммуносупрессивных цитокинов, таких как трансформирующий фактор роста β , фактор ингибирования миграции макрофагов и Fas лиганды, которые подавляют активацию Т-хелперных клеток 1-го типа (Th1) и воспалительную активность макрофагов, а также предотвращают активацию естественных клеток-киллеров. Секретция ИЛ-10, иммуносупрессивного цитокина, лимфоцитами ПВРЛ может дополнительно повышать иммунную толерантность и позволять опухоли «ускользать» от иммунной системы [19].

Частота ошибочной диагностики у больных ПВРЛ в некоторых исследованиях достигает 100% [20]. Это

обусловлено редкой встречаемостью (менее 0,01% от всех заболеваний глаз) и гетерогенностью проявлений. ПВРЛ часто имитирует различные воспалительные и другие опухолевые заболевания глаз [21, 22]. К ним относят увеит, панuveит, эндофтальмит, мультифокальный хориоидит, болезнь Бехчета, синдром белых точек, ретинальный васкулит, серпигиозную хориоретинопатию, болезнь Фогта — Коянаги — Харады, саркоидоз, туберкулез, токсоплазмоз, острый некроз сетчатки и сифилис, меланому и метастатические поражения при раке [5, 23]. Среди клинических проявлений ПВРЛ выделяют «плавающие помутнения» в глазу и снижение остроты зрения, которые в 64–83% случаев носят билатеральный характер. После терапии глюкокортикоидами отмечают временное улучшение глазных симптомов, что также объясняет задержку диагностики [24]. При инструментальных исследованиях в 50% случаев выявляют поражение переднего отрезка глаза [25]. При биомикроскопии в передней камере можно обнаружить гранулематозные или негранулематозные преципитаты, небольшое количество клеток и умеренную опалесценцию влаги передней камеры [25, 26]. Поражение заднего отрезка глаза характеризуется появлением витрита различной степени тяжести в виде скопления клеток вдоль волокон СТ. В 2019 г. A. Marchese и соавт. [27] выделили 3 паттерна помутнений СТ: 1 — «северное сияние», 2 — «жемчужная нить» и 3 — неспецифический тип.

Наиболее распространенными ретинальными проявлениями являются кремово-желтые инфильтраты, располагающиеся в центральных или периферических отделах сетчатки. Инфильтраты могут быть очаговыми или диффузными, мелкими или крупными в зависимости от стадии заболевания. Выявленные изменения не патогномоничны для ПВРЛ и могут имитировать другие воспалительные заболевания [25], однако такие признаки должны вызывать настороженность в отношении диагностики ПВРЛ.

Поражения сетчатки могут включать суб- и интратретинальные отложения различной окраски: от желто-белых и желто-оранжевых до более кремовых [28]. Различная инфильтрация наружных слоев сетчатки в исходе принимает вид «шкур леопарда», что характерно не только для ПВРЛ и встречается при различных патологиях сетчатки [29, 30]. Неинвазивным методом визуализации структуры сетчатки является ОКТ. На ОКТ при ПВРЛ выявляются гиперрефлективные инфильтраты интратретинально, над и под ПЭС. Часто гиперрефлективные очаги у больных ПВРЛ выявляют под ПЭС, также присутствуют отложения в субретинальном пространстве, во внутренних и/или наружных слоях сетчатки [31].

Без офтальмологического обследования и применения визуализирующих мультимодальных методов диагностики заподозрить ПВРЛ сложно. Для оконча-

тельной верификации диагноза необходимо морфологическое подтверждение [29]. Энуклеация глазного яблока с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями является инвалидизирующей операцией и не используется в клинической практике, хотя встречаются описания таких случаев [32, 33]. «Золотым стандартом» диагностики является биопсия СТ методом микроинвазивной ВЭ. При ПВРЛ с преимущественным поражением сетчатки результаты биопсии СТ могут быть отрицательными. В таком случае необходимо выполнение биопсии сетчатки, но она сопряжена с высоким риском послеоперационных осложнений и необратимого снижения зрения [7]. При цитологическом исследовании биопсийного материала возможно выявление лимфоидных клеток, характеризующихся скудной базофильной цитоплазмой, увеличенным ядерно-цитоплазматическим соотношением, гиперсегментированными ядрами различной формы и количества, а также грубым рисунком хроматина. Положительная прогностическая ценность цитологической оценки составляет 30 %, что обусловлено небольшим количеством клеток и наличием реактивных Т-лимфоцитов [34]. Несвоевременное установление диагноза ПВРЛ неблагоприятно влияет на прогноз и ОВ больных, повышает риск поражения ЦНС и развития тяжелых осложнений, вплоть до полной потери зрения [3, 8]. В представленных клинических наблюдениях диагноз был установлен только через 8 и 18 мес. соответственно.

Информативным методом диагностики ПВРЛ является иммуноферментный анализ соотношения концентраций ИЛ-10 и ИЛ-6 (ИЛ-10/ИЛ-6 >1,0) во влаге передней камеры, при этом чувствительность теста варьирует от 88 до 91,7 % [9, 19]. Анализ ИЛ-10 и ИЛ-6 важен и для дифференциальной диагностики между ПВРЛ и увеитом. Секреция ИЛ-10 опухолевыми клетками приводит к снижению проницаемости ГРБ и препятствию к распознаванию их иммунной системой. Напротив, повышенная секреция ИЛ-6 отмечалась преимущественно при воспалительных заболеваниях глаза [5]. Обнаружение высокой концентрации ИЛ-10 в ликворе больных ПВРЛ может также указывать на скрытое вовлечение ЦНС [5].

Для идентификации клональной популяции опухолевых В-клеток рационально применение МПЦ. МПЦ имеет более высокую чувствительность по сравнению с цитологическим исследованием (до 82 % по сравнению с 30 %). Однако для МПЦ необходимо достаточное количество опухолевых клеток [9]. В представленных клинических наблюдениях метод МПЦ позволил детектировать опухолевый клон у одной больной.

Другим подходом к диагностике ПВРЛ является определение В-клеточной клональности методом полимеразной цепной реакции с целью оценки реаранжировок генов тяжелых и легких цепей иммуноглобу-

линов в биоптате СТ [9]. Анализ клональности имеет преимущество перед цитологическим исследованием, поскольку для его выполнения требуется меньшее количество клеток. Чувствительность этого теста колеблется от 60 до 82,4 %. Ограничением этого анализа являются частые ложноотрицательные результаты из-за низкой клеточности биоптата СТ [9]. У обеих больных, представленных в настоящей публикации, в биоптате СТ была выявлена клональность по реаранжировкам генов тяжелых (1) и легких цепей (1) иммуноглобулинов.

Согласно генетической классификации ДВККЛ, ПВРЛ отнесена к подтипу MCD (*MYD88/CD79b*) [35]. Частота выявления мутаций в генах *MYD88* и *CD79b* при ПВРЛ достигает 78–100 и 14–55 % соответственно [25]. Анализ определения и секвенирования свободной опухолевой ДНК (соДНК) во влаге передней камеры и СТ больных ПВРЛ [7] позволил выявить не только наиболее частые мутации: в генах *PIM1* (90,9 %), *MYD88* (77,3 %), *CD79b* (50,0 %), *IRF4* (50,0 %) и *ETV6* (50 %), но и топические особенности опухоли. Мутации в гене *MYC* были выявлены только при поражении СТ, в то время как мутации в генах *CREBBP*, *FAT4* и *MED12* были обнаружены только при вовлечении в процесс сетчатки. Аллельная нагрузка мутаций гена *BTG2* была значительно выше при поражении СТ [7]. По данным J. Lee и соавт. [36] и A. Arai и соавт. [37], было отмечено, что у больных ПВРЛ с наличием мутации в гене *CD79b* чаще наблюдалось поражение ЦНС. В представленных наблюдениях у одной больной ПВРЛ с наличием мутации в гене *CD79b* было выявлено вовлечение ЦНС в дебюте в виде нейролейкемии и во время второго рецидива заболевания уже с поражением вещества головного мозга.

Установлены генетические факторы, способствующие поражению ЦНС при ПВРЛ [38]. В многофакторном анализе прогностическое значение имели делеция гена *ETV6* и аберрации гена *PRDM1*, на основании чего выделили три генетически-опосредованные группы больных, отличающихся по скорости прогрессии в ЦНС (0, 1, 2 фактора — медиана периода прогрессии в ЦНС составили 52, 33 и 20 мес. соответственно) [38].

Можно предположить разные биологические характеристики ПВРЛ с локализацией в различных отделах глазного яблока, которые влияют на течение заболевания. Обнаружены случаи ПВРЛ, при которых никогда не развивался рецидив в ЦНС, а длительные ремиссии были получены только при проведении локальной терапии, однако их молекулярно-генетические характеристики пока не очерчены [39].

Среди диагностических тестов анализ на определение мутаций в гене *MYD88* показал наибольшую чувствительность при ПВРЛ. Мутации в гене *MYD88* могут быть обнаружены и во влаге передней камеры глаза [40]. В отличие от биопсии СТ, влагу передней

камеры легко получить путем парацентеза роговицы. Этот метод менее инвазивен, чем ВЭ [40]. В исследовании L. S. Niemcke-Jiwa и соавт. [41] при использовании капельной цифровой полимеразной цепной реакции мутация L265P гена *MYD88* во влаге передней камеры глаза была обнаружена у 8 из 9 больных, аналогично образцам СТ. Исследователи показали чувствительность 75 и 67 % и специфичность 100 и 100 % для образцов влаги передней камеры и СТ соответственно [41]. В собственном наблюдении у обеих больных в образцах СТ были выявлены мутации в гене *MYD88* с аллельной нагрузкой 4,2 и 6,6 %, что позволило подтвердить диагноз ПВРЛ.

Такие диагностические методы, как высокопроизводительное секвенирование с широкой панелью таргетных генов или анализ микро-РНК, расширяют диагностические возможности и снижают инвазивность исследования при ПВРЛ, но из-за высокой стоимости и производственных сложностей недоступны для применения в рутинной клинической практике [8].

Лечение ПВРЛ представляет собой сложную задачу, оптимальной стратегии терапии ПВРЛ не разработано [6]. В то время как у 15–25 % больных ПЛЦНС наблюдаются офтальмологические проявления, у 56–90 % больных ПВРЛ обнаруживают вовлечение ЦНС на момент установления диагноза или при рецидиве заболевания [4]. Учитывая высокую тропность ПВРЛ к поражению ЦНС, целью терапии является не только воздействие на внутриглазной очаг опухолевого поражения, но и профилактика развития рецидива в головном мозге при возможном скрытом его поражении [19]. Основные методы лечения ПВРЛ подразделяются на местные и системные [25]. Международной группой по сотрудничеству в области ПЛЦНС предложено использовать местное противоопухолевое офтальмологическое лечение только при внутриглазной локализации процесса, системное — при обнаружении исходного вовлечения ЦНС. Однако окончательного консенсуса так достигнуто и не было [42].

Местные методы терапии включают интравитреальные инъекции ХТ и облучение глаза, при этом нет предпочтения одного метода перед другим. Длительное время традиционным методом лечения была билатеральная ЛТ с дозой от 30 до 45 Гр, однако показатели 5-летней ОВ не превышали 30 %, и данный подход не позволял профилировать развитие рецидива в ЦНС [43]. К другим местным методам лечения относят интравитреальное введение метотрексата и ритуксимаба. Доза интравитреальной инъекции метотрексата составляет 0,4 мг дважды в неделю в течение 4 недель [44]. В качестве консолидации допускается применение до 25 внутриглазных инъекций в течение года. Побочными явлениями интравитреального введения метотрексата являются повышение внутриглазного давления, развитие кератопатии и катаракты [44, 45].

Наиболее длительным изучением эффективности и безопасности интравитреального введения метотрексата является исследование [39] со сроком наблюдения до 20 лет. Анализируемая когорта включала 129 больных, из них в 14 % случаев была диагностирована изолированная ПВРЛ, в 37 % — ПЛЦНС и в 49 % — сочетанное поражение глаза и ЦНС. У 81 из 129 больных ПВРЛ была установлена в качестве первоначального диагноза. Максимальный противоопухолевый эффект был достигнут после 5 инъекций, что позволяло снизить количество выполняемых процедур и токсичность. Однако этот подход не предотвращал развитие рецидива с поражением ЦНС, который развился у 66 % больных в среднем через 42,6 мес. [39]. Учитывая длительный срок наблюдения и отсутствие рецидива у части больных, можно предположить, что в ряде случаев можно достичь стойкой ремиссии при использовании только местной терапии. Полученные данные подтверждают гипотезу о существовании особой когорты больных ПВРЛ, у которых, вероятно, никогда не развивается рецидив с поражением ЦНС и достаточно использования минимального и только локального ХТ воздействия.

В качестве альтернативного метода местного лечения или при неэффективности метотрексата проводили интравитреальные инъекции ритуксимаба. Однако у половины больных было отмечено развитие рецидива заболевания [46]. Следовательно, местную интравитреальную терапию нельзя считать оптимальным методом лечения ПВРЛ из-за невозможности предотвратить развитие рецидива в ЦНС. Попытки комбинированного интравитреального и лучевого воздействия также не привели к улучшению результатов лечения, и частота прогрессии в ЦНС сохранялась высокой [47].

Системная ХТ для лечения ПВРЛ [47–49] основана на подходах, аналогичных терапии ПЛЦНС, исходя из анатомического и функционального сходства гематоэнцефалического и ГРБ, а также биологии опухолей. Из-за наличия ГРБ при внутривенном введении лекарственных средств концентрация препаратов в СТ низкая, что требует использования высоких доз химиопрепаратов. Однако данные о фармакокинетике препаратов в глазных тканях и внутриглазной жидкости при системном введении ограничены [50, 51]. После внутривенного введения больным высоких доз метотрексата и цитарабина эти препараты были обнаружены преимущественно во влаге передней камеры и в меньшей степени в СТ [50, 51]. Кроме того, использование высоких доз химиопрепаратов в монорежиме не привело к значимому увеличению показателей выживаемости.

В исследовании M. Lam и соавт. [48] у 59 больных ПВРЛ, которым проводили терапию метотрексатом в высоких дозах, в 42 (71 %) из 59 случаев произошел рецидив заболевания при медиане наблюдения 61 мес.

Из них в 29 случаях было развитие внутриглазного рецидива, в 22 случаях — рецидива с поражением головного мозга. Медианы ОВ и БПВ составили 75 и 18 мес. соответственно. В исследовании С. Tang и соавт. [6] показано, что у больных, у которых системная ХТ была включена в первую линию, медиана ОВ не была достигнута, по сравнению с 32 мес. у тех, кому проводили только местное лечение. Однако существенной разницы в медиане БПВ не получено — 29 и 20 мес. у больных, которым проводили системную и местную терапию, соответственно [6].

Попытки улучшения результатов лечения больных ПВРЛ заключались в проведении комбинированного местного и системного лечения с консолидирующей ЛТ. В исследовании Т. Kaburaki и соавт. [49] была применена ХТ по программе «R-MPV» с дополнительными интравитреальными введениями метотрексата и консолидацией цитарабином в высоких дозах и облучением головного мозга в сниженной до 23,4 Гр суммарной дозе. Подобный подход позволил снизить частоту рецидивов в ЦНС до 10%, а показатели 4-летней БПВ и ОВ составили 74,9 и 86,3% соответственно при медиане наблюдения 48,9 мес. Однако небольшая выборка больных не позволила сделать выводов в отношении эффективности лечения [49].

Альтернативой облучению головного мозга для профилактики рецидива в ЦНС является ауто-ТГСК. Преимуществом ауто-ТГСК перед ЛТ в качестве консолидирующего подхода при лечении ПЛЦНС является не только большая эффективность, но и меньшая токсичность [52]. Данные об эффективном использовании ауто-ТГСК были получены при лечении больных с рецидивом или рефрактерным (Р/Р) течением заболевания. В исследовании С. Soussain и соавт. [53], в которое были включены 22 больных с Р/Р ПЛЦНС и ПВРЛ, использование ауто-ТГСК в режиме кондиционирования «ТВС» (тиотепа, бусульфид, циклофосфамид) позволило достичь 3-летней бессобытийной выживаемости (БСВ) и ОВ 53 и 63,7% соответственно. Такой вариант кондиционирования открыл новые возможности терапии первой линии ПЛЦНС [54, 55], однако аналогичный подход в лечении ПВРЛ ограничен единичными клиническими наблюдениями. А. Mainguu и соавт. [11] на примере 2 больных показали возможность достижения стойкой полной ремиссии ПВРЛ при выполнении ауто-ТГСК в режиме кондиционирования «ТВС» в первой линии терапии по сравнению с протоколом «ВЕАМ» (кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан), при котором было отмечено развитие раннего рецидива заболевания. Представленные результаты дают основания для интеграции ауто-ТГСК уже в первую линию лечения ПВРЛ.

Помимо химиотерапевтических подходов изучают применение инновационных таргетных препаратов и клеточных технологий для лечения ПВРЛ. Учитывая

биологические характеристики, а также характерный мутационный профиль ПВРЛ, перспективной опцией является использование ингибиторов тирозинкиназы Брутона (иТКБ) [12, 13]. Применение ибрутиниба у 10 больных ПВРЛ (6 — первичных, 4 — в рецидиве после интравитреального лечения метотрексатом) позволило достичь 90% полной ремиссии после 1-месячной терапии ибрутинибом в монорежиме, а медиана БПВ составила 8,3 мес. [12]. В другом исследовании проанализированы результаты лечения 56 больных ПВРЛ, в том числе тех, у которых развилось поражение глаз после исходной ПЛЦНС (2) и при сочетанном вовлечении глаз и ЦНС (7) [13]. Подходы к терапии были неоднородными, но из 56 больных у 30 лечение проводили с включением иТКБ, в том числе у 22 в комбинации с метотрексатом в высоких дозах. Анализ выживаемости был проведен у 53 больных, средняя продолжительность наблюдения составила 593 дня. Несмотря на первоначально высокие показатели выживаемости, 5-летняя БПВ составила только 12,6% по сравнению с годовыми данными 76,3%. Авторами были сделаны выводы, о том, что у больных, которым проводили терапию с применением высоких доз метотрексата, наблюдалась значительно более длительная медиана БПВ (1287 дней) по сравнению с больными, не получавшими метотрексат (376 дней). Существенной разницы в показателях выживаемости с и без добавления иТКБ и дополнительных интравитреальных инъекций к метотрексату не получено [13]. Однако, учитывая неоднородность групп, окончательные выводы являются преждевременными.

Неудовлетворительные результаты выживаемости, а также первый удачный опыт по применению анти-CD19-CAR Т-клеточной терапии при рецидиве ПВРЛ и дальнейшая детекция CAR Т-клеток во влаге передней камеры глаза [56] позволяют рассматривать интеграцию CAR Т-клеточной терапии в первую линию. Возможность эффективного использования глофитамаба в рецидиве лимфом ЦНС также позволяет экстраполировать такой вариант лечения и на больных ПВРЛ [57, 58].

В настоящей работе у 2 больных ПВРЛ была применена двухэтапная многокомпонентная терапия. На первом этапе проведена ХТ по программе «RIL-MPV» с интеграцией ибрутиниба и леналидомида. Получен быстрый клинический ответ и заготовлены гемопоэтические стволовые клетки для дальнейшей ауто-ТГСК. Однако из-за отсутствия тийотепа режим кондиционирования был изменен на «ВВС» с использованием кармустина. Несмотря на интенсивность ХТ воздействия и выполнение ауто-ТГСК в первой линии, в обоих случаях было отмечено развитие ранних рецидивов заболевания.

Таким образом, важным для диагностики ПВРЛ является применение малоинвазивных и малотравматичных

биопсий и использование исследований, основанных на молекулярных методах, поиск генетических маркеров для стратификации больных на только локальную терапию или же системную ХТ, что позволит ускорить диагностику, своевременно начать терапию и снизить риск развития осложнений и рецидивов в ЦНС. Причинами неудач лечения являются предлеченность глюкокортикоидами, длительные сроки

до диагностики ПВРЛ и отсутствие тиотепы в режиме предтрансплантационного кондиционирования. Перспективной опцией представляется интеграция клеточной терапии в индукционные режимы (биспецифические антитела) или в консолидирующий этап (CAR Т-клеточная терапия), особенно при невозможности проведения интенсивного лечения и ауто-ТГСК у возрастных и коморбидных больных.

Литература

1. White V.A. Understanding and Classification of Ocular Lymphomas. *Ocul Oncol Pathol.* 2019;08:379–86. DOI: 10.1159/000499845.
2. Coupland S.E., Damato B. Understanding intraocular lymphomas. *Clin Exp Ophthalmol.* 2008;36:564–78. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2008.01843.x.
3. Karimi S., Daneshvar K. Intraocular Lymphoma: A Review. *J Ophthalmic Vis Res.* 2025;20:1–23. DOI: 10.18502/jovr.v20.17181.
4. Mercadal S., Alañá M., Barceló M. I., et al. Ocular involvement in patients with primary central- system lymphoma: Analysis of a multicentre study in Spain. *Brit J Haem.* 2022;197(6):792–5. DOI: 10.1111/bjh.18148.
5. Soussain C., Malaise D., Cassoux N. Primary vitreoretinal lymphoma: a diagnostic and management challenge. *Blood.* 2021;138(17):1519–34. DOI: 10.1182/blood.2020008235.
6. Tang C., Downie C., Sagoo M.S., et al. An international real-world study of primary vitreoretinal lymphoma from the Australasian lymphoma alliance and collaborators. *Br J Haematol.* 2025;207:123–31. DOI: 10.1111/bjh.20115.
7. Chen X., Hu Y., Su W., et al. Diagnostic value of genetic mutation analysis and mutation profiling of cell-free DNA in intraocular fluid for vitreoretinal lymphoma. *Cancer Commun.* 2022;42(11):1217–21. DOI: 10.1002/cac2.12344.
8. Wang S., Zhou S., Gao J., et al. Primary vitreoretinal lymphoma: diagnosis, treatment , and prognosis — a review of current knowledge and future directions. *Blood Sci.* 2025;7(2):1–9. DOI: 10.1097/BS9.0000000000000233.
9. Kwak J.J., Lee C.S. Molecular diagnosis of vitreoretinal lymphoma. *Taiwan J Ophthalmol.* 2025;15:236–44. DOI: 10.4103/tjo.TJO-D-24-00052.
10. Fuente M.I. De, Pablo J., Isildinha A., et al. Bilateral radiation therapy followed by methotrexate-based chemotherapy for primary vitreoretinal lymphoma. *Am J Hematol.* 2019;94:455–60. DOI: 10.1002/ajh.25414.
11. Mainguy A., Soussain C., Touitou V., et al. High-dose chemotherapy with autologous haematopoietic stem cell transplantation in patients with isolated vitreoretinal lymphoma: a LOC network study. *Bone Marrow Transplant.* 2024;60(3):297–304. DOI: 10.1038/s41409-024-02477-y.
12. Guan W., Wang L., Peng X. Targeting Bruton 's tyrosine kinase in vitreoretinal lymphoma: an open-label, prospective, single-center, phase 2 study. *Exp Hematol Oncol.* 2022;11(1):1–5. DOI: 10.1186/s40164-022-00354-2.
13. Gao J., Lv L., Zhou S., et al. Systemic high-dose MTX and BTK inhibitors in vitreoretinal lymphoma: efficacy and survival analysis. *Blood Sci.* 2026;3:8(1):1–5. DOI: 10.1097/BS9.0000000000000279.
14. 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.
15. Cooper E.L., Riker J.L. Malignant Lymphoma of the Uveal Tract. *Am J Ophthalmol.* 1951; 34(8):1153–8. DOI: 10.1016/0002-9394(51)90691-5.
16. Givner I.G. Malignant lymphoma with Ocular Involvement. *Am J Ophthalmol.* 1951;39(1):29–32. DOI: 10.1016/0002-9394(55)92650-7.
17. Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lym-

References

1. White V.A. Understanding and Classification of Ocular Lymphomas. *Ocul Oncol Pathol.* 2019;08:379–86. DOI: 10.1159/000499845.
2. Coupland S.E., Damato B. Understanding intraocular lymphomas. *Clin Exp Ophthalmol.* 2008;36:564–78. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2008.01843.x.
3. Karimi S., Daneshvar K. Intraocular Lymphoma: A Review. *J Ophthalmic Vis Res.* 2025;20:1–23. DOI: 10.18502/jovr.v20.17181.
4. Mercadal S., Alañá M., Barceló M. I., et al. Ocular involvement in patients with primary central- system lymphoma: Analysis of a multicentre study in Spain. *Brit J Haem.* 2022;197(6):792–5. DOI: 10.1111/bjh.18148.
5. Soussain C., Malaise D., Cassoux N. Primary vitreoretinal lymphoma: a diagnostic and management challenge. *Blood.* 2021;138(17):1519–34. DOI: 10.1182/blood.2020008235.
6. Tang C., Downie C., Sagoo M.S., et al. An international real-world study of primary vitreoretinal lymphoma from the Australasian lymphoma alliance and collaborators. *Br J Haematol.* 2025;207:123–31. DOI: 10.1111/bjh.20115.
7. Chen X., Hu Y., Su W., et al. Diagnostic value of genetic mutation analysis and mutation profiling of cell-free DNA in intraocular fluid for vitreoretinal lymphoma. *Cancer Commun.* 2022;42(11):1217–21. DOI: 10.1002/cac2.12344.
8. Wang S., Zhou S., Gao J., et al. Primary vitreoretinal lymphoma: diagnosis, treatment , and prognosis — a review of current knowledge and future directions. *Blood Sci.* 2025;7(2):1–9. DOI: 10.1097/BS9.0000000000000233.
9. Kwak J.J., Lee C.S. Molecular diagnosis of vitreoretinal lymphoma. *Taiwan J Ophthalmol.* 2025;15:236–44. DOI: 10.4103/tjo.TJO-D-24-00052.
10. Fuente M.I. De, Pablo J., Isildinha A., et al. Bilateral radiation therapy followed by methotrexate-based chemotherapy for primary vitreoretinal lymphoma. *Am J Hematol.* 2019;94:455–60. DOI: 10.1002/ajh.25414.
11. Mainguy A., Soussain C., Touitou V., et al. High-dose chemotherapy with autologous haematopoietic stem cell transplantation in patients with isolated vitreoretinal lymphoma: a LOC network study. *Bone Marrow Transplant.* 2024;60(3):297–304. DOI: 10.1038/s41409-024-02477-y.
12. Guan W., Wang L., Peng X. Targeting Bruton 's tyrosine kinase in vitreoretinal lymphoma: an open-label, prospective, single-center, phase 2 study. *Exp Hematol Oncol.* 2022;11(1):1–5. DOI: 10.1186/s40164-022-00354-2.
13. Gao J., Lv L., Zhou S., et al. Systemic high-dose MTX and BTK inhibitors in vitreoretinal lymphoma: efficacy and survival analysis. *Blood Sci.* 2026; 3:8(1):1–5. DOI: 10.1097/BS9.0000000000000279.
14. Koroleva D.A., Zvonkov E.E., Shchetsova O.O., et al. Biopsy-free diagnostics of primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system. *Gematologiya I Transfusiologiya.* 2024;69(3):368–83 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2024-69-3-368-383.
15. Cooper E.L., Riker J.L. Malignant Lymphoma of the Uveal Tract. *Am J Ophthalmol.* 1951; 34(8):1153–8. DOI: 10.1016/0002-9394(51)90691-5.
16. Givner I.G. Malignant Lymphoma with Ocular Involvement. *Am J Ophthalmol.* 1951;39(1):29–32. DOI: 10.1016/0002-9394(55)92650-7.
17. Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I., et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lym-

- phoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;(36):1720–48. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.
18. Панова И.Е., Гвазава В.Г. Механизмы иммунной привилегии глаза и их роль в патогенезе неинфекционных увеитов. Эффективная фармакотерапия. 2025;21(6):34–41. DOI: 10.33978/2307-3586-2025-21-6-34-41.
19. Zhang X., Peng X., Liang D., et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of vitreoretinal lymphoma in Chinese patients. *Eye Vis.* 2025;12(20):1–16. DOI: 10.1186/s40662-025-00434-4.
20. Luo J., Yu S., Xu X., et al. Primary Vitreoretinal Lymphoma: A Retrospective Study of 20 Eyes. *J Ophthalmol.* 2022;2022:1–7. DOI: 10.1155/2022/4522974.
21. Dutta P., Khetan V., Biswas J. Masquerade syndrome: A review of uveitic imposters. *Asia Pac J Ophthalmol.* 2024;13:2–11. DOI: 10.1016/j.apjo.2024.100054.
22. Sobolewska B., Chee S., Zaguia F., et al. Vitreoretinal Lymphoma. *Cancers (Basel).* 2021;13(3921):1–23. DOI: 10.3390/cancers13163921.
23. Tang L., Gu C., Zhang P. Intraocular lymphoma. *Int J Ophthalmol.* 2017;10(8):1301–7. DOI: 10.18240/ijo.2017.08.19.
24. Carbonell D., Mahajan S., Chee S., et al. Consensus Recommendations for the Diagnosis of Vitreoretinal Lymphoma. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021;29(3):507–20. DOI: 10.1080/09273948.2021.1878233.
25. Giuffrè C., Menean M., Modorati G.M., et al. Primary vitreoretinal lymphoma : recent advances and literature review. *Ann Lymphoma.* 2020;4(17):20–7. DOI: 10.21037/aol-20-27.
26. Стояхина А.С., Коробов Е.Н., Смолин С.А. Изолированная первичная витреоретинальная лимфома (клиническое наблюдение). Вестник офтальмологии. 2024;140(2):94–101. DOI: 10.17116/oftalma202414002294.
27. Marchese A., Miserocchi E., Giuffrè C., et al. Aurora borealis and string of pearls in vitreoretinal lymphoma: patterns of vitreous haze. *Brit J Ophthalmol.* 2019;103:1–4. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2018-313491.
28. Гришина Е.Е., Анрюхина О.М. Вторичные (метастатические) ретинальные лимфомы. Офтальмоонкология. 2025;145:61–7. DOI: 10.25276/0235-4160-2025-2S-61-67.
29. Rishi P., Maitra P., Das K., et al. Multimodal imaging characteristics in eyes with vitreoretinal lymphoma treated with intravitreal rituximab. *Int Ophthalmol.* 2021;8:1–12. DOI: 10.1007/s10792-021-01828-8.
30. Hossein M., Bonyadi J., Ownagh V., et al. Giraffe or leopard spot chorioretinopathy as an outstanding finding : case report and literature review. *Int Ophthalmol.* 2018;39(6):1405–12. DOI: 10.1007/s10792-018-0948-5.
31. Pishi F., Dols-Marco R., Francis J.H., et al. Advanced OCT Analysis of Biopsy-proven Vitreoretinal Lymphoma. *Am J Ophthalmol.* 2021;238:16–26. DOI: 10.1016/j.ajo.2021.11.023.
32. Rüterhenke T., Jana B., Simon I. Maskierte Bedrohung: das primär vitreoretinale Lymphom (PVRL). *Ophthalmologie.* 2025;122:716–20. DOI: 10.1007/s00347-025-02228-4.
33. Albadri S.A.M.T., Pulido J.S., Macon W.R., et al. Histologic findings in vitreoretinal lymphoma. Learning From Enucleation Specimens. *Retina.* 2020;40(2):391–8. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002676.
34. Lee D., Lee J., Nahm J., et al. Diagnostic Accuracy of Vitreous Cytology in Patients with Vitreoretinal Lymphoma. *J Clin Med.* 2022;11(6450):1–8. DOI: 10.3390/jcm11216450.
35. Chapuy B., Stewart C., Dunford A.J., et al. Molecular Subtypes of Diffuse Large B-cell Lymphoma are Associated with Distinct Pathogenic Mechanisms and Outcomes. *Nat Med.* 2019;24(5):679–90. DOI: 10.1038/s41591-018-0016-8.
36. Lee J., Kim B., Lee H., et al. Whole exome sequencing identifies mutational signatures of vitreoretinal lymphoma. *Haematologica.* 2020;105:458–60. DOI: 10.3324/haematol.2019.233783.
- phoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;(36):1720–48. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.
18. Panova I.E., Gvazava V.G. Mechanisms of immune privilege of the eye and their role in the pathogenesis of non-infectious uveitis. *Effectivnaya farmakoterapiya.* 2025;21(6):34–41 (In Russian). DOI: 10.33978/2307-3586-2025-21-6-34-41.
19. Zhang X., Peng X., Liang D., et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of vitreoretinal lymphoma in Chinese patients. *Eye Vis.* 2025;12(20):1–16. DOI: 10.1186/s40662-025-00434-4.
20. Luo J., Yu S., Xu X., et al. Primary Vitreoretinal Lymphoma: A Retrospective Study of 20 Eyes. *J Ophthalmol.* 2022;2022:1–7. DOI: 10.1155/2022/4522974.
21. Dutta P., Khetan V., Biswas J. Masquerade syndrome: A review of uveitic imposters. *Asia Pac J Ophthalmol.* 2024;13:2–11. DOI: 10.1016/j.apjo.2024.100054.
22. Sobolewska B., Chee S., Zaguia F., et al. Vitreoretinal Lymphoma. *Cancers (Basel).* 2021;13(3921):1–23. DOI: 10.3390/cancers13163921.
23. Tang L., Gu C., Zhang P. Intraocular lymphoma. *Int J Ophthalmol.* 2017;10(8):1301–7. DOI: 10.18240/ijo.2017.08.19.
24. Carbonell D., Mahajan S., Chee S., et al. Consensus Recommendations for the Diagnosis of Vitreoretinal Lymphoma. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021;29(3):507–20. DOI: 10.1080/09273948.2021.1878233.
25. Giuffrè C., Menean M., Modorati G.M., et al. Primary vitreoretinal lymphoma : recent advances and literature review. *Ann Lymphoma.* 2020;4(17):20–7. DOI: 10.21037/aol-20-27.
26. Stoyukhina A.S., Korobov E.N., Smolin S.A. Isolated primary vitreoretinal lymphoma (clinical observation). *Vestnik oftalmologii.* 2024;140(2):94–101 (In Russian). DOI: 10.17116/oftalma202414002294.
27. Marchese A., Miserocchi E., Giuffrè C., et al. Aurora borealis and string of pearls in vitreoretinal lymphoma: patterns of vitreous haze. *Brit J Ophthalmol.* 2019;103:1–4. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2018-313491.
28. Grishina E.E., Anryukhina O.M. Secondary (metastatic) retinal lymphomas. *Ophthalmoonkologiya.* 2025;145:61–7 (In Russian). DOI: 10.25276/0235-4160-2025-2S-61-67.
29. Rishi P., Maitra P., Das K., et al. Multimodal imaging characteristics in eyes with vitreoretinal lymphoma treated with intravitreal rituximab. *Int Ophthalmol.* 2021;8:1–12. DOI: 10.1007/s10792-021-01828-8.
30. Hossein M., Bonyadi J., Ownagh V., et al. Giraffe or leopard spot chorioretinopathy as an outstanding finding : case report and literature review. *Int Ophthalmol.* 2018;39(6):1405–12. DOI: 10.1007/s10792-018-0948-5.
31. Pishi F., Dols-Marco R., Francis J.H., et al. Advanced OCT Analysis of Biopsy-proven Vitreoretinal Lymphoma. *Am J Ophthalmol.* 2021;238:16–26. DOI: 10.1016/j.ajo.2021.11.023.
32. Rüterhenke T., Jana B., Simon I. Maskierte Bedrohung: das primär vitreoretinale Lymphom (PVRL). *Ophthalmologie.* 2025;122:716–20. DOI: 10.1007/s00347-025-02228-4.
33. Albadri S.A.M.T., Pulido J.S., Macon W.R., et al. Histologic findings in vitreoretinal lymphoma. Learning From Enucleation Specimens. *Retina.* 2020;40(2):391–8. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002676.
34. Lee D., Lee J., Nahm J., et al. Diagnostic Accuracy of Vitreous Cytology in Patients with Vitreoretinal Lymphoma. *J Clin Med.* 2022;11(6450):1–8. DOI: 10.3390/jcm11216450.
35. Chapuy B., Stewart C., Dunford A.J., et al. Molecular Subtypes of Diffuse Large B-cell Lymphoma are Associated with Distinct Pathogenic Mechanisms and Outcomes. *Nat Med.* 2019;24(5):679–90. DOI: 10.1038/s41591-018-0016-8.
36. Lee J., Kim B., Lee H., et al. Whole exome sequencing identifies mutational signatures of vitreoretinal lymphoma. *Haematologica.* 2020;105:458–60. DOI: 10.3324/haematol.2019.233783.

37. Arai A., Takase H., Yoshimori M., et al. Gene expression profiling of primary vitreoretinal lymphoma. *Cancer Sci.* 2020;111:1417–21. DOI: 10.1111/cas.14347.
38. Yoshifuji K., Sadato D., Toya T., et al. Impact of genetic alterations on central nervous system progression of primary vitreoretinal lymphoma. *Haematologica.* 2024;109:3641–9. DOI: 10.3324/haematol.2023.284953.
39. Habet-wilner Z. Efficacy and safety of intravitreal methotrexate for vitreoretinal lymphoma — 20 years of experience. *Br Soc Haematol.* 2021;194(1):92–100. DOI: 10.1111/bjh.17451.
40. Miserocchi E., Ferreri A.J.M., Giuffrè C., et al. MYD88 L265P mutation detection in the aqueous humor of patients with vitreoretinal lymphoma. *Retina.* 2019;39(4):679–84. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002319.
41. Hiemcke-Jiwa L.S., Loon N.H. ten D., Leguit R.J., et al. Potential Diagnosis of Vitreoretinal Lymphoma by Detection of MYD88 Mutation in Aqueous Humor With Ultrasensitive Droplet Digital Polymerase Chain Reaction. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136(10):1–7. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2018.2887.
42. Grimm S.A., Pulido J.S., Jahnke K., et al. Primary intraocular lymphoma: an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group Report. *Ann Oncol.* 2007;18:1851–5. DOI: 10.1093/annonc/mdm340.
43. Beecher M., Rana K., Gowda R., et al. Ophthalmic complications of radiotherapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2026;264(3):41351666. DOI: 10.1007/s00417-025-07010-5.
44. Zhou N., Xu X. A proposed protocol of intravitreal injection of methotrexate for treatment of primary vitreoretinal lymphoma. *Springer Nat.* 2021;36(7):1448–55. DOI: 10.1038/s41433-021-01657-0.
45. Jiang T., Gu J., Liu S., et al. Retinal changes of primary vitreoretinal lymphoma after intravitreal methotrexate. *BMC Ophthalmol.* 2022; 22:375:1–9. DOI: 10.1186/s12886-022-02604-7.
46. Hashida N. Efficacy and Complications of Intravitreal Rituximab Injection for Treating Primary Vitreoretinal Lymphoma. *Transl Vis Sci Technol.* 2012;1(3):1–11. DOI: 10.1167/tvst.1.3.1.
47. Castellino A., Pulido J.S., Johnston P.B., et al. Role of systemic high-dose methotrexate and combined approaches in the management of vitreoretinal lymphoma: A single center experience 1990–2018. *Am J Hematol.* 2018;94:291–8. DOI: 10.1002/ajh.25350.
48. Lam M., Touitou V., Choquet S., et al. Intravenous high-dose methotrexate based systemic therapy in the treatment of isolated primary vitreoretinal lymphoma: an LOC network study. *Am J Hematol.* 2021;96(7):823–33. DOI: 10.1002/ajh.26199.
49. Kaburaki T., Matsuda J., Matsuda I., et al. Combined intravitreal methotrexate and immunochemotherapy followed by reduced-dose whole-brain radiotherapy for newly diagnosed B-cell primary intraocular lymphoma. *Brit J Haematol.* 2017;179(2):246–55. DOI: 10.1111/bjh.14848.
50. de Smet M.D., Stark-Vancs V., Kohler D.R., et al. Intraocular Levels of Methotrexate After Intravenous Administration. *Am J Ophthalmol.* 1996;121(4):442–4. DOI: 10.1016/S0002-9394(14)70444-1.
51. Baumann M.A., Ritch P.S., Hande K.R., et al. Treatment of Intraocular Lymphoma With High-Dose Ara-C. *Cancer.* 1986;57(7):1273–5.
52. Houillier C., Taillandier L., Dureau S., et al. Radiotherapy or Autologous Stem-Cell Transplantation for Primary CNS Lymphoma in Patients 60 Years of Age and Younger: Results of the Intergroup ANOCEF-GOELAMS Randomized Phase II PRECIS Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(10):823–33. DOI: 10.1200/JCO.18.00306.
53. Soussain B.C., Suzan F., Hoang-xuan K., et al. Results of Intensive Chemotherapy Followed by Hematopoietic Stem-Cell Rescue in 22 Patients With Refractory or Recurrent Primary CNS Lymphoma or Intraocular Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2001;19(3):742–9. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.3.742.
37. Arai A., Takase H., Yoshimori M., et al. Gene expression profiling of primary vitreoretinal lymphoma. *Cancer Sci.* 2020;111:1417–21. DOI: 10.1111/cas.14347.
38. Yoshifuji K., Sadato D., Toya T., et al. Impact of genetic alterations on central nervous system progression of primary vitreoretinal lymphoma. *Haematologica.* 2024;109:3641–9. DOI: 10.3324/haematol.2023.284953.
39. Habet-wilner Z. Efficacy and safety of intravitreal methotrexate for vitreoretinal lymphoma — 20 years of experience. *Br Soc Haematol.* 2021;194(1):92–100. DOI: 10.1111/bjh.17451.
40. Miserocchi E., Ferreri A.J.M., Giuffrè C., et al. MYD88 L265P mutation detection in the aqueous humor of patients with vitreoretinal lymphoma. *Retina.* 2019;39(4):679–84. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002319.
41. Hiemcke-Jiwa L.S., Loon N.H. ten D., Leguit R.J., et al. Potential Diagnosis of Vitreoretinal Lymphoma by Detection of MYD88 Mutation in Aqueous Humor With Ultrasensitive Droplet Digital Polymerase Chain Reaction. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136(10):1–7. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2018.2887.
42. Grimm S.A., Pulido J.S., Jahnke K., et al. Primary intraocular lymphoma: an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group Report. *Ann Oncol.* 2007;18:1851–5. DOI: 10.1093/annonc/mdm340.
43. Beecher M., Rana K., Gowda R., et al. Ophthalmic complications of radiotherapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2026;264(3):41351666. DOI: 10.1007/s00417-025-07010-5.
44. Zhou N., Xu X. A proposed protocol of intravitreal injection of methotrexate for treatment of primary vitreoretinal lymphoma. *Springer Nat.* 2021;36(7):1448–55. DOI: 10.1038/s41433-021-01657-0.
45. Jiang T., Gu J., Liu S., et al. Retinal changes of primary vitreoretinal lymphoma after intravitreal methotrexate. *BMC Ophthalmol.* 2022;22:375:1–9. DOI: 10.1186/s12886-022-02604-7.
46. Hashida N. Efficacy and Complications of Intravitreal Rituximab Injection for Treating Primary Vitreoretinal Lymphoma. *Transl Vis Sci Technol.* 2012;1(3):1–11. DOI: 10.1167/tvst.1.3.1.
47. Castellino A., Pulido J.S., Johnston P.B., et al. Role of systemic high-dose methotrexate and combined approaches in the management of vitreoretinal lymphoma: A single center experience 1990–2018. *Am J Hematol.* 2018;94:291–8. DOI: 10.1002/ajh.25350.
48. Lam M., Touitou V., Choquet S., et al. Intravenous high-dose methotrexate based systemic therapy in the treatment of isolated primary vitreoretinal lymphoma: an LOC network study. *Am J Hematol.* 2021;96(7):823–33. DOI: 10.1002/ajh.26199.
49. Kaburaki T., Matsuda J., Matsuda I., et al. Combined intravitreal methotrexate and immunochemotherapy followed by reduced-dose whole-brain radiotherapy for newly diagnosed B-cell primary intraocular lymphoma. *Brit J Haematol.* 2017;179(2):246–55. DOI: 10.1111/bjh.14848.
50. Smet M.D. de, Stark-Vancs V., Kohler D.R., et al. Intraocular Levels of Methotrexate After Intravenous Administration. *Am J Ophthalmol.* 1996;121(4):442–4. DOI: 10.1016/S0002-9394(14)70444-1.
51. Baumann M.A., Ritch P.S., Hande K.R., et al. Treatment of Intraocular Lymphoma With High-Dose Ara-C. *Cancer.* 1986;57(7):1273–5.
52. Houillier C., Taillandier L., Dureau S., et al. Radiotherapy or Autologous Stem-Cell Transplantation for Primary CNS Lymphoma in Patients 60 Years of Age and Younger: Results of the Intergroup ANOCEF-GOELAMS Randomized Phase II PRECIS Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(10):823–33. DOI: 10.1200/JCO.18.00306.
53. Soussain B.C., Suzan F., Hoang-xuan K., et al. Results of Intensive Chemotherapy Followed by Hematopoietic Stem-Cell Rescue in 22 Patients With Refractory or Recurrent Primary CNS Lymphoma or Intraocular Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2001;19(3):742–9. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.3.742.

54. Omuro A., Correa D.D., DeAngelis L.M., et al. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood*. 2015;125(9):1403–10. DOI: 10.1182/blood-2014-10-604561.
55. Звонков Е.Е., Королева Д.А., Габеева Н.Г. и др. Высокодозная химиотерапия первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы центральной нервной системы. Промежуточные результаты протокола CNS-2015. *Гематология и трансфузиология*. 2019;64(4):447–61. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-4-447-461.
56. Choquet S., Pivert C., Tutee A., et al. CAR T-CELL therapy is highly effective in vitreoretinal lymphomas: A LOC network study. *Hematol Oncol*. 2025;43(S3):195–6. DOI: 10.1002/hon.70094.
57. Godfrey J.K., Gao L., Shouse G., et al. Glofitamab stimulates immune cell infiltration of CNS tumors and induces clinical responses in secondary CNS lymphoma. *Blood*. 2024;144(4):457–61. DOI: 10.1182/blood.2024024168.
58. Wang W., Chen M., Li J., et al. Glofitamab induces deep and rapid response in relapsed primary central nervous system lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2025;66(8):1475–80. DOI: 10.1080/10428194.2025.2484365.

Информация об авторах

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; ассистент кафедры гематологии лечебного факультета НОИ клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: koroleva_12-12@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5762-8294>

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; профессор кафедры гематологии лечебного факультета НОИ клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: dr.zvonkov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

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>

Смирнова Анна Борисовна, офтальмолог клинко-диагностического отделения гематологии и миелоидных неоплазий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: anja03@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3585-7595>

54. Omuro A., Correa D.D., DeAngelis L.M., et al. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood*. 2015;125(9):1403–10. DOI: 10.1182/blood-2014-10-604561.
55. Zvonkov E.E., Koroleva D.A., Gabeeva N.G., et al. High-dose chemotherapy for primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system. Interim results of the “CNS-2015” protocol. *Gematologiya i Transfusiologiya*. 2019;64(4):447–61 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-4-447-461.
56. Choquet S., Pivert C., Tutee A., et al. CAR T-CELL therapy is highly effective in vitreoretinal lymphomas: A LOC network study. *Hematol Oncol*. 2025;43(S3):195–6. DOI: 10.1002/hon.70094.
57. Godfrey J.K., Gao L., Shouse G., et al. Glofitamab stimulates immune cell infiltration of CNS tumors and induces clinical responses in secondary CNS lymphoma. *Blood*. 2024;144(4):457–61. DOI: 10.1182/blood.2024024168.
58. Wang W., Chen M., Li J., et al. Glofitamab induces deep and rapid response in relapsed primary central nervous system lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2025;66(8):1475–80. DOI: 10.1080/10428194.2025.2484365.

Information about the authors

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; Assistant Professor, Department of Hematology, Faculty of Medicine, Scientific Research Institute of Clinical Medicine N.A. Semashko, Russian University of Medicine, e-mail: koroleva_12-12@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5762-8294>

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; Professor of the Department of Hematology, Faculty of Medicine, Scientific Research Institute of Clinical Medicine N.A. Semashko at the Russian University of Medicine, e-mail: dr.zvonkov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

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>

Anna B. Smirnova, Ophthalmologist, Department of Hematology and Myeloid Neoplasia, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: anja03@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3585-7595>

Никулина Елена Евгеньевна, научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: nikulina.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3914-8611>

Северина Наталья Александровна, кандидат биологических наук, врач молекулярно-генетической диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: severina.n@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7036-9968>

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>

Борисова Дарья Владимировна, заведующая подразделением терапевтического лечения макулярной патологии Чебоксарского филиала ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: darya.sychyova.94@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7335-5633>

Воскресенская Анна Александровна, кандидат медицинских наук, заместитель директора по научной работе Чебоксарского филиала ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: vsolaris@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4213-4923>

Поздеева Надежда Александровна, доктор медицинских наук, директор Чебоксарского филиала ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: npozdeeva@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3637-3645>

Гришина Елена Евгеньевна, доктор медицинских наук, профессор, офтальмоонколог, главный научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения, профессор кафедры офтальмологии и оптометрии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», e-mail: eyelena@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2668-9136>

Андрюхина Ольга Михайловна, кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог, старший научный сотрудник офтальмологического отделения, доцент кафедры офтальмологии и оптометрии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», e-mail: a-olya86@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7242-8781>

Elena E. Nikulina, Research Associate Laboratory of Molecular Hematology, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: nikulina.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3914-8611>

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

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

Darya V. Borisova, Head of the Department of Therapeutic Treatment of Macular Pathology, the Cheboksary Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: darya.sychyova.94@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7335-5633>

Anna A. Voskresenskaya, Cand. Sci. (Med.), Deputy Director for Research the Cheboksary Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: vsolaris@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4213-4923>

Nadezhda A. Pozdeyeva, Dr. Sci. (Med.), Head the Cheboksary Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: npozdeeva@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3637-3645>

Elena E. Grishina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Ophthalmooncologist, Chief Research Officer of the Oncological Department of Surgical Methods, Professor of the Department of Ophthalmology and Optometry, Faculty of Advanced Studies for Doctors of the Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky, e-mail: eyelena@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2668-9136>

Olga M. Andryukhina, Cand. Sci. (Med.), Ophthalmologist, Senior Research Assistant in the ophthalmology department, Associate Professor of the Department of Ophthalmology and Optometry at the Faculty of Advanced Studies for Doctors of the Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky, e-mail: a-olya86@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7242-8781>

Максимова Екатерина Максимовна, младший научный сотрудник офтальмологического отделения, врач-офтальмолог ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»,
e-mail: katyamef@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7005-2002>

Паровичникова Елена Николаевна, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая кафедрой гематологии лечебного факультета НОИ клинической медицины им. Н.А. Семашко 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: 25.03.2026
Принята к печати: 29.05.2026

Ekaterina M. Maksimova, Junior Researcher in the Ophthalmology Department, Ophthalmologist of the Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky,
e-mail: katyamef@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7005-2002>

Elena N. Parovichnikova, Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), CEO National Medical Research Center for Hematology, Head of the Department of Hematology, Faculty of Medicine, Scientific Research Institute of Clinical Medicine named after N.A. Semashko at the Russian University of Medicine of the Ministry,
e-mail: parovichnikova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

*** Corresponding author**

Received 25 Mar 2026
Accepted 29 May 2026

НИВОЛУМАБ И БЕРЕМЕННОСТЬ У БОЛЬНЫХ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМой ХОДЖКИНА

Подрезов Н.П.^{1*}, Фастова Е.А.¹, Красильникова И.В.¹, Белкина Д.С.¹, Гулиева М.С.¹, Доржиева Р.В.¹, Мангасарова Я.К.^{1,2}, Звонков Е.Е.^{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. Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ) преимущественно диагностируется у женщин репродуктивного возраста. Расширение применения ингибиторов PD-1 при лечении кЛХ увеличивает вероятность выявления беременности на фоне иммунотерапии. Однако описано ограниченное количество таких наблюдений, что затрудняет выбор оптимальной тактики ведения.

Цель: представить два клинических наблюдения больных кЛХ, у одной из которых начало беременности протекало при лечении ниволумабом, у второй больной ниволумаб применяли за 6 недель до наступления беременности.

Основные сведения. В первом наблюдении беременность выявлена на 6-й неделе гестации при проведении поддерживающей терапии ниволумабом 40 мг каждые 2 недели (суммарная доза 600 мг); последнее введение — на 4-й неделе гестации, после установления беременности лечение прекращено. Самостоятельные роды на 38 неделе: мальчик, масса 2910 г, рост 49 см, по шкале Апгар 8/9 баллов. Во втором наблюдении беременность выявлена на 3 неделе гестации, после завершения курса «Nivo-DHAP» при дозе ниволумаба 240 мг, после установления беременности противоопухолевое лечение прекращено. Родоразрешение — на 38 неделе путем кесарева сечения, родилась девочка массой 3000 г, ростом 52 см, по шкале Апгар 8/9 баллов. Представленные клинические наблюдения подчеркивают необходимость индивидуализации тактики ведения с учетом потенциальных рисков для матери и плода.

Ключевые слова: классическая лимфома Ходжкина, рецидив, рефрактерное течение, ингибиторы иммунных контрольных точек, ингибиторы PD-1, ниволумаб, беременность

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Подрезов Н.П., Фастова Е.А., Красильникова И.В., Белкина Д.С., Гулиева М.С., Доржиева Р.В., Мангасарова Я.К., Звонков Е.Е. Ниволумаб и беременность у больных классической лимфомой Ходжкина. Гематология и трансфузиология. 2026; 71(2):227–237. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-2-227-237>

NIVOLUMAB AND PREGNANCY IN PATIENTS WITH CLASSICAL HODGKIN LYMPHOMA

Podrezov N.P.^{1*}, Fastova E.A.¹, Krasilnikova I.V.¹, Belkina D.S.¹, Gulieva M.S.¹, Dorzhieva R.V.¹, Mangasarova Ya.K.^{1,2}, Zvonkov E.E.^{1,2}

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

² Russian University of Medicine, 127006, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Classical Hodgkin lymphoma (cHL) is predominantly diagnosed in women of reproductive age. The expanding use of PD-1 inhibitors in the treatment of cHL increases the likelihood of pregnancy being detected during immunotherapy. However, only a limited number of such observations have been described in the literature, which complicates the choice of an optimal management strategy for these patients.

Aim: to present two clinical case reports of patients with cHL: in the first, the beginning of pregnancy (4 weeks) occurred during nivolumab exposure; in the other patient, nivolumab was administered during the periconceptional period, 6 weeks before conception.

Main Findings. In the first case, pregnancy was diagnosed at 6 weeks of gestation during maintenance therapy with nivolumab 40 mg every 2 weeks (cumulative dose 600 mg); the last dose was administered at 4 weeks of gestation, and treatment was discontinued after pregnancy was confirmed. Spontaneous delivery occurred at 38 weeks: a boy, birth weight 2910 g, length 49 cm, Apgar scores 8 and 9. In the second case, pregnancy was diagnosed at 3 weeks of gestation after completion of the Nivo-DHAP course with nivolumab at a dose of 240 mg. After pregnancy was confirmed, antitumor treatment was discontinued. Delivery at 38 weeks: cesarean section, a girl, birth weight 3000 g, length 52 cm, Apgar scores 8 and 9. The presented clinical case reports add to the limited clinical data on the course of pregnancy during the use of PD-1 inhibitors and highlight the need for multidisciplinary management and individualized decision-making, taking into account the potential risks to the mother and the fetus.

Keywords: classical Hodgkin lymphoma, relapse, refractory disease, immune checkpoint inhibitors, PD-1 inhibitors, nivolumab, pregnancy

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Podrezov N.P., Fastova E.A., Krasilnikova I.V., Belkina D.S., Gulieva M.S., Dorzhieva R.V., Mangasarova Ya.K., Zvonkov E.E. Nivolumab and pregnancy in patients with classical Hodgkin lymphoma. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2026; 71(2):227–237 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-2-227-237>

Введение

Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ) — одно из наиболее частых лимфопролиферативных заболеваний у лиц молодого возраста. Заболеваемость характеризуется пиком в интервале 16–35 лет, в этой возрастной группе среди заболевших в Российской Федерации преобладают представители женского пола, вследствие чего существенную долю больных кЛХ составляют женщины репродуктивного возраста, у которых беременность может наступить как до начала лечения, так и во время его проведения [1].

Ингибиторы PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб и т. д.) демонстрируют высокую эффективность при кЛХ, их применяют как в схемах первой линии терапии [2], так и при лечении рецидивов, рефрактерном течении [3], а также в консолидации/поддерживающей терапии у отдельных групп больных, в том числе после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток [3]. Расширение применения анти-PD-1 препаратов приводит к увеличению количества клинических ситуаций, когда беременность наступает или выявля-

ется на фоне текущей либо недавней иммунотерапии. Опыт ведения беременных, больных лимфомами, сформировал единый подход: при отсутствии непосредственной угрозы для матери противоопухолевую терапию по возможности откладывают до завершения органогенеза плода и избегают проведения системной противоопухолевой терапии в I триместре. Со II триместра применение большинства противоопухолевых препаратов считается допустимым, что ассоциируется с низким риском неблагоприятных исходов для плода [4, 5].

Однако ингибиторы PD-1 не укладываются в сформировавшиеся алгоритмы ведения онкологических заболеваний при беременности. В инструкциях по медицинскому применению подчеркивается необходимость контрацепции при проведении терапии ингибиторами PD-1 и в течение 5 мес. после последнего введения ниволумаба и в течение 4 мес. после последнего введения пембролизумаба [6, 7]. Основанием для подобных ограничений служат результаты доклинической оценки репродуктивной токсичности: при введении ниволумаба циномогусным обезьянам в период беременности отмечено увеличение частоты самопроизвольных аборт и преждевременной неонатальной смертности при экспозициях, превышающих клинические [6]. При этом у выжившего потомства явных пороков развития не наблюдалось. Неблагоприятного влияния на нейрорповеденческие, иммунологические и клинко-лабораторные показатели в течение 6-месячного постнатального периода не выявили [6].

Потенциальная фетальная экспозиция ингибиторов PD-1 также обусловлена фармакологическими свойствами. Ниволумаб относится к моноклональным антителам класса IgG4, а перенос IgG через плаценту прогрессивно увеличивается по мере увеличения срока гестации, что может повысить значимость воздействия во II–III триместрах [6, 8]. Роль сигнального пути PD-1/PD-L1 в поддержании материнско-плодовой толерантности подтверждается экспериментально: в модели аллогенной беременности у мышей блокада PD-L1 приводила к увеличению риска спонтанной резорбции плода (86 % по сравнению с 18 %) [9]. В первом триместре при неосложненной беременности в децидуальной ткани по сравнению с материнской периферической кровью отмечается более высокая экспрессия PD-1 на CD8⁺ и CD4⁺ Т-клетках, а также на NKT-like клетках [10]. Одновременно более высокая экспрессия PD-L1 выявляется на CD4⁺ Т-клетках, Treg, NKT-like и CD56⁺ NK-клетках, что рассматривают как компонент локальной материнско-плодовой толерантности [10]. Эта регуляция реализуется в специфическом иммунном микроокружении материнско-плодового интерфейса ранних сроков, где в первом триместре NK-клетки составляют приблизительно 50–70 % лейкоцитов, а макрофаги — около 10–20 % [11].

При исследовании децидуальной ткани женщин с привычным невынашиванием беременности показано, что снижение экспрессии PD-1 на децидуальных $\gamma\delta$ -Т-клетках ассоциировалось с усилением их цитотоксичности в отношении трофобласта; это подтверждено *in vitro* в кокультуре и указывает на важную роль экспрессии PD-1 на децидуальных $\gamma\delta$ -Т-клетках в поддержании нормальной беременности [12]. В клиническом наблюдении А. М. Evens и соавт. [13] у больной с рецидивирующей/рефрактерной кЛХ, получавшей ниволумаб во II–III триместрах, концентрация препарата на 38 неделе в пуповинной крови составила 53,9 мкг/мл при концентрации в крови матери 84,4 мкг/мл (63,9 %), что указывает на возможность трансплацентарного переноса. В плацентарной ткани количественно ниволумаб не выявлялся.

Несмотря на потенциальные риски и ограничения, описаны случаи вынашивания беременности и рождения здорового ребенка на фоне лечения ингибиторами PD-1 [13–18]. В анализе фармаконадзора (VigiBase) применение ингибиторов иммунных контрольных точек во время беременности не сопровождалось диспропорциональным увеличением частоты сообщений о неблагоприятных исходах беременности/плода/новорожденного по сравнению с другими противоопухолевыми препаратами [19]. Однако преждевременные роды чаще регистрировали при комбинации анти-PD-1 + анти-CTLA-4 (ипилиумаб) [19]. В то же время описаны тяжелые иммунноопосредованные осложнения у новорожденных после внутриутробного воздействия анти-PD-1 во II–III триместрах [20].

Цель настоящей работы: представить клинические наблюдения больных кЛХ, у одной из которых начало беременности протекало при лечении ниволумабом, у второй больной ниволумаб применяли за 6 недель до наступления беременности.

Клиническое наблюдение 1

Больной К. в мае 2019 г. в возрасте 32 лет по данным гистологического и иммуногистохимического исследований биоптата лимфатического узла был установлен диагноз: «Классическая лимфома Ходжкина, вариант нодулярного склероза (NS I типа), стадия IVB по Ann Arbor, с генерализованным поражением периферических лимфатических узлов, висцеральных, селезенки, стенок пищевода, восходящего отдела ободочной кишки, мягких тканей спины, второго поясничного позвонка, костного мозга», международный прогностический индекс (МПИ) [21] 1 балл. Стадирование выполнено по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ). В июне 2019 г. проведена химиотерапия по программе «BEACOPP». В дальнейшем проведены 2 курса «ABVD»; из-за развития инфекционно-воспалительных осложнений лечение сопровождалось значительным удлинением межкурсового периода.

В связи с невозможностью введения препаратов в предусмотренные схемой лечения сроки была начата монотерапия брентуксимабом ведотином. С октября 2019 г. по март 2020 г. выполнили 8 введений брентуксимаба ведотина. По данным ПЭТ/КТ в апреле 2020 г. зарегистрирована прогрессия заболевания, подтвержденная гистологическим исследованием. С июня 2020 по февраль 2022 г. больная получила терапию ниволумабом. По данным ПЭТ/КТ от декабря 2020 г. установлен полный метаболический ответ (2 балла по Deauville) [22]. По данным ПЭТ/КТ от марта 2022 г. — 5 баллов по Deauville [22]; диагностирован рецидив заболевания, который подтвержден морфологически. С июня по июль 2022 г. проведены 2 курса терапии по программе «Nivo-BeGEV», достигнута ПЭТ-негативная ремиссия. С сентября 2022 г. по март 2023 г. проводили поддерживающую терапию ниволумабом 40 мг 1 раз в 2 недели (15 введений; суммарная доза — 600 мг).

Беременность диагностировали на 6-й неделе гестации; последнее введение ниволумаба было на 4-й неделе гестации. После подтверждения беременности противоопухолевое лечение было прекращено. В рамках пренатального наблюдения выполнены ультразвуковые исследования плода на 12, 19 и 33-й неделях гестации, признаков патологии развития не выявлено. Показатели биохимического пренатального скрининга — ассоциированный с беременностью плазменный белок А (РАРР-А) и свободная β -субъединица хорионического гонадотропина чело-

века (β -ХГЧ) — находились в пределах референсных значений. Роды — самостоятельные на 38-й неделе, родился мальчик, масса тела 2910 г, рост 49 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов.

В постнатальном периоде ребенок наблюдался педиатром. Аутоиммунных осложнений не отмечено. На момент написания статьи ребенку исполнилось 2 года и 3 месяца, развитие соответствует возрасту. В июне 2025 г. у больной диагностировали рецидив заболевания, подтвержденный гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями. С сентября 2025 г. провели 2 курса химиотерапии по программе «Pembro-DHAP», достигли ПЭТ-негативной ремиссии. В январе 2026 г. выполнили трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (рис. 1).

Клиническое наблюдение 2

Больная Ч., возраст 28 лет, диагноз «классическая лимфома Ходжкина, вариант нодулярного склероза (NS I типа), стадия IVB по Ann Arbor, с поражением лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы, множественным поражением шейного, грудного, поясничного отдела позвоночника, костей таза, 7-го ребра слева», МПИ 2 балла [21]. Диагноз установлен в ноябре 2023 г. по данным гистологического и иммуногистохимического исследования биоптата лимфатического узла, стадирование выполнено по ПЭТ/КТ. С декабря 2023 по апрель 2024 г. проведено 6 курсов химиотерапии по программе «BEACOPP-14». По дан-

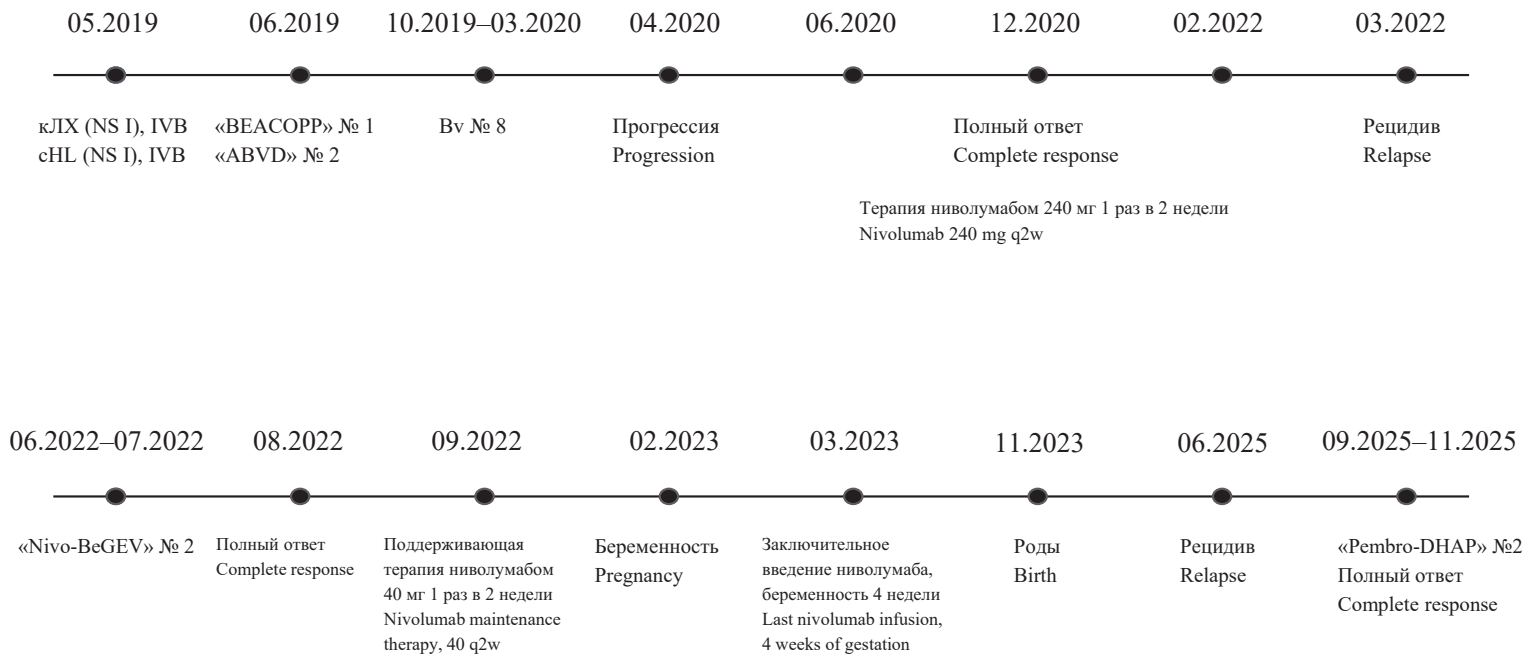
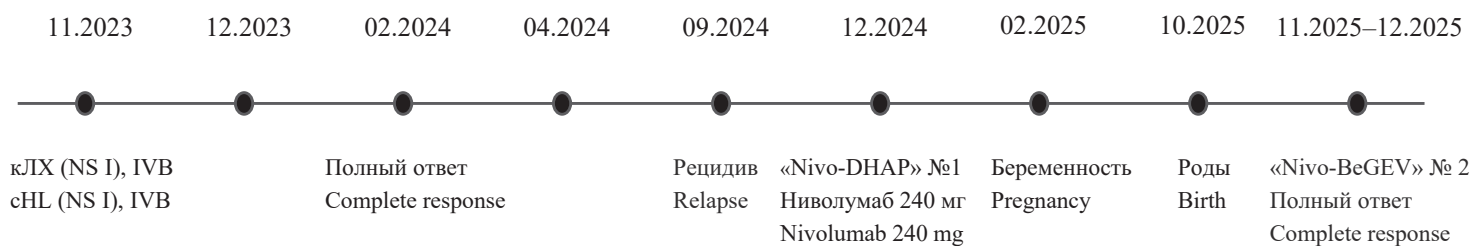


Рисунок 1. Хронология событий у больной К. кЛХ — классическая лимфома Ходжкина, NS — нодулярный склероз, «BEACOPP» — циклофосфамид, доксорубин, этопозид, прокарбазин, блеомицин, винкристин, преднизолон, «ABVD» — доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин, Bv — брентуксимаб ведотин, «Nivo-BeGEV» — ниволумаб, бендамустин, гемцитабин, дексаметазон, винорелбин, «Pembro-DHAP» — пембролизумаб, дексаметазон, высокодозный цитарабин, цисплатин

Figure 1. Timeline of events Patient K. cHL — classic Hodgkin lymphoma, NS — nodular sclerosis, «BEACOPP» — cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide, procarbazine, bleomycin, vincristine, prednisolone, «ABVD» — doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine, Bv — brentuximab vedotin, q2w — every 2 weeks, «Nivo-BeGEV» — nivolumab, bendamustine, gemcitabine, dexamethasone, vinorelbine, «Pembro-DHAP» — pembrolizumab, dexamethasone, high-dose cytarabine, cisplatin



«BEACOPP-14» №6

Рисунок 2. Хронология событий у больной Ч. кЛХ — классическая лимфома Ходжкина, NS — нодулярный склероз, BEACOPP — циклофосфамид, доксорубин, этопозид, прокарбазин, блеомицин, винкристин, преднизолон, Nivo — ниволумаб, BeGEV — бендамустин, гемцитабин, дексаметазон, винорелбин, DHAP — дексаметазон, высокодозный цитарабин, цисплатин

Figure 2. Timeline of events Patient C. cHL — classic Hodgkin lymphoma, NS — nodular sclerosis, BEACOPP — cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide, procarbazine, bleomycin, vincristine, prednisolone, Nivo — nivolumab, BeGEV — bendamustine, gemcitabine, dexamethasone, vinorelbine, DHAP — dexamethasone, high-dose cytarabine, cisplatin

ным ПЭТ/КТ в феврале 2024 г. зарегистрирован метаболический ответ — 2 балла по Deauville [22]. Ранний рецидив заболевания через 5 месяцев подтвержден гистологическим и иммуногистохимическим исследованием. В декабре проведен курс терапии по программе «Nivo-DHAP», суммарная доза ниволумаба составила 240 мг. Межкурсовой интервал удлинился из-за развития инфекционных осложнений. Беременность выявлена в феврале 2025 г., что соответствовало сроку 3 недели гестации.

После верификации беременности больная от дальнейшего противоопухолевого лечения отказалась. В рамках пренатального наблюдения выполнены ультразвуковые исследования плода на 11, 20 и 33-й неделях гестации; признаков патологии развития не выявлено. Показатели биохимического пренатального скрининга — PAPP-A и свободная β-ХГЧ — находились в пределах референсных значений. Родоразрешение с помощью кесарева сечения выполнено на сроке 38 недель гестации, родилась девочка, масса при рождении 3000 г, рост 52 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. В постнатальном периоде ребенок наблюдался педиатром. Аутоиммунных осложнений не отмечено. На момент написания статьи ребенку 3 месяца, развитие соответствует возрасту.

С ноября по декабрь 2025 г. проведены 2 курса химиотерапии по программе «Nivo-BeGEV», достигнута ПЭТ-негативная ремиссия (рис. 2).

Обсуждение

В настоящее время данные о применении анти-PD-1 во время беременности ограничены и представлены преимущественно единичными клиническими наблюдениями и небольшими сериями наблюдений. С учетом более частой регистрации преждевременных родов при комбинированной терапии анти-PD-1 с анти-CTLA-4 в настоящий анализ включены только случаи монотерапии анти-PD-1, режимы с ипилиумабом исключены [19]. В таблице 1 обобщены клинические наблюдения применения анти-PD-1 во время

беременности, однако интерпретация этих данных ограничена различиями в нозологиях, а также сроках и параметрах экспозиции. Диапазон возможных исходов при монотерапии анти-PD-1 демонстрируют два разнонаправленных клинических примера.

В наблюдении А.М. Evens и соавт. [13] у больной с рецидивирующей/рефрактерной кЛХ, получавшей ниволумаб во II–III триместрах, произошли самостоятельные роды на 38-й неделе. Клинически значимые неонатальные и постнатальные иммуноопосредованные нежелательные явления у нее не зарегистрированы. М.А. Baarslag и соавт. [20] описали тяжелый иммуноопосредованный гастроэнтероколит у ребенка после внутриутробной экспозиции пембролизумаба, что свидетельствует о возможности неонатальных иммуноопосредованных нежелательных явлений. В отдельных наблюдениях обсуждают другие тяжелые неонатальные события, например некротизирующий энтероколит, как потенциально ассоциированные с внутриутробным действием анти-PD-1, однако причинно-следственная интерпретация таких случаев ограничена влиянием срока гестации и сопутствующих факторов [24].

В контексте кЛХ опубликованные данные [13–15] остаются единичными, значимые неонатальные иммуноопосредованные нежелательные явления не описаны. Это позволяет рассматривать благоприятный перинатальный исход как возможный вариант, однако объем данных недостаточен для выводов о нозологически обусловленной «большей безопасности».

Наблюдения, описанные в данной статье, отражают две клинические ситуации: начало беременности (4 недели) протекало при экспозиции ниволумаба, применение ниволумаба в периконцепционный период за 6 недель до наступления беременности. Особенностью первого наблюдения было применение поддерживающей схемы ниволумаба 40 мг каждые 2 недели, то есть дозировка ниже стандартных режимов [27]. Эти случаи подчеркивают необходимость оценки потенциальных рисков для плода и потребности в противоопухолевом контроле у матери, об-

Таблица 1. Клинические наблюдения экспозиции анти-PD-1 во время беременности
Table 1. Clinical cases of anti-PD-1 exposure during pregnancy

Автор Author	Диагноз Diagnosis	Препарат Drug	Срок гестации Gestational age*		Режим дозирования Dosing regimen	Нежелательные явления Adverse events		Родоразрешение Delivery
			при выявлении беременности at pregnancy detection	при последнем введении анти-PD-1 at last anti-PD-1 administration		у матери Maternal	у новорожденного Neonatal	
Evens и др. [13] Evens et al. [13]	кЛХ cHL	Ниволумаб Nivolumab	13 нед. 13 wks	37 нед. 37 wks	240 мг каждые 2 нед. № 6 с 26 по 37 нед. 240 mg q2w 6 doses from 26 wks to 37 wks	НО ND	НО ND	Самостоятельные роды на 38,2 нед. Spontaneous vaginal delivery at 38,2 wks
Mastricci и др. [14] Mastricci et al [14]	кЛХ cHL	Пембролизумаб Pembrolizumab	24 нед. 24 wks	22–24 нед. 22–24 wks	200 мг каждые 3 нед., 11 введений 200 mg q3 wks 11 doses	НО ND	НО ND	Самостоятельные роды на 37,5 нед. Spontaneous vaginal delivery at 37,5 wks
Hutson и др. [15] Hutson et al. [15]	кЛХ cHL	Ниволумаб Nivolumab	НО ND	5 день менструации Day 5 of men-situation	3 мг/кг каждые 2 нед. 2 года 3 mg/kg q2 wks for 2 years	НО ND	НО ND	Кесарево сечение на 38–39 нед. Cesarean section 38–39 wks
Anami и др. [16] Anami et al. [16]	Меланома Melanoma	Пембролизумаб Pembrolizumab	10 нед. 10 wks	28 нед. 28 wks	200 мг каждые 3 нед. 3 введения с 21 по 28 нед. 200 mg q3w 3 doses from 21 to 28 wks	Прогрессия меланомы Melanoma progression	НО ND	Плановое кесарево сечение на 28 нед. Planned cesarean section at 28 wks
Schneider и др. [17] Schneider et al. [17]	Меланома Melanoma	Ниволумаб Nivolumab	16 нед. 16 wks	14–16 нед. 14–16 wks	240 мг каждые 2 нед. № 2, затем 480 мг каждые 4 нед № 18 240 mg q 2 wks for 2 doses, then 480 mg q 4 wks for 18 doses	Гестационный СД Gestational DM	НО ND	Самостоятельные роды на 38 нед. Spontaneous vaginal delivery at 38 wks
Haiduk и др. [18] Haiduk et al. [18]	Увеальная меланома Uveal melanoma	Ниволумаб Nivolumab	6 нед. 6 wks	4 нед. 4 wks	240 мг каждые 2 нед. 10 мес. 240 mg q 2 wks for 10 months	HELLP синдром после 27 нед. HELLP syndrome after 27 wks	Ребенок № 1: внутриутробная задержка роста, постнатальный период без патологий. Ребенок № 2: внутриутробная задержка роста, порок развития левой руки (удушение околоплодной жидкостью) Newborn no. 1 intrauterine growth restriction, postnatal period without pathologies. Newborn no. 2 intrauterine growth restriction, left arm malformation (amniotic fluid strangulation)	Кесарево сечение на 30 неделе из-за развития HELLP-синдрома Cesarean section at 30 wks due to HELLP syndrome development

Таблица 1. Продолжение
Table 1. Continued

Автор Author	Диагноз Diagnosis	Препарат Drug	Срок гестации Gestational age*		Режим дозирования Dosing regimen	Нежелательные явления Adverse events		
			при выявлении беременности at pregnancy detection	при последнем введении анти-PD-1 at last anti-PD-1 administration		У матери Maternal	У новорожденного Neonatal	Родоразрешение Delivery
Vaarslag и др. [20] Vaarslag et al. [20]	Меланома Melanoma	Пембролизумаб Pembrolizumab	16 нед. 16 wks	34 нед. 34 wks	400 мг каждые 6 недель, 4 введения 400 mg q6 wks 4 doses	На 35 нед. гипофизит или адреналит Hypophysitis or adrenalitis at 35 wks	Через 4 мес. после родов иммуноопосредованный гастроэнтероколит Immune mediated gastroenterocolitis 4 months after birth	Индукцированные самостоятельные роды на 37 нед. Induced vaginal delivery at 37 wks
Ху и др. [23] Xu et al. [23]	Меланома Melanoma	Ниволумаб Nivolumab	7 нед. 7 wks	6 нед. 6 wks	3 мг/кг каждые 2 недели, 14 месяцев 3 mg/kg q2wks for 14 months	НО ND	Внутриутробная задержка роста, врожденный гипотиреоз Intrauterine growth restriction, congenital hypothyroidism	Спонтанные преждевременные роды на 33 нед., кесарево сечение Spontaneous preterm labor at 33 wks, cesarean section
Piemonti и др. [24] Piemonti et al. [24]	Рак желудка Gastric cancer	Пембролизумаб Pembrolizumab	НО ND	32 нед. 32 wks	200 мг каждые 3 недели 6 мес. + 32 нед. 200 mg q 3 w 6 months + 32 wks	НО ND	На 31 нед. перфорация кишечника, внутриутробная задержка роста, некротизирующий энтероколит Intestinal perforation at 31 wks, intrauterine growth restriction, necrotizing enterocolitis	Кесарево сечение на 35 нед. Cesarean section at 35 wks
Gambichler, Susak [25]	Меланома Melanoma	Ниволумаб Nivolumab	НО ND	НО ND	480 мг каждые 4 нед. в течение года и беременности 480 mg q 4 wks for one year and during pregnancy	НО ND	НО ND	Самостоятельные роды на 38 нед. Spontaneous vaginal delivery at 38 wks
Rajczykowski и др. [26] Rajczykowski et al. [26]	Меланома Melanoma	Ниволумаб Nivolumab	8 нед. 8 wks	4–8 нед. 4–8 wks	480 мг каждые 4 нед. 8 мес. 480 mg q 4 wks 8 months	НО ND	НО ND	Самостоятельные роды на 38 нед. Spontaneous vaginal delivery at 38 wks

Примечания. кЛХ — классическая лимфома Ходжкина, СД — сахарный диабет. НО — не описано.

Notes. cHL — Classical Hodgkin lymphoma, ND — Not Described, DM — diabetes mellitus.

суждения альтернатив лечения во II–III триместрах при наличии показаний [4, 5]. В обоих случаях беременность завершилась рождением доношенных детей без выявленных врожденных аномалий и без клинически значимых иммуноопосредованных осложнений в постнатальном периоде. Вместе с тем прекращение либо отказ от проведения противоопухолевой терапии во время беременности в представленных случаях сопровождалось недостаточным контролем основного заболевания: в одном наблюдении рецидив зарегистрирован после родов, во втором лечение не проводилось по решению больной.

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018.
2. Kravtsova A., Mangasarova Y., Zvonkov E., et al. Personalized nivolumab-based de-escalated strategy as frontline therapy for high-risk patients with classical Hodgkin lymphoma. *HemaSphere*. 2025;9(S1):1576–7. DOI: 10.1002/hem3.70153.
3. Фастова Е.А., Мангасарова Я.К., Гостюнина Е.А. и др. Поддерживающая терапия ниволумабом при рецидивах и рефрактерном течении классической лимфомы Ходжкина. *Гематология и трансфузиология*. 2025;70(4):429–40. DOI: 10.35754/0234-5730-2025-70-4-429-440.
4. Pinnix C.C., Osborne E.M., Chihara D., et al. Maternal and Fetal Outcomes After Therapy for Hodgkin or Non-Hodgkin Lymphoma Diagnosed During Pregnancy. *JAMA Oncol*. 2016;2(8):1065–9. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.1396.
5. Wolters V., Heimovaara J., Maggen C., et al. Management of pregnancy in women with cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(3):314–22. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001776.
6. U.S. Food and Drug Administration. OPDIVO (nivolumab) injection, for intravenous use. Prescribing information. 2025. https://www.accessdata.fda.gov/drug-satfda_docs/label/2025/125554s132lbl.pdf
7. U.S. Food and Drug Administration. KEYTRUDA (pembrolizumab) injection, for intravenous use. Prescribing information. 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125514s096lbl.pdf
8. Saji F., Samejima Y., Kamiura S., Koyama M. Dynamics of immunoglobulins at the feto-maternal interface. *Rev Reprod*. 1999;4(2):81–9. DOI: 10.1530/ror.0.0040081.
9. Guleria I., Khosroshahi A., Ansari M.J., et al. A critical role for the programmed death ligand 1 in fetomaternal tolerance. *J Exp Med*. 2005;202(2):231–7. DOI: 10.1084/jem.20050019.
10. Meggyes M., Miko E., Szigeti B., et al. The importance of the PD-1/PD-L1 pathway at the maternal-fetal interface. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):74. DOI: 10.1186/s12884-019-2218-6.
11. Guo C., Cai P., Jin L., et al. Single-cell profiling of the human decidual immune microenvironment in patients with recurrent pregnancy loss. *Cell Discov*. 2021;7(1):1. DOI: 10.1038/s41421-020-00236-z.
12. Guo R., Jiang S., Zhang J., et al. PD-1 mediates decidual $\gamma\delta$ T cells cytotoxicity during recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol*. 2022;88(3):e13562. DOI: 10.1111/aji.13562.
13. Evens A.M., Brandt J.S., Peer C.J., et al. Checkpoint inhibitor immunotherapy during pregnancy for relapsed-refractory Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol*. 2022;97(6):833–8. DOI: 10.1002/ajh.26527.

Таким образом, воздействие анти-PD-1 в периконцепционном и в раннем гестационном периодах не следует рассматривать как самостоятельное показание к прерыванию беременности. Решение о пролонгировании беременности и выборе тактики должно приниматься индивидуально междисциплинарной командой (гематолог, акушер-гинеколог, неонатолог) с одновременной оценкой рисков для плода и необходимости противоопухолевого контроля у матери, включая обсуждение допустимых альтернатив противоопухолевого лечения во II–III триместрах при наличии показаний.

References

1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V., eds. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Moscow: MNI OI im PA Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii; 2018 (In Russian).
2. Kravtsova A., Mangasarova Y., Zvonkov E., et al. Personalized nivolumab-based de-escalated strategy as frontline therapy for high-risk patients with classical Hodgkin lymphoma. *HemaSphere*. 2025;9(S1):1576–7. DOI: 10.1002/hem3.70153.
3. Fastova E.A., Mangasarova J.K., Gostiunina E.A., et al. Nivolumab as maintenance therapy for relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma. *Gematologiya i Transfusiologiya*. 2025;70(4):429–40 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2025-70-4-429-440.
4. Pinnix C.C., Osborne E.M., Chihara D., et al. Maternal and Fetal Outcomes After Therapy for Hodgkin or Non-Hodgkin Lymphoma Diagnosed During Pregnancy. *JAMA Oncol*. 2016;2(8):1065–9. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.1396.
5. Wolters V., Heimovaara J., Maggen C., et al. Management of pregnancy in women with cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(3):314–22. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001776.
6. U.S. Food and Drug Administration. OPDIVO (nivolumab) injection, for intravenous use. Prescribing information. 2025. https://www.accessdata.fda.gov/drug-satfda_docs/label/2025/125554s132lbl.pdf
7. U.S. Food and Drug Administration. KEYTRUDA (pembrolizumab) injection, for intravenous use. Prescribing information. 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125514s096lbl.pdf
8. Saji F., Samejima Y., Kamiura S., Koyama M. Dynamics of immunoglobulins at the feto-maternal interface. *Rev Reprod*. 1999;4(2):81–9. DOI: 10.1530/ror.0.0040081.
9. Guleria I., Khosroshahi A., Ansari M.J., et al. A critical role for the programmed death ligand 1 in fetomaternal tolerance. *J Exp Med*. 2005;202(2):231–7. DOI: 10.1084/jem.20050019.
10. Meggyes M., Miko E., Szigeti B., et al. The importance of the PD-1/PD-L1 pathway at the maternal-fetal interface. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):74. DOI: 10.1186/s12884-019-2218-6.
11. Guo C., Cai P., Jin L., et al. Single-cell profiling of the human decidual immune microenvironment in patients with recurrent pregnancy loss. *Cell Discov*. 2021;7(1):1. DOI: 10.1038/s41421-020-00236-z.
12. Guo R., Jiang S., Zhang J., et al. PD-1 mediates decidual $\gamma\delta$ T cells cytotoxicity during recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol*. 2022;88(3):e13562. DOI: 10.1111/aji.13562.
13. Evens A.M., Brandt J.S., Peer C.J., et al. Checkpoint inhibitor immunotherapy during pregnancy for relapsed-refractory Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol*. 2022;97(6):833–8. DOI: 10.1002/ajh.26527.

14. Mastricci A.L., Sorrentino F., Giansiracusa E., et al. Successful Pregnancy Outcome in a Patient Treated with Pembrolizumab and Exposed to Fluoro-Deoxyglucose (¹⁸F-FDG) PET/CT: Case Report and Review of Literature. *Biomedicines*. 2025;13(1):140. DOI: 10.3390/biomedicines13010140.
15. Hutson J.R., Eastabrook G., Garcia-Bournissen F. Pregnancy outcome after early exposure to nivolumab, a PD-1 checkpoint inhibitor for relapsed Hodgkin's lymphoma. *Clin Toxicol*. 2022;60(4):535–6. DOI: 10.1080/15563650.2021.1981361.
16. Anami Y., Minami S., Kumegawa A., et al. Malignant melanoma treated with pembrolizumab during pregnancy: A case report and review of the literature. *Mol Clin Oncol*. 2021;15(5):242. DOI: 10.3892/mco.2021.2404.
17. Schneider C., Pozsgai M., Németh C., et al. A Healthy Pregnancy During Treatment of Metastatic Melanoma with Immune Checkpoint Inhibitors: A Case Report. *J Clin Med*. 2025;14(23):8591. DOI: 10.3390/jcm14238591.
18. Haiduk J., Ziemer M., Pregnancy in a patient with metastatic uveal melanoma treated with nivolumab. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2021;19(5):762–5. DOI: 10.1111/ddg.14463.
19. Gougis P., Hamy A.S., Jochum F., et al. Immune Checkpoint Inhibitor Use During Pregnancy and Outcomes in Pregnant Individuals and Newborns. *JAMA Netw Open*. 2024;7(4):e245625. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.5625.
20. Baarslag M.A., Heimovaara J.H., Borgers J.S.W., et al. Severe Immune-Related Enteritis after In Utero Exposure to Pembrolizumab. *N Engl J Med*. 2023;389(19):1790–6. DOI: 10.1056/NEJMoa2308135.
21. Hasenclever D., Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med*. 1998;339(21):1506–14. DOI: 10.1056/NEJM199811193392104.
22. Meignan M., Gallamini A., Meignan M., et al. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(8):1257–60. DOI: 10.1080/10428190903040048.
23. Xu W., Moor R.J., Walpole E.T., Atkinson V.G. Pregnancy with successful foetal and maternal outcome in a melanoma patient treated with nivolumab in the first trimester: case report and review of the literature. *Melanoma Res*. 2019;29(3):333–7. DOI: 10.1097/CMR.0000000000000586.
24. Piemonti L., Vettor L., Contro E. A Case Report of Metastatic Gastric Cancer Treated with Pembrolizumab during Pregnancy. *Fetal Diagn Ther*. 2024;51(5):493–9. DOI: 10.1159/000540000.
25. Gambichler T., Susok L. Uncomplicated pregnancy and delivery under ongoing nivolumab therapy for metastatic melanoma. *Melanoma Res*. 2022;32(2):131–2. DOI: 10.1097/CMR.0000000000000801.
26. Rajczykowski M., Olbryt M., Galwas K., et al. Sustained Immunotherapy Response in Metastatic Brain Melanoma Through 2 Pregnancies. *Am J Case Rep*. 2025;26:e945533. DOI: 10.12659/AJCR.945533.
27. Lepik K.V., Fedorova L.V., Kondakova E.V., et al. A Phase 2 Study of Nivolumab Using a Fixed Dose of 40mg (Nivo40) in Patients With Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma. *Hemasphere*. 2020;4(5):e480. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000480.
14. Mastricci A.L., Sorrentino F., Giansiracusa E., et al. Successful Pregnancy Outcome in a Patient Treated with Pembrolizumab and Exposed to Fluoro-Deoxyglucose (¹⁸F-FDG) PET/CT: Case Report and Review of Literature. *Biomedicines*. 2025;13(1):140. DOI: 10.3390/biomedicines13010140.
15. Hutson J.R., Eastabrook G., Garcia-Bournissen F. Pregnancy outcome after early exposure to nivolumab, a PD-1 checkpoint inhibitor for relapsed Hodgkin's lymphoma. *Clin Toxicol (Phila)*. 2022;60(4):535–6. DOI: 10.1080/15563650.2021.1981361.
16. Anami Y., Minami S., Kumegawa A., et al. Malignant melanoma treated with pembrolizumab during pregnancy: A case report and review of the literature. *Mol Clin Oncol*. 2021;15(5):242. DOI: 10.3892/mco.2021.2404.
17. Schneider C., Pozsgai M., Németh C., Battyáni Z., Lengyel Z. A Healthy Pregnancy During Treatment of Metastatic Melanoma with Immune Checkpoint Inhibitors: A Case Report. *J Clin Med*. 2025;14(23):8591. DOI: 10.3390/jcm14238591.
18. Haiduk J., Ziemer M., Pregnancy in a patient with metastatic uveal melanoma treated with nivolumab. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2021;19(5):762–5. DOI: 10.1111/ddg.14463.
19. Gougis P., Hamy A.S., Jochum F., et al. Immune Checkpoint Inhibitor Use During Pregnancy and Outcomes in Pregnant Individuals and Newborns. *JAMA Netw Open*. 2024;7(4):e245625. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.5625.
20. Baarslag M.A., Heimovaara J.H., Borgers J.S.W., et al. Severe Immune-Related Enteritis after In Utero Exposure to Pembrolizumab. *N Engl J Med*. 2023;389(19):1790–6. DOI: 10.1056/NEJMoa2308135.
21. Hasenclever D., Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med*. 1998;339(21):1506–14. DOI: 10.1056/NEJM199811193392104.
22. Meignan M., Gallamini A., Meignan M., et al. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(8):1257–60. DOI: 10.1080/10428190903040048.
23. Xu W., Moor R.J., Walpole E.T., Atkinson V.G. Pregnancy with successful foetal and maternal outcome in a melanoma patient treated with nivolumab in the first trimester: case report and review of the literature. *Melanoma Res*. 2019;29(3):333–7. DOI: 10.1097/CMR.0000000000000586.
24. Piemonti L., Vettor L., Contro E. A Case Report of Metastatic Gastric Cancer Treated with Pembrolizumab during Pregnancy. *Fetal Diagn Ther*. 2024;51(5):493–9. DOI: 10.1159/000540000.
25. Gambichler T., Susok L. Uncomplicated pregnancy and delivery under ongoing nivolumab therapy for metastatic melanoma. *Melanoma Res*. 2022;32(2):131–2. DOI: 10.1097/CMR.0000000000000801.
26. Rajczykowski M., Olbryt M., Galwas K., et al. Sustained Immunotherapy Response in Metastatic Brain Melanoma Through 2 Pregnancies. *Am J Case Rep*. 2025;26:e945533. DOI: 10.12659/AJCR.945533.
27. Lepik K.V., Fedorova L.V., Kondakova E.V., et al. A Phase 2 Study of Nivolumab Using a Fixed Dose of 40mg (Nivo40) in Patients With Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma. *Hemasphere*. 2020;4(5):e480. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000480.

Информация об авторах

Подрезов Никита Павлович*, ординатор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: nikpodrezov31@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4259-9834>

Фастова Екатерина Александровна, кандидат медицинских наук, гематолог отделения химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: fastova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2822-0844>

Красильникова Инна Владимировна, гематолог отделения химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток с дневным стационаром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: krasilnikova.inn@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0399-4309>

Белкина Дарья Сергеевна, гематолог отделения химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: sapfira2007@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7787-6250>

Гулиева Мария Сергеевна, ординатор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: voronkova220300@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9663-2871>

Доржиева Раиса Витальевна, ординатор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: ratomae@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4428-0036>

Мангасарова Яна Константиновна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; доцент кафедры гематологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: v.k.jana@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1936-5934>

Information about the authors

Nikita P. Podrezov*, Resident of National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: nikpodrezov31@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4259-9834>

Ekaterina A. Fastova, Cand. Sci. (Med.), Hematologist of the Department of Chemotherapy of Lymphatic Tumors with Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: fastova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2822-0844>

Inna V. Krasilnikova, Hematologist of the Department of Chemotherapy of Lymphatic Tumors with Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: krasilnikova.inn@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0399-4309>

Daria S. Belkina, Hematologist of the Department of Chemotherapy of Lymphatic Tumors with Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: sapfira2007@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7787-6250>

Maria S. Gulieva, Resident of National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: voronkova220300@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9663-2871>

Raisa V. Dorzhieva, Resident of National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: ratomae@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4428-0036>

Jana K. Mangasarova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy of Lymphatic Tumors with Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, National Medical Research Center for Hematology; Associate Professor, Department of Hematology, Russian University of Medicine,
e-mail: v.k.jana@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1936-5934>

Звонков Евгений Евгеньевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением интенсивной высокодозной химиотерапии лимфом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры гематологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации
e-mail: dr.zvonkov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 06.02.2026

Принята к печати: 29.05.2026

Evgeny E. Zvonkov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Intensive High-dose Chemotherapy of Lymphomas, National Medical Research Center for Hematology; Professor of Department of Hematology of the Russian University of Medicine,
e-mail: dr.zvonkov@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2639-7419>

*** Corresponding author**

Received 06 Feb 2026

Accepted 29 May 2026

ОПУХОЛЕВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ ПРИ СИНДРОМЕ КОНСТИТУЦИОНАЛЬНОГО ДЕФИЦИТА РЕПАРАЦИИ ОШИБОЧНО СПАРЕННЫХ НУКЛЕОТИДОВ

Тихонова Ю.А.*; Ключин В.В., Евстратов Д.А., Климентова М.А., Ясько Л.А., Мякова Н.В., Курникова М.А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Синдром конституционального дефицита (Constitutional mismatch repair deficiency syndrome, CMMRD) представляет собой редкий аутосомно-рецессивный синдром предрасположенности к развитию злокачественных новообразований.

Цель: представить клиническое наблюдение больного с рецидивом Т-лимфобластной лимфомы, у которого был диагностирован наследственный синдром предрасположенности к опухолям (синдром конституционального дефицита репарации ошибочно спаренных нуклеотидов).

Основные сведения. Причиной возникновения CMMRD считают наличие биаллельных герминальных гомо- или компаунд-гетерозиготных вариантов в генах системы MMR (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*), инаktivация этих генов приводит к увеличению мутационной нагрузки и, как следствие, к злокачественной трансформации клеток. Утрата функции системы MMR обуславливает развитие широкого спектра злокачественных новообразований в детском и подростковом возрасте, при этом зачастую дебют первой неоплазии приходится на опухолевые заболевания системы крови. Отдаленный прогноз для больных с CMMRD остается крайне неблагоприятным в связи с высоким риском развития метакронных злокачественных новообразований других локализаций, что диктует необходимость систематического мониторинга данной группы больных.

Ключевые слова: нарушение репарации ДНК, CMMRD, опухолевые заболевания системы крови

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа не имела спонсорской поддержки.

Для цитирования: Тихонова Ю.А., Ключин В.В., Евстратов Д.А., Климентова М.А., Ясько Л.А., Мякова Н.В., Курникова М.А. Опухолевые заболевания системы крови при синдроме конституционального дефицита репарации ошибочно спаренных нуклеотидов. Гематология и трансфузиология. 2026; 71(2):238–250. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-2-238-250>

HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES IN CONSTITUTIONAL MISMATCH REPAIR DEFICIENCY SYNDROME

Tikhonova Yu.A.*; Klyukhin V.V., Evstratov D.A., Klimentova M.A., Yasko L.A., Myakova N.V., Kurnikova M.A.

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Constitutional mismatch repair deficiency (CMMRD) syndrome is a rare childhood cancer predisposition syndrome.

Aim: to present a unique clinical case of a patient with relapsed T-lymphoblastic lymphoma who was diagnosed with a rare hereditary cancer predisposition syndrome (constitutional mismatch repair deficiency syndrome).

Main findings. The cause of CMMRD is considered to be the presence of biallelic germline homo- or compound heterozygous variants in one of the four MMR genes (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* or *PMS2*); inactivation of these genes leads to an increased mutational burden and, consequently, to malignant transformation of cells. Loss of MMR system function underlies the development of a broad spectrum of malignancies in children and adolescents, with the first neoplasm often presenting as a hematological malignancy. The long-term prognosis for patients with CMMRD remains extremely poor due to the high risk of developing metachronous malignancies of other localizations, which necessitates systematic surveillance of this patient group.

Keywords: DNA mismatch repair deficiency, constitutional mismatch repair deficiency (CMMRD), hematological malignancies

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Tikhonova Yu.A., Klyukhin V.V., Evstratov D.A., Klimentova M.A., Yasko L.A., Myakova N.V., Kurnikova M.A. Hematological malignancies in constitutional mismatch repair deficiency syndrome. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2026; 71(2):238–250 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-2-238-250>

Введение

Система репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (mismatch repair, MMR) играет фундаментальную роль в поддержании стабильности генома, исправляя ошибки спаривания азотистых оснований, а также небольшие инсерции и делеции, возникающие в ходе репликации, репарации и рекомбинации ДНК [1]. Это — высококонсервативный процесс, эволюционно заимствованный у прокариот. Во время синтеза ДНК полимеразы допускают ошибки с частотой до 10^{-4} – 10^{-5} на нуклеотид. Система MMR снижает частоту ошибок в 100–1000 раз. Инактивация ключевых генов этой системы — *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* — приводит к увеличению мутационной нагрузки и, как следствие, к злокачественной трансформации клеток (рис. 1) [1].

С герминальными мутациями в генах системы MMR ассоциировано развитие синдромов, при которых значительно повышается риск развития злокачественных

новообразований в течение жизни. Герминальные моноклассовые варианты в генах этой системы обуславливают развитие аутосомно-доминантного синдрома Линча, характеризующегося высоким риском возникновения преимущественно колоректального рака и рака эндометрия у взрослых больных в возрасте 30–40 лет [2]. Канцерогенез в случае синдрома Линча реализуется путем повреждения функционального аллеля в результате соматических мутаций или потери гетерозиготности, что приводит к инактивации системы MMR [3]. В большинстве случаев при синдроме Линча в патологический процесс вовлекаются гены *MLH1* и *MSH2* — на их долю приходится около 41 и 39 % случаев соответственно [2].

Герминальные биаллельные гомо- или компаунд-гетерозиготные варианты в тех же генах являются причиной развития редкого аутосомно-рецессивного

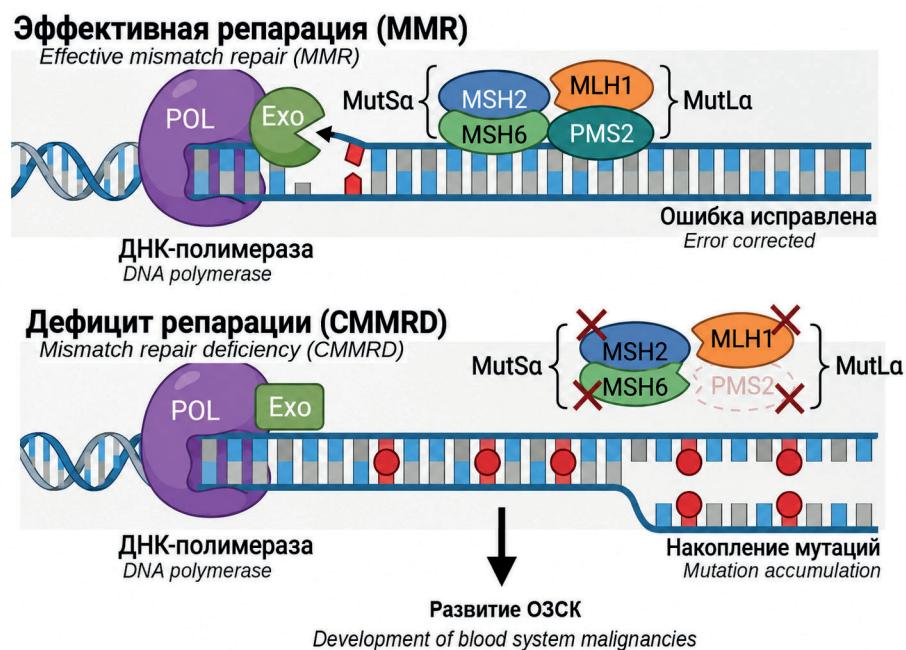


Рисунок 1. Функционирование системы MMR в норме и при CMMRD. Белковые комплексы MutSa и MutLa, а также экзонуклеаза (Exo) в норме устраняют ошибки в процессе репликации ДНК. Дефицит одного из белков (к примеру, PMS2) нарушает процессы эффективной репарации ДНК

Figure 1. Functioning of the MMR system under normal conditions and in CMMRD. Under normal conditions, the MutSa and MutLa protein complexes, as well as exonuclease (Exo), correct errors during DNA replication. A deficiency in one of these proteins (for example, PMS2) disrupts the processes of effective DNA repair

синдрома дефицита репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (constitutional mismatch repair deficiency, CMMRD). При CMMRD тотальная утрата функции системы MMR (Deficient Mismatch Repair, dMMR) во всех клетках организма обуславливает накопление мутаций и развитие широкого спектра злокачественных новообразований уже в детском и подростковом возрасте [4]. Кумулятивный риск развития злокачественных новообразований составляет 80–90% к 18 годам и 100% к 40 годам, при этом у половины больных с CMMRD первую опухоль диагностируют в возрасте до 10 лет [5]. В 60% случаев при CMMRD повреждается ген *PMS2*, в более чем 20% — *MSH6* и менее чем в 20% выявляются патогенные герминальные

варианты в генах *MLH1* или *MSH2* [6]. Данный синдром встречается в популяции с частотой примерно 1 случай на 1 000 000 детей [7], однако в популяциях с эффектом «основателя» или высокой частотой близкородственных браков заболеваемость CMMRD выше [8–10].

Наиболее распространенные злокачественные новообразования при CMMRD подразделяют на 3 основные группы: опухоли центральной нервной системы (ЦНС), новообразования, ассоциированные с синдромом Линча (в основном опухоли желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)), и опухолевые заболевания системы крови (ОЗСК) (рис. 2) [5]. ОЗСК и опухоли ЦНС обычно манифестируют до 10 лет, в то время как новообразования, ассоциированные с синдромом Линча, диагностируют, как правило, во второй декаде жизни [3, 5]. В 10–15% случаев возникают «неканонические» опухоли, включая саркомы костей и мягких тканей, новообразования мочеполовой системы, а также нейро- и нефробластомы [11].

Для больных с CMMRD характерен определенный спектр неопухолевых изменений. Абсолютное большинство больных имеют гиперпигментированные пятна цвета «кофе с молоком», что ведет к ошибочной интерпретации фенотипа и установке диагноза нейрофиброматоза 1-го типа [5]. При CMMRD на коже могут быть участки гипопигментации [6]. К числу других неопухолевых признаков, имеющих диагностическое значение, относятся агенезия мозолистого тела, аномалии развития вен головного мозга и пилотрикомы [6]. Поскольку система MMR задействована в процессах соматической рекомбинации и переключения классов иммуноглобулинов при дифференцировке

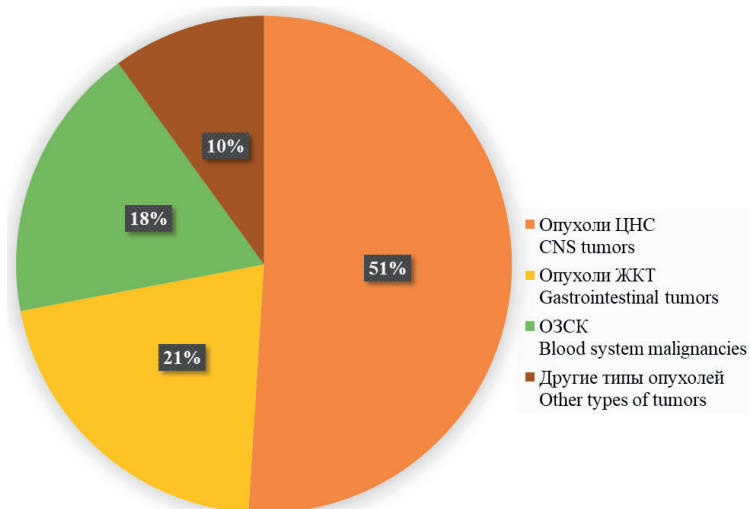


Рисунок 2. Спектр злокачественных новообразований при CMMRD. Данные международного консорциума IRRDC [5]

Figure 2. Spectrum of malignant neoplasms in CMMRD. Data from the IRRDC international consortium [5]

В-лимфоцитов, у больных с dMMR нарушается синтез иммуноглобулинов (Ig), что проявляется селективным дефицитом подклассов IgG2 и IgG4 или IgA и синдромом гипер-IgM, а в редких случаях — более тяжелыми формами иммунодефицитов [6].

При сборе семейного анамнеза обращают внимание на наличие Линч-ассоциированных опухолей у родителей, бабушек и дедушек, однако из-за низкой пенетрантности моноаллельных вариантов в генах *MSH6* и *PMS2* семейный анамнез может быть не отягощен [2, 6].

Система балльной оценки, разработанная европейским консорциумом «Care for CMMRD» (C4CMMRD), впервые была представлена в 2014 г. и позволила идентифицировать детей с вероятным наличием CMMRD, нуждающихся в проведении молекулярно-генетического исследования [3]. В 2024 г. экспертами Европейской референтной сети наследственных опухолевых синдромов было опубликовано руководство по диагностике и ведению больных с CMMRD, включающее обновленные критерии C4CMMRD для генетического тестирования [6]. Они учитывают тип опухоли, фенотипические особенности и семейный анамнез. При сумме ≥ 3 баллов больного направляют на молекулярно-генетическое исследование. Возможно наличие CMMRD у детей с клиническими признаками нейрофиброматоза 1-го типа или синдрома Легиуса, для которого также характерно наличие пятен цвета «кофе с молоком», при отсутствии опухолей и подтвержденных герминальных патогенных вариантов в генах *NFI* и *SPRED1* [12].

Основными методами лабораторной диагностики CMMRD являются иммуногистохимические исследования, тесты на микросателлитную нестабильность опухолевой ткани, а также секвенирование герминального материала с целью поиска патогенных генетических вариантов, приводящих к биаллельной инактивации одного из MMR-генов [6]. Для этой цели чаще всего применяется высокопроизводительное секвенирование следующего поколения (next generation sequencing, NGS). В 30 % случаев [13] генетическая верификация CMMRD затруднена в связи с наличием вариантов с неопределенным клиническим значением в генах системы MMR [6] и сложностью молекулярно-генетического исследования *PMS2*, которая обусловлена присутствием высокомолекулярных псевдогенов [14].

В связи с развитием множественных синхронных и метасинхронных опухолей прогноз больных с CMMRD неблагоприятный, особенно у лиц с патогенными вариантами в генах *MLH1* и *MSH2* [5]. Систематическое наблюдение за больными способствует выявлению опухолей на ранних стадиях и своевременному началу лечения. Протоколы наблюдения показали свою эффективность в отношении новообразований ЖКТ и ЦНС [15]. Генетическое консультирование имеет

ключевое значение для больного и его семьи. В подавляющем большинстве случаев родители таких детей являются гетерозиготными носителями патогенных вариантов в генах системы MMR и имеют синдром Линча, однако возможны появления мутаций *de novo* или гонадный мозаицизм [16, 17]. В случае наличия у каждого из родителей гетерозиготного патогенного варианта в одном и том же гене из комплекса MMR риск повторного рождения ребенка с CMMRD составляет 25 %. Все гетерозиготные носители патогенных вариантов в генах MMR, включая родителей и других родственников больного, должны соблюдать протокол наблюдения, рекомендованный для больных синдромом Линча [6].

Спектр ОЗСК при CMMRD

По результатам анализа А.В. Ерсан и соавт. [15], включившего 339 новообразований у 201 больного с CMMRD, ОЗСК были выявлены в 18 % случаев [5]. В среднем диагноз в этой когорте устанавливали в возрасте 9,7 года (диапазон 5,3–13,4 года). Кумулятивный риск заболеваемости ОЗСК к 20 годам составил 33 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 24–41 %), а показатель 10-летней общей выживаемости — 67 % (95 % ДИ 55–82 %).

Неходжкинские лимфомы Т-клеточной линии дифференцировки (Т-НХЛ) — самая распространенная группа ОЗСК, ассоциированных с данным синдромом: на долю Т-НХЛ приходится 40 % всех ОЗСК [3, 5, 18–21]. Самым распространенным гистологическим вариантом НХЛ в этой группе больных являются Т-лимфобластные лимфомы (Т-ЛБЛ), что было установлено в ретроспективном анализе, посвященном НХЛ при данном синдроме: среди 74 случаев CMMRD-ассоциированных НХЛ 53 (72 %) случая составили Т-ЛБЛ [20].

Частота НХЛ В-клеточной линии дифференцировки у таких больных достигает 15 % [19]. При этом лимфомы из зрелых В-клеток преобладают: В-лимфобластные лимфомы составили лишь 5 %, тогда как на долю зрелых В-клеточных лимфом (включая лимфому Беркитта, диффузную В-крупноклеточную лимфому) пришлось 23 % среди всех CMMRD-ассоциированных НХЛ [20].

Около 30 % в структуре ОЗСК при CMMRD занимают острые лейкозы [3, 18, 19]. Существуют некоторые расхождения в данных относительно соотношения типов острых лейкозов в этой группе больных. Согласно данным Т. Ripperger и соавт. [16] количество острых лимфобластных (ОЛЛ) и миелоидных лейкозов (ОМЛ) было сопоставимым [19]. Однако отдельные источники сообщают о двукратном превышении числа ОЛЛ по сравнению с ОМЛ [3, 18]. Большинство опубликованных исследований свидетельствуют о преобладании Т-клеточных вариантов среди ОЛЛ у больных с данным синдромом [3, 18, 19, 22–24].

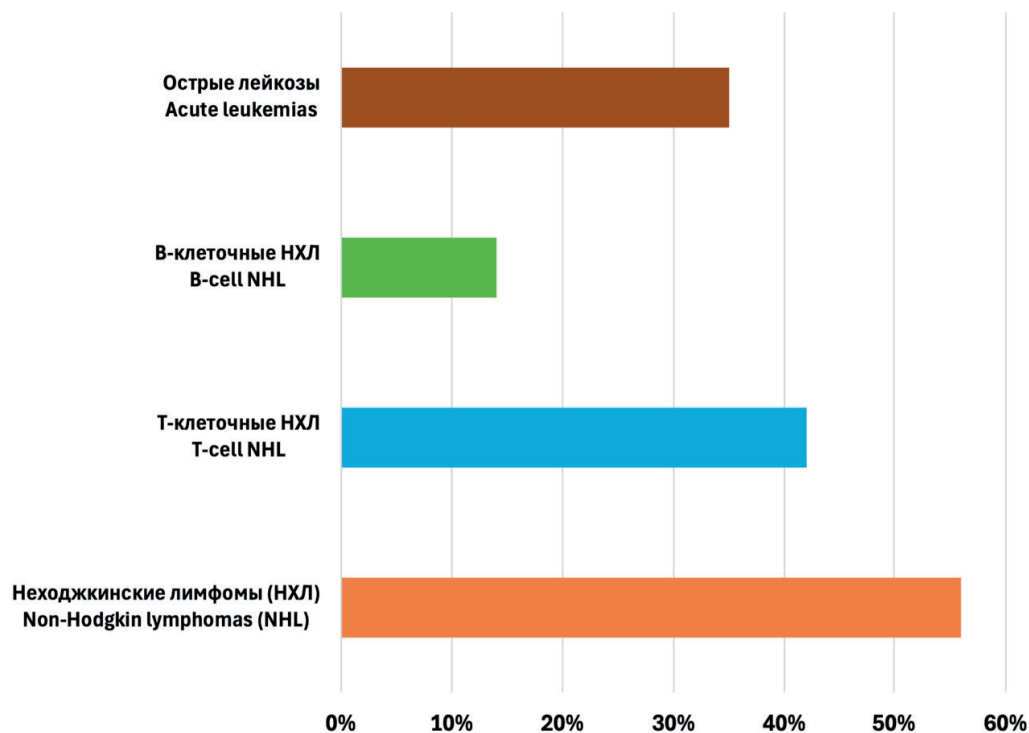


Рисунок 3. Спектр гематологических неоплазий при CMMRD [19]
Figure 3. Spectrum of hematologic neoplasms in CMMRD [19]

Среди миелоидных неоплазий, ассоциированных с CMMRD, описаны случаи миелодиспластического синдрома, ОМЛ и атипичного хронического миелолейкоза [19]. Примечательно, что из 10 случаев миелоидных неоплазий, упомянутых в работе T. Ripberger и соавт. [16], ОМЛ развились после терапии других опухолей, что позволяет предполагать связь этих ОЗСК с предшествующей химио- и радиотерапией (рис. 3) [19].

Отдельные клинические наблюдения демонстрируют возможное развитие синхронных и метасинхронных неоплазий, происходящих из разных линий дифференцировки гемопоэтических стволовых клеток [25, 26].

Молекулярно-генетическая характеристика ОЗСК при CMMRD

Согласно K. Wimmer и соавт. [3], ОЗСК преимущественно выявляют у носителей биаллельных мутаций в генах *MLH1* и *MSH2*, однако в более крупных когортах больных с CMMRD-ассоциированными ОЗСК [5, 19] преобладают варианты в генах *PMS2* и *MSH6*. Для ассоциированных с CMMRD опухолей характерна высокая мутационная нагрузка, определяемая как более 10 мутаций на мегабазу. Такой показатель — достаточно редкое явление среди опухолей у детей в общей популяции и особенно не характерен для ОЗСК [27]. E. Kroeze и соавт. [28] выявили значительную разницу в мутационной нагрузке между CMMRD-ассоциированными Т-ЛБЛ и спорадическими случаями: большинство (5/9) Т-ЛБЛ, связанных с CMMRD, были гипермутированными (диапазон: 11,7–129 мутаций на мегабазу), в остальных

случаях (4/9) Т-ЛБЛ, ассоциированные с CMMRD, хоть и не были гипермутированными, но все же имели значительно более высокую мутационную нагрузку в сравнении со спорадическими случаями Т-ЛБЛ (4–6,1 против 0,05–1,23 мутаций на мегабазу соответственно) [28]. Высокая мутационная нагрузка также зафиксирована при ОЗСК В-клеточной линии дифференцировки [29, 30]. Было показано уменьшение количества aberrаций копий генов (copy number aberrations, CNAs) в CMMRD-ассоциированных Т-ЛБЛ по сравнению со спорадическими случаями [28]. По мнению авторов, возможное объяснение меньшего числа CNAs связано с тем, что опухолевые клетки при данном синдроме накапливают большое количество однонуклеотидных замен и инсерций/делеций и, следовательно, не нуждаются в дополнительных CNAs для пролиферации и выживания.

Подходы к терапии ОЗСК при CMMRD

В настоящее время терапию ОЗСК у больных с CMMRD осуществляют по стандартным протоколам [6]. Результаты лечения CMMRD-ассоциированных НХЛ сопоставимы с таковыми при спорадических случаях заболевания [20]. Тем не менее прогноз для больных с CMMRD остается неблагоприятным за счет развития множественных синхронных и метасинхронных опухолей. Негативно влияет на выживаемость и интенсивное лечение предшествующих злокачественных новообразований, что обуславливает высокую кумулятивную токсичность и возникновение вторичных опухолей [28]. Более того, высокая мутационная нагрузка, присущая CMMRD-ассоциированным опухолям, в соче-

тании с приобретением дополнительных генетических событий в процессе терапии способствуют клональной эволюции лейкоэмических клеток с формированием лекарственной резистентности [28, 29]. Также сообщается, что дефицит системы MMR связан с врожденной резистентностью к тиопуринам, которые являются важным компонентом длительной поддерживающей терапии Т-ЛБЛ [31, 32]. Таким образом, потребность в оптимизации схем лечения с внедрением менее токсичных препаратов на сегодняшний день сохраняется.

А. Das и соавт. [33] показали, что высокая мутационная нагрузка в опухолях ЖКТ и ЦНС ассоциирована с хорошим ответом на лечение ингибиторами контрольных иммунных точек у больных с CMMRD [33]. Учитывая молекулярно-генетические особенности ОЗСК при данном синдроме, эти препараты могли бы рассматриваться в качестве потенциальной альтернативы тиопуринам и другим генотоксичным лекарственным агентам [28]. Однако при Т-ЛБЛ терапия ингибиторами контрольных иммунных точек может быть не только не эффективна, но и способствовать прогрессии опухоли [34]. Применение этих препаратов при В-клеточных неоплазиях ограничено описаниями отдельных клинических случаев [30]. Требуются дополнительные исследования для определения эффективности и безопасности внедрения ингибиторов контрольных иммунных точек в схемы лечения CMMRD-ассоциированных ОЗСК.

В исследовании Е. Kroeze и соавт. [28] был проведен сравнительный анализ мутационных профилей спорадических и CMMRD-ассоциированных Т-ЛБЛ с целью определения потенциала таргетной терапии при CMMRD-ассоциированных случаях Т-ЛБЛ [28]. У всех больных с CMMRD были обнаружены варианты, которые могут быть потенциальными молекулярными мишенями (от 1 до 14 событий на опухоль), наиболее часто вовлекались гены *NOTCH1*, *PIK3CD*, *SMARCA4* и *BRCA2*. При этом в случае спорадических Т-ЛБЛ подобные изменения были выявлены лишь у 5 из 38 человек.

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) остается единственным куративным вариантом лечения рецидивирующих и рефрактерных форм ОЗСК при данном синдроме [6]. Однако данные об эффективности и безопасности применения этого метода лечения у больных с CMMRD ограничиваются описаниями отдельных клинических наблюдений [35–38]. В отличие от других синдромов предрасположенности к развитию опухолей, например анемии Фанкони или атаксии-телеангиэктазии, у больных с CMMRD не описано выраженных проявлений токсичности при проведении химиотерапии [19]. Важно продолжать сбор данных о больных с CMMRD, перенесших алло-ТГСК, что позволит проанализировать долгосрочные эффекты и отдаленные последствия метода. Алло-ТГСК не устраня-

ет негематологические проявления CMMRD, в связи с чем сохраняется высокий риск развития опухолей ЦНС и ЖКТ, характерных для данного синдрома. Это обуславливает необходимость пожизненного мониторинга с регулярным проведением обследований согласно современным протоколам наблюдения для таких больных [6].

Цель настоящей работы — представить клиническое наблюдение больного с рецидивом Т-ЛБЛ, у которого был диагностирован наследственный синдром предрасположенности к опухолям (синдром конституционального дефицита репарации ошибочно спаренных нуклеотидов).

Клиническое наблюдение

Больной Д., 2011 года рождения. В ноябре 2022 г. родители обратили внимание на появление у него сухого кашля, отека лица. Была проведена симптоматическая и антибактериальная терапия, которая не дала положительного результата. Больной был госпитализирован в пульмонологическое отделение по месту жительства, где после проведенной мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК) с контрастированием было обнаружено образование переднего средостения размером 66×95×131 мм, двусторонний гидроторакс, а также гиперплазия шейных, надключичных, подключичных, внутрибрюшных и забрюшинных лимфоузлов (рис. 4 а).

В декабре 2022 г. ребенок был переведен в отделение детской онкологии и гематологии по месту жительства, где по результатам иммуногистохимического исследования полученной при биопсии ткани надключичного узла был установлен окончательный клинический диагноз «Т-лимфобластная лимфома с поражением средостения, шейных, надключичных, подключичных, внутрибрюшных и забрюшинных лимфоузлов, III стадия». Была инициирована специфическая терапия по протоколу «LBL-2018» (циторедуктивная фаза протокола Ia). При проведении химиотерапии у ребенка развился судорожный синдром, в связи с чем с 27-х суток первой фазы протокола I взята пауза в проведении химиотерапии, прием преднизолона продолжен согласно протоколу. По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга с контрастированием были выявлены токсические изменения в сером и белом веществе в виде обширных зон лейкопатии в больших полушариях и мозжечке с множественными мелкими участками некрозов в кортикально-субкортикальном веществе. Дополнительной находкой стала агенезия мозолистого тела. В дальнейшем лечение пациента по протоколу «LBL-2018» продолжено со второй фазы протокола I на фоне цитопротекторной терапии ЦНС (цитиколин, витамины B1, B6).

В конце марта 2023 г. больной поступил в отделение онкогематологии НМИЦ «ДГОИ им. Дмитрия



А/А



Б/В

Рисунок 4. МСКТ органов грудной клетки: А — образование переднего средостения размером 66×95×131 мм, двусторонний гидроторакс; Б — редукция объема образования в переднем средостении до 30×18×33 мм в динамике

Figure 4. Chest CT scan: А — 66×95×131 mm mass in the anterior mediastinum; bilateral hydrothorax; Б — reduction in the size of the mass in the anterior mediastinum to 30×18×33 mm over time

Рогачева». При объективном осмотре обращали на себя внимание множественные пятна цвета «кофе с молоком» на коже по всему телу. Было выяснено, что один из сиблингов больного умер от неоперабельной опухоли ЦНС, второй — здоров (рис. 5). По результатам повторной МСКТ ОГК с контрастированием размер образования в переднем средостении уменьшился относительно инициального и составил 30×18×33 мм (рис. 4 б). Принимая во внимание отягощенный онкологический анамнез, тип опухоли, особенности объективного статуса (множественные пятна цвета «кофе с молоком»), проведена консультация генетика, по результатам которой была выдвинута гипотеза о наличии у ребенка CMMRD. Было проведено молекулярно-генетическое исследование методом NGS с использованием панели «Генетическая характеристика детских солидных опухолей» на ткани опухоли. В экзоне 6 гена *MSH6* (NM_000179.3) выявлен патогенный нонсенс-вариант с. 3477 C>A/p. (Tyr1159Ter). Его герминальный

статус был подтвержден при выполнении прямого секвенирования по Сэнгеру с использованием венозной крови больного (рис. 6). Для поиска второго герминального варианта использовали метод мультиплексной лигазно-зависимой амплификации зондов (Multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA), по результатам которого выявлена гетерозиготная делеция экзона 1 в гене *MSH6* (рис. 7). Было установлено, что мать ребенка является носителем нонсенс-варианта в 6 экзоне *MSH6*, а отец — носителем делеции первого экзона *MSH6* (рис. 8). Таким образом, у ребенка был верифицирован диагноз CMMRD на молекулярно-генетическом уровне, у родителей диагностирован синдром Линча. У сестры больного ни один из двух вариантов в *MSH6* выявлен не был.

Ребенку была продолжена терапия в соответствии с протоколом «LBL-2018» (протокол М, протокол II). По результатам серии МСКТ ОГК с контрастированием была отмечена дальнейшая редукция объема опухоли. Поддерживающая терапия протокола была завершена в декабре 2024 г.

В феврале 2025 г. появились жалобы на боль в левом плече. При объективном осмотре обнаружено узловое образование в области шеи слева и левой надключичной области до 5 см. С подозрением на рецидив заболевания больной в марте 2025 г. был повторно госпитализирован в НМИЦ «ДГОИ имени Дмитрия Рогачева». При МСКТ ОГК с контрастированием визуализировано объемное образование переднего средостения с распространением на область шеи слева размером 166×88×99 мм (рис. 9 а), сопровождавшееся гидротораксом и гидроперикардом. Иммунофенотипирование клеток плевральной жидкости подтвердило ранний рецидив Т-ЛБЛ. Иницирована противорецидивная терапия по протоколу «ALL-REZ-2018». Был получен быстрый ответ в виде редукции объема опухоли на 82% по результатам МСКТ ОГК (рис. 9 б).

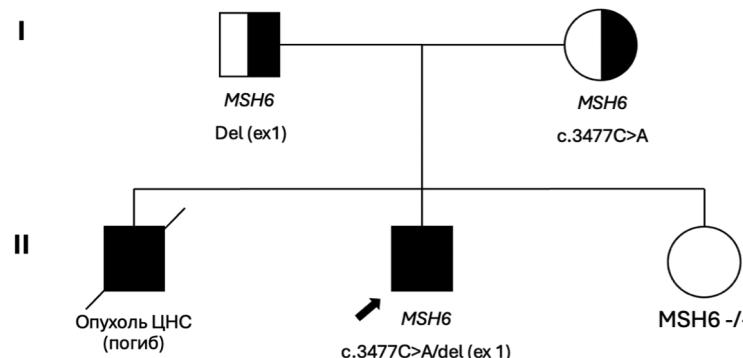


Рисунок 5. Родословная семьи с CMMRD: пробанд — компаунд-гетерозигота (с.3477C>A/ex1 del) в гене *MSH6*; мать ребенка является носителем гетерозиготного варианта с.3477C>A, отец — носителем гетерозиготной делеции экзона 1, у сестры оба аллеля дикого типа

Figure 5. Family pedigree with CMMRD: the proband is a compound heterozygote (с.3477C>A/ex1 del) in the *MSH6* gene; the child's mother is a carrier of the heterozygous variant с.3477C>A, the father is a carrier of the heterozygous exon 1 deletion, and the sister has both wild-type alleles

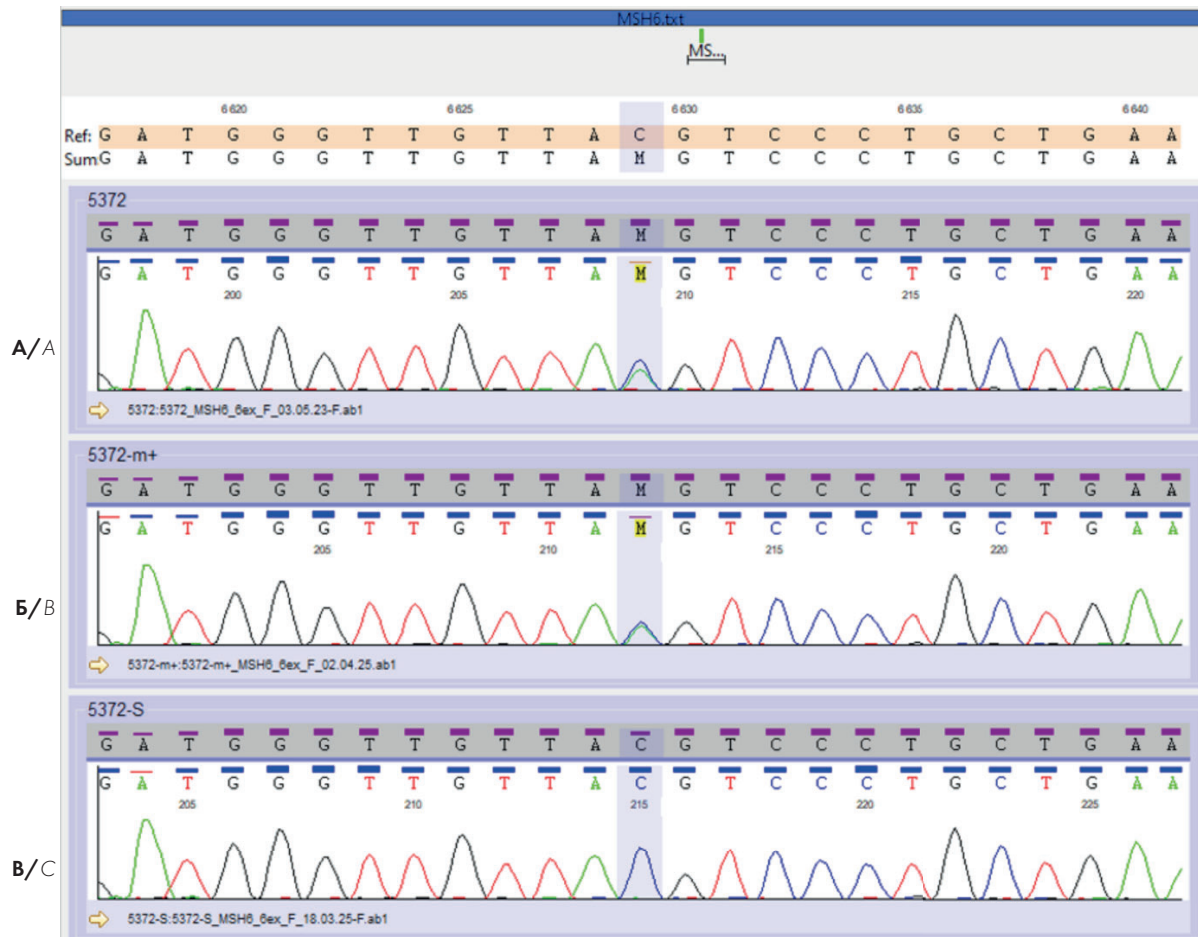


Рисунок 6. Секвенирование по Сэнгеру ДНК пробанда, матери и сиблинга (сестры) — у пробанда (А) и матери (Б) подтвержден герминальный гетерозиготный вариант в экзоне 6 гена *MSH6* с.3477C>А, у сиблинга (В) он отсутствует

Figure 6. Sanger sequencing of DNA from the proband, mother, and sibling (sister): a germline heterozygous variant (C.3477C>A) in exon 6 of the *MSH6* gene was confirmed in the proband (A) and mother (B), but was absent in the sibling (C)

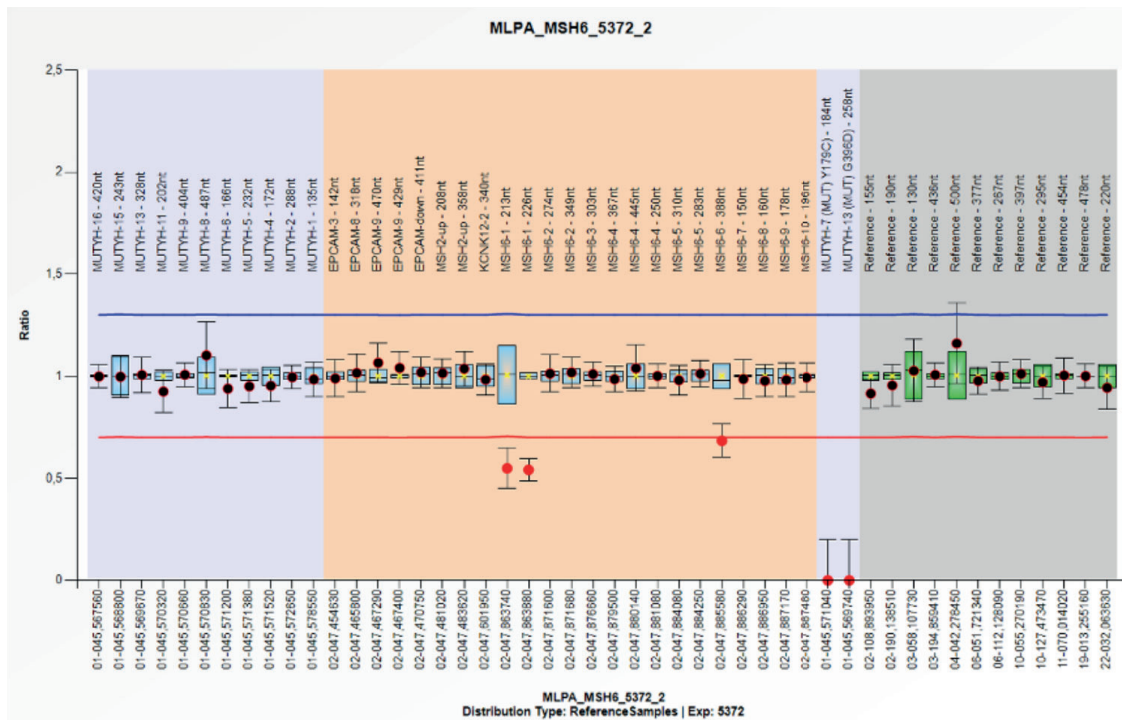


Рисунок 7. Делеция экзона 1 в гене *MSH6* у пробанда (MLPA). Снижение сигнала в экзоне 6 связано с локализацией варианта с.3477C>А в последовательности, комплементарной зонду *MSH6-6*, что препятствует гибридизации с одного аллеля

Figure 7. Deletion of exon 1 in the *MSH6* gene in the proband (MLPA). The reduced signal in exon 6 is due to the presence of the c.3477C>A variant in a sequence complementary to the *MSH6-6* probe, which prevents hybridization from one allele

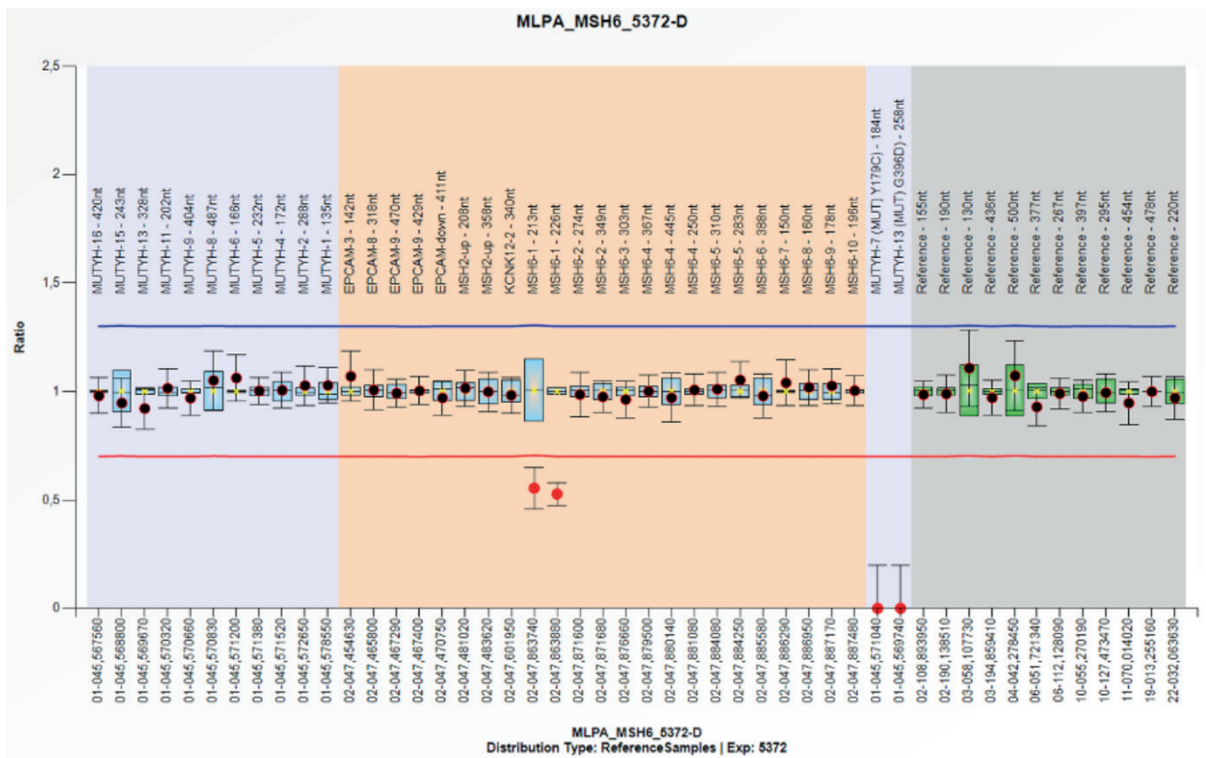
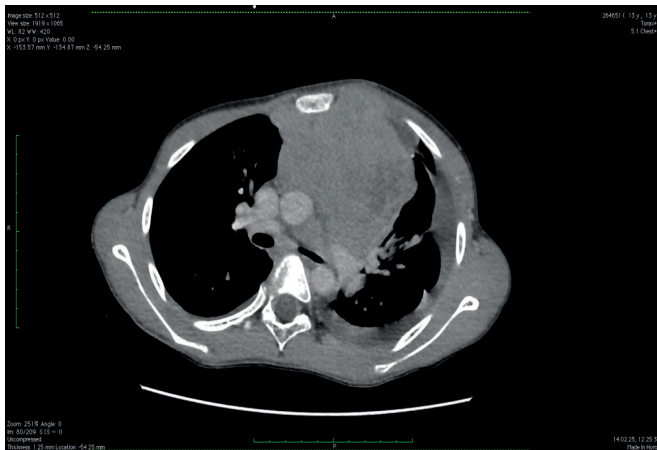


Рисунок 8. Делеция экзона 1 в гене *MSH6* у отца пробанда (MLPA)
Figure 8. Deletion of exon 1 in the *MSH6* gene in the proband's father (MLPA)



А/А



Б/В

Рисунок 9. МСКТ органов грудной клетки: А — объемное образование переднего средостения размером 166×88×99 мм, левосторонний гидроторакс (рецидив Т-ЛБЛ); Б — уменьшение объема опухоли на 82 %, нивелирование левостороннего гидроторакса после начала противорецидивной терапии

Figure 9. Chest CT scan: A — 166×88×99 mm mass in the anterior mediastinum, left-sided hydrothorax (relapse of T-LBL); B — 82 % reduction in tumor volume and resolution of left-sided hydrothorax following initiation of anti-relapse therapy

Для консолидации ремиссии проведена алло-ТГСК от гаплоидентичного донора (сестры). Состав кондиционирования и фармакологическая профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) представлены в таблице 1. Алло-ТГСК была выполнена на платформе CD3-деплеции с последующей инфузией продукта CD25-селекции. Тяжелых проявлений токсичности после проведенной терапии отмечено не было. Приживление лейкоцитарного ростка зафиксировано на +11 сутки, тромбоцитарного — на +9 сутки. Общий химеризм на +30 сутки был полностью донорским. На +100 сутки после алло-ТГСК у больного сохранялась полная ремиссия по основному заболеванию.

Трансплантат функционировал удовлетворительно. Признаков РТПХ не отмечалось.

Обсуждение

СММРД — редкий агрессивный синдром предрасположенности к опухолям у детей. ОЗСК представляют одну из наиболее многочисленных групп злокачественных новообразований при данной нозологии, при этом преобладают НХЛ Т-клеточного происхождения. Около 70% НХЛ в данной группе больных приходится на Т-ЛБЛ, тогда как в общей педиатрической популяции доля Т-ЛБЛ составляет около 20–25% случаев НХЛ [39]. Причины распространенности нео-

Таблица 1. Состав кондиционирования и профилактика РТПХ
Table 1. Composition of the conditioning regimen and prevention of GVHD

Этап кондиционирования / Conditioning stage			
Препарат / Drug	Разовая доза / Single dose	Курсовая доза / Course dose	Дни / Days
Флударабин / Fludarabine	160 мг/м ² / mg/m ²	875 мг/м ² / mg/m ²	-6, -5, -4, -3, -2 сутки /days
Тиотепа / Thiotepa	10 мг/кг / mg/kg	1300 мг/кг / mg/kg	
Треосульфан / Treosulfan	42 г/м ² / g/m ²	230 мг ² / m ²	
Профилактика РТПХ / Prevention of GVHD			
Руксолитиниб / Ruxolitinib	5 мг/м ² / mg/m ²	320 мг/м ² / mg/m ²	с -2 по +30 сутки from -2 to +30 days
Ритуксимаб / Rituximab	100 мг/м ² / mg/m ²	100 мг/м ² / mg/m ²	-1 сутки -1 days
Тоцилизумаб / Tocilizumab	8 мг/кг / mg/kg	200 мг/кг / mg/kg	

плазий Т-клеточного происхождения среди больных с CMMRD требуют дальнейшего изучения. В процессе быстрой пролиферации и дифференцировки Т-клеток в тимусе происходит соматическая перестройка генов Т-клеточного рецептора [20]. При дефиците системы MMR во время этого процесса накапливаются генетические перестройки, способные привести к злокачественной трансформации клеток, хотя прямая связь между дефицитом системы MMR и нарушениями при перестройке генов Т-клеточного рецептора пока не доказана. По мере взросления организма процессы созревания и дифференцировки Т-клеток в тимусе замедляются, что может объяснять низкую распространенность Т-ЛБЛ среди взрослых больных с CMMRD и синдромом Линча [20].

В Голландии среди 88 больных Т-ЛБЛ были выявлены 8 (10%) больных с CMMRD [40]. Сравнительный анализ данных обнаружил отсутствие инфильтрации опухолевыми клетками костного мозга и ЦНС у больных с CMMRD-ассоциированными Т-ЛБЛ, что указывает на локальный характер опухолевого процесса у данной группы больных. Это согласуется с результатами анализа более крупной когорты больных с CMMRD-ассоциированными НХЛ [20].

Представленное клиническое наблюдение отражает описанные в литературе эпидемиологические, клинические и молекулярно-генетические особенности ОЗСК при данном синдроме. Среди критериев, предложенных европейским консорциумом «С4CMMRD» [6], у больного были выполнены следующие: Т-ЛБЛ в возрасте до 18 лет, множественные пятна цвета «кофе с молоком», отягощенный семейный анамнез (смерть сиблинга от опухоли ЦНС). Диагноз «CMMRD» подтвержден молекулярно-генетическим исследованием, при котором выявлены биаллельные герминальные патогенные варианты в гене *MSH6*. Лечение больного проводили согласно стандартным протоколам терапии Т-ЛБЛ.

Несмотря на продемонстрированную *in vitro* резистентность CMMRD-ассоциированных ОЗСК к тиопуринам, клинических доказательств для исключения этих пре-

паратов из схем лечения CMMRD-ассоциированных НХЛ на сегодняшний день недостаточно [20]. Требуется дальнейшее изучение вклада тиопуринов в развитие резистентности и возникновение вторичных опухолей, а также эффективности и безопасности таргетной терапии ингибиторами контрольных иммунных точек в лечении ОЗСК при данном синдроме.

Успешное проведение алло-ТГСК от гаплоидентичного донора без тяжелых осложнений позволяет надеяться на достижение длительной ремиссии у больных с CMMRD. Однако сохраняется высокий риск возникновения опухолей ЖКТ и ЦНС в дальнейшем, что требует пожизненного мультидисциплинарного мониторинга согласно современным протоколам наблюдения [6].

Таким образом, CMMRD — крайне редкий ауто-сомно-рецессивный синдром предрасположенности к злокачественным новообразованиям у детей. Наряду с опухолями ЖКТ и ЦНС ОЗСК составляют многочисленную группу новообразований при данном синдроме. НХЛ Т-клеточной линии дифференцировки среди CMMRD-ассоциированных ОЗСК преобладают. При наличии пятен цвета «кофе с молоком» необходимо учесть CMMRD при проведении дифференциального диагноза у детей с подозрением на нейрофиброматоз 1-го типа или синдром Легиуса. Ранняя диагностика CMMRD позволяет инициировать наблюдение еще до появления первой опухоли и существенно влияет на прогноз таких больных, необходимо проводить пресимптоматическое генетическое тестирование и наблюдение родственников, а также влиять на вопросы планирования семьи.

Несмотря на удовлетворительный ответ на лечение по стандартным протоколам, долгосрочный прогноз больных этой группы остается неблагоприятным вследствие развития множественных синхронных и метакронных опухолей. Сохраняется потребность в оптимизации терапевтических подходов с внедрением менее токсичных препаратов. Необходимы дальнейшие клинические исследования для изучения

роли тиопуринов в развитии резистентности к лекарственным препаратам и вторичных опухолей, а также исследование безопасности и эффективности применения ингибиторов контрольных иммунных точек при лечении CMMRD-ассоциированных ОЗСК.

Литература / References

1. Liu D., Keijzers G., Rasmussen L.J. DNA mismatch repair and its many roles in eukaryotic cells. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2017;773:174–87. DOI: 10.1016/j.mrrev.2017.07.001.
2. Dominguez-Valentin M., Sampson J.R., Seppälä T.T., et al. Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Genet Med.* 2020;22(1):15–25. DOI: 10.1038/s41436-019-0596-9.
3. Wimmer K., Kratz C.P., Vasen H.F., et al. Diagnostic criteria for constitutional mismatch repair deficiency syndrome: suggestions of the European consortium 'care for CMMRD' (C4CMMRD). *J Med Genet.* 2014;51(6):355–65. DOI: 10.1136/jmedgenet-2014-102284.
4. Wimmer K., Kratz C.P. Constitutional mismatch repair-deficiency syndrome. *Haematologica.* 2010;95(5):699–701. DOI: 10.3324/haematol.2009.021626.
5. Ercan A.B., Aronson M., Fernandez N.R., et al. Clinical and biological landscape of constitutional mismatch-repair deficiency syndrome: an International Replication Repair Deficiency Consortium cohort study. *Lancet Oncol.* 2024;25(5):668–82. DOI: 10.1016/S1470-2045(24)00026-3.
6. Colas C., Guerrini-Rousseau L., Suerink M., et al. ERN GENTURIS guidelines on constitutional mismatch repair deficiency diagnosis, genetic counseling, surveillance, quality of life, and clinical management. *Eur J Human Genet.* 2024;32(12):1526–41. DOI: 10.1038/s41431-024-01708-6.
7. Suerink M., Ripperger T., Messiaen L., et al. Constitutional mismatch repair deficiency as a differential diagnosis of neurofibromatosis type 1: consensus guidelines for testing a child without malignancy. *J Med Genet.* 2019;56(2):53–62. DOI: 10.1136/jmedgenet-2018-105664.
8. Amayiri N., Tabori U., Campbell B., et al. High frequency of mismatch repair deficiency among pediatric high grade gliomas in Jordan. *Int J Cancer.* 2016;138(2):380–5. DOI: 10.1002/ijc.29724.
9. Baris H.N., Barnes-Kedar I., Toledano H., et al. Constitutional Mismatch Repair Deficiency in Israel: High Proportion of Founder Mutations in MMR Genes and Consanguinity. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63(3):418–27. DOI: 10.1002/pbc.25818.
10. Ponti G., Castellsagué E., Ruini C., et al. Mismatch repair genes founder mutations and cancer susceptibility in Lynch syndrome. *Clin Genet.* 2015;87(6):507–16.
11. Martin-Giacalone B.A., Weinstein P.A., Plon S.E., Lupo P.J. Pediatric Rhabdomyosarcoma: Epidemiology and Genetic Susceptibility. *J Clin Med.* 2021;10(9):2028. DOI: 10.3390/jcm10092028.
12. Perez-Valencia J.A., Gallon R., Chen Y., et al. Constitutional mismatch repair deficiency is the diagnosis in 0.41 % of pathogenic NF1/SPRED1 variant negative children suspected of sporadic neurofibromatosis type 1. *Genet Med.* 2020;22(12):2081–8. DOI: 10.1038/s41436-020-0925-z.
13. Bodo S., Colas C., Buhard O., et al. Diagnosis of Constitutional Mismatch Repair-Deficiency Syndrome Based on Microsatellite Instability and Lymphocyte Tolerance to Methylating Agents. *Gastroenterology.* 2015;149(4):1017–29.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.06.013.
14. Blount J., Prakash A. The changing landscape of Lynch syndrome due to PMS2 mutations. *Clin Genet.* 2018;94(1):61–9. DOI: 10.1111/cge.13205.
15. Durno C., Ercan A.B., Bianchi V., et al. Survival Benefit for Individuals With Constitutional Mismatch Repair Deficiency Undergoing Surveillance. *J Clin Oncol.* 2021;39(25):2779–90. DOI: 10.1200/JCO.20.02636.

ТГСК остается вариантом лечения рецидивов и рефрактерных форм, однако не предотвращает развитие опухолей ЖКТ и ЦНС. Необходимо пожизненное наблюдение больных в соответствии с клиническими рекомендациями.

16. Li C.Y., Liu A.P., Mo S., et al. Germline mismatch repair gene mutations in children with tumors: a case series from two centers. *Translat Pediatr.* 2024 Oct 1;13(10):1810–9. DOI: 10.21037/tp-24-343.
17. Hizuka K., Hagiwara S.I., Maeyama T., et al. Constitutional mismatch repair deficiency in childhood colorectal cancer harboring a de novo variant in the MSH6 gene: a case report. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):60. DOI: 10.1186/s12876-021-01646-3.
18. Wimmer K., Rosenbaum T., Messiaen L. Connections between constitutional mismatch repair deficiency syndrome and neurofibromatosis type 1. *Clin Genet.* 2017;91(4):507–19. DOI: 10.1111/cge.12904.
19. Ripperger T., Schlegelberger B. Acute lymphoblastic leukemia and lymphoma in the context of constitutional mismatch repair deficiency syndrome. *Eur J Med Genet.* 2016;59(3):133–42. DOI: 10.1016/j.ejmg.2015.12.014.
20. Rigaud C., Forster V.J., Al-Tarrah H., et al. Comprehensive analysis of constitutional mismatch repair deficiency-associated non-Hodgkin lymphomas in a global cohort. *Pediatr Blood Cancer.* 2024;71(12):e31302. DOI: 10.1002/pbc.31302.
21. Lavoine N., Colas C., Muleris M., et al. Constitutional mismatch repair deficiency syndrome: clinical description in a French cohort. *J Med Genet.* 2015;52(11):770–8. DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103299.
22. Sainulabdin G., Kanvinde P., Khurana R., et al. Biallelic Mismatch Repair Deficiency in Children and Adolescents: A Review of Published and Unpublished Data from India — Need for an Indian Consortium. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2025;46:288–96. DOI: 10.1055/s-0044-1790202.
23. Bakry D., Aronson M., Durno C., et al. Genetic and clinical determinants of constitutional mismatch repair deficiency syndrome: report from the constitutional mismatch repair deficiency consortium. *Eur J Cancer.* 2014;50(5):987–96. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.12.005.
24. Mar K., Ameri K., Lam J.M. Constitutional Mismatch Repair Deficiency: Scoping Review of a Cancer-Predisposition Syndrome With Distinctive Cutaneous Findings. *Pediatr Dermatol.* 2025;42(3):437–46. DOI: 10.1111/pde.15878.
25. Alexander T.B., McGee R.B., Kaye E.C., et al. Metachronous T-Lymphoblastic Lymphoma and Burkitt Lymphoma in a Child With Constitutional Mismatch Repair Deficiency Syndrome. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63(8):1454–6. DOI: 10.1002/pbc.25989.
26. Bulsa J., Pastorczak A.K., Taha J., et al. Synchronous childhood T-lymphoblastic lymphoma and B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia associated with constitutional MMR deficiency syndrome -a case report. *Front Oncol.* 2025;15:1580494. DOI: 10.3389/fonc.2025.1580494.
27. Campbell B.B., Light N., Fabrizio D., et al. Comprehensive Analysis of Hypermutation in Human Cancer. *Cell.* 2017;171(5):1042–56.e10. DOI: 10.1016/j.cell.2017.09.048.
28. Kroeze E., Weijers D.D., Kleisman M.M., et al. T-cell lymphoblastic lymphoma in constitutional mismatch repair deficiency (CMMRD): Exploring treatment opportunities. *Hemasphere.* 2024;8(5):e73. DOI: 10.1002/hem3.73.
29. Oshrine B., Grana N., Moore C., et al. B-cell acute lymphoblastic leukemia with high mutation burden presenting in a child with constitutional mismatch repair deficiency. *Blood advances.* 2019;3(12):1795–8. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000358.
30. Palova H., Das A., Pokorna P., et al. Precision immuno-oncology approach for four malignant tumors in siblings with constitutional mismatch repair deficiency.

cy syndrome. NP J Precis Oncol. 2024;8(1):110. DOI: 10.1038/s41698-024-00597-8.

31. Evensen N.A., Madhusoodhan P.P., Meyer J., et al. MSH6 haploinsufficiency at relapse contributes to the development of thiopurine resistance in pediatric B-lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2018;103(5):830–9. DOI: 10.3324/haematol.2017.176362.

32. Diouf B., Cheng Q., Krynetskaia N.F., et al. Somatic deletions of genes regulating MSH2 protein stability cause DNA mismatch repair deficiency and drug resistance in human leukemia cells. Nat Med. 2011;17(10):1298–303. DOI: 10.1038/nm.2430.

33. Das A., Sudhaman S., Morgenstern D., et al. Genomic predictors of response to PD-1 inhibition in children with germline DNA replication repair deficiency. Nat Med. 2022;28(1):125–35. DOI: 10.1038/s41591-021-01581-6.

34. Galati M.A., Hodel K.P., Gams M.S., et al. Cancers from Novel Pole-Mutant Mouse Models Provide Insights into Polymerase-Mediated Hypermutagenesis and Immune Checkpoint Blockade. Cancer Res. 2020;80(24):5606–18. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-0624.

35. Mandryk M., Owoc-Lempach J., Cecot J., et al. Clinical Insights and Potential Benefits of Stem Cell Transplantation for Constitutional Mismatch Repair Deficien-

cy: A Case Report of Two Siblings. Cureus. 2024;16(8):e66441. DOI: 10.7759/cureus.66441.

36. Heath J.A., Campbell M., Tiedemann K., et al. Successful matched sibling cord blood transplant for ALL in a child with constitutional mismatch repair deficiency syndrome. Bone marrow Transplant. 2016;51(6):848–9.

37. Elhasid R., Dvir R., Rosenfeld Keidar H., et al. Management of Acute Myeloblastic Leukemia in a Child With Biallelic Mismatch Repair Deficiency. J Pediatr Hematol Oncol. 2015;37(8):e490–3. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000415.

38. Ripperger T., Beger C., Rahner N., et al. Constitutional mismatch repair deficiency and childhood leukemia/lymphoma--report on a novel biallelic MSH6 mutation. Haematologica. 2010;95(5):841–4. DOI: 10.3324/haematol.2009.015503.

39. Burkhardt B., Reiter A., Landmann E., et al. Poor outcome for children and adolescents with progressive disease or relapse of lymphoblastic lymphoma: A report from the Berlin-Frankfurt-Muenster group. J Clin Oncol. 2009;27(20):3363–9. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.3367.

40. Kroeze E., Weijers D.D., Hagleitner M.M., et al. High Prevalence of Constitutional Mismatch Repair Deficiency in a Pediatric T-cell Lymphoblastic Lymphoma Cohort. Hemasphere. 2021;6(1):e668. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000668.

Информация об авторах

Тихонова Юлиана Андреевна*, ординатор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: yuliana.tihonova123@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-4226-6816>

Клюхин Владислав Валерьевич, гематолог консультативного отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: Nccxbak@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6734-0331>, SPIN: 8726-2262

Евстратов Дмитрий Андреевич, кандидат медицинских наук, детский онколог отделения онкогематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: dmitriy.evstratov@dgoi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2801-7421>

Климентова Мария Алексеевна, гематолог отделения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток № 1 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: maria.klimentova@dgoi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1216-817X>

Ясько Людмила Александровна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лабораторий молекулярной онкологии и молекулярной биологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва», Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: liudmila.yasko@dgoi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3007-3772>.

Information about the authors

Yuliana A. Tikhonova*, Resident Physician, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: yuliana.tihonova123@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-4226-6816>

Vladislav V. Klyukhin, Hematologist, Consultative Department, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: Nccxbak@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6734-0331>
SPIN: 8726-2262

Dmitrii A. Evstratov, Cand. Sci. (Med.), Pediatric Oncologist, Department of Oncohematology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: dmitriy.evstratov@dgoi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2801-7421>

Maria A. Klimentova, Hematologist, Department of Hematopoietic Stem Cell Transplantation No. 1, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: maria.klimentova@dgoi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1216-817X>

Ludmila A. Yasko, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratories of Molecular Oncology and Molecular Biology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, e-mail: liudmila.yasko@dgoi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3007-3772>.

Мякова Наталия Валерьевна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по лечебной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: Natalya.Myakova@dgoi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4779-1896>

Курникова Мария Андреевна, кандидат медицинских наук, генетик, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: maria.kurnikova@dgoi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0900-6874>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 24.02.2026

Принята к печати: 29.05.2026

Natalia V. Myakova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
e-mail: Natalya.Myakova@dgoi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4779-1896>

Maria A. Kurnikova, Cand. Sci. (Med.), Medical Geneticist, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Biology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
e-mail: maria.kurnikova@dgoi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0900-6874>

*** Corresponding author**

Received 24 Feb 2026

Accepted 29 May 2026

<https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-2-251-257>


ОБНАРУЖЕНИЕ ФРАГМЕНТОВ ЦИТОПЛАЗМЫ МЕГАКАРИОЦИТОВ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ МИКРОСКОПИИ

Прокопьева М.В.^{1*}, Нефедова С.А.¹, Вагабов З.С.¹, Корноухова Л.А.^{1,2}

¹ ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», 194291, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Мегакариоциты, в дополнение к своей функции выработки тромбоцитов и поддержания их количественного состава в кровотоке, являются сильным иммунным триггером. Выход данных клеток из костного мозга в периферическую кровь возникает при определенных условиях как физиологического, так и патологического характера.

Цель: представить случай обнаружения у пожилого больного ишемическим инсультом фрагментов цитоплазмы мегакариоцитов при микроскопии мазка периферической крови.

Основные сведения. При проведении клинического анализа крови у пожилого больного ишемическим инсультом на гематологическом анализаторе выявлена значительная тромбоцитопения, которая ранее не отмечалась. Количество тромбоцитов определено оптическим методом, но флаг агрегации тромбоцитов сохранялся (100%). При морфологическом изучении крови под микроскопом обнаружены фрагменты цитоплазмы мегакариоцитов, расположенные в щеточке препаратов в виде кластеров, количество тромбоцитов соответствовало данным анализа. При повторном взятии материала количество тромбоцитов оставалось в норме. При микроскопической визуализации крови обнаружены тромбоциты в виде скоплений и отдельно лежащих форм. Таким образом, при повышенном потреблении тромбоцитов при ряде патологий индуцируется выброс фрагментов мегакариоцитов в циркулирующее русло, где и происходит их «дозревание». В течение нескольких часов демаркационная мембрана, образованная в мегакариоцитах, разделяет цитоплазму на многочисленные зрелые тромбоцитарные пластинки. С целью прогноза нарастающей тромбоцитопении и исключения ранней гепарин-индуцированной тромбоцитопении необходим отбор проб клинического анализа крови по определенным критериям.

Ключевые слова: мегакариоциты, фрагменты цитоплазмы, тромбоцитопения, острое нарушение мозгового кровообращения

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Прокопьева М.В., Нефедова С.А., Вагабов З.С., Корноухова Л.А. Обнаружение фрагментов цитоплазмы мегакариоцитов в периферической крови при микроскопии. Гематология и трансфузиология. 2026; 71(2):251–257. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-2-251-257>

DETECTION OF MEGAKARYOCYTES CYTOPLASM FRAGMENTS IN PERIPHERAL BLOOD BY MICROSCOPY

Prokopyeva M.V.^{1*}, Nefedova S.A.¹, Vagabov Z.S.¹, Kornoukhova L.A.^{1,2}

¹ Leningrad Regional Clinical Hospital, 194291, Saint Petersburg, Russian Federation

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 197022, Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Megakaryocytes, in addition to their function of producing platelets and maintaining their quantitative composition in the bloodstream, are a strong immune trigger. The release of these cells from the bone marrow into the peripheral blood occurs under certain conditions, both physiological and pathological.

Aim: to present a case of detecting fragments of megakaryocyte cytoplasm in an elderly patient with ischemic stroke during microscopy of a peripheral blood smear.

Main findings. When conducting a clinical blood test on an elderly patient with an ischemic stroke, a hematological analyzer revealed significant thrombocytopenia, which had not been previously observed. The number of platelets was determined using the optical method, but the platelet aggregation flag remained (100 %). Morphological examination of blood under a microscope revealed fragments of megakaryocyte cytoplasm arranged in clusters in the brush preparations, and the number of platelets corresponded to the analysis data. Upon repeated blood sampling, the number of platelets remained normal. Microscopic examination of the blood revealed platelets in the form of clusters and individual forms. Thus, when platelets are consumed excessively in certain pathologies, fragments of megakaryocytes are released into the circulation, where they “mature”. Within a few hours, the demarcation membrane formed in megakaryocytes divides the cytoplasm into numerous mature platelet plates. In order to predict the progression of thrombocytopenia and exclude early heparin-induced thrombocytopenia, it is necessary to select blood samples for clinical analysis based on specific criteria.

Keywords: megakaryocytes, fragments of cytoplasm, thrombocytopenia, acute cerebrovascular accident

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

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Prokopyeva M.V., Nefedova S.A., Vagabov Z.S., Kornoukhova L.A. Detection of megakaryocytes cytoplasm fragments in peripheral blood by microscopy. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2026; 71(2):251–257 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-2-251-257>

Введение

Мегакариоциты — это самые крупные клетки костного мозга диаметром в среднем 50–100 мкм, образующиеся из гемопоэтической стволовой клетки (ГСК). Для пролиферации и дифференциации клеток требуется тромбопоэтин. Синтез тромбопоэтина осуществляется гепатоцитами, стромой костного мозга, реже — клетками извитых канальцев почек и поперечно-полосатой мускулатуры [1, 2]. Катализатором продукции данного гормона выступают два фактора: уменьшение количества мегакариоцитов и их предшественников в костном мозге и вариативная тромбоци-

топении [3]. В результате окончательного созревания цитоплазма мегакариоцитов просачивается сквозь синусоидально-эндотелиальный барьер костного мозга, что индуцирует образование тромбоцитарных пластинок с выходом в периферическую кровь [4]. Трехмерная структура гигантских клеток позволяет держаться им в их васкулярном ложе. Но при воздействии на стенку сосудов различного рода инфекций она не в состоянии их удержать, неизбежно приводя к миграции мегакариоцитов в кровеносное русло [5]. Существует множество известных способов образования тромбоцитов

из клеток-предшественников: делиминация цитоплазмы мегакариоцитов демаркационными мембранами, образование пузырьков отпочковыванием, инвагинация тубулярной системы мембраны мегакариоцитов и формирование псевдоподий [6].

В конце XIX века лоббировали предположение о возможной локализации мегакариоцитов в периферической крови при патологических состояниях [7]. В настоящее время известно о внекостномозговых формах мегакариоцитов, выявляющихся, помимо периферической крови, в желточном мешке, печени, селезенке, легких, пуповинной крови [8]. В период эпидемии COVID-19 мегакариоциты были обнаружены даже в сердце, почках и головном мозге [8, 9]. До недавнего времени считали, что основная роль этих клеточных элементов принадлежит продукции тромбоцитов [10]. С открытием новых методов исследования, таких как секвенирование РНК отдельных клеток и проточная цитофлуориметрия, были доказаны другие функции мегакариоцитов [11]. Например, способность к «иммунному» фагоцитозу патогенов и участие в антигенпрезентирующих операциях, являющихся важным этапом в борьбе с антигенами [12].

Мегакариоциты в периферической крови встречаются не реже, чем в костном мозге [13]. Существует две субпопуляции мегакариоцитов: классическая и неклассическая [14]. Доказана роль первой субпопуляции в развитии немелкоклеточного рака легких и аутоиммунных заболеваний, что может служить диагностическим маркером данной патологии. Функция второй субпопуляции ассоциирована исключительно с адаптационным иммунитетом [14, 15].

Предшественники тромбоцитов в периферической крови визуализировали с помощью микроскопии при ряде гематологических заболеваний (острый лейкоз, болезнь Вакеза, эссенциальный тромбоцитоз, миелофиброз, миелодиспластические новообразования и др.) и негематологических заболеваний (пневмония, сепсис, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, первичный синдром Шегрена, органная недостаточность, полисерозит) [16–18]. Чаще обнаруживали целые клетки и голоядерные формы, реже — обрывки цитоплазмы [19]. На частоту данной находки также влияет выбор анатомической локализации венозного доступа для взятия крови на анализ: в крови, взятой из крупных вен, большая вероятность встретить мегакариоциты [20]. Но в клинической практике больше вероятность пропустить данные клетки ввиду их хрупкости и редкости нахождения на периферии. Так что обнаружение мегакариоцитов при исследовании мазка крови является крайне редким феноменом, составляющим 0,01 %, в литературе описано только несколько таких случаев, причем не только у людей, но и у животных [21].

С внедрением новых методов диагностики клеток при анализе крови появилась возможность определять

точное количество тромбоцитов с помощью оптического метода (PLT-O) [22]. В основе данного метода лежит флуоресцентное окрашивание нуклеиновых кислот (ДНК и РНК) в тромбоцитах. Данная технология эффективна при псевдотромбоцитопении, вызванной агрегацией тромбоцитов в пробах с антикоагулянтом ЭДТА [23]. А как же быть с выявлением мегакариоцитов и их фрагментов? В данной статье отражены возможные основные индикаторы, указывающие на вероятность их нахождения в периферической крови.

Цель настоящей работы — представить случай обнаружения у пожилого больного ишемическим инсультом фрагментов цитоплазмы мегакариоцитов при микроскопии мазка периферической крови.

Клиническое наблюдение

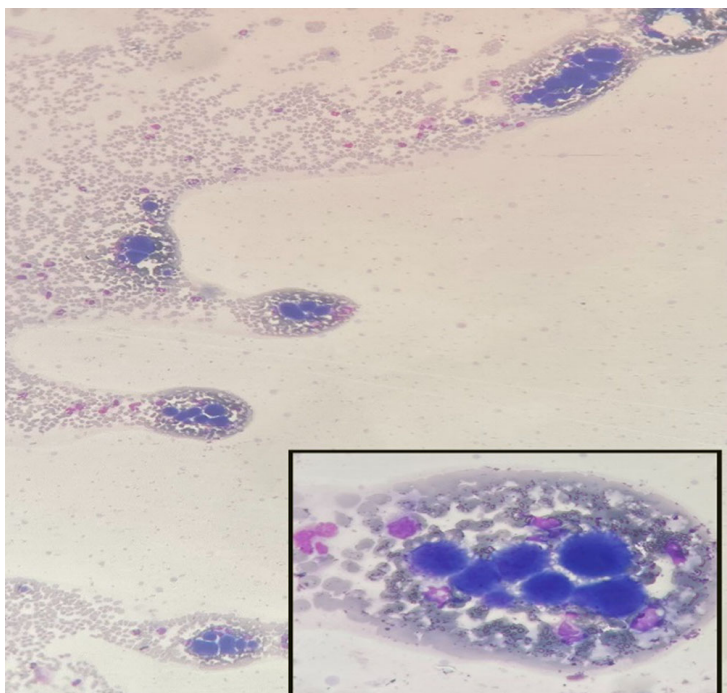
Из анамнеза известно, что больная в возрасте 90 лет во время бытовых нагрузок кратковременно потеряла сознание, затем у нее развились левосторонний гемипарез, нарушение речи. Родственниками вызвана бригада скорой медицинской помощи, которая экстренно доставила больную в приемное отделение ГБУЗ ЛОКБ. При поступлении была осмотрена неврологом, который определил уровень неврологического дефицита по NIHSS как 13 баллов [24].

Выполнена компьютерная томография головного мозга и компьютерно-томографическая ангиография брахиоцефальных артерий. Выявлены картина острого нарушения мозгового кровообращения в правой гемисфере головного мозга, субокклюзия правой позвоночной артерии на фоне ее гипоплазии на всем протяжении, окклюзия М2 сегмента правой средней мозговой артерии, окклюзия А2 сегмента левой передней мозговой артерии. Произведены церебральная ангиография и эндоваскулярная механическая тромбэкстракция.

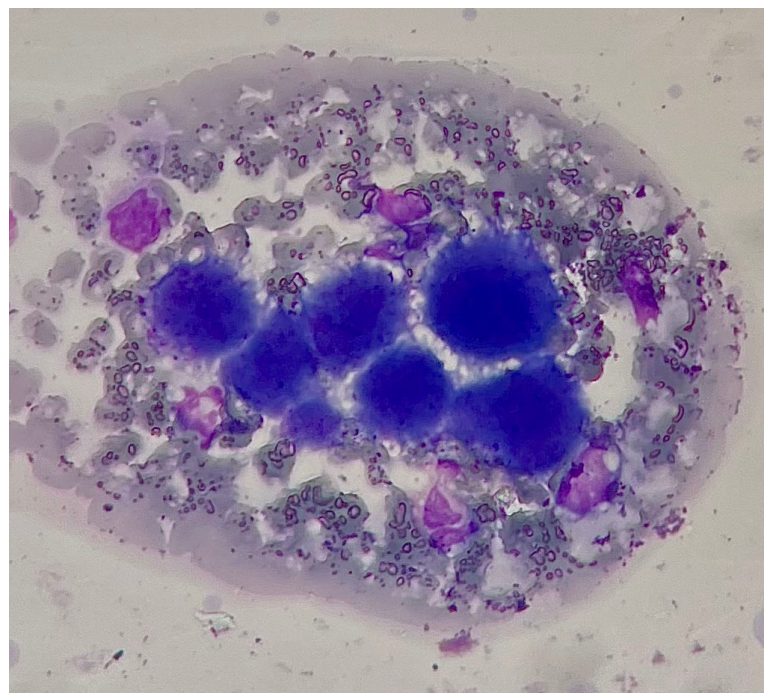
При поступлении в ГБУЗ ЛОКБ в клиническом анализе крови выявлена нормоцитарная нормохромная анемия (гемоглобин 116 г/л), количество тромбоцитов — $150 \times 10^9/\text{л}$, средний объем тромбоцитов (MPV) — 8,6 фл (норма), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) — 24,9 сек, международное нормализованное отношение (МНО) — 0,99.

В послеоперационном периоде, учитывая высокий риск тромбозомболических осложнений, начата антикоагулянтная терапия нефракционированным гепарином в дозе 500 ЕД/ч внутривенно. Для исследования была неоднократно взята кровь из локтевой вены в пробирку с ЭДТА. Анализы выполняли на анализаторе «Mindrey BC-6800» (КНР). Кроме того, были изготовлены, зафиксированы и окрашены препараты периферической крови, которые исследовали под микроскопом.

На следующий день отметили снижение концентрации гемоглобина до 98,0 г/л и возникновение тромбоцитопении $22 \times 10^9/\text{л}$, увеличился средний объем тромбоцитов (MPV) до 13,4 фл. Подсчет количества тромбоцитов был выполнен через канал PLT-O



А/А



Б/В

Рисунок 1. Периферическая кровь. А. «Щеточка» мазка крови с визуализированными скоплениями фрагментов мегакариоцитов. Окраска по Романовскому. Увеличение $\times 100$ Б. фрагменты цитоплазмы мегакариоцитов, Ув. $\times 1000$

Figure 1. A blood smear "brush" A. visualized clusters of megakaryocyte fragments. Staining according to Romanovsky. B. Fragments of the cytoplasm of megakaryocytes. Magnification $\times 1000$

(оптический), но в анализаторе во вкладке i-Message сохранялся флаг ошибки: агрегация тромбоцитов 100%. В окрашенном мазке периферической крови при просмотре на малом увеличении ($\times 10$) на «щеточке» визуализировались комплексы крупных клеток в значительном количестве, подобных мегакариоцитам. Но при использовании объектива $\times 100$ стало понятным, что это — фрагменты цитоплазмы мегакариоцитов,

расположенных в кластерах в количестве от 1 до 10, умеренно базофильного цвета с зернистостью (рис. 1). В полях зрения встречались единичные тромбоциты. Их количество соответствовало количеству в клиническом анализе крови.

В повторном анализе крови количество тромбоцитов составило $163 \times 10^9/\text{л}$. При микроскопическом исследовании мазка периферической крови обнаружены единичные агрегаты «созревших» тромбоцитарных пластинок и их значительное количество, лежащих отдельно (рис. 2). С целью исключения «ложной» ЭДТА-зависимой тромбоцитопении была взята кровь в пробирку с цитратом натрия, в которой количество тромбоцитов составило $175 \times 10^9/\text{л}$.

Спустя три дня из-за пролонгации АЧТВ антикоагулянтная терапия была прекращена. В течение следующих дней отмечалась стойкая стабилизация показателей коагулограммы в пределах референсных значений, сохранялась нормохромная анемия легкой степени (92 г/л), количество тромбоцитов составило $148 \times 10^9/\text{л}$, что позволило начать необходимую адекватную терапию прямыми оральными антикоагулянтами (апиксaban в дозе 5 мг 2 раза в сутки). Больная по инициативе родственников переведена в специализированное отделение медицинской реабилитации для больных с заболеваниями ЦНС.

Обсуждение

В нормальных условиях время созревания мегакариоцита составляет 25 часов, его жизненный цикл — 10 сут. У человека из одного мегакариоцита образуется

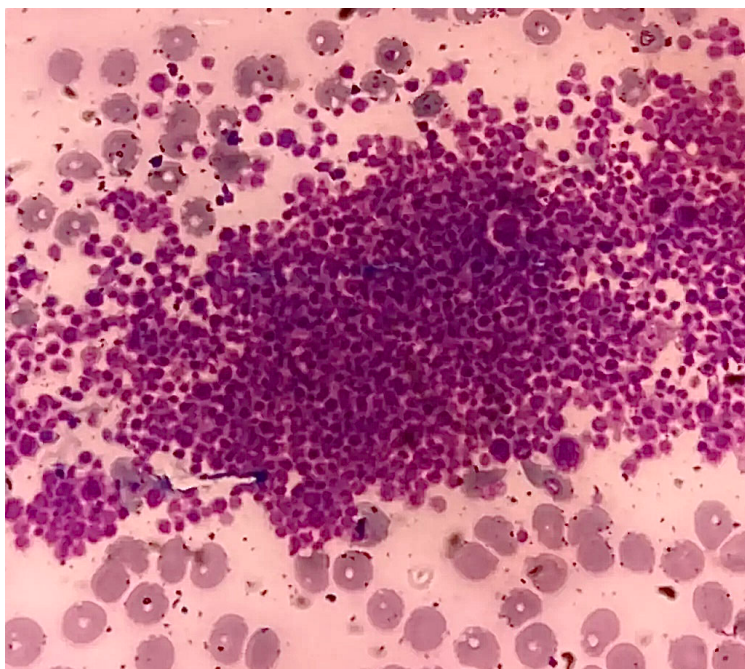


Рисунок 2. Периферическая кровь. Большие скопления тромбоцитов. Окраска по Романовскому. Увеличение $\times 1000$

Figure 2. Peripheral blood. Large platelet clusters. Staining according to Romanovsky. Magnification $\times 1000$

примерно 2000–5000 тромбоцитарных пластин [25]. Средняя продолжительность жизни тромбоцитов — 7 суток [26]. Но при определенных патологических состояниях, влияющих на проницаемость стенки сосудов, происходит изменение срока функционирования клеток и их повышенное потребление, что ведет к ускоренному выходу мегакариоцитов из костного мозга [27, 28].

В настоящем наблюдении при ишемическом инсульте при эндоваскулярной тромбоэкстракции, очевидно, произошел запуск иммунных реакций, в результате которых фрагменты цитоплазмы мегакариоцитов, как в случае «аварийной» ситуации, «вышли» в периферическую кровь, где и произошло их дальнейшее созревание. Однако данный вид тромбоцитогенеза

дефектный, так как данные тромбоциты не осуществляют свою полноценную функцию. Для клинической практики важно отслеживать количество тромбоцитов в периферической крови.

По данным настоящего наблюдения можно прийти к заключению, что, несмотря на появление современных анализаторов с оптическим каналом, позволяющим исключать псевдотромбоцитопению, необходим отбор проб по определенным критериям для микроскопического метода исследования с возможностью дальнейшего прогнозирования количества тромбоцитов в периферической крови. Используя параметры флэгирования на гематологическом анализаторе и последующую микроскопию, можно проводить контроль выявления мегакариоцитов и их фрагментов в кровяном русле.

Литература

1. Du C., Chen J., Wang J. New insights into the generation and function of megakaryocytes in health and disease. *Haematologica*. 2025;110(7):1500–12. DOI: 10.3324/haematol.2024.287236.
2. Tilburg J., Becker I.C., Italiano J.E. Don't you forget about me(gakaryocytes). *Blood*. 2022;139(22):3245–54. DOI: 10.1182/blood.2020009302.
3. Kuter D.J. The biology of thrombopoietin and thrombopoietin receptor agonists. *Int J Hematol*. 2013;98,10–23. DOI: 10.1007/s12185-013-1382-0.
4. Gabrilchak A.I., Gussyakova O.A., Antipov V.A., et al. A modern overview of the process of platelet formation (thrombocytopoiesis) and its dependence on several factors. *Biochem Med (Zagreb)*. 2024;34(3):030503. DOI: 10.11613/BM.2024.030503.
5. Masson C., Scandola C., Rinckel J.Y., et al. Megakaryocytes assemble a three-dimensional cage of extracellular matrix that controls their maturation and anchoring to the vascular niche. *Elife*. 2025;14:RP104963, DOI: 10.7554/elife.104963.4.
6. Халиулин А.В., Гусьякова О.А., Козлов А.В., Габрильчак А.И. Процессы метаболизма и механизмы регуляции активности тромбоцитов (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019;64(3):164–9. DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-3-164-169.
7. Kennedy S.J. A megakaryocyte in the peripheral blood: evidence for pulmonary migration? *Front. Hematol*. 2025;4:1679951. DOI: 10.3389/frhem.2025.1679951.
8. Puhm F., Laroche A., Boilard E. Diversity of megakaryocytes. *Arterioscler Thromb Vascular Biol*. 2023;43(11):2088–98. DOI: 10.1161/ATVBAHA.123.318782.
9. Blocka-Gumowska M., Hus I., Szymczyk A. The Role of Megakaryocyte Assessment in Bone Marrow Cytology. *J Clin Med*. 2025;14(8):2681. DOI: 10.3390/jcm14082681.
10. Kim S, Lee K. Emerging Roles of Megakaryocytes in Immune Regulation and Potential Therapeutic Prospects. *Cells*. 2025;14(21):1677. DOI: 10.3390/cells14211677.
11. Leardini-Tristão M., Banerjee M. Beyond Thrombopoiesis: The Immune Functions of Megakaryocytes in Bacterial Infections and Sepsis. *Int J Mol Sci*. 2025;26(22):11191. DOI: 10.3390/ijms262211191.
12. Marcoux G., Laroche A., Espinoza Romero J., Boilard E. Role of platelets and megakaryocytes in adaptive immunity. *Platelets*. 2021;32(3):340–51. DOI: 10.1080/09537104.2020.1786043.
13. Garg N., Gupta R.J., Kumar S. Megakaryocytes in Peripheral Blood Smears. *Turk J Haematol*. 2019;36(3):212–3. DOI: 10.4274/tjh.galenos.2019.2019.0022.
14. Zhang W., Yan C., Liu X., et al. Global characterization of megakaryocytes in bone marrow, peripheral blood, and cord blood by single-cell RNA sequencing. *Cancer Gene Ther*. 2022;29(11):1636–47. DOI: 10.1038/s41417-022-00476-z.

References

1. Du C., Chen J., Wang J. New insights into the generation and function of megakaryocytes in health and disease. *Haematologica*. 2025;110(7):1500–12. DOI: 10.3324/haematol.2024.287236.
2. Tilburg J., Becker I.C., Italiano J.E. Don't you forget about me(gakaryocytes). *Blood*. 2022;139(22):3245–54. DOI: 10.1182/blood.2020009302.
3. Kuter D.J. The biology of thrombopoietin and thrombopoietin receptor agonists. *Int J Hematol*. 2013;98,10–23. DOI: 10.1007/s12185-013-1382-0.
4. Gabrilchak A.I., Gussyakova O.A., Antipov V.A., et al. A modern overview of the process of platelet formation (thrombocytopoiesis) and its dependence on several factors. *Biochem Med (Zagreb)*. 2024;34(3):030503. DOI: 10.11613/BM.2024.030503.
5. Masson C., Scandola C., Rinckel J.Y., et al. Megakaryocytes assemble a three-dimensional cage of extracellular matrix that controls their maturation and anchoring to the vascular niche. *Elife*. 2025;14:RP104963, DOI: 10.7554/elife.104963.4.
6. Khaliulin A.V., Gussyakova O.A., Kozlov A.V., Gabrilchak A.I. Metabolism processes and mechanisms of regulation of platelet activity (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2019;64(3):164–9 (In Russian). DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-3-164-169.
7. Kennedy S.J. A megakaryocyte in the peripheral blood: evidence for pulmonary migration? *Front. Hematol*. 2025;4:1679951. DOI: 10.3389/frhem.2025.1679951.
8. Puhm F., Laroche A., Boilard E. Diversity of megakaryocytes. *Arterioscler Thromb Vascular Biol*. 2023;43(11):2088–98. DOI: 10.1161/ATVBAHA.123.318782.
9. Blocka-Gumowska M., Hus I., Szymczyk A. The Role of Megakaryocyte Assessment in Bone Marrow Cytology. *J Clin Med*. 2025;14(8):2681. DOI: 10.3390/jcm14082681.
10. Kim S, Lee K. Emerging Roles of Megakaryocytes in Immune Regulation and Potential Therapeutic Prospects. *Cells*. 2025;14(21):1677. DOI: 10.3390/cells14211677.
11. Leardini-Tristão M., Banerjee M. Beyond Thrombopoiesis: The Immune Functions of Megakaryocytes in Bacterial Infections and Sepsis. *Int J Mol Sci*. 2025;26(22):11191. DOI: 10.3390/ijms262211191.
12. Marcoux G., Laroche A., Espinoza Romero J., Boilard E. Role of platelets and megakaryocytes in adaptive immunity. *Platelets*. 2021;32(3):340–51. DOI: 10.1080/09537104.2020.1786043.
13. Garg N., Gupta R.J., Kumar S. Megakaryocytes in Peripheral Blood Smears. *Turk J Haematol*. 2019;36(3):212–3. DOI: 10.4274/tjh.galenos.2019.2019.0022.
14. Zhang W., Yan C., Liu X., et al. Global characterization of megakaryocytes in bone marrow, peripheral blood, and cord blood by single-cell RNA sequencing. *Cancer Gene Ther*. 2022;29(11):1636–47. DOI: 10.1038/s41417-022-00476-z.

15. Singh S.V., Lucerne A., Ravid K. Immune and Inflammatory Properties of Megakaryocytes. *Cells*. 2025;14(14):1053. DOI: 10.3390/cells14141053.
16. Konkay K., Basimalla R.S. Megakaryocyte in peripheral blood — Not always bad. *J Clin Sci Res*. 2022;11(1):53–4. DOI: 10.4103/jcsr.jcsr_45_21.
17. Wang Y., Xie X, Zhang C., et. al. Rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and primary Sjögren's syndrome shared megakaryocyte expansion in peripheral blood. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(3):379–85. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-220066.
18. Singh A., Singh A., Rao R.N. Circulating Megakaryocytes in a Peripheral Blood Smear at the Feathered Edge: An Incidental Finding in a Case of Systemic Inflammatory Response Syndrome. *Ann Afr Med*. 2025;24(3):696–8. DOI: 10.4103/aam.aam_145_24.
19. Tvedten H. Megakaryocyte cytoplasmic fragments and ragocytes in the peripheral blood of a domestic cat infected with Anaplasma. *Comp Clin Pathol*. 2023;32:329–33. DOI: 10.1007/s00580-022-03391-9.
20. Livada A.C., Pariser D.N., Morrell C.N. Megakaryocytes in the lung: History and future perspectives. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023;7(2):100053. DOI: 10.1016/j.rpth.2023.100053.
21. Tvedten H. Megakaryocyte cytoplasmic fragments and ragocytes in the peripheral blood of a domestic cat infected with Anaplasma. *Comp Clin Pathol*. 2023;32(3):329–33. DOI: 10.1007/s00580-022-03391-9.
22. Hu X., Tang Y., Li M., et al. Performance evaluation of optical platelet counting of BC-6000Plus automated hematology analyzer. *Ann Transl Med*. 2021;9(6):508. DOI: 10.21037/atm-21-691.
23. Guo P., Cai Q., Mao M., et al. Performance evaluation of the new platelet measurement channel on the BC-6800 Plus automated hematology analyzer. *Int J Lab Hematol*. 2022;44:282–7. DOI: 10.1111/ijlh.13753.
24. De Rubeis G., Chaturvedi S., Kamel H., et al. Heterogeneity in measurement of NIHSS: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci*. 2025;46(1):227–37. DOI: 10.1007/s10072-024-07733-z.
25. Chung, H., Shin, E., Park, et al. Redox Regulation of Megakaryocyte Differentiation and Platelet Biogenesis. *Antioxidants*. 2026;15:352. DOI: 10.3390/antiox15030352.
26. Reddoch-Cardenas K.M., Bynum J.A., Meledeo M.A., et al. Cold-stored platelets: A product with function optimized for hemorrhage control. *Transfus Apheresis Sci*. 2019;58(1):16–22. DOI: 10.1016/j.transci.2018.12.012.
27. Frydman G.H., Ellett F., Jorgensen J., et al. Megakaryocytes respond during sepsis and display innate immune cell behaviors. *Front Immunol*. 2023;14:1083339. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1083339.
28. Livada A.C., McGrath K.E., Malloy M.W., et al. Long-lived lung megakaryocytes contribute to platelet recovery in thrombocytopenia models. *J Clin Invest*. 2024;134(22):e181111. DOI: 10.1172/JCI181111.

Информация об авторах

Прокопьева Марина Викторовна*, врач клинической лабораторной диагностики клинко-диагностической лаборатории ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»,
e-mail: marina_garlik@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5297-4541>

Нефедова Светлана Анатольевна, биолог клинко-диагностической лаборатории ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»,
e-mail: _svetlana_.07@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-0606-3612>

15. Singh S.V., Lucerne A., Ravid K. Immune and Inflammatory Properties of Megakaryocytes. *Cells*. 2025;14(14):1053. DOI: 10.3390/cells14141053.
16. Konkay K., Basimalla R.S. Megakaryocyte in peripheral blood — Not always bad. *J Clin Sci Res*. 2022;11(1):53–4. DOI: 10.4103/jcsr.jcsr_45_21.
17. Wang Y., Xie X, Zhang C., et. al. Rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and primary Sjögren's syndrome shared megakaryocyte expansion in peripheral blood. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(3):379–85. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-220066.
18. Singh A., Singh A., Rao R.N. Circulating Megakaryocytes in a Peripheral Blood Smear at the Feathered Edge: An Incidental Finding in a Case of Systemic Inflammatory Response Syndrome. *Ann Afr Med*. 2025;24(3):696–8. DOI: 10.4103/aam.aam_145_24.
19. Tvedten H. Megakaryocyte cytoplasmic fragments and ragocytes in the peripheral blood of a domestic cat infected with Anaplasma. *Comp Clin Pathol*. 2023;32:329–33. DOI: 10.1007/s00580-022-03391-9.
20. Livada A.C., Pariser D.N., Morrell C.N. Megakaryocytes in the lung: History and future perspectives. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023;7(2):100053. DOI: 10.1016/j.rpth.2023.100053.
21. Tvedten H. Megakaryocyte cytoplasmic fragments and ragocytes in the peripheral blood of a domestic cat infected with Anaplasma. *Comp Clin Pathol*. 2023;32(3):329–33. DOI: 10.1007/s00580-022-03391-9.
22. Hu X., Tang Y., Li M., et al. Performance evaluation of optical platelet counting of BC-6000Plus automated hematology analyzer. *Ann Transl Med*. 2021;9(6):508. DOI: 10.21037/atm-21-691.
23. Guo P., Cai Q., Mao M., et al. Performance evaluation of the new platelet measurement channel on the BC-6800 Plus automated hematology analyzer. *Int J Lab Hematol*. 2022;44:282–7. DOI: 10.1111/ijlh.13753.
24. De Rubeis G., Chaturvedi S., Kamel H., et al. Heterogeneity in measurement of NIHSS: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci*. 2025;46(1):227–37. DOI: 10.1007/s10072-024-07733-z.
25. Chung, H., Shin, E., Park, et al. Redox Regulation of Megakaryocyte Differentiation and Platelet Biogenesis. *Antioxidants*. 2026;15:352. DOI: 10.3390/antiox15030352.
26. Reddoch-Cardenas K.M., Bynum J.A., Meledeo M.A., et al. Cold-stored platelets: A product with function optimized for hemorrhage control. *Transfus Apheresis Sci*. 2019;58(1):16–22. DOI: 10.1016/j.transci.2018.12.012.
27. Frydman G.H., Ellett F., Jorgensen J., et al. Megakaryocytes respond during sepsis and display innate immune cell behaviors. *Front Immunol*. 2023;14:1083339. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1083339.
28. Livada A.C., McGrath K.E., Malloy M.W., et al. Long-lived lung megakaryocytes contribute to platelet recovery in thrombocytopenia models. *J Clin Invest*. 2024;134(22):e181111. DOI: 10.1172/JCI181111.

Information about the authors

Marina V. Prokopyeva*, Clinical Laboratory Diagnostics Specialist at the Clinical and Diagnostic Laboratory of the Leningrad Regional Clinical Hospital,
e-mail: marina_garlik@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5297-4541>

Svetlana A. Nefedova, Biologist of the Clinical and Diagnostic Laboratory of the Leningrad Regional Clinical Hospital,
e-mail: _svetlana_.07@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-0606-3612>

Вагабов Залимхан Самайлович, невролог палаты интенсивной терапии неврологического отделения ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»,
e-mail: wagabovz@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1337-763X>

Корноухова Любовь Александровна, кандидат медицинских наук, заведующая клинко-диагностической лабораторией ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»; доцент кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: kornouchova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3840-1032>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 16.12.2025

Принята к печати: 29.05.2026

Zalimkhan S. Vagabov, neurologist of the Intensive Care unit of the Neurological Department of the Leningrad Regional Clinical Hospital,
e-mail: wagabovz@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1337-763X>

Lubov A. Kornoukhova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Clinical and Diagnostic Laboratory of the Leningrad Regional Clinical Hospital; Associate Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics with a course in Molecular Medicine of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
e-mail: kornouchova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3840-1032>

*** Corresponding author**

Received 16 Dec 2025

Accepted 29 May 2026

ТРОМБОЦИТАРНЫЕ НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА: КАК ПРИЙТИ К ДИАГНОЗУ?

Яковлева Е.В.^{1*}, Павленко Д.В.¹, Двирник В.Н.¹, Трацевская Ж.В.¹, Ковригина А.М.¹, Пшеничникова О.С.¹, Сурин В.Л.¹, Познякова Ю.М.¹, Юшкова Е.В.^{2,3}, Подоплелова Н.А.^{2,3}, Зозуля Н.И.¹

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

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117198, г. Москва, Российская Федерация

³ ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» Российской академии наук, 109029, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Тромбоцитопения может быть первичной и является поводом для дифференциальной диагностики наследственных функциональных дефектов тромбоцитов.

Цель: представить трудности верификации диагноза при нарушении тромбоцитарного звена гемостаза.

Основные сведения. Представлено клиническое наблюдение за 28-летней больной, обратившейся в связи со скудным кожно-слизистым геморрагическим синдромом и умеренной тромбоцитопенией, имеющей семейный характер. Больной были проведены все доступные рутинные и альтернативные методы исследования тромбоцитарных нарушений. Решающим методом в диагностике заболевания оказалось полногеномное секвенирование, которое в сопоставлении с морфологическими и функциональными исследованиями является перспективным инструментом для дифференциальной диагностики гетерогенных тромбоцитарных нарушений.

Ключевые слова: тромбоцитопения, тромбоцитопатия, тромбоцитарный гемостаз, макротромбоциты, полногеномное секвенирование, тубулин $\beta 1$, *TUBB1*

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Яковлева Е.В., Павленко Д.В., Двирник В.Н., Трацевская Ж.В., Ковригина А.М., Пшеничникова О.С., Сурин В.Л., Познякова Ю.М., Юшкова Е.В., Подоплелова Н.А., Зозуля Н.И. Тромбоцитарные нарушения гемостаза: как прийти к диагнозу? Гематология и трансфузиология. 2026; 71(2):258–270. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-2-258-270>

PLATELET HEMOSTATIC DISORDERS: HOW TO REACH A DIAGNOSIS?

Yakovleva E.V.^{1*}, Pavlenko D.V.¹, Tratevskaya Zh.V.¹, Pshenichnikova O.S.¹, Surin V.L.¹, Poznyakova J.M.¹, Yushkova E.V.^{2,3}, Podoplelova N.A.^{2,3}, Zozulya N.I.¹

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

²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, 117198, Moscow, Russian Federation

³Center "Modern methods of experimental biophysics" of the Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the RAS, 109029, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Thrombocytopenia can be primary or secondary and warrants differential diagnosis of hereditary functional platelet defects.

Aim: to present the difficulties of verifying the diagnosis in disorders of the platelet component of hemostasis.

Main findings. A clinical case of a 28-year old female patient is presented. The patient presented with a mild mucocutaneous hemorrhagic syndrome and moderate thrombocytopenia of a familial nature. All available routine and alternative methods for investigating platelet disorders were performed. Whole genome sequencing proved to be a crucial diagnostic method. This genetic analysis, in comparison with morphological and functional studies, is a promising tool for the differential diagnosis of heterogeneous platelet disorders.

Keywords: thrombocytopenia, thrombocytopathy, platelet hemostasis, macrothrombocytes, whole genome sequencing, tubulin $\beta 1$, *TUBB1*

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

Financial disclosure: the study had no financial support.

For citation: Yakovleva E.V., Pavlenko D.V., Tratevskaya Zh.V., Pshenichnikova O.S., Surin V.L., Poznyakova J.M., Yushkova E.V., Podoplelova N.A., Zozulya N.I. Platelet hemostatic disorders: how to reach a diagnosis? Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2026; 71(2):258–270 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2026-71-2-258-270>

Введение

Тромбоцитопенией называется снижение количества тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$, клинически значимой является тромбоцитопения менее $100 \times 10^9/\text{л}$. Тромбоцитопения может быть первичной или вторичной и определяется большим разнообразием причин: нарушения тромбоцитопоэза, повышенная секвестрация в селезенке, аутоиммунная патология, инфекционный процесс, наследственное заболевание и т. д. [1–3]. Тромбоцитопатией называются качественные дефекты тромбоцитов. При различных тромбоцитопатиях количество тромбоцитов может уменьшаться (синдром Бернара — Сулье, группа синдромов МУН-9, синдром Вискотта — Олдрича), а может сохраняться в пределах нормальных значений (тромбастения Гланцмана, синдром Скотта, болезнь Германского — Пудлака, синдром Чедиака — Хигаси) [4–6]. Тромбоцитопения является поводом для дифференциальной диагностики наследственных функциональных дефектов тром-

боцитов. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России наблюдается группа больных с неуточненными тромбоцитопениями и тромбоцитопатиями. Перспективы верификации диагноза связаны с расширением лабораторных диагностических возможностей и внедрением их в клиническую практику [7–11].

Цель настоящей работы — представить трудности верификации диагноза при нарушении тромбоцитарного звена гемостаза.

Клиническое наблюдение

Больная 28 лет обратилась в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в 2024 г. в связи с умеренной тромбоцитопенией, имеющей семейный характер, и планированием беременности. В 2018 г. впервые при диспансерном обследовании в общем анализе крови у нее было выявлено умеренное снижение количества тромбоцитов до $120 \times 10^9/\text{л}$. Предыдущая

медицинская документация отсутствовала. При опросе и сборе анамнеза больная описывала незначительную кровоточивость. В течение последних 6–7 лет в летние периоды несколько раз беспокоили скудные носовые кровотечения, которые останавливала самостоятельно запрокидыванием головы и прижатием носовых ходов, отмечала десневую кровоточивость при чистке зубов, спонтанное образование экхимозов до 2 см (преимущественно на нижних конечностях). Жалоб на длительную кровоточивость после порезов и длительное заживление ран не предъявляла. Акушерско-гинекологический анамнез был без особенностей. Менструальный цикл установился с 14 лет, продолжительностью 28 дней; менструации были умеренные в течение 5 дней, беременностей и родов не было. Оперативные вмешательства отрицала. При экстракции зуба в 2014 г. патологического кровотечения не было. Физиологическая смена зубов проходила без особенностей. Из сопутствующих заболеваний сообщила о миопии. Нарушение слуха, функции почек отрицала. Среди перенесенных инфекционных заболеваний указывала краснуху, коронавирусную инфекцию, не потребовавшую госпитализации. Против коронавирусной инфекции была вакцинирована, без осложнений. Мононуклеозом не болела. Аллергологический анамнез отягощен: в весенне-летнее время беспокоили насморк, чихание. На лекарственные препараты, пищевые продукты реакции отрицала. Трансфузий компонентов крови в анамнезе не было.

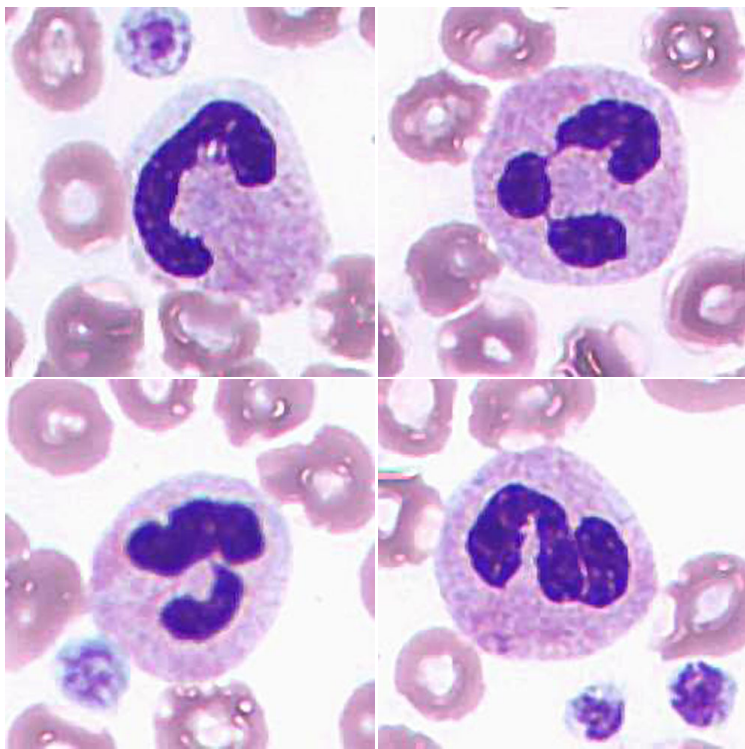


Рисунок 1. Мазок периферической крови, окраска по Романовскому, ув. $\times 1000$: макроформы тромбоцитов; отсутствие включений по типу телец Деле в нейтрофилах

Figure 1. Peripheral blood smear, Romanowsky staining, magnification $\times 1000$: macroforms of platelets; absence of neutrophils inclusions (Döhle-like bodies)

Семейный анамнез: у отца и деда по отцовской линии по лабораторным данным имела место умеренная тромбоцитопения. Отца в течение жизни кровоточивость не беспокоила, в общем анализе крови отмечалось субнормальное количество тромбоцитов ($154 \times 10^9/\text{л}$), среди которых встречались макроформы. Известно, что у отца удвоенная почка; проблем со зрением и слухом не было. В детском возрасте без осложнений была выполнена аппендэктомия. У дедушки также отмечалась тромбоцитопения в пределах $130 \times 10^9/\text{л}$ без геморрагических проявлений на протяжении жизни. Мама жаловалась на кровоточивость десен в течение последнего времени. При лабораторном исследовании в общем анализе крови количество тромбоцитов у нее было в пределах нормальных значений ($217 \times 10^9/\text{л}$).

В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России было проведено обследование больной по алгоритму диагностики приобретенных и наследственных нарушений тромбоцитарного звена гемостаза. В общем анализе крови лейкоциты составили $5,92 \times 10^9/\text{л}$ (норма $(3,7-9,2) \times 10^9/\text{л}$), лейкоцитарная формула — без отклонений; эритроциты — $3,93 \times 10^{12}/\text{л}$ (норма $(4,0-5,2) \times 10^{12}/\text{л}$); гемоглобин — 114 г/л (норма 118–152 г/л), средний объем эритроцитов, среднее содержание гемоглобина в эритроците и средняя концентрация гемоглобина в эритроците оставались в пределах нормальных значений. Количество тромбоцитов при подсчете глазами в окрашенном мазке и на анализаторе было сопоставимым: $104 \times 10^9/\text{л}$ (норма $(164-369) \times 10^9/\text{л}$), при этом на анализаторе средний объем тромбоцитов составил 14,7 фл (норма 9,3–12,7 фл); ширина распределения тромбоцитов — 23,9 фл (норма 10,0–17,4 фл), фракция крупных тромбоцитов была повышена до 60,6% (норма 19,3–47,1%); фракция незрелых тромбоцитов (Immature Platelet Fraction (IPF)) — 13,9%. Данные анализатора соответствовали микроскопическому исследованию: отмечался анизоцитоз тромбоцитов, причем значительная часть их была представлена макроформами, встречались единичные мегалоформы. Скопления тромбоцитов не определялись. Грануляция тромбоцитов была сохранена. Включения по типу телец Деле в лейкоцитах не обнаружены (рис. 1).

В коагулограмме активированное частичное тромбопластиновое время, протромбин по Квику, тромбиновое время, фибриноген, а также активность фактора свертывания крови VIII и ристоцетин-кофакторная активность фактора Виллебранда были в пределах нормальных значений. Агрегометрия не выявила отклонений агрегационной функции тромбоцитов с различными индукторами и составила с АДФ 84% (норма 60–100%); с ристоцетином 90% (норма 60–100%); с коллагеном 88% (норма 60–100%); с адреналином 85% (норма 60–100%).

При исследовании функциональной активности тромбоцитов (ФАТ) методом проточной цитофлуориметрии выявили увеличение количества GPIIb/IIIa до и после активации, увеличение связывания с PAC-I после активации. Активность GPIb была в норме. Количество плотных гранул по флуоресценции мепакрина, объем секреции, остаточное количество плотных гранул после активации были увеличены. Уровень Р-селектина альфа-гранул на поверхности тромбоцитов был повышен. Прокоагулянтная активность не была изменена. Отмечены увеличенные параметры размера и гранулярности FSC (Forward Scatter) и SSC (Side Scatter) до и после активации.

При иммунофлуоресцентном исследовании мазков периферической крови, позволяющем оценить структурные особенности клеток, средний диаметр тромбоцитов составил 2,52 мкм (норма 1,69–2,63 мкм). Отмечалась нормальная экспрессия мембранных гликопротеинов IbIX и IIbIIIa, маркеров α -гранул: Р-селектина и фактора Виллебранда, с диффуз-

ным распределением и скоплением по краям в части тромбоцитов. Экспрессия маркера лизосом LAMP1 (Lysosomal-associated membrane protein1, гликопротеин лизосомальной мембраны) также была нормальной. Маркеры плотных гранул LAMP2 (Lysosomal-associated membrane protein 2) и CD63 — без изменений. β 1-тубулин распределялся диффузно, в отличие от контрольного образца. Немышечный миозин IIa имел нормальную экспрессию и распределение в тромбоцитах. Включений немышечного миозина IIa в нейтрофилах не обнаружено. Распределение филамина не выявило особенностей. Маркер стволовых клеток CD34 не определялся (рис. 2).

С целью исключения иммунного характера тромбоцитопении исследовали количество тромбоцит-ассоциированных антител, составившее 210 % от контроля (норма до 200 %), и определили антитела к герпесвирусам: выявили IgG к цитомегаловирусу, вирусу герпеса 1-го, 2-го типов, а также IgM и IgG к вирусу герпеса 6-го типа. При обследовании на антифосфолипидный

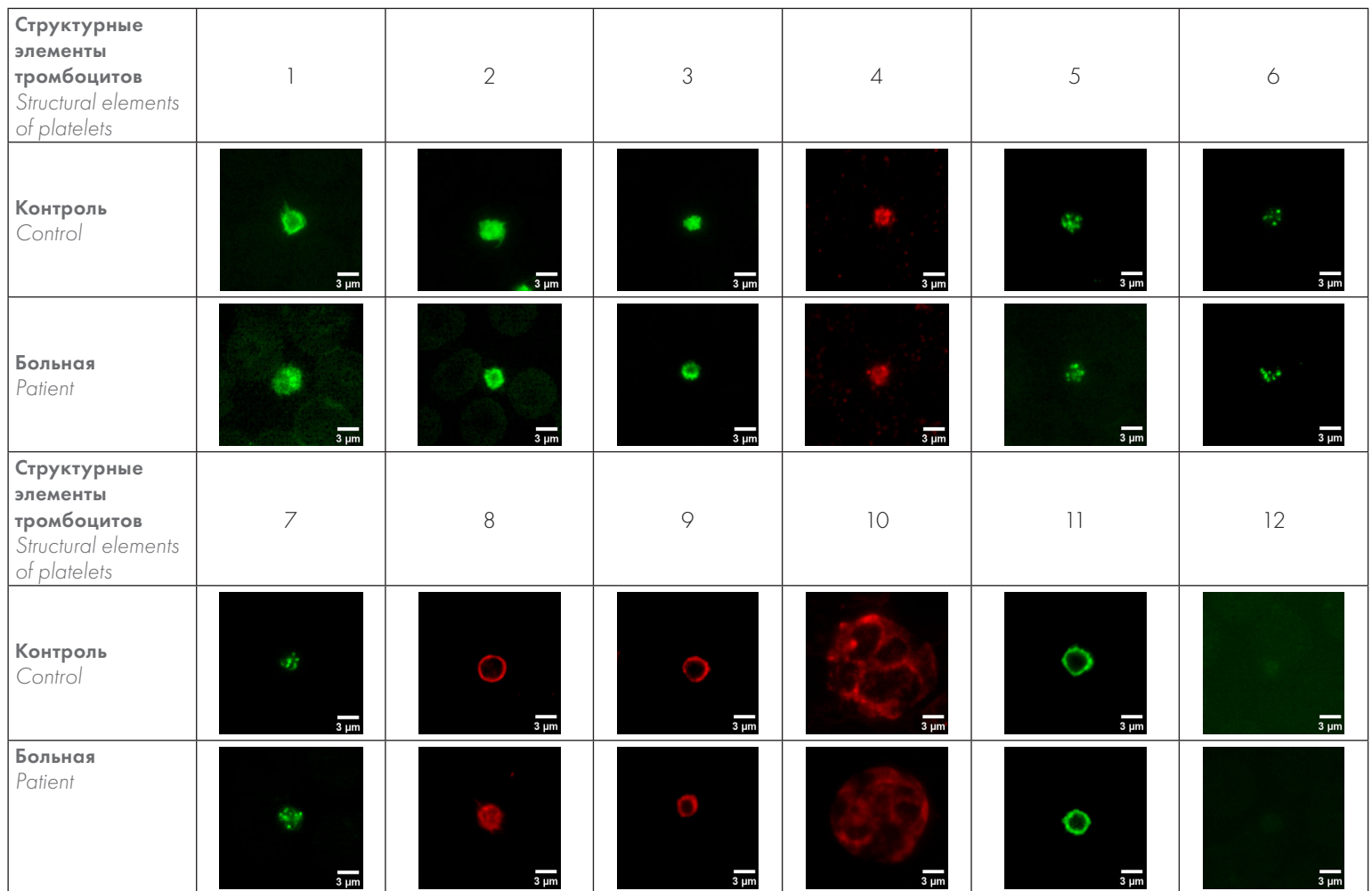


Рисунок 2. Иммунофлуоресцентное окрашивание мазков крови. Мембранные белки: 1 — GPIb/IX; 2 — GPIIb/IIIa. Маркеры α -гранул: 3 — Р-селектин; 4 — фактор Виллебранда. Маркеры лизосом: 5 — Lamp1; 6 — Lamp2; 7 — CD 63. Цитоскелетные белки: 8 — β 1-тубулин; 9 — миозин в тромбоцитах; 10 — миозин в лейкоцитах; 11 — филамин. Маркер стволовых клеток: 12 — CD34

Figure 2. Immunofluorescent staining of blood smears. Membrane proteins: 1 — GPIb/IX; 2 — GPIIb/IIIa. α — Granule Markers: 3 — P-selectin, 4 — von Willebrand factor. Lysosome markers: 5 — Lamp1; 6 — Lamp2; 7 — CD 63. Cytoskeletal proteins: 8 — β 1-tubulin; 9 — myosin in platelets; 10 — myosin in white blood cells; 11 — filamin. Stem cell marker: 12 — CD34

синдром не обнаружили антитела к бета-2-гликопротеину 1, кардиолипину; тест на волчаночный антикоагулянт был отрицательный. По данным ультразвукового исследования брюшной полости размеры печени и селезенки были в пределах нормы, лимфаденопатия не выявлена.

Таким образом, проведенные исследования выявили определенные морфологические, структурные и функциональные особенности тромбоцитов, но не позволили верифицировать тромбоцитопению/тромбоцитопатию, поэтому была выполнена пункция и трепанобиопсия костного мозга.

При цитологическом исследовании костного мозга определялось нормальное лейко-эритробластическое соотношение, отмечено сужение гранулоцитарного ростка до 50,8% с преобладанием незрелых форм, увеличение количества лимфоцитов до 16,4% и моноцитов до 4,4%. Эритроцитарный росток был сохранен, кроветворение — по нормобластическому типу. Признаки дисплазии эритроидного и гранулоцитарного ростков определялись в менее 10% клеток. Мегакариоциты выявлялись в нормальном количе-

стве, преимущественно обычной морфологии, встречались единичные гипобулярные формы. Среди мегакариоцитов преобладали пластинкообразующие формы. Определялись небольшие скопления тромбоцитов (рис. 3).

При гистологическом исследовании трепанобиоптата обращала на себя внимание гипоклеточность костного мозга, костные балки были с признаками неравномерной резорбции; костномозговые полости содержали умеренно (относительно возрастной нормы) гипоклеточный костный мозг, клеточность кроветворной ткани составила 30–40%. Соотношение гранулоцитарного и эритроидного ростков было 2:1. Гранулоцитарный росток был умеренно сужен и представлен клетками на всех этапах дифференцировки с незначительным преобладанием зрелых форм над элементами промежуточного пула. Эритроидный росток был относительно расширен и представлен разного размера плотными скоплениями эритрокариоцитов нормобластического ряда, с признаками омоложения. Обнаруживали увеличенное количество мегакариоцитов, располагались они разрозненно,

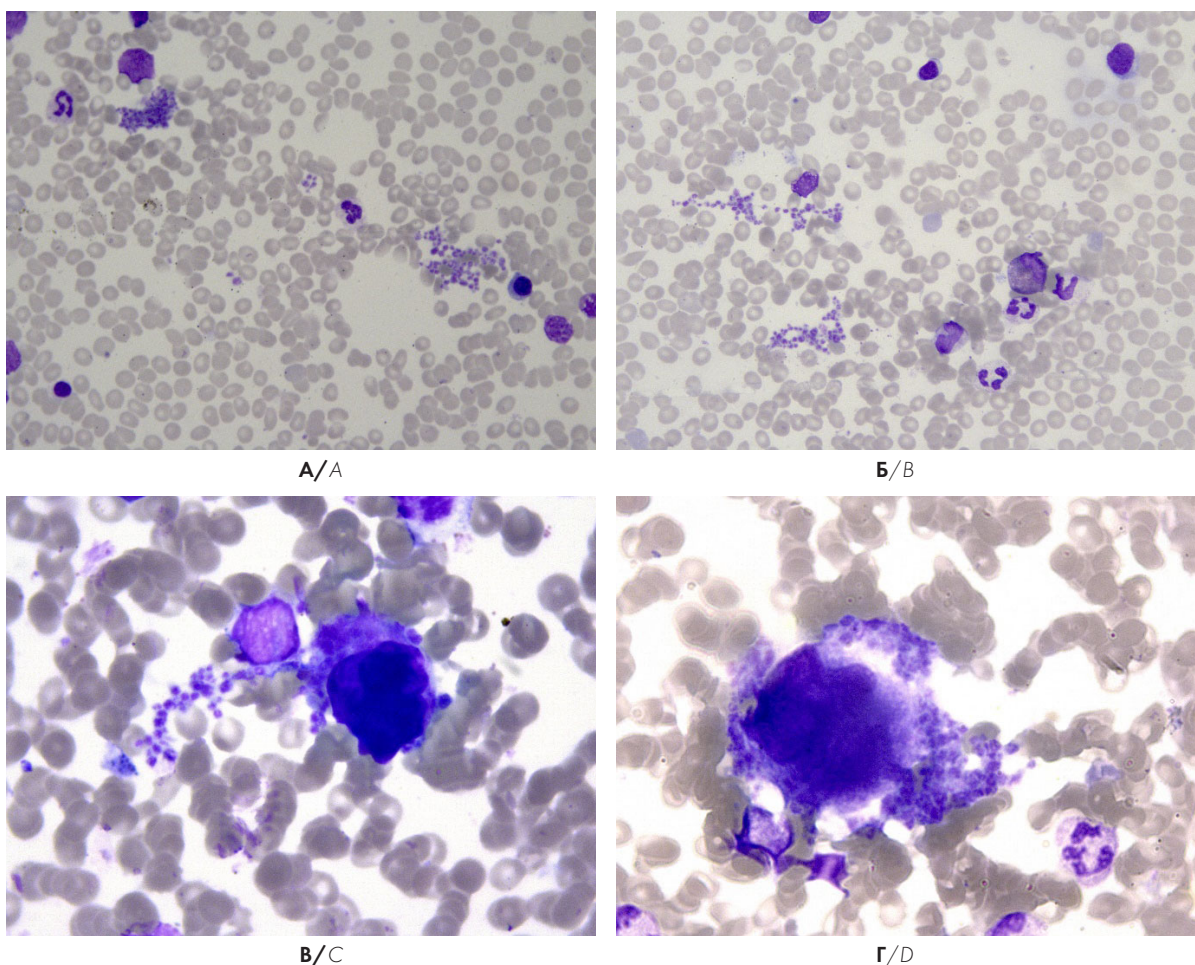


Рисунок 3. Цитологическое исследование костного мозга, окраска по Романовскому: А, Б — ув. $\times 500$: скопления тромбоцитов; В, Г — ув. $\times 1000$: мегакариоциты с активной отшнуровкой тромбоцитов

Figure 3. Cytological examination of bone marrow, Romanowsky staining: A, B — magnification $\times 500$: platelet aggregations; C, D — magnification $\times 1000$: megakaryocytes with active production of platelets

были представлены клетками обычных и небольших размеров с гипо- и нормолобулярными ядрами, обычной морфологией. Отмечались интерстициально рассеянные мелкие лимфоидные клетки и зрелые плазматические клетки. По краю среза определялось небольшое лимфоидное скопление из мелких клеток реактивного характера. В трепанобиоптате костного мозга при морфологическом исследовании элементов злокачественного роста данных в пользу опухоли гемopoэтической/лимфоидной природы не обнаружили (рис. 4).

Цитогенетическое исследование (кариотипирование) клеток костного мозга не выявило хромосомных нарушений. При исследовании пунктата костного мозга методом полимеразной цепной реакции ДНК цитомегаловируса, вируса Эпштейна — Барр, вируса герпеса человека 6-го типа не были обнаружены.

Учитывая наличие макроформ тромбоцитов в мазке, а также семейный характер тромбоцитопении, данные ФАТ, была заподозрена *МУН9*-ассоциированная тромбоцитопения. При генетическом исследовании в крови больной не выявили патогенных вариантов нуклеотидной последовательности гена *МУН9*.

После проведенного обследования больная обратилась для наблюдения в связи с наступившей беременностью. В общем анализе крови на сроке беременности 11 недель картина оставалась прежней: лейкоциты составили $7,38 \times 10^9/\text{л}$, в лейкоцитарной формуле отклонений не выявлено; эритроциты и гемоглобин были в норме ($3,93 \times 10^{12}/\text{л}$ и 121 г/л соответственно), количество тромбоцитов при подсчете на анализаторе и визуальном подсчете в окрашенном мазке составило $99 \times 10^9/\text{л}$, анизоцитоз сохранялся, визуализировались макроформы и отдельные мегалоформы тромбоцитов.

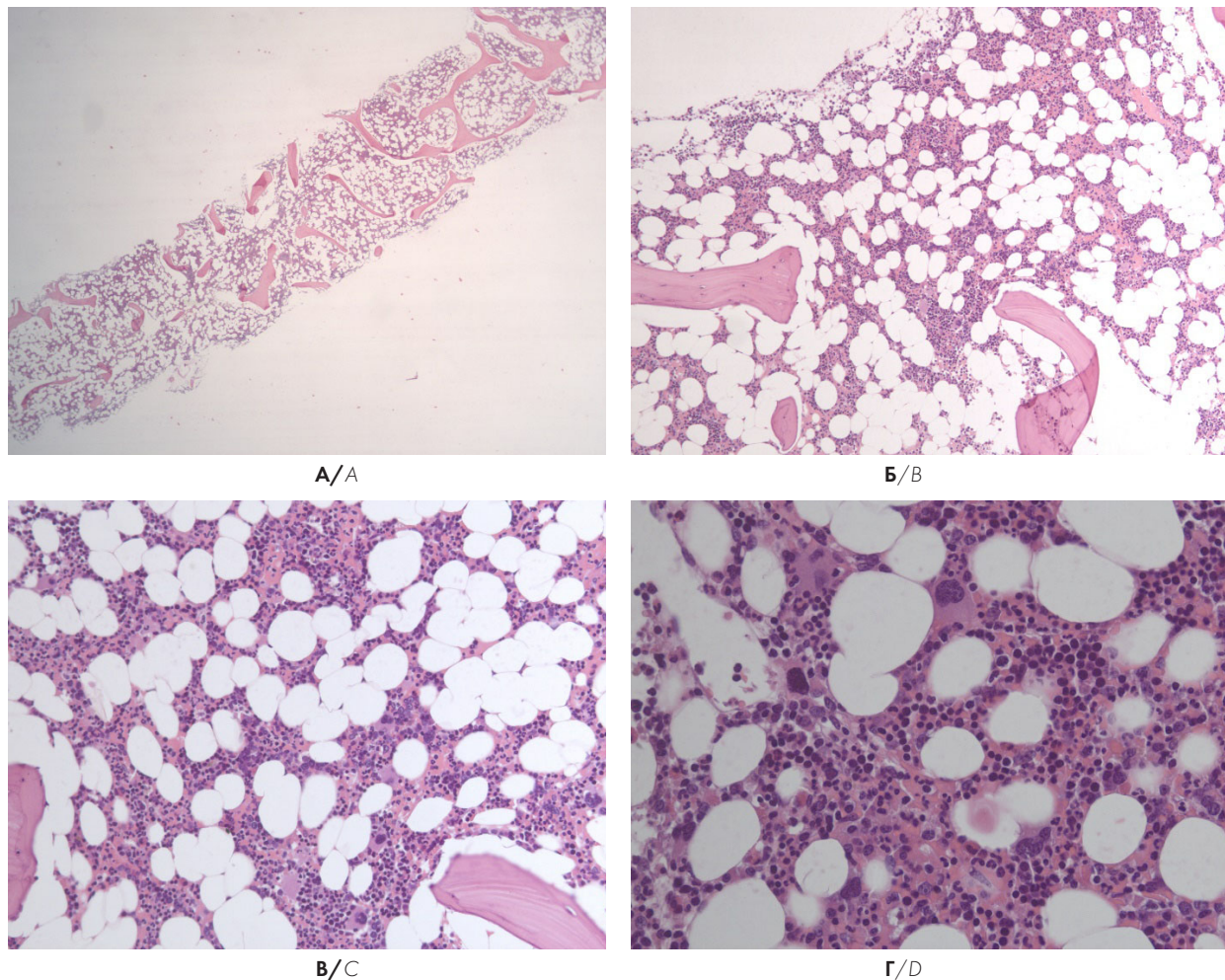


Рисунок 4. Гистологическое исследование костного мозга. Окраска гематоксилин — эозин: А — ув. $\times 16$: трепанобиоптат костного мозга большого объема. В широких костномозговых полостях определяется гипоклеточный костный мозг (относительно возрастной нормы); клеточность кроветворной ткани составляет 30–40 %; Б — ув. $\times 100$: соотношение гранулоцитарного и эритроидного ростков — 2:1; В — ув., $\times 200$: гранулоцитарный росток в умеренном количестве, клеточные элементы разной степени зрелости с преобладанием зрелых форм, эритроидный росток относительно расширен, эритрокариоты нормобластического ряда с признаками омоложения, присутствуют мегалобластические формы; Г — ув. $\times 400$: мегакариоты очагово в увеличенном количестве, обычных и небольших размеров с гипо- и нормолобулярными ядрами, обычной морфологии

Figure 4. Histological examination of bone marrow, hematoxylin-eosin staining: A — magnification $\times 16$: large-volume trepan biopsy of bone marrow. Hypocellular bone marrow (relative to the age norm) is determined in wide marrow cavities; the cellularity of the hematopoietic tissue is 30–40 %; B — magnification $\times 100$: the ratio of granulocytic and erythroid growths is 2:1; C — magnification $\times 200$: The granulocytic growth is moderately abundant, with cellular elements of varying degrees of maturity, with a predominance of mature forms. The erythroid growth is relatively expanded, with erythrocytes of the normoblastic series, showing signs of rejuvenation, and with the presence of megaloblastoid forms; D — magnification $\times 400$: focal increased number of megakaryocytes of regular and small size with hypo- and normolobular nuclei and regular morphology

Больная не получала какую-либо терапию. При исследовании на сроке беременности 33 недели при визуальном подсчете в окрашенном мазке насчитывали $137 \times 10^9/\text{л}$ тромбоцитов, на анализаторе их средний объем составил 14,2 фл; ширина распределения — 20,9 фл, фракция крупных тромбоцитов была повышена до 59,5%. Морфологически сохранялся анизоцитоз тромбоцитов с наличием макроформ, отдельных мегалоформ.

По акушерским показаниям на сроке 36 недель беременности было выполнено кесарево сечение. Кровопотеря составила 415 мл. Послеродовый период протекал без осложнений, швы на передней брюшной стенке зажили первичным натяжением. На 4-е сутки после родов в клиническом анализе крови гемоглобин составил 114 г/л, лейкоциты — $7,2 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты — $146 \times 10^9/\text{л}$. Была выписана домой в удовлетворительном состоянии.

Для верификации диагноза произведено массовое параллельное секвенирование широкого спектра генов, нарушения в которых ассоциированы с нарушениями тромбоцитопоэза. Было проведено полногеномное секвенирование, по результатам которого в гене *TUBB1* был выявлен вариант нуклеотидной последовательности rs2515917308 в экзоне 4 (NM_030773.4: c.754A>G), приводящий к аминокислотной замене (p. Lys252Glu), в гетерозиготном состоянии. Он зарегистрирован в контрольной выборке условно здоровых людей gnomAD v.4.1.0 с частотой 0.000000684 (ни разу не был встречен в гомозиготном состоянии) и в базах данных ClinVar и LOVD. Данный вариант не описан в литературе. Алгоритмы предсказания патогенности REVEL, MetaRNN, AlphaMissense, CADD, SIFT расценивают его как патогенный. По совокупности сведений, согласно критериям PM2, PP3, PM1, PP1 [12, 13], выявленный вариант нуклеотидной последовательности расценили как вероятно патогенный. В дальнейшем вариант был подтвержден секвенированием по Сэнгеру. Других значимых изменений, соответствующих критериям поиска, выявлено не было. Семейное генетическое исследование показало, что вариант c.754A>G был унаследован от отца, имеющего сходный фенотип, что было подтверждено при секвенировании по Сэнгеру (данный вариант выявлен у него в гетерозиготном состоянии).

Таким образом, на основании проведенных исследований больной был установлен диагноз: *TUBB1*-ассоциированная тромбоцитопения (OMIM: 613112). Учитывая незначительные геморрагические проявления, проведение гемостатической терапии не требовалось. Динамическое наблюдение за больной продолжается.

Обсуждение

У больной со скудным анамнезом по кровоточивости отмечалась умеренная тромбоцитопения с сохраненной агрегационной функцией тромбоцитов. Учитывая

наличие макроформ и даже мегалоформ тромбоцитов в мазке крови, повышенную активность тромбоцитов по данным ФАТ, семейную тромбоцитопению, был заподозрен наследственный характер тромбоцитарного нарушения и первоначально определен ген-кандидат *MYH9* для молекулярного анализа. Был проанализирован анамнез больной, включая данные о возможных нарушениях слуха, зрения, функции почек, поскольку катаракта, нейросенсорная тугоухость, нефропатия могут быть клиническими проявлениями *MYH9*-ассоциированных заболеваний [14]. Однако молекулярно-генетическое исследование гена *MYH9* не выявило патогенных вариантов нуклеотидной последовательности.

Перечень известных заболеваний, сопровождающихся макротромбоцитопенией, широк и включает, наряду с *MYH9*-ассоциированными заболеваниями, не менее 27 нозологий [4]. Некоторые из них имеют четкие лабораторные признаки и характеризуются тяжелыми геморрагическими проявлениями (синдром Бернара — Сулье, синдром серых тромбоцитов), которых не было у больной. В других случаях макротромбоцитопения является синдромальным проявлением, наряду с пороками развития, умственными и психическими дисфункциями (синдром Ди Джорджи, синдром Якобсена) [4, 6]. Указанные синдромы обусловлены хромосомными нарушениями и имеют характерные фенотипические проявления. Также существуют макротромбоцитопении, связанные с нарушениями костномозгового кроветворения: *GF11b*-ассоциированная тромбоцитопения, *G6b-B*-ассоциированная тромбоцитопения, *SRC*-ассоциированная тромбоцитопения [4]. Указанные тромбоцитопении проявляются легкими или тяжелыми кровотечениями и патологическими изменениями в костном мозге и в периферической крови, которые не наблюдались у больной.

Большинство описаний редких макротромбоцитопений в литературе — это отдельные клинические наблюдения или серии клинических случаев, не позволяющие использовать отмеченные лабораторные изменения как патогномоничные диагностические критерии. Поэтому дальнейший выбор гена-мишени был крайне затруднителен и целесообразным являлось проведение полногеномного секвенирования, которое охватывает гены, в том числе участвующие в регуляции кроветворения, а также гены, связанные с наследственными тромбоцитопатиями. Известны данные о более 60 вариантах наследственных тромбоцитопатий, при которых более чем в 75 генах обнаруживали дефекты [4, 15].

В данном наблюдении особый интерес представляло выявление герминальных мутаций в генах *ANKRD26*, *ETV6*, *RUNX1*, которые сопряжены с развитием онкогематологических заболеваний с предшествующей тромбоцитопенией [16–20]. В 2016 г. была пересмотрена классификация ВОЗ миелоидных неоплазий и острых

лейкозов, в нее были включены и выделены в отдельный раздел миелоидные новообразования с герминальной предрасположенностью (обусловленной наличием мутаций в генах *ANKRD26*, *ETV6*, *RUNX1*) и предшествующей тромбоцитопенией [16]. Наблюдения показали, что у больных с тромбоцитопенией/тромбоцитопатией герминальные мутации в указанных генах связаны не только с развитием острого миелоидного лейкоза, миелодиспластического синдрома, но и с лимфопролиферативными заболеваниями [18–22]. Диагностика герминальной предрасположенности к онкогематологическим заболеваниям имеет важное клиническое значение для последующего наблюдения за больными [21, 22].

По результатам полногеномного секвенирования был установлен диагноз *TUBB1*-ассоциированной тромбоцитопении (OMIM: 613112), характеризующейся макротромбоцитопенией, диффузным распределением $\beta 1$ -тубулина в тромбоците и повышенной функциональной активностью тромбоцитов. *TUBB1*-ассоциированная тромбоцитопения является редким заболеванием, и частота его в общей популяции неизвестна. По литературным данным [4], при этом заболевании либо отсутствуют, либо имеются легкие геморрагические проявления. Ген *TUBB1* локализован на длинном плече 20-й хромосомы и кодирует $\beta 1$ -тубулин [23].

Цитоскелет в мегакариоцитах и тромбоцитах формирует две полимерные системы: микротрубочки, образованные тубулинами, и микрофиламенты, образованные актинами [24]. Кроме поддержания формы клеток, микротрубочки выполняют множество функций, включая внутриклеточный транспорт, клеточную сигнализацию, подвижность клеток и митоз [24]. Тубулины — суперсемейство белков с ГТФ-азной активностью, включающее семейства α -, β -, γ -, δ -, ϵ -, θ - и η -тубулинов. В тромбоцитах наиболее распространены α -, β -, γ - тубулины [24]. Известными изоформами человеческого β -тубулина в тромбоцитах являются: $\beta 1$ (*TUBB1*), $\beta 2A$ (*TUBB2A*), $\beta 2B$ (*TUBB2B*), $\beta 2C$ (*TUBB2C*), $\beta 3$ (*TUBB3*), $\beta 4$ (*TUBB4*), $\beta 5$ (*TUBB5*), $\beta 6$ (*TUBB6*) и $\beta 8$ (*TUBB8*) [24, 25]. Среди них $\beta 1$ -тубулин является основной изоформой β -тубулина и экспрессируется исключительно в мегакариоцитах и тромбоцитах [26].

Человеческий $\beta 1$ -тубулин состоит из 451 аминокислоты, а его молекулярная масса составляет 50,3 кДа. N-концевая часть β -тубулина участвует в связывании и гидролизе ГТФ, в то время как средняя часть и C-концевой фрагмент отвечают за межмолекулярные контакты и связывание белков, взаимодействующих с микротрубочками [23]. Исследования *in vitro* показали, что мегакариоциты, обработанные препаратами, которые деполимеризуют микротрубочки (винкристин или нокадазол), не образуют тромбоциты [27]. В экспериментальных моделях на мышах

с нокаутом по $\beta 1$ -тубулину была выявлена тромбоцитопения (<50 % от нормального количества тромбоцитов), вызванная дефектом образования протромбоцитов [24, 25].

На сегодняшний день количество зарегистрированных родословных с *TUBB1*-ассоциированными тромбоцитопениями ограничено [28]. Первым функциональным генетическим вариантом *TUBB1*, обнаруженным у человека, была двойная нуклеотидная замена с.128_129delAGinsCC (p.Gln43Pro). Этот вариант был выявлен у 8 (24 %) из 33 больных с необъяснимой макротромбоцитопенией. По результатам других исследований [29, 30] сообщается, что полиморфизм $\beta 1$ -тубулина p.Gln43Pro является слабым фактором риска внутричерепного кровотечения, но не защищает от острого коронарного синдрома. Генетические варианты в $\beta 1$ -тубулине с.952C>T (p.Arg318Trp); с.779T>C (p.Phe260Ser) и с.1267C>T (p.Gln423Ter) связаны с макротромбоцитопенией из-за нарушения образования протромбоцитов вследствие дефектов микротрубочек, не образующих маргинальную полосу [21]. При данных генетических дефектах аномальные кровотечения не описаны.

Т. Matsumura и соавт. [31] провели полногеномное секвенирование у членов семьи с тромбоцитопенией и миелоидными злокачественными новообразованиями и выявили новый генетический вариант *TUBB1* Thr149Pro. Другой выявленный миссенс-вариант (p.Arg251His), как показали функциональные исследования, нарушает нормальную сборку микротрубочек и приводит к неправильному формированию протромбоцитов. Исследователи обнаружили, что ядерное накопление белка p53 и экспрессия проапоптотических генов, запускаемых генотоксическим стрессом, были заблокированы в клетках с дефицитом *TUBB1*, и, соответственно, апоптоз после повреждения ДНК был снижен нокадауном *TUBB1*. Авторы показали, что дисфункция микротрубочек придает устойчивость к апоптозу, в том числе, клеткам с накопленными повреждениями ДНК, что объясняет нестабильность генома.

В 2021 г. было опубликовано описание наиболее многочисленной серии зарегистрированных на сегодняшний день случаев *TUBB1*-опосредованной тромбоцитопении, включающей 38 человек из 9 неродственных испанских семей с 6 различными вариантами *TUBB1* (p.Cys12LeufsTer12, p.Thr107Pro, p.Gln423Ter, p.Arg359Trp, p.Gly109Glu и p.Gly269Asp) [32]. У большинства носителей отмечалась макротромбоцитопения, у некоторых увеличивался только размер тромбоцитов. При вариантах p.Arg359Trp, p.Gly269Asp и p.Gly109Glu отмечалось незначительное нарушение активации тромбоцитов.

В другом исследовании идентифицировали 3 новые мутации гена *TUBB1* (с.479C>T, p.Prol60Leu, rs759117911), (с.318C>G, p.Tyr106Ter), (с.35delG,

p.Cys12Leufs*12, rs77324804), которые сочетались с врожденным гипотиреозом, обусловленным дисгенезией щитовидной железы в 3 различных семействах [33]. У больных отмечалось нормальное количество тромбоцитов, но размеры их были увеличены, при этом не было геморрагических событий.

Физиологическая роль тромбоцитов определяется их участием не только в гемостазе, но и в инфекционной защите, воспалительном и иммунном ответах. Причинами тромбоцитопении при вирусных инфекциях могут быть прямое разрушение циркулирующих тромбоцитов под действием антител, нарушение регуляции образования тромбоцитов вследствие непосредственного воздействия вирусов на мегакариocyты [34–36]. Поэтому не исключен и сочетанный вторичный иммунный характер тромбоцитопении у наблюдаемой больной, учитывая серологические исследования на герпес-вирусы.

Таким образом, данное клиническое наблюдение демонстрирует применение возможных лабораторных методов верификации причин тромбоцитарных нарушений. К рутинным методам относятся подсчет количества тромбоцитов на анализаторе с использованием расчетных значений

параметров тромбоцитов, морфологическое исследование тромбоцитов в окрашенном мазке, агрегометрия. Специализированными и дополнительными являются определение ФАТ методом проточной цитофлуориметрии, иммунофлуоресцентное окрашивание мазков крови с целью визуализации различных структур тромбоцитов, секвенирование по Сэнгеру, полногеномное секвенирование. Эти методы являются дорогостоящими и проводятся в специализированных центрах. Важным является их внедрение в клиническую практику. Масштабные генетические исследования позволяют получить значимую информацию о причинах нарушений тромбоцитарного звена гемостаза [37–40]. Применение секвенирования следующего поколения, в частности метода полногеномного секвенирования, является перспективным инструментом для диагностики гетерогенных тромбоцитарных нарушений. Однако оно не может являться методом диагностики первой линии, так как только сопоставление результатов морфологических, функциональных и генетических методов позволяет получить данные об этиопатогенезе заболевания и разработать диагностические алгоритмы верификации тромбоцитарных нарушений.

Литература

- Greenberg E.M., Kaled E.S. Thrombocytopenia. Crit Care Nurs Clin North Am. 2013;25(4):427–34. DOI: 10.1016/j.ccell.2013.08.003.
- Puyo C.A. Thrombocytopenia. Int Anesthesiol Clin. 2001;39(1):17–34. DOI: 10.1097/00004311-200101000-00004.
- Veneri D., Franchini M., Randon F., et al. Thrombocytopenias: a clinical point of view. Blood Transfus. 2009;7(2):75–85. DOI: 10.2450/2008.0012-08.
- Palma-Barqueros V., Revilla N., Sánchez A., et al. Inherited Platelet Disorders: An Updated Overview. Int J Mol Sci. 2021;26;22(9):4521. DOI: 10.3390/ijms22094521.
- Nurden P., Stritt S., Favier R., Nurden A.T. Inherited platelet diseases with normal platelet count: phenotypes, genotypes and diagnostic strategy. Haematologica. 2021;106(2):337–50. DOI: 10.3324/haematol.2020.248153.
- Shim Y.J. Genetic classification and confirmation of inherited platelet disorders: current status in Korea. Clin Exp Pediatr. 2020;63(3):79–87. DOI: 10.3345/kjp.2019.00052.
- Zaninetti C., Wolff M., Greinacher A. Diagnosing Inherited Platelet Disorders: Modalities and Consequences. Hamostaseologie. 2021;41(6):475–88. DOI: 10.1055/a-1515-0813.
- Юшкова Е.В., Подоплелова Н.А., Федорова Д.В. и др. Опыт использования иммунофлуоресцентного окрашивания мазков крови для диагностики наследственных тромбоцитопатий. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023;22(3):43–7. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-43-47.
- Fouassier M., Babuty A., Debord C., Béné M.C. Platelet immunophenotyping in health and inherited bleeding disorders, a review and practical hints. Cytometry B Clin Cytom. 2020;98(6):464–75. DOI: 10.1002/cyto.b.21892.
- Frelinger A.L., Spurgeon B.E.J. Clinical Cytometry for Platelets and Platelet Disorders. Clin Lab Med. 2023;43(3):445–54. DOI: 10.1016/j.cll.2023.04.008.
- Bourguignon A., Tasneem S., Hayward C.P. Screening and diagnosis of inherited platelet disorders. Crit Rev Clin Lab Sci. 2022;59(6):405–44. DOI: 10.1080/10408363.2022.2049199.

References

- Greenberg E.M., Kaled E.S. Thrombocytopenia. Crit Care Nurs Clin North Am. 2013;25(4):427–34. DOI: 10.1016/j.ccell.2013.08.003.
- Puyo C.A. Thrombocytopenia. Int Anesthesiol Clin. 2001;39(1):17–34. DOI: 10.1097/00004311-200101000-00004.
- Veneri D., Franchini M., Randon F., et al. Thrombocytopenias: a clinical point of view. Blood Transfus. 2009;7(2):75–85. DOI: 10.2450/2008.0012-08.
- Palma-Barqueros V., Revilla N., Sánchez A., et al. Inherited Platelet Disorders: An Updated Overview. Int J Mol Sci. 2021;26;22(9):4521. DOI: 10.3390/ijms22094521.
- Nurden P., Stritt S., Favier R., Nurden A.T. Inherited platelet diseases with normal platelet count: phenotypes, genotypes and diagnostic strategy. Haematologica. 2021;106(2):337–350. DOI: 10.3324/haematol.2020.248153.
- Shim Y.J. Genetic classification and confirmation of inherited platelet disorders: current status in Korea. Clin Exp Pediatr. 2020;63(3):79–87. DOI: 10.3345/kjp.2019.00052.
- Zaninetti C., Wolff M., Greinacher A. Diagnosing Inherited Platelet Disorders: Modalities and Consequences. Hamostaseologie. 2021;41(6):475–88. DOI: 10.1055/a-1515-0813.
- Yushkova E.V., Podoplelova N.A., Fedorova D.V., et al. A single-center experience of using immunofluorescence staining of blood smears for the diagnosis of hereditary thrombocytopathies. Voprosy Gematologii/Onkologii I Immunopatologii v Pediatrii. 2023;22(3):43–7 (In Russian). DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-43-47.
- Fouassier M., Babuty A., Debord C., Béné M.C. Platelet immunophenotyping in health and inherited bleeding disorders, a review and practical hints. Cytometry B Clin Cytom. 2020;98(6):464–75. DOI: 10.1002/cyto.b.21892.
- Frelinger A.L., Spurgeon B.E.J. Clinical Cytometry for Platelets and Platelet Disorders. Clin Lab Med. 2023;43(3):445–54. DOI: 10.1016/j.cll.2023.04.008.
- Bourguignon A., Tasneem S., Hayward C.P. Screening and diagnosis of inherited platelet disorders. Crit Rev Clin Lab Sci. 2022;59(6):405–44. DOI: 10.1080/10408363.2022.2049199.

12. Richards S., Aziz N., Bale S., et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405–24. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
13. Durkie M., Cassidy E.-J., Berry I., et al. ACGS (2024) Best Practice Guidelines for Variant Classification in Rare Disease. Association for Clinical Genomic Science. https://www.genomicseducation.hee.nhs.uk/wp-content/uploads/2024/08/ACGS-2024_UK-practice-guidelines-for-variant-classification.pdf
14. Althaus K., Greinacher A. MYH9-related platelet disorders. *Semin Thromb Hemost.* 2009;35(2):189–203. DOI: 10.1055/s-0029-1220327.
15. Zaninetti C., Greinacher A. Diagnosis of Inherited Platelet Disorders on a Blood Smear. *J Clin Med.* 2020;17;9(2):539. DOI: 10.3390/jcm9020539.
16. 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(20):2391–405. DOI: 10.1182/blood-2016-06-721662.
17. Andres O., König E.M., Althaus K., et al. Use of targeted high-throughput sequencing for genetic classification of patients with bleeding diathesis and suspected platelet disorder. *TH Open* 2018;2(4):e445–54. DOI: 10.1055/s-0038-1676813.
18. Liu Y.C., Eldomery M.K., Maciaszek J.L., Klco J.M. Inherited Predispositions to Myeloid Neoplasms: Pathogenesis and Clinical Implications. *Annu Rev Pathol.* 2025;20(1):87–114. DOI: 10.1146/annurev-pathmchdis-111523-023420.
19. Downton S.B., Beardsley D., Jamison D., et al. Studies of a familial platelet disorder. *Blood.* 1985;65(3):557–63.
20. Song W.J., Sullivan M.G., Legare R.D., et al. Haploinsufficiency of CBFA2 causes familial thrombocytopenia with propensity to develop acute myelogenous leukaemia. *Nat Genet.* 1999;23(2):166–75. DOI: 10.1038/13793.
21. Brown A.L., Arts P., Carmichael C.L., Babic M., et al. RUNX1-mutated families show phenotype heterogeneity and a somatic mutation profile unique to germline predisposed AML. *Blood Adv.* 2020;4(6):1131–44. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000901.
22. Patel N., Calvo K.R. How I diagnose myeloid neoplasms with germline predisposition. *Am J Clin Pathol.* 2023;3;160(4):352–64. DOI: 10.1093/ajcp/aqad075.
23. Burley K., Westbury S.K., Mumford A.D. TUBB1 variants and human platelet traits. *Platelets.* 2018;29(2):209–11. DOI: 10.1080/09537104.2017.1411587.
24. Cuenca-Zamora E.J., Ferrer-Marín F., Rivera J., Teruel-Montoya R. Tubulin in Platelets: When the Shape Matters. *Int J Mol Sci.* 2019;20(14):3484. DOI: 10.3390/ijms20143484.
25. Schwer H.D., Lecine P., Tiwari S., et al. A lineage-restricted and divergent beta-tubulin isoform is essential for the biogenesis, structure and function of blood platelets. *Curr Biol.* 2001;11(8):579–86. DOI: 10.1016/s0960-9822(01)00153-1.
26. Cerecedo D. Platelet cytoskeleton and its hemostatic role. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2013;24(8):798–808. DOI: 10.1097/MBC.0b013e328364c379.
27. Tablin F., Castro M., Leven R.M. Blood platelet formation in vitro. The role of the cytoskeleton in megakaryocyte fragmentation. *J Cell Sci.* 1990;97(Pt 1):59–70. DOI: 10.1242/jcs.97.1.59.
28. Palma-Barqueros V., Bury L., Kunishima S., et al. Expanding the genetic spectrum of TUBB1-related thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2021;28;5(24):5453–67. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020004057.
29. Navarro-Núñez L., Lozano M.L., Rivera J., et al. The association of the beta1-tubulin Q43P polymorphism with intracerebral hemorrhage in men. *Haematologica.* 2007;92:513–8.
30. Navarro-Núñez L., Roldán, V., Lozano M.L., et al. TUBB1 Q43P polymorphism does not protect against acute coronary syndrome and premature myocardial infarction. *Thromb. Haemost.* 2008;100:1211–3.
12. Richards S., Aziz N., Bale S., et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405–24. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
13. Durkie M., Cassidy E.-J., Berry I., et al. ACGS (2024) Best Practice Guidelines for Variant Classification in Rare Disease. Association for Clinical Genomic Science. https://www.genomicseducation.hee.nhs.uk/wp-content/uploads/2024/08/ACGS-2024_UK-practice-guidelines-for-variant-classification.pdf
14. Althaus K., Greinacher A. MYH9-related platelet disorders. *Semin Thromb Hemost.* 2009;35(2):189–203. DOI: 10.1055/s-0029-1220327.
15. Zaninetti C., Greinacher A. Diagnosis of Inherited Platelet Disorders on a Blood Smear. *J Clin Med.* 2020;17;9(2):539. DOI: 10.3390/jcm9020539.
16. 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(20):2391–405. DOI: 10.1182/blood-2016-06-721662.
17. Andres O., König E.M., Althaus K., et al. Use of targeted high-throughput sequencing for genetic classification of patients with bleeding diathesis and suspected platelet disorder. *TH Open* 2018;2(4):e445–54. DOI: 10.1055/s-0038-1676813.
18. Liu Y.C., Eldomery M.K., Maciaszek J.L., Klco J.M. Inherited Predispositions to Myeloid Neoplasms: Pathogenesis and Clinical Implications. *Annu Rev Pathol.* 2025;20(1):87–114. DOI: 10.1146/annurev-pathmchdis-111523-023420.
19. Downton S.B., Beardsley D., Jamison D., Blattner S., Li F.P. Studies of a familial platelet disorder. *Blood.* 1985;65(3):557–63.
20. Song W.J., Sullivan M.G., Legare R.D., et al. Haploinsufficiency of CBFA2 causes familial thrombocytopenia with propensity to develop acute myelogenous leukaemia. *Nat Genet.* 1999;23(2):166–75. DOI: 10.1038/13793.
21. Brown A.L., Arts P., Carmichael C.L., Babic M., et al. RUNX1-mutated families show phenotype heterogeneity and a somatic mutation profile unique to germline predisposed AML. *Blood Adv.* 2020;4(6):1131–44. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000901.
22. Patel N., Calvo K.R. How I diagnose myeloid neoplasms with germline predisposition. *Am J Clin Pathol.* 2023;3;160(4):352–64. DOI: 10.1093/ajcp/aqad075.
23. Burley K., Westbury S.K., Mumford A.D. TUBB1 variants and human platelet traits. *Platelets.* 2018;29(2):209–11. DOI: 10.1080/09537104.2017.1411587.
24. Cuenca-Zamora E.J., Ferrer-Marín F., Rivera J., Teruel-Montoya R. Tubulin in Platelets: When the Shape Matters. *Int J Mol Sci.* 2019;20(14):3484. DOI: 10.3390/ijms20143484.
25. Schwer H.D., Lecine P., Tiwari S., et al. A lineage-restricted and divergent beta-tubulin isoform is essential for the biogenesis, structure and function of blood platelets. *Curr Biol.* 2001;11(8):579–86. DOI: 10.1016/s0960-9822(01)00153-1.
26. Cerecedo D. Platelet cytoskeleton and its hemostatic role. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2013;24(8):798–808. DOI: 10.1097/MBC.0b013e328364c379.
27. Tablin F., Castro M., Leven R.M. Blood platelet formation in vitro. The role of the cytoskeleton in megakaryocyte fragmentation. *J Cell Sci.* 1990;97(Pt 1):59–70. DOI: 10.1242/jcs.97.1.59.
28. Palma-Barqueros V., Bury L., Kunishima S., et al. Expanding the genetic spectrum of TUBB1-related thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2021;28;5(24):5453–67. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020004057.
29. Navarro-Núñez L., Lozano M.L., Rivera J., et al. The association of the beta1-tubulin Q43P polymorphism with intracerebral hemorrhage in men. *Haematologica.* 2007;92:513–8.
30. Navarro-Núñez L., Roldán, V., Lozano M.L., et al. TUBB1 Q43P polymorphism does not protect against acute coronary syndrome and premature myocardial infarction. *Thromb. Haemost.* 2008;100:1211–3.

31. Matsumura T., Nakamura-Ishizu A., Takaoka K., et al. TUBB1 dysfunction in inherited thrombocytopenia causes genome instability. *Br J Haematol.* 2019;185(5):888–902. DOI: 10.1111/bjh.15835.
32. Palma-Barqueros V., Bury L., Kunishima S., et al. Expanding the genetic spectrum of TUBB1-related thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2021;5(24):5453–67. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020004057.
33. Stoupa A., Adam F., Kariyawasam D., et al. TUBB1 mutations cause thyroid dysgenesis associated with abnormal platelet physiology. *EMBO Mol Med.* 2018;10(12):e9569. DOI: 10.15252/emmm.201809569.
34. Raadsen M., Du Toit J., Langerak T., et al. Thrombocytopenia in Virus Infections. *J Clin Med.* 2021;10(4):877. DOI: 10.3390/jcm10040877.
35. Seyoum M., Enawgaw B., Melku M. Human blood platelets and viruses: defense mechanism and role in the removal of viral pathogens. *Thromb J.* 2018;16:16. DOI: 10.1186/s12959-018-0170-8.
36. Schrottmaier W.C., Schmuckenschlager A., Pirabe A., Assinger A. Platelets in Viral Infections — Brave Soldiers or Trojan Horses. *Front Immunol.* 2022;13:856713. DOI: 10.3389/fimmu.2022.856713.
37. Bandini P., Borràs N., Berrueto R., et al. Gaining Insights into Inherited Bleeding Disorders of Complex Etiology in Pediatric Patients: Whole-Exome Sequencing as First-Line Investigation Tool. *Thromb Haemost.* 2024;124(7):628–40. DOI: 10.1055/s-0043-1778070.
38. Almazni I., Stapley R.J., Khan A.O., Morgan N.V. A comprehensive bioinformatic analysis of 126 patients with an inherited platelet disorder to identify both sequence and copy number genetic variants. *Hum Mutat.* 2020;41(11):1848–65. DOI: 10.1002/humu.24114.
39. Freson K., Turro E. High-throughput sequencing approaches for diagnosing hereditary bleeding and platelet disorders. *J Thromb Haemost.* 2017;15(7):1262–72. DOI: 10.1111/jth.13681.
40. Bastida J.M., Lozano M.L., Benito R., et al. Introducing high-throughput sequencing into mainstream genetic diagnosis practice in inherited platelet disorders. *Haematologica.* 2018;103(1):148–62. DOI: 10.3324/haematol.2017.171132.

Информация об авторах

Яковлева Елена Владимировна*, кандидат медицинских наук, гематолог клинично-диагностического отделения гематологии и нарушений гемостаза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: hemophilia2012@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6991-7437>

Павленко Диана Владимировна, врач клинической лабораторной диагностики централизованной клинично-диагностической лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: diana-pa@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5179-7455>

Двирник Валентина Николаевна, кандидат медицинских наук, заведующая централизованной клинично-диагностической лабораторией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dvirnyk.v@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9877-0796>

31. Matsumura T., Nakamura-Ishizu A., Takaoka K., et al. TUBB1 dysfunction in inherited thrombocytopenia causes genome instability. *Br J Haematol.* 2019;185(5):888–902. DOI: 10.1111/bjh.15835.
32. Palma-Barqueros V., Bury L., Kunishima S., et al. Expanding the genetic spectrum of TUBB1-related thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2021;5(24):5453–67. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020004057.
33. Stoupa A., Adam F., Kariyawasam D., et al. TUBB1 mutations cause thyroid dysgenesis associated with abnormal platelet physiology. *EMBO Mol Med.* 2018;10(12):e9569. DOI: 10.15252/emmm.201809569.
34. Raadsen M., Du Toit J., Langerak T., et al. Thrombocytopenia in Virus Infections. *J Clin Med.* 2021;10(4):877. DOI: 10.3390/jcm10040877.
35. Seyoum M., Enawgaw B., Melku M. Human blood platelets and viruses: defense mechanism and role in the removal of viral pathogens. *Thromb J.* 2018;16:16. DOI: 10.1186/s12959-018-0170-8.
36. Schrottmaier W.C., Schmuckenschlager A., Pirabe A., Assinger A. Platelets in Viral Infections — Brave Soldiers or Trojan Horses. *Front Immunol.* 2022;13:856713. DOI: 10.3389/fimmu.2022.856713.
37. Bandini P., Borràs N., Berrueto R., et al. Gaining Insights into Inherited Bleeding Disorders of Complex Etiology in Pediatric Patients: Whole-Exome Sequencing as First-Line Investigation Tool. *Thromb Haemost.* 2024;124(7):628–40. DOI: 10.1055/s-0043-1778070.
38. Almazni I., Stapley R.J., Khan A.O., Morgan N.V. A comprehensive bioinformatic analysis of 126 patients with an inherited platelet disorder to identify both sequence and copy number genetic variants. *Hum Mutat.* 2020;41(11):1848–65. DOI: 10.1002/humu.24114.
39. Freson K., Turro E. High-throughput sequencing approaches for diagnosing hereditary bleeding and platelet disorders. *J Thromb Haemost.* 2017;15(7):1262–72. DOI: 10.1111/jth.13681.
40. Bastida J.M., Lozano M.L., Benito R., et al. Introducing high-throughput sequencing into mainstream genetic diagnosis practice in inherited platelet disorders. *Haematologica.* 2018;103(1):148–62. DOI: 10.3324/haematol.2017.171132.

Information about the authors

Elena V. Yakovleva*, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Clinical and Diagnostic Department of Hematology and Hemostasis Disorders, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: hemophilia2012@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6991-7437>

Diana V. Pavlenko, Clinical Laboratory Diagnostic Doctor of the Centralized Clinical Diagnostic Laboratory, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: diana-pa@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5179-7455>

Valentina N. Dvirnyk, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory, Clinical Laboratory Diagnostics Physician at the Centralized Clinical and Diagnostic Laboratory, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: dvirnyk.v@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9877-0796>

Трацевская Жанна Викторовна, кандидат медицинских наук, патолого-анатом патологоанатомического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: tratsevskaia.zh@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2197-7358>

Ковригина Алла Михайловна, доктор биологических наук, заведующая патолого-анатомическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: kovrigina.alla@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

Пшеничникова Олеся Сергеевна, кандидат биологических наук, заведующая лабораторией геномной инженерии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: pshenichnikovaolesya@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5752-8146>

Сури́н Вадим Леонидович, старший научный сотрудник лаборатории геномной инженерии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: vadsurin@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1890-4492>

Познякова Юлия Михайловна, ведущий специалист группы сопровождения генетической диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: y.poznyakova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8964-220X>

Юшкова Евгения Вячеславовна, лаборант-исследователь лаборатории клеточного гемостаза и тромбоза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; аспирант ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН,
e-mail: eugenia.yushkova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-3456-9616>

Подоплелова Надежда Александровна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточного гемостаза и тромбоза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая Центром коллективного пользования научным оборудованием ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН,
e-mail: podoplelovan@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8013-1112>

Zhanna V. Tratsevskaia, Cand. Sci. (Med.), Pathologist, Pathological Anatomy Department, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: tratsevskaia.zh@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2197-7358>

Alla M. Kovrigina, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Pathology Department, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: kovrigina.alla@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8659>

Olesya S. Pshenichnikova, Cand. Sci. (Biol.), Head of Laboratory of Genetic Engineering, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: pshenichnikovaolesya@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5752-8146>

Vadim L. Surin, Senior Researcher, Laboratory of Genetic Engineering, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: vadsurin@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1890-4492>

Yulia M. Poznyakova, Leading Specialist, Genetic Diagnostics Support Team, National Research Center for Hematology,
e-mail: y.poznyakova@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8964-220X>

Eugenia V. Yushkova, Laboratory Assistant Researcher, the Laboratory of Cellular Hemostasis and Thrombosis, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology; Postgraduate Student, Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology, RAS,
e-mail: eugenia.yushkova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-3456-9616>

Nadezhda A. Podoplelova, Cand. Sci. (Biol.), Leading researcher, the Laboratory of Cellular Hemostasis and Thrombosis, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology; Head of Collective Use Center "Modern methods of experimental biophysics" of the Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the RAS,
e-mail: podoplelovan@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8013-1112>

Зозуля Надежда Ивановна, доктор медицинских наук, заведующая клинико-диагностическим отделением гематологии и нарушений гемостаза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: zozulya.n@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7074-0926>

Nadezhda I. Zozulya, Dr. Sci. (Med.), Hematologist, Head of Clinical and Diagnostic Department of Hematology and Hemostasis Disorders, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: zozulya.n@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7074-0926>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 25.12.2025

Принята к печати: 29.05.2026

*** Corresponding author**

Received 25 Dec 2025

Accepted 29 May 2026

