

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР
РАДІАЦІЙНОЇ МЕДИЦИНИ, ГЕМАТОЛОГІЇ ТА ОНКОЛОГІЇ»
ІНСТИТУТ ГЕМАТОЛОГІЇ ТА ТРАНСФУЗИОЛОГІЇ

ГЕМАТОЛОГІЯ І ПЕРЕЛИВАННЯ КРОВІ

Збірник

HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION

Collected papers

Заснований у 1965 році
Випуск 43

Founded in 1965
Volume 43

Збірник включено до Переліку наукових фахових видань
України (категорія «Б») в галузі медичних (наказ МОН України
від 02.07.2020 р. № 886) і біологічних (наказ МОН України
від 24.09.2020 р. № 1188 (зі змінами від 10.12.24 №1721)) наук
Збірник індексується в Google Scholar,
внесено до реєстру CrossRef

Київ – 2025
Kyiv – 2025

УДК 616.15+615.38

DOI: 10.33741

Засновник: Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України»

Періодичність видання: один випуск на 2 роки.

Мови видання: українська, англійська.

*Збірник рекомендовано до друку та поширення через мережу Інтернет вченою радою
Інституту гематології та трансфузіології ННЦРМГО
(Протокол від 28.10.2025 р. № 8)*

Наша адреса:

04060 м. Київ, вул. М. Берлінського, 12, Інститут гематології та трансфузіології
ННЦРМГО

тел. (044) 468-02-40,

e-mail: igt2@ukr.net.

Сайт: <https://hematology-transfusiology.org.ua/>

Гематологія і переливання крові. Збірник. Випуск 43. Київ. 2025. 274 с.

43-й випуск збірника «Гематологія і переливання крові» у розділі «Оригінальні статті» представлено добіркою публікацій, що відображають актуальні напрями фундаментальних та прикладних досліджень, виконаних українськими науковцями упродовж останніх років. Матеріали цього розділу репрезентують результати роботи провідних науково-дослідних установ України та демонструють сучасний стан розвитку наукових підходів у галузі гематології та трансфузіології. У розділі «Клінічні випадки» подано опис спостереження, що становить значний інтерес для фахівців у сфері онкогематології. Розділ «Огляди літератури» висвітлює сучасні досягнення світової науки в галузі гематології та трансфузіології, узагальнює новітні дані міжнародних досліджень, аналізує тенденції розвитку галузі. Представлені матеріали сприяють поглибленню обізнаності читачів із сучасними підходами та інноваціями, що визначають подальший поступ гематологічної науки та клінічної практики.

Реєстраційне свідоцтво

Серія KB № 15171–3743 Р від 30.04.2009 р.

Ідентифікатор медіа у Реєстрі суб'єктів у сфері медіа – R30-04294 (рішення Національної ради України з питань телебачення і радіомовлення від 27.06.2024 р. № 2215)

© Державна установа «Національний науковий центр
радіаційної медицини, гематології та онкології Національної
академії медичних наук України», 2025

Головний редактор

Горяїнова Надія Валеріївна – доктор медичних наук, старший науковий співробітник, директор Інституту гематології та трансфузіології Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України» (Київ, Україна).
ORCID ID: [0000-0003-2123-4140](https://orcid.org/0000-0003-2123-4140)

Редакційна колегія

Андрєєва Світлана Василівна – доктор біологічних наук, старший науковий співробітник, старший науковий співробітник відділення захворювань системи крові Інституту гематології та трансфузіології Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України» (Київ, Україна).
ORCID ID: [0000-0001-8748-5896](https://orcid.org/0000-0001-8748-5896)

Белінська Ірина Василівна – доктор біологічних наук, старший науковий співробітник, доцент кафедри технології медичної діагностики та лікування Навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка (Київ, Україна)
ORCID ID: [0000-0003-3551-1161](https://orcid.org/0000-0003-3551-1161)

Білоусов Андрій Миколайович – доктор медичних наук, доцент, професор кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та дитячої анестезіології Національного наукового інституту післядипломної освіти Харківського національного медичного університету (Харків, Україна)
ORCID ID: [0000-0003-0770-8274](https://orcid.org/0000-0003-0770-8274)

Бруслова Катерина Михайлівна – доктор медичних наук, професор, завідувач відділення радіаційної гематології дитячого віку Інституту клінічної радіології Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України» (Київ, Україна)
ORCID ID: [0000-0003-4976-0396](https://orcid.org/0000-0003-4976-0396)

Грабарчик Петр – доктор медицини, професор кафедри вірусології Інституту гематології та трансфузійної медицини (Варшава, Польща).
ORCID ID: [0000-0001-5200-5629](https://orcid.org/0000-0001-5200-5629)

Дягіль Ірина Сергіївна – доктор медичних наук, професор, завідувач відділення радіаційної онкогематології та трансплантації стовбурових клітин Інституту клінічної радіології Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук» (Київ, Україна)
ORCID ID: [0000-0001-6643-4141](https://orcid.org/0000-0001-6643-4141)

Калиниченко Тетяна Олексіївна – доктор медичних наук, старший науковий співробітник, завідувач лабораторії кріоконсервування гемопоетичних клітин Інституту гематології та трансфузіології Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України» (Київ, Україна).
ORCID ID: [0000-0002-4905-3256](https://orcid.org/0000-0002-4905-3256)

Editor-in-chief

Goryainova Nadiya Valeriyivna, PhD, Dr Sci (Medicine), Senior Researcher, Head of the Institute of Haematology and Transfusiology of the State Institution «National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)
ORCID ID: [0000-0003-2123-4140](https://orcid.org/0000-0003-2123-4140)

Editorial Board Members:

Andreieva Svitlana Vasylivna, PhD, Dr Sci (Biology), Doctor of Biological Sciences, Senior Research Fellow, Senior Research Fellow at the Department of Blood Disorders of the Institute of Haematology and Transfusiology of State Institution «National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)
ORCID ID: [0000-0001-8748-5896](https://orcid.org/0000-0001-8748-5896)

Byelinska Iryna Vasylivna, PhD, Dr Sci (Biology), Associate Professor, Department of Fundamental Medicine ESC «Institute of Biology and Medicine» Taras Shevchenko National University of Kyiv (Kyiv, Ukraine)
ORCID ID: [0000-0003-3551-1161](https://orcid.org/0000-0003-3551-1161)

Belousov Andrey Nikolaevich, PhD, Dr Sci (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Pediatric Anesthesiology of the National Scientific Institute of Postgraduate Education, Kharkov National Medical University (Kharkov, Ukraine)
ORCID ID: [0000-0003-0770-8274](https://orcid.org/0000-0003-0770-8274)

Bruslova Kateryna Mykhailivna, PhD, Dr Sci (Medicine), Professor, Head of the Department of Radiation-Induced Pathology Unit of Children Hematology, Institute of Clinical Radiology of State Institution «National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)
ORCID ID: [0000-0003-4976-0396](https://orcid.org/0000-0003-4976-0396)

Grabarczyk Piotr, Ph.D, MD, Professor of Department of Virology of Institute of Hematology and Transfusion Medicine (Warsaw, Poland)
ORCID ID: [0000-0001-5200-5629](https://orcid.org/0000-0001-5200-5629)

Dyagil Iryna Serhiivna, PhD, Dr Sci (Medicine), Professor, Head of the Radiation Oncohematology and Stem Cell Transplantation Department of the Institute of Clinical Radiology of the State Institution «National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)
ORCID ID: [0000-0001-6643-4141](https://orcid.org/0000-0001-6643-4141)

Kalynychenko Tetiana Oleksiivna, PhD, Dr Sci (Medicine), Senior Researcher, Head of Laboratory of Hemopoietic Cell Cryopreservation of the Institute of Hematology and Transfusiology State Institution «National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)
ORCID ID: [0000-0002-4905-3256](https://orcid.org/0000-0002-4905-3256)

Новак Василь Леонідович – член-кореспондент Національної академії медичних наук України, доктор медичних наук, професор, в. о. директора Державної установи «Інститут патології крові та трансфузійної медицини Національної академії медичних наук України» (Львів, Україна).

ORCID ID: [0000-0002-5979-5018](https://orcid.org/0000-0002-5979-5018)

Скрінда Ілона – доктор біологічних наук, завідувачка відділення заготовки крові Даугавпільської регіональної лікарні (Даугавпілс, Латвія).

ORCID ID: [0000-0003-3137-004X](https://orcid.org/0000-0003-3137-004X)

Сивак Любов Андріївна – доктор медичних наук, професор; провідний науковий співробітник відділення радіаційної онкогематології та трансплантації стовбурових клітин Інституту клінічної радіології Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України» (Київ, Україна)

ORCID ID: [0000-0003-2261-6482](https://orcid.org/0000-0003-2261-6482)

Стасишин Олександра Василівна – доктор медичних наук, старший науковий співробітник, заступник директора з наукової роботи Державної установи «Інститут патології крові та трансфузійної медицини Національної академії медичних наук України» (Львів, Україна)

ORCID ID: [0000-0002-8366-5926](https://orcid.org/0000-0002-8366-5926)

Шпакова Наталія Михайлівна – доктор біологічних наук, старший науковий співробітник, завідувачка відділу кріоцитології Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України (Харків, Україна)

ORCID ID: [0000-0002-0148-7522](https://orcid.org/0000-0002-0148-7522)

Відповідальний секретар:

Настенко Олена Петрівна – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, учений секретар Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України» (Київ, Україна).

ORCID ID: [0009-0002-8539-8355](https://orcid.org/0009-0002-8539-8355)

Технічний секретар:

Бортнік Ганна Анатоліївна – цитоморфолог відділення діагностики гематологічних захворювань Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України» (Київ, Україна).

ORCID ID: [0000-0002-7579-5579](https://orcid.org/0000-0002-7579-5579)

Novak Vasyl Leonidovych, PhD, Dr Sci (Medicine), Corresponding Member of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Professor, Acting Director of State Institution «Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine of National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Lviv, Ukraine)

ORCID ID: [0000-0002-5979-5018](https://orcid.org/0000-0002-5979-5018)

Skrinda Iona, PhD, Dr Sci (Biology), Head of the Laboratory of Daugavpils Regional Hospital, Head of the Blood Collection Unit (Daugavpils, Latvia)

ORCID ID: [0000-0003-3137-004X](https://orcid.org/0000-0003-3137-004X)

Syvak Liubov Andriyvna, PhD, Dr Sci (Medicine), Professor, Leading Researcher Department of Radiation Oncohematology and Stem Cell Transplantation Institute of Clinical Radiology of State Institution «National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)

ORCID ID: [0000-0003-2261-6482](https://orcid.org/0000-0003-2261-6482)

Stasyshyn Oleksandra Vasylivna, PhD, Dr Sci (Medicine), Senior Research Associate, Deputy Director for Scientific Work of the State Institution «Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Lviv, Ukraine)

ORCID ID: [0000-0002-8366-5926](https://orcid.org/0000-0002-8366-5926)

Shpakova Nataliia Mykhailivna, PhD, Dr Sci (Biology), Senior Research Fellow, Head of the Cryocytology Department of the Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

ORCID ID: [0000-0002-0148-7522](https://orcid.org/0000-0002-0148-7522)

Executive Secretary:

Nastenko Olena Petrivna, PhD, Senior Researcher, Scientific Secretary of Institute of Haematology and Transfusiology of the State Institution «National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», (Kyiv, Ukraine)

ORCID ID: [0009-0002-8539-8355](https://orcid.org/0009-0002-8539-8355)

Technical Secretary:

Bortnik Hanna Anatoliivna, Scientific Researcher at the Department of Blood Disorders of the Institute of Haematology and Transfusiology of the State Institution «National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)

ORCID ID: [0000-0002-7579-5579](https://orcid.org/0000-0002-7579-5579)

ЗМІСТ

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

<i>Гвоздюк Я. В., Коваленко С. Є., Тимофєєва О. В., Македонська В. О., Гуріна Т. М.</i> Визначення коефіцієнтів пасивної проникності мембран еритроцитів людини для кріопротекторів у присутності полівінілового спирту.....	9
<i>Зотова О.В., Шалай О.О., Шмигельська С.М., Кароль Ю.С., Логінський В. Є., Новак В. Л.</i> Діагностичне та прогностичне значення філадельфійської хромосоми у хворих на гострі лейкемії.....	20
<i>Калиниченко Т. О., Білоусов А. М., Малигон О. І., Яговдік М. В., Парубець Л. І.</i> Ключові показники обміну заліза у регулярних донорів крові.....	35
<i>Корець К. В., Андрєєва С. В., Горяїнова Н. В., Стародуб Г. С., Третяк Н. М., Настенко О. П.</i> Особливості вікового розподілу хромосомних аномалій на час встановлення діагнозу гострої мієлоїдної лейкемії.....	49
<i>Мазур А. Г., Миронова О. В., Романенко Г. О., Горяїнова Н. В., Макаренко А. В.</i> Радіонуклідне дослідження органів-мішеней при В-клітинному хронічному лімфолейкозі.....	63
<i>Мироненко Г. А., Тимошенко У. В., Сівкович С. О., Сергутіна С. Ю., Аладьєва О. М.</i> Аутоімунний гемолітичний компонент хворих на індолентну лімфому: результати імуногематологічних досліджень.....	81
<i>Пахомова Ю. С., Чеканова В. В., Дьяконенко Г. Ю.</i> Роль інгібіторів рекристалізації льоду в підвищенні ефективності кріоконсервування еритроцитів у розчинах на основі оксигетильованого гліцерину.....	93
<i>Рибальська А. П., Горяїнова Н. В., Немировська Л. М., Мельник О. А., Сергутіна С. Ю., Скачкова Н. К.</i> Пробіотики як модифікатори мікробіому та клітинного імунітету у хворих на лейкемію...	104
<i>Скачкова Н. К.</i> Вплив пробіотичних препаратів на патогенність стафілококів, що були ізольовані з біотопів хворих на лейкемію.....	120
<i>Стародуб Г. С.</i> Прогнозування перебігу мієлодиспластичного синдрому з урахуванням рівня медіаторів міжклітинної взаємодії у сироватці крові.....	130
<i>Khudzii S. S, Vroniak M. I, Shurko N. O, Kokoruz M. Z, Maslyak Z. V., Novak V. L.</i> Determination of JAK2, CALR, MPL gene mutations in 763 suspected cases of Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms.....	140

КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ

Дягіль І. С., Кіреєва І. В.

Рідкісний клінічний сценарій: розвиток хронічної мієломоноцитарної лейкемії у пацієнта з хронічною мієлоїдною лейкемією при тривалій терапії інгібіторами тирозинкінази.....	148
--	-----

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

Авер'янов Є. В., Аладьєва О. М.

Сучасні погляди на Platelet-Rich Plasma –терапію та перспективи її застосування у хворих на гемофілію з артропатіями.....	160
---	-----

Білоусов А. М., Калиниченко Т. О.

Моніторинг та оцінка системи гемостазу як основа ефективних рішень при призначенні антитромботичної терапії.....	179
--	-----

Горяїнова Н. В., Куявович Б. М., Басова О. В., Стародуб Г. С., Кучер О. В., Біляєв А. В.

Геморагічний синдром при гострому мієлоїдному лейкозі.....	204
--	-----

Куявович Б. М., Горяїнова Н. В., Басова О. В.

Імунодефіцит при неходжкінських лімфомах з огляду на механізми, клінічні наслідки та терапевтичні підходи.....	224
--	-----

Марков Ю. І., Невмержицький І. М., Маркова І. А.

Пероральні антикоагулянти прямої дії і тактика анестезіолога при загрозі кровотечі у періопераційному періоді.....	241
--	-----

Сівкович С. О., Сергутіна С. Ю., Тимошенко У. В., Мироненко Г. А., Бортнік Г. А., Аладьєва О. М., Бадьо Є. А., Альошечкін Я. В.

Сучасна таргетна терапія хронічного лімфоцитарного лейкозу.....	257
---	-----

CONTENT

ORIGINAL ARTICLES

<i>Hvozdiuk Ya. V., Kovalenko S. Y., Tymofeeva O. V., Makedonska V. O., Gurina T. M.</i> Determination of passive permeability coefficients of human erythrocyte membranes for cryoprotectors in the presence of polyvinyl alcohol.....	9
<i>Zotova O. V., Shalay O. O., Shmyhelska S. M., Karol Y. S., Loginsky V. Ye., Novak V. L.</i> Diagnostic and prognostic significance of Philadelphia chromosome in acute leukemia.....	20
<i>Kalynychenko T. O., Belousov A. N., Malygon O. I., Yagovdik M. V., Parubets L. I.</i> Key indicators of iron metabolism in regular blood donors.....	35
<i>Korets K. V., Andreieva S. V., Goryainova N. V., Starodub H. S., Tretiak N. M., Nastenka O. P.</i> Age distribution peculiarities of chromosomal abnormalities at diagnosis of acute myeloid leukemia.....	49
<i>Mazur A. H., Myronova O. V., Romanenko G. O., Goryainova N. V., Makarenko A. V.</i> Radionuclide study of target organs in b-cell chronic lympholeukosis.....	63
<i>Myronenko H. A., Tymoshenko U. V., Sivkovych S. O., Serhutina S. Yu., Aladyeva O. M.</i> Autoimmune hemolytic component in patients with indolent lymphoma: results of immunohematological research.....	81
<i>Pakhomova Yu. S., Chekanova V. V., Diakonenko H. Y.</i> The role of ice recrystallization inhibitors in enhancing the efficiency of cryopreservation of erythrocytes in oxyethylated glycerol-based solutions.....	93
<i>Rybalska A. P., Goryainova N. V., Nemirovska L. M., Melnik O. A., Sergutina S. Yu., Skachkova N. K.</i> Probiotics as modifiers of microbiology and cellular immunity in patients with leukemia.....	104
<i>Skachkova N. K.</i> The influence of probiotic preparations on the pathogenicity of staphylococci isolated from the biotopes of leukemia patients.....	120
<i>Starodub H. S.</i> Prediction of myelodysplastic syndrome course considering serum levels of intercellular interaction mediators.....	130
<i>Khudzii S. S., Voroniak M. I., Shurko N. O., Kokoruz M. Z., Maslyak Z. V., Novak V. L.</i> Determination of JAK2, CALR, MPL gene mutations in 763 suspected cases of Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms.....	140

CLINICAL CASES

Dyagil I. S., Kirieieva I. V.

A rare clinical scenario: development of chronic myelomonocytic leukemia in a patient with chronic myeloid leukemia during long-term tyrosine kinase inhibitor therapy..... 148

LITERATURE REVIEWS

Averyanov E. V., Aladyeva O. M.

Current views on Platelet–Rich Plasma therapy and prospects of its application in patients with hemophilia with arthropathies..... 160

Bilousov A. N., Kalynychenko T. O.

Monitoring and assessment of the hemostasis system as the basis for effective solutions in the prescription of antithrombotical therapy..... 179

Goryainova N.V., Kuiavovych B. M., Basova O. V., Starodub H. S., Kucher O.V., Biliaiev A.V.

Hemorrhagic syndrome in acute myeloid leukemia..... 204

Kuiavovych B. M., Goryainova N. V., Basova O. V.

Immunodeficiency in non-Hodgkin's lymphomas in the context of mechanisms, clinical consequences, and therapeutic approaches 224

Markov Yu. I., Nevmerzhytskyi I. M., Markova I. A.

Direct oral anticoagulants and anesthesiologist's strategy in bleeding risk during the perioperative period..... 241

Sivkovych S. O., Serhutina S. Yu., Tymoshenko U. V., Myronenko H. A., Bortnik H. A., Aladyeva O. M., Bodo Y. A., Aloshechkin Y. V.

Modern targeted therapy of chronic lymphocytic leukemia..... 257

DOI: 10.33741/3083-6883.43.01

УДК 612.111:577.352.4:678.744.7

ВИЗНАЧЕННЯ КОЕФІЦІЄНТІВ ПАСИВНОЇ ПРОНИКНОСТІ МЕМБРАН ЕРИТРОЦИТІВ ЛЮДИНИ ДЛЯ КРІОПРОТЕКТОРІВ У ПРИСУТНОСТІ ПОЛІВІНІЛОВОГО СПИРТУ

Гвоздюк Я. В., Коваленко С. Є., Тимофєєва О. В., Македонська В. О.,
Гуріна Т. М.

Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, Харків, Україна

Анотація

Мета. Визначити коефіцієнти пасивної проникності мембран еритроцитів людини для диметилсульфоксиду, гліцерину та 1,2-пропандіолу за наявності полівінілового спирту та оцінити його цитотоксичний ефект залежно від концентрації.

Матеріали і методи. Об'єктом дослідження були еритроцити донорської крові людини групи А (II), які зберігалися не більше 48 годин за температури $(4 \pm 2)^\circ\text{C}$. Коефіцієнти проникності мембран еритроцитів для молекул різних кріопротекторів визначали методом малокутового розсіювання світла. Концентрацію вільного гемоглобіну в надосадовій рідині та загального гемоглобіну клітинної суспензії оцінювали гемоглобінціанідним методом із використанням набору «Гемоглобін СпЛ 200» (Україна). Показники гематокриту визначали мікрогематокритним методом.

Результати. Дослідження впливу полівінілового спирту (9 кДа) на проникність мембран еритроцитів людини для низки кріопротекторів показали, що коефіцієнти проникності для диметилсульфоксиду та 1,2-пропандіолу достовірно зростають при додаванні 0,1 % полівінілового спирту, після чого спостерігається поступове зниження цих показників із подальшим збільшенням концентрації полівінілового спирту до 1,0 %. Коефіцієнт проникності мембран еритроцитів для гліцерину у присутності полівінілового спирту демонструє достовірне лінійне зростання пропорційно збільшенню концентрації останнього (0,1–1,0) %. Інкубування еритроцитів людини з полівініловим спиртом у вказаному діапазоні концентрацій впродовж 60 хв за температури $(20 \pm 2)^\circ\text{C}$ не призводило до підвищення рівня гемолізу еритроцитів.

Висновки. Полівініловий спирт з молекулярною масою 9 кДа підвищує проникність мембран еритроцитів людини для молекул диметилсульфоксиду, 1,2-пропандіолу та гліцерину, що скорочує час насичення клітин кріопротектором і зменшує загальний час процедури кріоконсервування, при цьому не проявляючи цитотоксичної дії на еритроцити донорської крові.

Ключові слова: кріопротектори, полівініловий спирт, еритроцити людини, коефіцієнти проникності, цитотоксичність.

DETERMINATION OF PASSIVE PERMEABILITY COEFFICIENTS OF HUMAN ERYTHROCYTE MEMBRANES FOR CRYOPROTECTORS IN THE PRESENCE OF POLYVINYL ALCOHOL

Hvozdiuk Ya. V., Kovalenko S. Y., Tymofeeva O. V., Makedonska V. O.,
Gurina T. M.

Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Abstract

Aim of the study was to determine the passive permeability coefficients of human erythrocyte membranes for dimethyl sulfoxide, glycerol, and 1,2-propanediol in the presence of polyvinyl alcohol, and to evaluate its cytotoxic effect at varying concentrations.

Materials and Methods. The objects of the study were erythrocytes from human donor blood group A (II), which were stored for no more than 48 hours at a temperature of $(4 \pm 2)^\circ\text{C}$. The permeability coefficients of erythrocyte membranes for molecules of various cryoprotectants were determined by the small-angle light scattering method. The concentration of free hemoglobin in the supernatant and total hemoglobin of the cell suspension was estimated by the hemoglobin cyanide method using the Hemoglobin SpL 200 kit (Ukraine). Hematocrit values were determined by the microhematocytic method.

Results. Studies of the influence of polyvinyl alcohol (9 kDa) on the permeability of human erythrocyte membranes for a number of cryoprotectants showed that the permeability coefficients for dimethyl sulfoxide and 1,2-propanediol significantly increase with the addition of 0.1% polyvinyl alcohol, after which a gradual decrease in these indicators is observed with a further increase in the concentration of polyvinyl alcohol to 1.0%. The permeability coefficient of erythrocyte membranes for glycerol in the presence of polyvinyl alcohol demonstrates a significant linear increase in proportion to the increase in the concentration of the latter (0.1 – 1.0%). Incubation of human erythrocytes with polyvinyl alcohol in the specified concentration range for 60 min at a temperature of $(20 \pm 2)^\circ\text{C}$ did not lead to an increase in the level of erythrocyte hemolysis.

Conclusions: Polyvinyl alcohol with a molecular weight of 9 kDa increases the permeability of human erythrocyte membranes for dimethyl sulfoxide, 1,2-propanediol and glycerol molecules, which reduces the time of saturation of cells with cryoprotectant and reduces the total time of the cryopreservation procedure, while not exhibiting a cytotoxic effect on donor blood erythrocytes.

Keywords: cryoprotectants, polyvinyl alcohol, erythrocytes, permeability, cytotoxicity.

Вступ

На сьогоднішній день у зв'язку з проведенням бойових дій на території України існує постійна потреба в необмежених запасах донорської крові людини всіх груп. Дуже важливою як для військових, так і для цивільного населення, є наявність швидкого доступу до еритроцитів донорської крові та своєчасного відновлення об'єму циркулюючої крові. У зв'язку з цим, актуальною проблемою сучасної трансфузіології є розробка нових

комбінованих кріозахисних розчинів для забезпечення достатніх запасів кріоконсервованої донорської крові.

Сучасні розчини, що пропонуються, мають сприяти підвищенню збереженості компонентів крові після кріоконсервування за рахунок зниження пошкодження клітин на етапах заморожування-відтавання. Відомо, що саме зміни у структурі біологічних об'єктів, які відбуваються під час фазових перетворень льоду є основною причиною загибелі клітин, що кріоконсервуються. Традиційні кріопротектори у складі кріозахисних розчинів для кріоконсервування крові (диметилсульфоксид і гліцерин) в концентраціях, які зазвичай використовують, в повній мірі не нивілюють наслідки кристалізації та рекристалізації льоду під час заморожування-відтавання [1].

Тому увагу вчених все більше привертають синтетичні водорозчинні гідроксилвмісні полімери, такі як полівініловий спирт, який є потужним інгібітором рекристалізації льоду [2]. Полівініловий спирт забезпечує стабілізацію мембрани, є біосумісним, легко видаляється після розморожування. Він є перспективним щодо створення нових комбінованих кріопротекторів для заморожування та довготривалого зберігання донорської крові людини, зокрема еритроцитів [3, 4]. Це відкриває можливість подальших досліджень, в результаті яких будуть надані рекомендації щодо зниження концентрацій основних кріопротекторів без втрати показників кінцевої збереженості біологічного матеріалу.

Коефіцієнти проникності клітинних мембран для води і кріопротекторів є важливими параметрами, які впливають на часові характеристики масообміну між клітинами і середовищем на етапах низькотемпературного консервування.

Мета роботи – визначити коефіцієнти пасивної проникності мембран еритроцитів людини для диметилсульфоксиду, гліцерину та 1,2-пропандіолу за наявності полівінілового спирту та оцінити його цитотоксичний ефект залежно від концентрації.

Матеріали і методи. Дослідження здійснювали на еритроцитах донорської крові людини групи А (II), заготовленої на гемоконсерванті «Глюгіцир» у Харківському обласному центрі переливання крові, яка зберігалась не більше 48 годин за температури $(4 \pm 2)^\circ\text{C}$. Еритроцити отримували центрифугуванням донорської крові за 1250 g протягом 25 хв.

У роботі використовували полівініловий спирт (ПВС) з м. м. 9 кДа («Sigma-Aldrich», США) та кріопротектори – диметилсульфоксид (ДМСО) (CAS, США), гліцерин (BASF, Німеччина) та 1,2-пропандіол (1,2-ПД) (Укрторгресурс, Україна).

Для дослідження цитотоксичної дії на еритроцити розчини ПВС з концентраціями 0,1; 0,2; 0,5 та 1,0 мас. % готували на основі 0,1 М фосфатно-сольового буфера (рН 7,4). Після 24-годинної витримки за температури $(20 \pm 2)^\circ\text{C}$ розчини ПВС по краплях протягом 5 хв додавали до еритроконцентрату у співвідношенні 1:1 за об'ємом. Пошкоджуючу дію ПВС на еритроцити вивчали після 60 хв. експозиції.

Концентрацію вільного гемоглобіну в надосадовій рідині і загального гемоглобіну клітинної суспензії визначали гемоглобінціанідним методом за допомогою набору «Гемоглобін Спл 200» (Україна), процент гемолізу еритроцитів у надосаді розраховували, як описано в роботі [5]. Показник гематокриту визначали центрифугуванням на центрифугі СМ-70 суспензії еритроцитів, вміщеної у спеціальні капіляри.

Для визначення коефіцієнтів пасивної проникності мембран еритроцитів людини для кріопротекторів були отримані кінетичні криві гемолізу еритроцитів в 1М водних розчинах досліджуваних речовин методом малокутового розсіювання світла [6]. Принцип реєстрації світла, розсіяного на різні кути, давно використовується для визначення розмірів клітин. Розсіювання світла біологічними суспензіями визначається неоднорідностями, якими є вміщені в рідину клітини і макромолекули. Взаємні відстані, які втричі перевищують радіус частинок, є достатніми для того, щоб вважати їх

незалежними розсіювачами. Концентрація еритроцитів у крові становить $\sim 5 \times 10^9$ кл/мл. Таким чином, достатньо розвести кров приблизно в тисячу разів, щоб виконувалася умова незалежності розсіювачів. Якщо розмір частинок приблизно співпадає з довжиною падаючої хвилі, то головний внесок в екстинкцію вносить розсіювання, а не поглинання. Для еритроцитів оптимальна довжина хвиль, що падають на суспензію, становить ~ 1 мкм. При цьому, зазвичай, вважається, що внеском мембрани в розсіювання можна знехтувати, і розчинені всередині клітини речовини рівномірно розподілені по об'єму клітини [7].

Спосіб вимірювання коефіцієнтів проникності еритроцитів для кріопротекторів ґрунтується на фізико-математичній моделі гіпотонічного гемолізу еритроцитів людини [8]. Теорія процесу гіпотонічного гемолізу в комбінації з теорією розсіювання дозволяє розрахувати залежність інтенсивності розсіяного під певним кутом світла із заданою довжиною хвилі від часу при різних значеннях коефіцієнта проникності мембран еритроцитів для розчиненої в позаклітинному середовищі проникної речовини. Після відповідного підбору значення коефіцієнта проникності експериментальна та теоретична криві збігаються. Саме шляхом суміщення експериментальної залежності та теоретичної кривої, розрахованої за відповідних значень коефіцієнта проникності, і визначається останній параметр.

Інтенсивність розсіяного суспензією еритроцитів людини світла під кутом 9° у напрямку до пучка, що падає, вимірювали за допомогою пристрою, розробленого у відділі НТК ІПКіК НАНУ та виготовленого науково-виробничою фірмою “Кріокон” (м. Харків). Пристрій складається з кюветної камери із системою первинної обробки сигналу, термостату для підтримки температури кюветної камери на заданому рівні та системи реєстрації результатів вимірювань. У ході проведення експерименту на екран монітора виводяться значення інтенсивності світла, розсіяного зразком з розчином

(нульова лінія), поточне значення та часова залежність інтенсивності розсіяного суспензією клітин світла. Усі дані зберігаються у файлі експерименту.

За даними експериментальної кривої гіпотонічного гемолізу еритроцитів людини визначали час 50 % гемолізу ($t_{1/2}$), при якому інтенсивність розсіяного суспензією еритроцитів світла падає до значення, що відповідає виходу з клітини половини гемоглобіну, який спочатку містився в ній. Коефіцієнт проникності (K_1) визначали за виміряним часом $t_{1/2}$ з графіка теоретичної залежності, розрахованої на основі фізико-математичної моделі гіпотонічного гемолізу еритроцитів людини у водному розчині проникної речовини при відповідних значеннях коефіцієнта проникності [6, 8].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням програми «Statgraphicsplusfor Windows 2.1» («ManugisticsInc», США) за непараметричним критерієм Манна–Уїтні. Експериментальні дані приведені як середнє арифметичне $\pm$ середнє квадратичне відхилення. Значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Було проведено серію експериментів по визначенню коефіцієнтів проникності мембран еритроцитів донорської крові для молекул ДМСО, 1,2-ПД і гліцерину у присутності ПВС різної концентрації (від 0,1 % до 1,0 %).

Як видно з табл. 1, коефіцієнти проникності мембран еритроцитів для молекул ДМСО та 1,2-ПД достовірно зростають при додаванні 0,1 % ПВС, після чого спостерігається поступове зниження цих показників із подальшим збільшенням концентрації ПВС у розчинах. Натомість коефіцієнт проникності мембран еритроцитів для молекул гліцерину у присутності ПВС демонструє достовірне лінійне зростання пропорційно збільшенню концентрації ПВС.

Таблиця 1. Коефіцієнти проникності мембран еритроцитів людини для молекул ДМСО, 1,2-ПД та гліцерину в присутності ПВС різної концентрації (n=6)

Концентрація ПВС (м.м. 9 кДа)	Коефіцієнт проникності мембран еритроцитів, $K_1 \times 10^7, \text{м/с}$		
	ДМСО	1,2-ПД	Гліцерин

Контроль (без ПВС)	$3,46 \pm 0,29$	$10,07 \pm 1,37$	$0,58 \pm 0,15$
0,1%	$4,69 \pm 0,41^*$	$13,05 \pm 1,41^*$	$0,95 \pm 0,22^*$
0,2%	$3,69 \pm 0,44$	$9,28 \pm 1,68$	$1,40 \pm 0,10^*$
0,5%	$3,31 \pm 0,21$	$10,66 \pm 0,54$	$1,44 \pm 0,02^*$
1%	$3,02 \pm 0,16$	$9,88 \pm 2,52$	$1,57 \pm 0,04^*$

Примітка: * - достовірно відрізняється від відповідного контролю, при $p < 0,05$

Хоча ДМСО і 1,2-ПД проникають крізь мембрани еритроцитів однаково швидко, проте вони характеризуються суттєво різними коефіцієнтами розподілу між гідрофобною фазою і водою (0,247 та 0,076 відповідно). Раніше [9,10] було показано, що молекули кріопротекторів можуть проникати як через білкові гідрофільні канали, так і через ліпідний бішар. Відсоткове співвідношення потоків речовин цими шляхами відрізняється внаслідок відмінності фізико-хімічних та геометричних параметрів, зокрема їхню гідрофільності або гідрофобності. ДМСО, з одного боку, виявляє виражені гідрофільні властивості (розчинність, висока енергія Н-зв'язку з молекулами води). З іншого боку, наявність у молекулі 2-х метильних груп забезпечує його здатність взаємодіяти з ліпідними компонентами мембран, про що свідчить значення коефіцієнта розподілу ДМСО в системі «неполярна фаза–вода» ($K_p=0,247$) [10]. Високу швидкість дифузії гідрофільного 1,2-ПД в еритроцити людини можна пояснити малими розмірами його молекули (діаметр $3,7\text{\AA}$, об'єм $53,7\text{\AA}^3$), і стверджувати, що основний шлях його транспорту в клітину – білкові водні канали[9].

Гліцерин є найбільш гідрофільним із відомих кріопротекторів. Його коефіцієнт розподілу між гідрофобною фазою та водою становить лише 0,005 [11,12], що на порядок менше, ніж у етиленгліколю ($K = 0,04$) та 1,2-ПД ($K = 0,076$) [9]. Через це його проникнення крізь ліпідний бішар мембран надзвичайно утруднене. Висока гідрофільність також забезпечує міцний зв'язок молекул гліцерину з гідратною оболонкою.

У мембранах еритроцитів людини існують спеціальні канали, утворені білком AQP3, через які гліцерин проникає в клітини [13]. AQP3 демонструє більш складну поведінку, ніж можна було б очікувати від фізичної пори. Сьогодні вважається, що механізм опосередкованого AQP3 транспорту

гліцерину включає утворення послідовних водневих зв'язків між молекулою гліцерину та білком [14].

Зміни коефіцієнтів проникності мембран еритроцитів для кріопротекторів у присутності ПВС, ймовірно, зумовлені його впливом на стан мембрани. При цьому різні напрями змін проникності для ДМСО та 1,2-ПД порівняно з гліцерином відображають відмінні механізми їх проникання. ДМСО та 1,2-ПД можуть проходити через мембрану як ліпідним шляхом, так і білковими каналами. Натомість гліцерин проникає в клітини через каналний білок AQP3 за механізмом, що включає розрив водневих зв'язків молекул гліцерину з водою та послідовне формування водневих зв'язків із AQP3 [13, 14].

Автори роботи [15] показали, що під час формування сфероїдів з МСК на субстраті з ПВС збільшується текучість клітинних мембран. Зміна текучості клітинної мембрани може вплинути на її проникність для малих молекул. Крім того, гідрофільний полімер, який має гідроксильні групи, може конкурувати з гліцерином за молекули води, зменшуючи таким чином енергію зв'язку молекул гліцерину зі своєю гідратною оболонкою, що полегшить розрив водневих зв'язків молекул гліцерину з водою та формування водневих зв'язків із AQP3.

На наступному етапі роботи було проведено дослідження цитотоксичної дії розчинів ПВС на еритроцити до процедури заморожування. В таблиці 2 наведено показники значення гемолізу та гематокриту в суспензії еритроцитів людини до заморожування, отримані після експозиції в розчинах ПВС протягом 60 хв. за температури 20 °С.

Таблиця 2. Вплив ПВС з м.м. 9 кДа на гемоліз еритроцитів

Досліджена речовина	Концентрація, %	Гемоліз, %	Гематокрит, %
Контроль	—	0,01±0,01	40,0±2,1
ПВС	0,1	0,02±0,01	41,6±2,0
	0,2	0,02±0,01	43,1±3,1
	0,5	0,01±0,01	43,0±4,1
	1	0,02±0,01	34,4±2,0

Як видно з таблиці 2, після 60 хв експозиції еритроцитів у розчинах ПВС з молекулярною масою 9 кДа гемоліз не змінюється достовірно порівняно з контролем, тоді як показник гематокриту зазнає незначного зниження при використанні 1 %-го розчину.

Полівініловий спирт – синтетичний водорозчинний полімер аліфатичного ряду, що має гідроксильні групи, вважається фізіологічно нейтральною речовиною. Так, методом атомно-силової мікроскопії [16] було показано, що досліджені в роботі полікатіонні полімери (полі-L-лізин, поліетиленімін та діетиламіноетилдекстран) та сфероподібні дендримери поліамідоаміну викликають утворення та/або розширення вже існуючих дефектів у нанесених бішарах 1,2-диміристоїл-sn-гліцери-3-фосфохоліну у діапазоні концентрацій 1 - 3 мкг/мл, тоді як нейтральні лінійні поліетиленгліколь та полівініловий спирт, що містять гідроксили, не індукують утворення та не збільшують розмір вже існуючих дефектів в тому ж діапазоні концентрацій. Це узгоджується з нашими даними про те, що експозиція еритроцитів людини в розчинах ПВС протягом 60 хв не спричиняла їх гемолізу.

Зменшення гематокриту суспензії еритроцитів за незмінної кількості клітин в ній може бути пов'язано зі зменшенням об'єму клітин внаслідок їхнього сплюснення за дії компонентів розчину. Так, ПВС, змінюючи текучість клітинної мембрани, може впливати також і на взаємодію мембрани з цитоскелетом [15], що в свою чергу спричиняє зміну форму клітин. Іншим чинником, який впливає на величину гематокриту суспензії, може бути часткове екранування поверхневого заряду клітин молекулами полімеру, що призведе до щільнішої упаковки клітин за однакових режимів центрифугування. Для з'ясування, який з розглянутих механізмів спричинює зменшення величини гематокриту при збільшенні концентрації ПВС до 1 %, необхідно провести додаткові дослідження.

Отже, ПВС з молекулярною масою 9 кДа демонструє відсутність значущої цитотоксичної дії та може вважатися безпечним для еритроцитів людини під час заморожування.

Висновки

1. Присутність ПВС у концентрації 0,1 % достовірно підвищує коефіцієнт проникності мембран еритроцитів людини для молекул диметилсульфоксиду та 1,2-пропандіолу. Це дозволяє скоротити час насичення еритроцитів цими кріопротекторами перед заморожуванням, що в свою чергу зменшує загальний час процедури кріоконсервування.
2. ПВС у концентраціях 0,1–1,0 % підвищує коефіцієнт проникності мембран еритроцитів для молекул гліцерину, що зменшує час насичення клітин кріопротектором і скорочує тривалість процедури еквілібрації в кріозахисному розчині.
3. Проведені дослідження з визначення показників цитотоксичного впливу розчинів ПВС на еритроцити до заморожування показали, що ПВС з м. м. 9 кДа є нетоксичною речовиною для еритроцитів донорської крові людини і може використовуватися під час кріоконсервування.

Інформація про джерела фінансування. Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи відділу низькотемпературного консервування Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України “Теоретичне та експериментальне дослідження електричних характеристик клітинних мембран на етапах кріоконсервування та їх взаємозв’язку зі здатністю клітин до адгезії на плоских поверхнях та в об’ємних конструкціях”(№ державної реєстрації 0121U108756).

Інформація про конфлікт інтересів. Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

Література

1. Liang Y, Binlin C, Kongying Z, Lixia R, Xiaoyan Y. Development of macromolecular cryoprotectants for cryopreservation of cell. Am. J. Macromol. Rapid commun. 2024;45(19):2400309. DOI: [10.1002/marc.202400309](https://doi.org/10.1002/marc.202400309).
2. Panagiotis G, Kinney N, Kontopoulou I, et al. Poly(vinyl alcohol) Molecular Bottlebrushes Nucleate Ice. Biomacromolecules. 2022;23(12):5285-5296. DOI: [10.1021/acs.biomac.2c01097](https://doi.org/10.1021/acs.biomac.2c01097).
3. Yuying H, Xiangjian L, Wenqian Z, Jiangming C, Xiaoxiao C, Songwen T. Inulin can improve red blood cell cryopreservation, stabilizing cell membranes and inhibiting ice recrystallization. ACS Biomater. Sci. Eng. 2024;10(2):851-62. DOI: [10.1021/acsbiomaterials.3c01463](https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.3c01463).

4. Gao S. Development of icephilic active glycopeptides for cryopreservation of human erythrocytes. *Biomacromolecules*. 2022;23(2):530-42. DOI: [10.1021/acs.biomac.1c01372](https://doi.org/10.1021/acs.biomac.1c01372).
5. Інститут гематології та трансфузіології АМН України. Організація контролю якості консервованої донорської крові та її компонентів. Методичні рекомендації. Київ, 2006. 17 с. [Institute of Hematology and Transfusiology of the Academy of Medical Sciences of Ukraine. Organization of quality control of preserved donor blood and its components. Methodological recommendations. Kyiv, 2006. 17 p.]
6. Гордієнко ЄО, Гордієнко ОІ, Гордієнко ЮЄ, Коваленко ІФ, видахідники; Інститут проблем кріобіології та кріомедицини НАН України, патентовласник. Спосіб визначення коефіцієнта проникності еритроцитів для електрично нейтральних речовин. Патент України №. 41098А. 2001 Серп 15. [Gordienko EO, Gordienko OI, Gordienko YuE., Kovalenko IF. Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, patent owner. Method for determining the permeability coefficient of erythrocytes for electrically neutral substances. Patent of Ukraine №. 41098A. 2001 Aug 15.]
7. Meyer RA. Light scattering from biological cells: dependence of backscatter radiation on membrane thickness and refractive index. *Appl. Opt.* 1979;18:585-588. DOI: [10.1364/AO.18.000585](https://doi.org/10.1364/AO.18.000585).
8. Gordienko EA, Gordienko OI, Gordienko YuE. The physico-mathematical theory of human erythrocyte hypotonic hemolysis phenomenon. *CryoLetters*. 2003;24(4):229-244.
9. Gordiyenko OI, Linnik TP, Gordiyenko EO. Erythrocyte membrane permeability for a series of diols. *Bioelectrochemistry*. 2004;62(2):119-122. DOI: [10.1016/j.bioelechem.2003.08.003](https://doi.org/10.1016/j.bioelechem.2003.08.003).
10. Коваленко ГВ, Коваленко ІФ, Лінник ТП. Механізм транспорту ДМСО, гліцерину та етиленгліколю крізь мембрани еритроцитів криси та кролика. Вісник Харківського національного університету імені ВН Каразіна. Серія: Біологія. 2009;10:109-116. [Kovalenko GV, Kovalenko IF, Linnik TP. Mechanisms of transport of DMSO, glycerol and ethylene-glycol through the membrane soft rat and rabbit erythrocytes. Bulletin of the V.N. Karazin Kharkiv National University. Series: Biology. 2009;10:109-116.]
11. Гордієнко ОІ, Гордієнко ЄО, Лінник ТП, Компанієць АМ. Механізми проникання кріопротекторів крізь мембрани еритроцитів. Пробл. Кріобіол. 2002;4:9-15. [Gordiyenko OI, Gordiyenko EO, Linnik TP, Kompaniets AM. Mechanisms of cryoprotectants penetration through erythrocyte membranes. Probl. Cryobiol. 2002;4:9-15.]
12. Гордієнко ОІ, Коваленко СС, Коваленко ІФ. Механізми проникання гліцерину крізь мембрани еритроцитів людини. Пробл. Кріобіол. 2012;22(4):389-398. [Gordiyenko OI, Kovalenko SY, Kovalenko IF. Mechanisms of glycerol penetration through human erythrocyte membranes. Probl. Cryobiol. 2012;22(4):389-398.]
13. Lahmann JM, Benson JD, Higgins AZ. Concentration dependence of the cell membrane permeability to cryoprotectant and water and implications for design of methods for post-thaw washing of human erythrocytes. *Cryobiology*. 2018;80:1-11. DOI: [10.1016/j.cryobiol.2017.12.003](https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2017.12.003).
14. Zeuthen T, Klaerke DA. Transport of water and glycerol in aquaporin 3 is gated by H(+). *J. Biol. Chem.* 1999;274:21631-21636. DOI: [10.1074/jbc.274.31.21631](https://doi.org/10.1074/jbc.274.31.21631).
15. Wong CW, Han HW, Hsu SH. Changes of cell membrane fluidity for mesenchymal stem cell spheroids on biomaterial surfaces. *World J. Stem Cells*. 2022;14(8):616-632. DOI: [10.4252/wjsc.v14.i8.616](https://doi.org/10.4252/wjsc.v14.i8.616).
16. Hong S, Pascale RL, Janus EK, Peters JL, Kober MM, Mohammad TI, et al. Interaction of polycationic polymers with supported lipid bilayers and cells: nanoscale hole formation and enhanced membrane permeability. *Bioconjug. Chem* 2006;17(3):728-34. DOI: [10.1021/bc060077y](https://doi.org/10.1021/bc060077y).

Стаття надійшла 10.09.2025 р.

Контакти: Яна Гвоздюк yana.hvozdiuk@gmail.com

DOI: 10.33741/3083-6883.43.02

УДК: 576.312.36+616.155.392.-037-071

ДІАГНОСТИЧНЕ ТА ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ФІЛАДЕЛЬФІЙСЬКОЇ ХРОМОСОМИ У ХВОРИХ НА ГОСТРІ ЛЕЙКЕМІЇ

Зотова О. В.^{1*}, Шалай О. О.¹, Шмигельська С. М.¹, Кароль Ю. С.²,
Логінський В. Є., Новак В. Л.¹

¹ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» Львів,
Україна;

²КНП «Львівське територіальне медичне об'єднання» «Клінічна лікарня планового лікування,
реабілітації та паліативної допомоги», Львів, Україна

Анотація

Вступ. Гострі лейкемії (ГЛ) характеризуються різноманітним клінічним перебігом і різною чутливістю до терапії. Враховуючи значну їхню поширеність, проводиться інтенсивний пошук нових прогностичних критеріїв, які можуть визначити індивідуальний прогноз та підібрати найоптимальнішу тактику лікування хворих на ГЛ. Одна з найбільш прогностично несприятливих перебудов при ГЛ – філадельфійська (Ph) хромосома – результат транслокації $t(9;22)(q34;q11)$. Частота такої перебудови при гострій мієлоїдній лейкемії (ГМЛ) становить 1-3 %, при гострій лімфобластній лейкемії (ГЛЛ) – 15-30 % та при біфенотипових ГЛ – близько 20 %.

Метою дослідження була оцінка діагностичного та прогностичного значення змін каріотипу, зокрема Ph-хромосоми, у хворих на ГЛ.

Матеріали і методи. Цитогенетичне дослідження клітин кісткового мозку та/або периферичної крові проведено у 211 хворих на ГЛ (113 чоловіків та 98 жінок віком від 18 до 85 років). Використовували метод класичної цитогенетики (GTG) та флуоресцентну *in situ* гібридизацію (FISH). Цитогенетичні дослідження було виконано згідно стандартних методик, а каріотипи – описано відповідно до International System for Human Cytogenomic Nomenclature (2024).

Результати. Хромосомні аномалії різного характеру виявлено у 58 % хворих на ГМЛ та 67 % хворих на ГЛЛ і біфенотипову ГЛ. З урахуванням виявлених цитогенетичних аномалій пацієнтів класифіковано на три групи ризику: з несприятливими цитогенетичними маркерами (26 %), без прогностично значущих маркерів (57 %) та зі сприятливими факторами прогнозу (17 %). Всі Ph-позитивні ГЛ віднесено до групи ризику з несприятливими маркерами. Найчастіше Ph-хромосому виявляли при ГЛЛ (21 %) та біфенотиповій ГЛ (17 %).

Висновки. Частота виявлення філадельфійської хромосоми у хворих на ГМЛ, ГЛЛ та біфенотипову ГЛ становила 1 %, 21 % та 17 %, відповідно. Пацієнтів з Ph-хромосомою віднесено до підгрупи ГЛ з найгіршим прогнозом. У 64 % обстежених пацієнтів з Ph-позитивними ГЛЛ спостерігали додаткові аномалії різного характеру. Крім обов'язкового аналізу диференціально-зафарбованих хромосом, у хворих на ГЛ необхідно застосовувати молекулярно-генетичні дослідження.

Ключові слова: гостра мієлоїдна лейкемія, гостра лімфобластна лейкемія, біфенотипова гостра лейкемія, каріотип, цитогенетичні аберації, філадельфійська хромосома, діагноз, прогноз.

DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF PHILADELPHIA CHROMOSOME IN ACUTE LEUKEMIA

Zotova O. V.^{1*}, Shalay O. O.¹, Shmyhelska S. M.¹, Karol Y. S.², Loginsky V. Ye.,
Novak V. L.¹

¹SI «Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine, NAMS of Ukraine», Lviv, Ukraine

²MNE «Lviv Territorial Medical Union «Clinical Hospital for Planned Treatment, Rehabilitation and Palliative Care»», Lviv, Ukraine

Abstract

Introduktion. Acute leukemias (AL) are characterized by different clinical courses and different sensitivity to therapy. Taking into consideration their significant prevalence, an intensive search for new prognostic criteria is conducted that may determine individual prognosis and define the most appropriate treatment approach for patients with AL. One of the most prognostically unfavorable rearrangements in AL is the Philadelphia (Ph) chromosome, resulting from the t(9;22)(q34;q11) translocation. The frequency of such rearrangement is 1-3 % in acute myeloid leukemia (AML), 15-30 % in acute lymphoblastic leukemia (ALL) and about 20 % in mixed-phenotype AL.

Aim of the investigation was to detect diagnostic and prognostic significance of karyotype changes, in particular the Ph chromosome, in patients with AL.

Materials and methods. Cytogenetic investigations of bone marrow and/or peripheral blood cells from 211 patients with AL was performed (range: 18-85 years, 113 males and 98 females). The method of conventional cytogenetics (GTG) and fluorescence in situ hybridization (FISH) were used. Cytogenetic methods were performed using standard techniques and karyotypes were described according to the International System for Human Cytogenomic Nomenclature (2024).

Results. Chromosomal abnormalities of various kinds were found in 58 % patients with AML and 67 % patients with ALL and mixed-phenotype AL. Taking into consideration the identified cytogenetic abnormalities patients were classified by risk groups: with unfavorable cytogenetic markers (26 %), without significant prognostic markers (57 %) and with favorable prognostic factors (17 %). All Ph-positive AL were classified to the risk group with unfavorable markers. The Ph chromosome was most frequently detected in ALL (21 %) and mixed-phenotype AL (17 %).

Conclusions. The frequency of Ph chromosome in patients with AML, ALL and mixed-phenotype AL was 1 %, 21 % and 17 %, respectively. Patients with Ph chromosome were classified to the subgroup of AL with the worst prognosis. Additional abnormalities of various kinds were observed in 64 % of examined patients with Ph-positive ALL. Besides the analysis of differential banding pattern chromosomes for AL patients it is necessary to apply molecular genetic studies.

Keywords: acute myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia, mixed-phenotype acute leukemia, karyotype, cytogenetic aberration, Philadelphia chromosome, diagnosis, prognosis.

Вступ

Гострі лейкемії (ГЛ) характеризуються різноманітним клінічним перебігом і різною чутливістю до терапії. Враховуючи значну їх поширеність, проводиться інтенсивний пошук нових прогностичних критеріїв, які можуть визначити індивідуальний прогноз та підібрати найоптимальнішу тактику лікування хворих на ГЛ. Ключова подія у розвитку ГЛ – перебудова геному

клітин-попередників, внаслідок чого на молекулярному рівні настає порушення контролю клітинного циклу, процесів транскрипції та трансляції основних білків-регуляторів. На сучасному рівні знань стала очевидною потреба переоцінки відомих прогностичних критеріїв, що базуються, переважно, на клінічних та рутинних гематологічних тестах. Набула актуальності проблема розробки нових прогностичних систем, що паралельно із загальноприйнятими дослідженнями, враховували б найбільш специфічні ознаки патологічних клонів: геном клітин лейкемічного клону та його аномалії. Пошкодження геному лейкемічних клітин супроводжуються хромосомними перебудовами (транслокації, інверсії, делеції, моносомії, додаткові копії хромосом та ін.) і можуть бути виявлені з допомогою методів класичної цитогенетики та молекулярно-генетичних методів. Хромосомні аномалії різного характеру виявляються у 50-60 % хворих на гостру мієлоїдну лейкемію (ГМЛ) [1, 2], 60-85 % хворих на гостру лімфобластну лейкемію (ГЛЛ) [1, 3] та 60-90 % [4] хворих на змішано-лінійні ГЛ. Спектр цих аберацій при ГЛ має важливе прогностичне значення. Одна з найбільш прогностично несприятливих перебудов при ГЛ – філадельфійська (Ph) хромосома – результат транслокації $t(9;22)(q34;q11)$. Частота такої перебудови при ГМЛ становить 1-3 % [5], при ГЛЛ – 15-30 % [6] та при біфенотипових ГЛ – близько 20 % [7].

В останні роки показано, що деякі генетичні перебудови при ГЛ (субмікроскопічні або «приховані» перебудови, які не викликають змін морфології хромосом; мутації генів різного типу) можна виявити лише з допомогою молекулярно-генетичних методів. Тому, крім обов'язкового аналізу диференціально-зафарбованих хромосом, у хворих на ГЛ необхідно застосовувати молекулярно-цитогенетичні та молекулярно-генетичні дослідження для виявлення «прихованих» змін, зокрема метод флуоресцентної *in situ* гібридизації (FISH) та полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР).

Метою дослідження була оцінка діагностичного і прогностичного значення змін каріотипу, зокрема філадельфійської хромосоми, у хворих на ГЛ.

Матеріали і методи

Цитогенетичні дослідження клітин периферичної крові (ПК) та/або кісткового мозку (КМ) проведено у 211 пацієнтів з ГЛ, що перебували у гострій стадії захворювання. Серед яких у 148 діагностовано ГМЛ, у 57 – ГЛЛ та у 6 – біфенотипову ГЛ. Діагностику ГЛ здійснювали на основі результатів клінічного обстеження, цитологічного, цитохімічного та імунофенотипового дослідження. Пацієнтів з ГМЛ розділено на варіанти за класифікацією ФАБ: М0 (10 хворих), М1 (24), М2 (33), М3 (28), М4 (31), М5 (11), М6 (4), не встановлено (7), а при ГЛЛ виділено В-клітинну (44 хворих) та Т-клітинну (13) лейкемію. Обстежено пацієнтів віком від 18 до 85 років, серед них 113 чоловіків і 98 жінок. Усі хворі були госпіталізовані до гематологічного відділення ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини» (ДУ ІПКТМ) або відділення гематології з ліжками інтенсивної терапії КНП «Львівське територіальне медичне об'єднання» «Клінічна лікарня планового лікування, реабілітації та паліативної допомоги». Відповідність дослідження етичним стандартам схвалено комітетом з етики ДУ ІПКТМ. Усі хворі дали свою згоду на участь у дослідженні.

Зразки бластних клітин від хворих отримували шляхом аспіраційної біопсії КМ та під час венепункції. Використовували загальноприйнятий метод 24- та 48-годинного культивування клітин КМ та/або ПК *in vitro*. Обробку клітин проводили за загальноприйнятою методикою, яка включала дію колхіцину, гіпотонізацію, фіксацію і приготування препаратів. Аналіз метафазних хромосом проводили із застосуванням G-методики диференційного забарвлення [8-11]. Забарвлені препарати аналізували при збільшенні $\times 1000$ під світловим мікроскопом Olympus BX41 (Olympus, Японія) з використанням системи для хромосомного аналізу CytoVision (Applied Imaging, Великобританія). Проводили аналіз не менше 20 метафазних пластинок. Роздільна здатність аналізу становила 200-500 сегментів на гаплоїдний набір. У частині випадків мітози були відсутні або ж їх якість незадовільна. За відсутності придатних до аналізу метафазних пластинок додатково

застосовували метод FISH з мітками AML1/ETO Translocation, Dual Fusion Probe; PML/RARA Translocation, Dual Fusion Probe; CBFB/MYH11 Translocation, Dual Fusion Probe; BCR/ABL Translocation, Dual Fusion Probe (Cytocell aquarius, Великобританія). Підготовку препаратів та процедуру гібридизації здійснювали за Pinkel et al. [12] з урахуванням рекомендацій виробника мітки. Аналізували не менше 400 клітин.

Всі дослідження виконано у лабораторії імунології та генетики неоплазій крові ДУ ІПКТМ, зав. лабораторії – к.мед.н., с.н.с. Шалай О.О., свідоцтво про атестацію лабораторії № РЛ 050/24, чинне до 11 серпня 2029 року. При аналізі та описі результатів дотримувались критеріїв International System for Human Cytogenomic Nomenclature – ISCN, 2024 [13].

Статистичну обробку результатів цитогенетичного аналізу виконали за допомогою пакетів прикладних програм IBM SPSS Staticstics Version 28 (IBM, USA).

Результати та їх обговорення

Аналіз результатів цитогенетичних досліджень проведено окремо у трьох групах хворих залежно від типу ГЛ. Перша група включала 148 хворих на ГМЛ. В цій групі аномальний каріотип виявлено у 79 (53 %) пацієнтів. Серед них в 24 хворих встановлено наявність множинних змін каріотипу (≥ 3), в 14 пацієнтів – двох перебудов у каріотипі та у 41 – однієї аномалії. У 7 хворих придатних для аналізу метафазних пластинок не отримано, однак дослідження FISH показало наявність химерних генів *PML::RARa* (6 пацієнтів) і *CBFB::MYH11* (1 хворий). Загалом, у 86 (58 %) із 148 обстежених пацієнтів з ГМЛ спостерігали різного характеру цитогенетичні перебудови. У зразках, отриманих від 62 (42 %) хворих, виявлено нормальний каріотип без цитогенетично видимих змін.

Серед 148 обстежених пацієнтів з ГМЛ Ph-хромосому виявлено лише в 2 хворих (за класифікацією ФАБ варіант M1), що становило 1 %. Це була єдина зміна каріотипу в обидвох пацієнтів (табл. 1, № № 1-2, рис. 1). Наявність химерного гена *BCR::ABL1* було підтверджено дослідженням FISH.

Таблиця 1. Результати цитогенетичних досліджень у хворих на Рн-
позитивні ГЛ

№ з/п	Вік	Стать	Варіант ГЛ	Каріотип	FISH
1	43	Ч	ГМЛ М1	46,XY,t(9;22)(q34;q11)[14]/46,XY[6]	<i>BCR::ABL1</i> (50 %)
2	66	Ж	ГМЛ М1	46,XX,t(9;22)(q34;q11)[18]/46,XY[2]	<i>BCR::ABL1</i> (78 %)
3	28	Ж	В-ГЛЛ	57,XX,+X,+2,+4,+6,+8,t(9;22)(q34;q11),+11,+14,+17,+21,+21,+der(22)t(9;22)[20]	<i>BCR::ABL1</i> (73 %)
4	36	Ж	Т-ГЛЛ	48,XX,+8,t(9;22)(q34;q11),+der(22)t(9;22)[9]/46,XX[11]	<i>BCR::ABL1</i> (70 %)
5	50	Ж	В-ГЛЛ	48,XX,+8,t(9;22)(q34;q11),+der(22)t(9;22)[10]/46,XX,t(9;22)(q34;q11)[6]/46,XX[4]	<i>BCR::ABL1</i> (87 %)
6	34	Ч	В-ГЛЛ	46,XY,t(9;22)(q34;q11)[14]/46,XY,del(7)(q31),t(9;22)(q34;q11)[3]/47,XY,t(9;22)(q34;q11),+der(22)t(9;22)[3]	<i>BCR::ABL1</i> (96 %)
7	73	Ж	В-ГЛЛ	48,XX,t(9;22)(q34;q11),+12,+der(22)t(9;22)[8]/47,XX,+12[12]	<i>BCR::ABL1</i> (71 %)
8	58	Ж	В-ГЛЛ	46,XX,del(11)(q23),t(9;22)(q34;q11)[4]/46,XX,-7,del(11)(q23),t(9;22)(q34;q11),+mar[5],46,XX,-7,t(1;11)(q25;q23),t(9;22)(q34;q11),+mar[3]/47,XX,-7,t(1;11)(q25;q23),t(9;22)(q34;q11),+der(22)t(9;22),+mar[3]/46,XX[6]	<i>BCR::ABL1</i> (77 %)
9	18	Ч	В-ГЛЛ	47,XY,t(9;22)(q34;q11),+17[3]/46,XY[17]	<i>BCR::ABL1</i> (81 %)
10	22	Ж	В-ГЛЛ	46,XX,t(9;22)(q34;q11)[1]/46,XX[32]	<i>BCR::ABL1</i> (12 %)
11	27	Ж	В-ГЛЛ	46,XX,t(9;22)(q34;q11)[6]/46,XX[14]	<i>BCR::ABL1</i> (93 %)
12	33	Ж	В-ГЛЛ	46,XX,t(9;22)(q34;q11)[20]	<i>BCR::ABL1</i> (91 %)
13	35	Ж	В-ГЛЛ	46,XX,t(9;22)(q34;q11)[22]	<i>BCR::ABL1</i> (63 %)
14	45	Ч	В-ГЛЛ	Відсутні метафази	<i>BCR::ABL1</i> (79 %)
15	20	Ч	Біфено- типова ГЛ	47,XY,t(9;22)(q34;q11),+21[20]	<i>BCR::ABL1</i> (66 %)

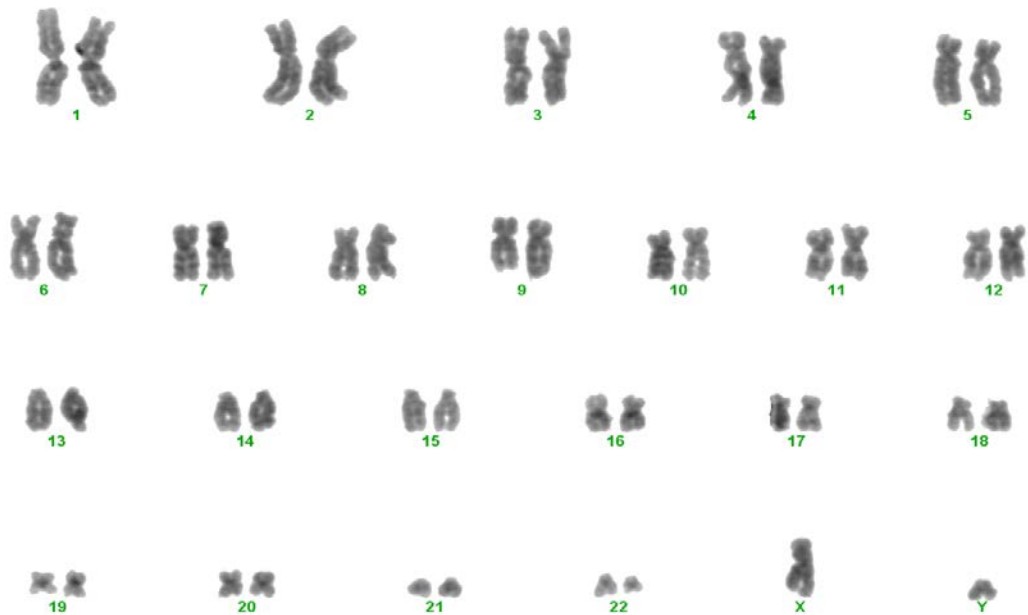


Рисунок 1. Каріотип хворого № 1 – 46,XY,t(9;22)(q34;q11).
GTG-фарбування. Збільшення $\times 1000$

У другу групу увійшло 57 хворих на ГЛЛ. В цій групі аномальний каріотип виявлено у 37 (65 %) пацієнтів. Серед них у 17 хворих виявлено множинні зміни каріотипу (≥ 3), в 8 пацієнтів – дві перебудови в каріотипі та у 12 – одну аномалію. У 1 хворого придатних для аналізу метафазних пластинок не отримано, однак дослідження FISH показало наявність химерного гена *BCR/ABL*. Загалом, у 38 (67 %) із 57 обстежених хворих на ГЛЛ встановлено цитогенетичні аномалії різного характеру. У зразках, отриманих від 19 (33 %) хворих, виявлено нормальний каріотип без цитогенетично видимих змін.

Серед 57 обстежених пацієнтів з ГЛЛ Ph-хромосому виявлено в 11 хворих (табл. 1, № № 3-14). В 4 (36 %) із них була це була єдина зміна у каріотипі, тоді як у 7 (64 %) хворих, крім Ph-хромосоми, виявлено додаткові аберації. Серед них в 1 пацієнта, поряд з Ph-хромосомою, спостерігали трисомію 17 (+17) (рис. 2). У 6 хворих виявлено додаткові похідні хромосоми 22, що утворились в результаті t(9;22)(q34;q11), які входили до складу комплексного каріотипу поряд з іншими множинними аномаліями (рис. 3).

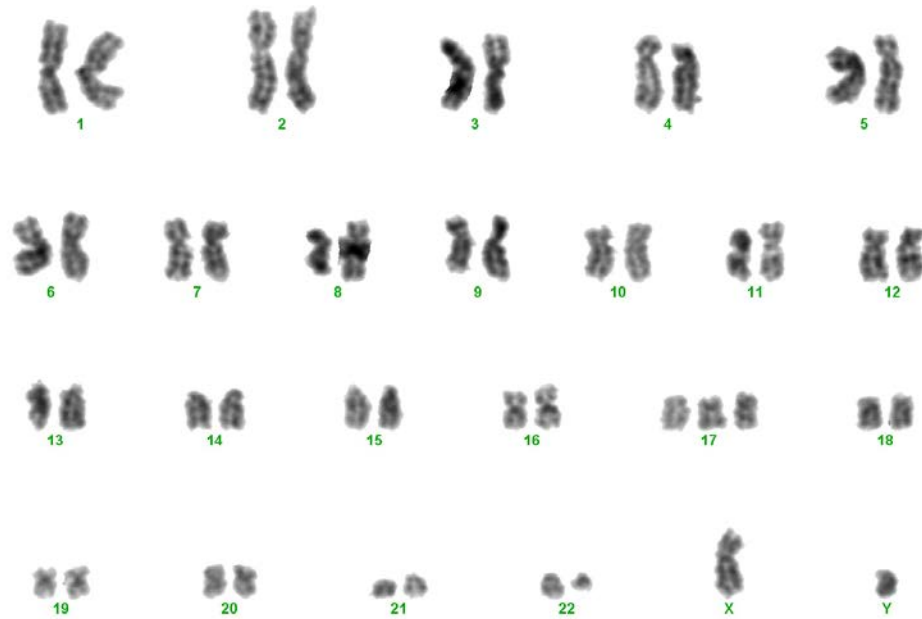


Рисунок 2. Каріотип хворого № 9 – 47,XY,t(9;22)(q34;q11),+17.
GTG-фарбування. Збільшення $\times 1000$

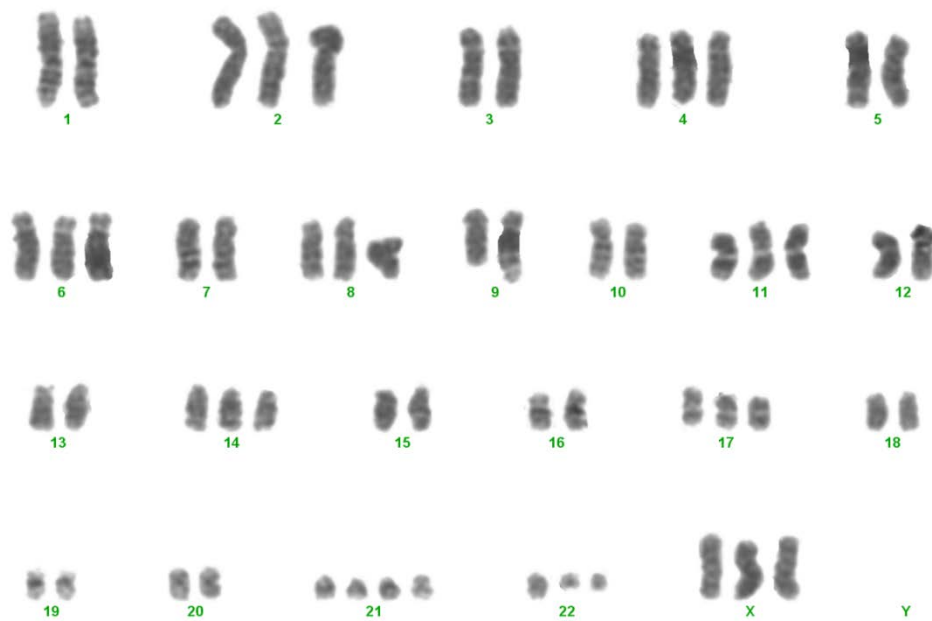
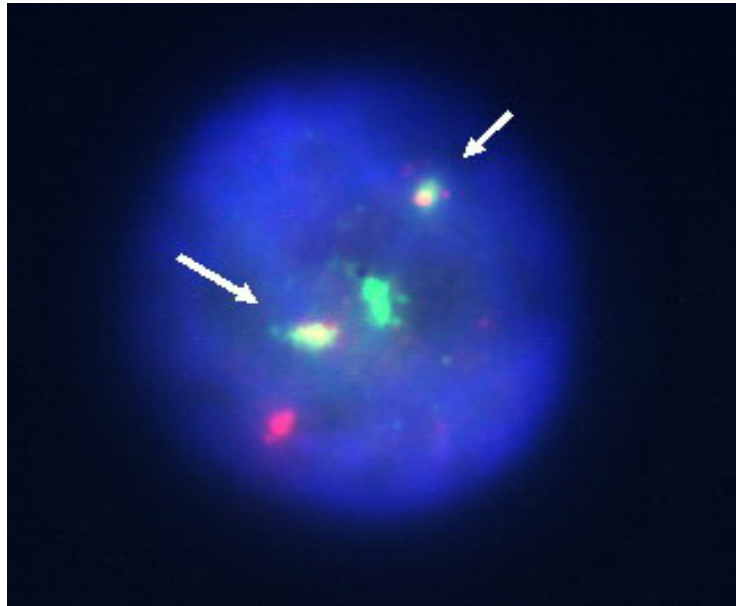


Рисунок 3. Каріотип хворої № 3 – 57,XX,+X,+2,+4,+6,+8,t(9;22)(q34;q11),
+11,+14,+17,+21,+21,+der(22)t(9;22).
GTG-фарбування. Збільшення $\times 1000$

У всіх вищезгаданих хворих на Rh-позитивну ГЛЛ наявність химерного гена *BCR::ABL1* було підтверджено дослідженням FISH. Крім цього в одного хворого провести каріотипування було неможливо через відсутність придатних

для аналізу метафазних пластинок у дослідженому матеріалі, однак підтверджено наявність фузійного гена *BCR::ABL1* з допомогою FISH (рис. 4).



*Рисунок 4. Результат FISH-аналізу при виявленні химерного гена *BCR::ABL1* із застосуванням флуоресцентної мітки *BCR/ABL Translocation, DF Probe* у хворого № 14. Стрілками вказані два колокалізаційні сигнали жовтого кольору*

Таким чином, загалом, у 12 із 57 обстежених пацієнтів з ГЛЛ (11 випадків В-клітинної та 1 випадок Т-клітинної ГЛЛ) було виявлено Ph-хромосому та/або відповідний химерний ген *BCR::ABL1*, що становило 21 %.

Третя група включила 6 пацієнтів з біфенотиповою ГЛ. В цій групі аномальний каріотип виявлено у 4 (67 %) пацієнтів. Серед них у 3 хворих виявлено дві перебудови в каріотипі, а у 1 – одну аномалію. У зразках, отриманих від 2 (33 %) хворих, виявлено нормальний каріотип без цитогенетично видимих змін. В цій групі Ph-хромосому встановлено в одного пацієнта (табл. 1, № 15, рис. 5), крім якої спостерігали ще й додаткову перебудову – трисомію 21 хромосоми (+21), що становило 17 %.

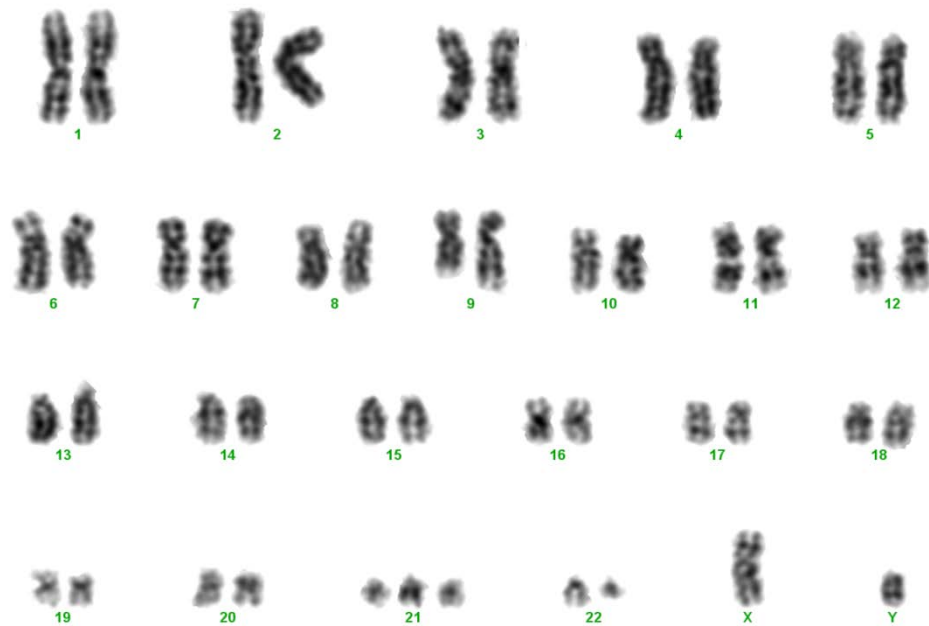


Рисунок 5. Каріотип хворого № 15 – 47,XY,t(9;22)(q34;q11),+21.
GTG-фарбування. Збільшення $\times 1000$

За повідомленнями літератури при цитогенетичному дослідженні клональні хромосомні аномалії різного характеру виявляються у 50-60 % хворих на ГМЛ [1, 2], 60-85 % пацієнтів з ГЛЛ [1, 3] та 60-90 % хворих на змішано-лінійні ГЛ [4]. Слід зазначити, що в дослідній групі аномалії каріотипу спостерігали у 58 % хворих на ГМЛ та 67 % пацієнтів з ГЛЛ і біфенотиповими ГЛ, і ці показники збігаються з повідомленнями літератури [1-4].

В обстеженій групі хворих було виявлено діагностичні аномалії та підтверджено варіант ГЛ відповідно до останніх класифікацій ВООЗ (2016 р., 2022 р.) [14-16]. Отримані результати цитогенетичного аналізу дозволили розподілити пацієнтів з ГЛ згідно рекомендацій ELN [17, 18] на три групи ризику прогнозу хвороби. Перша група включила 54 хворих (26 %) з несприятливими цитогенетичними маркерами, а саме: перебудовами 3q21q26, del(5q), del(7q), моносомією 7 при ГМЛ, гіподиплоїдним набором хромосом, t(4;11)(q21;q23) при ГЛЛ та t(9;22)(q34;q11), химерним геном *BCR::ABL1*, комплексним каріотипом (≥ 3 перебудов) при усіх типах ГЛ. До другої групи увійшли 121 пацієнт (57 %), у яких не було виявлено прогностично значущих

цитогенетичних маркерів. Це група з проміжним або нез'ясованим прогнозом, до її складу включено хворих з нетиповими чи рідкісними абераціями та з нормальним каріотипом. Третя група об'єднала 36 хворих на ГЛ (17 %) зі сприятливими факторами прогнозу – ГМЛ з $t(8;21)(q22;q22)$, $t(15;17)(q22;q21)$, $inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22)$, химерними генами *RUNX1::RUNX1T1*, *PML::RARA*, *CBFB::MYH11* та ГЛЛ з масивною гіпердиплоїдією (51-67 хромосом).

На основі проведеного цитогенетичного аналізу було побудовано кумулятивні криві виживання Каплана-Майєра хворих на ГЛ у групах із несприятливими цитогенетичними маркерами (Group 1), маркерами проміжного прогнозу (Group 2) та сприятливими цитогенетичними факторами (Group 3). Встановлено вірогідну різницю виживання пацієнтів з ГМЛ різних прогностичних груп (log-rank тест; χ^2 -квадрат = 24,82; $p = 0,001$) (рис. 6). Різниця у виживанні хворих на ГЛЛ різних груп – на межі статистичної достовірності (log-rank тест; χ^2 -квадрат = 5,71; $p = 0,058$) (рис. 7).

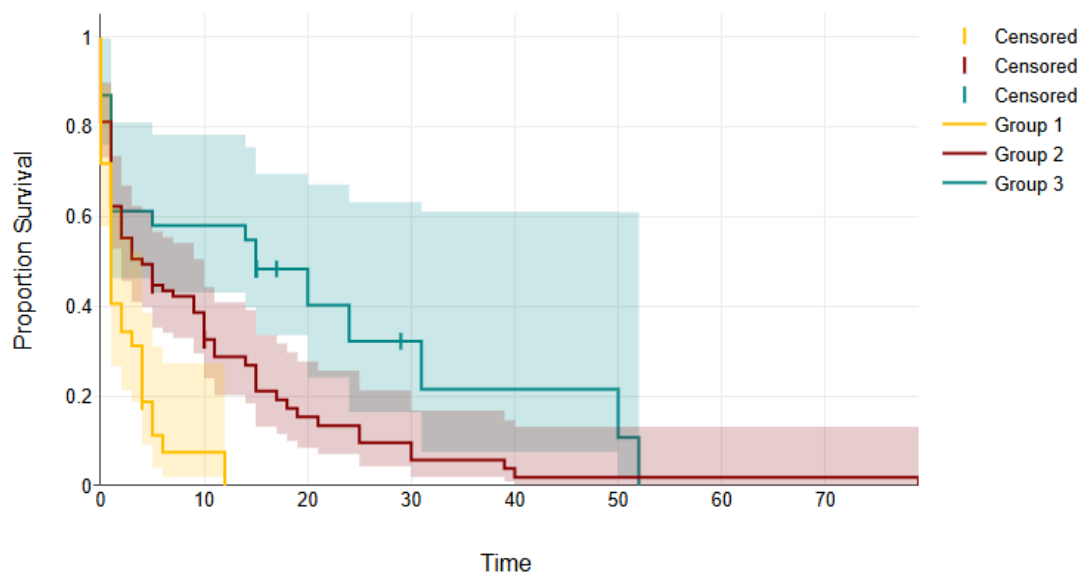


Рисунок 6. Кумулятивні криві виживання Каплана-Майєра для хворих на ГМЛ у групах із несприятливими цитогенетичними маркерами (Group 1), маркерами проміжного прогнозу (Group 2) та сприятливими цитогенетичними факторами (Group 3) – log-rank тест; χ^2 -квадрат = 24,82; $p = 0,001$

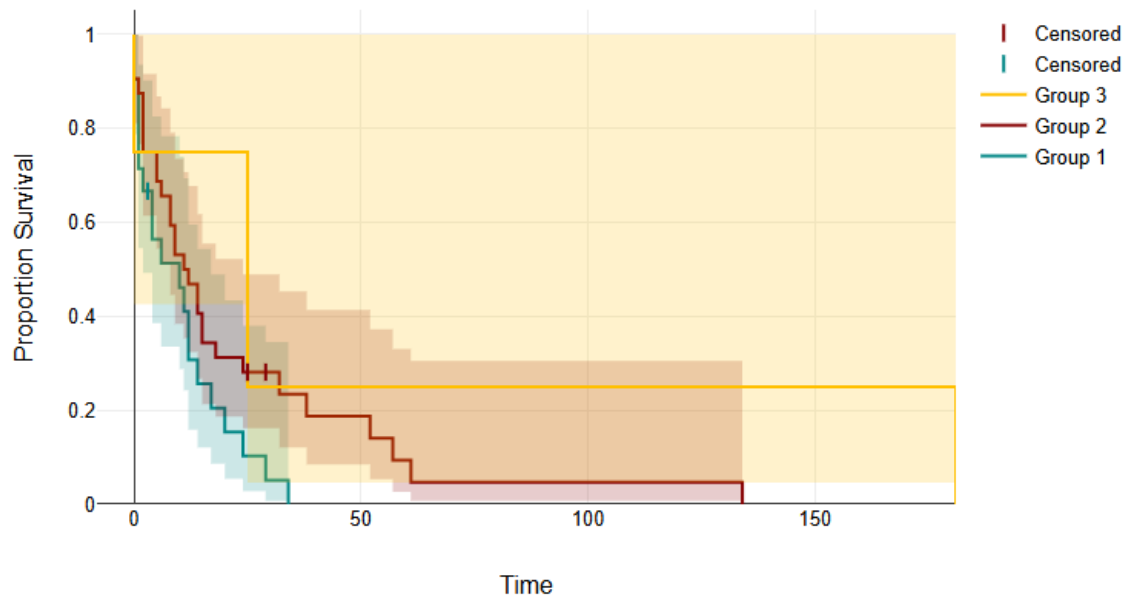


Рисунок 7. Кумулятивні криві виживання Каплана-Майєра для хворих на ГЛЛ у групах із несприятливими цитогенетичними маркерами (Group 1), маркерами проміжного прогнозу (Group 2) та сприятливими цитогенетичними факторами (Group 3) – log-rank тест; χ^2 -квадрат = 5,71; $p = 0,058$

Пацієнтів з філадельфійською хромосомою згідно рекомендацій ELN [17, 18] віднесено до першої групи ризику. Транслокація $t(9;22)(q34;q11)$ – одна з найбільш прогностично несприятливих перебудов при ГЛ. Цю аномалію спостерігають у 1-3 % пацієнтів з ГМЛ [5], 15-30 % хворих на ГЛЛ [6] та близько 20 % пацієнтів з біфенотиповими ГЛ [7]. В результаті цієї аберації утворюється химерний ген $BCR::ABL1$, білковий продукт якого характеризується сильною тирозинкіназною активністю та відіграє ключову роль в патогенезі, як хронічної мієлоїдної лейкемії (ХМЛ), так і Ph-позитивних ГЛ. Молекулярна маса цього білка у 1/3 хворих на Ph-позитивну ГЛЛ, як і у більшості хворих на ХМЛ, становить 210-kD (P210), тоді як у 2/3 хворих на Ph-позитивну ГЛЛ молекулярна маса білка рівна 190-kD (P190), що не характерно для пацієнтів з ХМЛ, хоча зустрічається в поодиноких випадках [1]. Частота виявлення Ph-хромосоми при ГМЛ, ГЛЛ та біфенотипових ГЛ в нашому дослідженні співпадає з літературними даними (1 %, 21 % та 16 %, відповідно) [5-7]. У 50 % хворих на Ph-позитивну ГЛЛ, крім $t(9;22)(q34;q11)$, виявляють додаткові перебудови каріотипу [1]. Так, у 64 % обстежених пацієнтів з Ph-

позитивними ГЛЛ ми спостерігали додаткові аномалії різного характеру (+8, +17, del(7)(q31), del(11)(q23), t(1;11)(q25;q23), +der(22)t(9;22)(q34;q11) та інші). В 1 хворої t(9;22)(q34;q11) була виявлена у складі гіпердиплоїдного каріотипу (57 хромосом у наборі). Такі показники відповідають даним літератури [1].

Виявлення філадельфійської хромосоми у хворих на ГЛ передбачає включення у схеми поліхіміотерапії інгібіторів тирозинкінази. Для пацієнтів з t(9;22)(q34;q11) рекомендовано проведення аlogenної трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин вже у першій ремісії [5-7].

Таким чином, сучасний стандарт діагностики ГЛ повинен поряд з цитоморфологічною, цитохімічною та імунофенотиповою характеристикою бластів, включати також і дослідження цитогенетичних та молекулярно-генетичних ознак лейкоемічних клітин. Сукупність цих методів дозволяє не тільки індивідуалізувати лікування відповідно до прогностичних факторів ризику, але й є основою для розуміння патогенезу і біологічної природи ГЛ. Дуже важливе проведення цитогенетичного дослідження при встановленні діагнозу перед початком лікування, оскільки пізніше не буде відомо, чи були виявлені аномалії первинно, чи вони виникли під час еволюції хвороби або індуковані лікуванням.

Висновки

Цитогенетичні методи дослідження дозволили виявити хромосомні аномалії різного характеру у 58 % хворих на ГМЛ та 67 % пацієнтів з ГЛЛ і біфенотиповими ГЛ. Частота виявлення Ph-хромосоми при ГМЛ, ГЛЛ та біфенотипових ГЛ становила 1 %, 21 % та 16 %, відповідно. У 64 % обстежених пацієнтів з Rh-позитивними ГЛЛ спостерігали додаткові аномалії різного характеру. Хворих класифіковано на групи ризику: група хворих з несприятливими цитогенетичними маркерами (26 %), група проміжного ризику без прогностично значущих маркерів (57 %) та група із сприятливими факторами прогнозу (17 %). Встановлено вірогідну різницю виживання пацієнтів з ГМЛ різних прогностичних груп ($p = 0,001$). Різниця у виживанні

хворих на ГЛЛ різних груп – на межі статистичної достовірності ($p = 0,058$). Пацієнти з $t(9;22)(q34;q11)$ віднесені до групи несприятливого цитогенетичного прогнозу. Підтверджено високу інформативність цитогенетичних методів дослідження для діагностики, прогнозування перебігу та підбору тактики лікування ГЛ, що свідчить про необхідність їх включення до переліку обов'язкових методів обстеження хворих на ГЛ. Крім обов'язкового аналізу диференціально-зафарбованих хромосом, у хворих на ГЛ необхідно застосовувати молекулярно-генетичні дослідження.

Інформація про джерела фінансування. Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи лабораторії імунології та генетики неоплазій крові ДУ "Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України" "Дослідити особливості цитоморфологічних, імунофенотипових, цитогенетичних та молекулярно-цитогенетичних ознак лейкоцитарних клітин та факторів пухлинного мікрооточення при BCR/ABL-позитивних гострих лейкозах та оцінити взаємозв'язок з клінічними проявами, перебігом та відповіддю на лікування" (№ державної реєстрації: 0124U003739).

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Література

1. Heim S., Mitelman F. Cancer Cytogenetics. 4 ed. NY: Wiley-Blackwell; 2015. 648 p. DOI: 10.1002/9781118795569.
2. Snaith O., Poveda-Rogers C., Laczko D., Yang G., Morrisette J.J. Cytogenetics and genomics of acute myeloid leukemia. Best Practice and Research Clinical Haematology. 2024; 37(1):101533. DOI: 10.1016/j.beha.2023.101533.
3. Iacobucci I., Mullighan C.G. Genetic basis of acute lymphoblastic leukemia. Journal of Clinical Oncology. 2017; 35(9):975-83. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.7836.
4. Manola K.N. Cytogenetic abnormalities in acute leukaemia of ambiguous lineage: an overview. British Journal of Haematology. 2013; 163:24-39. DOI: 10.1111/bjh.12484.
5. Gajendra S., Sahoo M.K. Philadelphia-positive acute myeloid leukemia: a rare entity. Journal of Neoplasm. 2016; 1(1-2):1-3. DOI: 10.217672576-3903.100002.
6. Passet M., Kim R., Clappier E. Genetic subtypes of B-cell acute lymphoblastic leukemia in adults. Blood. 2025; 45(14):1451-63. DOI: 10.1182/blood.2023022919.
7. Patel S.S., Weinberg O.K. Diagnostic workup of acute leukemias of ambiguous lineage. American Journal of Hematology. 2020; 95(6):718-22. DOI: 10.1002/ajh.25771.
8. Андреева С.В., Дроздова В.Д. Стандарти аналізу препаратів хромосом при неоплазіях кровотворення (методичні рекомендації). Київ; 2007. 44 с.
9. Pienkowska-Grela B. Analiza cytogenetyczna w nowotworach hematologicznych (poradnik). Warszawa: Centrum Onkologii; 2004. 59 p.
10. Hui E.K.C., Wan T.S.K., Ng M.H.L. Chromosome preparation for myeloid malignancies. Cancer Cytogenetics. Methods in Molecular Biology. 2017; 1541(11-7). DOI: 10.1007/978-1-4939-6703-2_2.
11. Shago M. Chromosome preparation for acute lymphoblastic leukemia. Cancer Cytogenetics. Methods in Molecular Biology. 2017; 1541(19-31). DOI: 10.1007/978-1-4939-6703-2.

12. Pinkel D., Straume T., Gray J.W. Cytogenetic analysis using quantitative high sensitivity, fluorescence hybridization. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1986; 83(9):2934-8. DOI: 10.1073/pnas.83.9.2934.
13. Hastings R.J., Moore S., Chia N. An International System for Human Cytogenomic Nomenclature. Basel: S. Karger; 2024. 224 p. DOI: 10.1159/000538512.
14. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R., Thiele J., Borowitz M.J., Le Beau M.M., 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-2016-03-643544.
15. Khoury J.D., Solary E., Abla O., Akkari Y., Alaggio R., Apperley J.F., et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. Leukemia. 2022; 36(7):1703-19. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1.
16. Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I., Attygalle A.D., de Oliveira Araujo I.B., Berti E., et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. Leukemia. 2022; 36(7):1720-48. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.
17. Dohner H., Wei A.H., Appelbaum F.R., Craddock C., DiNardo C.D., Dombret H., et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood. 2022; 140(12):1345-77. DOI: 10.1182/blood.2022016867.
18. Gokbuget N., Boissel N., Chiaretti S., Dombret H., Doubek M., Fielding A., et al. Management of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. Blood. 2024; 143(19):1903-30. DOI: 10.1182/blood.2023023568.

Стаття надійшла 08.09.2025 р.

Контакти: Олена Зотова lnkzotova@gmail.com

DOI: 10.33741/3083-6883.43.03

УДК 615.38:616.1

КЛЮЧОВІ ПОКАЗНИКИ ОБМІНУ ЗАЛІЗА У РЕГУЛЯРНИХ ДОНОРІВ КРОВІ

Калиниченко Т. О.^{1*}, Білоусов А. М.², Малигон О. І.²,
Яговдік М. В.¹, Парубець Л. І.¹

¹Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини гематології та онкології НАМН України», Київ, Україна

²Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

Анотація

Мета. Проаналізувати ключові показники обміну заліза у регулярних донорів крові у зв'язку з ризиком розвитку залізодефіцитних станів у цієї категорії осіб.

Матеріали і методи. Досліджувана група складалася з регулярних донорів цільної крові ($n = 24$), з яких 62,5% були жінками. Третина цих жінок були старше 57 років та перебували в періоді постменопаузи. У всіх донорів були проаналізовані ключові показники метаболізму заліза. Зокрема, були використані фотометричний метод визначення концентрації заліза та загальної залізо зв'язуючої здатності сироватки крові, а також ціанідний метод вимірювання концентрації гемоглобіну. Вміст феритину визначали за допомогою імуноферментного аналізу. Статистичну обробку та аналіз даних проводили за допомогою пакету Statistica 10.0 (StatSoft).

Результати. Залізо сироватки та коефіцієнт насичення трансферину у донорів чоловічої статі значно перевищував даний показник у донорів – жінок молодого та середнього віку ($P < 0,001$). Медіана показника феритину сироватки складала 43,42 мкг/л (95% ДІ 33,15-62,15; 19,29; 60,49) зі значним розкидом даних – від 4,3 до 126 мкг/л. У 17% осіб феритин був нижчим за нормальні референтні значення. В історії цих донорів значиться здійснення понад 5 донацій за останній рік. 12% усієї вибірки осіб мали значення показника феритину, що знаходилось в межах від 15 до 30 мкг/л. В історії останніх – від 2-х до 9-и донацій.

Показники обміну заліза мали певні статистично значущі взаємозв'язки, а саме: прямі високого ступеня – між залізо зв'язуючою здатністю сироватки та трансферином ($r = 0,9975$, $P < 0,001$), між залізом сироватки та коефіцієнтом насичення трансферину ($r = 0,9646$, $P < 0,001$), гемоглобіном та феритином ($r = 0,7980$, $P < 0,01$), феритином і кольоровим показником ($r = 0,7811$, $P < 0,01$). При аналізі кореляцій у відокремленій групі донорів-чоловіків був підтверджений значний обернений взаємозв'язок вмісту феритину в сироватці з кількістю донацій ($r = -0,6796$, $P < 0,01$). У групі жінок віком від 24 до 57 років такого зв'язку виявлено не було.

Висновки. Понад 10% регулярних донорів мали значення феритину в межах 15-30 мкг/л із вмістом гемоглобіну крові, що перевищував порогові значення допуску до кроводачі. Значний ризик розвитку дефіциту заліза без анемії у регулярних донорів крові потребує розробки додаткових рекомендацій щодо заходів з моніторингу його рівня.

Ключові слова: регулярні донори цільної крові, метаболізм заліза, феритин, коефіцієнт насичення трансферину, дефіцит заліза.

KEY INDICATORS OF IRON METABOLISM IN REGULAR BLOOD DONORS

Kalynychenko T. O.¹, Belousov A. N.², Malygon O. I.²,
Yagovdik M. V.¹, Parubets L. I.¹

¹ State Institution «National research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology
National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

² Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Abstract

The aim of this research was to analyze the key parameters of iron metabolism in regular blood donors in connection with the risk of developing iron deficiency conditions in this category..

Materials and methods. The study group consisted of regular whole blood donors ($n = 24$), of whom 62.5% were women. One-third of these women were older than 57 years and were in the postmenopausal period. The donors' blood was analyzed for key iron metabolism indicators. In particular, the following were used: photometric method for determining iron concentration and total iron-binding capacity of blood serum and cyanide method for measuring hemoglobin concentration. Ferritin content was determined by enzyme-linked immunosorbent assay. Statistical processing and data analysis were carried out using the Statistica 10.0 pack (StatSoft).

Results. Serum iron and transferrin saturation in male donors significantly exceeded this indicator in young and middle-aged female donors ($P < 0.001$). The serum ferritin median was $43.42 \mu\text{g/L}$ (95% CI 33.15-62.15; 19.29; 60.49) with a significant range of data from 4.3 to $126 \mu\text{g/L}$. Ferritin was below normal reference values in 17% of individuals. These donors have a history of making more than 5 donations in the last year. 12% of all donors had ferritin values ranging from 15 to $30 \mu\text{g/L}$. These individuals had a history of 2 to 9 donations.

Iron metabolism indicators had certain statistically significant correlations, namely: direct correlations of high degree – between serum iron binding capacity and transferrin ($r = 0.9975$, $P < 0.001$), between serum iron and transferrin saturation ($r = 0.9646$, $P < 0.001$), hemoglobin and ferritin ($r = 0.7980$, $P < 0.01$), and ferritin and color index ($r = 0.7811$, $P < 0.01$). In a separate group of male donors, a significant inverse correlation between serum ferritin and donation history was confirmed ($r = -0.6796$, $P < 0.01$). However, this relationship was not found in the group of women aged 24 to 57 years.

Conclusions. More than 10% of regular donors had ferritin values in the $15\text{--}30 \mu\text{g/L}$ accompanied by a blood hemoglobin content exceeding the threshold values for blood donation admission. The significant risk of developing iron deficiency without anemia in regular blood donors requires the development of additional recommendations for measures to monitor its level.

Keywords: regular blood donors, iron metabolism, ferritin, transferrin saturation, iron deficiency.

Вступ

Пріоритетними завданнями закладів системи крові є не тільки забезпечення охорони здоров'я безпечними якісними компонентами крові, а й збереження та підтримка здоров'я донорів. Зокрема, для регулярних донорів цільної крові існує загроза розвитку дефіциту заліза, що спостерігається доволі

часто і є пов'язаною з втратою значної частини цього мікроелемента у складі гемоглобіну під час кожної донації [1].

Залізо є критично важливим кофактором для багатьох біохімічних процесів. Середня добова потреба в ньому, а це приблизно 1-2 мг, має покриватися за рахунок споживання з їжею у формі гемового (з м'яса) та негемового заліза (з овочів та збагачених злакових продуктів). Зберігання цього мікроелемента відбувається здебільшого в печінці у вигляді феритину [2]. Основна маса клітин отримує цей надважливий нутрієнт з плазмового білка-переносника – трансферину [3]. Зв'язане з трансферином залізо в крові піддається внутрішньоклітинному поглинанню через рецептори трансферину TfR1 та TfR2. Залізо, що було накопичене фізіологічно, мобілізується з феритину та гемосидерину в основному на потреби еритропоезу. Ефективний механізм переробки в печінці та селезінці гарантує збереження для постійної добової потреби організму. Як контрольоване всмоктування заліза в кишківнику, так і його рециркуляція є частиною основних фізіологічних механізмів підтримки рівноваги в організмі людини [4].

Проблема полягає в тому, що кількість заліза, яке втрачається під час донорства, є доволі значною щодо загальних його запасів. Об'єм цільної крові, що здає донор за одну кроводачу дорівнює приблизно 500 мл з додатковими 25 мл, що використовуються для тестування. Цей об'єм містить 210-240 мг зв'язаного з гемоглобіном заліза. Поповнення таких втрат вимагає понад 24 тижні відновлення при вживанні «стандартної» дієти (без додавання заліза у вигляді добавок) [5]. Повторні кроводачі без адекватного заміщення заліза та/або без дотримання тривалих інтервалів відсторонення від донорства у багатьох донорів призводять до таких негативних наслідків як розвиток латентного дефіциту заліза, а у частини з них навіть переростає у виражену анемію.

Поповнення заліза, що є необхідним для ефективного еритропоезу, відбувається з його запасів, основним індикатором яких є рівень феритину. Ці

запаси у різних категорій донорів в середньому дещо відрізняються та дорівнюють приблизно: у жінок віком до 50 років – 411 мг, у жінок, старших за 50 років – 591 мг та у чоловіків – 880 мг [6]. Відновлення депо у подальшому відбувається повільними темпами за рахунок збільшення засвоєння заліза з їжі. Але треба добре розуміти, що покриття глибокого дефіциту за рахунок простого споживання збагаченої залізом їжі є практично не здійсненним. Тому, для своєчасного реагування на можливий розвиток дефіциту запасів заліза в організмі регулярних донорів є вкрай важливим моніторинг його стану через контроль основних біомаркерів.

Мета. Проаналізувати ключові показники обміну заліза у регулярних донорів крові у зв'язку з ризиком розвитку залізодефіцитних станів у цієї категорії осіб.

Матеріали і методи. Загальна група дослідження – регулярні донори цільної крові (n=24), з яких 37% осіб були чоловіками і 63% – жінками. На рисунках 1 і 2 представлений розподіл групи донорів за статтю та кількістю кроводач.

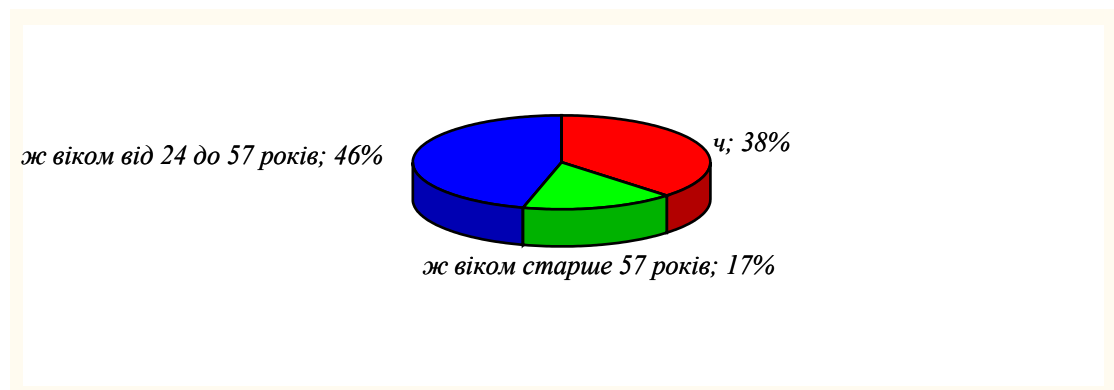


Рисунок 1. Склад донорів по групах (ч – чоловіки; ж – жінки).

Серед донорів до 38 % були чоловіками, а в когорті жінок більшість мали вік від 24 до 57 років (рисунок 1). Третина донорів-жінок були за віком старше 57 років.

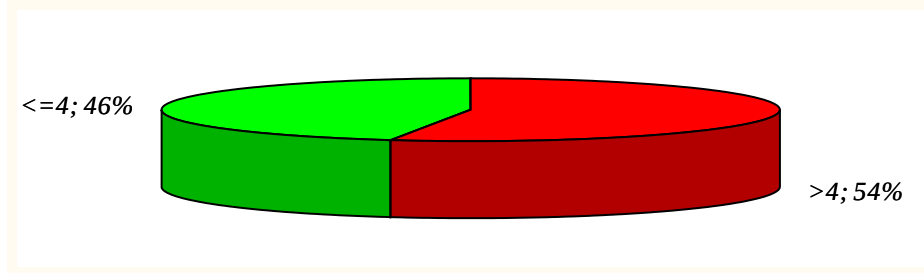


Рисунок 2. Розподіл у загальній групі донорів за історією донацій (<=4 – кількість кроводач в історії донацій від 1 до 4-х, >4 – від 4 до 17 донацій).

Кількість кроводач в історії донорів налічувала від 1 до 17. При цьому більш ніж половина регулярних донорів (54%) здійснили понад 4-и донації (рисунок 2). Двоє донорів з дослідженої групи регулярних донорів цільної крові також мали в історії кроводач досвід здачі тромбоцитів методом аферезу. Для порівняння показників у незалежних вибірках розподіл за групами був здійснений наступним чином: I – чоловіки, II – жінки віком старші за 57 років (період постменопаузи), III – жінки від 24 до 57 років. Також у якості групуючої змінної для порівняльних досліджень вмісту феритину в донорів були використані критерії історії кроводач. Так, було порівняно вміст феритину у донорів, що здавали кров до 4-х разів та тих, у якими було здійснено понад 5 кроводач, а також у групах донорів за кратністю кількості кроводач 4-м.

Були проаналізовані показники обміну заліза та гемоглобін. Для біохімічних досліджень використовували сироватку крові з вакуумної пробірки без наповнювача. Були застосовані фотометричні методи визначення таких показників, як сироваткове залізо та загальна залізо зв'язуюча здатність сироватки (ЗЗЗС) донорської крові (мкмоль/л) з розрахунком коефіцієнта насичення трансферину (КНТ, %) [7], визначення концентрації гемоглобіну (Hb) гемігلوبінціанідним методом (г/л) [8]. Вміст феритину визначали методом імуноферментного аналізу (мкг/л) [9].

Статистичну обробку та аналіз даних здійснено за допомогою пакету прикладних статистичних програм Statistica 10.0 (StatSoft) [10]. Для оцінки статистичної значущості відмінностей використовували однофакторний аналіз

незалежних вибірок за непараметричним методом Краскела-Уолліса (Н-критерій), що призначений для перевірки рівності медіан кількох вибірок. Для уточнення міжгрупової різниці застосовували парне порівняння за критерієм Манна-Уїтні (U-критерій). Дані представлені як медіана (Me) та інтерквартильний розмах (25; 75 % (Min-Max)). Дослідження кореляційних взаємозв'язків застосовували непараметричний метод рангової кореляції Спірмена.

Результати та їх обговорення.

Ключову роль у висвітленні процесів обміну заліза відіграють такі біомаркери як гемоглобін, залізо сироватки, коефіцієнт насичення трансферину, феритин. Діагностика залізодефіциту без анемії ґрунтується на комбінації тестів, що містить рівні гемоглобіну і феритину, а також КНТ [11]. Дані моніторингу стану обміну заліза у регулярних донорів цільної крові за його основними біомаркерами надані в таблиці 1.

Таблиця 1. Показники обміну заліза у регулярних донорів крові

Змінна	Група	Медіана (Me)	Процентилі		Розмах значень		Рівень значущості для Н-критерію
			25 %	75 %	Min	Max	
ЗС, мкмоль/л	I	20,05	19,40	21,40	19,00	22,00	P=0,0093 *
	II	18,80	17,80	19,90	16,80	20,90	
	III	14,8	13,3	17,5	11,30	18,30	
ЗЗЗС, мкмоль/л	I	68,30	66,00	72,80	60,76	74,29	P=0,5773
	II	70,15	69,80	71,25	69,76	71,96	
	III	69,80	68,30	72,00	66,92	73,49	
КНТ, %	I	30,22	26,80	32,92	24,10	36,3	P=0,0077 *
	II	26,40	25,10	28,40	24,04	30,10	
	III	21,30	20,30	25,10	16,70	26,73	
Феритин, мкг/л	I	39,12	9,47	59,65	4,28	117,55	P=0,3806
	II	67,21	43,66	85,34	27,38	96,22	
	III	38,36	25,63	54,00	12,35	99,22	
Гемоглобін, г/л	I	145,0	127,5	145,0	119,8	160,20	P=0,3087
	II	147,5	135,0	150,0	125,0	149,8	
	III	140,0	128,0	145,0	115,0	145,0	
Кольоровий показник	I	0,85	0,75	0,94	0,52	1,01	P=0,4233
	II	0,91	0,89	0,92	0,88	0,92	
	III	0,92	0,80	1,01	0,72	1,06	

Примітки: I група – чоловіки, II група – жінки віком старші за 57 років (період постменопаузи), III група – жінки від 24 до 57 років; Н-критерій - критерій Краскела-Уолліса; ЗС – залізо сироватки, ЗЗЗС – загальна залізовв'язуюча здатність сироватки, КНТ – коефіцієнт насичення трансферину; Ме – медіана; 25 % та 75 % – процентилі; Min – мінімум; Max – максимум; * – Р-рівень статистично значуще відмінних результатів.

За непараметричним аналізом Краскела-Уолліса (Н-критерій) (таблиця 1) тільки 2 показники (ЗС та КНТ) мали статистично значущу відмінність, що графічно представлено на діаграмах розмаху з уточненням міжгрупової різниці за парним порівнянням з використанням критерію Манна-Уїтні (U-критерій) (рисунок 3).

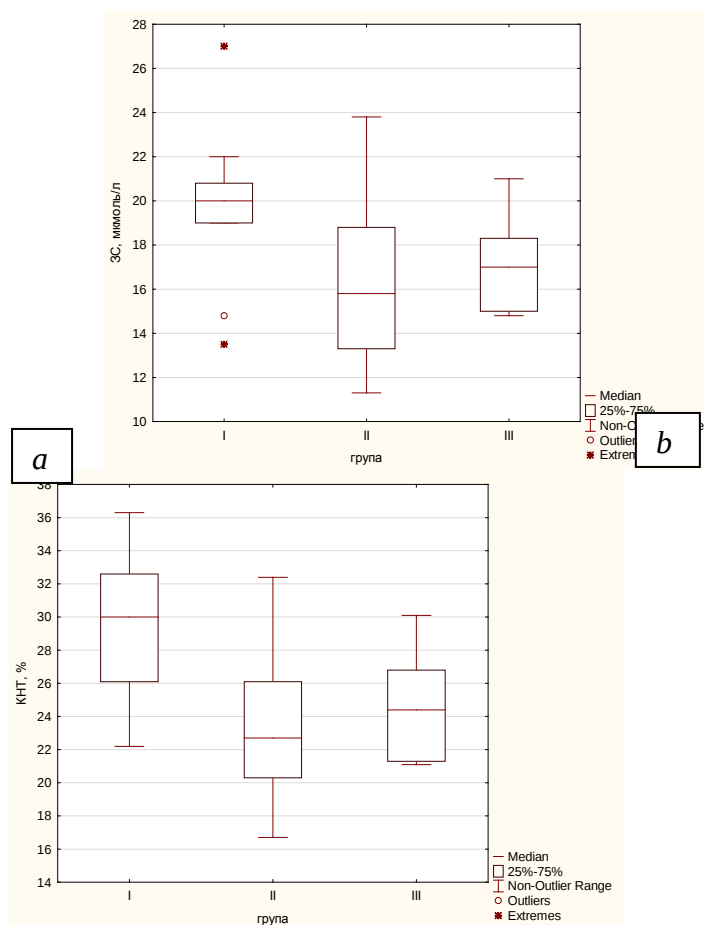


Рисунок 3. Діаграми розмаху медіан статистично значущих показників обміну заліза: статистична вірогідність відмінності між показниками за критерієм Манна-Уїтні (U-критерій): а – для показників ЗС – $P_{I-III}=0,0093$; б – для показників КНТ – $P_{I-III}=0,0044$, де ЗС- залізо сироватки (мкмоль/л), КНТ – коефіцієнт насичення трансферину (%), група I – чоловіки, група II – жінки віком старше 57 років, група III – жінки віком від 24 до 57 років.

Статистичний аналіз даних щодо показників обміну заліза (таблиця 1, рисунок 3) свідчить про наявність міжгрупової статистично значущої різниці на момент дослідження за показниками ЗС та КНТ при розподілі донорів за

статтю, а жінок іще додатково і за віком. Так, вміст ЗС у донорів чоловічої статі значно перевищував (у 1,4 раза) даний показник у донорів – жінок молодого та середнього віку (множинне порівняння двостороннє – Н-критерій: $P_{I-III}=0,0111$; U-критерій: $P_{I-III}=0,0093$). При цьому різниця між донорами-чоловіками та донорами-жінками старшого віку (після 57 років) не була статистично достовірною (U-критерій: $P_{I-II}=0,5035$), так само, як і між донорами-жінками проаналізованих вікових груп (Н-критерій: $P_{II-III}=0,3396$). Показник КНТ також значно відрізнявся тільки у I та III групах: у донорів-чоловіків він був вищим у 1,4 раза, ніж у жінок віком 24-57 років (множинне порівняння двостороннє – Н-критерій: $P_{I-III}=0,0060$; U-критерій: $P_{I-II}=P_{I-III}=0,0044$). Попри тенденцію до перевищення показника КНТ на 7% за медіаною у групі жінок віком понад 57 років, ця різниця не мала статистичної вірогідності (множинне порівняння двостороннє – Н-критерій: $P_{II-III}=0,4690$). Різниця між донорами-чоловіками та жінками старшої вікової групи за медіаною складала менше 4% і не була статистично значущою (множинне порівняння двостороннє – Н-критерій: $P_{II-III}=0,9619$).

Показник вмісту феритину в сироватці крові донорів мав великий розмах.

Медіана складала 43,42 мкг/л (95% ДІ 33,15-62,15; нижній квантиль – 19,29; верхній квантиль – 60,49). Донори мали значні розбіжності – від 4,3 до 126 мкг/л. При цьому статистично достовірної міжгрупової різниці у показниках феритину не було (U-критерій: $P=0,3806$, таблиця 1). У 17% досліджених регулярних донорів цей показник був нижчим за нормальні референтні значення. Усі вони були чоловіками. 25% донорів з дослідної групи мали рівні феритину нижчі від 15 мкг/л. Усі ці донори також мали показники гемоглобіну, що були нижче граничного значення допуску до кроводачі. Вони входили до двох груп – III-ї групи (жінки віком до 57 років) та I-ї групи (чоловіки). В основному в історії цих донорів здійснено понад 5 донацій. 12% усієї вибірки осіб мали значення феритину, що знаходилось в межах від 15 до 30 мкг/л. В історії останніх – від 2-х до 9-и донацій.

Також ми проаналізували відмінності у показниках феритину донорів, що були розподілені у підгрупи за кратністю та кількістю донацій (рисунок 4).

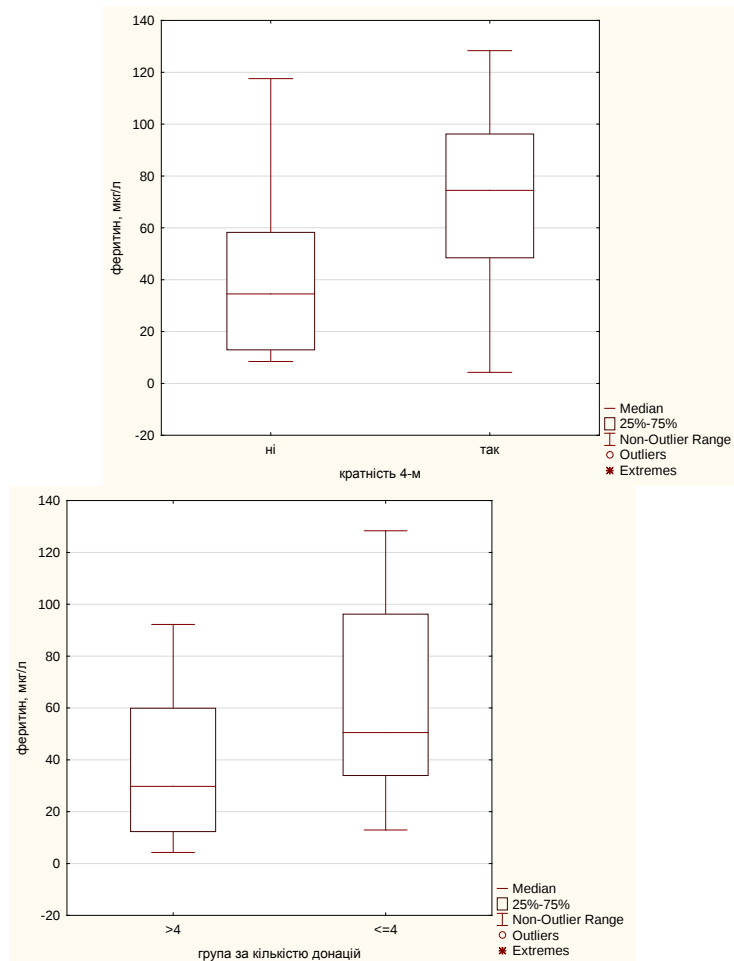


Рисунок 4. Діаграми розмаху медіан вмісту феритину в сироватці регулярних донорів при розподілі на групи за кратністю кількості донацій 4-м (а, де позначка «ні» означає відсутність ознаки, а позначка «так» — наявність ознаки), а також кількістю донацій (б), що не перевищувала 4 рази (≤ 4) та була більшою, ніж 4 рази (> 4).

Такий розподіл за групами був здійснений, оскільки за поточною практикою рівень феритину у донорів перевіряється перед кожною п'ятою донацією.

За даними (рисунок 4а, 4б) не було виявлено статистично значущої різниці. Так, у показниках феритину для груп донорів, що мали різну історію кроводач, відповідно: 4а – $Me=34,5$ мкг/л ($25\%=13,0$; $75\%=58,3$), ($Min=8,5$; $Max=117,6$) та $Me=74,5$ мкг/л ($25\%=48,5$; $75\%=96,2$), ($Min=4,3$; $Max=128,4$), Н-критерій: $P=0,2135$; 4б – $Me=29,8$ мкг/л ($25\%=12,4$; $75\%=60,0$), ($Min=4,3$;

Max=92,2) та Me=50,6 мкг/л (25%=34,0; 75%=96,2), (Min=13,0; Max=128,4), Н-критерій: P=0,1734.

Показники обміну заліза мали певні статистично значущі взаємозв'язки, а саме: прямі високого ступеня зв'язку – між ЗЗЗС та трансферином ($r=0,9975$, $P<0,001$), ЗС та КНТ ($r=0,9646$, $P<0,001$), Нб та феритином ($r=0,7980$, $P<0,01$), феритином і кольоровим показником ($r=0,7811$, $P<0,01$). Не дивлячись на різницю у медіанних значеннях феритину донорів, розподілених за кількістю донацій, що складала аж 40 мкг/л, аналіз рангової кореляції r-Спірмена не виявив значного зв'язку між кількістю донацій в історії донорів та вмістом феритину в їх сироватці ($r=-0,2022$, $P>0,05$), а також вмістом феритину та трансферину ($r=-0,3595$, $P>0,05$), хоча в обох випадках показав тенденцію оберненого напрямку. Скоріш за все, такий результат пов'язаний з наявною відносно невеликою вибіркою та низькою чутливістю непараметричного коефіцієнта рангової кореляції.

Разом з тим, при аналізі зв'язків у відокремленій групі донорів-чоловіків значний обернений взаємозв'язок феритину сироватки та історії донацій був підтверджений ($r=-0,6796$, $P<0,01$). У групі жінок віком від 24 до 57 років такого зв'язку виявлено не було. Відсутність зв'язку у жінок такого віку пояснюється наявністю багатофакторного впливу на запаси заліза в організмі у дітородному та пременопаузальному періоді (втрати під час менструацій, спосіб харчування, акушерський анамнез тощо) [12-14].

Загалом, за даними багатьох досліджень підвищений ризик розвитку дефіциту заліза мають певні категорії регулярних донорів, серед яких: молоді донори, донори-жінки у пременопаузі, особи з вихідним близьким до мінімального за відповідними вимогами рівнем гемоглобіну. Скринінг за допомогою показників гемоглобіну та заліза дозволяє виокремити осіб, які мають ризик розвитку анемії, серед усіх донорів, а також тих, хто отримає найбільшу користь від профілактичних стратегій [15]. Необхідно мати пересторогу, що хоча більшість регулярних донорів крові не страждають на

анемію та демонструють референтні (як для скринінгу донорів крові) рівні гемоглобіну, запаси заліза в їх організмі можуть бути вже виснаженими. В цьому разі має місце так званий неанемічний, або латентний, дефіцит заліза [16]. За науковими даними залізодефіцитна анемія наразі вражає 1,2 мільярда людей, а залізодефіцит без анемії зустрічається щонайменше вдвічі частіше [11]. Незважаючи на значну поширеність, такий стан погано розпізнається клініцистами. Хоча причини дефіциту заліза іноді можуть бути очевидними, багато з них, як правило, ігноруються [11]. Ймовірно це пов'язане не тільки з відсутністю пересторог у персоналу закладів системи охорони здоров'я, зокрема служби крові, а також з неоптимальністю рекомендацій щодо скринінгу.

Зазначені вище зміни особливо часто зустрічаються у жінок дітородного віку [17]. Це важливо враховувати, оскільки саме така категорія донорів складає значний відсоток у загальній популяції. Також дуже важливим моментом є спосіб харчування донора. Як добре відомо, гемове залізо, що має гарний індекс засвоєння, міститься в їжі тваринного походження. Тому, такі види дієти як веганська та вегетаріанська потенційно можуть ускладнити підтримку високого рівня заліза в організмі, що пов'язане саме з типом споживаного заліза, а не з його кількістю [18]. Веганам та вегетаріанцям важче поповнити втрату заліза після здачі цільної крові або еритроцитів. В цьому разі для пришвидшення відновлення запасів заліза та поновлення донорської функції вважається доцільним розглянути можливість прийому залізовмісних добавок [19].

Отже, за нашими даними понад 10% осіб мали помірно низькі як для донорів цільної крові значення феритину, а саме: між 15 мкг/л та 30 мкг/л. При таких рівнях феритину вміст гемоглобіну зазвичай має значення, що перевищують порогові. Це було підтверджено і у нашому дослідженні, де у 100% випадків порогові «гемоглобінові» критерії допуску до кроводачі регулярних донорів цільної крові були подолані. Це стосувалось як донорів-

жінок, так і чоловіків. На жаль, такі регулярні донори при частоті здачі крові кожні кілька місяців мають великий ризик розвитку залізодефіциту з падінням феритину нижче 15 мкг/л [5]. Збільшення інтервалів між донаціями під контролем феритину значно покращують показники гемоглобіну та феритину, що врешті-решт дозволяє запобігти дефіциту заліза [20].

Таким чином, цими попередніми результатами підтверджено наявність проблеми розвитку залізодефіцитних станів у регулярних донорів цільної крові. Дефіцит заліза без явних проявів анемії може виникнути в умовах індивідуальної недостатності часу для поповнення їхніх запасів між донаціями. Слід враховувати, що донори з нормальним рівнем гемоглобіну вже можуть мати дефіцит заліза без явних проявів анемії. Вибір частоти вимірювання вмісту феритину після кожної четвертої донації, а не з іншою частотою, є довільним і не ґрунтується на обширних дослідженнях [5]. При витримуванні тільки загально встановлених норм інтервалів між донаціями з вимірюванням лише показника концентрації гемоглобіну в якості маркера заліза при допуску до кроводачі існує значний ризик розвитку залізодефіциту у регулярних донорів цільної крові.

Тому, перспективність подальших досліджень полягає в аналізі ризиків розвитку залізодефіцитних станів у різних категорій донорів у залежності від вихідних даних про стан обміну заліза. Усвідомлення ризику виснаження запасів заліза у донорів крові сприяє застосуванню науково обґрунтованих профілактичних заходів, що не тільки збережуть їх здоров'я, а й попередять негативні наслідки для системи служби крові. Основними негативними тенденціями у цьому контексті є подовження термінів тимчасового відсторонення від донорства, а також зниження мотивації донора до регулярних добровільних кроводач.

Висновки

1. У цьому дослідженні понад 10% регулярних донорів мали значення феритину в межах 15-30 мкг/л із вмістом гемоглобіну крові, що перевищував

порогові значення допуску до кроводачі. Такі регулярні донори при частоті здачі крові кожні кілька місяців мають підвищений ризик розвитку залізодефіциту з падінням феритину нижче 15 мкг/л.

2. Для оперативного реагування на можливий розвиток дефіциту запасів заліза без анемії в організмі регулярних донорів є вкрай важливим своєчасний моніторинг його рівня.

Інформація про джерела фінансування. Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи Інституту гематології та трансфузіології ННЦРМГО «Дослідження прогностичної цінності донорських факторів як чинників впливу на показники якості пакованих еритроцитів в процесі гіпотермічного зберігання» (№ державної реєстрації 0125U000862).

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Література

1. Lobier M, Castrén J, Niittymäki P, et al. The effect of donation activity dwarfs the effect of lifestyle, diet and targeted iron supplementation on blood donor iron stores. PLoS One. 2019 Aug 13;14(8):e0220862. doi: 10.1371/journal.pone.0220862.
2. Vogt AS, Arsiwala T, Mohsen M, et al. On iron metabolism and its regulation. Int J Mol Sci. 2021 Apr 27;22(9):4591. doi: 10.3390/ijms22094591.
3. Fillebeen C, Charlebois E, Wagner J, et al. Transferrin receptor 1 controls systemic iron homeostasis by fine-tuning hepcidin expression to hepatocellular iron load. Blood. 2019 Jan 24;133(4):344-355. doi: 10.1182/blood-2018-05-850404.
4. Enko D. Physiology of iron metabolism. Clin Lab. 2025 Mar 1;71(3). doi: 10.7754/Clin.Lab.2024.241005.
5. Vinkenoog M, van den Hurk K, van Kraaij M, et al. First results of a ferritin-based blood donor deferral policy in the Netherlands. Transfusion. 2020 Aug;60(8):1785-1792. doi: 10.1111/trf.15906.
6. Kiss JE, Vassallo RR. How do we manage iron deficiency after blood donation? Br J Haematol. 2018 Jun;181(5):590-603. doi: 10.1111/bjh.15136.
7. Інструкція до набору реактивів для визначення заліза та загальної залізо зв'язуючої здатності (333С) сироватки крові ТОВ НВП «Філіст-Діагностика». ТУ У 24.4-24607793-019-2003. REF № HP012.01. Затверджено 30.10.2012 р. Погоджено Першим заступником голови Державної служби України з лікарських засобів 09.11.2012 р. [Instructions for reagents set for the determination of iron and total iron-binding capacity of blood serum (TIBS) of the RPI Company "Filicit-Diagnostics"] [Internet]. TC Ukr 24.4-24607793-019-2003. REF No. HP012.01. Approved on Oct 30, 2012. Agreed by the First Deputy Head of the State Service of Ukraine on Medicines and Drugs Control on Nov 9, 2012 [updated 2012 Nov 9; cited 2025 Jul 5]. (in Ukrainian) Available from: <http://felicit.com.ua/wp-content/uploads/2020/09>
8. Інструкція до набору реагентів для визначення концентрації гемоглобіну ціанідним методом виробництва ТОВ «Генезис», Україна. [Instructions for reagents set for the determination of hemoglobin concentration by the hemoglobin cyanide method of the "Genesis" LLC, Ukraine] [Internet]. [cited 2025 Jul 5]. (in Ukrainian) Available from: <https://www.genesislab.com.ua/data/files/1508833553-instrukciya-gemoglobin-400.pdf>

9. Instructions for reagents set for the direct immunoenzymatic determination of ferritin in human serum or plasma (DiaMetra, Italy); DCM039-12 Ed. 01/2024 [Internet] Available from: <https://diametra.com/product/ferritin/>
10. Фетісов ВС. Пакет статистичного аналізу даних STATISTICA. Навчальний посібник. Ніжин: НДУ ім Миколи Гоголя. 2018:114 с. [Fetisov VS. Statistical data analysis package STATISTICA. Textbook. Nizhyn: Mykola Gogol NSU. 2018:114 p.] [Internet]. [cited 2025 Aug 5]. Available from: <https://files.znu.edu.ua/files/Bibliobooks/Inshi72/0053477.pdf>
11. Al-Naseem A, Sallam A, Choudhury S, Thachil J. Iron deficiency without anaemia: a diagnosis that matters. Clin Med (Lond). 2021 Mar;21(2):107-113. doi: 10.7861/clinmed.2020-0582.
12. Benson CS, Shah A, Frise MC, Frise CJ. Iron deficiency anaemia in pregnancy: A contemporary review. Obstet Med. 2021 Jun;14(2):67-76. doi: 10.1177/1753495X20932426.
13. Wasim T, Bushra N, Tajammul A, et al. Ferritin screening and Iron treatment for maternal anemia and fetal growth restriction prevention - A multicenter randomized controlled trial (FAIR Study). Pak J Med Sci. 2023 Jan-Feb;39(1):293-299. doi: 10.12669/pjms.39.1.6686.
14. Low MS, Speedy J, Styles CE, et al. Daily iron supplementation for improving anaemia, iron status and health in menstruating women. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Apr 18;4(4):CD009747. doi: 10.1002/14651858.CD009747.pub2.
15. Pasricha SR, McQuilten ZK, Keller AJ, Wood EM. Hemoglobin and iron indices in nonanemic premenopausal blood donors predict future deferral from whole blood donation. Transfusion. 2011 Dec;51(12):2709-13. doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03173.x.
16. STENFORD Blood Center. Iron and blood donation. [Internet]. [cited 2025 Aug 5]. Available from: <https://stanfordbloodcenter.org/iron-and-blood-donation/#1534799452010-d97bd5c7-66f0>.
17. Pratt JJ, Khan KS. Non-anaemic iron deficiency - a disease looking for recognition of diagnosis: a systematic review. Eur J Haematol. 2016 Jun;96(6):618-28. doi: 10.1111/ejh.12645.
18. Mac Cormic H. Ways to boost blood iron levels while eating a vegan or vegetarian diet. [Internet]. [cited 2025 Aug 5]. Available from: <https://med.stanford.edu/news/insights/2017/10/ways-to-boost-blood-iron-levels-while-eating-a-vegan-or-vegetarian-diet.html>.
19. Carter Blood Care. Donate Blood. [Internet]. [cited 2025 Aug 5]. <https://www.carterbloodcare.org/education-center/donation-myths/vegetarians-or-vegans-cannot-donate-blood/#:~:text=Here's%20the%20Truth,they%20can%20continue%20donating%20regularly>.
20. Meulenbeld A, Ramondt S, Sweegers MG, et al. Effectiveness of ferritin-guided donation intervals in whole-blood donors in the Netherlands (FIND'EM): a stepped-wedge cluster-randomised trial. Lancet. 2024 Jul 6;404(10447):31-43. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01085-7.

Стаття надійшла 12.08.2025 р.

Контакти: Тетяна Калиниченко kalynychenko_tetiana@ukr.net

DOI: 10.33741/3083-6883.43.04

УДК 616-006.446.2-053.2:616-018.1

ОСОБЛИВОСТІ ВІКОВОГО РОЗПОДІЛУ ХРОМОСОМНИХ АНОМАЛІЙ НА ЧАС ВСТАНОВЛЕННЯ ДІАГНОЗУ ГОСТРОЇ МІЄЛОЇДНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ

Корець К. В.^{1,2}, Андрєєва С. В.^{1,2}, Горяїнова Н. В.¹, Стародуб Г. С.¹,
Третяк Н. М.¹, Настенко О. П.¹

¹ State Institution «National research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology
National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

² Медична лабораторія ТОВ «Інститут медичної молекулярної діагностики», Київ, Україна

Анотація

Вступ Вік є одним із важливих прогностичних факторів при гострих мієлоїдних лейкеміях (ГМЛ), незалежно від інших факторів. Описана певна залежність між віком та реєстрації аномалій хромосом, а саме: частота та спектр виявлених кількісних та структурних перебудов, особливо несприятливого цитогенетичного прогнозу, збільшується з віком пацієнтів. На сьогодні в Україні не визначені особливості вікового розподілу частоти як цитогенетично нормальних, так і каріотипів з кількісними та/або структурними аномаліями.

Метою дослідження було визначення особливостей розподілу кількісних та структурних аномалій хромосом у різних вікових групах пацієнтів на час встановлення діагнозу ГМЛ.

Матеріали і методи. Цитогенетичні дослідження проводили в клітинах кісткового мозку у 263 пацієнтів на час встановлення діагнозу ГМЛ, що надходили до лабораторії в період з 2015 по 2025 роки. Пацієнти були розподілені на чотири вікові групи: I) 18 – 35 років; II) 36 – 50 років; III) 51 – 65 років; IV) пацієнти старше 66 років. Препарати метафазних хромосом готували за загальновизнаною методикою і забарвлювали на G-смужки. Аналізували не менше 20 метафазних пластинок для кожного пацієнта.

Результати. За результатами каріотипування аномальні каріотипи виявлені у 61,2 % і найбільшу групу (42,9 %) склали пацієнти старше 50 років. Високий відсоток аномальних каріотипів зафіксовано у I та IV вікових групах (69,3 % та 65,5 %, відповідно). Аномальні каріотипи з 1-2 аномаліями хромосом домінували у всіх вікових групах. У пацієнтів старше 50 років відсоток складних каріотипів склав 27,3 %. Частота реєстрації незбалансованих аномалій хромосом збільшувалась з віком (від 47,5 % у I групі до 73,7 % у IV групі). Збалансовані транслокації виявлені в усіх чотирьох вікових групах: 33,9 %, 41,2 %, 16,0 % та 15,7 %, відповідно. Найвищий відсоток маркерних та кільцевих хромосом виявлено у IV групі (26,3 % та 10,5 %, відповідно). Транслокація t(15;17) частіше була зареєстрована у пацієнтів I та II вікових груп (16,9 % та 17,6 %, відповідно). Транслокації із залученням хромосоми 11 по локусу 11q23 виявлено лише у III групі – 3,7 %. У всіх вікових групах зафіксовано високий відсоток каріотипів, що віднесені до групи проміжного прогнозу (53,3 %, 60,0 %, 52,9 % та 42,3 %, відповідно). Окрім того, спостерігали приріст частоти каріотипів, що належать до групи

несприятливого цитогенетичного прогнозу із збільшенням віку пацієнтів, а саме: від 33,3 % у пацієнтів I групи до 50,0 % у IV групі.

Висновки.. В усіх чотирьох вікових групах домінували каріотипи з однією або двома аномаліями хромосом (80,8 %, 81,1 %, 67,9 % і 88,2 %, відповідно). Встановлено зростання частоти незбалансованих аномалій хромосом із збільшенням віку пацієнтів (від 47,4 % в I групі до 73,7 % в IV групі); у IV групі зафіксовано збільшення частоти маркерних та кільцевих хромосом (26,3 % та 10,5 %, відповідно). Сумарно, у I і II групах у 37,3 % виявлені збалансовані транслокації. В усіх групах частіше реєстрували групу проміжного прогнозу. Відмічено збільшення частоти несприятливого прогнозу від I до IV вікових груп (33,3 %, 34,7 %, 41,1 % та 50,0 %).

Ключові слова: гострі мієлоїдні лейкемії, кількісні та структурні аномалії хромосом, вікові особливості.

AGE DISTRIBUTION PECULIARITIES OF CHROMOSOMAL ABNORMALITIES AT DIAGNOSIS OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA

Korets K. V.^{1,2}, Andreieva S. V.^{1,2}, Goryainova N. V.¹, Starodub H. S.¹,
Tretiak N. M.¹, Nastenka O. P.¹

¹State Institution "National Scientific Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Limited Liability Company «Institute of medical molecular diagnostics»,
Kyiv, Ukraine

Abstract

Introduction. Age is one of the important predictive factors in acute myeloid leukemias (AML), regardless of other factors. A certain dependence has been described between age and the registration of chromosomal abnormalities, namely: the frequency and spectrum of identified quantitative and structural rearrangements, especially with adverse cytogenetic prognosis, increase with the age of patients. As of now, the characteristics of the age distribution of the frequency of both cytogenetically normal karyotypes and karyotypes with quantitative and/or structural abnormalities have not been determined in Ukraine.

The aim of the study was to determine the characteristics of the distribution of quantitative and structural chromosome anomalies in different age groups of patients at the time of the diagnosis of AML. **Materials and methods.**

Materials and methods. Cytogenetic studies were performed on bone marrow cells from 263 patients at diagnosis AML, who were admitted to the laboratory from 2015 to 2025. The patients were divided into four age groups: I) 18 – 35 years; II) 36 – 50 years; III) 51 – 65 years; IV) patients older than 65 years. The preparations of metaphase chromosomes were made according to a generally accepted methodology and stained for G-banding. At least 20 metaphase spreads were analyzed for each patient.

Results. According to the results of karyotyping, abnormal karyotypes were found in 61.2%, with the largest group (42.9%) consisting of patients over 50 years old. A high percentage of abnormal karyotypes was recorded in the I and IV age groups (69.3% and 65.5%, respectively). Abnormal karyotypes with 1-2 chromosome rearrangements dominated in all age groups. In patients over 50 years old, the percentage of complex karyotypes was 27.3%. The frequency of registration of

unbalanced chromosomal anomalies increased with age (from 47.5% in group I to 73.7% in group IV). Balanced translocations were found in all four age groups: 33.9%, 41.2%, 16.0%, and 15.7%, respectively. The highest percentage of marker and ring chromosomes was found in group IV (26.3% and 10.5%, respectively). The t(15;17) translocation was more frequently registered in patients of age groups I and II (16.9% and 17.6%, respectively). Translocations involving chromosome 11 at the locus 11q23 were found only in group III - 3.7%. In all age groups, a high percentage of karyotypes were recorded, classified as intermediate prognosis group (53.3%, 60.0%, 52.9%, and 42.3%, respectively). Moreover, an increase in the frequency of karyotypes belonging to the unfavorable cytogenetic prognosis group was observed with age of the patients, namely: from 33.3% in group I patients to 50.0% in group IV.

Conclusions. *In all four age groups, karyotypes with 1 and 2 chromosomal anomalies predominated (80.8%, 81.1%, 67.9%, and 88.2%, respectively). An increase in the frequency of unbalanced chromosomal anomalies was established with the increase in patient age (from 47.4% in group I to 73.7% in group IV); in group IV, an increase in the frequency of marker and ring chromosomes was recorded (26.3% and 10.5%, respectively). Summarily, in groups I and II, balanced translocations were found in 37.3%. In all groups, the intermediate prognosis group was registered more frequently. An increase in the frequency of unfavorable prognosis from age group I to IV was noted (33.3%, 34.7%, 41.1%, and 50.0%).*

Keywords: *acute myeloid leukemias, quantitative and structural chromosome abnormalities, ages peculiarities.*

Вступ

Гострі мієлоїдні лейкемії (ГМЛ) є найпоширенішими типами гострих лейкемій у дорослих пацієнтів, при якій захворюваність прогресивно зростає з віком. За статистичним даними у світі середній вік захворюваності складає 68 років, де приблизно у 60,0 % пацієнтів діагноз встановлюють у віці старше 65 років, а у третини – у віці старше 75 років [1, 2]. З огляду на це, на даний час інформація щодо пацієнтів молодше 39 років з ГМЛ досить обмежена та гетерогенна [3].

ГМЛ характеризуються клональною експансією та накопиченням мієлоїдних клітин-попередників, які реєструються в кістковому мозку (КМ) та периферичній крові (ПК). Це гетерогенна група новоутворень гемопоетичних клітин, що знаходять своє відображення в морфології аномальних клітин, особливостях клінічного перебігу і відповіді на хіміотерапію (ХТ).

Цитогенетичні дослідження відіграють основну роль у визначенні походження трансформації нормальної кровотворної клітини в аномальну, що стало основою визначення клонального походження захворювань і є вагомими у

диференційній діагностиці, оцінці прогнозу перебігу захворювань та використовуються для стратифікації клінічних груп ризиків, що, у свою чергу, впливає на вибір стратегії лікування [4].

Сучасні оновлені класифікації ГМЛ ґрунтуються на інтеграції морфологічних (цитологічних і гістологічних), імуннофенотипових, молекулярних та цитогенетичних даних – класифікація Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я (ВООЗ, 2022) [5], міжнародна консенсусна класифікація [6]. Новоутворення кровотворної тканини відносяться до набутих генетичних захворювань і завжди пов'язані з генними мутаціями, клональними кількісними та/або структурними аномаліями хромосом. Клональне походження визначається як популяції клітин, що походять від однієї (зрідка декількох) трансформованої (аномальної) гемопоетичної клітини, яка має селективну перевагу в зростанні популяції аномальних клітин [5, 7].

Вік є одним із важливих прогностичних факторів при ГМЛ, незалежно від інших факторів ризику, при цьому реєструють зниження виживаності із збільшенням віку пацієнтів [8]. Зазвичай співставляють такі вікові групи: 20-39, 40-59, 60-74, 75-84, ≥ 85 роки [9]; від народження до 14, 15-39, 40-59, 60-69 і старше 70 років [2]. Описана певна залежність між віком і частотою реєстрації аномалій хромосом, а саме: частота та спектр виявлених кількісних та структурних перебудов, особливо несприятливого цитогенетичного прогнозу збільшується з віком пацієнтів. В свою чергу, пацієнти віком до 39 років, зазвичай демонструють вищу частоту реєстрації цитогенетично нормальних каріотипів у порівнянні зі старшими пацієнтами [10]. Особливості частоти як цитогенетично нормальних, так і каріотипів з кількісними та/або структурними аномаліями хромосом представлені у публікаціях дослідників Великобританії, США, Іраку, Іспанії, але в нашій країні такі дослідження відсутні [8-10].

Метою дослідження було визначити особливості розподілу кількісних та структурних аномалій хромосом у різних вікових групах пацієнтів на час встановлення діагнозу гострих мієлоїдних лейкозів.

Матеріали і методи

Цитогенетичні дослідження (каріотипування) були виконані на суспензії клітин КМ для 263 пацієнтів на час встановлення діагнозу ГМЛ, які надходили у період з 2015 по 2025 роки. З урахуванням морфологічних та цитохімічних досліджень всіх пацієнтів розподілили наступним чином: гостра мієлоїдна лейкоз без ознак диференціювання (M0) – 7 пацієнтів, гостра мієлоїдна лейкоз з мінімальним диференціюванням (M1) – 19 пацієнтів, гостра мієлоїдна лейкоз з ознаками диференціювання (M2) – 43 пацієнти, гостра промієлоцитарна лейкоз (M3) – 24 пацієнти, гостра мієломоноцитарна лейкоз (M4) – 83 пацієнти, гостра монобластна лейкоз (M5) – 80 пацієнтів, гостра еритроїдна лейкоз (M6) – 4 пацієнти, гостра мегакаріобластна лейкоз (M7) – 3 пацієнти. Співвідношення жінок та чоловіків склало 1:1,02. Середній вік у жінок становив $46,8 \pm 1,2$ у жінок (діапазон 18-79), у чоловіків – $45,9 \pm 1,3$ (діапазон 19-74). У гематологічній характеристиці обстежених середній вміст лейкоцитів становив $(53,9 \pm 4,6) \times 10^9/\text{л}$, еритроцитів – $(2,6 \pm 0,1) \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобіну – $(89,1 \pm 1,4)$ г/л, тромбоцитів – $(83,6 \pm 6,7) \times 10^9/\text{л}$, бластних клітин в ПК – $(43,0 \pm 1,8)$ %, бластних клітин в КМ – $(63,8 \pm 1,6)$ %. Діагноз встановлювали у відділі імуноцитохімії та онкогематології Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України, клініко-діагностичних лабораторіях при онкологічних диспансерах України та приватних медичних лабораторіях України.

Каріотипування проводили на препаратах метафазних хромосом, диференційно забарвлених GTG-методом. Препарати готували за загальноприйнятою методикою [11]. Зареєстровані хромосомні аномалії

описували відповідно до міжнародної номенклатури хромосом людини ISCN 2020 [12]. У дослідженні враховували тільки клональні аномалії хромосом. Каріотиби клітин КМ були поділені на дві категорії: цитогенетично нормальний (N) (каріотип, коли не менш ніж у 20 проаналізованих і у 10 каріотипованих метафазних пластинках не було виявлено хромосомних аномалій) та аномальний (A) (каріотип, в якому зафіксовано мінімум одну клональну кількісну або структурну хромосомну аномалію). Структурні аномалії поділяли на збалансовані (збалансовані транслокації (t), інверсії (inv), інсерції (ins)) та незбалансовані (незбалансовані транслокації (t unbal), делеції (del), похідні хромосоми (der), додатковий матеріал невстановленого походження (add), ізохромосоми (i), дуплікації (dup), маркерні (mar) та кільцеві хромосоми (r)).

Пацієнтів стратифікували на чотири вікові групи: I) 18 – 35 років; II) 36 – 50 років; III) 51 – 65 років; IV) пацієнти старше 66 років [13].

Для розподілу пацієнтів за групами цитогенетичного прогнозу використовували класифікацію ELN 2022, згідно з якою відносять до сприятливого: (8;21)(q22;q22.1), inv(16)(p13.1q22) або t(16;16)(p13.1;q22); проміжного: (9;11)(p21.3;q23.3); цитогенетичні аномалії, які не класифіковані як сприятливого або несприятливого; несприятливого: (6;9)(p23;q34.1), t(v;11q23.3) *KMT2A* перебудови; t(9;22)(q34;q11); inv(3)(q21.3q26.2) або t(3;3)(q21.3;q26.2), -5 або del(5q); -7,-17/аномалії(17p), комплексний каріотип: ≥ 3 непов'язаних аномалій хромосом, за виключенням гіпердиплоїдних каріотипів з трисоміями трьох і більше хромосом та без структурних аномалій [14].

Каріотипування проводили за допомогою мікроскопів Olympus BX40 та Nikon Eclipse Ci. Зображення аналізували за допомогою програми Lucія версія 3.1.

Математичний аналіз отриманих результатів здійснювався за допомогою пакету Excel.

Результати та їх обговорення

Аналіз результатів каріотипування у різних вікових групах розділили на декілька етапів: співставлення клінічних показників, особливостей розподілу за складністю кількісних та структурних (збалансованих і незбалансованих) аномалій хромосом та прогностично значимих хромосомних перебудов.

У таблиці 1 представлено клінічну характеристику пацієнтів на час встановлення діагнозу ГМЛ.

Таблиця 1. Характеристика пацієнтів за клінічними показниками у різних вікових групах на час встановлення діагнозу ГМЛ

Вікові групи:		I	II	III	IV
		N (%)			
Всього		75 (28,5)	75 (28,5)	87 (33,1)	26 (9,9)
Стать	жінки:чоловіки	33:42 (1,0:1,3)	40:35 (1,0:0,9)	43:44 (1,0:1,0)	14:12 (1,0:0,9)
Гематологічні показники					
Лейкоцити, $10^9/\text{л}$		51,6 $\pm$ 9,0	55,3 $\pm$ 9,7	58,0 $\pm$ 7,8	40,3 $\pm$ 9,9
Еритроцити, $10^{12}/\text{л}$		2,5 $\pm$ 0,1	2,5 $\pm$ 0,1	2,7 $\pm$ 0,1	2,6 $\pm$ 0,2
Гемоглобін, г/л		86,1 $\pm$ 2,8	83,4 $\pm$ 2,6	99,0 $\pm$ 2,3	81,9 $\pm$ 3,3
Тромбоцити, $10^9/\text{л}$		60,7 $\pm$ 6,5	82,5 $\pm$ 9,9	87,4 $\pm$ 9,3	130,0 $\pm$ 45,9
Бласти ПК, %		45,1 $\pm$ 3,3	44,1 $\pm$ 3,1	42,1 $\pm$ 3,2	40,4 $\pm$ 6,1
Бласти КМ, %		66,8 $\pm$ 3,1	66,8 $\pm$ 2,7	62,3 $\pm$ 3,0	58,3 $\pm$ 5,2

Середній вік пацієнтів на час встановлення діагнозу ГМЛ становив (46,5 $\pm$ 0,9) років (18 - 79 років). Тобто, пацієнти у нашій вибірці були молодшими, ніж це описано в інших дослідженнях, де середній вік становив 68 років [1, 2]. Розподіл на вікові групи показав, що у I та II вікових групах пацієнтів діагноз ГМЛ встановлено у 28,5 % для кожної групи відповідно, тоді як у пацієнтів старше 50 років (III та IV групи) цей показник сумарно склав 42,9 %. Результати гематологічних показників показали збільшення середнього вмісту тромбоцитів у IV групі в порівнянні з I групою вдвічі (130,0 г/л і 60,7 г/л, відповідно). Проте, різниця була недостовірною ($p>0,5$).

Каріоти́пи з кількісними та/або структурними аномаліями хромосом в загальному становили 61,2 %, що варіює в межах відсоткового співвідношення (50,0 - 60,0) %, які виявлені в інших дослідженнях [15, 16, 17].

Особливістю наведеної вибірки є I група, в якій аномальні каріоти́пи виявлені у 69,3 %, що співпадає з показником IV групи – 65,5 % (табл. 2). В подальшому, всі каріоти́пи були розподілені за кількістю аномалій: 1) цитогенетично нормальні каріоти́пи; 2) наявність 1 – 2 аномалій хромосом; 3) три і більше аномалій хромосом (складні каріоти́пи) та їхній розподіл у різних вікових групах.

Таблиця 2. Розподіл пацієнтів за кількістю хромосомних аномалій в каріотипі різних вікових груп на час встановлення діагнозу ГМЛ

Вікові групи:	I	II	III	IV
Каріотип	N (%)			
N	23 (30,7)	37 (49,3)	33 (37,9)	9 (34,6)
A (1-2 аномалії)	43 (57,3)	29 (38,7)	37 (42,5)	15 (57,7)
A (складні)	9 (12,0)	9 (12,0)	17 (19,5)	2 (7,7)

Аномальні каріоти́пи з 1-2 хромосомними перебудовами домінували у всіх вікових групах від 38,7 % (II група) до 57,7 % (IV група). Загальний відсоток складних каріотипів у III та IV групах (тобто пацієнти старші 50 років) становив 27,3 %, що співпадає з результатами зазначеними в інших дослідженнях [18].

На наступному етапі, проведено співставлення збалансованих та незбалансованих структурних аномалій хромосом у різних вікових групах, що представлено на рисунку 1.

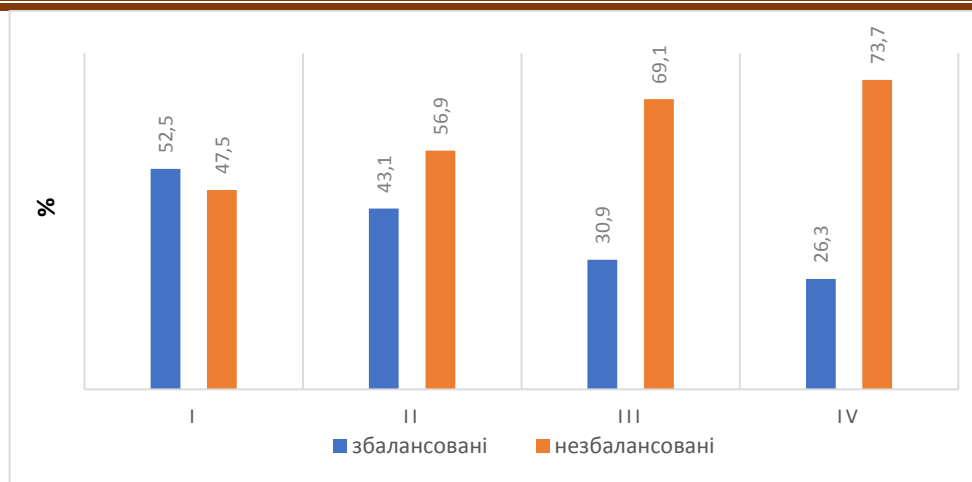


Рисунок 1. Розподіл частоти реєстрації збалансованих та незбалансованих хромосомних аномалій у різних вікових групах на час встановлення діагнозу ГМЛ

Отримані дані показують, що частота незбалансованих структурних аномалій збільшується з віком. Тобто, у I віковій групі частота незбалансованих структурних аномалій становила 47,5 %, а в II - IV групах відмічено збільшення частоти (56,9 %, 69,1 % і 73,7 %, відповідно). Ці результати співпадають з даними інших досліджень, в яких зареєстровано збільшення частоти хромосомної нестабільності (ХН) з віком пацієнтів, що зумовлено накопиченням генетичних аномалій, дефектну реакцію на пошкодження ДНК та зниження здатності кровотворної тканини до репопуляції [16].

Більш детальний аналіз за типами структурних перебудов представлено на рисунку 2.

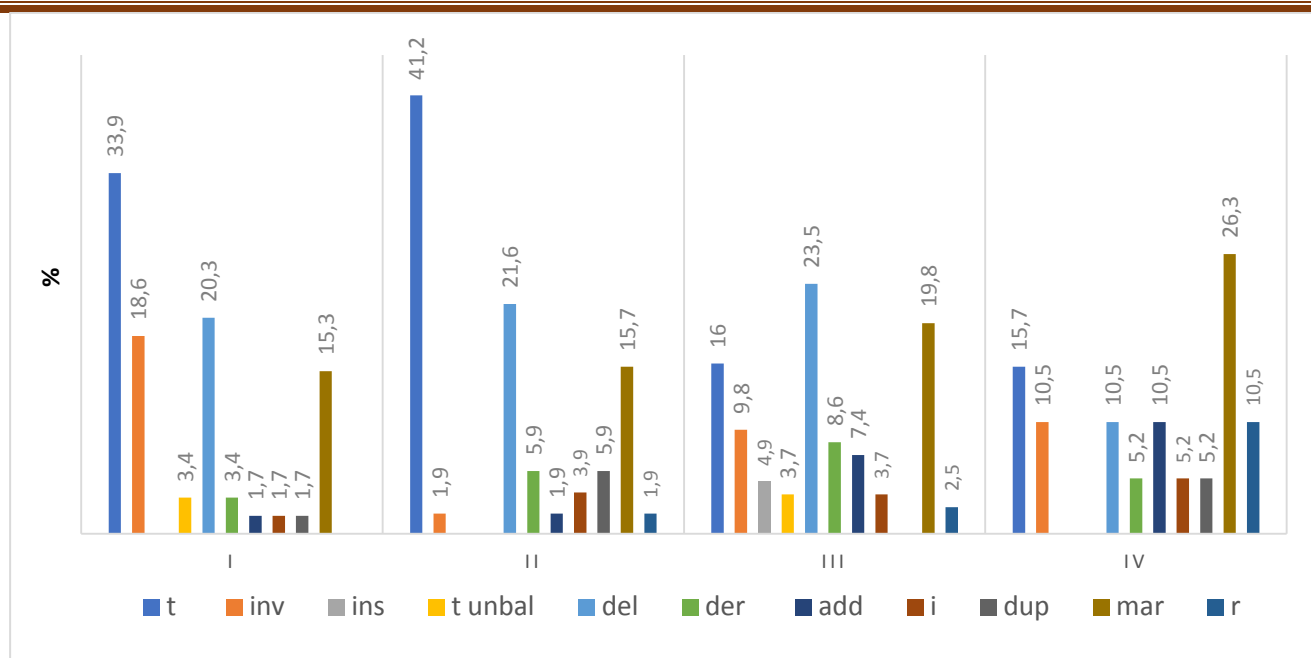


Рисунок 2. Розподіл частоти реєстрації структурних аномалій хромосом у різних вікових групах на час встановлення діагнозу ГМЛ

У всіх вікових групах встановлено широкий спектр структурних аномалій хромосом. Збалансовані транслокації виявлені в усіх чотирьох групах – 33,9 %, 41,2 %, 16,0 % та 15,7 %, відповідно. У віці до 50 років збалансовані транслокації зафіксовані у 37,3 %, а у пацієнтів старше 50 років – у 16,0 %, тобто у два рази менше. Найвищий відсоток реєстрації маркерних та кільцевих хромосом виявлено у IV групі (26,3 % та 10,5 %, відповідно). Збільшений відсоток каріотипів, що відносяться до групи несприятливого цитогенетичного прогнозу у пацієнтів похилого віку формувалось часто за рахунок маркерних та кільцевих хромосом. Можливо, це є особливістю нашої вибірки і доповнює дані інших дослідників про високу частоту каріотипів несприятливого цитогенетичного прогнозу саме у пацієнтів похилого віку пацієнтів [10, 19].

Аналіз розподілу частоти виявлення найбільш частих прогностично значущих при ГМЛ структурних аномалій хромосом, що реєструються на час встановлення ГМЛ представлено на рисунку 3. До аналізу увійшли такі

хромосомні аномалії: $t(8;21)(q22;q22)$, $t(15;17)(q24;q21)$,
 $inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22)$, $inv(3)(q21.3q26.2)/t(3;3)(q21.3;q26.2)$,
 $t(v;11)(v;q23.3)$.

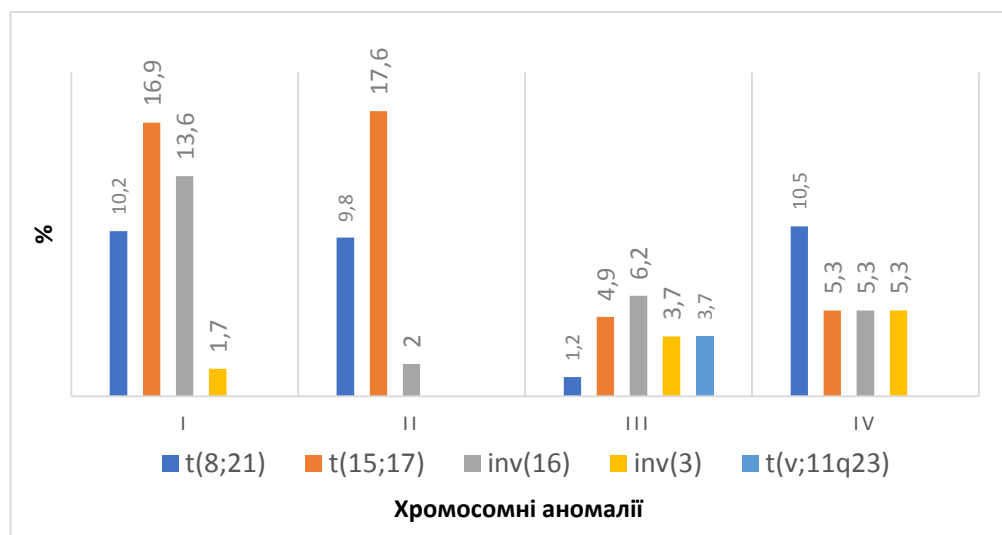


Рисунок 3. Розподіл частоти найбільш частих аномалій хромосом при ГМЛ у різних вікових групах на час встановлення діагнозу ГМЛ.

Транслокація $t(15;17)(q24;q21)$, в результаті якої утворюється зливний ген $PML::RARA$, та яка характерна для М3 ГМЛ, в загальній вибірці пацієнтів була зафіксована у 11,0 %, що частково співпадає з результатами інших досліджень (5,0 % - 15,0) % [20, 21]. Частіше ця аномалія реєструвалась у I та II групах (16,9 % та 17,6 %, відповідно). Середній вік пацієнтів становив $41,0 \pm 2,7$ років, що відповідає результатам інших дослідників [16, 13]. Транслокація $t(8;21)(q22;q22)$ фіксувалась у всіх чотирьох групах (10,2 %, 9,8 %, 1,2 % та 10,5 %, відповідно). Транслокації із залученням хромосоми 11 по локусу 11q23, де локалізується ген $KMT2A$ – виявлено лише у III віковій групі – 3,7 %, що є типовим для осіб цієї вікової категорії [13].

Отримані дані підтверджують наявність взаємозв'язку віку пацієнтів та груп цитогенетичного прогнозу на час встановлення діагнозу ГМЛ: у молодих

пацієнтів частіше реєструються прогностично сприятливі аномалії хромосом у порівнянні із пацієнтами літнього віку [10, 19].

На кінцевому етапі аналізу розподілили каріотипи на групи цитогенетичного прогнозу (таблиці 3).

Таблиця 3. Відсоткове співвідношення груп цитогенетичного прогнозу у різних вікових групах на час встановлення діагнозу ГМЛ

Вікові групи	I	II	III	IV
Групи прогнозу	N (%)			
Сприятлива	10 (13,3)	4 (5,3)	5 (5,7)	2 (7,7)
Проміжна	40 (53,3)	45 (60,0)	46 (52,9)	11 (42,3)
Несприятлива	25 (33,3)	26 (34,7)	36 (41,4)	13 (50,0)
Разом	75 (28,5)	75 (28,5)	87 (33,1)	26 (9,9)

У всіх групах частіше фіксували групи проміжного і несприятливого цитогенетичного прогнозу перебігу ГМЛ. Так, до групи проміжного прогнозу віднесли майже половину каріотипів (53,3 %, 60,0 %, 52,9 % та 42,3 %, відповідно). Крім того, спостерігали приріст частоти каріотипів, що належать до групи несприятливого цитогенетичного прогнозу із збільшенням віку пацієнтів, а саме: від 33,3 % у I групі до 50,0 % у IV групі. В I групі частота каріотипів з групи несприятливого прогнозу була вищою, ніж зафіксовано в інших дослідженнях (19,0 %) [22].

Висновки

1. У виділених вікових групах не виявлено достовірних відмінностей за статтю і гематологічними показниками.
2. В усіх чотирьох вікових групах домінували каріотипи з однією і двома аномаліями хромосом (80,8 %, 81,1 %, 67,9 % і 88,2 %, відповідно). Встановлено зростання частоти незбалансованих аномалій хромосом із збільшенням віку

пацієнтів за рахунок зменшення частоти збалансованих транслокацій (від 47,4 % в I групі до 73,7 % в IV групі).

3. У I і II групах серед збалансованих структурних перебудов встановлена підвищена частота $t(15;17)(q24;q21)$ (16,9 % та 17,6 %, відповідно), а у IV групі збільшення частоти маркерних та кільцевих хромосом (26,3 % та 10,5 %, відповідно).

4. Серед груп цитогенетичного прогнозу частіше реєстрували групу проміжного прогнозу. Відмічено збільшення частоти несприятливого прогнозу від I до IV вікових груп (33,3 %, 34,7 %, 41,1 % та 50,0 %).

Інформація про джерела фінансування. Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи Інституту гематології та трансфузіології ННЦРМГО «Встановлення особливості формування нестабільності клональних аномалій хромосом при гострих лейкоміях» (№ державної реєстрації 0125U000768).

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Література

1. Cancer stat facts: Leukemia — acute myeloid leukemia (AML) [Internet]. 2022. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>.
2. Sasaki K, Ravandi F, Kadia T, et al. *De novo* acute myeloid leukemia: a population-based study of outcome in the United States based on the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) database, 1980 to 2017. *Cancer*.2021;127(12):2049–2061. doi:10.1002/cncr.33458.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute myeloid leukemia. Version 2.2025. NCCN Evidence Blocks. 2025. 119 p. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml_blocks.pdf
4. Rosli A, Azlan A, Rajasegaran Y, et al. Cytogenetics analysis as the central point of genetic testing in acute myeloid leukemia (AML): a laboratory perspective for clinical applications. *Clin Exp Med*.2023;23(4):1137–1159. doi:10.1007/s10238-022-00913-1.
5. Khoury J, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of haematolymphoid tumors: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia*.2022;36(7):1703–1719. doi:10.1038/s41375-022-01613-1.
6. Arber D, Orazi A, Hasserjian R, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*.2022;140(11):1200–1228. doi:10.1182/blood.2022015850.
7. Capelli G, Tonello A, Chiminazzo V, et al. Validation of a nomogram to predict long term outcomes after curative surgery for gastric cancer in an Italian cohort of patients. *J Visc Surg*. 2022;159(6):471–479. doi:10.1016/j.jviscsurg.2021.09.001.

8. Termini C, Moseley A, Othys M, et al. Examining the impact of age on the prognostic value of ELN-2017 and ELN-2022 acute myeloid leukemia risk stratifications: a report from the SWOG Cancer Research Network. *Haematologica*.2023; 108(11):3148-3151. doi:10.3324/haematol.2023.282733.
9. Linet M, Curtis R, Schonfeld S, et al. Survival of adult AML patients treated with chemotherapy in the U.S. population by age, race and ethnicity, sex, calendar-year period, and AML subgroup, 2001-2019. *Clinical Medicine*.2024;71:102549. doi:10.1016/j.eclinm.2024.102549.
10. Fareed S, Al-Mashdali A, Shwaylia H, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of acute myeloid leukemia in adolescent and young adult versus adult patients: a single-center experience in Qatar. *Clinical Hematology International*. 2025;7(2):55-64. doi:10.46989/001c.140933.
11. Silva M, Leeuw N, Mann K, et al. European guidelines for constitutional cytogenomic analysis. *European Journal of Human Genetics*.2019;27:1–16. doi:10.1038/s41431-018-0244-x.
12. McGowan-Jordan J, Hastings R, Moore S. An International System for Human Cytogenomic Nomenclature. Basel: Karger AG;2020.163 p.
13. Aljabban A, Alalsaidisa J. Age-related dynamics in acute myeloid leukemia: implications for prognosis, risk stratification and treatment response. *Iraqi Journal of Hematology*.2024;13(1):95-100. doi:10.4103/ijh.ijh_7_24.
14. Dohner H, Wei A, Appelbaum F, et al. Diagnosis and treatment of AML in adult: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*.2022;140(12):1345-1377. doi:10.1182/blood.2022016867.
15. Snaith O, Poveda-Rogers C, Laczko D, et al. Cytogenetics and genomics of acute myeloid leukemia. Best Practice in research clinical haematology.2024;37(1):101533. doi:10.1016/j.beha.2023.101533.
16. Lisboa M, Brofman P, Schmid-Braz A, et al. Chromosomal instability in acute myeloid leukemia. *Cancers (Basel)*.2021;13(11):2655. doi:10.3390/cancers13112655.
17. Зотова ОВ, Шалай ОО, Лук'янова АС, та ін. Діагностичне та прогностичне значення транслокації t(8;21)(q22;q22) та гена RUNX1/RUNX1T1 при гострій мієлоїдній лейкемії з ознаками дозрівання. *Гематологія і переливання крові: міжвідомчий збірник*.2023;42:73-89 [Zotova OV, Shalay OO, Lukianova AS, et al. Diagnostic and prognostic significance of translocation t(8;21)(q22;q22) and RUNX1/RUNX1T1 GENE in acute myeloid leukemia with maturation. *Hematology & blood transfusion: interdepartmental collection*.2023;42:73-89].
18. Chen Z, Ding L, Jin J, et al. Biological characteristics and prognosis of acute myeloid leukemia in elderly patients. *Front Genet*. 2025;16:1524177. doi:10.3389/fgene.2025.1524177.
19. Nathan D, Hoffman R, Ahrie D, et al. The presence of ring chromosomes in patients with myeloid neoplasms is predictive of a poor outcome. *Blood*, 2023.142 (1):2940. doi:10.1182/blood-2023-179585.
20. Mrozek K. Molecular cytogenetics in acute myeloid leukemia in adult patients: practical implication. *PAIM*.2022;132(7-8):16300. doi: 10.20452/pamw.16300.
21. Kotiah S. Acute promyelocytic leukemia (APL). [Internet]. Medscape; 2024. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1495306-overview#a1>.
22. Fareed S, Afana M, Soliman D. Characteristics and outcomes of adolescent and young adult patients with acute myeloid leukemia (AML): A single centre experience. *Blood*.2022;140(1):11661-11662. doi:10.1182/blood-2022-163341.

Стаття надійшла 09.09.2025 р.

Контакти: Катерина Корець korets_katya@ukr.net

DOI: 10.33741/3083-6883.43.05

УДК 616.155.392-073.7:53.084.89:[616.36+616.324+616.419+616.6+616.411

РАДІОНУКЛІДНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ОРГАНІВ-МІШЕНЕЙ ПРИ В-КЛІТИННОМУ ХРОНІЧНОМУ ЛІМФОЛЕЙКОЗІ

Мазур А. Г.¹, Миронова О. В.¹, Романенко Г. О.¹, Горяїнова Н. В.²,
Макаренко А. В.³

¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

² Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології»

³ Комунальне некомерційне підприємство «Київська міська клінічна лікарня № 18», відділення радіонуклідної діагностики, Київ, Україна

Анотація

Мета. Комплексно оцінити ступінь інфільтрації кісткового мозку, печінки, селезінки та лімфатичних вузлів патологічними лімфоцитами, а також функціональний стан нирок у хворих на хронічний лімфолейкоз із застосуванням сцинтиграфічних методів.

Матеріали і методи. Було обстежено 40 пацієнтів з верифікованим діагнозом В-ХЛЛ віком від 36 до 75 років (середній вік 58,3±8,7 років) з 2018 по 2024 рік. Радіонуклідні дослідження проводились в радіонуклідному відділенні київської міської клінічної лікарні №18, яке розташоване на базі кафедри радіології та радіаційної медицини НМУ імені О.О. Богомольця у співпраці з гематологічним відділенням державної установи «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України». Виконувались: багатоцільова остеосцинтиграфія з радіофармпрепаратом (РФП) ^{99m}Tc-MDP (methylenediphosphonic acid) активністю 370-740 МБк для оцінки ступеня інфільтрації кісткового мозку лімфоцитами та паралельного визначення функції нирок; а також через тиждень гепатоспленосцинтиграфія з РФП ^{99m}Tc-сульфурколоїдом для визначення функціонального стану цих органів. Радіонуклідні дослідження проводились на сцинтиляційній гамма-камері ОФЕКТ-1 «АМКРІС-ЕЙЧ Лімітед» (Українсько-Американське підприємство), з комп'ютерним забезпеченням «Spect Work» (Україна). Методи не потребували особливої підготовки хворих.

Результати. Використання РФП ^{99m}Tc-MDP з остео- і нефротропною кінетикою дозволяло послідовно провести спочатку динамічну реносцинтиграфію з наступною через 3 години остеосцинтиграфію (ОСГ). Це давало можливість виявити порушення фільтраційно-екскреторної здатності нирок і оцінити ураження кісткового мозку при В-ХЛЛ. У 82,5 % пацієнтів була виявлена інфільтрація кісткового мозку лімфоцитами різного ступеня вираженості: помірна спостерігалася у 37,5 %, а виражена – у 45 % пацієнтів. Зниження фільтраційно-екскреторної здатності нирок було у 45% хворих. Функціональні порушення печінки зафіксовані у 67,5% обстежених, а зміни функції селезінки - у 75% пацієнтів. Встановлено пряму кореляцію між ступенем інфільтрації кісткового мозку та функціональними змінами печінки та селезінки ($r = 0,73$, $p < 0,001$).

Висновки. Застосування 2-х сцинтиграфічних методів дозволяє оцінити функціональний стан 4-х органів-мішеней при В-ХЛЛ: кісткового мозку, нирок, печінки і селезінки. Багатоцільова сцинтиграфія з використанням фосфатних сполук, мічених ^{99m}Tc, забезпечує одночасне дослідження скелета для виявлення ураження кісток, та функції нирок. Це дає зниження променевого навантаження на пацієнта і певну економічну вигідність. Сильні кореляційні зв'язки між ступенем інфільтрації кісткового мозку патологічними

лімфоцитами та функціональними змінами печінки й селезінки підтверджують системний характер патологічного процесу. Сцинтиграфічні дослідження можуть використовуватися для моніторингу результатів терапії, прогнозування перебігу хвороби та оптимізації лікувальної тактики у пацієнтів із В-ХЛЛ.

Ключові слова: багатоцільова остеосцинтиграфія, гепатоспленосцинтиграфія, динамічна реносцинтиграфія, органи-мішені, хронічний лімфолейкоз.

RADIONUCLIDE STUDY OF TARGET ORGANS IN B-CELL CHRONIC LYMPHOLEUKOSIS

Mazur A. H.^{1*}, Myronova O. V.¹, Romanenko G. O.¹, Goryainova N. V.²,
Makarenko A. V.³

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² SI «Institute of Haematology and Transfusiology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

³ Department of radionuclide diagnostics of KMKL No.18, Kyiv, Ukraine

Abstract

Aim. To comprehensively assess the degree of infiltration of the bone marrow, liver, spleen, and lymph nodes by pathological lymphocytes, as well as the functional state of the kidneys in patients with chronic lymphocytic leukemia using scintigraphic methods.

Materials and methods. 40 patients with a verified diagnosis of B-CLL aged 36 to 75 years (mean age 58.3±8.7 years) were examined from 2018 to 2024. Radionuclide studies were conducted in the radionuclide department of Kyiv City Clinical Hospital No. 18, which is located on the basis of the Department of Radiology and Radiation Medicine of the O.O. Bogomolets National Medical University in cooperation with the hematology department of the state institution "Institute of Hematology and Transfusiology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine". The following were performed: multi-target osteoscintigraphy with the radiopharmaceutical (RPP) ^{99m}Tc-MDP (methylenediphosphonic acid) with an activity of 370-740 MBq to assess the degree of bone marrow infiltration by lymphocytes and parallel determination of kidney function; as well as hepato-spleno-scintigraphy with RFP ^{99m}Tc-sulfur colloid to determine the functional state of these organs a week later. Radionuclide studies were performed on a scintillation gamma camera SPECT-1 "AMCRIS-H Limited" (Ukrainian-American Enterprise), with computer software "Spect Work" (Ukraine). The methods did not require special preparation of patients.

Results. The use of ^{99m}Tc-MDP radiotracer with osteo- and nephrotropic kinetics allowed us to sequentially perform dynamic renoscintigraphy first, followed by osteoscintigraphy (OSG) 3 hours later. This made it possible to assess the degree of impairment of the filtration and excretory capacity of the kidneys and to determine secondary bone marrow involvement in B-CLL. In 82.5 % of patients, bone marrow infiltration by lymphocytes of varying severity was detected: moderate was observed in 37.5 %, and severe - in 45 % of patients. A decrease in the filtration and excretory capacity of the kidneys was observed in 35.5 % of patients. Functional disorders of the liver were recorded in 67.5 % of the examined, and changes in spleen function - in 75% of patients. A direct correlation was established between the degree of bone marrow infiltration and functional changes in the liver and spleen ($r = 0.73$, $p < 0.001$).

Conclusions. The use of 2 scintigraphic methods allows to assess the functional state of 4 target organs in B-CLL: bone marrow, kidneys, liver and spleen. Multi-target scintigraphy using phosphate compounds labeled with ^{99m}Tc provides simultaneous examination of the skeleton to detect secondary bone lesions and kidney function. This reduces the radiation exposure of the patient and provides a certain economic benefit. Strong correlations between the degree of bone marrow infiltration by pathological lymphocytes and functional changes in the liver and spleen

confirm the systemic nature of the pathological process. Scintigraphic studies can be used to monitor the results of therapy, predict the course of the disease, and optimize treatment tactics in patients with B-CLL.

Keywords: *chronic lymphocytic leukemia, multi-target osteoscintigraphy, hepato-splenoscintigraphy, dynamic renoscintigraphy, target organs.*

Вступ

В-клітинний хронічний лімфоцитарний лейкоз (В-ХЛЛ) – найпоширеніша форма лейкемії серед дорослих, яка характеризується клональною проліферацією зрілих CD5⁺, CD19⁺, CD20⁺ або CD23⁺ лімфоцитів з ураженням периферичної крові, кісткового мозку та лімфоїдних органів. Також для В-ХЛЛ типовими є ураження лімфатичних вузлів, селезінки і печінки, тоді як екстрамедулярні та екстранодальні форми зустрічаються рідше, але можуть мати істотне клінічне значення [1].

Клінічний перебіг В-ХЛЛ дуже варіабельний: у частини пацієнтів хвороба має індиферентний характер і не потребує негайного лікування, у інших – прогресує з розвитком симптомів, цитопеній або органних проявів, що впливають на прогноз і вибір терапії. Сучасна діагностика та стратифікація ризику ґрунтуються на поєднанні гемато-онкологічних маркерів, морфології та зображувальних досліджень [2].

Роль візуалізації при В-ХЛЛ продовжує розширюватися: КТ і ПЕТ/СТ використовуються переважно для оцінки масивного лімфаденопатичного ураження, пошуку трансформації в агресивні форми (Richter-синдром) та підбору біопсійного вогнища. Водночас чутливість і специфічність різних методів залежать від задачі — диференціації активного інфільтрату, оцінки дифузного ураження кісткового мозку або виявлення дифузних/фокальних змін у печінці та селезінці.

Радіонуклідні методи (сцинтиграфія) залишаються інформативним інструментом при оцінці функціонального стану органів і розподілу клітинного інфільтрату. Крім того, фосфатні радіофармпрепарати (РФП) мають ще й нефротропну кінетику, що дає можливість одночасно оцінювати і

функціональний стан нирок методом динамічної реносцинтиграфії (ДРСГ) [3]. Радіонуклідні методи дозволяють оцінити функцію нирок (динамічна та статична нуклеарна сцинтиграфія), рівень та розподіл кістковомозкового ураження, а також відтворити функціональні зміни в печінці й селезінці, які інколи неочевидні при морфологічних чи тільки КТ-знімках. Окремі радіофармацевтичні методики і PET-трейсери також продемонстрували здатність виявляти осередкові ураження кісткового мозку або активні вогнища, які корелюють із клінічним статусом [4].

Мета дослідження – комплексно оцінити ступінь інфільтрації кісткового мозку, печінки, селезінки та лімфатичних вузлів патологічними лімфоцитами, а також функціональний стан нирок у хворих на хронічний лімфолейкоз із застосуванням сцинтиграфічних методів.

Матеріали і методи

У дослідження включено 40 пацієнтів з верифікованим діагнозом В-ХЛЛ. Вік пацієнтів коливався від 36 до 75 років (середній вік 58, $3 \pm 8,7$ років). Серед обстежених було 23 чоловіки (57,5 %) та 17 жінок (42,5 %) (табл. 1).

Таблиця 1. Розподіл хворих на В-ХЛЛ за віком і статтю

Кількість хворих	Вік хворих									
	30 – 39 років		40 – 49 років		50 – 59 років		60 – 69 років		70 і більше років	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Жінки n = 17	1	2,5	3	7,5	3	7,5	6	15	4	10
Чоловіки n = 23	3	7,5	5	12,5	4	10	8	20	3	7,5
Всього n = 40	4	10	8	20	7	17,5	14	35	7	17,5

Клінічні прояви В-ХЛЛ стадіювали (А-С) за класифікацією Binet (1981). До стадії А відносили пацієнтів з рівнем гемоглобіну ≥ 100 г/л, тромбоцитів $\geq 100 \times 10^9$ /л; з зонами ураження (шийні, аксиллярні, пахові лімфатичні вузли, селезінка, печінка) < 3 . До стадії В відносились хворі з рівнем гемоглобіну ≥ 100 г/л, тромбоцитів $\geq 100 \times 10^9$ /л; з зонами ураження ≥ 3 . До стадії С

належали пацієнти з рівнем гемоглобіну < 100 г/л та/або тромбоцитів $< 100 \times 10^9$ /л. Стадію А на момент обстеження мали 11 хворих на В-ХЛЛ, стадію В – 19, стадію С – 10 пацієнтів.

Пацієнти з В-ХЛЛ, що увійшли у дослідження, були розподілені на групи в залежності від термінів захворювання з моменту встановлення діагнозу (табл. 2). Встановлено, що найбільша кількість хворих на В-ХЛЛ мала тривалість захворювання 3-5 років.

Таблиця 2. Розподіл хворих на В-ХЛЛ в залежності від термінів захворювання на момент дослідження

Давнина захворювання	Кількість хворих			
	чоловіків		жінок	
	Абс.	%	Абс.	%
До 1 року	1	2,5	-	-
1 -3 роки	6	15,0	4	10,0
3 – 5 років	9	22,5	7	17,5
5 – 7 років	5	12,5	5	12,5
7 та більше	2	5,0	1	2,5
Всього: n = 40	23	57,5	17	42,5

Критерії включення:

- верифікований діагноз В-ХЛЛ згідно з критеріями IWCLL;
- вік понад 18 років;
- відписана інформована згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення:

- вагітність та період лактації;
- тяжка супутня патологія в стадії декомпенсації;
- відмова пацієнта від участі у дослідженні.

Всім пацієнтам проводились сцинтиграфічні дослідження на гамма-камері ОФЕКТ-1 «АМКРІС-ЕЙЧ Лімітед» (Українсько-Американське підприємство) з комп'ютерним забезпеченням «Spect Work» (Україна) на базі кафедри радіології та радіаційної медицини НМУ імені О.О. Богомольця у відділенні радіонуклідної діагностики КНП «КМКЛ №18».

1. Сцинтиграфія кісткового мозку (остеосцинтиграфія – ОСГ) виконувалась з використанням з ^{99m}Tc -MDP (methylenediphosphonic acid) фірми «Polatom» (Польща) активністю 370-740 МБк (рис. 1 а, б). Сам ^{99m}Tc отримували за допомогою генератора (рис.1 в).



Рисунок 1. Генератор та набори для проведення ОСГ і ДРСГ

Даний РФП має нефро- і остеотропну кінетику, що дозволяло на одній ін'єкції провести ДРСГ і ОСГ. Отримані показники давали можливість оцінити функціональну здатність нирок не гірше за специфічні нефротропні препарати (<https://www.polatom.pl/wp-content/uploads/2021/07/2018.04.12.-PoltechMDP-SPCh-1.pdf>). Після його внутрішньовенного введення він швидко виводиться з крові і накопичуються в кістках, більше в ділянках з підвищеним кровообігом і збільшеною активністю остеобластів (максимум накопичення через 2 години). Незв'язаний в кістковому мозку ^{99m}Tc -MDP виводиться з сечею за 3 етапи виведення: швидкого $T_{1/2}=3,5\text{хв}$; помірного $T_{1/2}=27\text{хв}$ і повільного $T_{1/2}=144\text{хв}$ [3]. Найбільша активність в нирках виявляється протягом 20 хв після болюсного введення РФП, тому ДРСГ є першою частиною ОСГ. Пацієнт знаходився в горизонтальному положенні з розташуванням детектору гамма-камери під його спиною таким чином, щоб його серединна поздовжня вісь була паралельна хребту, а поперечна – знаходилась на рівні XII ребр (рис. 2).



Рисунок 2. Положення пацієнта під час проведення першої частини ОСГ – ДРСГ.

Збір інформації проводився протягом 20 хв з частотою 1кадр/хв. На сумарному зображенні нирок перших 10 хвилин оцінювались їх площа, розміри, форма, рівномірність накопичення РФП та час його виведення в сечовий міхур. Для кількісної комп'ютерної обробки обирали зони цікавості в задній проекції: серце, «місця» лівої та правої нирки, сечовий міхур, тканинний фон. В результаті отримували криві кінетики РФП через серце (серцеву) і обидві нирки (ренограми) (рис. 3).

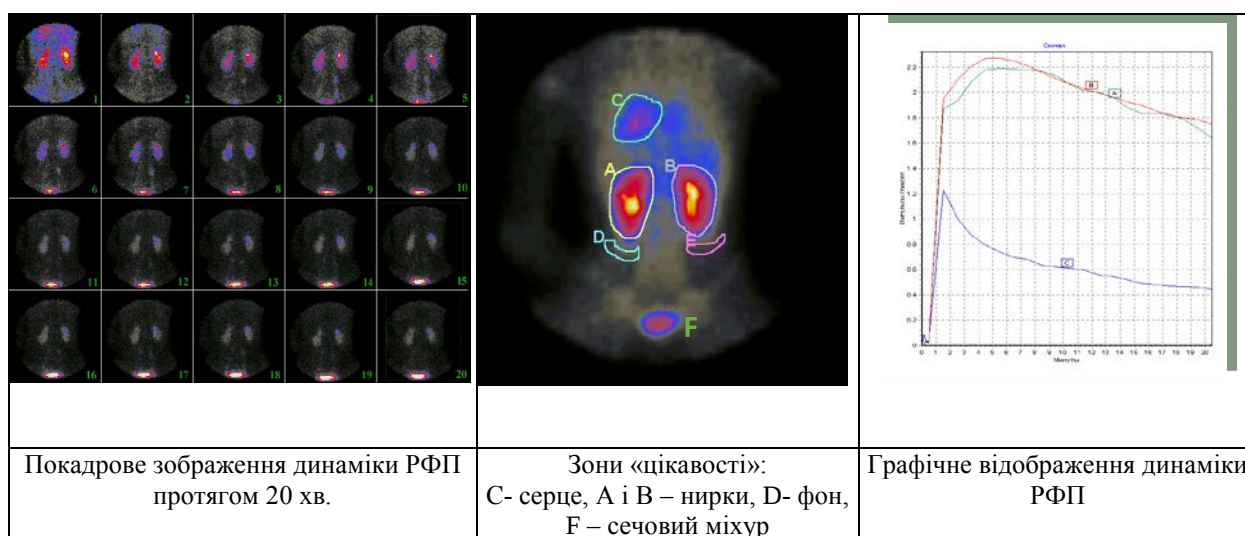


Рисунок 3. Приклади етапів ДРСГ.

По серцевій кривій розраховувалась швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), по ренограмам – параметри часового транспорту РФП. Максимум накопичення РФП на 3-5 хв приймали за 100 % і визначали відсотковий внесок нирок. Аналіз секреторної та екскреторної її функції проводився програмою обробки даних і полягав у розрахунку основних параметрів:

- T_{max} – час максимального накопичення РФП в нирці (хв);

- $T_{1/2\max}$ – час напіввиведення РФП з нирки (хв);
- ШКФ (мл/хв) – загальна, стандартизована (на площу тіла);
- E_{20} – % елімінації РФП з нирки на 20 хв. по відношенню до мах. накопичення РФП.

При наступній оцінці ураження кісток в проекціях всього тіла (Whole Body) та прицільних зображеннях кісток таза, хребта та довгих кісток за протоколом дослідження [5], оцінювався розподіл РФП в кістковому мозку, наявність "холодних" вогнищ та загальна інтенсивність накопичення. Поліпозиційне обстеження 3-х основних полів проводилось в передній і задній проекціях: 1) голова, плечові суглоби, шийний відділ хребта; 2) грудний і поперековий відділи хребта, ребра, лопатки і груднина (в залежності від проекції); 3) кістки таза та тазостегнові суглоби (рис. 4).



Рисунок 4. Поліпозиційне дослідження при проведенні ОСГ (2 поле в прямій проекції).

Запис інформації на комп'ютер гамма-камери здійснювався до досягнення 600000 імпульсів з кожного поля. В нормі відзначається фізіологічно нерівномірний розподіл РФП з максимальним накопиченням у губчастих кістках (скелет та основа черепа, лицьовий скелет, хребет, ребра, кути та краї лопаток, кістки таза, епіфізи довгих трубчастих кісток). Враховуючи, що даний РФП має й нефротропну дію і виводиться нирками, необхідне

випорожнення сечового міхура перед дослідженням або його екранування (рис. 5).

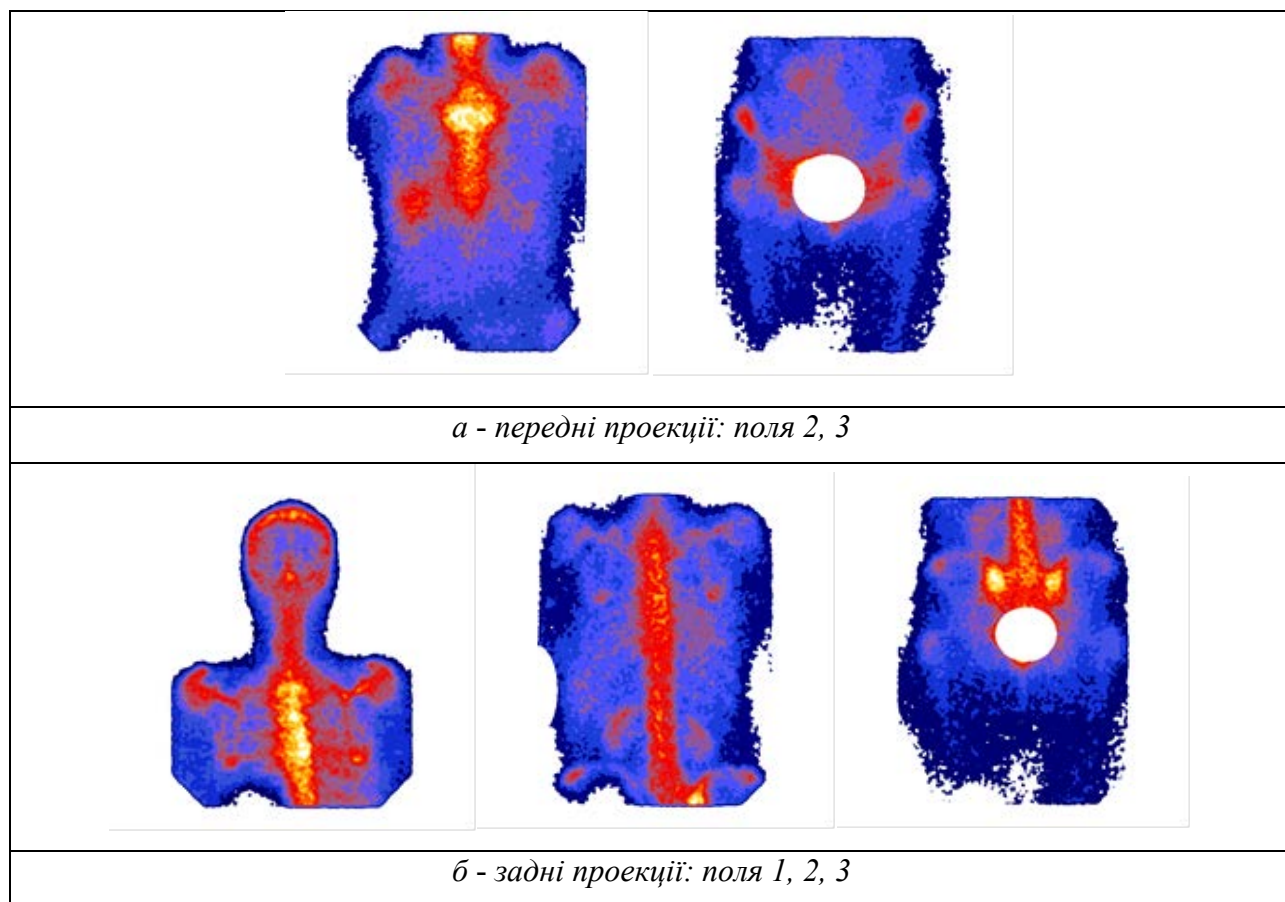


Рисунок 5. Результати поліпозиційної ОСТ в нормі (дані власного архіву).

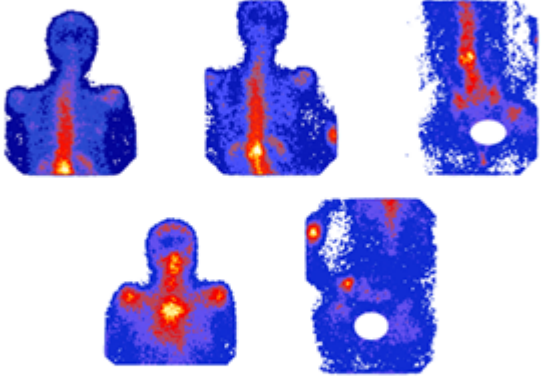
Для кількісної оцінки остеосцинтиграм обирали зони гіпер-, або гіпофіксації РФП і нормальні ділянки кісткової системи. Включення РФП у підозрілу ділянку кісткової тканини до 110-125 % вважалося нормою. Менше цих показників свідчило про зниження накопичення або відсутність РФП в даній області. При 130-150 % (при відсутності травм або ендопротезування) була підозра на запальні, дегенеративно-дистрофічні процеси, або на вторинне ураження літичного характеру. Гіперфіксація РФП більше 150 % рахувалась як метастатичне ураження. Отримані показники з коментарем лікаря заносили до стандартизованого протоколу дослідження, розробленого на кафедрі радіології та радіаційної медицини (рис. 6).

КОМУНАЛЬНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО "КИЇВСЬКА МІСЬКА КЛІНІЧНА
ЛІКАРНЯ № 18" ВИКОНАВЧОГО ОРГАНУ КИЇВСЬКОЇ МІСЬКОЇ РАДИ
(КИЇВСЬКОЇ МІСЬКОЇ ДЕРЖАВНОЇ АДМІНІСТРАЦІЇ)
Кафедра радіології та радіаційної медицини НМУ ім. О.О.Богомольця

м. Київ, пр-т Перемоги, 34. м.т. 096-491-02-93

Клінічне дослідження: Остеосцинтиграфія

Пациєнт: _____
Рік народження: 1946
Дата обстеження: 23-03-23
Радіофармацевт (РФП): Tc-99m-MDP
Введена активність: 500 МБк
Промінене навантаження: 2.95 мЗв



Сцинтиграфічно визначається підвищена фіксація РФП в ділянці правої плечової кістки – 450%. Відмічається помірно підвищена фіксація препарату в ділянках грудного і поперекового відділів хребта – до 130% (L2 – 146%). Інші симетричні ділянки кісткової системи препарат накопичують відносно рівномірно.

Висновок: Сцинтиграфічні ознаки можуть бути характерними Mts-ураження L2. Рекомендовано контрольне дослідження через 2-3 місяці.

Лікар-радіолог: _____

Рисунок 6. Зразок стандартизованого протоколу ОСГ.

2. Гепатоспленосцинтиграфія виконувалась з ^{99m}Tc -сульфурколоїдом активністю 185-370 МБк внутрішньовенно через тиждень після ОСГ. Статичні зображення печінки і селезінки отримувались через 15-20 хвилин після введення препарату в передній, задній і правій бічній проекції. Оцінювались розміри, форма, контури печінки, однорідність розподілу РФП та функціональна активність купферових клітин. Одночасно оцінювались розміри селезінки, однорідність накопичення РФП, наявність дефектів накопичення та співвідношення печінково-селезінкового захоплення. Поява зображення селезінки в прямій проекції вказувало на суттєве ураження печінки. Накопичення РФП у випадках наявності кіст, абсцесів, пухлин печінки виглядає як «дефекти накопичення» РФП [6].

Функціональний стан органів визначався за клініко-радіологічною шкалою, адаптованою для даного дослідження:

- збережена функція (0 балів);
- незначні функціональні зміни (1-2 бали);
- помірні функціональні порушення (3-4 бали);
- значні функціональні порушення (5 балів).

Статистичний аналіз виконувався з використанням програмного забезпечення SPSS версії 25.0. Застосовувались стандартні методи описової статистики, коефіцієнт кореляції Пірсона та t-критерій Стюдента. Статистично вірогідними вважались відмінності при рівні значущості $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

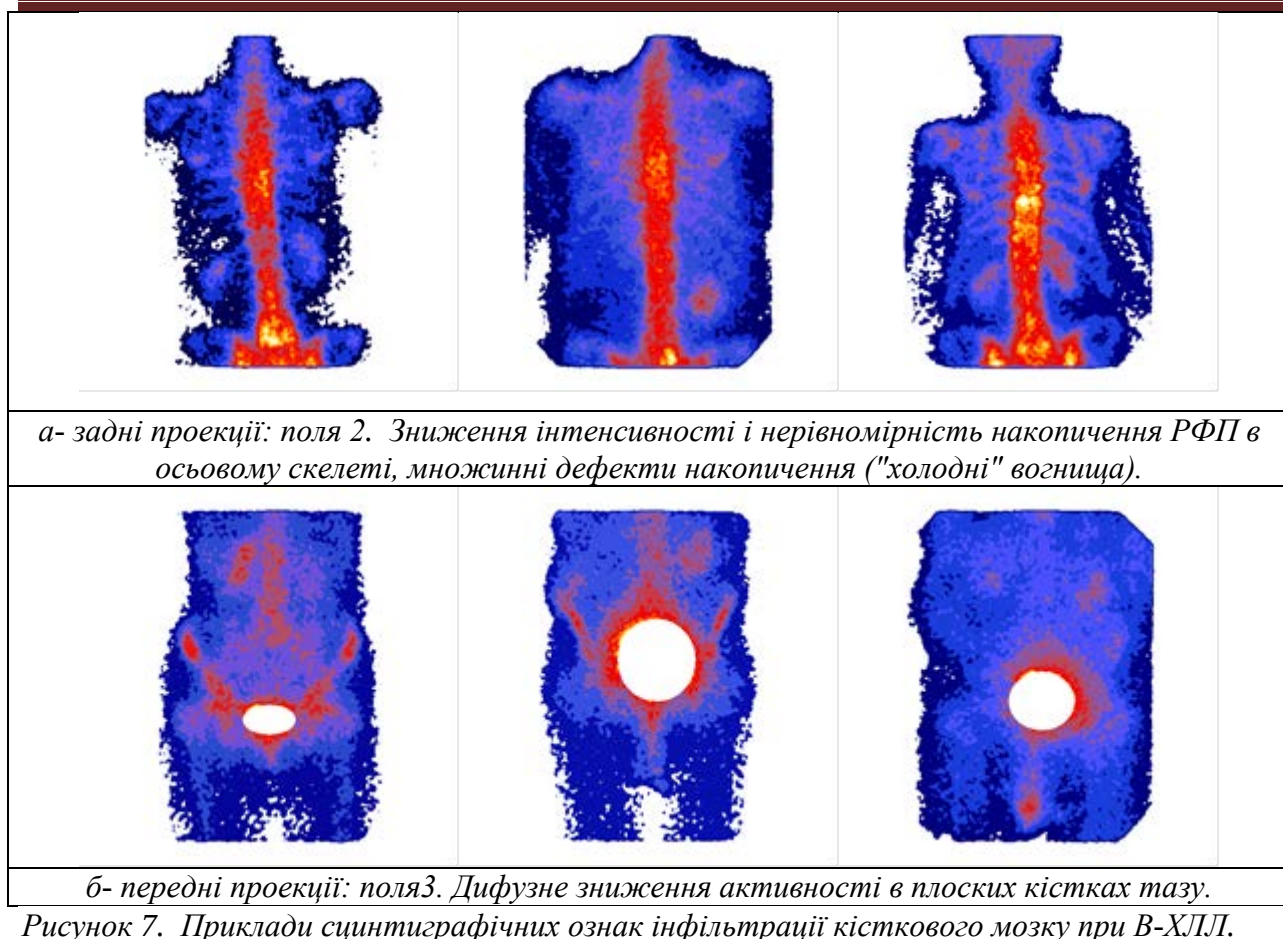
За результатами ДРСГ у 18 (45 %) пацієнтів виявилось уповільнення фільтраційної та видільної здібностей нирок. Артеріальний і венозний кровообіг за даними непрямих ренангіограм не порушений.

Аналіз сцинтиграфічних зображень кісткового мозку показав наступний розподіл змін у 40 пацієнтів:

- збережений нормальний розподіл РФП відмічався у 7 пацієнтів (17,5 %);
- помірну інфільтрацію кісткового мозку діагностовано у 15 хворих (37,5 %);
- виражену інфільтрацію зафіксовано у 18 пацієнтів (45,0 %).

Характерними ознаками інфільтрації кісткового мозку при В-ХЛЛ були:

- зниження інтенсивності накопичення РФП в осьовому скелеті;
- поява множинних дефектів накопичення ("холодних" вогнищ);
- дифузне зниження активності в плоских кістках (рис. 7);
- розширення зон кровотворення в дистальних відділах довгих кісток.



Гепатосцинтиграфія

Функціональні зміни печінки різного ступеня вираженості виявлені у 27 пацієнтів (67,5%):

- нормальна функція печінки – у 13 пацієнтів (32,5 %);
- помірні порушення функції – у 16 пацієнтів (40,0 %);
- виражені порушення функції – у 11 пацієнтів (27,5 %).

Основними сцинтиграфічними ознаками ураження печінки були:

- збільшення розмірів печінки у 22 пацієнтів (55 %);
- нерівномірний розподіл РФП у 18 хворих (45 %);
- зниження функціональної активності купферових клітин у 15 пацієнтів (37,5 %);
- наявність дефектів накопичення у 8 хворих (20 %) (рис. 8).



Рисунок 8. Сцинтиграфічні ознаки ураження печінки - збільшення розмірів, нерівномірний розподіл РФП, зниження функціональної активності купферових клітин.

Спленосцинтиграфія

Оцінку захоплення селезінкою РФП ^{99m}Tc -сульфурколоїду проводять в передній проекції. Якщо по передній проекції можливо розрахувати її площу (довжина x поперечник), це вже ознаки патології.

Зміни функціонального стану селезінки виявлені у 30 пацієнтів (75 %):

- нормальна функція селезінки – 10 пацієнтів (25 %);
- помірні порушення функції – 18 пацієнтів (45 %);
- виражені порушення функції – 12 пацієнтів (30 %).

Сцинтиграфічні прояви ураження селезінки включали:

- спленомегалію у 25 пацієнтів (62,5 %);
- підвищене накопичення РФП у 20 хворих (50 %) (рис. 9);
- нерівномірний розподіл препарату у 15 пацієнтів (37,5 %);

зміну співвідношення печінково-селезінкового захоплення у 22 хворих (55 %).

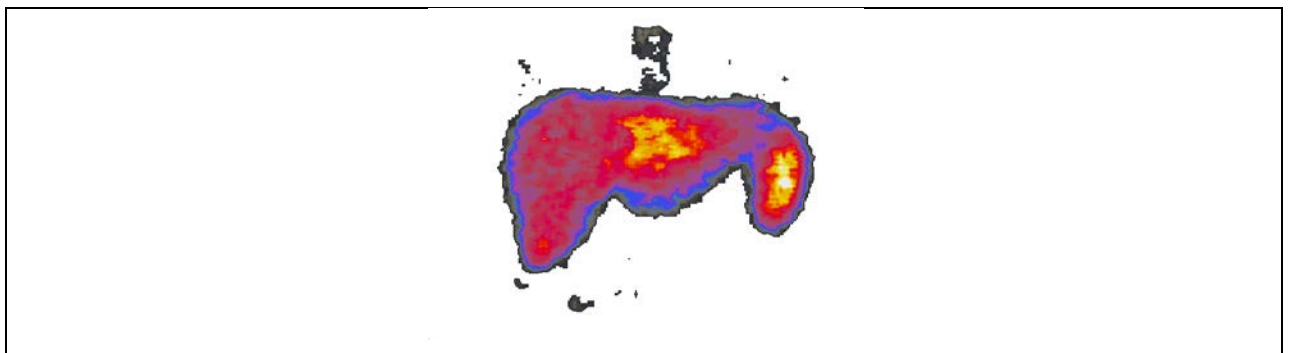


Рисунок 9. Сцинтиграфічні ознаки змін функціонального стану селезінки в передній проекції – спленомегалія(+++), підвищене накопичення РФП, нерівномірний розподіл РФП.

Кореляційні зв'язки

Встановлено статистично значущі кореляційні зв'язки між:

- ступенем інфільтрації кісткового мозку та функціональними змінами печінки ($r = 0,73$, $p < 0,001$);
- ступенем інфільтрації кісткового мозку та порушеннями функції селезінки ($r = 0,68$, $p < 0,001$);
- функціональним станом печінки та селезінки ($r = 0,81$, $p < 0,001$).

Представлені результати підтверджують високу діагностичну цінність сцинтиграфічних досліджень при В-ХЛЛ. Дані літературних джерел свідчать, що фракційоване низькодозове опромінення селезінки здатне індукувати стійке зниження кількості лімфоцитів та зменшення інфільтрації кісткового мозку, що підкреслює важливість функціональної оцінки цих органів [7]. У порівнянні з окремими клінічними серіями, де основний акцент зроблено на анатомічних змінах (УЗД, КТ), наші дані узгоджуються з роботами, які показують ранню візуалізацію функціональних порушень при сцинтиграфії – іноді ще на доклінічних етапах хвороби – тоді як анатомічні методи часто фіксують зміни лише при більш вираженій морфологічній трансформації [8, 9]. Інші дослідники також відзначали кращу чутливість сцинтиграфії щодо виявлення дифузної кістково-мозкової інфільтрації порівняно з рутинними КТ-сканами, хоча при локалізованих ураженнях КТ або МРТ можуть бути інформативнішими щодо детальної анатомії ураження [10].

Виявлена інфільтрація кісткового мозку у 82,5 % пацієнтів узгоджується з даними світової літератури щодо прогресивної клональної проліферації В-лімфоцитів у периферичній крові, кістковому мозку та лімфатичних вузлах при В-ХЛЛ. Методика сцинтиграфії кісткового мозку забезпечує можливість неінвазивного визначення ступеня та поширеності цих патологічних змін і дає додаткову функціональну інформацію, яка комплементує морфологічні дані біопсії. Порівняльні дослідження показують, що позитивний сцинтиграфічний патерн корелює з біопсійними імуногістохімічними маркерами інфільтрації,

хоча остаточне підтвердження залишається за гістологією при сумнівних випадках [8, 11].

Функціональні порушення печінки, виявлені у 67,5 % пацієнтів, можуть бути пов'язані як з безпосередньою інфільтрацією лімфоцитами, так і з вторинними метаболічними змінами. Патофізіологічно це обумовлено двома взаємопов'язаними механізмами: фізичним заміщенням нормальної паренхіми лейкоемічними клітинами із порушенням мікроциркуляції та жовчовивідної функції; системним впливом проліферуючого клонального субпопуляційного імунного мікросередовища – підвищення синтезу прозапальних цитокінів (наприклад, TNF- α , IL-6) і зміну метаболічних шляхів печінки – що може призводити до холестатичних або гепатоцелюлярних порушень без явної масивної інфільтрації. Це узгоджується з роботами, які демонструють як прямі, так і опосередковані механізми гепатотоксичності при гематологічних неоплазіях [12].

Зміни функції селезінки, зафіксовані у 75 % обстежених, відображають активну участь цього органу в патологічному процесі при В-ХЛЛ. Патофізіологічно селезінка є не лише місцем накопичення лейкоемічних В-клітин і їх активації, а й важливим центром гемопоетичного та імунного перерозподілу – збільшення її функціональної активності супроводжується порушенням фільтраційної здатності ретикулоендотелію, що веде до гематологічних симптомів (цитопеній, гіперспленізму) [13, 14].

Значний ступінь кореляції між функціональним станом різних органів-мішеней ($r = 0,68\text{--}0,81$) засвідчує системний характер патологічного процесу при В-ХЛЛ та обґрунтовує необхідність комплексного підходу до діагностики. Це також узгоджується з дослідженнями, які підкреслюють мультифакторну природу органних дисфункцій при хронічних лімфопроліферативних захворюваннях, де одночасна оцінка кісткового мозку, селезінки та печінки дає прогностично важливу інформацію і допомагає коригувати терапевтичну стратегію [15].

На відміну від анатомічних методів візуалізації (УЗД, КТ, МРТ), сцинтиграфічні дослідження надають специфічну інформацію про функціональні зміни органів на початкових етапах захворювання, коли структурні зміни можуть залишатися малопомітними. У клінічній практиці це означає, що сцинтиграфія може служити доповненням до стандартних імуногематологічних та морфологічних тестів для раннього виявлення органної участі, стратифікації ризику та моніторингу відповіді на лікування.

Висновки

1. Сцинтиграфічні методи є високоінформативними для оцінки функціонального стану органів-мішеней при хронічному лімфолейкозі (В-ХЛЛ).
2. Багатоцільова сцинтиграфія з використанням фосфатних сполук, мічених ^{99m}Tc , забезпечує одночасне дослідження стану скелета та функції нирок, знижуючи променеве навантаження на пацієнта порівняно з виконанням двох окремих процедур.
3. Інфільтрація кісткового мозку патологічними лімфоцитами виявляється у 82,5 % пацієнтів із В-ХЛЛ, причому виражені зміни спостерігаються у 45 % випадків.
4. Функціональні порушення печінки та селезінки діагностуються у 67,5 % і 75 % пацієнтів відповідно, що підтверджує їх значення як основних органів-мішеней при В-ХЛЛ.
5. Встановлені сильні кореляційні зв'язки між ступенем інфільтрації кісткового мозку та функціональними змінами печінки й селезінки, що підтверджує системний характер патологічного процесу.
6. Сцинтиграфічні дослідження можуть ефективно використовуватися для моніторингу результатів терапії, прогнозування перебігу хвороби та оптимізації лікувальної тактики у пацієнтів із В-ХЛЛ.

Інформація про джерела фінансування. Дослідження виконувалось як ініціативна тематика. Додаткового фінансування не було.

Конфлікт інтересів. Конфлікт інтересів у будь-якій сфері відсутній.

Література

1. Mukkamalla S, Taneja A., Malipeddi D, Master SR. Chronic Lymphocytic Leukemia. [Updated 2023 Mar 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470433/?utm_source=chatgpt.com
2. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018 Jun 21;131(25):2745-2760. doi: 10.1182/blood-2017-09-806398.
3. Романенко Г, Ткаченко М, Миронова О, Макаренко А, Лазар Є. Діагностична роль остеосцинтиграфії і динамічної реносцинтиграфії, як багатоцільового дослідження, у ранньому виявленні вторинного ураження кісток скелету і функціональної здатності нирок в передлікувальному періоді і в мониторингу перебігу раку нирки Psychology, medicine and biology: the development of necessary technologies in the field of health care. Collective monograph. Boston. 2024. ISBN – 979-8-89292-732-1 doi: 10.46299/ISG.2024.MONO.MED.28.1. [Romanenko G, Tkachenko M, Mironova O, Makarenko A, Lazar E. Diagnostic role of osteoscintigraphy and dynamic renoscintigraphy as a multi-purpose study in the early detection of secondary damage to the skeletal bones and functional capacity of the kidneys in the pre-treatment period and in monitoring the course of kidney cancer / // Psychology, medicine and biology: the development of necessary technologies in the field of health care. Collective monograph. Boston. 2024. ISBN – 979-8-89292-732-1 doi:10.46299/ISG.2024.MONO.MED.28.1].
4. Agool A, Glaudemans AW, Boersma HH, Dierckx RA, Vellenga E, Slart RH. Radionuclide imaging of bone marrow disorders. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Jan;38(1):166-78. doi: 10.1007/s00259-010-1531-0.
Thompson PA, O'Brien SM, Wierda WG, Ferrajoli A, Stingo F, Smith SC, et al. Complex karyotype is a stronger predictor than del(17p) for an inferior outcome in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia patients treated with ibrutinib-based regimens. *Cancer*. 2015 Oct 15;121(20):3612-21. doi: 10.1002/cncr.29566.
5. McLoughlin LC, O'Kelly F, O'Brien C, Sheikh M, Feeney J, Torreggiani W, Thornhill JA. The improved accuracy of planar bone scintigraphy by adding single photon emission computed tomography (SPECT-CT) to detect skeletal metastases from prostate cancer. *Ir J Med Sci*. 2016 Feb;185(1):101-5. doi: 10.1007/s11845-014-1228-7.
6. Миронова ОВ, Романенко ГО, Мазур АГ, Горяїнова НВ, Макаренко АВ Проведення диференційної діагностики вогнищевих уражень печінки за допомогою радіонуклідних методів «in vivo» та «in vitro». *Гематологія і переливання крові*. 2023;42:188-205. doi: 10.33741/0435-1991.42.15. [Mironova OV, Romanenko GO, Mazur AG, Goryainova NV, Makarenko AV. Differential diagnostics of focal liver lesions using radionuclide methods "in vivo" and "in vitro". *Hematology and blood transfusion*. 2023;42:188-205. doi: 10.33741/0435-1991.42.15].
7. Zaorsky NG, Williams CP, Christensen ME, Den RB. Splenic irradiation for palliation of splenomegaly: A systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2017;53:47-52. doi:10.1016/j.ctrv.2016.12.004.
8. Elamir Y, Elazab M, Owis AS, Elsayed HF. PET/CT and bone marrow biopsy (BMB) in evaluating bone marrow in lymphoma. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2020;51:201. doi:10.1186/s43055-020-00318-8.

9. Wang XX, Huang X, Zhang L, et al. Whole body FDG-PET/CT for the assessment of bone marrow infiltration in patients with newly diagnosed lymphoma. *Med Clin (Barc)*. 2020;154(2):61-65. doi:10.1016/j.medcli.2019.07.022.
10. Guo B, Qin R, Gu Z, Li Y, Gao L, Huang W. Diagnostic efficacy of 18F-FDG PET/CT in detecting bone marrow infiltration in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma. *Biomed Environ Sci*. 2023;36(6):510-516. doi:10.3967/bes2023.062.
11. St-Pierre C, Dupuis J, Trotman J, et al. Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography Predicts Bone Marrow Involvement in the Staging of Follicular Lymphoma. *Oncologist*. 2020;25(12):e1870-e1879. doi:10.1634/theoncologist.2019-0952.
12. Hampel PJ, Ding W, Call TG, et al. Liver dysfunction in chronic lymphocytic leukemia: Prevalence, outcomes, and prognostic significance. *Am J Hematol*. 2017;92(7):625-631. doi:10.1002/ajh.24753.
13. Burger JA, Wiestner A. Targeting the microenvironment in chronic lymphocytic leukemia: CXCR4, Notch and more. *Leukemia*. 2018;32(2):243-253. doi:10.1038/leu.2017.289.
14. Song MK, Chung JS, Shin HJ, et al. Splenic volume as a prognostic biomarker in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2021;62(3):633-641. doi:10.1080/10428194.2020.1816475.
15. Pflug N, Bahlo J, Shanafelt TD, et al. Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2014;124(1):49-62. doi:10.1182/blood-2014-01-550350.

Стаття надійшла 25.09.2025 р.

Контакти: Анастасія Мазур anastasiya.mazur@gmail.com

DOI: 10.33741/3083-6883.43.06

УДК 616-006.441+616-001.17

АУТОІМУННИЙ ГЕМОЛІТИЧНИЙ КОМПОНЕНТ ХВОРИХ НА ІНДОЛЕНТНУ ЛІМФому: РЕЗУЛЬТАТИ ІМУНОГЕМАТОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Мироненко Г. А., Тимошенко У. В., Сівкович С. О.,
Сергута С. Ю., Аладьєва О. М.

Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

Анотація

Вступ. Аутоімунні цитопенії можуть суттєво впливати на загальний прогноз та тактику лікування неходжкінських лімфом. Відносна поширеність проблеми аутоімунного гемолізу та аутоенсибілізації серед пацієнтів з індолентними В-клітинним неходжкінськими лімфомами (В-НХЛ) потребує більш глибокого її вивчення та аналізу.

Мета. Встановити частоту аутоімунного гемолітичного процесу у пацієнтів з індолентними В-НХЛ, залежно від ступеня агресивності захворювання та надати оцінку імуногематологічним лабораторним маркерам гемолізу.

Матеріали і методи. Обстежено 16 первинних хворих на індолентні В-НХЛ з I-IV стадією захворювання. Серед обстежених – 8 чоловіків (віком від 37 до 75 років) і 8 жінок (вік – від 38 до 78 років). Вибірка референтної групи налічувала 28 зразків венозної крові практично здорових осіб. Використано методи: гематологічні (загальний аналіз крові), імуногематологічні (гелевий мікрометод, Bio-Rad, США), біохімічні (визначення рівня білірубіну, осмотичної та перекисної резистентності еритроцитів).

Результати. У 25% пацієнтів з індолентними В-НХЛ діагностований аутоімунний гемолітичний компонент: як правило, виявлялися антитіла без клінічних проявів гемолізу у низькій концентрації, гемолізинові форми переважали аглютинінові втрисі. Аутоімунна антиеритроцитарна реакція комплементарного типу спостерігалась у пацієнтів з III стадією захворювання, холодкові аглютиніни і холодкові кислотні гемолізینی – з IV стадією, теплові кислотні гемолізینی – з I та II стадіями. Зниження осмотичної резистентності еритроцитів зафіксовано у 37% пацієнтів, зниження перекисної резистентності еритроцитів – у 100%.

Висновки. У 25% пацієнтів з індолентними В-НХЛ були ознаки формування аутоімунного гемолітичного процесу з внутрішньосудинним механізмом руйнування еритроцитів. Прослідковується тенденція щодо схильності його розвитку у жінок та осіб похилого віку. Активація аутоімунного гемолізу при індолентних В-НХЛ (особливо з холодовими формами антитіл та комплементарним типом аутоімунної реакції) супроводжує агресивний перебіг захворювання і вимагає корекції тактики лікування.

Ключові слова. Аутоенсибілізація, індолентні неходжкінські лімфоми, аутоімунні антиеритроцитарні антитіла.

AUTOIMMUNE HEMOLYTIC COMPONENT IN PATIENTS WITH INDOLENT LYMPHOMA: RESULTS OF IMMUNOHEMATOLOGICAL RESEARCH

**Myronenko H. A., Tymoshenko U. V., Sivkovych S. O., Serhutina S. Yu.,
Aladyeva O. M.**

*State Institution «National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and
Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine*

Abstract

Introduction. Autoimmune cytopenias can significantly affect the overall prognosis and treatment tactics of non-Hodgkin lymphomas. The problem of autoimmune hemolysis and autosensitization among patients with indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL) requires deeper study and analysis.

Aim. The aim was to establish the frequency of autoimmune hemolytic process in patients with indolent B-NHL according to the degree of aggressiveness of the disease and to assess immunohematological laboratory markers of hemolysis.

Materials and methods. We examined 16 patients with indolent B-NHL with stage I-IV of the disease. They were 8 men (aged from 37 to 75 years) and 8 women (aged from 38 to 78 years). The reference group consisted of 28 venous blood samples from healthy individuals. The following methods were used: hematological (complete blood count), immunohematological (gel micromethod, Bio-Rad, USA), biochemical (determination of bilirubin level, erythrocyte osmotic and peroxide stability).

Results. 25% of patients with indolent B-NHL had an autoimmune hemolytic component. As a rule, antibodies were detected without clinical manifestations of hemolysis, at low concentrations, hemolysin forms prevailed over agglutinin forms three times. An autoimmune antierythrocyte reaction of the complementary type was observed in patients with stage III of the disease, cold agglutinins and cold acid hemolysins was observed in patients with stage IV, warm acid hemolysins were observed in patients with stages I and II. 37% of patients had a decrease of erythrocyte osmotic stability, 100% of patients had a decrease of erythrocyte peroxide stability.

Conclusions. 25% of patients with indolent B-NHL had signs of autoimmune hemolytic process formation with intravascular mechanism of erythrocyte destruction. There is a tendency towards its development in women and the elderly. Activation of autoimmune hemolysis (especially with cold forms of antibodies and complementary type of autoimmune reaction) accompanies aggressive course of indolent B-NHL and requires correction of treatment tactics.

Keywords: autosensitization, indolent non-Hodgkin lymphoma, autoimmune antierythrocyte antibodies.

Вступ

Аутоімунні гемолітичні анемії (АІГА) є типовим ускладненням неходжкінських лімфом (НХЛ). Так, згідно ряду досліджень, приблизно у

п'ятої частини пацієнтів з АІГА розвивається лімфома, а у 7–10 % пацієнтів з лімфомою АІГА є супутньою, що вказує на клініко-патологічний зв'язок між обома захворюваннями [1]. Складний двонаправлений зв'язок між аутоіммунними захворюваннями та лімфопроліферативними розладами вже давно перебуває в центрі уваги дослідників та лікарів. Хоча нові досягнення патологічної біології підтвердили їхню роль у розвитку лімфопроліферативних захворювань, результати щодо впливу АІГА на прогноз лімфоми досі є суперечливими [2, 3].

50 % випадків НХЛ, які асоціюються з АІГА, складають індолентні типи лімфом, переважно це – фолікулярна лімфома та дрібноклітинна В-клітинна НХЛ (лімфома із малих лімфоцитів) [4]. Особливо важко піддаються терапії пацієнти, у яких встановлено асоціацію з холодовою формою АІГА [5]. Індолентні лімфоми характеризуються в'ялим, тривалим клінічним перебігом і становлять 35–45 % серед усіх НХЛ. В-клітинні індолентні лімфоми включають: фолікулярну лімфому (ФЛ), лімфому маргінальної зони (МЗЛ), лімфому із малих лімфоцитів (МЛЛ), лімфоплазмочитарну лімфому (ЛПЛ), причому ФЛ та МЗЛ є найбільш частими її варіантами [6]. В свою чергу, частота аутоіммунних проявів (зокрема АІГА з масивною спленомегалією), при МЗЛ є найбільшою і досягає 18 % [7, 8]. Патогенез АІГА при НХЛ складний і остаточно не з'ясований, адже аутоіммунні цитопенії можуть виникати будь-коли протягом перебігу лімфопроліферативного захворювання: до встановлення діагнозу лімфоми, під час встановлення діагнозу лімфоми та після встановлення діагнозу або лікування лімфоми, іноді будучи її наслідком [7, 9]. Так, у великому ретроспективному дослідженні було продемонстровано, що цей діагноз передував розвитку лімфоми у 65 % пацієнтів, був супутнім у 27 % випадків та розвинувся після лікування у 7 % пацієнтів [2].

Хоча аутоіммунні цитопенії не мають самостійного прогностичного значення при НХЛ, проте вони можуть суттєво впливати на загальний

прогноз та тактику лікування. На відміну від азійських, європейські дослідження в області проблем аутоімунного гемолізу при В-НХЛ дуже обмежені, в першу чергу через меншу відносну частоту в європейській популяції, труднощі накопичення і обробки необхідних обсягів даних [10].

Мета. Встановити частоту аутоімунного гемолітичного процесу у пацієнтів з індолентними В-клітинними неходжкінськими лімфомами, залежність його від ступеня агресивності захворювання та надати оцінку імуногематологічним лабораторним маркерам гемолізу.

Матеріали і методи. Обстежено 16 первинних хворих на індолентну В-НХЛ з I–IV стадією захворювання. Пацієнти проходили обстеження і лікування у КНП «Київський міський центр нефрології і діалізу» у відділеннях онкогематології № 2 та новітніх технологій, а також у відділенні інтенсивної хіміотерапії ІГТ ННЦРМГО на базі гематологічного відділення № 1 Комунального некомерційного підприємства «Київська міська клінічна лікарня № 9» (КНП «КМКЛ № 9»).

Віковий діапазон склав від 37 до 78 років; серед обстежених – 8 чоловіків (віком від 37 до 75 років) і 8 жінок (вік – від 38 до 78 років). Вибірка референтної групи налічувала 28 зразків венозної крові практично здорових осіб. Діагноз індолентних В-НХЛ встановлювали на основі гістоморфологічних, гематологічних, біохімічних, радіологічних досліджень, імуногістохімічних досліджень, біопсії пухлинного осередка органів або м'яких тканин.

При плануванні роботи отримані позитивні рішення комітету з медичної етики інституту щодо відповідності дотримання етичних стандартів у наукових дослідженнях із залученням людини, що відповідає принципу Гельсінської Декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження», Конвенції Ради Європи про захист прав та гідності людини у зв'язку із застосуванням досягнень біології та медицини та відповідним Законам України. Пацієнти, які були обстежені,

надали письмову згоду на участь у наукових клінічних дослідженнях (випробуваннях).

При проведенні досліджень використовували наступні методичні прийоми, методи, тести і засоби: загальноклінічні (анамнестичні дані, об'єктивний огляд), гематологічні (загальний аналіз крові), імуногематологічні (визначення аутоімунних антиеритроцитарних антитіл і продуктів деградації комплементу). Теплові антитіла визначали у прямому і непрямому антиглобулінових тестах гелевим мікрометодом на ID-картках LISS/Coombs (IgG+C3d), Bio-Rad, США. Визначення класів імуноглобулінів IgG, IgA, IgM та залишкових субкомпонентів комплементу C3d і C3c – на ID-картках DC-Screening I, Bio-Rad, США. Холодові антитіла визначали, використовуючи ID-карти NaCl, Enzyme Test and Cold Agglutinins, Bio-Rad, США. Визначення монофазних кислотних теплових та холодних гемолізинів мікрометодом здійснювали в сироватці крові пацієнтів [11]. Біохімічні методи включали дослідження резистентності цитоплазматичної мембрани (ЦПМ) еритроцитів до осмотичної деструкції, визначення показників білірубину та його фракцій. Осмотичну резистентність еритроцитів (ОРЕ) визначали у зразках гепаринізованої крові у наступних розведеннях NaCl: 0,1 %; 0,2 %; 0,3 %; 0,35 %; 0,4 %; 0,45 %; 0,5 %; 0,55 %; 0,6 %; 0,65 %; 0,7 %; 0,75 %; 0,85 %. Відсоток гемолізу в надосадовій рідині дослідних зразків визначали за формулою [12]. Перекисну резистентність еритроцитів (ПРЕ) визначали згідно А. с. СССР № 1704083, відсоток гемолізу у зразках крові розраховували за формулою [13].

Обробка та аналіз отриманих результатів здійснювали за допомогою пакету статистичних програм Statistica 6.1., визначали середнє значення ($M \pm m$).

Результати та їх обговорення

Для оцінки наявності можливого гемолізу – компенсованого (без наявності жовтяниці за рахунок підвищення рівня непрямого білірубину та

зниження кількості еритроцитів, рівня гемоглобіну), так і декомпенсованого (з наявністю відповідних клініко-лабораторних ознак) було проаналізовано окремі показники периферичної крові та біохімічних досліджень.

Так, у таблиці 1 наведено показники загального аналізу крові 16 первинних хворих на індолентні В-НХЛ, які були взяті з історій хвороби.

Таблиця 1. Показники червоної крові пацієнтів з індолентними В-НХЛ

№ з/п	Показник	Межі нормальних коливань показника	Загальна група первинних хворих на індолентні В-НХЛ, $M \pm m$ (n = 16)	Відсоток пацієнтів з відмінним від нормальних значень показником
1	Кількість еритроцитів, $\times 10^{12}/л$	чол. – 4,5-5,1 жін. – 3,7-4,7	$3,95 \pm 0,20$	зниження 50
2	Вміст гемоглобіну, г/л	чол. – 130-169 жін. – 120-140	$118,70 \pm 6,70$	зниження 56,2
3	Кольоровий показник	0,85-1,10	$0,90 \pm 0,02$	гіпохромна анемія 25,0 нормохромна анемія 43,7

У 93,7 % (n = 15) хворих на індолентні В-НХЛ величина показників загального білірубину та його фракцій була в межах загальноприйнятої норми. Тільки у однієї пацієнтки з В-НХЛ маргінальної зони, ІVА ст. (ускладненою АІГА з холодowymi аглютинінами), вони перевищували загальноприйняту норму більше, ніж у два рази (табл. 2).

Таблиця 2. Деякі показники біохімічних досліджень крові первинних пацієнтів з індолентними В-НХЛ

№ з/п	Показник	Межі нормальних коливань показника	Загальна група первинних хворих на індолентну В-НХЛ, $M \pm m$ (n = 16)	Відсоток пацієнтів з підвищеним значенням показника
1	Білірубін загальний, мкмоль/л	8,5 – 20,5	$13,87 \pm 3,07$	6,3
2	Білірубін прямий, мкмоль/л	0,9 – 4,3	$3,61 \pm 0,50$	6,3
3	Білірубін непрямий, мкмоль/л	1,7 – 17,1	$10,33 \pm 2,6$	6,3

Зниження ОРЕ зафіксовано у 7 (37 %) хворих на індолентні В-НХЛ, також виявлено збільшення відсотка гемолізу у зразках крові, порівняно з референтною групою. Зниження ПРЕ виявлено у 100 % хворих. Аналіз показників осмотичної деструкції еритроцитів у пацієнтів з позанормовим підвищення відсотка гемолізу порівняно з референтною групою описано в таблиці 3. В нормі у зразках крові максимальна ОРЕ знаходилися на рівні від 0,35 % до 0,40 % розчину NaCl, мінімальна – на рівні від 0,50 % до 0,55 % розчину NaCl [12].

Підвищений відсоток гемолізу при дослідженні перекисної резистентності еритроцитів вказує на деградацію гліцерофосфоліпідів біліпідного шару мембрани еритроцитів, що призводить до зменшення еластичності, збільшення осмотичної крихкості та фрагментації ЦПМ. Внаслідок чого відбувається збільшення проникності клітинної мембрани до гемоглобіну [14]. У пацієнтів з індолентними В-НХЛ зафіксоване трикратне підвищення відсотка гемолізу при аналізі ПРЕ порівняно з референтною

групою (табл. 3), це свідчить про наявність деструктивних змін у гліцерофосфоліпідах еритроцитарної ЦПМ хворих на індолентні В-НХЛ, які призвели до зниження осмотичної стійкості еритроцитів.

Таблиця 3. Показники осмотичної та перекисної резистентності еритроцитів периферичної крові хворих на індолентні В-НХЛ

Групи спостереження	ОРЕ			ПРЕ
	Max	Min	0,5 % р-н NaCl	
Хворі на Індолентну В-НХЛ, n=16	0,40 ± 0,01	0,55 ± 0,01	14,30 ± 4,60*	33,50 ± 3,45*
Референтна група, n = 28	-	-	2,71 ± 0,32 (n = 28)	9,45 ± 0,44 (n = 20)

Примітка. * – P < 0,05 порівняно з референтною групою.

Аутоімунний гемолітичний компонент виявлено у 25 % пацієнтів з індолентними В-НХЛ (табл.4), частка цього ускладнення є аналогічною серед хворих на дифузну В-великоклітинну лімфому, визначення якої відбувалося у попередніх дослідженнях [15].

Таблиця 4. Імунологічні показники аутоімунного гемолізу у пацієнтів з індолентними В-НХЛ

Залишкові субкомпоненти комплекменту та серологічна характеристика антитіл		Відсоток пацієнтів
C3d або C3c		5
Холодові аглютиніни		5
Кислотні гемолізینی	холодові	10
	теплові	5
Теплові аглютиніни	IgM	–
	IgG	–
	IgG/C3	–
Загалом		25

Встановлено трикратне переважання гемолізинових форм антиеритроцитарних форм антитіл над аглютиніновими та холодкових – над тепловими, що свідчить про переважання внутрішньосудинного механізму імунного гемолізу у хворих на індолентні форми В-НХЛ. Проте, зважаючи на малий об'єм досліджень, ми можемо попередньо трактувати результати як орієнтовні.

Атоїмунна антиеритроцитарна реакція комплементарного типу спостерігалась у пацієнтів з III стадією захворювання, холодкові аглютиніни і холодкові кислотні гемолізینی – з IV стадією, теплові кислотні гемолізینی – з I та II стадіями. Наразі не встановлено асоціативного зв'язку морфологічного варіанту індолентних лімфом із певним типом антиеритроцитарних антитіл через обмежену кількість спостережень.

У всіх пацієнтів з аутоїмунною реакцією комплементарного типу виявлено виражений гемолітичний компонент – зниження мінімальної ОРЕ до 0,55 % або 0,60 % розчину NaCl. Слід зазначити, що описані пацієнти ще не отримували специфічного лікування, і в кожного четвертого спостерігалася готовність до аутоїмунного гемолітичного процесу (антитіла без клінічних проявів гемолізу, низька концентрація), на таке явище звертають увагу і інші дослідники [7, 16]. Тільки у однієї пацієнтки із розгорнутою клінічною картиною хвороби холодкових аглютинінів (МЗЛ, IVA стадія) антиеритроцитарні антитіла виявлялися у високому титрі (1:2000) та з великим діапазоном температурної активності (4 °C – 32 °C).

Сучасні дослідження показують, що аутоїмунні прояви, діагностовані після початку захворювання, можуть бути вираженням порушеної імунної відповіді, спричиненої лімфою, а їхній вплив – на прогноз безпосередньо пов'язаний з чутливістю до лікування, особливо у випадку аутоїмунних цитопеній [2]. Симптоматичні аутоїмунні стани є показанням до лікування, особливо при хронічних лімфопроліферативних захворюваннях. Лікування обирається залежно від переважаючого стану: аутоїмунне захворювання

(імуносупресивна терапія) або лімфома (терапія лімфом). Стероїди та антитіла до CD20 ефективні проти обох станів і можуть пригнічувати аутоімунне ускладнення протягом тривалого періоду. Скринінг на наявність основних аутоімунних станів є частиною обстеження лімфом, оскільки в таких випадках слід уникати або використовувати з обережністю ряд окремих препаратів, таких як імуномодулятори та інгібітори контрольних точок [7].

Нами встановлено деякі статеві-вікові особливості пацієнтів із аутоімунізацією: частка жінок із симптоматичною АІГА серед обстежених нами пацієнтів складала 80 %, таку ж частку становили і пацієнти похилого віку (старше 60 років). Істотне переважання жіночої статі та вікових пацієнтів відмічають і інші дослідники [10].

Отже, пацієнти з індолентними лімфомами та ознаками формування аутоімунного гемолітичного процесу потребують ретельнішого моніторингу та індивідуалізованих схем лікування.

Висновки

1. У 25 % хворих на індолентні НХЛ виявлено імуногематологічні ознаки аутоімунних антиеритроцитарних реакцій. Встановлено трикратне переважання гемолізинових форм антиеритроцитарних форм антитіл над аглютиніновими та холододових над тепловими, що свідчить про формування переважно внутрішньосудинного механізму імунного гемолізу у таких пацієнтів.
2. Активація гемолізу при індолентних В-НХЛ (холодові форми аутоімунних антиеритроцитарних антитіл, комплементарний тип аутоімунної реакції, зменшення резистентності еритроцитарної мембрани до осмотичної деструкції) супроводжувала агресивний перебіг захворювання, що вимагає корекції тактики лікування.

3. У хворих на індолентні В-НХЛ спостерігалася тенденція до залежності ризику розвитку аутоімунізації від статі та віку – мало місце п'ятикратне переважання пацієнтів жіночої статі та осіб старше 60 років.

4. Індолентні В-НХЛ супроводжувалися деструктивними змінами еритроцитарної мембрани, що проявлялося підвищенням відсотку гемолізу при дослідженні ПРЕ (100 %) у зразках крові хворих, незалежно від наявності антиеритроцитарних антитіл.

Інформація про джерела фінансування. Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи Інституту гематології та трансфузіології ННЦПМГО «Дослідити рівень гемолізу у хворих на індолентну В-неходжкінську лімфому залежно від гістоморфологічної структури та імуногістохімічного варіанту пухлини» (№ державної реєстрації 0123U103260).

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Література

1. Zhou JC, Wu MQ, Peng ZM, Zhao WH, Bai ZJ. Clinical analysis of 20 patients with non-Hodgkin lymphoma and autoimmune hemolytic anemia. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2020 Feb [cited 2025 Sep 7];99(7):1139-49. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7035012/>
DOI: [10.1097/MD.00000000000019015](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019015).
2. Masciopinto P, Dell'Olio G, De Robertis R, Specchia G, Musto P, Albano F. The Role of Autoimmune Diseases in the Prognosis of Lymphoma *J Clin Med* [Internet]. 2020 Oct [cited 2025 Sep 7];9(11):3403. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/11/3403>
DOI: [10.3390/jcm9113403](https://doi.org/10.3390/jcm9113403).
3. Taalab M., Menshawy N., Khalifa R. IBCL-146 persistent autoimmune hemolytic anemia complicating splenic marginal zone lymphoma: a case report. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* [Internet]. 2024 Sep [cited 2025 Sep 7];24(1):S493. Available from: https://www.researchgate.net/publication/383640163_Persistent_Autoimmune_Hemolytic_Anemia_Complicating_Splenic_Marginal_Zone_Lymphoma_A_Case_Report
DOI: [10.1016/S2152-2650\(24\)00851-6](https://doi.org/10.1016/S2152-2650(24)00851-6).
4. Xing L, Zhao M, Wang Y, Feng Y, Qu Y, Duan N, et al. Characteristics of patients with autoimmune haemolytic anaemia secondary to lymphoproliferative disorder: a single-centre retrospective analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2019 Dec [cited 2025 Sep 7]; 9: 19716. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6928151/>
DOI: [10.1038/s41598-019-56162-y](https://doi.org/10.1038/s41598-019-56162-y).
5. Khosroshahi BN, Jafari M, Vazini H, Ahmadi A, Shams K, Kholoujini M. Cold autoimmune hemolytic anemia due to high-grade non Hodgkin's B-cell lymphoma with weak response to rituximab and chemotherapy regimens. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* [Internet]. 2015 Jul [cited 2025 Sep 7];9(3):157-60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26261701/>.
6. Al-Hamadani M, Habermann TM, Cerhan JR, Macon WR, Maurer MJ, Go RS. Non-Hodgkin lymphoma subtype distribution, geodemographic patterns, and survival in the US: A longitudinal

- analysis of the National Cancer Data Base from 1998 to 2011. Am J Hematol. [Internet]. 2015 Sep [cited 2025 Sep 7];90(9):790-5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.24086/>
DOI: [10.1002/ajh.24086](https://doi.org/10.1002/ajh.24086).
7. Porpacz E, Jäger U. How I manage autoimmune cytopenias in patients with lymphoid cancer. Blood [Internet]. 2022 Mar [cited 2025 Sep 7];139(10):1479-88. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/139/10/1479/476881/How-I-manage-autoimmune-cytopenias-in-patients>
DOI: [10.1182/blood.2019003686](https://doi.org/10.1182/blood.2019003686).
8. Suriar J, Aye M, Musadiq MM, Cabot JS Splenic marginal zone lymphoma with autoimmune hemolytic anemia. J Med Therap [Internet]. 2018 [cited 2025 Sep 7]; 2(1):1-5. Available from: <https://www.oatext.com/pdf/JMT-2-123.pdf>
DOI: [10.15761/JMT.1000123](https://doi.org/10.15761/JMT.1000123).
9. Rogers KA, Ruppert AS, Bingman A, Andritsos LA, Awan FT, Blum KA et al. Incidence and description of autoimmune cytopenias during treatment with ibrutinib for chronic lymphocytic leukemia. Leukemia [Internet]. 2016 Feb [cited 2025 Sep 7];30(2):346-50. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4986508/>
DOI: [10.1038/leu.2015.273](https://doi.org/10.1038/leu.2015.273)
10. Hauswirth AW, Skrabbs C, Schützinger C, Lechner K, Jäger U. Autoimmune hemolytic anemias, Evans' syndromes, and pure red cell aplasia in non-Hodgkin lymphomas. Leuk Lymph. 2007 Jun;48(6):1139-49.
11. Спосіб визначення монофазних автоімунних кислотних теплових та холодних гемолізінів мікрометодом. Патент України No 99298. [Pavliuk RP, Tymoshenko UV, Myronenko HA, Lavrovska LN, inventors; State Institution "Institute of Hematology and Transfusiology of the NAMS of Ukraine" patent holder. Method for determining monophasic autoimmune acidic heat and cold hemolysins by micromethod. Patent Ukrainian No 99298. 2015 May 25. [in Ukrainian].
12. Базарнова МА, Морозова ВТ. Руководство к практическим занятиям по клинической лабораторной диагностике. Киев: Выща школа; 1988. [Bazarnova MA., Morozova VT. Guide to practical training in clinical laboratory diagnostics. Kyev: Vishcha shkola; 1988 [in USSR].
13. Способ оценки перекисной резистентности эритроцитов. А. с. 1704083 [Hryhorovych NA, Mavrychev AS, Vyichkov HYu, Lisenko AA inventors; Method for assessing the peroxide resistance of erythrocytes. Patent USSR No 4726724/14/ 1992 Jun 7 [in USSR].
14. Alan HB. Tietz clinical guide to laboratory tests. 4th ed. USA: ELSEVIER; 2006.
15. Оцінка ризику розвитку автоімунних гемолітичних ускладнень у пацієнтів із дифузними в-великоклітинними лімфомами [Myronenko HA, Tymoshenko UV, Sivkovych SO, Serhutina SYu, Harkava KH. The risk assessment of development of autoimmune hemolytic complications in patients with diffuse large cell lymphomas. Hematology and blood transfusion. 2023 Nov; 42:174-87.
16. Grønbaek K, D'Amore F, Schmidt K. Autoimmune phenomena in non-Hodgkin's lymphoma. Leuk Lymphoma [Internet]. 1995 Jul [cited 2025 Sep 7];18(3-4):311-6. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/10.3109/10428199509059623?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
DOI: [10.3109/10428199509059623](https://doi.org/10.3109/10428199509059623).

Стаття надійшла 10.09.2025 р.

Контакти: Галина Мироненко immunogematolog@gmail.com

DOI: 10.33741/3083-6883.43.07

УДК: 678.744.7:577.454:547.426.1 - 311:612.111:57.086.13

РОЛЬ ІНГІБІТОРІВ РЕКРИСТАЛІЗАЦІЇ ЛЬОДУ В ПІДВИЩЕННІ ЕФЕКТИВНОСТІ КРІОКОНСЕРВУВАННЯ ЕРИТРОЦИТІВ У РОЗЧИНАХ НА ОСНОВІ ОКСИЕТИЛЬОВАНОГО ГЛІЦЕРИНУ

Пахомова Ю. С., Чеканова В. В., Дьяконенко Г. Ю.

Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, Харків, Україна

Анотація

Вступ. У статті розглядається можливість підвищення ефективності кріоконсервування еритроцитів людини шляхом застосування речовин, здатних впливати на процес рекристалізації льоду (полівінілового спирту з молекулярною масою 9 кДа (ПВС 9 кДа), сахарози та глюкози) у складі кріопротекторних розчинів.

Мета. Оцінити вплив комбінації оксиетильованого гліцерину зі ступенем полімерізації $n = 25$ та інгібіторів рекристалізації льоду (ПВС 9 кДа, сахарозою, глюкозою) на ефективність кріоконсервування еритроцитів.

Матеріали і методи. Дослідження проводили на еритроцитах людини, заморожених у рідкому азоті ($-196\text{ }^{\circ}\text{C}$) у таких кріопротекторних розчинах: 30 % ОЕГ $_{n=25}$; 20 % ОЕГ $_{n=25}$; 20 % ОЕГ $_{n=25}$ + 0,1 М глюкоза; 20 % ОЕГ $_{n=25}$ + 0,1 М сахароза; 20 % ОЕГ $_{n=25}$ + 10 мг / мл ПВС 9 кДа. Оцінювали показники гемолізу, гематокриту та осмотичної стійкості клітин. Статистичну обробку результатів проводили з використанням U-критерію Манна-Уїтні.

Результати. Найнижчий рівень гемолізу кріоконсервованих еритроцитів виявлено у розчині, що містить 20 % ОЕГ $_{n=25}$ + 10 мг / мл ПВС 9 кДа. Додавання сахарози також сприяло підвищенню рівня збереження клітин, тоді як використання глюкози призводило до статистично значущого збільшення частки гемолізованих еритроцитів. Найвищі показники осмотичної стійкості еритроцитів (0,6 % NaCl – 17,2 (16,1 – 18,3) %, 0,9 % NaCl – 15,6 (13,8 – 17,4) %) отримані у розчинах, де ОЕГ $_{n=25}$ комбінувався з 10 мг/мл ПВС 9 кДа або 0,1 М сахарозою. Значення гематокриту статистично значуще не відрізнялися між всіма досліджуваними розчинами.

Висновки. Використання полівінілового спирту дозволяє знизити концентрацію ОЕГ $_{n=25}$ з 30 % до 20 % без значного погіршення якості кріоконсервованих еритроцитів за оціненими показниками. Сахароза також продемонструвала перспективні результати щодо підвищення рівня збереження еритроцитів під час кріоконсервування, на відміну від глюкози. Таким чином, застосування речовин здатних впливати на процес рекристалізації (ПВС 9 кДа, сахароза) у складі розчинів на основі ОЕГ $_{n=25}$, є перспективним напрямом для розробки ефективних протоколів зберігання еритроцитів людини.

Ключові слова: еритроцити людини, кріоконсервування, інгібітори рекристалізації, кріопротектори.

THE ROLE OF ICE RECRYSTALLIZATION INHIBITORS IN ENHANCING THE EFFICIENCY OF CRYOPRESERVATION OF ERYTHROCYTES IN OXYETHYLATED GLYCEROL-BASED SOLUTIONS

Pakhomova Yu. S., Chekanova V. V., Diakonenko H. Y.

*Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the NAS of Ukraine, Kharkiv,
Ukraine*

Abstract

Introduktion. The article explores the possibility of improving the efficiency of human red blood cell cryopreservation by using substances that can influence the ice recrystallization process (polyvinyl alcohol with a molecular weight of 9 kDa (PVA 9 kDa), sucrose, and glucose) in cryoprotective solutions.

Aim of the study. To evaluate the effect of combining oxyethylated glycerol with a polymerization degree of $n = 25$ and ice recrystallization inhibitors (PVA 9 kDa, sucrose, glucose) on the effectiveness of red blood cell cryopreservation.

Materials and methods. The study was conducted on human red blood cells frozen in liquid nitrogen (-196°C) in the following cryoprotective solutions: 30 % $\text{OEG}_{n=25}$; 20 % $\text{OEG}_{n=25}$; 20 % $\text{OEG}_{n=25} + 0,1 \text{ M}$ glucose; 20 % $\text{OEG}_{n=25} + 0,1 \text{ M}$ sucrose; 20 % $\text{OEG}_{n=25} + 10 \text{ mg / ml}$ PVA 9 kDa. Hemolysis, hematocrit, and osmotic resistance of the cells were assessed. Statistical analysis of the results was performed using the Mann-Whitney U-test.

Results. The lowest level of hemolysis in cryopreserved red blood cells was found in the solution containing 20 % $\text{OEG}_{n=25} + 10 \text{ mg / ml}$ PVA 9 kDa. The addition of sucrose also contributed to a higher level of cell preservation, whereas the use of glucose led to a statistically significant increase in the proportion of hemolyzed erythrocytes. The highest indicators of osmotic resistance of erythrocytes (in 0,6 % NaCl – 17,2 (16,1 – 18,3)%, in 0,9 % NaCl – 15,6 (13,8 – 17,4)%) were obtained in solutions where $\text{OEG}_{n=25}$ was combined with 10 mg / ml PVA 9 kDa or 0,1 M sucrose. Hematocrit values did not show statistically significant differences between all the studied solutions.

Conclusions. The use of polyvinyl alcohol allows for a reduction in the $\text{OEG}_{n=25}$ concentration from 30 % to 20 % without significantly compromising the quality of the cryopreserved red blood cells, based on the assessed parameters. Sucrose also demonstrated promising results in improving the preservation level of erythrocytes during cryopreservation, unlike glucose. Thus, the application of substances capable of influencing the recrystallization process (PVA 9 kDa, sucrose) in $\text{OEG}_{n=25}$ -based solutions is a promising direction for developing effective human red blood cell storage protocols.

Keywords: human red blood cells, cryopreservation, recrystallization inhibition, cryoprotectants.

Вступ

Еритроцитна маса залишається одним з найбільш затребуваних компонентів донорської крові для трансфузійної терапії. Стандартним методом подовження терміну її придатності є консервування за температури 4°C , що задовольняє більшість клінічних потреб. Однак цей підхід має суттєві обмеження в контексті забезпечення еритроцитами пацієнтів із рідкісними

групами крові [1], а також в умовах ускладненої логістики, зокрема, в зонах бойових дій чи віддалених регіонах, де неможливо забезпечити стабільний холодовий ланцюг [2, 3, 4].

Альтернативою може бути низькотемпературне консервування еритроцитів з використанням проникаючого кріопротектора – гліцерину [5]. Але класичні протоколи потребують його використання у високих концентраціях (до 57 мас. %) та зберігання при низьких температурах (-80°C або -196°C) [6, 7], доступність яких обмежена. Крім того, необхідність багатоетапного відмивання клітин після відтаювання значно ускладнює процедуру [8, 9], підвищує ризик контамінації та обмежує застосування еритроцитів у польових умовах. Перспективним напрямом для подолання цих недоліків є використання непроникних кріопротекторів [10, 11], які завдяки своїй структурі не проникають у клітини й, відповідно, не потребують видалення після відтаювання.

В Інституті проблем кріобіології і кріомедицини НАН України (ІПКіК НАН України) було синтезовано оксиетильований гліцерин зі ступнем полімеризації $n = 25$ ($\text{ОЕГ}_{n=25}$). Дослідження показали здатність цього кріопротектора ефективно захищати клітини при високій концентрації – 30 % [12, 13]. Але його практичне застосування у такій концентрації може бути проблематичним через високу в'язкість розчину та потенційну токсичність. Таким чином, подальші дослідження $\text{ОЕГ}_{n=25}$ мають бути зосереджені на зниженні його робочої концентрації для забезпечення високої біосумісності та практичності використання.

Проте зниження концентрації кріопротектора може призводити до механічних ушкоджень біологічних об'єктів, обумовлених кристалізацією [14]. Крім того, непроникні кріопротектори, згідно з даними [15, 16], нездатні ефективно пригнічувати рекристалізацію льоду. Ймовірно, що внаслідок цього клітини стають більш вразливими до пошкоджень під час відтаювання, зберігання та транспортування за умов коливань температури.

Вирішення цієї проблеми полягає в активному пригніченні рекристалізації льоду шляхом застосування спеціалізованих речовин – інгібіторів рекристалізації льоду [17, 18]. До таких речовин належать деякі синтетичні і природні полімери [19, 20, 21], вуглеводи [22, 23], фенольні глікозиди [24], амінокислоти [25]. Їхній механізм дії ґрунтується на специфічній адсорбції на поверхні кристалів льоду, що блокує перенос молекул води та подальше зростання кристалів, тим самим стабілізуючи структуру льоду навіть за умов температурних коливань [19, 26].

Тому, системне дослідження інгібіторів рекристалізації льоду у складі кріопротекторних розчинів є актуальним науковим завданням. Перспективними речовинами для цього дослідження є полівініловий спирт молекулярної маси 9 кДа (ПВС 9 кДа), глюкоза та сахароза, які навіть за низьких концентрацій демонструють здатність інгібувати рекристалізацію у порядку спадної ефективності: ПВС 9 кДа > сахароза > глюкоза [19, 22, 23].

Мета дослідження. Оцінити вплив комбінації оксиетильованого гліцерину зі ступенем полімерізації $n = 25$ та інгібіторів рекристалізації льоду (ПВС 9 кДа, сахарозою, глюкозою) на ефективність кріоконсервування еритроцитів.

Матеріали і методи. Донорську кров групи А (II) отримували на консерванті “ЦФДА” у Харківському обласному центрі служби крові, зберігали не довше 48 годин при температурі 4 ± 2 °С. Еритроцитарну масу (гематокрит 70 – 75 %) отримували центрифугуванням цільної донорської крові протягом 20 хв при 2500 об / хв за температури 4 ± 2 °С. Плазму та лейкоцитарний прошарок видаляли методом аспірації.

В якості кріопротекторних речовин використали ОЕГ_{n=25} (Фарба, Україна), ПВС 9 кДа зі ступенем гідролізу 80 %, глюкозу, сахарозу (Sigma-Aldrich, США). Кріопротекторні розчини готували на основі фосфатно-сольового буфера (0,9 ммоль / л Na_2HPO_4 , 0,13 ммоль / л NaH_2PO_4 , 150 ммоль / л NaCl ; рН 7,4; осмолярність – 300 мОсм / кг). Перед

використанням їх витримували за температури 20 ± 2 °C протягом 24 годин для стабілізації.

Склад кріопротекторних розчинів: 30 % ОЕГ_{n=25} (позитивний контроль), 20 % ОЕГ_{n=25} (негативний контроль), 20 % ОЕГ_{n=25} + 0,1 М глюкоза, 20 % ОЕГ_{n=25} + 0,1 М сахароза, 20 % ОЕГ_{n=25} + 10 мг / мл ПВС 9 кДа.

До суспензії еритроцитів крапельно додавали кріопротекторні розчини у співвідношенні 1 : 1 (об'єм / об'єм) протягом 5 хв, щоб уникнути осмотичного стресу. Інкубацію здійснювали протягом 15 хв за температури 20 ± 2 °C. Аліквоти еритроцитів об'ємом 2 мл заморожували у кріоампулах "Nunc" шляхом занурення у рідкий азот (– 196 °C), зберігали протягом тижня. Для розморожування кріоампули із еритроцитами поміщали у водяну баню при температурі 42 °C.

Оцінку рівня збереженості клітин проводили за показником гемолізу, який розраховували за формулою:

$$\Gamma = \frac{Hb_{sup}}{Hb} \times (1 - Ht) \times 100\%, \text{ де}$$

Hb_{sup} – концентрація вільного гемоглобіну, г / л

Hb – концентрація загального гемоглобіну, г / л

Ht – гематокрит, л / л

Концентрації вільного та загального гемоглобіну визначали за ціанметгемоглобіновим методом із використанням комерційного набору (Філіст-Діагностика, Україна). Гематокрит вимірювали на центрифугі СМ – 70 (Elmi, Литва) після центрифугування при 6500 g протягом 5 хв. Осмотичну стійкість еритроцитів визначали після їх переносу в гіпотонічний (0,6 %) та ізотонічний (0,9 %) розчини NaCl.

Статистичний аналіз даних. Дані були оброблені за допомогою пакету Statistica 10 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA) для Windows (Microsoft, Armonk, NY, USA), а результати представлені у вигляді медіани з міжквартильним розмахом (25-й та 75-й процентилі). Для множинних порівнянь використовували U-

критерій Манна-Уїтні. Для корекції рівня значущості при множинних порівняннях застосовували метод Холма-Бонферроні. Статистично значущими вважали значення $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Дослідження показало, що додавання інгібіторів рекристалізації льоду до кріопротекторного розчину на основі 20 % ОЕГ_{n=25} по-різному впливає на рівень збереження еритроцитів після кріоконсервування (табл. 1).

Мінімальний рівень гемолізу після відтавання клітин спостерігався у розчині, що містив 20 % ОЕГ_{n=25} з додаванням 10 мг / мл ПВС 9 кДа. Цей показник був достовірно нижчим ($p < 0,05$) порівняно з контрольними розчинами. Додавання 0,1 М сахарози також призводило до низького рівня гемолізу, що свідчить про її кріопротекторну дію, однак цей ефект статистично не відрізнявся від ефекту позитивного контролю. На противагу цьому, включення 0,1 М глюкози до кріопротекторного розчину на основі 20 % ОЕГ_{n=25} викликало достовірне підвищення гемолізу порівняно з контрольними групами.

За показником гематокриту достовірних відмінностей між досліджуваними та контрольними кріопротекторними розчинами не виявлено (табл. 1).

Таблиця 1. Показники збереженості кріоконсервованих еритроцитів (Me, [25-й, 75-й процентилі], n = 5.)

Кріозахисний розчин	Гемоліз, %	Гематокрит, %
30 % ОЕГ _{n=25} (позитивний контроль)	3,7 (2,6–4,8)	26,0 (24,0–28,0)
20 % ОЕГ _{n=25} (негативний контроль)	4,2 (2,2–6,2)	26,1 (24,5–27,7)
20 % ОЕГ _{n=25} + 0,1 М глюкоза	7,8 (7,0–8,6) *^	27,2 (26,5–27,9)
20 % ОЕГ _{n=25} + 0,1 М сахароза	3,5 (2,8–4,2)	27,1 (26,2–28,0)
20 % ОЕГ _{n=25} + 10 мг / мл ПВС 9 кДа	2,5 (1,5–3,5) *^	25,0 (24,0–26,0)

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно з 20 % розчином ОЕГ_{n=25}; ^ – $p < 0,05$ порівняно з 30 % розчином ОЕГ_{n=25}.

Найкращі показники осмотичної стійкості еритроцитів (табл. 2), порівняно з розчинами 20 і 30 % ОЕГ_{n=25} були отримані при використанні 20 % ОЕГ_{n=25} із додаванням 0,1 М сахарози або 10 мг / мл ПВС 9 кДа. Низьку осмотичну стійкість еритроцитів зафіксовано для розчину, що містив лише 20 % ОЕГ_{n=25}. Додавання 0,1 М глюкози до цього розчину призвело до ще більшого зниження осмотичної стійкості кріоконсервованих еритроцитів.

Таблиця 2. Осмотична стійкість еритроцитів (Ме, [25-й, 75-й процентилі], n = 5.)

Кріозахисний розчин	Осмотична стійкість, %	
	0,6 % NaCl	0,9 % NaCl
30 % ОЕГ _{n=25} (позитивний контроль)	18,2 (17,2–19,2)	11,0 (9,7–12,3)
20 % ОЕГ _{n=25} (негативний контроль)	26,3 (22,9–29,7)	22,2 (20,1–24,3)
20 % ОЕГ _{n=25} / 0,1 М глюкоза	30,6 (29,7–31,5) *	25,1 (24,2–26,0) *
20 % ОЕГ _{n=25} / 0,1 М сахароза	16,6 (13,8–19,4) *	14,8 (12,1–17,5) *
20 % ОЕГ _{n=25} / 10 мг/мл ПВС 9 кДа	17,2 (16,1–18,3) *	15,6 (13,8–17,4) *

Примітка: * – p < 0,05 порівняно з 20 % розчином ОЕГ_{n=25}.

Дослідження впливу різних кріопротекторних розчинів на стан еритроцитів після кріоконсервування виявило низку ключових закономірностей. Хоча загалом не було виявлено достовірних відмінностей у показнику гематокриту між досліджуваними кріопротекторними розчинами та контролем, аналіз окремих розчинів виявив важливі особливості. Зокрема, додавання 0,1 М глюкози до 20 % ОЕГ_{n=25} призводило до підвищення гематокриту. Цей результат можна пояснити значним пошкодженням мембрани еритроцитів. Таке пошкодження, ймовірно, порушує нормальну деформаційну здатність клітин і перешкоджає їхній щільній упаковці під час центрифугування, що й призводить до артефактного завищення гематокриту. Ця гіпотеза цілком узгоджується з найгіршими показниками осмотичної стійкості еритроцитів саме в цьому розчині (табл. 2), що безпосередньо вказує на стан клітинних мембран.

Найкращі показники осмотичної стійкості, які перевищували результати негативного контролю (20 % ОЕГ_{n=25}), були отримані при використанні 20 % ОЕГ_{n=25} з додаванням 0,1 М сахарози або 10 мг/мл ПВС 9 кДа (табл. 2). Це може свідчити про те, що дані добавки ефективно запобігають ушкодженню клітинної мембрани кристалами льоду. Зниження осмотичної стійкості у групі з 20 % ОЕГ_{n=25} без добавок може бути наслідком менш ефективного попереднього зневоднення клітин, що призводить до утворення більшого об'єму внутрішньоклітинного льоду та посиленої рекристалізації під час відтаювання. Додавання ж глюкози до 20 % ОЕГ_{n=25} ще більше погіршило ці показники, демонструючи її дестабілізуючий вплив на мембрану еритроцитів за даних експериментальних умов.

Отримані результати підтверджують, що комбінування ОЕГ_{n=25} з речовинами (ПВС 9 кДа, сахароза), здатними впливати на рекристалізацію льоду дозволяє знизити концентрацію ОЕГ_{n=25} з 30 % до 20 %. Це важливо з практичної точки зору, оскільки може мінімізувати потенційний токсичний ефект та спростити процедуру відмивання клітин після відтаювання. Найефективнішою речовиною виявився ПВС 9 кДа, який не лише мінімізував гемоліз, але й підтримував високу осмотичну стійкість клітин. Високу ефективність також продемонструвала сахароза, що, ймовірно, пов'язано з її здатністю стабілізувати ліпідний бішар мембрани [27] та впливати на процес кристалоутворення при відігріванні [22, 23]. На противагу їм, глюкоза виявилася менш ефективною, що може бути обумовлено її нижчою молекулярною масою та, відповідно, меншою здатністю до пригнічення рекристалізації. Це підтверджує гіпотезу про те, що ефективність інгібітора рекристалізації корелює з його молекулярною масою та здатністю до специфічної взаємодії з льодом. Крім того, результати свідчать про те, що невдалий вибір інгібітора рекристалізації може спричинити синергетичний ефект негативних факторів, таких як осмотичний стрес і кріоповшкодження, що

в підсумку призводить до зниження рівня збереженості клітин порівняно з кріопротекторними розчинами без будь-яких додаткових речовин.

Важливо зазначити, що отримані результати стосуються ефективності досліджуваних композицій *in vitro*. Питання безпеки їх парентерального застосування без попереднього відмивання потребує окремого всебічного вивчення. Хоча ОЕГ_{n=25}, як непроникний кріопротектор, теоретично мінімізує необхідність у складному відмиванні, його токсикологічний профіль та фармакокінетика при внутрішньовенному введенні потребують подальших доклінічних досліджень. Аналогічно, ПВС 9 кДа, незважаючи на доведену біосумісність для застосування у фармацевтичній промисловості [28], потребує оцінки ризиків потенційного накопичення в організмі при системному введенні.

Висновки

1. Отримані результати дослідження свідчать про те, що серед протестованих речовин, здатних інгібувати процес рекристалізації льоду, найвищу ефективність при кріоконсервуванні еритроцитів продемонстрував ПВС 9 кДа. Його включення у концентрації 10 мг / мл до кріопротекторного розчину на основі 20 % ОЕГ_{n=25} забезпечило не лише мінімальний рівень гемолізу після кріоконсервування, але й сприяло збереженню високої осмотичної стійкості еритроцитів.
2. Позитивний ефект виявлено й для сахарози, яку було ідентифіковано як перспективну кріопротекторну речовину, здатну позитивно впливати на збереження клітин за використання ОЕГ_{n=25} у низькій концентрації. На противагу цьому, глюкоза виявилася неефективною для використання в рамках даного експериментального підходу.
3. Представлені дані дозволяють зробити висновок про те, що ефективне інгібування рекристалізації льоду є важливим фактором для успішного кріоконсервування еритроцитів у присутності непроникних кріопротекторів. Реалізація цього підходу відкриває перспективи для зниження робочих концентрацій непроникаючого кріопротектору.

Джерела фінансування. Робота виконана в ІПКіК НАН України в рамках відомчої тематики «Дослідження кріозахисних властивостей середовищ на основі комбінацій проникаючих кріопротекторів з полівініловим спиртом при кріоконсервуванні еритроцитів людини», № держреєстрації 0121U109456.

Конфлікт інтересів авторів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Література

1. Thornton NM. The World Health Organization International Rare Donor Panel. *Immunohematology*. 2016; 32 (1): 3 – 7. Available from: <https://reference-global.com/issue/IMMUNOHEMATOLOGY/32/1>
2. Noorman F, van Dongen TT, Plat MJ, Badloe JF, Hess JR, Hoencamp R. Transfusion: – 80 °C Frozen Blood Products Are Safe and Effective in Military Casualty Care. *PLoS One*. [Internet]. 2016 Dec 13 [cited] 12.08.2020; 11 (12): e0168401. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0168401>
3. Bohonek M, Seghatchian J. Emergency Supply Policy of Cryopreserved RBC and PLT: The Czech Republic Concept. *Transfus Apher Sci*. 2020; 59 (3): 102788. doi:10.1016/j.transci.2020.102788.
4. Noorman F, Rijnhout TWH, Zoodsma M, Hoencamp R. – 80 °C deep frozen erythrocytes during military operations. The Dutch frozen concept. *Transfus Apher Sci*. 2020; 59 (3): 102789. doi:10.1016/j.transci.2020.102789.
5. Valeri CR, Ragno G. Cryopreservation of human blood products. *Transfus Apher Sci*. 2006; 34 (3): 271 – 287. doi:10.1016/j.transci.2005.11.010.
6. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med*. 2012; 157 (1): 49 – 58. doi: 10.7326/0003-4819-157-1-201206190-00429.
7. Roback J.D, editor. Technical Manual of the American Association of Blood Banks, 16th ed. American Association of Blood Banks; 2008.
8. Lusianti RE, Benson JD, Acker JP, Higgins AZ. Rapid removal of glycerol from frozen-thawed red blood cells. *Biotechnol Prog*. 2013; 29 (3): 609 – 620. doi: 10.1002/btpr.1710.
9. Howell A, Kurach J, William N, et al. Deglycerolization of manually glycerolized, frozen red cell concentrates using a closed system cell processor. *Transfusion*. 2025; 65 (4): 664 – 668. doi:10.1111/trf.18156.
10. Knorpp CT, Merchant WR, Gikas PW, Spencer HH, Thompson NW. Hydroxyethyl starch: extracellular cryoprotective agent for erythrocytes. *Science*. 1967; 157 (3794): 1312-1313. doi:10.1126/science.157.3794.1312.
11. Sputtek A, Sputtek R. Cryopreservation in transfusion medicine and hematology. *Life in the frozen state*. CRC Press; 2004: 509-530.
12. Lubyany VG, Bredikhina LP, Shrago MI. The cryoprotectant activity of GOE oligomers in low-temperature erythrocyte preservation. *Kriobiologiya i kriomeditsina*. 1981; 8: 34-40.
13. Pakhomova YuS, Kuleshova LG, Kompaniets AM. Transformation of erythrocytes during cryopreservation with oxyethylated glycerol derivatives with n = 25 and n = 30 polymerization degree. *Problems of Cryobiology and Cryomedicine*. 2016; 26 (4): 349 – 360. Available from: <http://cryo.org.ua/journal/index.php/probl-cryobiol-cryomed/article/view/1247>
14. Osetsky AI, Kirilyuk AL, Gurina TM, Vysekantsev IP. Application of Plastic Strain Method to Determine Threshold Concentrations for Cryoprotective Substances During *Saccharomyces cerevisiae* Yeast Cell Cryopreservation. *Problems of Cryobiology*. 2007; 17 (1): 71 – 79. Available from: <https://cryo.org.ua/journal/index.php/probl-cryobiol-cryomed/article/view/534/566>

15. Deller RC, Vatish M, Mitchell DA, Gibson MI. Synthetic polymers enable non-vitreous cellular cryopreservation by reducing ice crystal growth during thawing. *Nat Commun* [Internet]. 2014; Feb 03 cited [12.05.2018]; 5: 3244. Available from: <https://www.nature.com/articles/ncomms4244>.
16. Deller RC, Vatish M, Mitchell DA, Gibson MI. Glycerol-Free Cryopreservation of Red Blood Cells Enabled by Ice-Recrystallization-Inhibiting Polymers. *ACS Biomater Sci Eng*. 2015; 1 (9): 789 – 794. doi:10.1021/acsbiomaterials.5b00162.
17. Wu X, Yao F, Zhang H, Li J. Antifreeze proteins and their biomimetics for cell cryopreservation: Mechanism, function and application – A review. *Int J Biol Macromol*. 2021; 192 (1): 1276-1291. doi:10.1016/j.ijbiomac.2021.09.211.
18. Chang T, Moses OA, Tian C, Wang H, Song L, Zhao G. Synergistic Ice Inhibition Effect Enhances Rapid Freezing Cryopreservation with Low Concentration of Cryoprotectants. *Adv Sci (Weinh)* [Internet]. 2021; Jan 29 cited [14.09.2023]; 8 (6): 2003387. doi:10.1002/advs.202003387. Available from: <https://advanced.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/advs.202003387>.
19. Congdon T, Notman R, Gibson MI. Antifreeze (glyco)protein mimetic behavior of poly(vinyl alcohol): detailed structure ice recrystallization inhibition activity study. *Biomacromolecules*. 2013; 14 (5): 1578 – 1586. doi:10.1021/bm400217j.
20. Congdon T, Dean BT, Kasperczak-Wright J, Biggs CI, et al. Probing the Biomimetic Ice Nucleation Inhibition Activity of Poly(vinyl alcohol) and Comparison to Synthetic and Biological Polymers. *Biomacromolecules*. 2015; 16 (9): 2820 – 2826. doi:10.1021/acs.biomac.5b00774.
21. Murray A, Congdon TR, Tomás RMF, Kilbride P, Gibson MI. Red Blood Cell Cryopreservation with Minimal Post-Thaw Lysis Enabled by a Synergistic Combination of a Cryoprotecting Polyampholyte with DMSO/Trehalose. *Biomacromolecules*. 2022; 23 (2): 467-477. doi:10.1021/acs.biomac.1c00599.
22. Chaytor JL, Tokarew JM, Wu LK, et al. Inhibiting ice recrystallization and optimization of cell viability after cryopreservation. *Glycobiology*. 2012; 22 (1): 123 – 133. doi:10.1093/glycob/cwr115.
23. Deller RC, Congdon T, Sahid MA, et al. Ice recrystallisation inhibition by polyols: comparison of molecular and macromolecular inhibitors and role of hydrophobic units. *Biomater Sci*. 2013; 1 (5): 478 – 485. doi:10.1039/c3bm00194f.
24. Capicciotti CJ, Kurach JD, Turner TR, et al. Small molecule ice recrystallization inhibitors enable freezing of human red blood cells with reduced glycerol concentrations. *Sci Rep* [Internet]. 2015 Apr 8 [cited 16.08.2024]; 5:9692. Available from: <https://www.nature.com/articles/srep09692>.
25. Liu X, Hu Y, Zhang W, et al. Tricine as a Novel Cryoprotectant with Osmotic Regulation, Ice Recrystallization Inhibition and Antioxidant Properties for Cryopreservation of Red Blood Cells. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Jul 30 [cited 12.03.2023]; 23 (15): 8462. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/15/8462>.
26. Dyubko TS, Pivovarenko VG, Kuleshova LG, et al. The mechanism of influence of polyvinyl alcohol (9 kDa) on the formation of ice crystals in aqueous solutions. *Low Temp. Phys*. 2022; 48: 734 – 740. doi.org/10.1063/10.0013309.
27. Quan GB, Han Y, Liu MX, et al. Addition of oligosaccharide decreases the freezing lesions on human red blood cell membrane in the presence of dextran and glucose. *Cryobiology*. 2011; 62 (2): 135 – 144. doi:10.1016/j.cryobiol.2011.01.015.
28. Dalyan O, Öztürk ÖF, Pişkin M. Toxicity of polyvinyl alcohols in medicinal chemist. *MANAS Journals of Engineering*. 2021, 9(2): 129–135. doi.org/10.51354/mjen.918635

Стаття надійшла 08.09.2025 р.

Контакти: Юлія Пахомова juliyapachomova@gmail.com

DOI: 10.33741/3083-6883.43.08

УДК 616.155.392-036.11:576.8.06:616.002

ПРОБІОТИКИ ЯК МОДИФІКАТОРИ МІКРОБІОМУ ТА КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ЛЕЙКЕМІЮ

Рибальська А. П., Горяїнова Н. В., Немировська Л. М., Мельник О. А.,
Сергутіна С. Ю., Скачкова Н. К.

Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

Анотація

Вступ. Аналіз наукової літератури свідчить про важливість застосування пробіотиків як у профілактичному значенні, так і у клінічній практиці для нормалізації мікроекології біотопів хворих з метою запобігання інфекційних ускладнень в процесі лікування. Застосування пробіотичних штамів лакто- і біфідобактерій є важливим фактором корегування мікроекології біотопів людини та запобігання інфекційних запалень.

Мета. Дослідити комплексний вплив пробіотиків на мікробіологічні та імунологічні показники хворих на лейкемію та доцільність їх використання для запобігання розвитку інфекційно-запальних ускладнень у клінічній практиці гематологічних відділень.

Матеріали і методи. Обстежено 87 хворих на лейкемію, серед яких: 30 пацієнтів з хронічною лімфоїдною лейкемією, 15 осіб з хронічною мієлоїдною лейкемією та 42 пацієнта із діагнозом гострої мієлоїдної лейкемії. Пацієнтам призначали пробіотичні препарати, стартерними культурами яких були лактобактерії, біфідобактерії, термофільні стрептококи. Мікробіологічні та окремі імунологічні показники хворих досліджувалися за загальноприйнятими методиками.

Результати. Під впливом пробіотикотерапії у біотопі кишечника пацієнтів спостерігали зменшення титру або елімінацію умовно-патогенних бактерій та відновлення представників нормофлори біотопу. Мікрофлора верхніх дихальних шляхів хворих характеризувалася покращенням за рахунок елімінації або зниження титрів вірогідних чинників інфекційно-запальних ускладнень. Застосування пробіотиків у хворих на лейкемію сприяло покращенню протиінфекційної функції організму за рахунок підвищення показників фагоцитарної ланки імунітету, зниження продукції гамма-інтерферону та аутоімунних антитіл до альфа-інтерферону.

Висновки: отримані результати підтверджують доцільність використання пробіотиків у хворих на лейкемію. Встановлено їх позитивні ефекти: корекція дисбіозу кишечника за рахунок відновлення ключових представників нормобіоти (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*); елімінація або зниження титрів умовно-патогенних бактерій у біотопах верхніх дихальних шляхів; підвищення завершеності фагоцитозу нейтрофільних гранулоцитів; імуномодулюючий вплив та потенційна роль у корекції аутоімунних порушень.

Ключові слова: хворі на лейкемію, мікрофлора біотопів, пробіотичні препарати.

PROBIOTICS AS MODIFIERS OF MICROBIOLOGY AND CELLULAR IMMUNITY IN PATIENTS WITH LEUKEMIA

Rybalska A. P., Goryainova N. V., Nemirovska L. M., Melnik O. A.,
Sergutina S. Yu., Skachkova N. K.

State Institution «National research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology
National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Abstract

Introduktion. Analysis of scientific literature indicates the importance of using probiotics both prophylactically and in clinical practice to normalize the microecology of patients' biotopes in order to prevent infectious complications during treatment. The use of probiotic strains of lactobacilli and bifidobacteria is an important factor in correcting the microecology of human biotopes and preventing the risk of infectious inflammation.

Aim is to investigate the complex effect of probiotics on the microbiological and immunological parameters of patients with leukemia and the feasibility of their use to prevent the development of infectious and inflammatory complications in the clinical practice of hematology departments.

Materials and methods. We examined 87 patients with leukemia, including 30 patients with chronic lymphocytic leukemia, 15 patients with chronic myeloid leukemia, and 42 patients diagnosed with acute myeloid leukemia. Patients were prescribed probiotic preparations, the starter cultures of which were lactobacilli, bifidobacteria, and thermophilic streptococci. Microbiological and selected immunological parameters of patients were studied using standard methods.

Results. Under the influence of probiotic therapy, a decrease in the titer and/or elimination of conditionally pathogenic bacteria and restoration of representatives of the normal flora of the biotope were observed in the intestinal biotope of patients. The microflora of the upper respiratory tract of patients was characterized by improvement due to the elimination or reduction of titers of probable factors of infectious and inflammatory complications. The use of probiotics of patients with leukemia contributed to the improvement of the body's anti-infective function due to an increase in the indicators of the phagocytic link of immunity, a decrease in the production of gamma interferon and autoimmune antibodies to alpha interferon.

Conclusions. The obtained results confirm the feasibility of using probiotics in patients with leukemia. Their beneficial effects have been established, including: correction of intestinal dysbiosis through the restoration of key representatives of the normal microbiota (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*); elimination or reduction of opportunistic bacteria in the biotopes of the upper respiratory tract; enhancement of neutrophil granulocyte phagocytosis completion; immunomodulatory activity; and a potential role in the correction of autoimmune disorders.

Keywords: leukemia patients, biotope microflora, probiotic preparations.

Вступ

Аналіз наукової літератури свідчить про важливість застосування пробіотиків як у профілактичному значенні, так і у клінічній практиці для нормалізації мікроекології біотопів хворих з метою запобігання інфекційних ускладнень в процесі лікування. Найбільш вживаними вважають препарати, що

створені на основі композицій лактобактерій і біфідобактерій, як базових мікроорганізмів, та окремих коменсалів біотопів людини. Відомо, що пробіотики запобігають адгезії патогенних мікроорганізмів до слизової оболонки, нормалізують мікрофлору та метаболізм кишечника, зокрема продукцію біологічно активних речовин, регулюють імунну систему та підвищують здатність організму протидіяти інфекційним захворюванням, включаючи післяопераційні інфекційно-запальні ускладнення. Важливою властивістю пробіотичних культур є їхня здатність перешкоджати утворенню біоплівки MRSA-резистентними штамми *Staphylococcus aureus*, що становить ключовий механізм їх антирезистентності. Використання пробіотичних штамів лактобактерій і біфідобактерій розглядається як важливий чинник корекції мікроекології біотопів людини та зниження ризику розвитку інфекційно-запальних процесів [1, 2]. Додатково встановлено, що пробіотичні культури молочнокислих бактерій (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium animalis*) здатні знижувати рівень холестерину в сироватці крові [3].

Важлива роль мікробіому біотопів у забезпеченні гомеостазу організму, зокрема у хворих, полягає у пригніченні проліферації злоякісних клітин, індукції в них оксидативного стресу та активації процесів апоптозу. Ключову функцію при цьому виконують представники молочнокислої нормофлори, насамперед біфідобактерії, які підтримують баланс імунної системи, конкурують із патогенними бактеріями шляхом колонізації слизових оболонок кишечника, зміцнюють кишковий бар'єр та модулюють склад мікробіоти. Доведено, що пробіотики, до складу яких входять молочнокислі бактерії родів *Lactobacillus* та *Bifidobacterium*, здатні пригнічувати транскрипцію і секрецію TNF- α у злоякісних клітинах шляхом цілеспрямованої блокади ключових клітинних прозапальних сигнальних шляхів. Також встановлено, що термічно інактивовані лактобактерії та біфідобактерії значно пригнічують проліферацію та індують апоптоз клітин раку молочної залози та колоректального раку [4, 5].

Сучасні методи генетичного аналізу підтверджують глобальну роль мікробіоти в регуляції фізіологічних, метаболічних і патогенетичних процесів в організмі людини. Встановлено, що понад 8% ДНК людини має мікробіомне походження. Деякі представники нормофлори кишкового біотопу та їхні метаболіти здатні підсилювати протипухлинну імунну відповідь і підвищувати ефективність хіміотерапії шляхом епігенетичної модифікації експресії генів, які відіграють ключову роль у контролі метаболічних процесів. До таких мікроорганізмів належать молочнокислі бактерії родів *Lactobacillus* та *Bifidobacterium* [6].

Мета роботи – дослідити комплексний вплив пробіотиків на мікробіологічні та імунологічні показники хворих на лейкемію та доцільність їх використання для запобігання розвитку інфекційно-запальних ускладнень у клінічній практиці гематологічних відділень.

Матеріали і методи

Обстежено 87 хворих на лейкемію, серед яких: 30 пацієнтів з хронічною лімфоїдною лейкемією (ХЛЛ), 15 осіб з хронічною мієлоїдною лейкемією (ХМЛ) та 42 пацієнта із діагнозом гострої мієлоїдної лейкемії (ГМЛ).

Пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні у гематологічних відділеннях Київської міської клінічної лікарні № 9 та отримували специфічну хіміо- й імунотерапію відповідно до клінічного варіанта захворювання.

Хворим призначали пробіотичні препарати, стартерними культурами яких були молочнокислі бактерії. Використовували бікомпонентний препарат (*Lactobacillus acidophilus* (LA-5), *Bifidobacterium lactis* (BB-12)) та полікомпонентний препарат (*Bifidobacterium* sp., *Lactobacillus* sp., *Streptococcus salivarius* ssp. *thermophilus*, *Pediococcus acidilactici*, *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *shermanii*). Тривалість застосування і дози пробіотиків відповідали інструкціям виробників.

Кількісний склад мікробіоти та видову ідентифікацію ізольованих мікроорганізмів визначали за морфолого-культуральними та фізіолого-

біохімічними характеристиками з використанням поживних середовищ: 5% кров'яний агар на основі агару Columbia, ВНІ-бульйон, D-coccosel agar (BioMerieux, Франція), жовточно-сольовий агар, Sabouraud Dextrose agar (Liofilchem, Італія), напіврідке середовище Гіса з манітом [7].

Фагоцитарні властивості нейтрофільних гранулоцитів (НГ) периферичної крові досліджували за показниками фагоцитарної активності (ФА), фагоцитарного числа (ФЧ) та індексу завершальної фази фагоцитозу (ІЗФ) з використанням музейного штаму *Staphylococcus aureus* 209P — до та після прийому пробіотиків.

Концентрації IFN- α , IFN- γ , IL-2 та аутоімунних антитіл до α -інтерферону у сироватці крові визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням комерційних стандартних наборів реагентів. Реєстрацію результатів проводили на спектрофотометрі вертикального сканування (Thermo Labsystems Multiscan EX) при довжині хвилі 450 нм з референсною довжиною хвилі у діапазоні 620–655 нм.

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою програмного пакета Microsoft Excel 2010.

Дослідження проведене згідно з письмовою інформованою згодою учасників відповідно до принципів біоетики — із забезпеченням безпеки для здоров'я пацієнтів, дотриманням їхніх прав, людської гідності та морально-етичних норм.

Результати та їх обговорення

За результатами дослідження впливу пробіотиків на коменсальну мікрофлору кишечника хворих на ГМЛ, ХМЛ і ХЛЛ встановлено, що у всіх групах збільшився відсоток осіб, із біотопу яких ізолювали аероби *Escherichia coli*, що є типовими представниками кишкової мікробіоти. Серед хворих на ГМЛ і ХМЛ значно зросло число пацієнтів із наявністю анаеробів (*Bifidobacterium sp.* – від 14,3 % та 29,6 %, відповідно, до 100,0 % хворих) та факультативних анаеробів (*Lactobacillus sp.* – від 71,4% та 57,1% до 83,3% й

100%, відповідно). Ентерококи реєстрували у всіх хворих як на початку, так і після закінчення курсу. Серед хворих на ГМЛ і ХЛЛ зменшилось число пацієнтів, із кишечника яких ізолювали дріжджі роду *Candida*. Слід враховувати, що хіміотерапевтичні препарати, які призначають хворим на лейкемію, та довготривалі курси лікування мають вкрай негативний вплив на стан слизової оболонки травного тракту, що ускладнює процес відновлення нормобіоценозу, тому підтримка мікроекології біотопу кишечника є вкрай важливим фактором для запобігання розвитку ІЗУ (табл.1).

Таблиця 1. Мікрофлора кишечника хворих на лейкемію у динаміці курсу пробіотикотерапії

Мікроорганізми, роди, види	Фізіоло- гічна норма, КУО/г	Кількість хворих, %					
		ГМЛ, n=21		ХМЛ, n=8		ХЛЛ, n=15	
		на початку курсу	після закін- чення	на початку курсу	після закін- чення	на початку курсу	після закін- чення
<i>Escherichia coli</i>	10^6-10^8	80,9	83,3	71,4	100,0	44,5	77,8
<i>Bifidobacterium sp.</i>	$\geq 10^8$	14,3	100	29,6	100	44,5	33,4
<i>Lactobacillus sp.</i>	$\geq 10^8$	71,4	83,3	57,1	100,0	77,8	66,7
<i>Enterococcus sp.</i>	10^6-10^8	95,2	100,0	100,0	100,0	100,0	88,9
<i>Candida sp.</i>	$\leq 10^4$	61,9	50,0	42,9	50,0	33,4	22,3
УПБ*	$\leq 10^4$	28,6	33,3	29,6	50,0	22,3	22,2

Примітка: *УПБ – умовно патогенні бактерії (*Proteus vulgaris*, *Enterobacter liquefaciens*, *Klebsiella pneumoniae*).

Результати дослідження мікробіоти кишечника додатково представлені на рис.1-3. Слід зауважити, що стан мікрофлори кишечника хворих на ГМЛ та ХМЛ у динаміці курсу пробіотикотерапії був схожим і визначався недостатністю анаеробної й факультативно-анаеробної ланок популяції на початку курсу та її відновленням до меж фізіологічної норми після закінчення (рис. 1, 2). У хворих на ХЛЛ початковий і остаточний стан мікробіоти були майже аналогічними, за виключенням показника кишкової палички (рис. 3).

Можливо, такі результати пов'язані із застосуванням різних препаратів у протокольному лікуванні хворих на мієлоїдну та лімфоїдну лейкемію.

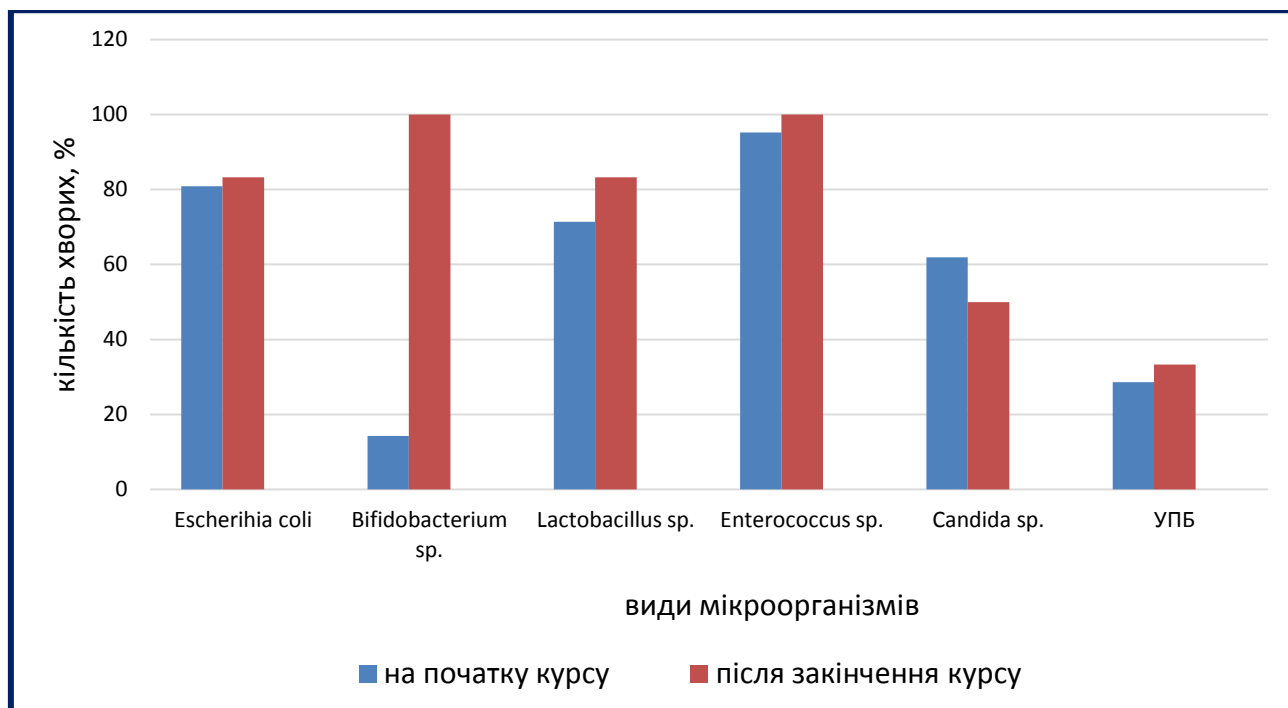


Рисунок 1. Мікрофлора кишечника хворих на ГМЛ у динаміці курсу пробіотикотерапії

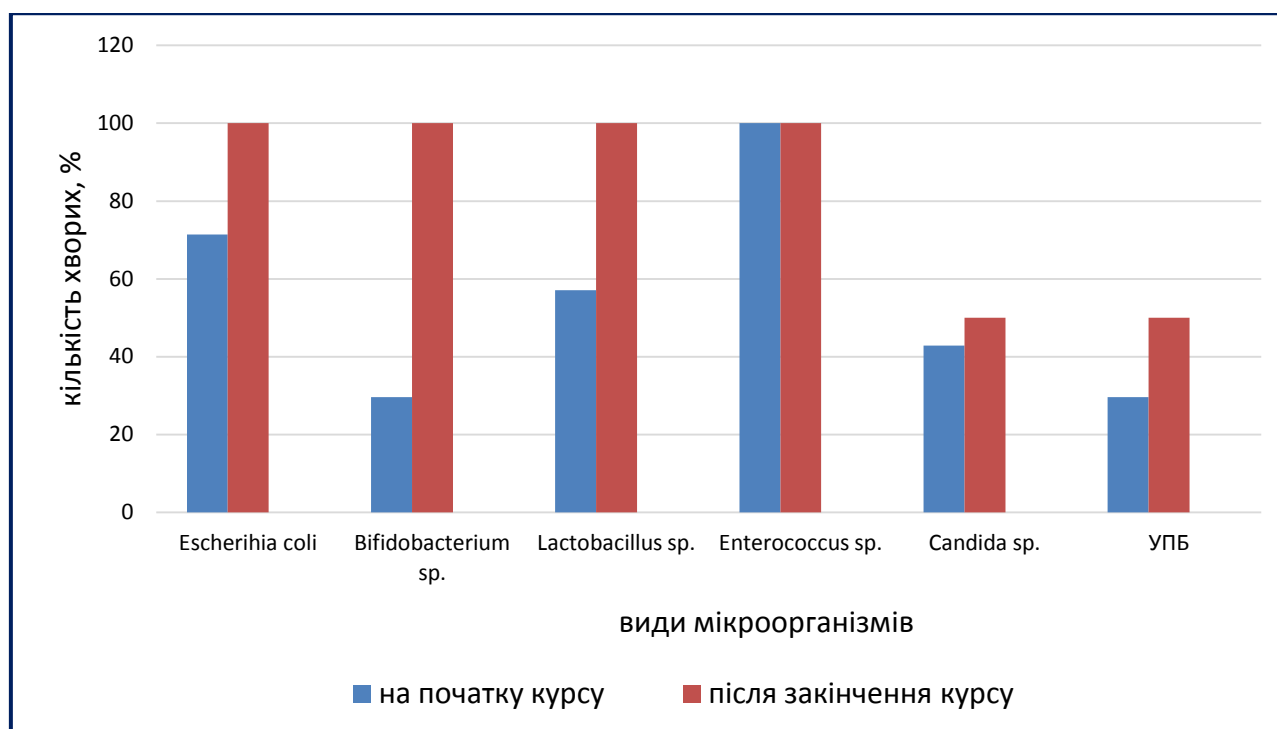


Рисунок 2. Мікрофлора кишечника хворих на ХМЛ у динаміці курсу пробіотикотерапії

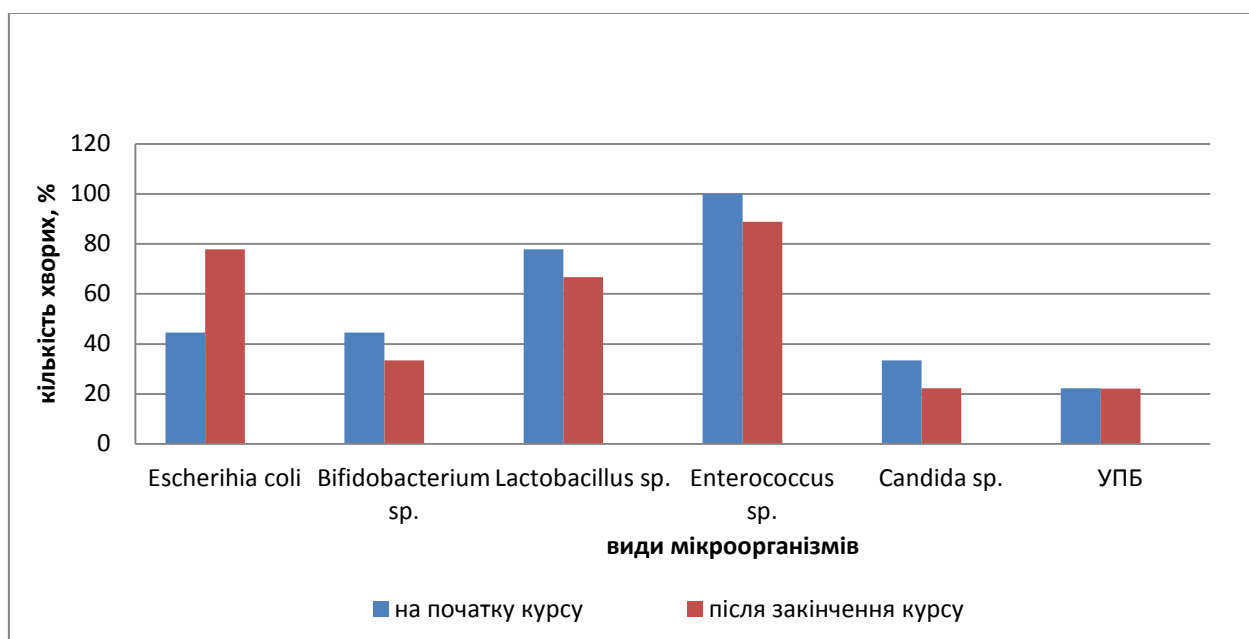


Рисунок 3. Мікрофлора кишечника хворих на ХЛЛ у динаміці курсу пробіотикотерапії

Ретроспективний аналіз щодо використання пробіотиків у клінічній практиці гематологічних відділень, зокрема, визначення співвідношення штамів, аналогічних стартовим культурам пробіотику (лактобактерії і біфідобактерії) і умовно-патогенних бактерій у біотопі кишечника хворих свідчить на користь саме представників нормофлори. Так, після курсу пробіотикотерапії відсоток хворих, в яких спостерігалася позитивна динаміка показників лакто- і біфідобактерій, збільшився майже вдвічі. У третини хворих ізолювали умовно-патогенні бактерії (УПБ) як на початку, так і після закінченню курсу (табл. 2).

Таблиця 2. Співвідношення штамів лактобактерій, біфідобактерій та умовно-патогенних бактерій у складі мікробіоти кишечника хворих на гостру та хронічну лейкемію у динаміці пробіотикотерапії

Мікроорганізми	Кількість хворих			
	на початку курсу, n=36		після закінчення, n=28	
	абс	%	абс	%
<i>Lactobacillus</i>	17	47,22	24	85,71
<i>Bifidobacterium</i>	11	30,56	18	64,29
УПБ*	13	36,11	11	39,29

*Примітка: УПБ – умовно-патогенні бактерії

Слід зазначити, що УПБ мають бути присутніми у складі мікробіому кишечника практично здорових осіб, але у фізіологічно допустимій кількості – до 10^4 колонієутворюючих одиниць на 1 г (КУО/г), що сприяє готовності імунної системи до супротиву інфекційним запаленням. У хворих на лейкемію на тлі хіміотерапії та імунодефіциту зменшення титру або елімінація УПБ значно знижує розвиток ІЗУ, що дає змогу проводити лікувальний процес своєчасно й у повному обсязі.

Вкрай важливим фактором є вплив пробіотиків на мікрофлору біотопів верхніх дихальних шляхів (ВДШ), зокрема, носової порожнини і зіву, оскільки саме представники цих біотопів можуть бути чинниками вірогідних інфекційних процесів. Нормалізація мікробіому ВДШ сприяє запобіганню розвитку ІЗУ у хворих під час лікувальної терапії. Характеристику мікрофлори біотопів носової порожнини й зіву хворих на лейкемію у динаміці прийому бікомпонентного та полікомпонентного пробіотиків представлено у таблиці 3. Значну частину виділених культур складали бактерії роду *Staphylococcus* – *S. aureus*, *S. epidermidis* та *S. saprophyticus*, що зафіксовано у показниках: 30,0 % – 31,4 % (у разі прийому бікомпонентного пробіотика) та 33,8% – 36,4 % (у разі прийому полікомпонентного пробіотика) і свідчить про домінування цієї групи умовно-патогенних мікроорганізмів у біотопах ВДШ хворих. Друге місце за частотою виявлення посіли ізоляти роду *Streptococcus* (від 17,6 % до 21,5 %). Грацилікути роду *Moraxella*, а саме *M. catarrhalis*, які є одними з найпоширеніших збудників пневмонії, ізолювали з ВДШ пацієнтів до та після прийому пробіотиків у межах від 9,1 % до 14,9 %. Окрім властивих даним біотопам асоціантів таких, як: *Micrococcus*, *Corynebacterium*, *Bacillus* і *Lactobacillus*, було виділено і невластивих для цих біологічних ніш представників кишкової мікрофлори (*Enterococcus* sp. та грацилікути родини *Enterobacteriaceae*, серед яких *Klebsiella* sp.), що визначалися у титрах від 10^1 колонієутворюючих одиниць в 1 мл (КУО/мл) до 10^5 КУО/мл.

У результаті застосування бікомпонентного пробіотика у мікробіоценозах носової порожнини й зіву хворих на лейкемію визначено:

- елімінацію вірогідних бактеріальних чинників ІЗУ родів *Micrococcus*, *Moraxella*, *Enterococcus*, *Klebsiella* - у 57,1 % осіб;
- зниження титру УПБ роду *Enterococcus*, представників *S.aureus*, *S.saprophyticus*, *Corynebacterium sp.*, *Moraxella sp.* (до показників фізіологічної норми) – у 57,1 % осіб;
- наявність «прихованих патогенів»: *S.saprophyticus*, *S.epidermidis*, *Corynebacterium sp.*, *Enterococcus sp.*, *Klebsiella sp.* – у 71,4 % хворих.

У мікробіоті ВДШ хворих, які приймали полікомпонентний пробіотик, спостерігали наступні позитивні зміни:

- елімінацію вірогідних бактеріальних чинників ІЗУ родів: *Enterococcus*, *Corynebacterium*, *Moraxella*, родини *Enterobacteriaceae* та виду *S.epidermidis* – у 50,0 % осіб;
- зниження титру мікроорганізмів відповідних таксономічних одиниць: *S.aureus*, *S.epidermidis*, *Moraxella sp.* й представників родини *Enterobacteriaceae* – у 40,0 % осіб;
- виявлення «прихованих патогенів»: *S.epidermidis*, *Enterococcus sp.*, *Corynebacterium sp.*, *Moraxella sp.*, представників родини *Enterobacteriaceae* – у 30,0 % хворих.

Таблиця 3. Характеристика мікробіоценозів носової порожнини і зіву хворих на лейкоз у динаміці пробіотикотерапії

Мікроорганізми роди, види	Бікомпонентний пробіотик, n=16				Полікомпонентний пробіотик, n=16							
	на початку курсу		після закінчення		на початку курсу		після закінчення					
	n	%	Титр, КУО/мл	n	%	Титр, КУО/мл	n	%	Титр, КУО/мл	n	%	Титр, КУО/мл
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	6,8	10 ² -10 ⁵	1	2,5	10 ³	5	7,7	10 ² -10 ⁶	5	11,4	10 ³ , 10 ⁴
<i>S. epidermidis</i>	14	18,9	10 ¹ -10 ⁴	7	17,5	10 ¹ -10 ⁴	16	24,6	10 ¹ -10 ⁵	11	25,0	10 ¹ -10 ⁴
<i>S. saprophyticus</i>	4	5,4	10 ¹ -10 ³	4	10,0	10 ² -10 ⁵	1	1,5	10 ⁶	—	—	—
<i>Streptococcus</i>	13	17,6	10 ² -10 ⁶	8	20,0	10 ⁴ -10 ⁶	14	21,5	10 ² -10 ⁶	9	20,5	10 ³ -10 ⁶
<i>Enterococcus</i>	5	6,8	10 ¹ -10 ⁵	2	5,0	10 ⁴	3	4,6	10 ¹ -10 ²	2	4,5	0
<i>Micrococcus</i>	3	4,1	10 ³ , 10 ⁶	0	0	0	—	—	—	—	—	—
<i>Moraxella</i>	11	14,9	10 ³ -10 ⁵	5	12,5	10 ³ -10 ⁴	7	10,8	10 ³ -10 ⁵	4	9,1	0
<i>Corynebacterium</i>	5	6,8	10 ⁴ -10 ⁶	4	10,0	10 ⁴ -10 ⁶	4	6,2	10 ³ -10 ⁶	2	4,5	10 ⁴
<i>Bacillus</i>	1	1,4	10 ³	0	0	0	—	—	—	—	—	—
<i>Lactobacillus</i>	2	2,7	10 ¹ , 10 ⁴	0	0	0	1	1,5	10 ²	0	0	0
<i>Actinomyces</i>	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	2,3	10 ⁴
<i>Klebsiella</i> та інші	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
представники родини	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>Enterobacteriaceae</i>	2	2,7	10 ⁴	2	5,0	10 ³	5	7,7	10 ⁴	2	4,5	0
<i>Candida</i>	4	5,4	10 ¹ -10 ⁴	6	15,0	10 ² -10 ³	5	7,7	10 ¹ -10 ²	6	13,6	10 ²
Міцеліальні гриби	5	6,8	10 ¹	1	2,5	10 ¹	4	6,2	10 ¹	2	4,5	0
Усього	74	100,0	10 ¹ -10 ⁶	40	100,0	10 ¹ -10 ⁶	65	100,0	10 ¹ -10 ⁶	44	100,0	10 ¹ -10 ⁶

За даними наукової літератури, пробіотики чинять позитивний вплив на імунний статус людини. Проведено дослідження щодо впливу пробіотичних культур на показники клітинного імунітету та продукцію окремих цитокінів у хворих на лейкемію. Результати визначення впливу пробіотичних препаратів на фагоцитарні властивості нейтрофільних гранулоцитів (НГ) периферичної крові пацієнтів із лейкемією наведено у таблиці 4. Показано, що після завершення курсу пробіотикотерапії у крові пацієнтів підвищувався функціональний потенціал НГ до внутрішньоклітинного бактеріального кілінгу — завершальної фази фагоцитозу (ІЗФ, $p < 0,05$), а також відзначалася тенденція до зростання фагоцитарної активності (ФА, $0,1 < p < 0,05$). Значення фагоцитарного числа (ФЧ) залишалося незмінним.

Таблиця 4. Показники фагоцитарної функції нейтрофільних гранулоцитів периферичної крові хворих на лейкемію у динаміці пробіотикотерапії

Період дослідження	Показники фагоцитарної функції НГ		
	ФА, %	ФЧ, абс	ІЗФ, %
на початку курсу пробіотикотерапії	90,1 ± 1,7	17,0 ± 1,2	74,6 ± 3,2
після закінчення курсу	95,2 ± 1,7**	17,1 ± 1,4	84,6 ± 2,1*

Примітка. *) $p < 0,05$; **) $0,1 < p < 0,05$

Таким чином, застосування пробіотиків у хворих на лейкемію сприяє підвищенню протиінфекційного захисту організму, виявляє тенденцію до покращення поглинальної функції нейтрофільних гранулоцитів периферичної крові, що позитивно впливає на перебіг лікувального процесу та знижує ризик розвитку інфекційно-запальних ускладнень (ІЗУ). У динаміці застосування пробіотиків (опосередкований вплив *in vivo* метаболітів молочнокислих бактерій) досліджено концентрацію цитокінів у пацієнтів двох груп: основна — хворі на гостру лейкемію, які отримували пробіотик; контрольна — практично здорові особи (донори крові). Результати досліджень наведено у таблицях 5, 6, 7, 8.

Таблиця 5. Концентрація інтерлейкіну- 2 в сироватці крові досліджуваних груп пацієнтів у динаміці пробіотикотерапії

Досліджувані групи		Оптична густина зразків, $M \pm m$	Концентрація ІЛ-2 пг/мл, $M \pm m$
Хворі на гостру лейкемію, n=7	На початку курсу пробіотикотерапії	0,072±0,010	6,484±0,861
	після закінчення курсу	0,062±0,007	5,593±0,667
Практично здорові особи (донори крові), n=17		0,055±0,001	5,017±0,088

Примітка. В усіх випадках випадках $p > 0,05$.

За результатами досліджень визначено, що продукція інтерлейкіну-2 (ІЛ-2) не змінювалась після застосування пробіотики. Концентрація інтерлейкіну-2 до застосування препарату становила (6,484±0,861) пг/мл, після застосування – (5,593±0,667) пг/мл ($p > 0,05$). Між значеннями показників у хворих на гостру лейкемію та у практично здорових осіб не було виявлено різниці щодо концентрації інтерлейкіну-2.

За результатами досліджень встановлено, що продукція інтерлейкіну-2 (ІЛ-2) не змінювалась після застосування пробіотики. Концентрація ІЛ-2 до лікування становила (6,484 ± 0,861) пг/мл, після застосування – (5,593 ± 0,667) пг/мл ($p > 0,05$). Відмінностей між показниками у хворих на гостру лейкемію та практично здорових осіб щодо концентрації ІЛ-2 не виявлено (табл. 6).

Таблиця 6. Концентрація альфа-інтерферону в сироватці крові пацієнтів у динаміці пробіотикотерапії

Досліджувані групи		Оптична густина зразків, $M \pm m$	Концентрація ІНФ-α пг/мл, $M \pm m$
Хворі на гостру лейкемію, n=4	На початку курсу пробіотикотерапії	0,044±0,002*	7,582±0,264*
	після закінчення курсу	0,045±0,001*	7,474±0,254*
практично здорові особи (донори крові), n=30		0,048±0,001	8,313±0,227

Примітка: *) $p < 0,05$ при порівнянні показників хворих на ГЛ та практично здорових осіб до та після застосування пробіотики.

При визначенні концентрації гамма-інтерферону (ІНФ- γ) показники оптичної густини та концентрації досліджуваних зразків в основній групі як до прийому пробіотика, так і після закінчення прийому препарату були підвищені та відрізнялися від аналогічних показників практично здорових осіб ($p < 0,05$) (табл. 7).

Таблиця 7. Концентрація гамма-інтерферону у сироватці крові пацієнтів у динаміці пробіотикотерапії

Досліджувані групи		Оптична густина зразків, $M \pm m$	Концентрація ІНФ- γ пг/мл, $M \pm m$
Хворі на гостру лейкемію, $n=6$	до застосування пробіотика	$0,112 \pm 0,005^*$	$12,255 \pm 0,568^*$
	після застосування пробіотика	$0,098 \pm 0,005^*$	$10,723 \pm 0,502^*$
практично здорові особи (донори крові), $n=9$		$0,072 \pm 0,005$	$7,896 \pm 0,545$

Примітка: *) $p < 0,05$ при порівнянні показників хворих на ГЛ та практично здорових осіб до та після застосування пробіотика.

За дослідженням щодо виявлення аутоімунних антитіл до альфа-інтерферону серед пацієнтів із гострою лейкемією визначено, що аутоімунні антитіла до ІНФ- α були присутні в усіх досліджуваних зразках на початку вживання пробіотичних препаратів. Проте, після закінчення курсу прийому пробіотика, їх концентрація знижувалася внаслідок чого показники не відрізнялися від практично здорових осіб (табл. 8).

Таблиця 8. Концентрація аутоімунних антитіл до альфа-інтерферону в сироватці крові пацієнтів у динаміці пробіотикотерапії

Досліджувані групи		Оптична густина зразків, $M \pm m$	Концентрація аутоімунних антитіл до ІНФ- α пг/мл, $M \pm m$
Хворі на гостру лейкемію, $n=11$	На початку курсу пробіотикотерапії	$0,075 \pm 0,002^*$	$1,016 \pm 0,0026^*$
	після закінчення курсу	$0,074 \pm 0,007$	$1,001 \pm 0,091$

Продовження таблиці 8

Досліджувані групи	Оптична густина зразків, $M \pm m$	Концентрація аутоімунних антитіл до ІНФ- α пг/мл, $M \pm m$
Практично здорові особи (донори крові), n=9	0,081 $\pm$ 0,001	1,092 $\pm$ 0,018

Примітка: *) $p < 0,05$ - порівняння показників хворих на гостру лейкемію до застосування пробіотика із такими у практично здорових осіб; в інших випадках $p > 0,05$.

Результати дослідження цитокінового статусу у хворих на гостру лейкемію, які отримували пробіотичний препарат, свідчать про відсутність впливу пробіотика на продукцію ІЛ-2, а також про його здатність знижувати рівень ІНФ- γ . Це супроводжується зменшенням інфекційного навантаження на організм пацієнтів та зниженням кількості аутоімунних антитіл до α -інтерферону у сироватці крові відносно показників практично здорових осіб.

Висновки

- Проведені дослідження дозволяють оцінити застосування пробіотиків як таке, що має низку доведених позитивних ефектів, серед яких:
 - корекція дисбіозу кишечника шляхом відновлення найважливіших представників нормобіоти – *Lactobacillus* та *Bifidobacterium*;
 - елімінація або зниження титрів умовно-патогенних бактерій у біотопах верхніх дихальних шляхів пацієнтів;
 - підвищення показників завершеності фагоцитозу нейтрофільних гранулоцитів;
 - імуномодуючий ефект та потенційна роль у корекції аутоімунних порушень.
- Отримані результати обґрунтовують доцільність подальших досліджень застосування пробіотичних препаратів на основі молочнокислих бактерій у клінічній практиці гематологічних відділень.

Інформація про джерела фінансування. Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи Інституту гематології та трансфузіології ННЦРМГО «Дослідження шляхів подолання резистентності до антибіотиків умовно-патогених мікроорганізмів у хворих з онкогематологічною патологією» (№ державної реєстрації 0123U101652).

Інформація про конфлікт інтересів. Конфлікт інтересів відсутній.

Виражаємо подяку Валентині Назарівні Зінченко – завідувачці ІІ гематологічного відділення – та Улянці Ігорівні Мельник – завідувачці І гематологічного відділення Київської міської клінічної лікарні № 7 за сприяння у проведенні досліджень.

Література

1. Safronova LA, Pylypiuk YV, Skorochod IO, Polova ZM. Probiotics and their potential for the prevention and treatment of infections. *Microbiological Journal*. 2024;(6):74-91. doi: 10.15407/microbiolj86.06.074
2. Івашко МВ, Бойко НВ. Вплив метаболітів пробіотичних штамів лактобактерій на клінічні ізоляти кишкової мікробіоти людини. *Microbiological Journal*. 2025;87:3-13. [Ivashko MV, Boyko NV. Effect of Metabolites of Lactobacillus Strains on Clinical Isolates of the Human Intestinal Microbiota. *Microbiological Journal*. 2025;87:3-13]. doi: 10.15407/microbiolj87.02.003.
3. Старовойтова С, Лазаренко Л, Бабенко Л, Демченко О, Кишко К. Відбір пробіотичних мікроорганізмів та їх композицій як основи для лінійки функціональних продуктів харчування з гіпохолестеринемічними властивостями. *Microbiological Journal*. 2024;86:3–17. [Starovoytova S, Lazarenko L, Babenko L, Demchenko O, Kyshko K. Selection of probiotic microorganisms and their compositions as a basis for a line of functional food products with hypocholesterolemic properties. *Microbiological Journal*. 2024;86:3–17]. doi: 10.15407/microbiolj86.03.003.
4. Чехун ВФ, Лихова ОО, Безденежних НО, Кукурудза ДВ, Лупан ВГ. Роль *Lactobacillus rhamnosus* gg у модифікації проліферації та апоптичної програми клітин раку молочної залози людини. *Онкологія*. 2023;1(25):16-23. [Chehun VF, Lykhova OO, Bezdenezhnikh NO, Kukurudza DV, Lupan VG. The role of *Lactobacillus rhamnosus* gg in the modification of proliferation and apoptotic program of human breast cancer cells. *Oncology*. 2023;1(25):16-23]. doi: 10.15407/oncology.2023.01.016
5. Козак ТП, Лихова ОО. Пригнічення проліферації та підвищення експресії проапоптотичних білків в клітинах раку молочної залози людини після їх співкультивування з *Bifidobacterium animals in vitro*. *Онкологія*. 2024;1(26):29-37. [Kozak TP, Lykhova OO. Suppression of proliferation and increased expression of proapoptotic proteins in human breast cancer cells after their co-cultivation with *Bifidobacterium animals in vitro*. *Oncology*. 2024;1(26):29-37]. doi: 10.15407/oncology.2024.01.029
6. Книш ОВ, Пахомов ОВ, Погоріла МС. Структурні та метаболічні деривати безклітинних екстрактів *Bifidobacterium bifidum* та *Lactobacillus reuteri*. *Вісник проблем біології і медицини*. 2020;1(155):145-8. [Knysh OV, Pakhomov OV, Pogorila MS. Structural and metabolic derivatives of cell-free extracts of *Bifidobacterium bifidum* and *Lactobacillus reuteri*. *Bulletin of problems of biology and medicine*. 2020;1(155):145-8]. DOI:10.29254/2077-4214-2020-1-155-145-148.
7. John G. Holt. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. 9th ed. PhD: Grade 9–College, 1994. 816.

Стаття надійшла 30.09.2025 р.

Контакти: Алла Рибальська igtmicrob@ukr.net

DOI: 10.33741/3083-6883.43.09

УДК:616.155.392, 576.851.252, 579:606.61:612.79

ВПЛИВ ПРОБІОТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ПАТОГЕННІСТЬ СТАФІЛОКОКІВ, ЩО БУЛИ ІЗОЛЬОВАНІ З БІОТОПІВ ХВОРИХ НА ЛЕЙКЕМІЮ

Скачкова Н. К.

Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

Анотація

Вступ. Бактерії роду *Staphylococcus* є умовно-патогенними мікроорганізмами, які мають високий патогенний потенціал, продукуя ряд ферментів агресії, що надає стафілококу пріоритетної можливості конкурувати у мікробіоценозах та за певних умов викликати інфекційно-запальні ускладнення у пацієнтів. Хворі на лейкемію не є винятком. Останнім часом широке застосування з профілактичною та лікувальною метою отримали пробіотики. Застосування пробіотичних препаратів для запобігання дисбактеріозу та корекції складу мікрофлори біотопів у хворих на лейкемію має велике значення для профілактики та ранньої діагностики інфекційних захворювань, що безпосередньо впливає на цілеспрямоване превентивне та етіотропне лікування цих пацієнтів. Дослідження впливу стартерних культур пробіотичних препаратів на мікрофлору біотопів хворих на лейкемію, у тому числі і на патогенний потенціал стафілококів, що впливає на ризик виникнення інфекційно-запальних ускладнень, є актуальним.

Мета. Дослідити вплив пробіотичних культур на патогенні властивості стафілококів, що були ізольовані зі слизових оболонок носової порожнини та зіву хворих на лейкемію, у динаміці прийому пробіотичних препаратів.

Матеріали і методи. Досліджено патогенні властивості 29 штамів мікроорганізмів роду *Staphylococcus*, що були ізольовані зі слизових оболонок зіву та носової порожнини хворих на лейкемію, у динаміці прийому бікомпонентного або полікомпонентного пробіотика, до складу яких переважно входили лакто- та біфідобактерії. Визначали наявність у стафілококів наступних ферментів агресії: лецитинази, плазмокоагулази, фосфатази, гемолізинів, фібринолізину та лізоциму, за загальноприйнятими методиками.

Результати. Протягом періоду дослідження виділені штамів *S. aureus* і *S. epidermidis* продукували ферменти патогенності. У динаміці прийому пробіотиків спостерігали зниження частоти виявлення у *S. aureus* фібринолізину від 42,9 % до 33,3 % та плазмокоагулази від 85,7 % до 66,7 %, у *S. epidermidis* фібринолізину від 69,2 % до 50,0 % і фосфатази від 92,3 % до 83,3 %. Окрім цього, відзначали підвищення кількості штамів золотистого стафілококу з гемолітичною активністю та епідермального з такими ферментами агресії, як лізоцим та гемолізину.

Висновки. Показано наявність патогенних властивостей у штамів *S. aureus* і *S. epidermidis*, що були ізольовані зі слизових оболонок зіву та носової порожнини хворих на лейкемію, від 23,1 % до 100 %. На фоні вживання пробіотиків виділені штами стафілококів втрачають або підвищують синтез деяких факторів агресії. Позитивним ефектом є втрата здатності продукувати окремі ферменти патогенності: *S. aureus* – плазмокоагулазу (19,0 % штамів) та фібринолізин (9,6 %), *S. epidermidis* – фосфатазу (9,0 %) та фібринолізин (19,2 %), що послаблює вірулентність стафілококів і може сприяти зниженню ризику виникнення

інфекційно-запальних ускладнень стафілококової етіології у хворих на лейкемію і, як наслідок, позитивно вплинути на перебіг лікування цих пацієнтів.

Ключові слова: лейкемія, носова порожнина та зів, стафілококи, патогенні властивості, пробіотики.

THE INFLUENCE OF PROBIOTIC PREPARATIONS ON THE PATHOGENICITY OF STAPHYLOCOCCI ISOLATED FROM THE BIOTOPES OF LEUKEMIA PATIENTS

Skachkova N. K.

State Institution «National research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology
National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Abstract

Introduction. Bacteria of the genus *Staphylococcus* are opportunistic microorganisms that have a high pathogenic potential, producing a number of aggression enzymes, which gives staphylococcus a priority opportunity to compete in microbiocenoses and, under certain conditions, cause infectious and inflammatory complications in patients. Patients with leukemia are no exception. Recently, probiotics have been widely used for prophylactic and therapeutic purposes. The use of probiotics to prevent dysbacteriosis and correct the composition of the microflora of biotopes in patients with leukemia is of great importance for the prevention and early diagnosis of infectious complications, which directly affects the targeted preventive and etiotropic treatment of these patients. The study of the influence of starter cultures of probiotics on the microflora of biotopes of patients with leukemia, including the pathogenic potential of staphylococci, which affects the risk of infectious and inflammatory complications, is relevant.

Aim. To investigate the effect of probiotic cultures on the pathogenic properties of staphylococci that were isolated from the mucous membranes of the nasal cavity and pharynx of patients with leukemia, in the dynamics of taking probiotics.

Materials and methods. The pathogenic properties of 29 strains of microorganisms of the genus *Staphylococcus*, which were isolated from the mucous membranes of the pharynx and nasal cavity of patients with leukemia, were studied in the dynamics of taking a bicomponent or multicomponent probiotic, which mainly included lacto- and bifidobacteria. The presence of the following aggression enzymes in staphylococci was determined: lecithinase, plasmacoagulase, phosphatase, hemolysins, fibrinolysin and lysozyme, according to generally accepted methods.

Results. The presence of pathogenic properties was demonstrated in *S. aureus* and *S. epidermidis* strains isolated from the mucous membranes of the pharynx and nasal cavity of leukemia patients, ranging from 23 % to 100 %. Following the administration of probiotics, the isolated staphylococcal strains either lose or increase the synthesis of certain aggression factors. A positive outcome is the loss of ability to produce certain pathogenicity enzymes: for *S. aureus*: plasmacoagulase (19.0 % of strains) and fibrinolysin (9.6 %); for *S. epidermidis*: phosphatase (9.0 %) and fibrinolysin (19.2 %). This attenuates the virulence of staphylococci and can contribute to a reduction in the risk of staphylococcal-induced infectious and inflammatory complications in leukemia patients, subsequently having a beneficial impact on the course of these patients' treatment."

Conclusions. Pathogenic properties were demonstrated in strains of *S. aureus* and *S. epidermidis* isolated from the mucous membranes of the pharynx and nasal cavity of patients with leukemia, ranging from 23.1 % to 100 %. Against the background of probiotic use, the isolated staphylococcal strains lose or increase the synthesis of certain aggressive factors. A positive effect is the loss of the ability to produce certain pathogenicity enzymes: *S. aureus* – plasminogen activator (19.0 % of strains) and fibrinolysin (9.6 %), *S. epidermidis* – phosphatase (9.0 %) and

fibrinolysin (19.2 %), which weakens the virulence of staphylococci and may contribute to reducing the risk of infectious and inflammatory complications of staphylococcal etiology in patients with leukemia and, as a result, have a positive effect on the course of treatment of these patients.

Keywords: leukemia, nasal cavity and pharynx, staphylococci, pathogenic properties, probiotics.

Вступ

Бактерії роду *Staphylococcus* є умовно-патогенними мікроорганізмами і можуть бути частиною нормальної мікрофлори шкіри та слизових оболонок людини, зокрема, носової порожнини та зіву, не викликаючи проблем зі здоров'ям. Проте за наявності сприятливих умов (після травм, операцій, при різних патологіях тощо) вони стають чинником стафілококової інфекції, викликаючи різні захворювання (пневмонію, сепсис, менінгіт, остеомієліт тощо) [1]. За результатами досліджень кокової мікрофлори дихальних шляхів людини, зокрема, носової порожнини та зіву, встановлено, що стафілококи є найчастішими представниками, та через свою поширеність і легкість передачі вони часто викликають бактеріальні захворювання [2, 3, 4, 5]. Серед представників роду *Staphylococcus* найбільш небезпечними вважаються штами золотистого стафілокока. При дослідженні мікробіологічного матеріалу від пацієнтів, у яких діагностували захворювання дихальних шляхів, встановлено, що більшість виділених стафілококів відносяться до *S. aureus*, що складає 54 % і має найбільший патогенний потенціал, *S. epidermidis* – 34 %, *S. saprophiticus* – 12 % [2, 5].

Відомо, що стафілококи продукують ряд ферментів агресії: лецитиназу, плазмокоагулазу, фосфатазу, гемолізину, лізоцим та інші), що надають їм пріоритетної можливості конкурувати у мікробіоцинозах та за певних умов викликати бактеріальні захворювання [2, 6, 7]. Так, плазмокоагулаза згортає плазму крові, що дає змогу сформувати навколо клітини стафілококу фібринову псевдокапсулу, котра захищає її від фагоцитозу та бактерицидної дії сироватки крові. Фермент лецитиназа руйнує лецитин, що входить до складу клітинних мембран, і дає змогу мікроорганізму персистувати у секреті сальних залоз та пригнічувати фагоцитоз. Плазмокоагулаза і лецитиназа є головними

ферментами агресії й характерною ознакою *S. aureus*. Гемолітична активність стафілококів спричинена наявністю декількох видів гемолізинів, які виявляють цитолітичну дію до різних типів клітин людини. Гемолізینی продукує не тільки *S. aureus*, але й деякі штами *S. epidermidis*. Високий рівень лецитиназної й гемолітичної активності дозволяють стафілококам протидіяти захистним механізмам організму людини, що призводить до активної колонізації уражених й інтактних органів. Фермент фосфатаза виконує роль дефосфорилуючих з'єднань і корелює з вірулентністю стафілокока. Такий фактор агресії, як фібринолізин, руйнує фібрин, що призводить до пошкодження тканин, які оточують осередок інфекції, і, як наслідок, сприяє її поширенню. Бактеріальний лізоцим стафілококів пошкоджує складову опорного каркасу клітинної стінки бактерій, що призводить до літичного ефекту мікроорганізмів.

Онкогематологічні хворі часто мають ослаблений імунітет внаслідок хвороби та/або протипухлинного лікування, під час якого порушується мікробний баланс нормофлори біотопів, що на тлі послаблення імунітету підвищує ризик розвитку інфекційно-запальних ускладнень (ІЗУ) [8]. Стафілококова інфекція не є винятком і створює серйозну загрозу для хворих, оскільки може бути важкою і навіть становити загрозу для життя [8]. Відомо, що основним джерелом локалізації інфекції в онкогематологічних хворих є верхні дихальні шляхи та кишечник, оскільки за умови порушення цілості слизових оболонок й системи імунітету, вихід у кровоток мікроорганізмів цих біотопів сприяє виникненню та прогресуванню ІЗУ, від яких смертність в сучасних умовах може сягати від 10 % до 30 % при інтенсивній хіміотерапії і до 50 % при трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин. [9, 10]. Відповідна профілактика, своєчасна діагностика та початок адекватного лікування ІЗУ у хворих на лейкемію сприяє зниженню захворюваності та смертності у зв'язку з інфекціями, покращенню якості життя та підвищенню виживання пацієнтів [9].

Останнім часом широке застосування з профілактичною та лікувальною метою отримали пробіотики, які призначають у разі захворювання шлунково-кишкового тракту та при різних патологічних станах у тому числі при онкопатології. [11, 12, 13]. Пробиотичні препарати на основі лакто- та біфідобактерій, які є найбільш типовими представниками нормальної мікрофлори людини, характеризуються доброю переносимістю і в цілому безпечні [14, 15]. Постійне нахождення у кишечнику високого рівня живих пробиотичних культур сприяє обмеженню росту умовно-патогенної мікрофлори, елімінації патогенів та упереджує проникнення їх клітин і метаболітів у крово- та лімфоток, що покращує функцію кишечного нормобіоценозу та попереджає розвиток багатьох патологій не тільки травного тракту, але й інших органів [16, 17, 18].

Застосування пробиотичних препаратів для корекції складу мікрофлори біотопів кишечника, носової порожнини та зіву для запобігання дисбактеріозу у хворих на лейкемію має велике значення для профілактики та ранньої діагностики ІЗУ, що безпосередньо дає можливість проводити цілеспрямоване превентивне та етіотропне лікування цих пацієнтів. Дослідження, які проводяться в напрямку вивчення впливу стартерних культур пробиотичних препаратів на мікрофлору біотопів хворих на лейкемію, в тому числі й на патогенний потенціал бактерій, що впливає на ризик виникнення ІЗУ у пацієнтів, є безперечно актуальними.

Мета дослідження – дослідити вплив пробиотичних культур на патогенні властивості стафілококів, що були ізольовані зі слизових оболонок носової порожнини та зіву хворих на лейкемію, у динаміці прийому пробиотичних препаратів.

Матеріали і методи

Досліджено патогенні властивості 29 штамів мікроорганізмів роду *Staphylococcus* (10 штамів *S.aureus* та 19 – *S.epidermidis*), що були ізольовані зі слизових оболонок зіву та носової порожнини 14 хворих на лейкемію (ХМЛ-7,

ХЛЛ-4 та ГМЛ-3 пацієнтів від 46 до 86 років, серед яких чоловічої статі-6, жіночої-8) у динаміці вживання пробіотиків: бікомпонентного або полікомпонентного, впродовж чотирьох тижнів. До складу бікомпонентного пробіотичного препарату входили подальші стартерні культури: *Lactobacillus acidophilus* (LA-5), *Bifidobacterium lactis* (BB-12) у кількості 2×10^9 КУО/г, до полікомпонентного - *Lactobacillus plantarum* CEC17484, *Lactobacillus plantarum* CEC17485, *Pediococcus acidilactici* CEC17483 у кількості 3×10^9 КУО/г. Визначали наступні ферменти патогенності стафілококів: лецитиназу, плазмокоагулазу, фосфатазу, гемолізину, фібринолізин, лізоцим, за стандартними методиками [19]. Проведено 174 мікробіологічних досліджень.

Результати та їх обговорення

Результати виявлення факторів агресії стафілококів, ізольованих зі слизових оболонок зіву та носової порожнини хворих на лейкемію у динаміці прийому пробіотиків, представлені у таблиці 1. За весь період дослідження спостерігалася наявність патогенних властивостей у виділених штамів мікроорганізмів роду *Staphylococcus*. Частота виявлення ферментів агресії у *S. aureus* і *S. epidermidis* коливалася від 23,1 % до 100 %. Результати дослідження на патогенний потенціал стафілококів, ізолюваних зі слизових оболонок зіву та носової порожнини, підтверджуються даними літератури. Так, під час дослідження біологічного матеріалу з верхніх дихальних шляхів від 32 осіб з хронічним ураженням цих біотопів було виділено ізоляти стафілококів та стрептококів. Вивчення основних біологічних властивостей бактерій роду *Staphylococcus* показало, що для штамів *S. aureus* було характерне утворення лецитинази (46,9 %), плазмокоагулази (100 %) та гемолізинів (84,6 %), бактерії виду *S. epidermidis* продукували гемолізину у 66,7 % випадків [4]. Отримані результати вказують на те, що виділені штами стафілококів мають високий патогенний потенціал.

Таблиця 1. **Фактори патогенності стафілококів, що були виділені у хворих на лейкемію, у динаміці пробіотикотерапії**

Мікроорганізми, кількість штамів	Період дослідження, кількість штамів	Кількість штамів за факторами патогенності, %					
		лецитина за	плазмо коагулаза	фосфатаза	гемолізину	фібринолізину	лізоциму
<i>S. aureus</i> , n=10	на початку прийому, n=7	100	85,7	100	71,4	42,9	100
	після закінчення, n=3*	100	66,7	100	100	33,3	100
<i>S.epidermidis</i> , n=19	на початку прийому, n=13	0	0	92,3	53,8	69,2	23,1
	після закінчення, n=6*	0	0	83,3	100	50,0	33,3

Примітки: *) - скорочення кількості виділених штамів після прийому пробіотика спричинено елімінацією їх із біотопів під впливом пробіотичного препарату, «0» – фермент відсутній.

Слід відзначити деякі зміни у виявленні патогенних властивостей ізолюваних стафілококів, що спостерігалися у динаміці вживання пробіотиків. Так, до прийому бактеріальних симбіотиків штами *S. aureus* продукували фібринолізин і плазмокоагулазу у 42,9 % та 85,7 % випадків, а після вживання кількість ізолятів золотистого стафілококу знизилася до 33,3 % і 66,7 %, відповідно. Частота виявлення штамів *S. aureus* з гемолітичною активністю зросла від 71,4 % до 100 %. Продукування лецитинази, плазмокоагулази та лізоциму протягом періоду дослідження знаходилася на рівні 100 %. Якщо штами *S. epidermidis* на початку прийому пробіотиків синтезували фібринолізин і фосфатазу у 69,2 % та 92,3 % випадків, то після вживання кількість ізолятів, що продукували ці ферменти, зросла від 50,0 % до 83,3 %, відповідно. Окрім вищезазначеного, спостерігали і протилежні зміни. Так, частота виявлення штамів *S. epidermidis* з лізоцимною та гемолітичною активністю збільшилася від 23,1 % до 33,3 % та від 53,8 % до 100 %, відповідно.

Таким чином, після вживання пробіотиків штами *S. aureus* і *S. epidermidis* втрачають здатність синтезувати деякі ферменти агресії, що впливає на вірулентність стафілокока, тобто, знижує ступінь його

патогенності як інфекційного агента здатного спричинити захворювання. Підвищення синтезу окремих факторів агресії штамами мікроорганізмів роду *Staphylococcus* після прийому бактеріальних симбіотиків може бути пов'язане з міжвидовою конкуренцією за виживання в біотопах. В умовах посиленої конкуренції та втрати здатності синтезувати деякі ферменти патогенності, стафілококи можуть активувати свої захисні та агресивні механізми шляхом посилення продукування інших факторів агресії [20]. У проведенному дослідженні це посилений синтез гемолізинів, що руйнують клітини макроорганізму, та лізоциму, який пошкоджує каркас клітинної стінки мікроорганізму і цим призводить до літичного ефекту бактеріальної клітини – конкурента.

Отже, позитивним у застосуванні пробіотиків в комплексному лікуванні хворих на лейкемію є пригнічення синтезу окремих ферментів агресії стафілококів, що може сприяти запобіганню виникнення ІЗУ стафілокової етіології, дозволяючи провести лікування основного захворювання у повному обсязі. Результати дослідження можуть бути використані у клінічній практиці гематологічних відділень для покращення лікування хворих на лейкемію.

Висновки

Показано, що протягом періоду дослідження впливу пробіотичних препаратів на фактори патогенності стафілококів, що були ізольовані зі слизових оболонок носової порожнини та зіву хворих на лейкемію, частота виявлення ферментів агресії *S.aureus* і *S. epidermidis* коливалася від 23,1 % до 100 %. Під впливом пробіотичних препаратів спостерігалися зміни щодо прояву патогенних властивостей мікроорганізмами роду *Staphylococcus*. Відбувалося як зниження, так і підвищення синтезу деяких факторів агресії. Позитивним є втрата здатності стафілококів продукувати окремі ферменти патогенності: *S. aureus* – фібринолізин (9,6 % ізолятів) та плазмокоагулазу (19,0 %); *S. epidermidis* – фосфатазу (9,0 %) та фібринолізин (19,2 %), що послаблює ступінь агресії мікроорганізмів та може сприяти зменшенню ймовірності

виникнення інфекційно-запальних ускладнень стафілококової етіології у хворих на лейкемію і позитивно вплинути на ефективність протипухлинної терапії.

Інформація про джерела фінансування. Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи Інституту гематології та трансфузіології ННЦРМГО «Дослідження шляхів подолання резистентності до антибіотиків умовно-патогенних мікроорганізмів у хворих з онкогематологічною патологією» (№ державної реєстрації 0123U101652).

Література

1. Bhoi P, Otta S, Swain B, Kar B. Prevalence of nasal carriage of MRSA in diabetic patients attending the outpatient department. *International Journal of Research in Medical Sciences*. 2020;8(4):1336-1339. DOI:10.18203/2320-6012.ijrms20201320.
2. Вішован ЮЮ. Біологічні властивості бактерій роду *Staphylococcus* та розробка засобів їх індикації: дис доктора філософії у галузі біології. 211;2023:186. [Vishovan YuYu. Biological properties of bacteria of the genus *Staphylococcus* and development of means of their indication: PhD thesis in biology. 211;2023:186]. Ukrainian.
3. Matei A, Lupsa V, Gherman C, Oana C, Morar A, Matei M, Lupsa L. Molecular characterization of *Staphylococcus aureus* nasal carriage among healthcare workers: Insights for infection control. *Acta Marisiensis - Seria Medica*. 2025; 71(3):217-222. DOI: 10.2478/amma-2025-0031.
4. Зезюліна ОВ, Воронкова ОС. Біологічні властивості грампозитивних коків, виділених при хронічному носійстві у дорослих. Український журнал медицини, біології та спорту. 2018;3(7):238-3. [Zeziulina OV, Voronkova OS. Biological properties of gram-positive cocci isolated during chronic carriage in adults. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports*. 2018;3(7):238-3. DOI:10.26693/ujmbs03.07.238] Ukrainian.
5. Руденко АЮ, Голодок ЛП, Вінніков АІ. Біологічні властивості стафілококів, виділених з дихальних шляхів людини. Бюлетень проблем біології та медицини. 2017;4,3(141):272-5. [Rudenko AYU, Holodok LP, Vinnikov AI. Biological properties of staphylococci isolated from human respiratory tract. *Bulletin of Problems of Biology and Medicine*. 2017;4,3(141):272-5]. Ukrainian. DOI:10.29254/2077-4214-2017-4-3-141-272.
6. Touaitia R, Mairi A, Ibrahim NA, Basher NS, Idres T, Touati A. *Staphylococcus aureus*: A Review of the Pathogenesis and Virulence Mechanisms. *Antibiotics (Basel)*. 2025;14(5):470. DOI: 10.3390/antibiotics14050470.
7. Ali I, Jasim SA. *Staphylococcus Aureus* Toxins and its Pathogenesis: A Review. *Al-Nahrain J Sci*. 2024;26(4):48-54. DOI:10.22479/ajs.26.4.2609.
8. Wolska-Kusnierz B, Binkiewicz-Lewandowska B, Szczepanski T, et al. Infections with *Staphylococcus spp.* in Children Undergoing Anticancer Therapy or Haematopoietic Cell Transplantation: A Nationwide Multicentre Study. *J Clin Med*. 2025;14(15):5200. DOI:10.3390/jcm14155200.
9. Про затвердження Стандарту медичної допомоги «Профілактика та лікування інфекційних ускладнень у дорослих пацієнтів з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями»: Наказ МОЗ України № 1054 від 17.06.2024. Київ, 2024:36. [On approval of the Standard of Medical Care "Prevention and Treatment of Infectious Complications in Adult Patients with Oncological and Oncohematological Diseases": Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1054 dated June 17, 2024. Kyiv, 2024:36.] Ukrainian. URL:<https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-17-06-2024-1054-pro-zatverdzhennya-standartu-medichnoyi-dopomogi-profilaktika-ta-likuvannya-infekciynih-uskladnen-u-doroslih-paciyentiv-z-onkologichnimi-ta onkogematologichnimi-zahvoryuvannyami>.

10. Al-Hussaini NH, Al-Kafaji YM, et al. Bacterial Pathogen Profiles and Antibiotic Resistance in Pediatric Leukemia Patients: Insights for Optimizing Infection Management in Immunocompromised Children. *Children (Basel)*. 2024;11(12):1234. DOI:10.3390/children11121234.
11. Чехун ВФ, Лук'янова НЮ, Швець ЮВ. Вплив мікробіоти на розвиток пухлинних захворювань людини. *Онкологія*. 2020;1-2:11–20. [Chekhun VF, Luk'yanova NY, Shvets YuV. The influence of microbiota on the development of human tumor diseases. *Oncology*. 2020;1-2:11–20]. DOI:10.32471/oncology.2663-7928.t-22-1-2020-g.8759.
12. Пасічна ІО, Вдовиченко ВІ. Сучасні аспекти застосування препаратів мікробного походження (огляд). *Сучасна гастроентерологія*. 2021;1:32–7. [Pasichna IO, Vdovichenko VI. Modern aspects of the use of drugs of microbial origin (review). *Modern Gastroenterology*. 2021;1:32–7]. Ukrainian. DOI:10.30978/MG-2021-1-32.
13. Cho M-Y, Eom J-H, Choi E-M, Yang S-J, Lee D, Kim YY, Kim H-S, Hwang I. Recent advances in therapeutic probiotics: insights from human trials. *Clin Microbiol Rev*. 2024. DOI:10.1128/cmr.00240-24.
14. Cho M-Y, Eom J-H, Choi E-M, Yang S-J, Lee D, Kim YY, Kim H-S, Hwang I. Recent advances in therapeutic probiotics: insights from human trials. *Clin Microbiol Rev*. 2024. DOI:10.1128/cmr.00240-24.
15. Страшнова ІВ, Ямборко ГВ, Васильєва НЮ. Антагоністична активність пробіотичних штамів лактобацил за сумісного культивування. *Мікробіологія та біотехнологія*. 2022;1:45–57. [Strashnova IV, Yamborko GV, Vasilyeva NY. Antagonistic activity of probiotic strains of lactobacilli during co-cultivation. *Microbiology and Biotechnology*. 2022;1:45–57]. Ukrainian. DOI:https://doi.org/10.18524/2307-4663.2022.1(54).254024
16. Nadeem R, Abid A, Bukhari Z, Ali A, Ghani A. A review on the potential impact of probiotics and prebiotics in enhancing health benefits. *Cogent Food & Agriculture*. 2024;10(1):2409831. DOI:10.1080/23311932.2024.2409831.
17. Sarita B, Samadhan D, Hassa MZ & Kovaleva EG. A comprehensive review of probiotics and human health—current prospective and applications. *Frontiers in Microbiology*. 2024;15:1487641. https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.148764.
18. Лаврик ГС, Корнійчук ОП. Антимікробна активність лактобацил відносно стафілококів, виділених з біоплівки хворих *acne vulgaris*. *Мікробіологія та біотехнологія*. 2020;1:69–78. [Lavryk GS, Korniychuk OP. Antimicrobial activity of lactobacilli against staphylococci isolated from biofilms of *acne vulgaris* patients. *Microbiology and biotechnology*. 2020;1:69–78]. Ukrainian. DOI:10.18524/2307-4663.2020.1(48).200905.
19. МОЗ України, Центр громадського здоров'я. Методичні рекомендації з мікробіологічної діагностики інфекційних хвороб. Центр громадського здоров'я України. 2019:64. [Ministry of Health of Ukraine, Center for Public Health. Methodological recommendations for microbiological diagnostics of infectious diseases. Kyiv: Center for Public Health of the Ministry of Health of Ukraine. 2019:64]. Ukrainian.
20. Roux, D., Kwiecinski, J.M., & Livraghi, E. The interplay of metabolism and virulence in *Staphylococcus aureus* infections. *PLoS Pathogens*. 2021;17(3): e1009381. DO: 10.1371/journal.ppat.1009381.

Стаття надійшла 08.09.2025 р.

Контакти: Надія Скачкова igtmicrob@ukr.net

DOI: 10.33741/3083-6883.43.10

УДК: 616.155.392

ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ МІЄЛОДИСПЛАСТИЧНОГО СИНДРОМУ З УРАХУВАННЯМ РІВНЯ МЕДІАТОРІВ МІЖКЛІТИННОЇ ВЗАЄМОДІЇ У СИРОВАТЦІ КРОВІ

Стародуб Г. С.

Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини гематології та онкології НАМН України», Київ, Україна

Анотація

Вступ. Мієлодиспластичний синдром (МДС) характеризується клональними порушеннями гемопоезу, стійкими цитопеніями та високим ризиком трансформації у гостру мієлоїдну лейкемію, при цьому існуючі прогностичні системи (IPSS-R, IPSS-M) не завжди забезпечують достатню точність стратифікації ризику. Враховуючи провідну роль мікрооточення кісткового мозку та ангіогенезу в патогенезі МДС, у даному дослідженні оцінено клініко-прогностичне значення судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) у сироватці крові хворих на МДС РАНБ I.

Мета. Визначення оптимального рівня VEGF у сироватці крові хворих, прогнозу тривалості безпідійного виживання хворих на МДС РАНБ I.

Матеріали і методи. Обстежено 27 пацієнтів із низьким та проміжним I ризиком за шкалою IPSS, яким проводилась терапія леналідомідом. Концентрацію VEGF визначали методом імуноферментного аналізу до та після лікування, результати корелювали з гематологічними показниками та клінічною відповіддю.

Результати. Отримані дані свідчать, що у пацієнтів із досягненням повної або часткової ремісії спостерігалось достовірне зниження рівня VEGF у 2,6 раза, зменшення кількості бластних клітин у кістковому мозку та зниження субпопуляції клітин CD34⁺/CD117⁺. У хворих зі стабілізацією процесу VEGF залишався на дотерапевтичному рівні. Натомість у пацієнтів без терапевтичної відповіді рівень VEGF залишався підвищеним, відзначались прогресуюча цитопенія, зростання бластних клітин та скорочення безпідійного виживання ($11,6 \pm 3,2$ міс.), а у частини випадків – трансформація в гостру мієлоїдну лейкемію.

Висновки. Таким чином, рівень VEGF у сироватці крові є інформативним динамічним біомаркером перебігу МДС РАНБ I та може використовуватись для прогнозування ефективності імуномодуючої терапії й індивідуалізації лікувальних стратегій.

Ключові слова: мієлодиспластичний синдром, судинний ендотеліальний фактор росту, прогностичні маркери, ангіогенез, імуномодуюча терапія.

PREDICTION OF MYELODYSPLASTIC SYNDROME COURSE CONSIDERING SERUM LEVELS OF INTERCELLULAR INTERACTION MEDIATORS

Starodub H. S.

*State Institution «National research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology
National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine*

Abstract

Introduktion. Myelodysplastic syndrome (MDS) is a heterogeneous group of clonal hematopoietic disorders characterized by ineffective hematopoiesis, persistent cytopenias, and a high risk of progression to acute myeloid leukemia. Although the revised (IPSS-R) and molecular (IPSS-M) prognostic scoring systems are widely used, their accuracy in risk stratification remains limited. Given the central role of the bone marrow microenvironment and angiogenesis in MDS pathogenesis, this study evaluated the prognostic significance of vascular endothelial growth factor (VEGF) serum levels in patients with MDS RAEB-1.

Aim. To determine the optimal serum VEGF threshold in patients with MDS RAEB-1 and assess its prognostic value for event-free survival.

Materials and methods. Twenty-eight patients with MDS RAEB-1 classified as low or intermediate-1 risk according to IPSS were examined. Serum VEGF concentrations were measured by ELISA before and after lenalidomide therapy and correlated with hematological parameters and clinical response.

Results. Patients who achieved complete or partial remission demonstrated a 2.6-fold reduction in VEGF levels, accompanied by decreased bone marrow blast counts and lower proportions of CD34⁺/CD117⁺ cells. In patients with disease stabilization, VEGF levels remained close to baseline. In contrast, non-responders exhibited persistently elevated VEGF, progressive cytopenias, increased blast counts, shortened event-free survival (11.6 ± 3.2 months), and, in some cases, transformation to acute myeloid leukemia.

Conclusions. Serum VEGF represents a dynamic and informative biomarker of disease course in MDS RAEB-1. Its integration into current prognostic models may improve risk stratification accuracy and support the personalization of therapeutic strategies. Serum VEGF informs RAEB-I prognosis.

Keywords: myelodysplastic syndrome, vascular endothelial growth factor, prognostic biomarker, angiogenesis, immunomodulatory therapy.

Вступ

Мієлодиспластичний синдром (МДС) – це гетерогенна група клональних порушень кровотворення, що характеризуються неефективним гемопоезом, розвитком стійких цитопеній та високим ризиком прогресії у гостру мієлоїдну лейкемію [1]. Незважаючи на значні досягнення у створенні прогностичних систем, зокрема IPSS-R та сучасної молекулярної моделі IPSS-M, перебіг хвороби у багатьох пацієнтів залишається важко прогнозованим [2]. Це зумовлює пошук нових біомаркерів, здатних підвищити точність стратифікації ризику та сприяти персоналізації терапії.

Останні роки продемонстрували ключову роль імунзапальних механізмів і медіаторів міжклітинної взаємодії у формуванні патологічного мікрооточення кісткового мозку при МДС. Дисбаланс цитокінів, активація

сигнальних білків і порушення функції стромальних клітин призводять до підвищеного апоптозу гемопоетичних популяцій та розвитку імуносупресивного середовища [3,4]. Зростає кількість доказів того, що інтеграція біомаркерів запалення та ангиогенезу може суттєво доповнити існуючі прогностичні моделі [5].

Особливе місце серед таких маркерів належить судинному ендотеліальному фактору росту (VEGF) – ключовому регулятору ангиогенезу, який впливає на ремоделювання мікрооточення кісткового мозку. Ранні дослідження показали, що підвищений рівень VEGF асоціюється з несприятливим прогнозом у хворих на МДС та гострий мієлоїдний лейкоз [6, 7]. Подальші роботи підтвердили клінічну значущість VEGF та його рецепторів (VEGFR-1, VEGFR-2) як предикторів виживаності і відповіді на терапію [8, 9].

Сучасні дані свідчать, що експресія VEGF і VEGFR залишається підвищеною у більшості пацієнтів із МДС низького та проміжного ризику, а VEGFR-1 є незалежним фактором, який впливає на тривалість виживання [10]. Наші дослідження показали, що рівень VEGF у сироватці крові змінюється залежно від відповіді на терапію, що робить його перспективним динамічним маркером ефективності лікування [11]. Крім того, нові роботи підтверджують гіперекспресію VEGF у клітинах кісткового мозку при МДС і підкреслюють його значення у розвитку патологічного ангиогенезу [12].

Таким чином, накопичені докази дозволяють розглядати VEGF не лише як показник активності патологічного процесу, але й як потенційний інструмент для прогнозування перебігу МДС. Визначення оптимального рівня VEGF у сироватці крові може стати важливим кроком для удосконалення стратифікації ризику та вибору індивідуалізованих терапевтичних стратегій у пацієнтів з МДС РАНБ І.

Метою даного дослідження було визначення оптимального рівня VEGF у сироватці крові, прогноз тривалості безпідійного виживання хворих на МДС РАНБ І.

Матеріали і методи

У дослідження було включено 27 пацієнтів з мієлодиспластичним синдромом (МДС) РАНБ І низького та проміжного І ризику за шкалою IPSS-R, які перебували під спостереженням у відділенні захворювань системи крові та консультативній поліклініці ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України». Серед обстежених – 12 жінок (44,4 %) та 15 чоловіків (55,6 %). Середній вік пацієнтів становив 78 років (діапазон: 58–81 років).

Діагноз МДС встановлювався згідно з критеріями ФАБ-класифікації з урахуванням модифікацій ВООЗ (2008), на основі даних клінічного обстеження та морфології периферичної крові та кісткового мозку. Оцінка функціонального статусу за шкалою ECOG: 15 пацієнтів (51,7 %) мали статус ECOG I, 14 (48,3 %) — ECOG II. Тривалість захворювання на момент включення в дослідження варіювала від 6 до 39 місяців.

Критерії призначення леналідоміду:

- рівень еритропоєтину в сироватці >500 МО/мл, або < 500 МО/мл при відсутності відповіді на терапію ЕПО;
- вік >65 років;
- гіперклітинний кістковий мозок;
- бластоз >5 % у кістковому мозку;
- наявність цитопеній (анемія, тромбоцитопенія, нейтропенія).

Схема лікування:

Пацієнти отримували леналідомід у стартовій дозі 10 мг/добу протягом 21 дня з 7-денною перервою (28-денні цикли). За наявності тяжкої супутньої патології доза знижувалась до 5 мг/добу. Ініціація терапії проводилась при кількості тромбоцитів $>50 \times 10^9$ /л та нейтрофілів $>0,5 \times 10^9$ /л.

Корекція дози проводилась залежно від рівня гематологічної токсичності: препарат редукували до 7 або 2,5 мг згідно з настановами щодо лікування МДС. Відповідь на терапію оцінювали після 3–6 курсів відповідно до критеріїв Міжнародної робочої групи IWG (2006 перегляд). При досягненні часткової/повної ремісії доза знижувалась до мінімальної ефективної.

Визначення VEGF у сироватці крові хворих проводили методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням стандартних наборів імуноферментного аналізатора «Multiscan EX» при довжині хвилі 430 нм до і після оцінювання відповіді на лікування. Контролем була плазма здорових донорів. Оцінювали рівень бластів у кістковому мозку, кількість клітин з експресією CD34⁺/CD117⁺, показники периферичної крові, а також виживаність без подій (event-free survival, EFS).

Для статистичної обробки даних використано тест Стюдента. Цифрові дані аналізували за допомогою програмного забезпечення пакету Statistica 10.0 (Statsoft, США), MedCalc 12.5.00 (MedCalc Software, Ostend, Бельгія) та за допомогою програми Excel з пакету Microsoft Office 2010.

Результати та їх обговорення

У результаті проведеного лікування у 6 (21,4%) хворих на МДС РАНБ І досягнуто значної позитивної відповіді (повна або часткова КМ відповідь) IWG (International Working Group) 2006, яка характеризувалась зростанням кількості еритроцитів у ПК в 2,0 рази (з $2,0 \pm 0,5 \times 10^{12}/\text{л}$ до лікування до $4,1 \pm 0,5 \times 10^{12}/\text{л}$ після), підвищенням вмісту гемоглобіну в 1,7 раза ($72,4 \pm 2,6$ г/л до лікування і $129,0 \pm 3,5$ г/л після терапії) ($p \leq 0,05$). Бластні клітини у всіх хворих визначались від 0,05 до 1 % в ПК. Вміст бластних клітин у КМ при досягненні повної/часткової відповіді знизився в 1,6 раза (порівняно до лікування $7,9 \pm 0,2$ %, та після лікування $4,9 \pm 0,2$ %) ($p \leq 0,05$). Вміст проліферативних клітин при досягненні повної/часткової відповіді підвищився в 1,7 раза ($6,53 \pm 4,8 \times 10^9/\text{л}$ до лікування та $11,5 \pm 9,6 \times 10^9/\text{л}$ після терапії) ($p \leq 0,05$). Разом із покращенням ПК в групі хворих, котрі досягли повної/часткової відповіді на лікування

леналідомідом, спостерігалось зниження вмісту субпопуляцій клітин $CD34^+ / CD117^+$ в 1,6 раза (до лікування $19,6 \pm 2,4$ % після терапії $11,8 \pm 1,3$ %) та VEGF в 2,6 разів (показник до лікування $66,5 \pm 5,4$ пг/мл після – $41,5 \pm 3,5$ пг/мл). У 6 пацієнтів цієї групи спостерігався виражений клінічний ефект протягом 6–12 місяців.

У групі хворих на МДС РАНБ I, що досягли стабілізації патологічного процесу в результаті проведеного курсу терапії імуномодулюючим препаратом, вміст бластних клітин у КМ стабілізувався і дорівнював $6,1 \pm 0,5\%$. Кількість еритроцитів у 3,3 рази зросла (з порівняно низьких значень) (рис. 1). Вміст Нв збільшився в 1,5 раза ($72,4 \pm 4,6$ до лікування і $112,0 \pm 3,6$ при досягненні стабілізації) ($p \leq 0,05$).

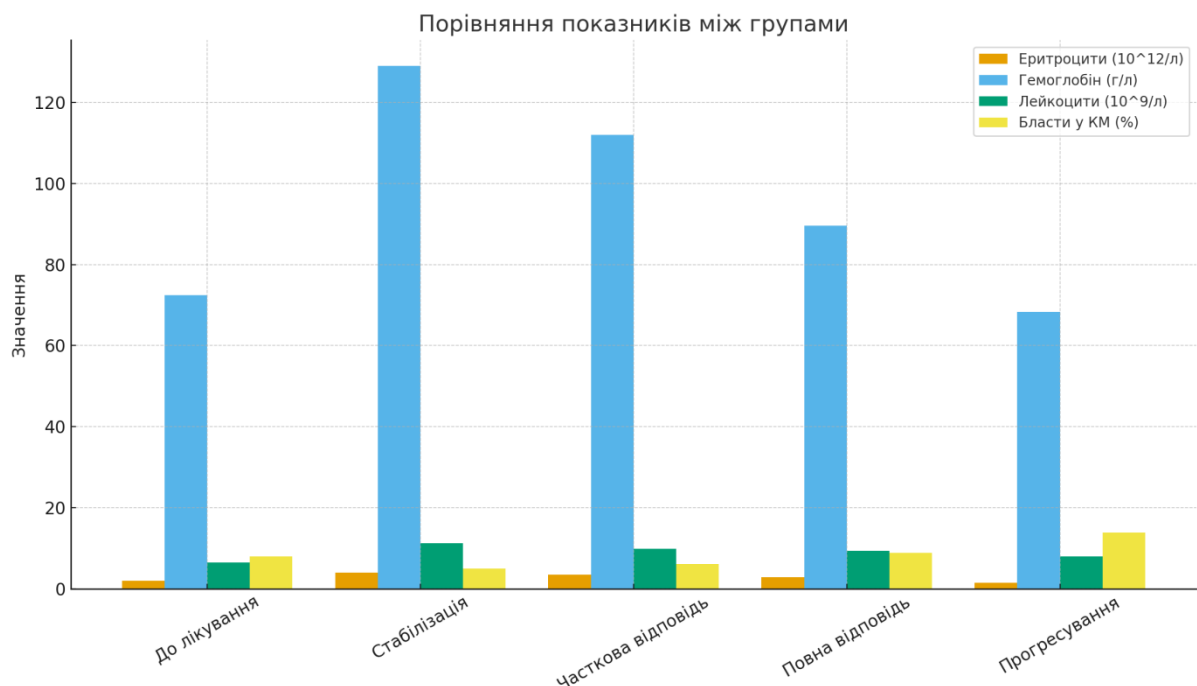


Рисунок 1. Порівняння показників периферичної крові між групами.

Вміст клітин із експресією маркеру диференціації $CD34^+ CD117^+$ вірогідно не змінився ($19,6 \pm 2,6$ до лікування і $16,8 \pm 3,5$ після терапії) (рис. 2). Концентрація VEGF знизилась до початкових рівнів. Виживаність хворих цієї групи скоротилась в 1,7 рази порівняно з пацієнтами, котрі досягли повної/часткової відповіді (рис. 2) ($p \leq 0,05$).

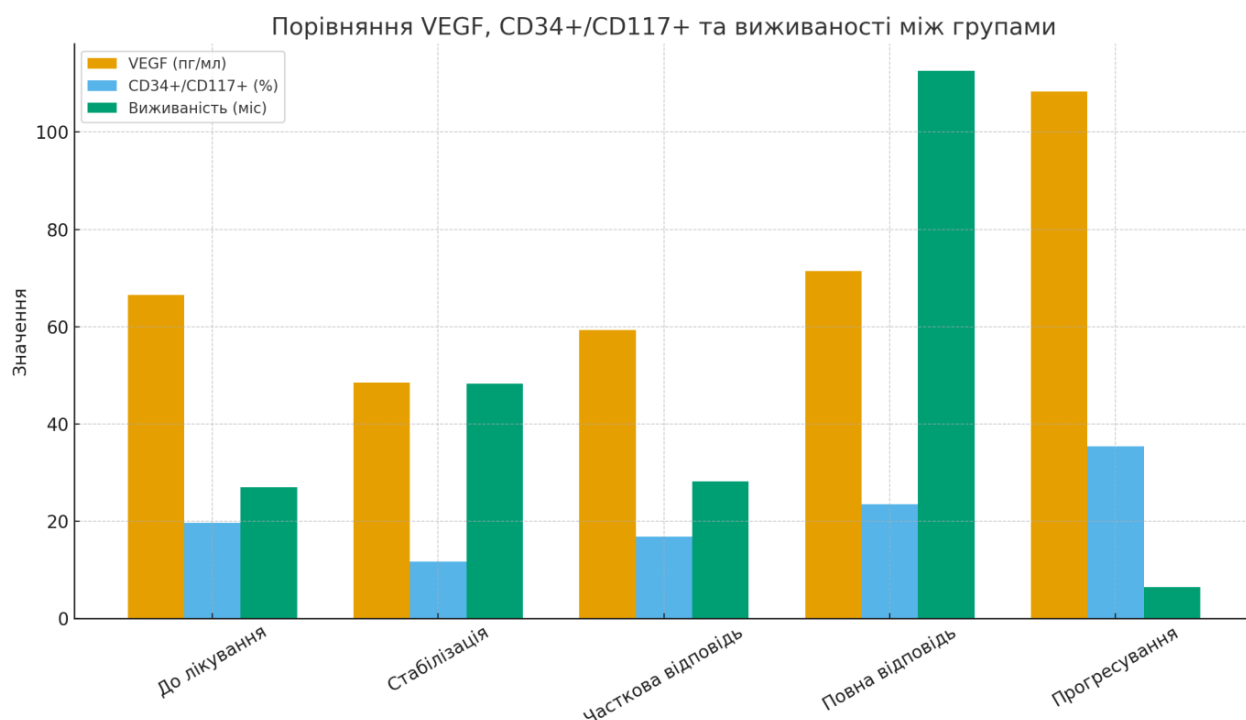


Рисунок 2. Порівняння концентрації VEGF, вмісту CD34⁺ CD117⁺ та виживаності між групами.

У групі хворих із МДС РАНБ I, котрі не відповіли на лікування імунomodуючим препаратом, зберігалась прогресуюча анемія та тромбоцитопенія. Кількість субпопуляцій клітин з маркерами диференціації CD34⁺/CD117⁺ у 2 рази перевищувала показник групи, що досягла повної/часткової відповіді ($23,5 \pm 6,3$ та $11,6 \pm 1,3$ відповідно) (рис.2) ($p \leq 0,05$). Концентрація VEGF у сироватці крові хворих, що не відповіли на лікування, в 1,7 рази перевищувала показник пацієнтів із повною відповіддю, але була практично ідентичною до рівня VEGF у хворих зі стабілізацією процесу (рис. 2). Тривалість безподієвого виживання у хворих, що не відповіли на лікування, дорівнювала $11,6 \pm 3,2$ міс., що у 2,4 та 4,1 рази менше, ніж у хворих зі стабілізацією та повною відповіддю відповідно. (рис.3)

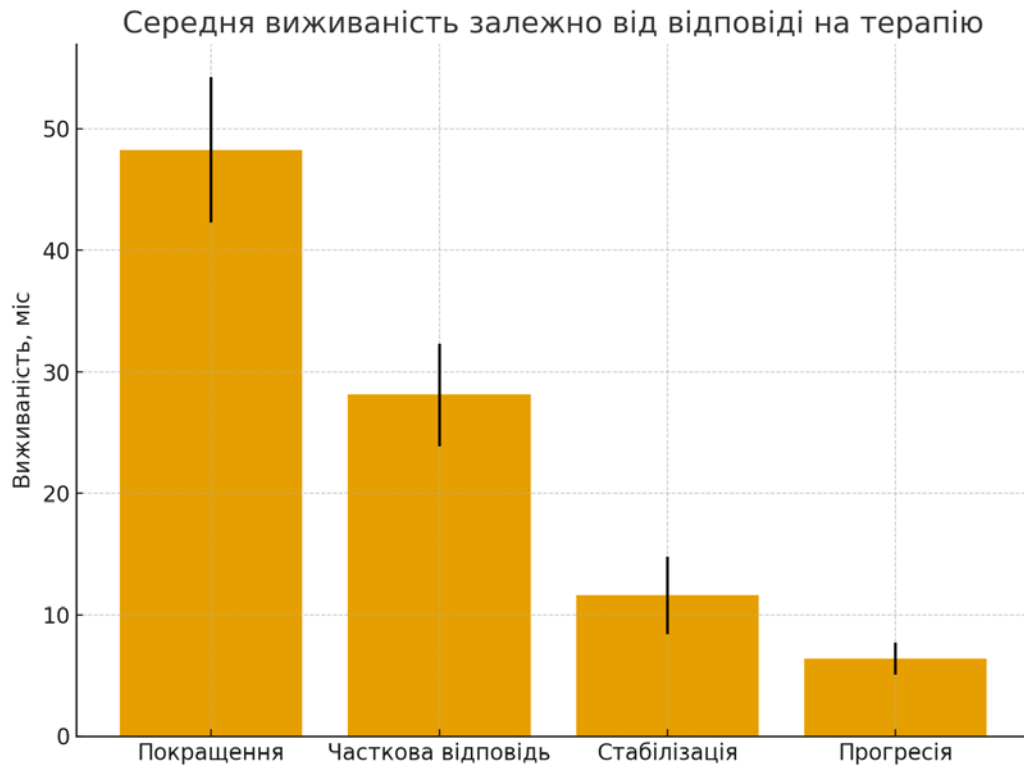


Рисунок 3. Середня виживаність залежно від відповіді на терапію

У двох хворих, які не відповіли на лікування, було констатовано прогресування в МДС РАНБ II зберігалась анемія, тромбоцитопенія, зростання бластів у КМ до $13,8 \pm 0,5$ % (рис. 1). Кількість субпопуляцій клітин із експресією маркерів диференціації $CD34^+/CD117^+$ у КМ та концентрація VEGF ($108,4 \pm 15,3$) у сироватці крові підвищувались. При подальшому спостереженні за 6-8 місяців, у цієї підгрупи було констатовано трансформацію в гостру мієлоїдну лейкемію.

Отримані результати підтверджують клінічну значущість VEGF як біомаркера перебігу МДС РАНБ I. Зниження його рівня супроводжувалося покращенням показників крові та довшою виживаністю без подій, що узгоджується з даними попередніх досліджень [9, 10]. Отримані результати вказують, що VEGF може виступати як динамічний предиктор відповіді на терапію лєналідомідом.

Висновки

Дослідження засвідчило, що рівень VEGF у сироватці крові та динаміка субпопуляцій клітин з експресією маркерів CD34⁺/CD117⁺ є інформативними біомаркерами перебігу МДС РАНБ І. Зниження VEGF на тлі терапії імунomodуючими препаратами корелює з поліпшенням гематологічних показників і тривалістю безподієвого виживання, тоді як підвищені рівні VEGF асоціюються з ризиком прогресії захворювання та скороченням виживаності. Отримані результати свідчать про доцільність інтеграції VEGF у сучасні прогностичні моделі, що підвищує точність стратифікації ризику та має важливе практичне значення для оптимізації лікувальної тактики у хворих на МДС.

Інформація про джерела фінансування. Дослідження виконувалось як ініціативна тематика. Додаткового фінансування не було.

Література

1. Greenberg P. L, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120(12):2454-65.
2. Bernard E, Tuechler H, Greenberg PL, et al. Molecular international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med Evid*. 2022;1(7). doi:10.1056/EVIDoa2200008.
3. Della Porta M. G, Malcovati L. Inflammation and immune dysfunction in myelodysplastic syndromes: a translational approach. *Semin Hematol*. 2017;54(3):184-9.
4. Sallman D.A, Cluzeau T, Basiorka A. A, List A. Unraveling the pathogenesis of myelodysplastic syndromes: the NLRP3 inflammasome and pyroptosis. *Semin Hematol*. 2020;57(3):99-103.
5. Chen X, Xu Y, Wang H, et al. Bone marrow immune microenvironment in myelodysplastic syndromes: from bench to bedside. *Front Oncol*. 2021;11:659994.
6. Aguayo A, Estey E, Kantarjian H, et al. Cellular vascular endothelial growth factor is a predictor of outcome in patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2000;96(3):837-45.
7. Aguayo A, Kantarjian H, Manshouri T, et al. Angiogenesis in acute and chronic leukemias and myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2000;96(6):2240-5.
8. Verstovsek S, Estey E, Manshouri T, et al. Clinical relevance of vascular endothelial growth factor receptors 1 and 2 in acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol*. 2002;118(1):151-6.
9. Han B, Yang Y, Chen J, et al. Vascular endothelial growth factor as a prognostic biomarker in patients with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol*. 2016;95(3):493-502.
10. Kalitin N, Karachentsev A, Levina V, et al. Evaluation of VEGF and VEGFR gene expression as prognostic markers in low and intermediate-1 risk patients with myelodysplastic syndromes. *Oncol Lett*. 2023;25(3):95. doi:10.3892/ol.2023.13681.

11. Starodub H, Goryainova N, Tretiak N, Basova O. The level of vascular endothelial factor (VEGF) in the blood serum of patients with myelodysplastic syndrome (MDS RAEB I) depending on response to therapy. HemaSphere. 2023;7(S1):PB2023. doi:10.1097/HS9.0000000000001237.
12. Li L, Guo X, Sumbayev VV, et al. Advances in the study of TIM-3 in myelodysplastic syndrome. Front Immunol. 2025;16:1647401. doi:10.3389/fimmu.2025.1647401.

Стаття надійшла 26.09.2025 р.

Контакти: Галина Стародуб gal.starodub@gmail.com

DOI: 10.33741/3083-6883.43.11

УДК 577 213/.216:577.213/.215

DETERMINATION OF *JAK2*, *CALR*, *MPL* GENE MUTATIONS IN 763 SUSPECTED CASES OF PHILADELPHIA CHROMOSOME-NEGATIVE MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS

Khudzii S. S, Voroniak M. I, Shurko N. O, Kokoruz M. Z, Maslyak Z. V.,
Novak V. L.

State Institution «Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine of NAMS of Ukraine», Lviv, Ukraine

Abstract

Introduktion. Myeloproliferative neoplasms (MPNs) have a high prevalence and genetic mutations play a role in their occurrence. MPNs are associated with clonal hematopoiesis, genomic instability, hemostasis dysregulation, and an altered immune response. Among the MPNs not associated with *BCR-ABL1* mutations (Ph-negative/*BCR-ABL1*-negative MPNs) are polycythemia vera (PV), essential thrombocythemia (ET), and primary myelofibrosis (PMF). These diseases are caused by mutations in genes, such as the *JAK2*, *CALR*, and *MPL* genes, which participate in regulating the *JAK-STAT* signaling pathway. These mutant clones induce an inflammatory immune response that leads to immuno-thrombosis. Despite differences in disease type, MPNs are characterized by shared clinical, pathological, and molecular features. Clinical complications include an increased risk of arterial and venous thrombosis, varying degrees of constitutional symptoms caused by pro-inflammatory cytokines, splenomegaly, and a higher risk of progression to acute myeloid leukemia.

The aim of this study was to ascertain the prevalence of *JAK2* V617F, *CALR* exon 9 Type 1 (52 bp deletion) and Type 2 (5 bp insertion), *MPL* W515A/L/K/R-S mutations among a cohort of Ukrainian patients diagnosed with *BCR-ABL1*-negative MPNs. Determination of these mutations can be valuable in the screening, diagnosis, and treatment of patients.

Materials and methods. The present study included DNA samples from 763 patients with suspected *BCR-ABL1*-negative myeloproliferative diseases (including 430 cases of PV, 182 cases of ET, and 151 cases of PMF), admitted to the SI "Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine of NAMS of Ukraine" (Lviv, Ukraine) for genetic analysis between 2022 and 2024.

Mutations of *JAK2* V617F, *CALR*, and *MPL* were analyzed using allele-specific polymerase chain reaction (PCR). GeneMAP™ kits manufactured by Genmark (Turkey) were utilized in the study. Molecular genetic analyses were performed using the CFX96™ Real-Time System (Bio-Rad, USA) and the geneMAP™ Viewer, according to established methodologies.

Results. According to our data, 44.04 % (336/763) of patients with Ph-negative MPNs had the *JAK2* V617F mutation. The overall frequency of mutations in the *CALR* gene was 14.03 % (31/221): 9.50 % Type 1 *CALR* mutation (21/221) and 4.52 % Type 2 *CALR* mutation (10/221). *MPL* mutations were much less common: 2.11 % (4/190): 1.58 % *MPL* W515L (3/190) and 0.53 % *MPL* W515K (1/190).

Consistent with our studies, the *JAK2* V617F frequencies in PV, ET, and PMF were 52.09 %, 35.16 %, and 31.79 %, respectively. The percentage of *CALR* mutant was 9.34 % in ET and 9.27 % in PMF, while the percentage of *MPL* mutant was 0.55 % in ET and 1.99 % in PMF.

Conclusions. Our results showed that the positive rate of driver mutations in patients with PV, ET, PMF was 52.09 %, 45.05 %, and 43.05 %, respectively, which significantly improved the diagnostic

rate, especially in ET and PMF. Subsequently, these results were employed by hematologists for diagnostic purposes.

The present study offers significant insights into the characteristics of *JAK2*, *CALR*, and *MPL* mutations in *BCR-ABL1*-negative MPNs, underscoring the necessity of genetic characterization to optimize the clinical management of these diseases.

Keywords: *JAK2* V617F; *CALR*; *MPL*; chronic myeloproliferative neoplasms; essential thrombocythemia; polycythemia vera; primary myelofibrosis.

Introduction

Myeloproliferative neoplasms (MPNs) are characterized by the clonal proliferation of hematopoietic precursors in the bone marrow. According to the WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues, these neoplasms are classified as chronic myeloid leukemia (CML), *BCR-ABL1*-positive; chronic neutrophilic leukemia (CNL); polycythemia vera (PV); essential thrombocythemia (ET); primary myelofibrosis (PMF); chronic eosinophilic leukemia (CEL); or MPN-unclassifiable (MPN-U) [1, 2]. The diagnostic criteria for PV, ET, and PMF also include the exclusion of *BCR-ABL1*. These three conditions have overlapping morphological features and are therefore referred to collectively as *BCR-ABL1*-negative or Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms (Ph-negative MPNs). *JAK2* (Janus kinase 2) V617F, *CALR* (calreticulin) exon 9, and *MPL* (receptor for thrombopoietin) exon 10 mutations have been identified as the primary drivers of the majority of Ph-negative MPNs. These mutations have been observed to impact sequential phases of proliferative signal transduction. Consequently, the emergence of a specific mutation is hypothesized to preclude subsequent mutations from acquiring selective advantages for clonal expansion [2, 3].

The identification of *JAK2* in *BCR-ABL1*-negative MPNs has substantially improved our understanding of the molecular and genetic basis of these diseases [4, 5]. Subsequently, the identification of *CALR* and *MPL* mutations has further advanced our understanding and diagnostic criteria [6–9].

The genetic hallmark of Ph-negative MPNs is the constitutive activation of the JAK-STAT signaling pathway. Hematopoietic stem cells (HSCs) can acquire somatic driver mutations, which leads to the formation of mutant proteins that affects the

JAK-STAT pathway and results in uncontrolled cell proliferation in all three lineages. *JAK2* is associated with cytokine receptors such as erythropoietin receptor (EpoR), thrombopoietin receptor (TpoR), and granulocyte-colony-stimulating factor receptor (G-CSFR). TpoR is encoded by the myeloproliferative leukemia virus oncogene (*MPL*) and G-CSFR by Colony-Stimulating Factor 3 Receptor (*CSF3R*). Driver mutations that affect this pathway are predominantly *JAK2* V617F and *JAK2* exon 12 mutations, *MPL* mutations, *CALR* exon 9 mutations, and mutations in *CSF3R*.

BCR-ABL1-negative MPNs consist of three entities: ET, PV, and PMF. These entities are characterized by the overproduction of differentiated cells of various lineages that can typically be identified in the peripheral blood. All three entities carry an increased risk of thromboembolic complications, hemorrhage, and progression to acute myeloid leukemia. Although these neoplasms have distinct characteristics, there is much overlap clinically, which makes diagnosis challenging. Both PV and ET can progress to secondary myelofibrosis [2, 10].

The most common *JAK2* mutation encountered in PV is the V617F somatic mutation in exon 14. This mutation results in the substitution of valine for phenylalanine at position 617 in the pseudokinase domain. This mutation causes a conformational change in *JAK2* and triggers cytokine-independent activation of the JAK-STAT pathway. This signaling pathway then activates downstream targets, resulting in uncontrolled clonal proliferation and an increase in predominantly normal red blood cells [11–13].

The *JAK2* V617F mutation has been included in the list of major diagnostic criteria for *BCR-ABL1*-negative MPNs since 2008. It is recommended that a qualitative determination of the *JAK2* V617F mutation be performed during the initial examination of patients with suspected Ph-negative MPNs. Subsequent assessments of patients with detected *JAK2* V617F mutations allow for the quantification of allelic burden to monitor therapy efficacy.

The *JAK2* V617F mutation is present in more than 95% of PV cases. However, 3–4% of cases are associated with *JAK2* exon 12 mutations. Rare *JAK2*-negative cases harbor either driver mutations that activate the JAK-STAT pathway or non-driver mutations involved in DNA methylation. A small percentage of *JAK2*-negative cases have shown mutations in genes involved in histone modification [3].

Genetically, 50–60% of ET patients harbor the *JAK2* V617F (or functionally similar) mutations, while 15–30% patients present with *CALR* and 1–4% have the *MPL* mutations. However, up to 12% of cases are triple-negative for these driver mutations [2, 3].

According to the most recent research, approximately 50–60% of PMF cases harbor *JAK2* V617F mutations, 20–24% have *CALR* mutations, and 8–10% have *MPL* mutations. However, about 12% of cases have none of these mutations and are considered "triple-negative" [3, 11, 14, 15].

Aim. Presently, genetic testing is not widely implemented to confirm the presence of MPNs. Therefore, the objective of this study was to determine the presence of *JAK2* V617F, *CALR* Type 1/Type 2 and *MPL* W515A/L/K/R-S mutations in 763 suspected cases of *BCR-ABL1*-negative MPNs and to evaluate their diagnostic value.

Materials and methods

The procedure of molecular genetic analysis was based on two major processes: the extraction of DNA and the PCR amplification using TaqMan probes and primers with a real-time PCR machine.

Our study included DNA samples from 763 patients with suspected *BCR-ABL1*-negative MPNs, admitted to the SI "Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine of NAMS of Ukraine" (Lviv, Ukraine) for genetic analysis between 2022 and 2024.

Peripheral blood samples were collected in 3-mL vacuum tubes containing K2 EDTA. DNA was isolated from fresh whole blood, taken at the time of suspected diagnosis, using GeneAll® Exgene™ Blood SV kit (Korea) following the

manufacturer's instructions. The concentration and purity of DNAs were assessed spectrophotometrically.

Mutations of *JAK2* V617F, *CALR*, and *MPL* were analyzed using allele-specific PCR. GeneMAP™ kits manufactured by Genmark (Turkey) were utilized in the aforementioned study.

Initially, the detection of the *JAK2* V617F mutation was performed using the "geneMAP™ Somatic Mutation Detection Kit" (Genmark, Turkey) according to the manufacturer's instructions. Subsequent studies were conducted in *JAK2* V617F-negative patients with suspected ET and PMF to detect mutations in the *CALR* gene Type 1 (del 52 b.p.) / *CALR* gene Type 2 (ins 5 b.p.) and subsequently mutations in the *MPL* gene (W515A/L/K/R-S), following established methodologies. The assessment of *CALR* mutations were conducted using the "geneMAP™ *CALR* Screening Kit" (Genmark, Turkey), which was designed for the qualitative detection of 36 *CALR* somatic mutations and the identification of the two predominant *CALR* mutations, classified as Type 1 and Type 2. The quantification of *MPL* exon 10 mutations was performed using the "geneMAP™ *MPL* W515A/L/K/R-S Detection Kit" (Genmark, Turkey).

For PCR amplification, a CFX96™ Real-Time System (Bio-Rad, USA) was used. Automated analysis was performed using the geneMAP™ Viewer for CFX96™ Real-Time System. The multiplex real-time PCR assay facilitates the amplification of target nucleic acids of mutated alleles and endogenous control (EC). Allele 1 (EC) was labeled with a VIC fluorophore, and Allele 2 (the mutant alleles) were detected by the FAM channel. The sensitivity of allele specific PCR assays was 0.2% of mutant allele over wild type allele background according to the manufacturer's instructions.

Results and discussions

In our research 763 cases of *BCR-ABL1*-MPNs comprising of 430 cases of PV, 182 cases of ET and 151 cases of PMF were enrolled.

The *JAK2* V617F mutation was defined in 763 patients. The age of the patients ranged from 21 to 76 years (median: 53 years). The conducted studies revealed that the *JAK2* V617F mutation was present in 336 patients, 174 of whom were women and 162 of whom were men.

In total, 44.04 % patients (336/763) were detected with *JAK2* V617F mutation in 224 cases of PV, 64 cases of ET and 48 cases of PMF. For *JAK2* V617F-negative patients with PV (206 cases), testing for mutations in the *CALR* and *MPL* genes was not established.

Subsequent studies were performed to detect mutations in the *CALR* and *MPL* genes in *JAK2* V617F-negative cases diagnosed (118 ET and 103 PMF, respectively).

A total of 14.03 % (31/221) of patients harbored *CALR* mutations. Type 1 *CALR* mutations (del 52 b.p.) were detected in 13 of 118 and 8 of 103 of *JAK2* V617F-negative ET and PMF cases, respectively. Type 2 *CALR* mutations (ins 5 b.p.) were identified in 4 of 118 and 6 of 103 of *JAK2* V617F-negative ET and IMF cases, respectively.

Furthermore, *MPL* mutations were detected in 2.11 % (4/190) of *JAK2* V617F/*CALR*-negative patients. One patient with suspected ET was identified the *MPL* W515L mutation. Two patients with suspected PMF were identified *MPL* W515L mutations and one patient was identified with *MPL* W515K mutation.

According to our data, 44.04 % (336/763) of patients with Ph-negative MPNs had the *JAK2* V617F mutation. The overall frequency of mutations in the *CALR* gene was 14.03 % (31/221): 9.50 % Type 1 *CALR* mutation (21/221) and 4.52 % Type 2 *CALR* mutation (10/221). *MPL* mutations were much less common: 2.11 % (4/190): 1.58 % *MPL* W515L (3/190) and 0.53 % *MPL* W515K (1/190).

Conclusions

1. The presence of mutations in the *JAK2* V617F, *CALR*, and *MPL* genes serves to confirm the diagnosis of *BCR-ABL1*-negative MPNs.

2. In total, a combined group of patients (763) with suspected diagnoses of PV, ET, and PMF was examined for the presence of *JAK2* V617F, *CALR* Type 1/Type 2 and *MPL* W515A/L/K/R-S gene mutations.
3. Consistent with our studies, the *JAK2* V617F frequencies in PV, ET, and PMF were 52.09 %, 35.16 %, and 31.79 %, respectively. The percentage of *CALR* mutant was 9.34 % in ET and 9.27 % in PMF, while the percentage of *MPL* mutant was 0.55 % in ET and 1.99 % in PMF.
4. Our results showed that the positive rate of driver mutations in patients with PV, ET, PMF was 52.09 %, 45.05 %, and 43.05 %, respectively, which significantly improved the diagnostic rate, especially in ET and PMF. Subsequently, these results were employed by hematologists for diagnostic purposes.
5. Considering the lack of a definitive diagnostic method in Ph-negative MPNs, the results of this study showed that molecular studies, including *JAK2* V617F, *CALR*, and *MPL* mutations can be useful and effective in the diagnosis of MPNs.

Information about funding sources. The study was conducted as part of the research work of the Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine «To develop an algorithm for immunological and molecular genetic monitoring of patients with Ph-negative myeloproliferative neoplasms in the induction of remission and in patients with Ph-positive chronic myeloid leukemia, who achieved remission with targeted drugs (2023–2025)» (State registration number: 0123U100471).

Conflict of interest. The authors declare that they have no competing interests.

References

1. Easwar A, Siddon AJ. Genetic Landscape of myeloproliferative neoplasms with an emphasis on molecular diagnostic laboratory testing. *Life* (Basel). 2021 Oct 30;11(11):1158. doi: 10.3390/life11111158. PMID: 34833034; PMCID: PMC8625510.
2. Asaulenko Z, Spiridonov I, Baram D, Krivolapov Y. Klassifikatsiya VOZ opukholei gemopoeticheskoi i limfoidnoi tkanei 2022 g. (5-e izdanie): mieloidnye i gistiotsitarnye novoobrazovaniya [WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues, 2022 (5th edition): Myeloid and Histiocytic Tumors]. *Arkh Patol.* 2023;85(5):36–44. doi:10.17116/patol20238505136
3. Rumi E, Cazzola M. Diagnosis, risk stratification, and response evaluation in classical myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2017;129:680–692. doi: 10.1182/blood-2016-10-695957.
4. James C, Ugo V, Le Couédic J, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C, et al. A unique clonal *JAK2* mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature*. 2005;434:1144–1148. doi: 10.1038/nature03546.

5. Kralovics R, Passamonti F, Buser A, Teo S, Tiedt R, Passweg J, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N. Engl. J. Med.* 2005;352:1779–1790. doi: 10.1056/NEJMoa051113.
6. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan A, Nivarthi H, Rumi E, Milosevic J, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N. Engl. J. Med.* 2013;369:2379–2390. doi: 10.1056/NEJMoa1311347.
7. Nangalia J, Massie C, Baxter E, Nice F, Gundem G, Wedge D, et al. Somatic *CALR* mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated *JAK2*. *N. Engl. J. Med.* 2013;369:2391–2405. doi: 10.1056/NEJMoa1312542.
8. Pikman Y, Lee B, Mercher T, McDowell E, Ebert B, Gozo M, et al. *MPL* W515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *PLoS Med.* 2006;3:e270. doi: 10.1371/journal.pmed.0030270.
9. Scott L, Tong W, Levine R, Scott M, Beer P, Stratton M, et al. *JAK2* exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N. Engl. J. Med.* 2007;356:459–468. doi: 10.1056/NEJMoa065202.
10. How J, Hobbs GS, Mullally A. Mutant calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 2019;134:2242–2248. doi: 10.1182/blood.2019000622.
11. Vainchenker W, Kralovics R. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 2017;129:667–679. doi: 10.1182/blood-2016-10-695940.
12. Jang MA, Choi CW. Recent insights regarding the molecular basis of myeloproliferative neoplasms. *Korean J. Intern. Med.* 2020;35:1–11. doi: 10.3904/kjim.2019.317.
13. Stuckey R, Gómez-Casares MT. Recent advances in the use of molecular analyses to inform the diagnosis and prognosis of patients with polycythaemia vera. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:5042. doi: 10.3390/ijms22095042.
14. Palumbo G, Stella S, Pennisi M, Piroso C, Fermo E, Fabris S, et al. The role of new technologies in myeloproliferative neoplasms. *Front. Oncol.* 2019;9:321. doi: 10.3389/fonc.2019.00321.
15. Grimwade L, Happerfield L, Tristram C, McIntosh G, Rees M, Bench A, et al. Phospho-STAT5 and phospho-Akt expression in chronic myeloproliferative neoplasms. *Br. J. Haematol.* 2009;147:495–506. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07870.x.

Manuscript received on September 9, 2025.

Contact information: Sofia Khudzii sofia_teraz@ukr.net

DOI: 10.33741/3083-6883.43.12

УДК 616.155.392:575.1

РІДКІСНИЙ КЛІНІЧНИЙ СЦЕНАРІЙ: РОЗВИТОК ХРОНІЧНОЇ МІЄЛОМОНОЦИТАРНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ У ПАЦІЄНТА З ХРОНІЧНОЮ МІЄЛОЇДНОЮ ЛЕЙКЕМІЄЮ ПРИ ТРИВАЛІЙ ТЕРАПІЇ ІНГІБІТОРАМИ ТИРОЗИНКІНАЗИ

Дягіль І. С., Кіреєва І. В.

Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології НАМН України», Київ, Україна

Анотація

Вступ. Поява інгібіторів тирозинкінази (ІТК) радикально змінила прогноз для пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією (ХМЛ): середня виживаність при застосуванні таргетної терапії складає 25-30 років [1]. Завдяки ІТК можливий довший час спостереження за природою перебігу захворювання. Одним з невизначених питань є розвиток нового мієлопроліферативного захворювання на фоні вже існуючого. Причини і тактика ведення пацієнтів з розвитком паралельних мієлопроліферативних захворювань складає нову важливу ланку для подальших досліджень.

Мета: описати клінічний випадок розвитку ХММЛ у пацієнта з ХМЛ на фоні лікування ІТК.

Матеріали і методи. Для дослідження використано клінічні та лабораторні дані пацієнта, отримані протягом 2016–2025 років, включно з результатами загального аналізу крові, мієлограми, імунофенотипування, цитогенетики та молекулярно-генетичних досліджень. Крім цього, оцінювався клінічний перебіг хвороби та реакція на терапію інгібіторами тирозинкінази. Літературний пошук здійснено у базах даних GoogleScholar та NCBI за ключовими словами для порівняння клінічних випадків.

Результати. Описано клінічний випадок пацієнта 53 років з ХМЛ, у якого на фоні тривалого прийому ІТК (імаїніб 5 років, нілотиніб 2 роки) з досягненням глибокої молекулярної відповіді розвинувся ХММЛ, а через півроку – трансформація в ГМЛ. Природа даного явища достеменно невідома. Можливий механізм появи нового незалежного клону внаслідок зникнення клонів ХМЛ на фоні прийому ІТК. Іншим механізмом може бути мутація клону ХМЛ внаслідок дії ІТК або інших факторів. Для відстеження трансформації мієлопроліферативних захворювань в межах одного вихідного клонуважливим є проведення розгорнутих молекулярно-генетичних досліджень на етапі первинної діагностики.

Висновки. Можливі клінічні сценарії пацієнтів на тривалій терапії ІТК є маловивченими. Такі пацієнти мають підлягати регулярному моніторингу, зокрема має виникати настороженість щодо появи нових клонів або трансформацій ХМЛ. Наразі кількість описаних випадків поєднання ХМЛ та ХММЛ залишається обмеженою, що зумовлено відносно недавнім упровадженням інгібіторів тирозинкінази у практику. Імовірно, це лише початковий етап накопичення даних, і подальші спостереження дадуть змогу уточнити механізми розвитку паралельних клональних процесів та оптимізувати тактику лікування.

Ключові слова: хронічна мієлоїдна лейкемія, ХМЛ, BCR::ABL1, інгібітори тирозинкінази (ІТК), імаїніб, нілотиніб, хронічна мієломоноцитарна лейкемія, ХММЛ.

A RARE CLINICAL SCENARIO: DEVELOPMENT OF CHRONIC MYELOMONOCYTIC LEUKEMIA IN A PATIENT WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA DURING LONG-TERM TYROSINE KINASE INHIBITOR THERAPY

Dyagil I. S., Kirieieva I. V.

State Institution «National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Abstract

Introduktion. The introduction of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) has radically changed the prognosis for patients with chronic myeloid leukemia (CML): the median survival with targeted therapy is estimated at 25–30 years [1]. TKIs have made it possible to observe the disease course over longer periods. One of the unresolved issues is the development of a new myeloproliferative disorder on the background of an existing one. The causes and management strategies for patients who develop parallel myeloproliferative neoplasms represent an emerging area for further research. **Aim.** To describe a clinical case of chronic myelomonocytic leukemia (CMML) arising in a patient with CML during treatment with TKIs.

Materials and methods. Clinical and laboratory data of the patient collected between 2016 and 2025 were analyzed, including complete blood count, myelogram, immunophenotyping, cytogenetic, and molecular genetic studies. In addition, the clinical course of the disease and response to TKI therapy were assessed. A literature search was conducted in Google Scholar and NCBI databases using specific keywords to identify comparable clinical cases.

Results. We describe a clinical case of a 53-year-old patient with CML who, after long-term TKI therapy (imatinib for 5 years, nilotinib for 2 years) and achievement of a deep molecular response, developed CMML, followed six months later by transformation into acute myeloid leukemia (AML). The nature of this phenomenon remains unclear. A possible mechanism may involve the emergence of a new independent clone after eradication of CML clones under TKI therapy. Another explanation may be mutational transformation of the CML clone due to the effect of TKIs or other factors. Comprehensive molecular genetic testing at the stage of initial diagnosis is important for monitoring potential clonal evolution and transformation of myeloproliferative neoplasms within a single origin.

Conclusions. Clinical scenarios in patients undergoing long-term TKI therapy remain insufficiently studied. Such patients require regular monitoring, with particular attention to the possible emergence of new clones or CML transformation. Currently, the number of reported cases of concomitant CML and CMML remains limited, likely due to the relatively recent introduction of TKIs into clinical practice. This may represent only an initial stage of data accumulation, while further observations will help clarify the mechanisms of parallel clonal processes and optimize management strategies.

Keywords: chronic myeloid leukemia, CML, BCR::ABL1, tyrosine kinase inhibitors (TKIs), imatinib, nilotinib, chronic myelomonocytic leukemia, CMML.

Вступ

Хронічна мієлоїдна лейкемія (ХМЛ) та хронічна мієломоноцитарна лейкемія (ХММЛ) належать до онкогематологічних захворювань, що розвиваються з мієлоїдного паростка, з первинним порушенням у примітивних мультипотентних гематопоетичних клітинах [1]. ХМЛ характеризується проліферацією гранулоцитарного паростка і наявністю гену BCR::ABL1. В перебігу ХМЛ виділяють 3 фази: хронічна, акселерації, бластний криз (згідно з класифікацією WHO2022 виділяють 2 фази: хронічна та бластний криз) [2].

Критеріями ХММЛ є моноцитоз (абсолютна кількість моноцитів в периферичній крові $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$, відносна кількість $\geq 10\%$, що визначається більше ніж три місяці) з ознаками дисплазії. ХММЛ підрозділяється на ХММЛ-1 ($< 5\%$ бластів в периферичній крові та $< 10\%$ бластів в кістковому мозку) та ХММЛ-2 ($5\text{--}19\%$ бластів в периферичній крові та $10\text{--}19\%$ бластів в кістковому мозку або наявність паличок Ауера) [3]. У $15\text{--}20\%$ пацієнтів з ХММЛ розвивається ГМЛ [1, 4].

Під час літературного пошуку було знайдено 2 клінічних випадки розвитку ХММЛ на фоні ХМЛ [4, 5]. Таким чином, опис нових клінічних випадків поєднання онкогематологічних захворювань має важливе значення для розуміння природи захворювання та формування оптимальної стратегії ведення пацієнтів.

Матеріали і методи

У роботі проаналізовано дані спостереження пацієнта з ХМЛ/ХММЛ протягом 2016–2025 років. Використовувались клінічні обстеження, результати загального аналізу крові та мієлограми для оцінки морфології, динаміки показників кісткового мозку та периферичної крові, імунофенотипування для визначення популяцій незрілих мієлоїдних клітин, а також цитогенетичні і молекулярно-генетичні методи, включно з RT-PCR для BCR::ABL1 та NGS для

виявлення соматичних мутацій. Крім того, враховувались дані щодо клінічного перебігу захворювання та відповіді на лікування інгібіторами тирозинкінази. Для узагальнення результатів та порівняння з опублікованими клінічними випадками було проведено систематичний пошук літератури у Google Scholar та NCBI за ключовими словами, що дозволило обґрунтувати вибір методів спостереження та підходів до ведення пацієнта.

Результати та їх обговорення

Чоловік, 53 роки, звернувся у 2016 році зі скаргами на біль і важкість у лівому підребер'ї. Об'єктивно – спленомегалія 220 × 140 мм. В загальному аналізі крові: анемія II ст. (гемоглобін 85 г/л),тромбоцитоз(тромбоцити $650 \times 10^9/\text{л}$), лейкоцитоз(лейкоцити $166 \times 10^9/\text{л}$); мієлоцити 31 %, метамієлоцити 9 %, паличкоядерні нейтрофіли 21%, сегментоядерні нейтрофіли 26 %(табл.1).

Таблиця 1. Динаміка загального аналізу крові 2016-2025рр.

Показник/рік	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Гемоглобін, г/л	85	118	120	120	108	108	128	127	118	85
Тромбоцити, $10^9/\text{л}$	650	203	108	192	66	90	30.4	76	112.2	120
Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	166	3.15	3.2	2.4	1.3	1.4	2.75	2.9	3.9	3.3
Бласти, %	0	0	0	0	0	0	0	0	10	0
Мієлоцити, %	31	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Метамієлоцити, %	9	0	0	0	0	0	1	0	1	0
Паличкоядерні, %	21	0	0	1	0	1	2	0	2	1
Сегментоядерні, %	26	27	25	33	24	17	11	16	16	16
Лімфоцити, %	6	68	68	58	69	75	65	60	57	50
Еозинофіли, %	5	0	0	1	0	0	1	1	0	3
Базофіли, %	2	1	1	0	0	0	2	1	0	3
Моноцити, %	0	4	6	7	7	7	18	22	10	25

В мієлограмібласти 3,5 %, мієлоцити 16 %, метамієлоцити 15,5 %, паличко ядерні нейтрофіли 14,75 %, сегментоядерні нейтрофіли 38,75 % (табл.2). Методом RT-PCR виявлено ген BCR::ABL1 (p210, b3a2). Каріотип 46,XY,t(9;22)(q34;q11) [20].

Таблиця 2. Динаміка мієлограми

Показник (%) / рік	2016	2023	2024	2025
бласти	3.5	1.2	10	22
промієлоцити	0	0.8	7	2.5
мієлоцити	16	1.6	3	10
метамієлоцити	15.5	0	3	10.5
паличкоядерні	14.75	0.8	1	4.5
сегментоядерні	38.75	8.8	5.5	21.5
еозинофіли	3.25	0.8	0	0
базофіли	2	1.6	0.5	0
моноцити	0.5	8	11	2
лімфоцити	1.75	50.4	23	18.5

Було встановлено діагноз ХМЛ, хронічна фаза. У 2016 році пацієнт приймав гідроксисечовину 500 мг/добу. З 2017 року призначено іматиніб 400-600 мг/добу. Повна цитогенетична відповідь була досягнута у 2019 році, глибока молекулярна відповідь MR5 досягнута у 2020 році (рис. 1). Через відсутність глибокої молекулярної відповіді у 2022 році іматиніб замінено на нілотиніб. У зв'язку з лейкопенією призначено дозу нілотинібу 400 мг/добу. Пацієнт перебував на терапії інгібіторами тирозинкінази 9 років.

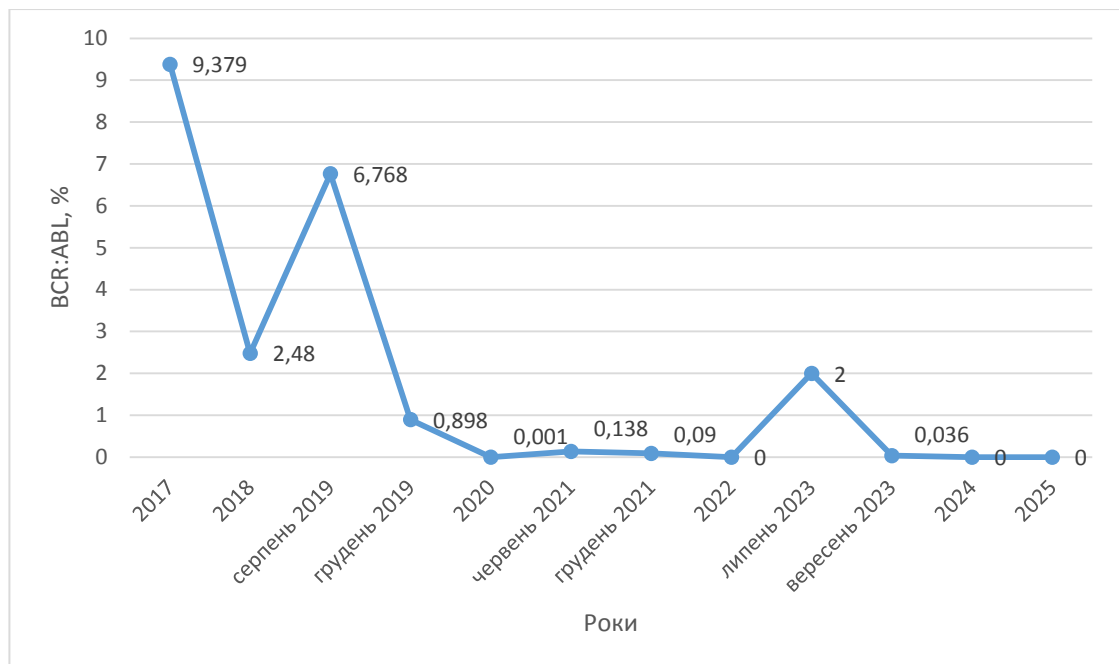


Рисунок 1. Динаміка молекулярної відповіді (кількісне визначення BCR::ABL1) за 2016-2025 рр.

Протягом кількох років відмічалась тромбоцитопенія, проводилось лікування револадом, дексаметазоном без суттєвого ефекту. З 2022 року спостерігається моноцитоз. У зв'язку з рефрактерною тромбоцитопенією та появою моноцитозу у периферичній крові (ПК) в серпні 2024 року було проведено дообстеження (табл.3). Мазок ПК гіпоклітинний, моноцитоз абсолютний $> 1000/\mu\text{л}$, бласти (+ промоноцити) = 7 %, тромбоцитопенія. У кістковому мозку (КМ) бласти 10 %, всі три гемопоетичні лінії мають ознаки дисплазій. При імуноцитологічному дослідженні – незрілі мієлоїдні клітини становили 6 %. У зв'язку з отриманими результатами у 2024 році було виставлено діагноз: ХММЛ-2 (WHO 2017); ХМЛ, хронічна фаза, глибока молекулярна відповідь (MR5). Було вирішено продовжити прийом нілотинібу (200 мг як підтримуюча доза у зв'язку з досягненням глибокої молекулярної відповіді) та проводити тактику динамічного спостереження щодо ХММЛ.

Таблиця 3. Динаміка клініко-лабораторних даних пацієнта

Параметр / Дата	2016 (ХМЛ)	Серпень 2024 (ХММЛ-2)	Липень 2025 (AML-MR)
Клінічні дані	Біль і важкість у лівому підбер'ї. Спленомегалія $220 \times 140\text{мм}$	Тромбоцитопенія, анемія, моноцитоз	Анемія тяжкого ступеня, трансфузійна залежність
Периферична кров	Гемоглобін 85г/л, тромбоцити $650 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцити $166 \times 10^9/\text{л}$, зсув формули вліво	Гіпоклітинний мазок, моноцитоз $> 1000/\mu\text{л}$, бласти+промоноцити = 7 %, тромбоцитопенія	Гіперклітинний мазок, 15 % бластів, тромбоцитопенія
Кістковий мозок	Підвищення гранулоцитопоезу	10 % бластів, дисплазія в усіх трьох лініях, ↓ кількості мегакаріоцити	22 % мієлобластів, гранулоцитопоез збільшений диспластичний; еритропоез знижений, диспластичний

Продовження таблиці 3

Параметр / Дата	2016 (ХМЛ)	Серпень 2024 (ХММЛ-2)	Липень 2025 (AML-MR)
Імунофенотип	-	Незрілі мієлоїдні клітини 6 %	Незрілі мієлоїдні клітини 27 %, експресія CD13, CD33, CD117; абератна експресія CD7; аберантний імунофенотип: CD7(+)CD34+CD45(+)CD117+CD13+CD133+
Цитогенетика / FISH	Каріотип 46,XY,t(9;22)(q34;q11)[20].	Моносомія 7; каріотип: 45, XY, -7[20]	del(5q), моносомія 7; каріотип: 45, XY, del(5)(q21q34), -7[20]
Молекулярна генетика	BCR::ABL1(p210, b3a2)	Виявлено ASXL1, RPTN11, SETBP1 (NGS, next generation sequencing); BCR::ABL1p210 не виявлено; FLT3, IDH1/2, NPM1, NRAS, RUNX1 – негативні	FLT3-ITD (fragment analysis) негативний; FLT3, IDH1/2, NPM1(NGS) – негативні
Діагноз	ХМЛ, хронічна фаза, BCR::ABL1+	ХМЛ, хронічна фаза, глибока молекулярна відповідь. ХММЛ-2.	AML-MR (acute myeloid leukemia, myelodysplasia-related)
Терапія	Іматиніб 400-600 мг → нілотиніб 400 мг	Нілотиніб по 400-200 мг, спостереження; пізніше азацитидин (4 курси) – без ефекту	Цитарабін 50мг+Венетоклакс 200мг; відміна нілотинібу.

У січні 2025 року пацієнт госпіталізований у зв'язку з анемією важкого ступеня, трансфузійно залежною. Проведено 4 курси азацитидину по 100 мг – без суттєвого ефекту; пацієнт продовжував приймати нілотиніб по 200 мг (з перервами під час курсів азацитидину). У липні 2025 році у зв'язку з погіршенням стану (тромбоцитопенія, анемія, збільшення бластів в ПК) проведено дообстеження. При цитоморфологічному дослідженні ПК

гіперклітинна, 15 % бластів, тромбоцитопенія. В КМ 22 % мієлобластів. Імуноцитологічне дослідження виявило популяцію незрілих мієлоїдних клітин (27 %) з експресією CD13, CD33 та CD117. Каріотип 45, XY, del(5)(q21q34), -7 [20] (табл. 3). Таким чином, у пацієнта встановлено діагноз ГМЛ, пов'язаний з мієлодисплазією (AML-MR відповідно до WHO 2022). Отримав 2 курси цитарабін (по 50 мг) та венетоклакс (по 200 мг), нілотиніб відмінено. У пацієнта спостерігається панцитопенія, що ускладнює його підготовку до трансплантації кісткового мозку.

З появою таргетної терапії ХМЛ – інгібіторів тирозинкінази (ІТК) – ефективність лікування пацієнтів значно зросла: 10-річна виживаність складає 80 % [4]. Збільшення тривалості життя пацієнтів призводить до появи клінічних сценаріїв, які раніше не спостерігались. Клональні клітини набувають резистентності до терапії, причиною цього зокрема є розвиток мутацій. Однак зміни геному призводять не тільки до розвитку нових, резистентних клонів в межах ХМЛ, а також фіксуються випадки розвитку паралельних клонів інших онкогематологічних захворювань (дифузна В-крупноклітинна лімфома [6], фолікулярна лімфома [7] та ін.).

Причини появи іншого клону у пацієнтів з ХМЛ недостатньо досліджені. Сприяючим фактором може виступати лікування ІТК. Зокрема було виявлено зв'язок між попереднім лікуванням непов'язаного злоякісного новоутворення та розвитком ХММЛ, з середнім часом трансформації 6 років [8]. Однак ці дані пов'язані із застосуванням цитотоксичних препаратів [4].

На фоні прийому ІТК інші клони можуть більш активно проліферувати внаслідок зменшення кількості клонів ХМЛ. Існує також гіпотеза щодо прямого впливу ІТК на клітини, не пов'язані з клоном ХМЛ [4].

У нашого пацієнта пройшло 7 років з початку прийому ІТК до діагностування ХММЛ. За 9 років каріотип змінився від 46,XY,t(9;22)(q34;q11) [20] до 45,XY,del(5)(q21q34), -7[20]. У зв'язку з відсутністю інформації щодо мутацій на етапі первинної діагностики, важко визначити, чи був раніше

присутній клон ХММЛ. Однак, враховуючи зникнення клітин з t(9;22) та тривалий період від початку ХМЛ до розвитку ХММЛ, імовірно ХММЛ розвинувся паралельно як окремий клон. В літературі описаний подібний клінічний випадок, де у пацієнта розвинувся ХММЛ після півтора року прийому ІТК, мав місце моноцитоз (10 %). Внаслідок цього автори прийшли до висновку, що ХММЛ радше був співіснуючим захворюванням на момент первинної діагностики, ніж виник вторинно, а прийом ІТК спричинив порушення балансу існуючих клонів. Ці висновки подібні до наших [4].

В описаному нами клінічному випадку звертає на себе увага тривала нейтропенія 2-3 ступенів з відносним лімфоцитозом, що виникла з 2017 року і спостерігається впродовж всього періоду прийому ІТК (9 років). Варто зазначити, що пацієнти, у яких спостерігався лімфоцитоз на фоні прийому дазатинібу, частіше досягали глибокої молекулярної відповіді, мали кращі показники виживаності без прогресії та загальної виживаності. Однак такі результати не спостерігались на фоні терапії іматинібу, щодо нілотинібу даних не знайдено [9]. Також з 2020 року у пацієнта розвинулась тромбоцитопенія 1-3 ступенів, що триває 6 років. Нейтропенія та тромбоцитопенія можуть пояснюватись побічною дією іматинібу та нілотинібу – у 33 % пацієнтів, які перебувають на терапії ІТК, спостерігається анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія [10]. У нашому клінічному випадку нейтропенія спостерігалась впродовж всього періоду прийому ІТК (9 років), тромбоцитопенія – протягом 6 років, незважаючи на редуковану дозу нілотинібу. Хоча нейтропенія розвинулась з першого року прийому ІТК, повна цитогенетична відповідь була досягнута на третьому році таргетної терапії, а глибока молекулярна відповідь MR5 досягнута на четвертому році. Можливо, така тривала панцитопенія в периферичній крові, що підтверджується гіпоклітинністю кісткового мозку за даними мієлограми, було підґрунтям для появи нового клонального процесу.

Два дослідження припускають трансформацію мієлопроліферативних захворювань в межах одного вихідного клону. Зокрема, у дослідженні [11] пацієнтові через 22 роки після встановлення діагнозу поліцитемії (приймав гідроксисечовину, руксолітиніб) одночасно діагностували ХММЛ та ХМЛ. Було виявлено мутації JAK2V617F, DNMT3A, TET2 та BCR::ABL1 в одному і тому ж клоні, призначено руксолітиніб у комбінації з нілотинібом з досягненням стійкої великої молекулярної відповіді щодо ХМЛ.

В іншому дослідженні було проаналізовано 8 пацієнтів, у яких було діагностовано два мієлопроліферативних захворювання, одне з яких – ХМЛ. У двох пацієнтів обидва захворювання були виявлені одночасно, тоді як у решти друге захворювання діагностували вже під час лікування. Було запропоновано дві моделі розвитку таких мієлопроліферативних захворювань. За першою моделлю, через генетичну нестабільність у гемопоетичних стовбурових клітинах і клітинах-попередниках виникають два незалежні клони, які починають конкурувати між собою. За другою – вже змінена (мутована) стовбурова клітина отримує додаткову мутацію, що запускає розвиток іншого захворювання [12].

Таким чином, для відстеження клональної еволюції мієлопроліферативних захворювань важливим є проведення розгорнутих молекулярно-генетичних досліджень на етапі первинної діагностики та подальшого моніторингу пацієнтів.

Висновки

Збільшення тривалості життя пацієнтів з ХМЛ призводить до виникнення нових клінічних сценаріїв, зокрема розвиток інших онкогематологічних захворювань. Представлено клінічний випадок пацієнта з ХМЛ, у якого на фоні прийому ІТК (з досягненням глибокої молекулярної відповіді) через 10 років було діагностовано ХММЛ з подальшою трансформацією в мієлодиспластично-асоційовану ГМЛ. Питання механізмів розвитку поєднаних

мієлопроліферативних захворювань залишається відкритим: вони можуть бути наслідком як паралельних мутацій у незалежних клонах, так і послідовних змін в одному клоні. Це підтверджує необхідність ретельного моніторингу хворих на ХМЛ відносно появи нових клонів, зокрема ХММЛ, і вироблення оптимальних підходів до їхнього ведення. Подібні клінічні випадки потребують ширшого представлення в літературі для формування доказової бази та удосконалення тактики ведення пацієнтів.

Декларація використання генеративного штучного інтелекту (ШІ) та технологій із підтримкою ШІ у процесі написання роботи

Під час підготовки цієї роботи автор(-и) використовували генеративний ШІ з метою уточнення формулювань та допомоги у створенні більш чітких і лаконічних висловлювань. Після використання цього інструменту автор(и) переглянули та відредагували зміст за потреби.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Література

1. Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns LJ, et al. Williams hematology. 9th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015, 2528 p.
2. Apperley JF, Milojkovic D, Cross NCP, et al. 2025 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2025;39:1797-1813. doi:10.1038/s41375-025-02664-w
3. Patnaik MM, Tefferi A. Chronic myelomonocytic leukemia: 2024 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2024;99(6):1142-1165. doi:10.1002/ajh.27271
4. Song J, Moscinski L, Zhang L, Zhang H. Case report: Co-existing chronic myeloid leukemia and chronic myelomonocytic leukemia - a clinically important but challenging scenario. *Leuk Res Rep*. 2023;20:100378. doi:10.1016/j.lrr.2023.100378
5. Khorashad JS, Tantravahi SK, Yan D, Mason CC, Qiao Y, Eiring AM, et al. Rapid conversion of chronic myeloid leukemia to chronic myelomonocytic leukemia in a patient on imatinib therapy. *Leukemia*. 2016;30(11):2275-2279. doi:10.1038/leu.2016.218
6. Abuelgasim KA, Rehan H, Alsubaie M, AlAtwi N, AlBalwi M, Alshieban S, et al. Coexistence of chronic myeloid leukemia and diffuse large B-cell lymphoma with antecedent chronic lymphocytic leukemia: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2018;12(1):64. doi:10.1186/s13256-018-1612-4
7. Hoti M, Morina S, Elezi D, Trolli I, Ukimeraj A, Elezi G, et al. Dual hematologic malignancies: a case of chronic myelogenous leukemia and follicular lymphoma with paraneoplastic neurological manifestation. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2025;25(Suppl 1):S552. doi:10.1016/S2152-2650(25)01907-X
8. Takahashi K, Pemmaraju N, Strati P, Nogueras-Gonzalez G, Ning J, Bueso-Ramos C, et al. Clinical characteristics and outcomes of therapy-related chronic myelomonocytic leukemia. *Blood*. 2013;122(16):2807-2920. doi:10.1182/blood-2013-03-491399

9. Schiffer CA, Cortes JE, Hochhaus A, Saglio G, le Coutre P, Porkka K, et al. Lymphocytosis after treatment with dasatinib in chronic myeloid leukemia: effects on response and toxicity. *Cancer*. 2016;122(9):1398-1407. doi:10.1002/cncr.29933
10. Kronick O, Chen X, Mehra N, Varmezian A, Fisher R, Kartchner D, et al. Hematological adverse events with tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia: a systematic review with meta-analysis. *Cancers (Basel)*. 2023;15(17):4354. doi:10.3390/cancers15174354
11. Tran Quang V, Cretin J, Loyaux R, Ben Jedidia B, Tarfi S, Gricourt G, et al. Subclonal emergence of polycythemia vera, chronic myelomonocytic leukemia, and chronic myeloid leukemia. *Ann Hematol*. 2025;104(7):3881-3887. doi:10.1007/s00277-025-06417-8
12. Kandarpa M, Wu YM, Robinson D, Burke PW, Chinnaiyan AM, Talpaz M. Clinical characteristics and whole exome/transcriptome sequencing of coexisting chronic myeloid leukemia and myelofibrosis. *Am J Hematol*. 2017;92(6):555-561. doi:10.1002/ajh.24728

Стаття надійшла 09.09.2025 р.

Контакти: Ірина Дягіль leuk@ukr.net

DOI: 10.33741/3083-6883.43.13

УДК: 616.15+616.155.19+616.72+615.38

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА PLATELET-RICH PLASMA –ТЕРАПІЮ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ У ХВОРИХ НА ГЕМОФІЛІЮ З АРТРОПАТІЯМИ

Авер'янов Є. В., Аладьєва О. М.

Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

Анотація

Стаття присвячена аналізу сучасних поглядів та перспектив застосування PRP–терапії (збагаченої тромбоцитами плазми) у лікуванні хворих на гемофілію з артропатіями, що є одним із найбільш поширених ускладнень гемофілії і призводить до стійкої інвалідизації. Обґрунтована актуальність даного напрямку, підкреслена обмежена ефективність традиційних підходів до терапії гемофілійної артропатії на ранніх етапах її формування.

У статті детально розглядається біологічний механізм дії PRP–терапії, який полягає у впливі концентрованих факторів росту та інших біологічно активних молекул аутологічних тромбоцитів. Ці речовини, при введенні в уражений суглоб, сприяють запуску природних регенеративних процесів, зменшенню запалення, стимуляції синтезу компонентів позаклітинного матриксу та, ймовірно, відновленню суглобового хряща. Проаналізовані результати клінічних досліджень, що демонструють терапевтичний потенціал PRP–терапії у зниженні больового синдрому, покращенні рухливості суглобів та гальмуванні дегенеративних змін. Особливу увагу приділено безпечності цього методу для хворих на гемофілію, можливостям його поєднання з традиційними схемами гемостатичної терапії та перспективам впровадження PRP у клінічну практику.

Підкреслено, що, попри обнадійливі результати та значні переваги (мінімальна інвазивність, аутологічне походження, безпека завдяки використанню компонентів власної крові пацієнта, висока концентрація тромбоцитарних факторів росту в зоні ін'єкції, стимуляція синтезу хондроцитами позаклітинного матриксу хряща), необхідні подальші масштабні та стандартизовані дослідження для остаточного підтвердження довготривалої ефективності та розробки оптимальних протоколів застосування PRP–терапії у цієї категорії пацієнтів, розуміння ролі регенеративної медицини в лікуванні хворих на гемофілію з артропатіями. Майбутні експериментальні та клінічні дослідження в цих напрямках, безперечно, є перспективними і дозволять значно розширити клінічний потенціал ортобіологічної медицини.

Ключові слова: *огляд, тромбоцити, збагачена тромбоцитами плазма, остеоартрит, гемофілія, гемофілійна артропатія.*

CURRENT VIEWS ON PLATELET-RICH PLASMA THERAPY AND PROSPECTS OF ITS APPLICATION IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA WITH ARTHROPATHIES

Averyanov E. V., Aladyeva O. M.

State Institution «National research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology
National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Abstract

The article is devoted to the analysis of modern views and prospects for the use of PRP therapy (platelet-rich plasma) in the treatment of hemophiliac patients with arthropathies, which is one of the most common complications of hemophilia and leads to persistent disability. The relevance of this direction is substantiated; the limited effectiveness of traditional approaches to the treatment of joint lesions in the early stages of their formation is emphasized.

The article examines in detail the biological mechanism of action of PRP therapy, which consists in the influence of concentrated growth factors and other biologically active molecules of autologous platelets. These substances, when introduced into the affected joint, contribute to the launch of natural regenerative processes, reduce inflammation, stimulate the synthesis of extracellular matrix components and, probably, restore articular cartilage. The results of clinical studies demonstrating the therapeutic potential of PRP therapy in reducing pain, improving joint mobility and inhibiting degenerative changes are analyzed. Particular attention is paid to the safety of this method for hemophilia patients, its possible combination with traditional hemostatic therapy regimens, and the prospects for introducing PRP into clinical practice.

It is emphasized that, despite the encouraging results and significant advantages (minimally invasive, autologous origin, safety due to the use of the patient's own blood components, high concentration of platelet-derived growth factors in the injection area, stimulation of chondrocyte synthesis of the extracellular matrix of cartilage), further large-scale and standardized studies are needed to finally confirm the long-term effectiveness and develop optimal protocols for the use of PRP therapy in this category of patients, and to understand the role of regenerative medicine in the treatment of hemophiliacs with arthropathies. Further experimental and clinical studies in these areas are undoubtedly promising and will significantly expand the clinical potential of orthobiological medicine.
Keywords: review, platelets, platelet-rich plasma, osteoarthritis, hemophilia, hemophilic arthropathy.

Метою огляду літератури є ознайомлення читачів з перспективним методом лікування хворих на гемофілію – PRP-терапією, основою на використанні аутологічних тромбоцитів.

Проведено систематичний пошук літератури в електронних базах даних, включно з PubMed, Scopus та Web of Science, охоплюючи публікації з січня 2000 року по вересень 2025 року. Для пошуку використовувалися терміни: «platelets», «platelet-rich plasma», «osteoarthritis», «hemophilia» та «hemophilic arthropathy».

Застосовано фільтри для пріоритетного відбору рецензованих статей, клінічних досліджень, систематичних оглядів та мета-аналізів. Додатково виконано ручний пошук у списках літератури ключових статей для виявлення релевантних досліджень, переглянуто клінічні настанови Всесвітньої федерації гемофілії (World Federation of Hemophilia), Європейського консорціуму гемофілії (European Haemophilia Consortium) та Європейської асоціації гемофілії та споріднених розладів (European Association for Haemophilia and Allied Disorders).

Гемофілія – генетично обумовлене захворювання, зчеплене з Х-хромосомою, успадковане за рецесивною ознакою, що призводить до дефіциту або аномальної структури фактора згортання крові VIII (FVIII) або IX (FIX), з наступним порушенням реакцій тромбіноутворення, і розвитком специфічного типу кровоточивості по гематомному типу [1].

Характерним фенотипом гемофілії є схильність до кровотеч в суглоби, частота і виразність клінічних проявів котрих корелює зі ступенем дефіциту FVIII/FIX. Крововиливи в суглоби у хворих на гемофілію становлять майже 80 % з усіх випадків можливої локалізації джерела кровотечі [2].

Початковим етапом розвитку патології суглобів у хворих на гемофілію є інтраартикулярний крововилив з подальшою реакцією синовіальної оболонки у вигляді гострого, а потім і хронічного синовіту. Наявність синовіту в суглобі є одним із ключових чинників наступних дегенеративно-дистрофічних змін в суглобі. Всесвітня федерація гемофілії визначає хронічний синовіт як запалення синовіальної оболонки, яке зберігається протягом трьох місяців та більше [3]. Наявність такого синовіту обумовлює всю подальшу картину хронічної артропатії і включає низку взаємопов'язаних патофізіологічних механізмів. Дослідження показали, що безпосередній вплив крові на суглобовий хрящ викликає апоптоз хондроцитів і порушує процеси відновлення матриксу суглобового хряща [4]. Після крововиливу в суглоб проліферація синовіальної оболонки стимулюється

опосередковано через різні патофізіологічні механізми [5]. Гемосидерин фагоцитується синовіоцитами, які функціонують в умовах крововиливу як макрофаги, і після перенасичення відкладають залізовмісні сполуки у синовіальну оболонку, що в короткі терміни викликає її проліферацію. Мононуклеарні клітини продукують прозапальні цитокіни – інтерлейкін (ІЛ) 1β та фактор некрозу пухлини, котрі, в свою чергу, генерують синтез інших прозапальних цитокінів – ІЛ-6, ІЛ-8. Також, стимулюється синтез специфічних протеаз, включаючи матриксну металопротеїназу. ІЛ- 1β стимулює синтез хондроцитами перекису водню (H_2O_2). H_2O_2 реагує з іонами заліза, які вивільняються із зруйнованих еритроцитів, з подальшим утворенням активних радикалів. Останні можуть ініціювати радикально-ланцюгові процеси в тому числі і біохімічні, які призводять до руйнування біологічних молекул (реакція Фентона) [6]. Гідроксильні радикали викликають апоптоз хондроцитів і руйнують структуру протеогліканів, що значно знижує механічні та трибологічні властивості суглобового хряща. В результаті прямої деструктивної дії крові на поверхню суглобового хряща та за рахунок синтезу клітинами синовіальної оболонки прозапальних цитокінів, активізації остеокластів та металопротеїнази (ММР-1, ММР-3, ММР-13) відбувається розшарування та руйнування суглобового хряща, утворення глибоких ерозій в його товщі з оголенням субхондральних шарів кісток, утворенням субхондральних кіст, численних остеофітів. Паралельно формується патологічний ангиогенез та гіперваскуляризація в синовіальній оболонці, що в свою чергу сприяє виникненню повторних крововиливів. Повторні гемартрози та індукований кров'ю хронічний синовіт призводять до ремоделювання суглоба з наступним формуванням гемофілічної артропатії (ГА) [7].

Основною метою сучасної парадигми лікування хворих на гемофілію вважається максимально можлива компенсація порушень гемостазу, індивідуальний підхід в лікуванні та найбільш ефективні шляхи інтеграції хворого

в активне суспільне життя, що у сукупності визначає якість життя, пов'язану зі станом здоров'я [8]. Однак, лікування ГА є дуже складним, довготривалим і дороговартісним процесом, часто поєднується із значним обмеженням життєдіяльності пацієнта та його фізичними стражданнями, і переважно є симптоматичним. Стратегія профілактики та лікування хворих на гемофілію з ГА на базовому рівні включає різні схеми заміщувальної терапії препаратами концентратів FVIII/FIX, або застосування нефакторної (замісної) профілактичної терапії гуманізованим біспецифічним антитілом еміцизумаб [9].

Крім специфічної заміщувальної або замісної гемостатичної терапії, для лікування ГА часто використовують ортопедо–хірургічні процедури різної інвазивності – хімічну або радіоізотопну синовектомію, артроскопічну та відкриту синовектомію, артропластику, тотальне ендопротезування суглобів [10]. Зазначені методи застосовують у різних комбінаціях залежно від типу суглоба та важкості його ураження. Стратегія лікування ГА важкого ступеня є загальновизнаною і потребує виключно ортопедо–хірургічного лікування у комплексі із заміщувальною терапією та заходами реабілітації [5]. Але лікування ГА легкого та середнього ступеня важкості на початкових етапах її формування залишається суперечливим і остаточно не визначеним. На даний час не існує жодного стандартного протоколу лікування цієї патології у період трансформації хронічного гемартрозу у тяжкий деформуючий остеоартроз, яка при «блискавичному перебігу» всього за декілька років може призвести до тяжкої ГА.

Новим підходом до вирішення проблеми ГА є застосування для лікування пацієнтів із артропатіями методів регенеративної медицини, сутність яких полягає в стимуляції регенерації клітин, тканин, органів. Регенеративна медицина включає клітинну терапію, генну терапію, тканинну інженерію, методи біомедичної інженерії, методи лікування з використанням біологічних продуктів, у тому числі і плазми багаті тромбоцитами (Platelet–rich plasma (PRP)) [11]. PRP–терапія є

однією з методик плазмотерапії, при якій використовується аутологічна плазма крові пацієнта з концентрацією тромбоцитів вище базових значень [12]. Методологія отримання такої плазми базується на властивості клітинних складових цільної крові розділятися на окремі шари під час центрифугування, за рахунок різниці їхньої маси, і на даний час пропонується досить значна кількість методологічних варіацій її отримання.

Тромбоцити відіграють вирішальну роль у формуванні первинного згортка крові у місці пошкодження судини, активації гемостатичних реакцій, попередженні крововтрати та відновленні цілісності судинної стінки. Тромбоцити містять два основні пули тромбоцитарних гранул: α -гранули і щільні гранули. Більш чисельними є α -гранули, які містять різні білкові молекули, необхідні для адгезії тромбоцитів, забезпечення механізмів гемостатичних реакцій, запалення та репарації ушкоджених тканин (тромбоцитарний фактор росту, трансформуючий фактор росту, тромбоцитарний фактор 4, β -тромбомодулін, фібриноген, фактор Віллебранда, проакцелерин, протеїн S, альбумін, імуноглобуліни) [13]. Велика кількість біологічно активних молекул, які містяться в тромбоцитарних гранулах має прямий або непрямий вплив на місцеве тканинне середовище, ініціюючи не лише гемостатичний каскад, а й синтез нової сполучної тканини, механізми реваскуляризації пошкоджених тканин, загоєння ран, прискорення процесів відновлення після гострих травм, відіграють важливу роль в ангіогенезі, вродженому імунітеті, міграції та проліферації стовбурових клітин, ремодуляції тканин [14]. Тромбоцити накопичують в цитоплазматичних пулах гранул численні медіатори і цитокіни, які потім можуть вивільняти після активації. Така секреція є дуже інтенсивною протягом 1-го часу, хоча тромбоцити продовжують синтез більшості цитокінів і факторів росту зі своїх резервів мРНК протягом ще, як мінімум, 7 годин. Тромбоцити секретують більше 800 різних протеїнових молекул, тим самим впливаючи на функцію різних типів клітин – мезенхімальні

стовбурові клітини різного походження, хондроцити, остеобласти, фібробласти, ендотеліоцити, міоцити. Тромбоцити синтезують численні фактори росту – тромбоцитарний фактор росту (PDGF), трансформуючий фактор росту бета 1 (TGF- β 1), ендотеліальний фактор росту (VEGF), основний фактор росту фібробластів (FGF-2), фактор росту епідермісу (EGF), інсуліноподібний фактор росту (IGF) фактор росту сполучної тканини (CTGF), фактор росту гепатоцитів (HGF), що забезпечує великий спектр метаболічних подій – стимуляція міграції, проліферації сполучної тканини та епітеліальних клітин, утворення позаклітинного матриксу, ангіогенез, а також відновлення тканин, підвищення синтезу колагену з фібробластів, пригнічення синтезу інтерлейкіну-1 та модуляцію запалення шляхом інгібування шляху ядерного фактора- κ B, що опосередковано впливає на синтез протеогліканів в суглобовому хрящі. Після активації тромбоцити виділяють фібрoneктин, фібриноген, сфінгозин-1-фосфат (S1P), вітронектин, котрі являють собою мембранні адгезивні молекули, які забезпечують з'єднання між клітинами та позаклітинним матриксом, що стимулює проліферацію, регенерацію, ангіогенез, міграцію клітин, загоєння ран, формування кісткової тканини [15]. Фактори росту не лише беруть участь у відновленні тканин, але й протидіють катаболічному впливу цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини α (TNF- α) та інтерлекін-1 (IL-1), і захищають ендотеліальні клітини від апоптозу.

Тромбоцити містять також щільні гранули з аденозиндифосфатом (АДФ), аденозинтрифосфатом (АТФ), іонами кальцію, гістаміном, серотоніном та дофаміном, які також сприяють регенерації тканин. Тромбоцити мають і лізосомні гранули, з яких секретуються такі молекули як кислі гідролази, катепсин D та E, еластази та лізоцим [16].

Зважаючи на постійне поглиблення знань про нові механізми метаболічної функції тромбоцитів в останні роки все більше привертає увагу можливість

їхнього використання в якості аутологічного ортобіологічного препарату у вигляді збагаченої тромбоцитами плазми (Platelet-Rich Plasma (PRP) з широким спектром застосування в різних напрямках клінічної медицини [17]. Таким чином, тромбоцити є основним діючим компонентом PRP, за рахунок властивості вивільнення під час активації зі своїх гранул численних факторів росту, які беруть ключову участь в процесах регенерації, серед них ключова роль належить PDGF, TGF, VEGF, IGF [18].

Після відкриття тромбоцитів у 1883 році лише у 1910 році було виконано перше успішне застосування з лікувальною метою збагаченої тромбоцитами плазми пацієнту з важкою тромбоцитопенією [19]. Термін PRP вперше було застосовано в медичній літературі у 1970-х роках XX ст. для характеристики плазми з підвищеною концентрацією тромбоцитів у порівнянні з периферичною кров'ю. У той час вважалось, що тромбоцити приймають участь лише у процесах згортання крові. У 1974 році N. Kohler та A. Lipton опублікували статтю, в якій виклали матеріал досліджень фізіологічних властивостей фібробластів у мишей і зазначили, що тромбоцити є джерелом факторів росту, спроможних стимулювати регенерацію тканин [20]. Це відкриття було початком вивчення біологічних властивостей PRP та її застосування у медицині. У ті ж роки було показано, що фактори росту, отримані з тромбоцитів, сприяють проліферативним процесам гліальних клітин, скорочують терміни загоєння ран, впливають на відновлення тканин [21]. У 1975 році C.J. Oon та J.R. Hobbs описали клінічне застосування PRP, а пізніше, у 1987 році, використовували PRP в хірургії серця, з метою уникнути надмірних переливань крові під час операції [22]. З 1986 року почалося використання PRP для стимуляції загоювання хронічних ран шкіри. D.R. Knighton та співавт. [23] показали, що у 48 % пацієнтів, які отримували PRP, спостерігалось повне загоєння ран, порівняно з групою плацебо, в якій лише у 14 % пацієнтів спостерігалось повне загоєння ран. Починаючи з цього дослідження спектр

застосування PRP при патології шкіри значно розширився, включаючи і косметичну медицину.

З 1999 року PRP почали використовувати для відновлення регенерації кісток при стоматологічних захворюваннях. Е. Anitua [24] дослідила використання PRP після операції з встановлення зубних імплантів і показала скорочення часу регенерації кістки та загоєння м'яких тканин. У 1999 році було також опубліковано перше повідомлення про застосування PRP для лікування розриву ахілового сухожилка у травмованого футболіста [25]. З 2006 року представлено перші результати контрольованих досліджень застосування PRP у спортивній медицині [26], після чого PRP-терапія почала набирати популярності у спортивній медицині та ортопедії, почалися розробки перших комерційних систем для приготування PRP. Одночасно з популяризацією PRP почалися пошуки оптимізації цього методу терапії. Були спроби активувати тромбоцити в препараті PRP-агоністами тромбоцитів (наприклад, кальцієм, тромбіном або іншими субстанціями) для створення в'язкого розчину, який часто називали тромбоцитарним гелем. Його наносили у вигляді спрею або у вигляді твердої желатинової маси на м'які тканини або хронічні рани, змішували з кістковим субстратом, додавали до синтетичної кістки [27].

Однак, пізніше почали з'являтися публікації з критичною оцінкою стосовно застосування PRP в ортопедичній практиці. Так, наприклад, U. Sheth та співавт. в мета-аналізі 2012 року дійшли висновку, що докази на підтримку застосувань PRP при ортопедичній патології є недостатньо обґрунтованими [28]. У цьому мета-аналізі було вказано на слабкі сторони PRP, які були представлені в літературі на той час. Було відзначено відсутність доказової звітності стосовно складу PRP, методології застосування активаторів тромбоцитів і необхідних термінів лікування методом PRP. Пізніше це було підтверджено в іншому систематичному огляді літератури [29]. Автори повідомили, що клінічні

протоколи підготовки PRP є дуже суперечливі, і більшість досліджень не надають достатньої інформації щодо методики підготовки PRP та не у повному обсязі розкривають дизайн дослідження. Незважаючи на визнання та широке застосування методів PRP в різних галузях медицини відзначається значна гетерогенність методик приготування та застосування PRP, відсутність стандартизації приготування зразків PRP. Це спонукало до більш ретельного аналізу даних літератури стосовно ефективності PRP, перегляду та пошуку більш обґрунтованих методологічних підходів приготування препаратів PRP та їх оптимального застосування в клінічній практиці, особливо з урахуванням нових даних про структуру та фізіологію тромбоцитів.

Так, наприклад, Р. Gentile та S. Garcovich [30] було проведено систематичний огляд літератури по PRP за протоколом розробленим відповідно до рекомендацій PRISMA–P (Preferred Reporting for Items for Systematic Reviews and Meta–Analyses–Protocols). Проведено багатоетапне дослідження баз даних PubMed, MEDLINE, Embase, PreMEDLINE, Ebase, CINAHL, PsycINFO, Clinicaltrials.gov, Scopus та Cochrane, що дозволило виявити статті про різні концентрації PRP *in vitro* та пов'язаний з ними вплив *in vivo* на відновлення тканин. З 965 знайдених тематичних публікацій було відібрано 30 статей, в яких відображені дані щодо концентрації тромбоцитів в PRP. З них виключено статті в яких не точно висвітлені дані і в результаті проаналізовано лише 15 публікацій. В результаті автори роблять висновки про позитивний вплив PRP на відновлення тканин, що демонструють результати досліджень *in vivo* і зауважують, що процедура є ефективною та безпечною.

Р.Р. Fadadu та співавт. [31] було проаналізовано 33 системи для отримання PRP та протоколи її застосування. Один з їх висновків полягає в тому, що використання деяких з цих систем не дозволяє отримувати належної концентрації тромбоцитів для PRP, тоді як застосування закритих систем з подвійним

обертанням дозволяють отримати концентрацію тромбоцитів вище верхньої межі норми. На даний час є загально визнаним, що оптимальна концентрація тромбоцитів в PRP для її ефективного застосування повинна відповідати саме таким параметрам, або бути приблизно в п'ять разів більше порівняно з початковим рівнем у крові пацієнта [32]. Препарати PRP з вищою концентрацією тромбоцитів сприяють вивільненню більшої кількості біологічно активних факторів і краще впливають на результати лікування [33], а отримання достатньої концентрації тромбоцитів в PRP можливо лише за умови застосування методології подвійного центрифугування [34].

Розглядаються варіанти застосування PRP і з додатковою активацією тромбоцитів. Останні можуть бути майже миттєво активовані багатьма агентами, такими як хлорид кальцію, тромбін, адреналін, аденозиндифосфат, колаген, фібронектин, тромбоксан A2, а також шляхом контакту з негативно зарядженою поверхнею (наприклад, скло). Тромбоцитарний згусток з активованими тромбоцитами у такому випадку відіграє роль своєрідного позаклітинного тимчасового матриксу, що дозволяє на ньому іншим клітинам вступати у фазу проліферації та диференціюватися [12].

Важливо зазначити, що активація тромбоцитів супроводжується вивільненням більшості факторів росту протягом першої години, з яких близько 95 % вивільняється протягом перших 10 хвилин, що вказує на те, що час від отримання PRP до її застосування може суттєво впливати на ефективність такого лікування [35]. Ендогенна активація тромбоцитів в PRP (взаємодія рецепторів тромбоцитів з колагеном, тромбіном або базальною мембраною інших клітин) може збільшити час, протягом якого тромбоцити вивільняють в навколишнє середовище фактори росту.

У 1999 році E. Anitua [24] вперше розробила спрощену методику отримання PRP. Згодом даний підхід отримав значне поширення в клінічній практиці та

наукових дослідженнях [36]. На даний час існує понад 40 різних протоколів отримання PRP, але всі вони об'єднані одним алгоритмом послідовності дій: забір крові у пацієнта із периферичного венозного доступу, поєднання крові з антикоагулянтом, фракціонування компонентів крові методом центрифугування на три шари (нижній шар клітин – еритроцити, середній шар клітин – лейкоцити, верхній шар клітин – плазма з вмістом тромбоцитів), збір плазми з тромбоцитами в окрему пробірку, повторне центрифугування, отримання PRP [37]. Склад PRP суттєво залежить від об'єму набраної з вени крові, типу антикоагулянта, динамічних параметрів центрифугування, методу аспірації кінцевого продукту PRP, базових параметрів крові пацієнта та способу активації тромбоцитів (за потребою). Комбінації зазначених параметрів обумовлюють значне різноманіття PRP, як клітинного, так і функціонального характеру, що призводить до протиріч результатів прикладних досліджень у клінічній практиці [38].

Зазвичай, отриманий зразок PRP, окрім тромбоцитів (95 %), може містити до 4 % еритроцитів та до 1 % лейкоцитів [39]. Тому, залежно від наявності або відсутності лейкоцитів, було запропоновано два різні типи PRP: PRP, багата на лейкоцити (L-PRP), та PRP зі зниженим вмістом лейкоцитів (P-PRP) [37]. Вплив лейкоцитів та еритроцитів на ефективність PRP досі залишається незрозумілим і дискусійним питанням. Припускається як позитивний ефект від присутності в PRP лейкоцитів, враховуючи можливість знищення потенційно присутніх мікроорганізмів в зоні введення PRP, так і зниження регенеративного потенціалу за рахунок збільшення інтенсивності запального процесу в присутності лейкоцитів [40].

Беручи до уваги досить широкий спектр досліджень стосовно застосування PRP при лікуванні остеоартриту [41–42] та синовіту [43–44], виникла зацікавленість і у застосуванні цього методу для лікування хворих на гемофілію з ГА.

Р. Teyssler та співавт. [45] застосували PRP для лікування хронічного постгеморагічного синовіту гомілковостопного суглоба у 6 хворих на гемофілію віком від 9 до 45 років. Внутрішньосуглобово вводили по 3–5 мл PRP. Оцінювали інтенсивність болю в суглобах за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) та функціональний стан суглобів при гемофілії за шкалою Hemophilia Joint Health Score (HJHS) до процедури та через два місяці після лікування. Прояви синовіту оцінювали методом магнітно–резонансної томографії. Через два місяці після процедури PRP автори відмітили достовірне зниження сприйняття болю, покращення рухової активності, зменшення проявів запалення в суглобах.

Н. Caviglia та співавт. [46] застосували ін'єкції PRP для лікування хронічного синовіту колінних, ліктьових та гомілковостопних суглобів у 19 пацієнтів з гемофілією. Об'єм PRP становив 4 мл. Оцінювали параметри діапазону рухів, функціональний стан суглобів за шкалою HJHS, кількість епізодів кровотеч та больові відчуття за ВАШ. Оцінку зазначених параметрів проводили до процедури, через 3 та 6 місяців після процедури. Статистичний аналіз до та після лікування виявив статистично значиме зниження оцінки HJHS ($P < 0,001$). Зменшення епізодів суглобової кровотечі також було статистично значущим ($P < 0,001$). Усі пацієнти повідомили про полегшення болю, а показники ВАШ мали статистично значуще зменшення ($P < 0,001$). Ускладнень не спостерігалось. Автори роблять висновок що PRP є ефективним, безпечним та недорогим методом лікування хронічного синовіту у хворих на гемофілію.

М. Е. Landro та співавт. [47] використали комбінацію PRP з гіалуроновою кислотою для лікування ГА колінних суглобів у хворих на важку форму гемофілії. Артросцентез застосовано до 42 колінних суглобів у 21 пацієнта. Ефективність лікування оцінювали методом контролю болю за шкалою ВАШ, оцінкою показників HJHS та кількості епізодів кровотеч в суглоб останні 30 днів до лікування, через три та шість місяців після лікування. Було отримано статистично

значуще покращення для обох колінних суглобів через три та шість місяців після лікування за шкалою ВАШ та відмічено зменшення кількості епізодів рецидивуючих гемартрозів ($P < 0,001$). Автори не зафіксували статистично значимих змін у параметрах HJHS, але зауважили що проведення PRP може відтермінувати строки тотального ендопротезування колінного суглоба.

Н. Caviglia та співавт. [48] провели дослідження ефективності внутрішньосуглобових ін'єкцій PRP при лікуванні хронічного синовіту у 84 пацієнтів хворих на гемофілію. Процедура PRP проводилась для 116 суглобів – колінні (63 %), ліктьові (19,8 %) та гомілковостопні (17,2 %). Ефективність лікування оцінювали методом контролю болю за шкалою ВАШ, оцінкою показників HJHS та кількості епізодів кровотеч в суглоб до лікування та через 3, 6 та 12 місяців після процедури. Крім того, було досліджено концентрацію в синовіальній рідині позаклітинних ДНК–пасток (Neutrophil Extracellular Traps), які являють собою складну мережу з волокон ДНК, що її виділяють нейтрофіли для боротьби з інфекціями і вони вважаються одним із маркерів хронічного синовіту у хворих на гемофілію [49]. Результатами дослідження продемонстровано, що результатом PRP є зменшення епізодів кровотеч ($P < 0,001$) та інтенсивності болю ($P < 0,001$), а також покращення показника HJHS ($P < 0,001$) через один рік спостереження. Крім того, автори зазначають, що PRP пригнічує утворення позаклітинних ДНК–пасток *in vitro* та відновлює клітинні імунні механізми в синовіальній рідині пацієнтів після лікування.

Однак, опубліковані і дослідження, в яких міститься критичне ставлення до ефективності PRP при лікуванні пацієнтів на гемофілію з хронічним синовітом.

W. Duan та співавт. [50] провели проспективне, паралельно–групове, подвійне сліпе, одноцентрове, плацебо–контрольоване рандомізоване клінічне дослідження спрямоване на оцінку ефективності PRP у порівнянні з плацебо. До дослідження включено 190 пацієнтів з гемофілією та ГА, яких було випадковим

чином розподілено на групи втручань у співвідношенні 1:1. Групи пацієнтів були порівнянні за віком, статтю, індексом маси тіла, типом гемофілії та тяжкістю захворювання на початку дослідження. Проведено три сеанси (один на тиждень) стандартної внутрішньосуглобової ін'єкції PRP ($n = 95$) або плацебо ($n = 95$).

Ефективність PRP порівняно з плацебо оцінювалась методами контролю за больовими відчуттями та параметрами функції колінного суглоба. Використовувалися шкала ВАШ, оцінка функціонального стану суглобів HJHS, стандартизований опитувальник для оцінки тяжкості симптомів та функціональних порушень у пацієнтів з остеоартритом кульшового або колінного суглоба Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), оцінювалися показники якості життя, пов'язані зі здоров'ям за шкалою опитувальника Short Form–36 Health Survey (SF–36). Після 24 місяців спостереження за пацієнтами автори роблять висновок, що три внутрішньосуглобові ін'єкції PRP, порівняно з ін'єкціями плацебо, не покращили симптоми, функцію та якість життя при ГА колінного суглоба.

Висновки

1. PRP–терапія є багатообіцяючим ортобіологічним методом з широкими перспективами клінічного застосування в різних галузях медицини, що продемонстровано численними лабораторними та клінічними дослідженнями.
2. PRP терапія добре переноситься пацієнтами, не має короткотривалих або довготривалих побічних ефектів і є безпечним методом лікування.
3. Виконані дослідження демонструють клінічну ефективність PRP терапії при лікуванні різних патологічних станів, пов'язаних з порушенням метаболізму сполучної тканини на тлі хронічного запалення та дегенеративно–деструктивних процесів.

4. PRP–терапія потребує прискіпливого вивчення в процесі чинних та майбутніх клінічних досліджень з метою виведення цього перспективного методу на рівень стабільної доказовості і максимальної стандартизації на всіх етапах застосування.
5. Проблема лікування гемофілійної артропатії залишається остаточно не вирішеною, незважаючи на застосування PRP–терапії у хворих з такою патологією може мати успіхи, за умови розумного, обґрунтованого і правильного використання, з розумінням меж терапевтичних можливостей даного методу.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Література

1. Soucie JM, Miller CH, Dupervil B, et al. Occurrence rates of haemophilia among males in the United States based on surveillance conducted in specialized haemophilia treatment centres. *Haemophilia*. 2020;26(3):487–493. doi:10.1111/hae.13998.
2. van Vulpen LFD, Holstein K, Martinoli C. Joint disease in haemophilia: pathophysiology, pain and imaging. *Haemophilia*. 2018;24(Suppl 6):44–49. doi:10.1111/hae.13449.
3. Mancuso ME, van Vulpen LFD, Batlle J, et al. Synovitis and joint health in patients with haemophilia: statements from a European e-Delphi consensus study. *Haemophilia*. 2023;29(2):619–628. doi:10.1111/hae.14734.
4. Ferreira AV, Duarte TL, Marques S, et al. Iron triggers the early stages of cartilage degeneration in vitro: the role of articular chondrocytes. *Osteoarthr Cartil Open*. 2021;3(2):100145. doi:10.1016/j.ocarto.2021.100145.
5. van Vulpen LFD, Thomas S, Keny SA, et al. Synovitis and synovectomy in haemophilia. *Haemophilia*. 2021;27(Suppl 3):96–102. doi:10.1111/hae.14025.
6. Winterbourn CC. Toxicity of iron and hydrogen peroxide: the Fenton reaction. *Toxicol Lett*. 1995;82–83:969–974. doi:10.1016/0378-4274(95)03532-X.
7. Gualtierotti R, Solimeno LP, Peyvandi F. Hemophilic arthropathy: current knowledge and future perspectives. *J Thromb Haemost*. 2021;19(9):2112–2121. doi:10.1111/jth.15444.
8. Azeredo-da-Silva AF, et al. Quality of life in children and adolescents with hemophilia A: a systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2022;7(1):e100008. doi:10.1016/j.rpth.2022.100008.
9. Srivastava A, et al. WFH Guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;26(6):1–158. doi:10.1111/hae.14308.
10. Bakeer N, et al. Haemophilic arthropathy: diagnosis, management, and aging patient considerations. *Haemophilia*. 2024;30(3):120–127. doi:10.1111/hae.15004.
11. Gupta S, Paliczak A, Delgado D. Evidence-based indications of platelet-rich plasma therapy. *Expert Rev Hematol*. 2021;14(1):97–108. doi:10.1080/17474086.2021.1860002.
12. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP. *Implant Dent*. 2001 Dec;10(4):225–228. doi:10.1097/00008505-200110000-00002.
13. George JN. Platelets. *Lancet*. 2000 Apr 29;355(9214):1531–1539. doi:10.1016/S0140-6736(00)02175-9.

14. Rath M, Spinnen J, Kuhrt LD, et al. Platelet-rich plasma - A comprehensive review of isolation, activation, and application. *Acta Biomater.* 2025 Sep 15;204:52-75. doi:10.1016/j.actbio.2025.07.050.
15. Brill A. Differential role of platelet granular mediators in angiogenesis. *Cardiovasc Res.* 2004 Aug;63(2):226–235. doi:10.1016/j.cardiores.2004.04.012.
16. Kon E, Filardo G, Di Matteo B, et al. PRP for the treatment of cartilage pathology. *Open Orthop J.* 2013 May 3;7:120–128. doi:10.2174/1874325001307010120.
17. Sheehan AJ, Anz AW, Bradley JP. Platelet-rich plasma: fundamentals and clinical applications. *Arthroscopy.* 2021 Sep;37(9):2732–2734. doi:10.1016/j.arthro.2021.07.003.
18. Oudelaar BW, Peerbooms JC, Huis In't Veld R, et al. Concentrations of blood components in commercial platelet-rich plasma separation systems: a review of the literature. *Am J Sports Med.* 2019 Feb;47(2):479–487. doi:10.1177/0363546517746112.
19. Collier BS. Historical perspective and future directions in platelet research. *J Thromb Haemost.* 2011 Jul;9(Suppl 1):374–395. doi:10.1111/j.1538-7836.2011.04356.x.
20. Kohler N, Lipton A. Platelets as a source of fibroblast growth-promoting activity. *Exp Cell Res.* 1974 Aug;87(2):297–301. doi:10.1016/0014-4827(74)90484-4.
21. Westermarck B, Wasteson A. A platelet factor stimulating human normal glial cells. *Exp Cell Res.* 1976 Mar 1;98(1):170–174. doi:10.1016/0014-4827(76)90476-6.
22. Oon CJ, Hobbs JR. Clinical applications of the continuous flow blood separator machine. *Clin Exp Immunol.* 1975 Apr;20(1):1–16. doi:10.1111/j.1365-2249.1975.tb00574.x.
23. Knighton DR, Ciresi KF, Fiegel VD, et al. Classification and treatment of chronic nonhealing wounds. Successful treatment with autologous platelet-derived wound healing factors (PDWHF). *Ann Surg.* 1986 Sep;204(3):322–330. doi:10.1097/00000658-198609000-00011.
24. Anitua E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1999 Jul–Aug;14(4):529–535. doi:10.11607/jomi.14.4.529.
25. Everts PA, van Erp A, DeSimone A, et al. Platelet rich plasma in orthopedic surgical medicine. *Platelets.* 2021 Feb 17;32(2):163–174. doi:10.1080/09537104.2020.1869717.
26. Mishra A, Pavelko T. Treatment of chronic elbow tendinosis with buffered platelet-rich plasma. *Am J Sports Med.* 2006 Nov;34(11):1774–1778. doi:10.1177/0363546506288850.
27. Everts PA, Knape JT, Weibrich G, et al. Platelet-rich plasma and platelet gel: a review. *JECT.* 2006;38:174–187. doi:10.1053/j.ject.2006.07.001.
28. Sheth U, Simunovic N, Klein G, et al. Efficacy of autologous platelet-rich plasma use for orthopaedic indications: a meta-analysis. *JBJS.* 2012;94(4):10. doi:10.2106/JBJS.K.00154.
29. Chahla J, Cinque ME, Piuze NS, et al. A call for standardization in platelet-rich plasma preparation protocols and composition reporting: a systematic review of the clinical orthopaedic literature. *J Bone Joint Surg Am.* 2017 Oct;99(20):1769–1779. doi:10.2106/JBJS.16.01374.
30. Gentile P, Garcovich S. Systematic review—the potential implications of different platelet-rich plasma (PRP) concentrations in regenerative medicine for tissue repair. *Int J Mol Sci.* 2020 Aug 9;21(16):5702. doi:10.3390/ijms21165702.
31. Fadadu PP, Mazzola AJ, Hunter CW, et al. Review of concentration yields in commercially available platelet-rich plasma (PRP) systems: a call for PRP standardization. *Reg Anesth Pain Med.* 2019 Jun;44(6):652–659. doi:10.1136/rapm-2018-100356.
32. Haunschild ED, Huddleston HP, Chahla J, et al. Platelet-rich plasma augmentation in meniscal repair surgery: a systematic review of comparative studies. *Arthroscopy.* 2020 Jun;36(6):1765–1774. doi:10.1016/j.arthro.2020.01.038.
33. Park MS, Moon SH, Kim TH, et al. Platelet-rich plasma for the spinal fusion. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2018 Jan;26(1):230949901875577. doi:10.1177/2309499018755772.

34. Rossi LA, Murray IR, Chu CR, et al. Classification systems for platelet-rich plasma. *Bone Joint J.* 2019 Aug;101-B(8):891–896. doi:10.1302/0301-620X.101B8.BJJ-2019-0037.R1.
35. Pavlovic V, Ciric M, Jovanovic V, et al. Platelet-rich fibrin: basics of biological actions and protocol modifications. *Open Med (Wars).* 2021 Mar 22;16(1):446–454. doi:10.1515/med-2021-0259.
36. Dohan Ehrenfest DM, Andia I, Zumstein MA, et al. Classification of platelet concentrates (platelet-rich plasma–PRP, platelet-rich fibrin–PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2014 May 8;4(1):3–9. doi:10.11138/mltj/2014.4.1.003.
37. Pavlovic V, Ciric M, Jovanovic V, et al. Platelet rich plasma: a short overview of certain bioactive components. *Open Med (Wars).* 2016 Aug 12;11(1):242–247. doi:10.1515/med-2016-0048.
38. Stefanović M, Vukomanović P, Kutlesic R, et al. The effect of autologous platelet rich plasma on endometrial receptivity: a narrative review. *Medicina (Kaunas).* 2025 Jan 15;61(1):134. doi:10.3390/medicina61010134.
39. Toffler M. Guided bone regeneration (GBR) using cortical bone pins in combination with leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Compend Contin Educ Dent.* 2014 Mar;35(3):192–198. doi:10.11607/prd.00.1192.
40. Straum OK. The optimal platelet concentration in platelet-rich plasma for proliferation of human cells in vitro—diversity, biases, and possible basic experimental principles for further research in the field: a review. *PeerJ.* 2020 Nov 13;8:e10303. doi:10.7717/peerj.10303.
41. Liang Y, Li J, Wang Y, et al. Platelet rich plasma in the repair of articular cartilage injury: a narrative review. *Cartilage.* 2022 Jul–Sep;13(3):e19476035221118419. doi:10.1177/19476035221118419.
42. Zhang Q, Zhou H, Li D, et al. The role of fibrinogen combined with platelet-rich plasma in enhancing microfracture for cartilage damage: a retrospective study of 113 patients with knee osteoarthritis. *J Orthop Surg Res.* 2024 Oct 18;19(1):669. doi:10.1186/s13018-024-05145-5.
43. Xue Y, Su X, Jiang M, et al. Pure platelet-rich plasma facilitates the repair of damaged cartilage and synovium in a rabbit hemorrhagic arthritis knee model. *Arthritis Res Ther.* 2020 Apr 5;22(1):68. doi:10.1186/s13075-020-02155-6.
44. Moeda F, Melo X, Hatia M, et al. The effects of intra-articular platelet-rich plasma injections in rheumatoid arthritis: a narrative review. *Cureus.* 2022 Aug 19;14(8):e28182. doi:10.7759/cureus.28182.
45. Teyssler P, Kolostova K, Bobek V. The impact of platelet-rich plasma on chronic synovitis in hemophilia. *Acta Orthop Belg.* 2014 Mar;80(1):11–17. doi:10.2143/AOB.80.1.3006456.
46. Caviglia H, Landro ME, Daffunchio C, et al. Platelet rich plasma for chronic synovitis treatment in patients with haemophilia. *Haemophilia.* 2017 Jul;23(4):613–619. doi:10.1111/hae.13212.
47. Landro ME, Daffunchio C, Cambiaggi G, et al. Platelet-rich plasma vs platelet-rich plasma plus hyaluronic acid for haemophilic knee arthropathy treatment. *Acta Orthop Belg.* 2021 Dec;87(4):705–712. doi:10.52628/87.4.15.
48. Caviglia H, Landro ME, Oneto P, et al. Treatment of chronic haemophilic synovitis with PRP: clinical and in vitro studies. *Int J Mol Sci.* 2024 Aug 23;25(17):9140. doi:10.3390/ijms25179140.
49. Oneto P, Landro ME, Daffunchio C, et al. DNA extracellular traps as potential biomarker of chronic haemophilic synovitis and therapeutic perspective in patients treated with PRP: a pilot study. *Haemophilia.* 2022 Mar;28(2):351–361. doi:10.1111/hae.14508.

50. Duan W, Su X, Yu Z, et al. No benefit to platelet-rich plasma over placebo injections in terms of pain or function in patients with hemophilic knee arthritis: a randomized trial. Clin Orthop Relat Res. 2022 Dec 1;480(12):2361–2370. doi:10.1097/CORR.0000000000002264.

Стаття надійшла 30.09.2025 р.

Контакти: Євгеній Авер`янов evg.averyanov@gmail.com

DOI: 10.33741/3083-6883.43.14

УДК: 616.15–092:615.273: 616.1–08

МОНІТОРИНГ ТА ОЦІНКА СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ ЯК ОСНОВА ЕФЕКТИВНИХ РІШЕНЬ ПРИ ПРИЗНАЧЕННІ АНТИТРОМБОТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ

Білоусов А. М.¹, Калиниченко Т. О.²

¹ Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

² Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України»
Київ, Україна

Анотація

Надзвичайна складність побудови та функції системи згортання крові відображається не тільки на складності вибору способів та засобів її корекції, а й у появі нових викликів перед клініцистами. Зокрема, нещодавній досвід продемонстрував, що під час пандемії COVID-19 до 35% невідкладних госпіталізацій до відділень інтенсивної терапії припадали саме на пацієнтів з тромбоемболічними ускладненнями. На жаль, доводиться констатувати, що профілактичні та терапевтичні методи для системи гемостазу, рекомендовані різними протоколами, мають загальний характер. Більше того, вони вносять дисонанс у клінічну ясність щодо належного використання антикоагулянтів та антиагрегантів і не забезпечують практикуючих лікарів необхідними фундаментальними знаннями для розуміння аспектів клінічної тактики корекції системи гемостазу. Залишаються до кінця не проясненими питання щодо правильності вибору препарату, а також його ефективної дози, розрахунок якої необхідно здійснювати на основі індивідуальних клінічних та лабораторних даних. Також існують труднощі, що пов'язані з визначенням чіткого переліку лабораторних маркерів системи згортання крові, що слід досліджувати у тій чи іншій ситуації, і чи завжди результати досліджень відображають справжню картину наявного гемостазу.

У цій статті коротко окреслено основні аспекти функціонування системи згортання крові, точки застосування та механізми дії основних фармакологічних антикоагулянтних та антиагрегантних засобів. Представлено рекомендації щодо ефективних та практичних методів оцінки стану системи гемостазу.

В основі ефективності корекції системи гемостазу лежить всебічне розуміння гармонійного функціонування всіх її складових, включно з противагами про- та антикоагуляції, точками застосування та механізмами дії як фармакологічних засобів, так і компонентів крові, а також врахування внутрішніх та зовнішніх факторів впливу на гомеостаз системи згортання крові.

Ключові слова: огляд, антикоагулянти, антитромбоцитарні препарати, тромбоз, оцінка гемостазу, регуляція.

MONITORING AND ASSESSMENT OF THE HEMOSTASIS SYSTEM AS THE BASIS FOR EFFECTIVE SOLUTIONS IN THE PRESCRIPTION OF ANTITHROMBOTICAL THERAPY

Bilousov A. N.¹, Kalynychenko T. O.²

¹ Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

² State Institution «National research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Abstract

The extreme complexity of the structure and function of the blood coagulation system is reflected not only in the difficulty of choosing methods and means of its correction, but also in the emergence of new challenges for clinicians. In particular, recent experience has shown that during the COVID-19 pandemic, approximately one-third of emergency admissions to intensive care units were for patients with thromboembolic complications. Unfortunately, we have to state that the preventive and therapeutic methods for the hemostasis system, recommended by various protocols, are general in nature. Moreover, they introduce dissonance into clinical clarity regarding the appropriate use of anticoagulants and antiplatelet agents and do not provide practicing physicians with the necessary fundamental knowledge to understand aspects of clinical tactics for correcting the hemostasis system. Questions regarding the correct choice of drug, as well as its effective dose, which must be calculated based on individual clinical and laboratory data, remain unclear. There are also difficulties associated with defining a clear list of laboratory markers of the blood coagulation system, with what exactly should be investigated in a particular situation; and with whether the results of the studies always reflect the true picture of the existing hemostasis. This article briefly outlines the main aspects of the blood coagulation system functioning, the application points and action mechanisms of the main pharmacological anticoagulant and antiplatelet agents. Recommendations are presented on effective and practical methods for assessing the hemostasis system state. Conclusion: The effectiveness of hemostasis system correction is based on a comprehensive understanding of the harmonious functioning of all its components, including the counterbalances of pro- and anticoagulation, points of application and action mechanisms of both pharmacological agents and blood components, as well as taking into account internal and external factors influencing the blood coagulation system homeostasis.

Keywords: review, anticoagulants, antiplatelets, thrombosis, hemostasis assessment, regulation.

Вступ. Незважаючи на наявність на ринку широкого спектру засобів для антикоагулянтної та антиагрегантної терапії, порушення системи згортання крові залишається вкрай складною проблемою клінічної практики. Зокрема, одним з прикладів, що ілюструють її серйозність, стала нещодавня пандемія, викликана новою коронавірусною хворобою COVID-19. Так, численний досвід показав, що антикоагулянтна терапія, незважаючи на її практично повсюдне застосування, в цьому разі часто була не ефективною. Її проведення не

дозволяло попередити системну активацію згортання крові та тромботичні ускладнення, що характеризувались високою частотою венозної тромбоемболії, включно з таким загрозливим станом як тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) [1-3]. Це призвело до того, що до 35 % пацієнтів з хворобою COVID-19 потребували госпіталізації до відділень інтенсивної терапії (ВІТ). Серед пацієнтів, госпіталізованих до ВІТ, частота ТЕЛА становила за різними даними від 13,6 % до 26,6 %, незважаючи на отримання антикоагулянтної терапії [4-7]. Згідно з систематичним оглядом та метааналізом, проведеним L. Roncon та ін. на великій вибірці з 7178 хворих на COVID-19, загальна частота ТЕЛА серед госпіталізованих до загальних відділень та ВІТ становила 14,7 % та 23,4 % відповідно [8]. При цьому було помічено цікаву особливість перебігу хвороби, що полягала у відсутності ознак тромбозу глибоких вен чи інших джерел тромбоемболії.

Наразі вважається, що патофізіологічні механізми розвитку ТЕЛА у пацієнтів з COVID-19 складають посилення системної запальної реакції, порушення в системі гемостазу, розвиток легеневої внутрішньосудинної коагулопатії та ендотеліальної дисфункції [9]. Гіперкоагуляційний стан у цих пацієнтів характеризується підвищеним рівнем D-димерів, фібриногену та продуктів деградації фібриногену [10]. M. Oudkerk та ін. припускають, що високий рівень D-димерів у такому разі є наслідком системного запалення та відображає справжній тромботичний стан, індукований вірусом [11]. На думку багатьох дослідників саме недостатність даних про епідеміологію та патофізіологічні механізми розвитку порушень системи гемостазу при COVID-19 призвели до численних тромботичних ускладнень на фоні проведення антикоагулянтної терапії [12]. Ситуація стала прояснятись у 2020 році, коли з'явилися рекомендації (Zhai Z., et. al.) використовувати низькомолекулярні гепарини (НМГ) як терапію першої лінії (на вибір: еноксапарин (100 МО/кг двічі на день), еноксапарин (150 МО/кг один раз на день) або надропарин (86 МО/кг двічі на день)) для пацієнтів з легким або середнім перебігом COVID-19,

але високим або помірним ризиком розвитку ТЕЛА. Рекомендована тривалість профілактичної терапії становила щонайменше 7–10 днів і могла бути продовжена до повного усунення факторів ризику венозного тромбозу [13]. Тим не менше, оптимальна антитромботична стратегія для всіх ступенів тяжкості COVID-19 все ще залишається нечітко визначеною [14].

Американське товариство гематології (ASH) та Міжнародне товариство тромбозу та гемостазу (ISTH) рекомендують призначення профілактичних доз низькомолекулярного гепарину (4000 МО двічі на день) усім госпіталізованим пацієнтам з підтвердженим діагнозом COVID-19. Така фармакологічна профілактика є підходом першої лінії для пацієнтів з низьким або помірним ризиком кровотечі та без протипоказань до антитромботичних засобів. У випадках тяжкої ниркової недостатності (кліренс креатиніну <30 мл/хв) рекомендується застосовувати нефракціонований гепарин (НФГ) [15, 16].

Важливо, що вибір відповідного препарату та правильного дозування вимагає врахування супутніх захворювань та станів, таких як дисфункція нирок або печінки, тромбоцитопенія, шлунково-кишкові захворювання тощо. Отже, як бачимо, різними рекомендаціями та підходами створюється деякий дисонанс та плутанина в клінічній чіткості показань та критеріїв використання антикоагулянтів та антиагрегантів в тій чи іншій клінічній ситуації. Проблема підсилюється частою недостатністю як лабораторних даних, так і необхідних фундаментальних підходів для обґрунтованого вибору правильної стратегії корекції гемостазу. Отже, щоб визначити оптимальну тактику втручання, клініцист має дати відповідь на низку ключових запитань, зокрема:

1. Як правильно вибрати препарат та визначити його ефективне дозування з урахуванням індивідуальних клінічних та лабораторних даних пацієнта?
2. Які лабораторні та інструментальні методи дослідження відображають справжній стан гемостазу?

3. Чи можлива швидка оцінка стану гемостазу, спираючись виключно на профіль коагуляції та рівні D-димерів?

Оскільки у клінічній практиці препарати, що впливають на систему згортання крові, широко використовуються лікарями різних спеціальностей в рамках комплексної терапії та симптоматичного лікування, отримання відповідей на ці та інші питання є вкрай важливими.

По-перше, для ефективного та належного використання засобів корекції гемостазу необхідно мати глибокі знання щодо функціонування систем згортання та антикоагуляції, механізмів фібринолізу, впливу внутрішнього середовища організму на підтримку їхнього балансу, а також всебічне розуміння загального фармакологічного ефекту від застосовуваних препаратів. Правильне використання гемостатичних засобів неможливе без адекватної оцінки системи згортання крові та збалансованого, комплексного підходу до терапії. Ігнорування цього факту підвищує ризик серйозних ускладнень, пов'язаних з порушеннями в системі згортання крові, які можуть бути небезпечними для життя пацієнта.

Мета дослідження: окреслити механізми дії основних груп антикоагулянтів і антиагрегантів на основі фундаментальних уявлень про функціонування системи згортання крові для надання рекомендацій з ефективної практичної оцінки стану гемостазу та з урахуванням сучасних підходів до лабораторного та інструментального моніторингу.

Фактори, що впливають на розвиток венозного тромбозу (на прикладі COVID-19).

Виникнення венозного тромбозу пояснюється цілою низкою факторів патогенезу, послідовність яких схематично можна описати тріадою Вірхова [17]:

- знижена швидкість кровотоку;
- ендотеліальна дисфункція;

- активація системи згортання крові.

Зокрема, з появою COVID-19, Sakr Y. et al. (2020) представили свою концепцію патогенезу гіперкоагуляції при цьому захворюванні [15]. Основними причинами порушень згортання крові автори справедливо вважають наступні фактори, до яких віднесені:

1. Тяжка гіпоксія, супутні захворювання та дисфункція органів зі схильністю до порушень гемостазу. Гіпоксія посилює в'язкість крові, тим самим сприяючи тромбозу.

2. Ендотеліальна дисфункція, підвищення рівня фактора фон Віллебранда, активація Toll-подібних рецепторів та активація тканинних факторів можуть викликати прозапальні та прокоагулянтні ефекти через активацію комплементу та вивільнення цитокінів. Це призводить до порушення регуляції каскаду згортання крові і, в кінцевому рахунку, до утворення легеневих внутрішньосудинних або системних тромбів.

3. «Цитокіновий шторм» індукує вторинний розвиток гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу з активацією коагуляції, збільшуючи ризик внутрішньосудинного мікротромбозу та вторинної коагулопатії, що сприяють виникненню тромбоемболії.

Слід зазначити, що представлений тут перелік причин тромбогенезу при COVID-19 є патогенетично передбачуваним і повністю відповідає згаданих вище класичній тріаді Вірхова. Розвиток системної ендотеліальної дисфункції при COVID-19 пояснює втрату певних фізіологічних властивостей ендотелію, включаючи його здатність стимулювати вазодилатацію, фібриноліз та агрегацію антитромбоцитарних препаратів. Окрім того, вірусне та цитокініндуковане пошкодження ендотеліальних клітин призводить до надмірного вивільнення фактора фон Віллебранда, що провокує утворення тромбів. Отже, комп'ютерно-томографічна легенева ангіографія виявляє поширені випадки облітерації та тромбозу в судинах малого та середнього розміру, що є вторинними проявами COVID-19 [16].

Особливості використання різних видів антикоагулянтів та їх точки застосування. Лабораторний скринінг стану системи гемостазу та моніторинг антикоагулянтної терапії.

Ні в кого не викликає сумнівів, що здійснення антикоагулянтної терапії та вибір конкретних препаратів з широкої палітри засобів має бути обґрунтованим та базуватися на фундаментальних знаннях про функціонування системи гемостазу, на фармакологічних механізмах дії препаратів та персоналізованому підході до оцінки стану системи згортання крові. Рекомендації, що отримані на основі численних метааналізів, також мають бути врахованими, але піддаватись критичному клінічному мисленню лікаря.

Почнемо з розгляду точок застосування основних типів антикоагулянтів. Точки застосування основних типів антикоагулянтів та їх механізми дії проілюстровано на основі схеми згортання крові, розробленої Paul Morawitz у 1905 році [18, 19] (рис. 1-4).

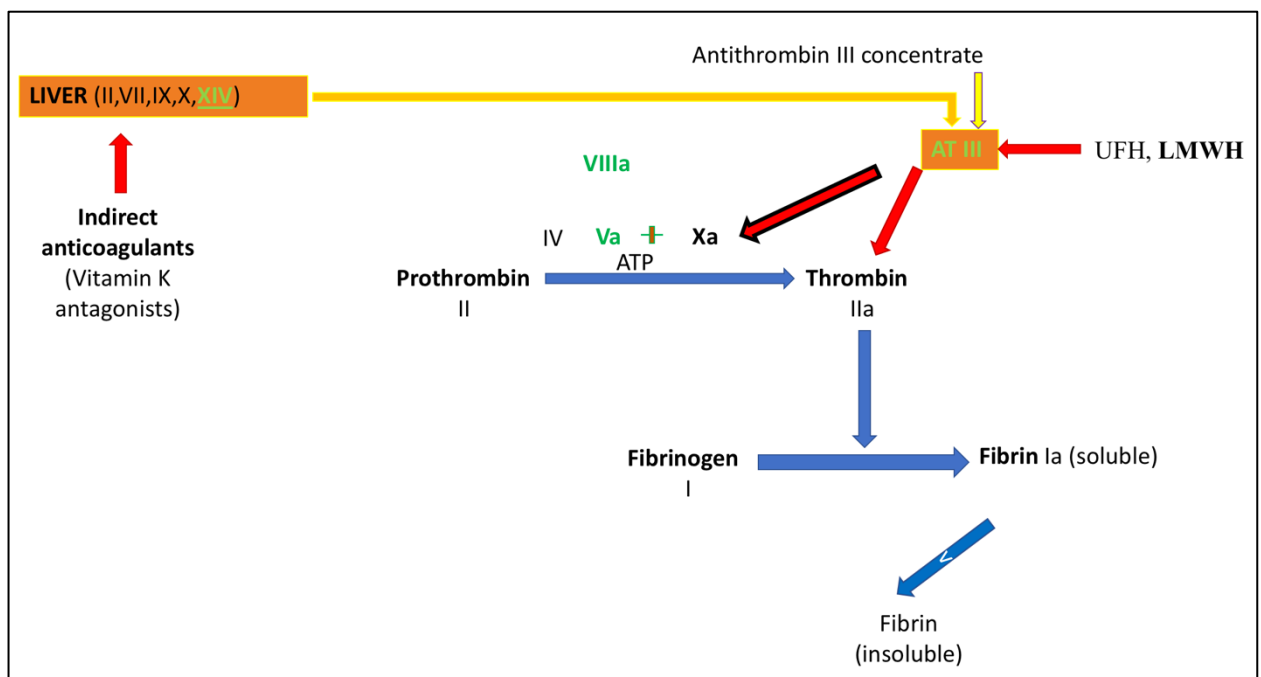


Рисунок 1. Точки застосування непрямих та прямих антикоагулянтів за Paul Morawitz (1905) [18, 19]

На рис.1 показано, що непрямі антикоагулянти пригнічують активацію протромбіну (II), проконвертину (VII), антигемофільного глобуліну В (IX) та тромботропіну (X), зменшуючи відновлення епоксиду вітаміну К1, які синтезуються в печінці та відіграють вирішальну роль в утворенні фібринових згустків [20]. Однак слід зазначити, що одночасно антагоністи вітаміну К перешкоджають активації протеїнів С (XIVa) та S, які мають антикоагулянтну активність і також синтезуються в печінці. З огляду на це, практикуючі лікарі повинні звертати увагу на небезпеку гіперкоагуляції, що виникає протягом перших трьох днів після початку прийому непрямих антикоагулянтів (особливо неодикумарину). Це пов'язано з тим, що при призначенні непрямих антикоагулянтів спостерігається пришвидшене зниження рівнів протеїнів С та S внаслідок коротшого періоду напіввиведення у порівнянні з факторами II, VII, IX та X.

Тому в гострих ситуаціях (таких як інфаркт міокарда тощо) важливо одночасно вводити гепарин з антагоністами вітаміну К протягом 7-9 перших днів як профілактичний засіб проти подальшого тромбозу. Ігнорування цього може призвести до зниження рівнів протеїнів С та S з можливим спричиненням розвитку так званих «кумаринових» некрозів у м'яких тканинах (сідниці, молочні залози, щоки, геніталії) внаслідок тромбозу капілярів та дрібних венул. Ці некрози зазвичай з'являються через 7-9 днів після початку прийому препарату, при чому – частіше у жінок. Для запобігання виникненню таких ускладнень проводиться переливання замороженої плазми крові, багатой на протеїн С [21].

Також на рис. 1 показано точки дії нефракціонованих гепаринів (НФГ) та низькомолекулярних гепаринів (НМГ). Різниця в їхній дії полягає в тому, що НФГ пригнічує активацію плазмових факторів II та X, тоді як НМГ переважно пригнічує активацію фактора X. Важливо, що всі гепарини опосередковано діють на плазмові фактори через білок-медіатор антитромбін III. Антитромбін III – це антикоагулянтний білок, середні референтні значення норми якого

коливаються від 80 % до 120 %. Антитромбін III інактивує фактори згортання крові (IIa, VIIa, XIa, Xa, IXa, XIIa). Специфічні ділянки гепаринів зв'язуються з позитивно зарядженими аміногрупами в молекулі антитромбіну III. В результаті реакційна здатність аргінільних груп в антитромбіні III зростає. Взаємодіючи з активними центрами серинових протеаз (фактори IIa, VIIa, IXa, Xa, XIa, XIIa), аргінінові групи антитромбіну III пригнічують активність плазмових факторів та запобігають утворенню фібринових згустків [22, 23]. Антитромбін III синтезується переважно печінкою та судинним ендотелієм. Тому, за наявності ендотеліальної дисфункції та ознак порушення функції печінки можуть виникнути ситуації, коли рівень антитромбіну III падає нижче 80 %. Слід чітко усвідомлювати, що в таких випадках застосування гепаринів може стати неефективним за наявності клінічних та лабораторних ознак тромбозу. У такій ситуації стає критично важливим та необхідним визначення рівня антитромбіну III у крові за допомогою лабораторних досліджень. У разі падіння рівня антитромбіну III нижче 80 %, призначення гепаринів не показано. Рівень антитромбіну III можна підвищити шляхом переливання концентрату людського антитромбіну III [24].

Ще один важливий аспект, який необхідно враховувати клініцистам, полягає в тому, що гепарини належать до класу протеогліканів. У відповідь на їх введення імунна система може активувати вироблення антитіл проти гепарин-кальцієвого комплексу. Це призводить до розвитку імунного типу гепарин-індукованої тромбоцитопенії (рис. 2). При імунному типі гепарин-індукованої тромбоцитопенії підвищена агрегація тромбоцитів відбувається на 9-14 день разом із тромбоцитопенією (менше 50 % від вихідного рівня), зі зниженням часу згортання крові, а також наявністю антитіл проти гепарин-кальцієвого комплексу в крові [25]. Помилкова відсутність підозри та діагностики гепарин-індукованої тромбоцитопенії імунного типу на ранніх стадіях призводить до помилкової тактики збільшення дозування гепаринів. Зрештою, це стає основною причиною «рикошетного» тромбозу. Слід

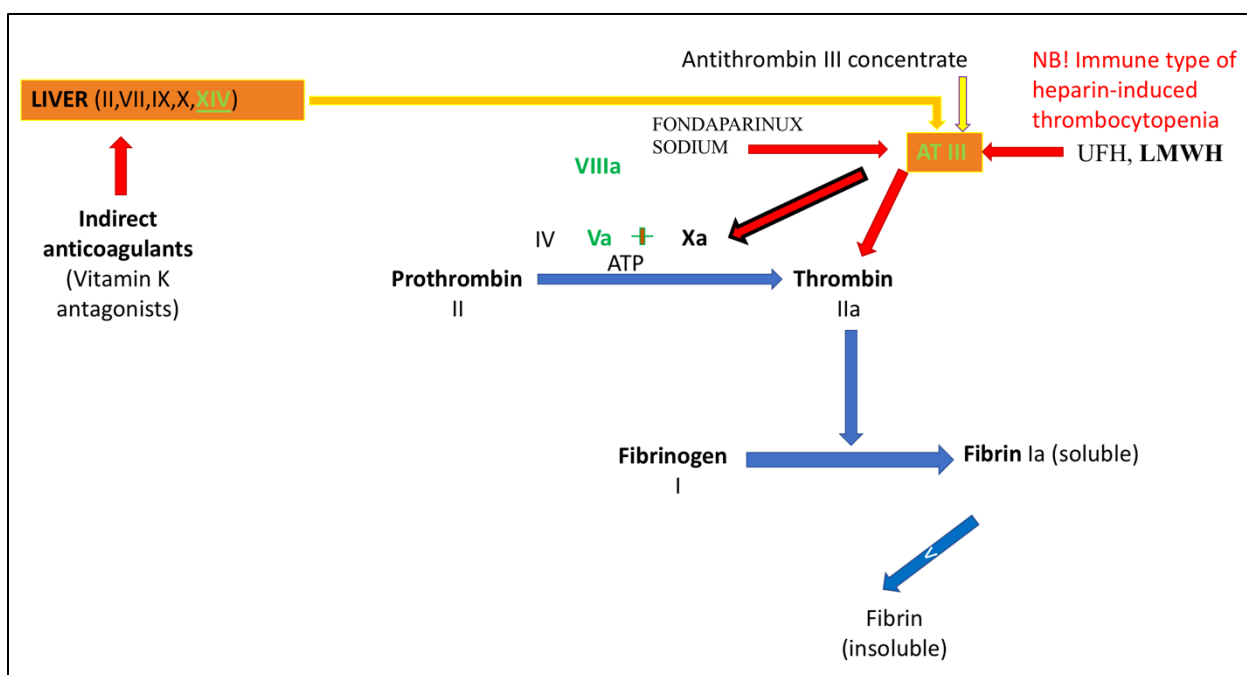
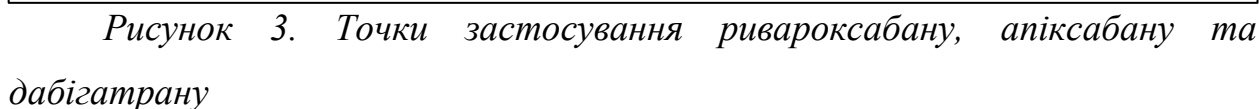


Рисунок. 2. Розвиток гепарин-індукованої тромбоцитопенії у відповідь на введення гепаринів

На рис. 2 показано, що для дії гепаринів та фондапаринуксу потрібен антитромбін III [28]. У випадках, коли не можливо визначити рівень антитромбіну III або якщо він низький, призначають такі антикоагулянти як



На відміну від гепаринів та фондапаринуксу, ці антикоагулянти безпосередньо пригнічують активовані плазмові фактори згортання крові без потреби в білку-медіаторі антитромбіні III [29]. Різниця в їхній дії полягає лише в тому, що ривароксабан та апіксабан впливають на фактор Ха, тоді як дабігатран – на фактор IIa. Для належного застосування антикоагулянтів необхідно враховувати функцію протеїну С. Протеїн С - це антикоагулянтний білок. Під дією тромбомодуліну на поверхню ендотеліальних клітин протеїн С перетворюється на активну протеазу і після взаємодії з протеїном S проявляє виражену антикоагулянтну активність. Основною функцією активованого протеїну С є гідроліз плазмових факторів Va та VIIIa, що є запобіжником розвитку ланцюгової реакції утворення тромбіну та фібрину [30]. Наприклад, однією з причин рецидивуючого венозного тромбозу у 20-50 % випадків є мутація фактору V (відома як Лейденська мутація) [31]. У цьому випадку

мутований фактор V стає стійким до гідролізу протеїном C. Цей факт необхідно враховувати при прийнятті рішення про припинення прийому антикоагулянтів.

Під час проведення терапії є необхідним здійснення її моніторингу (таблиця 1).

Таблиця 1. **Лабораторний скринінг та моніторинг антикоагулянтної терапії**

Антикоагулянти	Точки застосування	Лабораторний індикатор
Нефракціоновані гепарини	IIa , Ха	Активованний частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ)
Низькомолекулярні гепарини (НМГ)	IIa , Ха	Анти -Ха
Фондапаринукс	Ха	Анти -Ха
Непрямий антикоагулянти	(II, VII, IX, X, XIV)a	Протромбіновий час (ПТЧ), міжнародне нормалізоване співвідношення (МНВ)
Ривароксабан	Ха	ПЧ (набір «Neoplastin»), калібрувальний тест проти Ха
Апіксабан	Ха	ПЧ (набір «Neoplastin»), калібрувальний тест проти Ха
Дабігатран	IIa	АЧТЧ, Тромбіновий час (ТЧ)

В табл. 1 ілюструється дія основних антикоагулянтів та показники лабораторного скринінгу. Особливу увагу слід приділити ривароксабану та апіксабану. Ефективність їхньої дії оцінюється шляхом визначення протромбінового часу (ПТЧ) за допомогою наборів коагуляційних тестів («Neoplastin») та калібрувального тесту анти-Ха [32, 33].

Ключові аспекти застосування різних антитромбоцитарних засобів та їхні сфери застосування.

Антитромбоцитарні засоби в основному використовуються для профілактики та лікування артеріального тромбозу. Застосування основних типів антитромбоцитарних засобів представлено в табл. 2.

Таблиця 2. Точки застосування основних типів антитромбоцитарних засобів

№ з/п	Антикоагулянти	
	Точки застосування	Ліки
1.	Інгібітори циклооксигенази 1,2	Ацетилсаліцилова кислота (аспірин)
2.	Інгібітори цАМФ фосфодіестерази	Дипіридамом (Курантил) Пентоксифілін (Трентал) Цилостазол (Плетал)
3.	Антагоністи рецепторів АДФ	Клопідагрель Тикаглерол Прасугрель
4.	GPIIb / IIIa рецептор антагоністи	
4.1		Моноклональні антитіла: Абцисквімаб (Reo-Pro) Монафрам (Фрамон)
4.2		Циклічний пептиди : Ептіфібатид (Інтегрин)
4.3		Непептидні блокатори: Тирофібан (Агостат) Орфобітан Ксемілофібан Ламіфібан Сібрафібан

У табл. 2 наведено основні типи антитромбоцитарних препаратів залежно від їхнього механізму дії. Кожен із представлених антитромбоцитарних препаратів має свої особливості застосування, показання, протипоказання та побічні ефекти.

Зазвичай, приймаючи рішення про призначення антиагрегантної терапії, клініцисти спираються на клінічні дані, протоколи та фармакологічні інструкції із застосування. Основною серйозною помилкою є неврахування фактичного стану активності різних типів рецепторів на поверхні тромбоцитів, а також відсутність об'єктивного моніторингу їх функцій, що не лише знижує ефективність антиагрегантної терапії, а й деколи може призвести до фатальних наслідків.

Вирішення проблеми можливе через обрання ефективного та практичного методу об'єктивної оцінки та моніторингу функції агрегації тромбоцитів. Одним із таких методів є тромбоеластографія (ТЕГ). ТЕГ дозволяє швидко та ефективно контролювати стан ключових факторів системи згортання крові. Цей метод може забезпечити об'єктивну оцінку функції агрегації тромбоцитів та дозволити динамічно спостерігати за параметрами, що вимірюються. Крім того, ТЕГ допоможе спеціалісту з гемостазу легко та швидко оцінити перспективу застосування, а також ефективність вже застосованих препаратів.

Серед усіх типів антиагрегантів, що використовуються, особливу увагу слід приділити механізму дії ацетилсаліцилової кислоти, яку зазвичай призначають практикуючі лікарі для профілактики та лікування артеріального тромбозу, відповідно до широко використовуваних протоколів та рекомендацій [34]. Треба враховувати, що механізм дії ацетилсаліцилової кислоти є доволі складним. Фармацевтичні виробники в інструкціях до продукту наводять лише один його аспект, що полягає в пригніченні циклооксигенази (ЦОГ) та призводить до зниження синтезу тромбоксану A₂ у тромбоцитах. У свою чергу, тромбоксан A₂ стимулює активацію нових тромбоцитів та їх агрегацію, підвищуючи рівень експресії глікопротеїнового комплексу GP IIb/IIIa на мембранах тромбоцитів. Фібриноген, що циркулює в плазмі, зв'язується з цим комплексом, тим самим зміцнюючи тромб [35]. Вважається, що тромбоцити містять лише ЦОГ-1 [36]. Тому інгібітори ЦОГ-1 знижують синтез тромбоксану A₂ у тромбоцитах. Зрештою, це знижує активність утворення тромбів. Саме цей односторонній спектр дії був визначальним фактором у призначенні ацетилсаліцилової кислоти.

Однак слід зазначити, що ацетилсаліцилова кислота не належить до селективних інгібіторів ЦОГ-1. Окрім ЦОГ-1, вона також пригнічує ЦОГ-2 [35]. Синтез ЦОГ-2 відбувається в макрофагах, моноцитах, фібробластах, хондроцитах та ендотеліальних клітинах. В результаті пригнічення ЦОГ-2 знижується синтез простагліцину. Це сприяє утворенню артеріальних тромбів

та підвищує ризик тромбозу у пацієнтів групи «ризик» [37]. Цей механізм також лежить в основі патогенезу зменшення запалення, болю та лихоманки при застосуванні ацетилсаліцилової кислоти. Багато авторів у своїх наукових публікаціях, використовуючи традиційні нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) як приклад, стверджують, що одночасне пригнічення двох ізоферментів, ЦОГ-1 та ЦОГ-2, не порушує баланс з гемостатичної точки зору [38]. У зв'язку з цим виникає логічне питання: як ацетилсаліцилова кислота, яка одночасно інгібує обидва ізоферменти (ЦОГ-1 та ЦОГ-2), вибірково забезпечує антитромбоцитарний ефект? Метааналіз даних 16 досліджень за участю 171 215 осіб із середнім віком 64 роки виявив нові докази, які ставлять під сумнів корисність та ефективність низьких доз аспірину для профілактики серцево-судинних подій. Було показано, що у більшості пацієнтів, які регулярно приймали ацетилсаліцилову кислоту, антитромбоцитарний ефект був повністю відсутній [39]. Такі дослідження не є новими. Раніше існувала гіпотеза про те, що існують пацієнти, генетично нечутливі до дії ацетилсаліцилової кислоти. Ця гіпотеза може бути лише частково правдивою. Баланс гемостазу залежить не лише від активності препарату щодо пригнічення ЦОГ-1 та ЦОГ-2, але й від кількісного вмісту поліненасичених жирних кислот (ПНЖК), які є компонентами фосфоліпідів клітинних мембран. Два класи ПНЖК становлять практичний інтерес для клініцистів – омега-3 та омега-6. Існує два основних метаболічних шляхи для ПНЖК – циклооксигеназний та ліпоксигеназний шляхи (див. рис. 4).

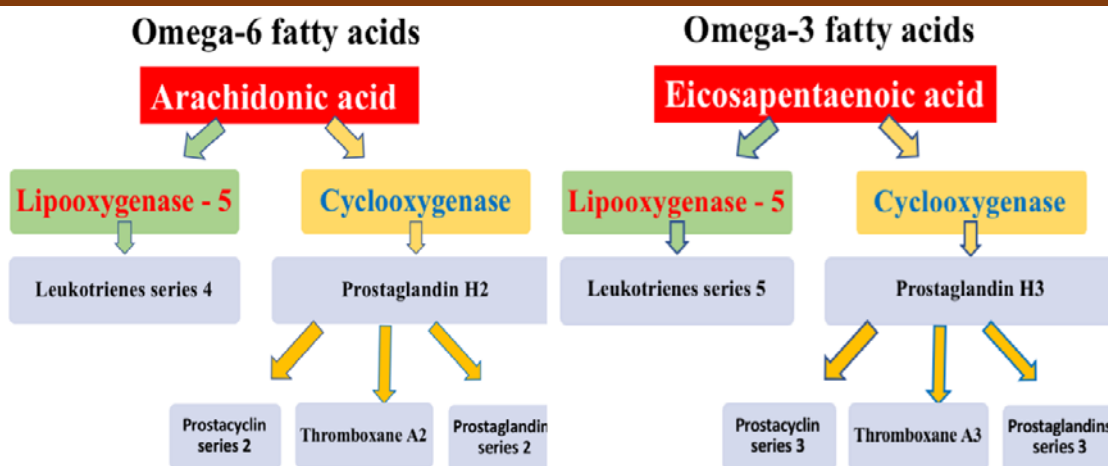


Рисунок 4. Схема синтезу ейкозаноїдів з омега-6 та омега-3 поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК)

На рис. 4 показано, що циклооксигеназний шлях метаболізму поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) призводить до утворення простагландинів, простацикліну та тромбоксану. Ліпоксигеназний шлях веде до утворення лейкотрієнів. Ключовим представником омега-6 ПНЖК є арахідонова кислота (АК). Остання є поліненасиченою жирною кислотою, що присутня у фосфоліпідах (особливо фосфатидилетаноламін, фосфатидилхолін та фосфатидилінозитиди) мембран клітин організму, в основному в мозку, м'язах та печінці. Циклооксигеназний шлях метаболізму АК призводить до утворення простагландинів та простацикліну 2-го ряду, а також тромбоксану А2. Ліпоксигеназний шлях викликає утворення лейкотрієнів 4-го та 5-го ряду. Ключовим представником омега-3 ПНЖК є ейкозапентаєнова кислота (ЕПК). Циклооксигеназний шлях метаболізму ЕПК характеризується утворенням простагландинів та простацикліну 3-го ряду, а також тромбоксану А3 [40].

Функціональні властивості ейкозаноїдів, синтезованих з омега-6 та омега-3 ПНЖК, є діаметрально протилежними. Простагландини та простациклін 3-го ряду, що походять від омега-3 ПНЖК, сприяють дезагрегації тромбоцитів та мають судинорозширювальну дію. Навпаки, простагландини та простациклін 2-го ряду, синтезовані з омега-6 ПНЖК, пригнічують дезагрегацію тромбоцитів та викликають вазоконстрикцію. Слід також зазначити, що простагландини

утворюються практично у всіх органах і тканинах. Тромбоксан А₂, синтезований з омега-3 ПНЖК, проявляє антиагрегаційну дію. І навпаки, тромбоксан А₁, синтезований з омега-6 ПНЖК, активує агрегацію тромбоцитів. Подібні відмінності спостерігаються в синтезі лейкотрієнів. Лейкотрієни 5-го ряду, синтезовані з омега-3 ПНЖК, мають виражену протизапальну дію. Тим часом лейкотрієни 4-го ряду, синтезовані з омега-6 ПНЖК, посилюють запалення [41]. В середньому, співвідношення омега-3/омега-6 в організмі людини становить 1:4 [42].

Однак слід зазначити, що в деяких тканинах співвідношення омега-3/омега-6 зміщується в бік збільшення омега-3 ПНЖК. Наприклад, у клітинах мозку та гепатоцитах це співвідношення становить 1:2 [43-46].

Беручи до уваги вищезазначене, стає зрозуміло, що клінічні ефекти ацетилсаліцилової кислоти та інших не стероїдних протизапальних засобів (НПЗП) безпосередньо залежать від початкового співвідношення кількостей ПНЖК, присутніх у фосфоліпідах клітинних мембран. Цей факт є основною причиною парадоксальних клінічних ефектів, що спостерігаються при застосуванні НПЗП, і його необхідно враховувати. Крім того, для ефективного та безпечного застосування інгібіторів ЦОГ важливо мати знання про комплексний механізм дії НПЗП, а не сліпо покладатися виключно на фармакологічні інструкції, рекомендації та протоколи.

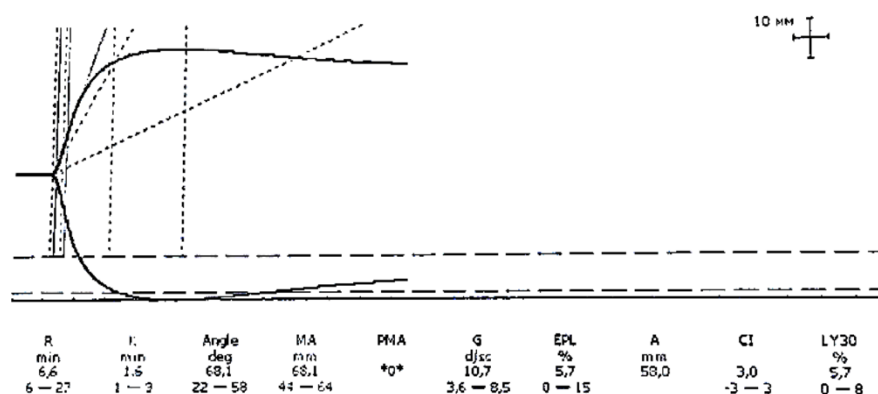
Роль гемостазіограми (коагулограми) в оцінці стану системи згортання крові. Актуальний клінічний підхід.

Вибір та моніторинг антикоагулянтної та антитромбоцитарної терапії в сучасних умовах має ґрунтуватись на комплексних даних лабораторних та інструментальних методів дослідження, що дозволяє ефективно та безпечно коригувати систему гемостазу.

Натомість, на жаль, клініцисти часто намагаються оцінити стан гемостазу виключно на основі параметрів гемостазіограми з подальшим застосуванням фармакологічних засобів для його корекції. Однак цей лабораторний метод

моніторингу системи згортання крові насамперед відсвічує потенційні можливості плазмових факторів підтримувати гемостаз і часто не відображає їхньої реалізації в дії. Тому, аналіз системи гемостазу, заснований виключно на даних гемостазіограми, не може повністю характеризувати справжній стан системи згортання крові.

Ефективним методом, що дозволяє швидко оцінити реалізацію основних компонентів системи згортання крові, є тромбоеластографія (ТЕГ) [47]. Інтерпретація даних ТЕГ дозволяє об'єктивно оцінити стан плазмового та тромбоцитарного компонентів гемостазу, а також системи фібринолізу. На відміну від гемостазіограми, ТЕГ є інструментальним лабораторним діагностичним методом, який відображає процес утворення тромбів та фібринолізу в режимі реального часу. Підтвердженням вищесказаного є поширені клінічні приклади розбіжностей між даними гемостазіограми та параметрами ТЕГ. У наведених нижче даних (рис. 5-8) представлені власні спостереження, де протромбіновий час та його похідні визначали методом згортання крові з використанням набору "Thromborel S" компанії Siemens на коагулометрі автоматичному Mindray C3510. Референтне значення протромбінового індексу (PTI) становило 80-105%. Тромбоеластографія проводилась на TEG5000 (Heamonetics, USA).

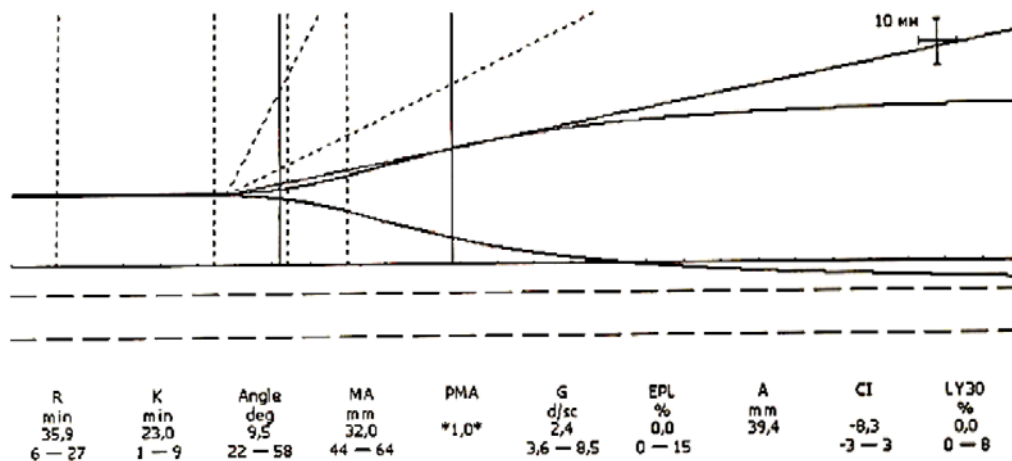


Coagulogram results: PTI - 47%; APTT - 35 sec; TT - 14 sec; Fibrinogen - 11.2 g/L; INR - 2.57.

Рисунок 5. Параметри ТЕГ на фоні гемостазіограми дані пацієнта К., де PTI - протромбіновий індекс, APTT - активований частковий тромбoplastиновий час, TT - тромбіновий час, INR - міжнародне нормалізоване співвідношення

Так, наприклад, показники гемостазіограми, які представлені на рис. 5, свідчать на користь вираженої гіпокоагуляції (високі значення INR та низький РТІ) за наявності гіперфібриногенемії. Натомість ТЕГ, навпаки, об'єктивно реєструє високий ризик гіперкоагуляції внаслідок гіперфібриногенемії.

Інший клінічний випадок представлений на рис. 6.

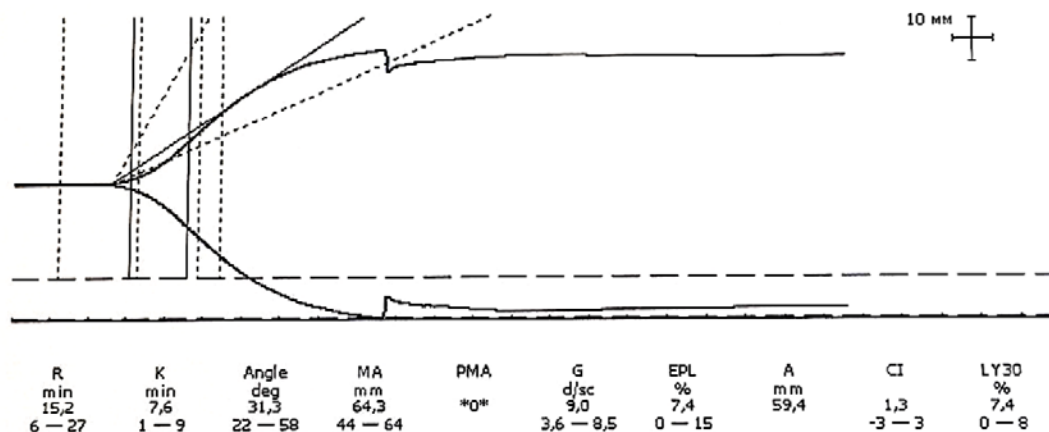


Coagulogram results: PTI – 89.5%; APTT – 31.7 sec; TT – 26.8 sec; Fibrinogen - 4.54 g/L; INR - 1.09.

Рисунок 6. Параметри ТЕГ на фоні даних гемостазіограми пацієнта Р., де РТІ - протромбінний індекс, АРТТ - активований частковий тромбoplastиновий час, ТТ - тромбінний час, INR - міжнародне нормалізоване співвідношення

На рис. 6 дані гемостазіограми вказують лише на ризик гіпокоагуляції. Водночас ТЕГ показує виражену гіпокоагуляцію, яка потребує негайної корекції.

Наступний клінічний випадок представлено на рис. 7.

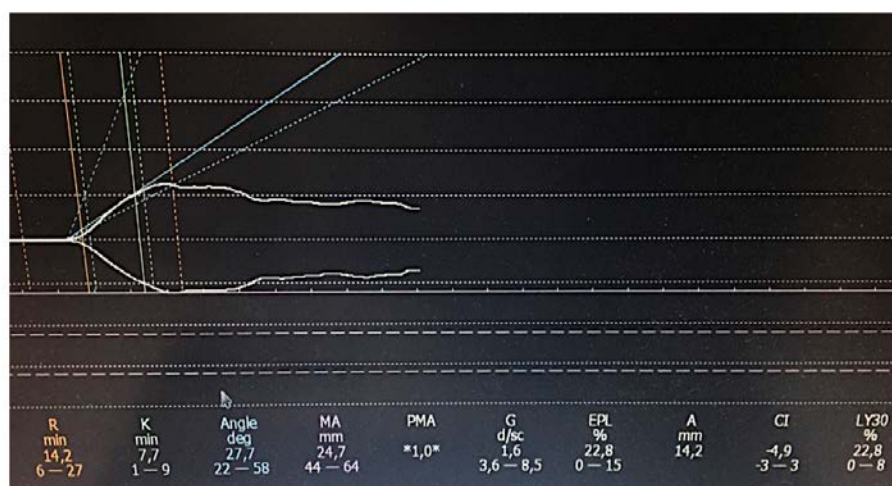


Coagulogram results: PTI – 21%; APTT – 79 sec; TT – 13.6 sec; Fibrinogen - 3.9 g/L;
INR - 3.84

Рисунок 7. Параметри ТЕГ на фоні даних гемостазіограми пацієнта М., де РТІ - протромбіновий індекс, АРТТ - активований частковий тромбoplastиновий час, ТТ - тромбіновий час, INR - міжнародне нормалізоване співвідношення

На рис. 7 показано гемостазіограму, параметри якої свідчать на користь виражених ознак гіпокоагуляції, що потребує термінової фармакологічної корекції. І навпаки, дані ТЕГ демонструють підвищену агрегацію тромбоцитів. Однак система гемостазу залишається збалансованою.

Четвертий клінічний приклад параметрів ТЕГ та гемостазіограми представлено на рис. 8.



Coagulogram results: PTI - 76%; APTT - 32 sec; TT – 12.4 sec; Fibrinogen - 2.3 g/L;
INR - 1.22.

Рисунок 8. Параметри ТЕГ на фоні даних гемостазіограми пацієнта С., де РТІ – протромбіновий індекс, АРТТ – активований частковий тромбoplastиновий час, ТТ – тромбіновий час, INR – міжнародне нормалізоване співвідношення

На рис. 8 показано, що параметри гемостазіограми здебільшого знаходяться в межах норми. Однак на ТЕГ чітко фіксується зниження індексу коагуляції через пригнічення агрегації тромбоцитів.

Таким чином, наведені клінічні приклади яскраво демонструють, що, спираючись виключно на параметри гемостазіограми, лікар не може адекватно оцінити та провести ефективну корекцію гемостазу. Ігнорування цього факту може призвести до швидкого розвитку небезпечних для життя пацієнта ускладнень. Оцінка системи згортання крові та моніторинг антитромбоцитарної та антикоагулянтної терапії мають базуватись на всебічному комплексному аналізі. Аналіз системи гемостазу, поряд з даними гемостазіограми, обов'язково повинен включати параметри ТЕГ, які мають вирішальне значення. Крім того, слід враховувати інші клінічні та лабораторні показники, включно з імунологічними та біохімічними даними, що характеризують стан внутрішнього середовища організму та прямо чи опосередковано впливають на гемостаз. Наприклад, сюди входять активність печінкових ферментів, кількість тромбоцитів, рівень гомоцистеїну, імуноглобуліни, білки гострої фази, рівень кисню в крові тощо.

У цьому зв'язку необхідно виокремити аналіз рівня D-димерів. Останнім часом, особливо в період COVID-19, серед клініцистів широко використовується аналіз рівня D-димерів, на основі чого здійснюються спроби оцінити ефективність антикоагулянтної терапії. Тому, важливо уточнити деякі ключові аспекти дослідження цього показника та прояснити його інтерпретацію. По-перше, слід зазначити, що D-димери є продуктами розпаду повністю сформованих тромбів, які утворюються в результаті фібринолізу [48], де ключовим моментом є саме процес «розпаду». Підвищений рівень D-димерів з'являється лише тоді, коли велика кількість повністю сформованих тромбів, що утворюються в результаті активації фібринолізу, починає швидко руйнуватися. Це означає, що під час гострого тромбозу (наприклад, при легеневій емболії, інфаркті міокарда, інсульті тощо), протягом певного періоду часу від кількох

десять хвилин до годин, рівень D-димерів може залишатися в межах норми, і антикоагулянтна терапія, проведена згідно з протоколом, може помилково вважатися адекватною. Оскільки рівень D-димерів зростає, часто за відсутності даних про активність фібринолізу, робиться хибний висновок про необхідність збільшення дози антикоагулянтів. При цьому, на жаль, не враховується той факт, що D-димери пригнічують процес полімеризації комплексів фібринмономерів, а їх швидке збільшення може призвести до переходу від гіперкоагуляції до гіпокоагуляції та розвитку кровотечі [49]. При цьому необхідно зважати на той факт, що багато фармакологічних засобів також можуть різною мірою впливати на активність фібринолізу.

Таким чином, ефективність призначення антикоагулянтної та антитромбоцитарної терапії має ґрунтуватись на виваженому об'єктивному аналізі параметрів коагуляційного профілю, загального аналізу крові, тромбоеластографії у комплексі з даними інших залучених систем.

Висновки

1. Емпіричне призначення антикоагулянтної та антитромбоцитарної терапії, засноване виключно на інструкціях та клінічних протоколах без об'єктивного комплексного аналізу компонентів гемостазу, є не тільки неефективним, але й небезпечним для життя пацієнта.
2. Гемостазіограма (коагулограма) та рівень D-димерів не можуть служити єдиними визначальними маркерами для моніторингу системи згортання крові.
3. Оцінку системи згортання крові слід проводити на основі комплексного аналізу показників гемостазіограми, загального аналізу крові, тромбоеластографії (ТЕГ) та даних усіх залучених систем.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Література

1. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the U.S. Atlanta (GA): CDC; 2020 [cited 2025 Jul 25]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-in-us.html#investigation>
2. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Coronaviruses, 2020 [cited 2025 Jul 25]. Available from: <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/coronaviruses>
3. Centers for Disease Control and Prevention. Interim clinical guidance for management of patients with confirmed coronavirus disease (COVID-19). 2020 [cited 2025 Jul 25]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-managementpatients.html>
4. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al.; CRICS TRIGGERSEP Group. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020 Jun;46(6):1089–98. doi:10.1007/s00134-020-06062-x scirp.org/europepmc.org/scielo.br
5. Beun R, Kusadasi N, Sikma M, Westerink J, Huisman A. Thromboembolic events and apparent heparin resistance in patients infected with SARS-CoV-2. *Int J Lab Hematol*. 2020 Jun;42(Suppl 1):19–20. doi:10.1111/ijlh.13230.
6. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: awareness of an increased prevalence. *Circulation*. 2020;142(2):184–6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430.
7. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145–7. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013.
8. Roncon L, Zuin M, Barco S, Valerio L, Zuliani G, Zonzin P, et al. Incidence of acute pulmonary embolism in COVID-19 patients: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2020;82:29–37. doi:10.1016/j.ejim.2020.08.001.
9. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(23):2950–73. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.031.
10. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu KL, Li J, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1116–20. doi:10.1515/cclm-2020-0188.
11. Oudkerk M, Büller HR, Kuijpers DJM, van Es N, Oudkerk SF, McLoud TC, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of thromboembolic complications in COVID-19: report of the National Institute for Public Health of the Netherlands. *Br J Radiol*. 2020;93(1113):20200718. doi:10.1259/bjr.20200718.
12. Sakr Y, Giovini M, Leone M, Pizzilli G, Kortgen A, Bauer M, et al. Pulmonary embolism in patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19) pneumonia: a narrative review. *Ann Intensive Care*. 2020;10:124. doi:10.1186/s13613-020-00741-0.
13. Zhai Z, Li C, Chen Y, Gerotziafas G, Zhang F, Wan J, et al. Thrombosis and hemostasis in COVID-19: current status and perspectives. *Thromb Haemost*. 2020;120(6):937–48. doi:10.1055/s-0040-1710019.
14. Remuzzi G, Schiaffino S, Santoro MG, FitzGerald GA, Melino G, Patrono C. Drugs for the prevention and treatment of COVID-19 and its complications: An update on what we learned in the past 2 years. *Front Pharmacol*. 2022 Oct 10;13:987816. doi: 10.3389/fphar.2022.987816.
15. Sakr Y, Giovini M, Leone M, Pizzilli G, Kortgen A, Bauer M, et al. Pulmonary embolism in patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19) pneumonia: a narrative review. *Ann Intensive Care*. 2020 Sep 16;10(1):124. doi:10.1186/s13613-020-00741-0. PMID: 32953201.
16. Aram Baram, Fahmi H. Kakamad, Hadi M. Abdullah et al. Large vessel thrombosis in patient with COVID-19, a case series. *Ann Med Surg (Lond)*. 2020 Dec; 60: 526–530. Published online 2020 Nov 12. doi:10.1016/j.amsu.2020.11.030

17. Bagot C.N., Arya R. Virchow and his triad: A question of attribution. *Br. J. Haematol.* 2008;143:180–190. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07323.x.
18. Morawitz P. Die Chemie der Blutgerinnung [The chemistry of blood coagulation]. *Ergebnisse der Physiologie.* 1905;4:307–423. [Google Scholar] [Ref list]
19. Boulton F. A hundred years of cascading - started by Paul Morawitz (1879-1936), a pioneer of haemostasis and of transfusion. *Transfus Med.* 2006 Feb;16(1):1-10. doi:10.1111/j.1365-3148.2006.00643.x.
20. Kang N, Sobieraj DM. Indirect treatment comparison of new oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2014 Jun;133(6):1145-51. doi:10.1016/j.thromres.2014.03.035.
21. Fred HL. Skin Necrosis Induced by Coumarin Congeners. *Tex Heart Inst J.* 2017 Aug 1;44(4):233-236. doi:10.14503/THIJ-17-6430.
22. Gray E, Hogwood J, Mulloy B. The anticoagulant and antithrombotic mechanisms of heparin. *Handb Exp Pharmacol.* 2012;(207):43-61. doi:10.1007/978-3-642-23056-1_3.
23. Atkinson HM, Mewhort-Buist TA, Berry LR, Chan AK. Anticoagulant mechanisms of covalent antithrombin-heparin investigated by thrombelastography. Comparison with unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin. *Thromb Haemost.* 2009 Jul;102(1):62-8. doi:10.1160/TH08-11-0769.
24. Găman AM, Găman GD. Deficiency Of Antithrombin III (AT III) - Case Report and Review of the Literature. *Curr Health Sci J.* 2014 Apr-Jun;40(2):141-3. doi:10.12865/CHSJ.40.02.12.
25. Hogan M, Berger JS. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): Review of incidence, diagnosis, and management. *Vasc Med.* 2020 Apr;25(2):160-173. doi:10.1177/1358863X19898253.
26. Jin Y, Ji W, Yang H, Chen S, Zhang W, Duan G. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches. *Signal Transduct Target Ther.* 2020 Dec 24;5(1):293. doi:10.1038/s41392-020-00454-7.
27. Burch M, Cooper B. Fondaparinux-associated heparin-induced thrombocytopenia. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2012 Jan;25(1):13-5. doi:10.1080/08998280.2012.11928771.
28. Zhang Y, Zhang M, Tan L, Pan N, Zhang L. The clinical use of Fondaparinux: A synthetic heparin pentasaccharide. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2019;163:41-53. doi:10.1016/bs.pmbts.2019.02.004.
29. Kvasnicka T, Malikova I, Zenahlikova Z, Kettnerova K, Brzezakova R, Zima T, Ulrych J, Briza J, Netuka I, Kvasnicka J. Rivaroxaban - Metabolism, Pharmacologic Properties and Drug Interactions. *Curr Drug Metab.* 2017;18(7):636-642. doi:10.2174/1389200218666170518165443.
30. Suzuki K. Thrombomodulin: A key regulator of intravascular blood coagulation, fibrinolysis, and inflammation, and a treatment for disseminated intravascular coagulation. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2025 Feb 10;101(2):75-97. doi:10.2183/pjab.101.006.
31. Elkattawy S, Alyacoub R, Singh KS, Fichadiya H, Kessler W. Prothrombin G20210A Gene Mutation-Induced Recurrent Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: Case Report and Literature Review. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2022 Jan-Dec;10:23247096211058486. doi:10.1177/23247096211058486.
32. Henskens YMC, Gulpen AJW, van Oerle R, Wetzels R, Verhezen P, Spronk H, Schalla S, Crijns HJ, Ten Cate H, Ten Cate-Hoek A. Detecting clinically relevant rivaroxaban or dabigatran levels by routine coagulation tests or thromboelastography in a cohort of patients with atrial fibrillation. *Thromb J.* 2018 Feb 1;16:3. doi:10.1186/s12959-017-0160-2.
33. Hardy M, Cabo J, Delière A, Douxfils J, Gouin-Thibault I, Lecompte T, Mullier F. Reassessment of dextran sulfate in anti-Xa assay for unfractionated heparin laboratory monitoring. *Res Pract Thromb Haemost.* 2023 Nov 9;7(8):102257. doi:10.1016/j.rpth.2023.102257.
34. Arnett DK, Khera A, Blumenthal RS. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Part 1, Lifestyle and Behavioral Factors. *JAMA Cardiol.* 2019 Oct 1;4(10):1043-1044. doi:10.1001/jamacardio.2019.2604.

35. Murphy E, Curneen JMG, McEvoy JW. Aspirin in the Modern Era of Cardiovascular Disease Prevention. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2021 Sep 24;17(4):36-47. doi:10.14797/mdcvj.293.
36. Smith JP, Haddad EV, Taylor MB, Oram D, Blakemore D, Chen Q, Boutaud O, Oates JA. Suboptimal inhibition of platelet cyclooxygenase-1 by aspirin in metabolic syndrome. *Hypertension.* 2012 Mar;59(3):719-25. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.181404.
37. Cheng-Huai Ruan, Shui-Ping So, Ke-He Ruanb. Inducible COX-2 dominates over COX-1 in prostacyclin biosynthesis: Mechanisms of COX-2 inhibitor risk to heart disease. *Life Sci.* 2011 Jan 3; 88(1-2): 24–30. doi:10.1016/j.lfs.2010.10.017
38. Dannhardt G, Kiefer W. Cyclooxygenase inhibitors--current status and future prospects. *Eur J Med Chem.* 2001 Feb;36(2):109-26. doi:10.1016/s0223-5234(01)01197-7.
39. Safi U. Khan, Ahmad N. Lone, Neal S. Kleiman, et al. Aspirin With or Without Statin in Individuals Without Atherosclerotic Cardiovascular Disease Across Risk Categories. *JACC Adv.* 2023 Mar, 2 (2) 100262. doi.org/10.1016/j.jacadv.2022.100197
40. T Obata, T Nagakura, T Masaki, K Maekawa, K Yamashita. Eicosapentaenoic acid inhibits prostaglandin D2 generation by inhibiting cyclo-oxygenase-2 in cultured human mast cells. *Clin Exp Allergy.* 1999 Aug;29(8):1129-35. doi:10.1046/j.1365-2222.1999.00604.x
41. Araujo P, Belghit I, Aarsæther N, Espe M, Lucena E, Holen E. The Effect of Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids on the Production of Cyclooxygenase and Lipoxygenase Metabolites by Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *Nutrients.* 2019 Apr 27;11(5):966. doi:10.3390/nu11050966.
42. Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother.* 2002 Oct;56(8):365-79. doi:10.1016/s0753-3322(02)00253-6
43. Gharami K, Das M, Das S. Essential role of docosahexaenoic acid towards development of a smarter brain. *Neurochem Int.* 2015 Oct;89:51-62. doi:10.1016/j.neuint.2015.08.014.
44. Bos DJ, van Montfort SJ, Oranje B, Durston S, Smeets PA. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on human brain morphology and function: What is the evidence? *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016 Mar;26(3):546-61. doi:10.1016/j.euroneuro.2015.12.031.
45. Guo XF, Yang B, Tang J, Li D. Fatty acid and non-alcoholic fatty liver disease: Meta-analyses of case-control and randomized controlled trials. *Clin Nutr.* 2018 Feb;37(1):113-122. doi:10.1016/j.clnu.2017.01.003.
46. Tobin D, Brevik-Andersen M, Qin Y, Innes JK, Calder PC. Evaluation of a High Concentrate Omega-3 for Correcting the Omega-3 Fatty Acid Nutritional Deficiency in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (CONDIN). *Nutrients.* 2018 Aug 20;10(8):1126. doi:10.3390/nu10081126.
47. Lloyd-Donald P, Churilov L, Zia F, Bellomo R, Hart G, McCall P, Mårtensson J, Glassford N, Weinberg L. Assessment of agreement and interchangeability between the TEG5000 and TEG6S thromboelastography haemostasis analysers: a prospective validation study. *BMC Anesthesiol.* 2019 Mar 30;19(1):45. doi:10.1186/s12871-019-0717-7.
48. J Lichey, I Reschofski, T Dissmann, M Priesnitz, M Hoffmann, H Lode. Fibrin degradation product D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Klin Wochenschr.* 1991 Aug 16;69(12):522-6. doi:10.1007/BF01649289.
49. John W. Weisel, Rustem I. Litvinov. Mechanisms of fibrin polymerization and clinical implications. *Blood.* 2013 Mar 7; 121(10): 1712–1719. doi:10.1182/blood-2012-09-306639.

Стаття надійшла 29.07.2025 р.

Контакти: Андрій Білоусов an.belousov2012@ukr.net

DOI: 10.33741/3083-6883.43.15

УДК: 616.155.392, 616.15-001.36+616.155.392

ГЕМОРАГІЧНИЙ СИНДРОМ ПРИ ГОСТРОМУ МІЄЛОЇДНОМУ ЛЕЙКОЗІ

Горяїнова Н. В.¹, Куявович Б. М.¹, Басова О. В.¹, Стародуб Г. С.¹,
Кучер О. В.², Біляєв А. В.²

¹Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

²Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика,
Київ, Україна

Анотація

Гострий мієлоїдний лейкоз (ГМЛ) є агресивним гематологічним злоякісним захворюванням, що характеризується клональною проліферацією мієлоїдних бластних клітин у кістковому мозку з порушенням нормального гемопоєзу, розвитком панцитопенії, інфекційних ускладнень і високим ризиком геморагічного синдрому. Кровотечі є провідною причиною ранньої смертності при ГМЛ, особливо протягом перших 60 днів індукційної терапії. Основними патофізіологічними механізмами виступають тяжка тромбоцитопенія, дисфункція тромбоцитів, коагулопатія та дисеміноване внутрішньосудинне згортання (ДВЗ-синдром). Кількісний дефіцит тромбоцитів підвищує ризик спонтанних кровотеч, тоді як порушення їх функції, включаючи зниження активації та агрегації, визначає тяжкість кровотеч незалежно від абсолютної кількості тромбоцитів. Формування ДВЗ-синдрому при ГМЛ пов'язане з гіперактивацією коагуляційного каскаду, ушкодженням ендотелію та підвищеною експресією прокоагулянтних молекул лейкоїдними бластами. Діагностика ґрунтується на критеріях Міжнародного товариства тромбозу та гемостазу (ISTH) із моніторингом тромбоцитів, протромбінового часу, фібриногену та рівня D-димеру. Молекулярно-генетичні фактори, зокрема реаранжування KMT2A, сприяють формуванню прокоагулянтного мікросередовища, активації фібринолізу та підвищенню ризику тяжких геморагічних подій і ДВЗ-синдрому.

Стратифікація пацієнтів за ризиком кровотеч передбачає оцінку кількості тромбоцитів, лабораторних показників коагуляції та клінічних факторів, таких як лейкоцитоз, екстрамедулярні ураження та супутні інфекційні ускладнення. Найбільш виражені коагулопатії спостерігаються при гострому промієлоцитарному лейкозі (ГПЛ), де поєднання ДВЗ-синдрому та гіперфібринолізу зумовлює високий ризик фатальних кровотеч і потребує негайного початку специфічного лікування, інтенсивної трансфузійної підтримки та динамічного контролю гемостазу.

Сучасні підходи до профілактики та лікування геморагічного синдрому при ГМЛ мають бути комплексними — включати своєчасні трансфузії тромбоцитів, підтримання рівня фібриногену та факторів згортання, індивідуальне застосування антифібринолітиків, подолання рефрактерності до трансфузій і раннє впровадження таргетної терапії. Персоніфіковані протоколи моніторингу та рання молекулярна діагностика дозволяють зменшити частоту й тяжкість кровотеч, покращити результати лікування та підвищити виживаність, особливо серед пацієнтів із високим геморагічним ризиком.

Ключові слова: огляд, гострий мієлоїдний лейкоз, геморагічний синдром, кровотечі, тромбоцитопенія, гемостаз, ДВЗ-синдром.

HEMORRHAGIC SYNDROME IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA

Goryainova N. V.¹, Kuiavovych B. M.¹, Basova O. V.¹, Starodub H. S.¹,
Kucher O. V.², Biliaiev A. V.²

¹State Institution «National research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology
National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Abstract

Acute myeloid leukemia (AML) is an aggressive hematologic malignancy characterized by uncontrolled proliferation of myeloid blast cells in the bone marrow, leading to pancytopenia, infectious complications, and a high risk of bleeding. Hemorrhagic syndrome is a major contributor to early mortality, particularly during the first 60 days of induction therapy, and is defined by the combination of severe thrombocytopenia, platelet dysfunction, coagulopathy, and disseminated intravascular coagulation (DIC). Quantitative platelet deficiency increases the risk of spontaneous bleeding, whereas platelet dysfunction, including impaired activation and aggregation, significantly influences the severity and frequency of hemorrhagic events regardless of platelet count. DIC in AML develops as a consequence of coagulation system hyperactivation, endothelial injury, and increased expression of procoagulant molecules by leukemic blasts. Diagnosis is based on the ISTH scoring system and dynamic monitoring of laboratory parameters such as platelet count, prothrombin time, fibrinogen, and D-dimer. Molecular genetic factors, particularly KMT2A translocations, further increase the risk of severe bleeding and DIC by promoting a procoagulant state and stimulating hyperfibrinolysis, complicating standard prophylactic strategies.

Risk stratification for severe bleeding includes assessment of the international normalized ratio, platelet count, coagulation parameters, and clinical features such as leukocytosis, extramedullary disease, and concomitant infections. Particularly severe hemorrhagic complications occur in acute promyelocytic leukemia, where coagulopathy is combined with marked hyperfibrinolysis, requiring immediate initiation of specific therapy, transfusion support, and close monitoring of key hemostatic parameters.

Modern approaches to the prevention and management of hemorrhagic syndrome in AML should be comprehensive and include prophylactic and therapeutic platelet transfusions, maintenance of fibrinogen and coagulation factors, selective use of antifibrinolytic agents, consideration of platelet transfusion refractoriness, and early integration of targeted therapies. Early molecular screening and personalized monitoring protocols may reduce the incidence and severity of bleeding, improve treatment efficacy, and enhance survival, particularly in patients with a high hemorrhagic risk profile.

Keywords: review, acute myeloid leukemia, hemorrhagic syndrome, bleeding, thrombocytopenia, hemostasis, disseminated intravascular coagulation (DIC).

Мета дослідження: проаналізувати сучасні уявлення про механізми розвитку геморагічного синдрому при гострому мієлоїдному лейкозі, фактори ризику, клінічні прояви, діагностичні підходи та стратегії профілактики й лікування.

Методологія: Проведено систематичний пошук літератури в електронних базах даних, включно з PubMed, Scopus та Web of Science. Для пошуку

використовувалися терміни: «acute myeloid leukemia», «hemorrhagic syndrome», «bleeding», «thrombocytopenia», «coagulopathy», «disseminated intravascular coagulation», «fibrinolysis», «KMT2A rearrangement», «acute promyelocytic leukemia», «platelet transfusion», «targeted therapy» та «hemostasis management». Застосовано фільтри для відбору рецензованих статей, клінічних досліджень, систематичних оглядів та мета-аналізів. Додатково виконано ручний пошук у списках літератури ключових публікацій для виявлення релевантних досліджень. Для контекстуалізації сучасних підходів до профілактики та лікування геморагічного синдрому переглянуто клінічні настанови NCCN, ESMO та ASH з лікування гострого мієлоїдного лейкозу.

Вступ. Гострий мієлоїдний лейкоз (ГМЛ) є агресивним гематологічним злоякісним захворюванням, що характеризується неконтрольованою проліферацією мієлоїдних бластних клітин у кістковому мозку, зумовлюючи панцитопенію, інфекційні та геморагічні ускладнення. Геморагічний синдром, як один з провідних проявів ГМЛ, розвивається через комбінацію факторів: тяжку тромбоцитопенію, дисфункцію тромбоцитів, коагулопатію та дисеміноване внутрішньосудинне згортання (ДВЗ-синдром), що призводить до ранньої смертності, особливо в перші 60 днів після початку індукційної терапії. За оцінками, важкі кровотечі 4 ступеня за шкалою Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), включаючи летальні, ретинальні з порушенням зору або кровотечі з ураженням центральної нервової системи (ЦНС), виникають у багатьох пацієнтів під час інтенсивної індукційної хіміотерапії попри профілактичні трансфузії тромбоцитів [1].

Кількісні та якісні зміни тромбоцитів як причина геморагічного синдрому при ГМЛ. Тромбоцитопенія є одним із ключових факторів розвитку геморагічного синдрому при ГМЛ і обумовлена пригніченням мегакаріоцитопоезу бластними клітинами, що часто призводить до зниження рівня тромбоцитів нижче $10 \times 10^9/\text{л}$. Найпоширенішими є кровотечі зі слизових оболонок ротової порожнини, носа (епістаксис), ясен; шкірні крововиливи у

вигляді петехій, пурпури та екхімозів; гематурія; гастро-інтестинальні кровотечі, що можуть супроводжуватися блюванням кров'ю або меленою; менорагії; кровотечі з місць пункцій та біопсій під час та після медичних маніпуляцій; менш поширеними, але надзвичайно небезпечними є внутрішньочерепні кровотечі, особливо при гострому промієлоцитарному лейкозі або за наявності гіперлейкоцитозу.

У рандомізованих дослідженнях за участю пацієнтів із гематологічними захворюваннями та тромбоцитопенією показано, що частота тяжких кровотеч не зростає, якщо трансфузії тромбоцитів проводять при рівні $< 10 \times 10^9/\text{л}$, порівняно з пороговим значенням < 20 або $30 \times 10^9/\text{л}$ [2]. Такий підхід дозволяє зменшити кількість переливань без підвищення ризику кровотеч. Профілактична трансфузія при кількості тромбоцитів $< 10 \times 10^9/\text{л}$ відтерміновує появу першої кровотечі 2 або вище ступеня за шкалою BOOЗ і скорочує її тривалість у порівнянні з терапевтичною стратегією (лише за наявності симптомів). Проте зниження ризику кровотечі не було пов'язане з поліпшенням виживаності, а відмова від профілактичного переливання призводить до подовження тривалості кровотечі [3, 4].

У патогенезі кровотеч при ГМЛ окрім кількісного дефіциту тромбоцитів критичну роль відіграє не лише кількісний дефіцит тромбоцитів, а й їх функціональні порушення [5, 6]. У проспективному дослідженні Just Vinholt P. et al [7] з участю 60 дорослих пацієнтів із ГМЛ та тромбоцитопенією протягом 114 тижнів вчені за допомогою проточної цитометрії оцінювали активацію (за маркерами Р-селектину і CD63) та агрегацію тромбоцитів у відповідь на стимуляцію речовинами, що імітують природні сигнали: TRAP - синтетичним пептидом, який відтворює дію тромбіну, та CRP-XL - штучним пептидом, який імітує вплив колагену). Встановлено, що у даних пацієнтів спостерігається знижена агрегація та активація тромбоцитів *in vitro*, що асоціюється з клінічно значущими епізодами кровотеч незалежно від їх кількості. Зокрема, знижена агрегація у відповідь на

TRAP, асоціюється з підвищенням ризику кровотеч утричі (OR 3.00, 95 % ДІ 1.38–6.60), а знижена реакція на CRP-XL — у 4 рази (OR 4.00, 95 % ДІ 1.70–9.20). Дослідження підкреслює, що оцінка функції тромбоцитів може покращити стратифікацію ризику кровотеч і сприяти оптимізації терапії пацієнтів із ГМЛ.

Bumbea H. et al [8] продемонстрували значне зниження експресії маркерів активації тромбоцитів, зокрема Р-селектину та гранулофізину (CD63), що супроводжувалося зменшенням рівня глікопротеїну Іb — рецептора фактора фон Віллебранда, відповідального за початкове прикріплення тромбоцитів до ушкодженого ендотелію, а також $\beta 3$ -інтегрину, який входить до складу комплексу $\alpha \text{Ib} \beta 3$ — основного рецептора фібриногену й фібрину, що забезпечує адгезію тромбоцитів. Отримані результати свідчать про наявність множинних дефектів у сигнальних шляхах тромбоцитів при ГМЛ, що призводить до порушення їх адгезії, агрегації та секреції, а отже — до розвитку геморагічного синдрому, незалежно від кількості тромбоцитів у периферичній крові. У пацієнтів із ГМЛ порівняно зі здоровими особами контрольної групи відзначено зниження експресії маркерів CD63 (14.11 % проти 40.78 %), CD62P (15.26 % проти 28.23 %), CD42b (69.08 % проти 84.41 %) та CD61 (83.79 % проти 98.62 % у контрольній групі). Також встановлено, що наявність лихоманки, сепсису, лейкоцитозу або уремії корелює з більш вираженою дисфункцією тромбоцитів.

Патогенез, діагностика та терапевтичні підходи при ДВЗ-синдромі у пацієнтів з ГМЛ. У патогенезі геморагічного синдрому при гострій мієлоїдній лейкемії ДВЗ-синдром обумовлений гіперактивацією як коагуляційного, так і фібринолітичного каскадів унаслідок вивільнення бластами тканинного фактора (ТФ) і прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-1 β), а також ушкодженням ендотелію. У пацієнтів з ГМЛ із гіперлейкоцитозом ($> 100 \times 10^9/\text{л}$) може розвиватися лейкостаз, який спричиняє механічну обструкцію судин, підвищену експресію адгезивних молекул (Е-/Р-селектин, ICAM-1) та матриксних металопротеїназ,

що призводить до мікрогеморагій. Частота ДВЗ-синдрому при не-промієлоцитарному ГМЛ становить 8,5—25 % і зазвичай характеризується переважно тромботичним фенотипом. Водночас при поєднанні з вираженою тромбоцитопенією підвищується ризик кровотеч. Для ДВЗ-синдрому з геморагічним фенотипом типові зниження рівня інгібіторів фібринолізу та посилення фібринолітичної активності внаслідок підвищеної експресії анексину II на поверхні бластних клітин.

Згідно з оновленими критеріями ISTH (2025), діагностика явного (*overt*) ДВЗ-синдрому ґрунтується на системі балів: кількість тромбоцитів $< 50 \times 10^9/\text{л}$ – 2 бали, $50\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$ – 1 бал; подовження протромбінового часу (ПЧ) ≥ 6 с – 2 бали, на 3–6 с – 1 бал; рівень фібриногену $< 1,0$ г/л – 1 бал; продукти розпаду фібрину або D-димер > 7 -кратного верхнього нормального рівня – 3 бали, $> 3\text{--}7$ -кратного верхнього нормального рівня – 2 бали. Сумарний показник ≥ 5 балів свідчить про явний ДВЗ-синдром. Оцінювання необхідно проводити повторно, відстежуючи динаміку лабораторних параметрів для своєчасного виявлення прогресування або поліпшення стану. Зниження кількості тромбоцитів, фібриногену, поступове подовження ПЧ/міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), підвищення D-димеру можуть вказувати на розвиток або прогресування ДВЗ. При цьому важливо враховувати інші можливі причини подібних змін – печінкову недостатність, дефіцит вітаміну К, сепсис, травму чи застосування антикоагулянтів [9, 10].

За наявності порушень системної коагуляції (підозра або підтвердження ДВЗ, значне подовження ПЧ/МНВ) необхідна негайна корекція коагулопатії. Відповідно до сучасних консенсусних рекомендацій, терапія передбачає трансфузії тромбоцитів, замісне введення свіжозамороженої плазми або концентрату протромбінового комплексу [11], а також кріопреципітату чи концентрату фібриногену при його рівні $< 1,0$ г/л. У вибраних випадках може розглядатися замісна терапія антитромбіном відповідно до локальних протоколів [12, 13]. У пацієнтів із ГМЛ високого ризику та коагулопатією,

пов'язаною з ДВЗ, рекомендується підтримувати рівень тромбоцитів $> 20\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$ за відсутності кровотеч і $> 50 \times 10^9/\text{л}$ – у пацієнтів із активними або високоризиковими кровотечами [14]. Усі коригувальні заходи мають поєднуватися з інтенсивною терапією основного захворювання, оскільки усунення причини є ключовим фактором контролю ДВЗ-синдрому. Межові рівні тромбоцитів у хворих на ГМЛ можуть бути індивідуальними, з огляду на багатофакторний вплив – дисфункцію кісткового мозку, міелосупресію після хіміотерапії, інфекційні ускладнення, сепсис і супутні порушення коагуляції.

Молекулярно-генетичні фактори ризику геморагічних ускладнень при ГМЛ. Транслокація гена *KMT2A* (*MLL*) у бластах мієлоїдного походження є молекулярним предиктором геморагічних ускладнень і ДВЗ-синдрому при гострому мієлоїдному лейкозі. Вона асоціюється з хіміорезистентністю та підвищеною ранньою летальністю (до 15 % проти 7 % у пацієнтів з нормальним каріотипом), а також зі зростанням частоти як великих кровотеч ($p = 0.005$), так і геморагічного синдрому в загальному ($p = 0.001$). Реаранжування *KMT2A* у бластних клітинах призводить до утворення химерних білків, що активують онкогенні шляхи *HOXA* та *MEIS1*, створюючи прокоагулянтне мікросередовище. Лейкозні клітини підвищують експресію тканинного фактора, продукують прокоагулянтні мікроевезикули й стимулюють цитокінову активацію ендотелію. Одночасно активуються фібринолітичні шляхи через тканинний та урокіназний активатор плазміногену (tPA і uPA відповідно), анексин II, що спричиняє комбінацію мікротромбозів і гіперфібринолізу, клінічно проявляючись тяжким геморагічним синдромом [15, 16].

Наймасштабнішим дослідженням, присвяченим аналізу геморагічних ускладнень у пацієнтів із ГМЛ, асоційованим із транслокацією гена *KMT2A*, є ретроспективний аналіз Nguyen et al. [17]. До нього було включено 172 пацієнти з *KMT2A*-позитивним ГМЛ та 522 пацієнти з нормальним каріотипом. У пацієнтів з транслокацією частіше спостерігали лейкоцитоз $> 100 \times 10^9/\text{л}$ (28 % проти 15 %, $p < 0.001$) та підвищену експресію CD56 (45 % проти 22 %, $p < 0.001$).

$p < 0.001$), що асоціювалося з розвитком коагулопатії. Незважаючи на стандартну профілактику кровотеч (трансфузії при $<10 \times 10^9/\text{л}$), вони потребували більше тромбоцитарних доз (12 проти 7, $p < 0.001$). Будь-які кровотечі протягом 60 днів після початку індукції ремісії спостерігали у 65 % пацієнтів з *KMT2A* проти 32 % у пацієнтів з нормальним каріотипом (HR 2.8, $p < 0.001$); великі (кровотечі в критичних органах, падіння гемоглобіну ≥ 20 г/л або трансфузія ≥ 2 доз еритроцитарної маси) – 23 % проти 6 % (HR 6.22, $p = 0.005$); повторні – 19 % проти 5 % (HR 4.1, $p < 0.001$); дифузна альвеолярна кровотеча – 42 % проти 18 % (HR 3.2, $p = 0.05$); внутрішньочерепні – 15 % проти 11 % (HR 1.5, $p = 0.7$); шлунково-кишкові – 12 % проти 8 % (HR 1.8, $p = 0.04$). Кумулятивна частота великих кровотеч сягала 25 % проти 7 % ($p < 0.001$), а медіана часу до події становила 14 проти 28 днів ($p = 0.002$). ДВЗ-синдром діагностувався частіше у пацієнтів з *KMT2A* (38 % проти 32 %, $p = 0.2$) та часто передував смерті (93 % проти 54 %, $p = 0.03$), корелюючи з летальними кровотечами ($r = 0.68$, $p < 0.001$). Редакційні коментарі [18] підкреслюють, що швидке прогресування ДВЗ-синдрому у цій підгрупі ускладнює профілактику. Перспективними напрямками є використання низькомолекулярного менін-інгібітора ревуменібу та застосування тромбоеластографії для моніторингу коагуляційного статусу. Рання ідентифікація транслокації *KMT2A* має бути обов'язковим етапом діагностики для персоналізованого контролю геморагічного ризику.

Дані щодо інших каріотипів менш переконливі: хоча мутації *FLT3-ITD*, *NPM1*, *PTPN11*, *TP53* та *IKZF1* пов'язані з гіршим прогнозом і можливими екстрамедулярними проявами, достовірних доказів їхньої ролі у збільшенні ризику тяжких кровотеч наразі немає [19].

Екстрамедулярні прояви як чинник геморагічного синдрому. Екстрамедулярні прояви ГМЛ можуть зумовлювати розвиток кровотеч через декілька взаємопов'язаних механізмів: інфільтрація бластних клітин у тканини та органи (шкіру, слизові оболонки, ясна, лімфатичні вузли, печінку, селезінку,

центральною нервовою системою чи серозні оболонки) пошкоджує судинну стінку, підвищуючи її ламкість і ризик розриву; ураження слизових оболонок (наприклад, ясен або шлунково-кишкового тракту) супроводжується запаленням, ерозіями та виразкуванням, що сприяє локальним кровотечам. При гранулоцитарних саркомах механічний тиск пухлинної маси порушує мікроциркуляцію, тоді як масивна інфільтрація печінки або селезінки призводить до портальної гіпертензії, гіперспленізму та поглиблення тромбоцитопенії. Ураження центральної нервової системи або орбітальних структур може зумовлювати внутрішньочерепні чи ретинальні крововиливи. Ці патологічні процеси часто поєднуються з уже наявними порушеннями гемостазу, такими як тромбоцитопенія або ДВЗ-синдром, що підвищує імовірність і тяжкість кровотеч [20, 21, 22].

Клініко-лабораторна стратифікація ризику тяжких кровотеч у ГМЛ.

За даними дослідження Versluis J et al [1], метою якого було визначити частоту та фактори ризику кровотечі 4-го ступеня, події оцінювали ретроспективно між 14-м та 60-м днем після початку індукційної терапії. Кровотечі класифікували за шкалою ВООЗ, де 4-й ступінь відповідає фатальним або небезпечним для життя кровотечам, а також ретинальним із порушенням зору чи ураженням ЦНС. Потенційні предиктори враховувалися до початку лікування або до моменту розвитку кровотечі.

За допомогою багатофакторного регресійного аналізу з урахуванням конкуруючих ризиків (первинна кінцева точка – кровотеча 4-го ступеня) автори ідентифікували прогностичні фактори в когорті розробки моделі ($n = 341$), які згодом перевірили на незалежній когорті валідації ($n = 143$). Частота кровотеч 4-го ступеня становила 5,9 % у першій когорті та 9,8 % – у валідаційній. Кумулятивна частота подій на 60-й день була достовірно вищою серед пацієнтів із високим ризиком, ніж із низьким (когорта розробки: 31 ± 7 % проти 2 ± 1 %, $p < 0,001$; когорта валідації: 25 ± 9 % проти 7 ± 2 %, $p = 0,008$). В обох когортах високий ризик кровотеч асоціювався переважно з розвитком ДВЗ-синдрому та

проліферативним перебігом ГМЛ. Пацієнти високого ризику мали суттєво вищі рівні лейкоцитів (когорта розробки: $18,3$ проти $5,8 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,001$; когорта валідації: $40,4$ проти $6,6 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,001$) та лактатдегідрогенази (752 проти 312 Од/л, $p < 0,001$ і 2130 проти 833 Од/л відповідно, $p < 0,001$). Натомість соматичні мутації, типові для проліферативних форм ГМЛ (*FLT3*, *NPM1*, *NRAS*, *KRAS*, *PTPN11*, *CBL*), не мали статистично значущого зв'язку з кровотечею 4-го ступеня. Також не виявлено асоціації з цитогенетичним ризиком за класифікацією European LeukemiaNet, віком або статтю пацієнтів. До незалежних предикторів кровотечі 4-го ступеня увійшли: МНВ від $1,3$ до $1,5$ (1 бал), МНВ $> 1,5$ (2 бали) та кількість тромбоцитів $\leq 40 \times 10^9/\text{л}$ (1 бал), визначені на початку індукційної терапії або на момент кровотечі, якщо вона виникла до індукційної терапії.

У ретроспективному аналізі, присвяченому внутрішньочерепним кровотечам (ВЧК) у пацієнтів із новодіагнованим не-промієлоцитарним ГМЛ, встановлено, що жіноча стать, виражена тромбоцитопенія та знижений рівень фібриногену при госпіталізації були незалежними факторами ризику ВЧК. Загальна частота становила 4% (17 із 423 пацієнтів), із яких 24% випадків призвели до летального наслідку, попри проведення трансфузій тромбоцитів. Результати дослідження свідчать, що тяжка тромбоцитопенія на момент діагностики ГМЛ є предиктором подальших внутрішньочерепних крововиливів, незалежно від рівня лейкоцитів, принаймні серед пацієнтів, які отримують індукційну хіміотерапію [23].

Геморагічний синдром при гострому промієлоцитарному лейкозі. ГПЛ виникає внаслідок транслокації гена рецептора ретиноївої кислоти альфа (*RAR α*) на хромосомі 17, найчастіше з геном промієлоцитарного лейкозу (*PML*) на хромосомі 15. Унаслідок цього формується злитий транскрипт *PML::RARA*, який зумовлює блок диференціювання та клональну проліферацію промієлоцитів. Геморагічний синдром є одним із найтяжчих ускладнень ГПЛ, що суттєво впливає на прогноз та ранню летальність. Його патогенез

пов'язаний із комплексною коагулопатією, яка поєднує ДВЗ-синдром, гіперфібриноліз та тромбоцитопенію. Сукупна дія цих механізмів створює високий ризик кровотеч, зокрема внутрішньочерепних, які є основною причиною ранньої смерті при ГПЛ. Водночас відзначається підвищена схильність до тромбоутворення, що ускладнює клінічне ведення даних пацієнтів [24].

У фізіологічних умовах після ушкодження судинної стінки відбувається вивільнення тканинного фактора (TF), який активує фактор VII. Активований фактор VII (VIIa) у невеликих кількостях ініціює активацію фактора X, який у свою чергу активує фактор V. Комплекс Ха–Va каталізує перетворення протромбіну (II) на тромбін (IIa). На цьому етапі формується лише невелика кількість тромбіну, недостатня для стабільного утворення фібринового згустку, але достатня для активації тромбоцитів і посилення каскаду коагуляції через активацію факторів VIII, X і V. Це спричиняє генерацію більшої кількості IIa на поверхні активованих тромбоцитів, що забезпечує розщеплення фібриногену на фібрин і стабілізацію тромбу. При нормальному гемостазі утворення згустку обмежується ділянкою пошкодженого ендотелію завдяки антикоагуляційним механізмам: експресії тромбомодуліну, що зв'язує та інактивує IIa, та ендотеліального рецептора протеїну С (зв'язує та активує протеїн С, який разом з протеїном S інактивує IIa, Va та VIIa) в ендотеліальних клітинах; а також дії антитромбіну III, що зв'язує та інактивує IIa та фактор Ха. Додатково активація фібринолітичного шляху сприяє перетворенню плазміногену на плазмін, що забезпечує розщеплення фібрину та розсмоктування згустку після завершення гемостазу.

У пацієнтів із ГПЛ порушується регуляція коагуляційних шляхів. Промієлоцити при ГПЛ експресують надмірну кількість TF, продукують забагато цитокінів (IL1 β , TNF α) та так званих пухлинних прокоагулянтів, що призводить до надмірного утворення IIa та розвитку споживчої коагулопатії. Крім того, промієлоцити при ГПЛ експресують високі рівні анексину II,

рецептора та активатора tPA/uPA, що призводить до неконтрольованого утворення плазміну та, як наслідок, гіперфібринолізу, що суттєво підвищує ризик кровотеч. Додатковим фактором є тромбоцитопенія, зумовлена пригніченням мегакаріоцитопоезу бластними клітинами або цитотоксичною дією хіміотерапії, що ще більше підсилює геморагічний ризик [24].

Геморагічні події при ГПЛ мають характерну клінічну картину. Найчастішою причиною летальних кровотеч є внутрішньочерепні крововиливи. Згідно зі Шведським реєстром ГПЛ (1997–2013 рр.), серед 22 випадків ранньої смерті від кровотеч 21 був спричинений внутрішньочерепним крововиливом [25]. У звіті групи PETHEMA, що включав пацієнтів, які отримували третиноїн (all-trans retinoic acid, ATRA) у поєднанні з ідарубіцином, 37 із 66 випадків смерті під час індукції були пов'язані з кровотечами, з яких 24 – внутрішньочерепні, а 12 – внутрішньолегеневі. Хоча більшість летальних кровотеч траплялася протягом перших 10 днів лікування, окремі фатальні епізоди спостерігалися до 23-го дня індукції [26].

Традиційна хіміотерапія, зокрема з використанням антрациклінів, може поглиблювати коагулопатію та збільшувати ризик геморагічного синдрому. Натомість схеми лікування без антрациклінів, які поєднують триоксид миш'яку (arsenic trioxide, ATO) та ATRA, продемонстрували нижчу частоту ранньої смертності та тяжкої тромбоцитопенії, а також зменшення летальності внаслідок кровотеч [27, 28]. Слід зазначити, що ATRA вже протягом кількох годин після початку терапії знижує експресію анексину II та ТФ промієлоцитами, що пригнічує гіперфібриноліз і нормалізації коагуляційного балансу [29]. Цей ефект є патофізіологічним обґрунтуванням негайного призначення ATRA при перших підозрах на ГПЛ [30, 31], оскільки препарат сприяє диференціації лейкемічних клітин та швидкому зменшенню коагулопатії. Стандартна підтримуюча терапія для профілактики геморагічних ускладнень ГПЛ включає трансфузії тромбоцитів для досягнення рівня $> 30\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$, кріопреципітат для підтримання рівня фібриногену $> 1\text{--}1,5 \text{ г/л}$ та

свіжозаморожену плазму для підтримання МНВ < 1,5 [30]. Подібні рекомендації наведені також у дослідженні Lo-Coco et al., що підтвердило ефективність комбінованої терапії ATRA/АТО у зниженні ризику фатальних кровотеч [27].

Загальні стратегії профілактики та лікування. Стратегії профілактики та лікування геморагічного синдрому при ГМЛ мають бути мультикомпонентними й орієнтованими на корекцію як системних (тромбоцитопенія, ДВЗ-синдром, гіпофібриногенемія), так і локальних чинників кровотеч, а також на лікування основного захворювання [14]. Базовим підходом є трансфузійна підтримка: у більшості клінічних настанов для стаціонарних пацієнтів із гемобластозами профілактичне переливання тромбоцитів рекомендується при їх рівні < $10 \times 10^9/\text{л}$. У разі лихоманки, активної інфекції, перед інвазивними процедурами або за наявності кровотечі доцільним є підвищення порогового рівня до $20\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$, залежно від клінічної ситуації. Ці підходи ґрунтуються на проспективних і систематичних дослідженнях, які показали, що використання нижчого порогу не збільшує частоти тяжких кровотеч у стабільних пацієнтів, водночас зменшуючи потребу в компонентах крові [32]. Через часті трансфузії у хворих на лейкемію рефрактерність до тромбоцитів є поширеною проблемою. Вона визначається як недостатнє підвищення рівня тромбоцитів після переливання. У понад 80 % випадків причина має неімунний характер — підвищене споживання тромбоцитів (спленомегалія, кровотеча, інфекція, лихоманка, ДВЗ-синдром, медикаментозні впливи) [33]. Імунні чинники, переважно алоімунізація до антигенів HLA, становлять меншу, але клінічно значущу частку випадків. Для пацієнтів з рефрактерністю до трансфузій оптимальною може бути терапевтична стратегія переливань, тобто введення тромбоцитів лише при кровотечах або перед хірургічними втручаннями. Ефективність альтернативних підходів — безперервних інфузій тромбоцитів, введення імуноглобулінів чи плазмообміну — залишається непідтвердженою.

Серед пацієнтів, у яких клінічні чинники не пояснюють рефрактерність, основною імунологічною причиною є алоімунізація до антигенів лейкоцитів людини (HLA). Її формування зазвичай зумовлене попередніми вагітностями, гемотрансфузіями або трансплантаціями органів. Результати дослідження TRAP показали, що лейкоредукція компонентів крові значно знижує частоту алоімунізації та рефрактерності у пацієнтів з ГМЛ, які отримують індукційну хіміотерапію. У разі підтвердженої HLA-алоімунізації використовують три основні підходи до підбору донорських тромбоцитів: перехресне тестування тромбоцитів (інкубація сироватки пацієнта з тромбоцитами донора для оцінки їхньої сумісності) [34], HLA-типування (підбір донорів із сумісністю за антигенами HLA-A та HLA-B класу I) [35], стратегія уникнення HLA (відбір тромбоцитарних концентратів без антигенів, до яких у пацієнта наявні специфічні алоантитіла) [36].

Застосування антифібринолітиків, зокрема транексамової кислоти, наразі досліджується у низці рандомізованих контрольованих випробувань серед пацієнтів із гематологічними злоякісними новоутвореннями [14]. Результати залишаються суперечливими: якщо ранні дослідження та метааналізи свідчили про можливу користь у певних клінічних ситуаціях, то новіші випробування за участю пацієнтів із хіміотерапією-індукованою тромбоцитопенією не продемонстрували достовірного зниження частоти клінічно значущих кровотеч чи потреби у трансфузіях. Отже, **рутинне застосування транексамової кислоти** у всіх пацієнтів з ГМЛ не рекомендується. Її можна розглядати індивідуально – у разі вираженого гіперфібринолізу або локальних тяжких кровотеч – із урахуванням ризику тромботичних ускладнень, оскільки окремі дослідження вказують на підвищення ризику тромбозів без зменшення геморагічних подій [37]. Відповідно до рекомендацій NCCN, транексамова кислота може бути використана у пацієнтів, які відмовляються від трансфузій, за рівня тромбоцитів $< 30 \times 10^9/\text{л}$ [38].

Окремі клінічні центри повідомляли про використання рекомбінантного фактора VIIa при внутрішньочерепних кровотечах [39] та рекомбінантного тромбомодуліну [40], однак дані про їхню ефективність обмежені через невеликі вибірки пацієнтів.

Висновки

1. Геморагічний синдром залишається одним із провідних чинників ранньої смертності при гострому мієлоїдному лейкозі (ГМЛ), особливо протягом перших 60 днів терапії. Його патогенез зумовлений поєднанням тяжкої тромбоцитопенії (зокрема IV ступеня за Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0), дисфункції тромбоцитів, ДВЗ-синдрому та впливу молекулярно-генетичних аномалій, таких як реаранжування гена *KMT2A*. Сукупна дія цих факторів зумовлює високий ризик кровотеч, переважно у перші тижні після встановлення діагнозу та під час індукційної хіміотерапії, коли частота тяжких геморагічних подій може досягати 10–15 %.
2. Сучасна стратегія ведення пацієнтів із ГМЛ передбачає інтеграцію молекулярної діагностики та моніторингу мінімальної залишкової хвороби з метою індивідуалізації терапії та мінімізації геморагічних ризиків. Перспективним напрямом є застосування тромбоеластографії для комплексної оцінки коагуляційного статусу.
3. Алгоритм дій при активній кровотечі має включати швидку оцінку гемодинаміки, невідкладну корекцію тромбоцитопенії (термінове переливання тромбоцитарних концентратів), замісну терапію факторами згортання, контроль джерела кровотечі (ендоскопічні або хірургічні втручання за показаннями) та тісну взаємодію з фахівцями інтенсивної терапії. При внутрішньочерепних або ретинальних крововиливах рішення щодо інвазивного втручання приймається мультидисциплінарно з урахуванням прогнозу лейкемії та поточного гематологічного статусу.

4. Для визначення інтенсивності моніторингу та вибору терапевтичної тактики необхідна стратифікація ризику геморагічного синдрому. До ключових параметрів належать показники шкали ISTH для ДВЗ-синдрому, рівень фібриногену, протромбіновий час (ПЧ), міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), ступінь тромбоцитопенії, цитогенетичні та молекулярні маркери, а також клінічні прояви й екстрамедулярні ураження. Пацієнти з високим ризиком потребують більш інтенсивної трансфузійної підтримки та частішого лабораторного контролю.

5. Профілактика та лікування геморагічних ускладнень повинні бути інтегрованими з онкогематологічною стратегією. Швидкий початок специфічної терапії ГМЛ – наприклад, застосування АТРА/АТО при гострій промієлоцитарній лейкемії (ГПЛ) – дозволяє швидко знизити активність коагулопатії. В інших підтипах ГМЛ доцільно оптимізувати терміни індукційної терапії та враховувати потенційний вплив таргетних агентів на гемостаз. Необхідною складовою сучасного менеджменту є стандартизовані протоколи трансфузійної підтримки, щоденний моніторинг кількості тромбоцитів і основних показників коагулограми протягом індукційної терапії, а також координація рішень у межах мультидисциплінарної команди [12]. Індивідуалізована стратифікація ризику кровотеч із урахуванням лабораторних, клінічних та молекулярних параметрів дозволяє оптимізувати профілактику та лікування, що в комплексі сприяє зниженню частоти тяжких геморагічних ускладнень і покращенню загального прогнозу пацієнтів із гострим мієлоїдним лейкозом.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Література

1. Versluis J, Pandey M, Flamand Y, Haydu JE, Belizaire R, Faber M, et al. Prediction of life-threatening and disabling bleeding in patients with AML receiving intensive induction chemotherapy. *Blood Adv.* 2022 May 10;6(9):2835–46. Available from:

- <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/6/9/2835/483697/Prediction-of-life-threatening-and-disabling> doi:10.1182/bloodadvances.2021006166
2. Diedrich B, Remberger M, Shanwell A, Svahn BM, Ringdén O. A prospective randomized trial of a prophylactic platelet transfusion trigger of $10 \times 10^9/L$ versus $30 \times 10^9/L$ in allogeneic hematopoietic progenitor cell transplant recipients. *Transfusion*. 2005 Jul;45(7):1064–72. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1537-2995.2005.04157.x> doi:10.1111/j.1537-2995.2005.04157.x
 3. Wandt H, Schaefer-Eckart K, Wendelin K, Pilz B, Wilhelm M, Thalheimer M, et al.; Study Alliance Leukemia. Therapeutic platelet transfusion versus routine prophylactic transfusion in patients with haematological malignancies: an open-label, multicentre, randomised study. *Lancet*. 2012 Oct 13;380(9850):1309–16. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(12\)60689-8/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(12)60689-8/abstract) doi:10.1016/S0140-6736(12)60689-8
 4. Stanworth SJ, Estcourt LJ, Powter G, Kahan BC, Dyer C, Choo L, et al.; TOPPS Investigators. A no-prophylaxis platelet-transfusion strategy for hematologic cancers. *N Engl J Med*. 2013 May 9;368(19):1771–80. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1212772> doi:10.1056/NEJMoa1212772
 5. Slichter SJ, Kaufman RM, Assmann SF, McCullough J, Triulzi DJ, Strauss RG, et al. Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage. *N Engl J Med*. 2010 Feb 18;362(7):600–13. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0904084> doi:10.1056/NEJMoa0904084
 6. Friedmann AM, Sengul H, Lehmann H, Schwartz C, Goodman S. Do basic laboratory tests or clinical observations predict bleeding in thrombocytopenic oncology patients? A reevaluation of prophylactic platelet transfusions. *Transfus Med Rev*. 2002 Jan;16(1):34–45. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0887796302800050?via%3Dihub> doi:10.1053/tmrv.2002.29403
 7. Just Vinholt P, Højrup Knudsen G, Sperling S, Frederiksen H, Nielsen C. Platelet function tests predict bleeding in patients with acute myeloid leukemia and thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2019 Aug;94(8):891–901. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.25512> doi:10.1002/ajh.25512
 8. Bumbea H, Vladareanu AM, Dumitru I, Popov VM, Ciufu C, Nicolescu A, et al. Platelet defects in acute myeloid leukemia—potential for hemorrhagic events. *J Clin Med*. 2021 Dec 26;11(1):118. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/1/118> doi:10.3390/jcm11010118
 9. Iba T, Levy JH, Maier CL, Helms J, Umemura Y, Moore H, et al. Updated definition and scoring of disseminated intravascular coagulation in 2025: communication from the ISTH SSC Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation. *J Thromb Haemost*. 2025 Jul;23(7):2356–62. Available from: [https://www.jthjournal.org/article/S1538-7836\(25\)00220-X/fulltext](https://www.jthjournal.org/article/S1538-7836(25)00220-X/fulltext) doi:10.1016/j.jth.2025.03.038
 10. Larsen JB, Aggerbeck MA, Granfeldt A, Schmidt M, Hvas AM, Adelborg K. Disseminated intravascular coagulation diagnosis: positive predictive value of the ISTH score in a Danish population. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021 Dec 9;5(8):e12636. Available from: [https://www.rpthjournal.org/article/S2475-0379\(22\)01492-3/fulltext](https://www.rpthjournal.org/article/S2475-0379(22)01492-3/fulltext) doi:10.1002/rth2.12636
 11. Squizzato A, Hunt BJ, Kinasewitz GT, Wada H, Ten Cate H, Thachil J, et al. Supportive management strategies for disseminated intravascular coagulation: an international consensus. *Thromb Haemost*. 2016 May;115(5):896–904. Available from: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1160/TH15-09-0740> doi:10.1160/TH15-09-0740
 12. Ten Cate H, Leader A. Management of disseminated intravascular coagulation in acute leukemias. *Hamostaseologie*. 2021 Apr;41(2):120–6. Available from: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/a-1393-8302> doi:10.1055/a-1393-8302

13. Ikezoe T. Advances in the diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation in haematological malignancies. *Int J Hematol*. 2021 Jan;113(1):34–44. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12185-020-02992-w> doi:10.1007/s12185-020-02992-w
14. Wang TF, Makar RS, Antic D, Levy JH, Douketis JD, Connors JM, et al. Management of hemostatic complications in acute leukemia: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2020 Dec;18(12):3174–83. Available from: [https://www.jthjournal.org/article/S1538-7836\(22\)03764-3/fulltext](https://www.jthjournal.org/article/S1538-7836(22)03764-3/fulltext) doi:10.1111/jth.15074
15. Zehtabcheh S, Soleimani Samarkhazan H, Asadi M, Zabihi M, Parkhideh S, Mohammadi MH. Insights into *KMT2A* rearrangements in acute myeloid leukemia: from molecular characteristics to targeted therapies. *Biomark Res*. 2025 May 13;13(1):73. Available from: <https://biomarkerres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40364-025-00786-y> doi:10.1186/s40364-025-00786-y
16. Issa GC, Zarka J, Sasaki K, Qiao W, Pak D, Ning J, et al. Predictors of outcomes in adults with acute myeloid leukemia and *KMT2A* rearrangements. *Blood Cancer J*. 2021 Sep 29;11(9):162. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41408-021-00557-6> doi:10.1038/s41408-021-00557-6
17. Nguyen D, Kantarjian HM, Short NJ, Qiao W, Ning J, Cuglievan B, et al. Early mortality in acute myeloid leukemia with *KMT2A* rearrangement is associated with high risk of bleeding and disseminated intravascular coagulation. *Cancer*. 2023 Jun 15;129(12):1856–65. Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.34728> doi:10.1002/cncr.34728
18. Venugopal S, Taylor J. Trying to outRun-DIC in *KMT2A* AML: it's tricky. *Cancer*. 2023 Jun 15;129(12):1797–9. Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.34727> doi:10.1002/cncr.34727
19. Eckardt JN, Stölzel F, Kunadt D, Röllig C, Stasik S, Wagenführ L, et al. Molecular profiling and clinical implications of patients with acute myeloid leukemia and extramedullary manifestations. *J Hematol Oncol*. 2022 May 13;15(1):60. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9107142/> doi:10.1186/s13045-022-01267-7
20. Benites BM, Fonseca FP, Miranda-Silva W, Bruno JS, Tucunduva L, Fregnani ER. Myeloid sarcoma in the tongue. *Autops Case Rep*. 2020 May 6;10(2):e2020160. Available from: <https://europepmc.org/article/MED/33344279> doi:10.4322/acr.2020.160
21. Quispe RA, Aguiar EM, de Oliveira CT, Neves ACX, Santos PSDS. Oral manifestations of leukemia as part of early diagnosis. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2022 Jul-Sep;44(3):392–401. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9477758/> doi:10.1016/j.htct.2021.08.006
22. Kundu S, Ewing B, Bower M, Hepburn M. A sudden expansion: acute subdural hematoma from extramedullary acute myeloid leukemia. *Cureus*. 2025 Aug 14;17(8):e90114. Available from: <https://www.cureus.com/articles/393351-a-sudden-expansion-acute-subdural-hematoma-from-extramedullary-acute-myeloid-leukemia#!/> doi:10.7759/cureus.90114
23. Koschade SE, Stratmann JA, Miesbach W, Steffen B, Serve H, Finkelmeier F, et al. Intracranial hemorrhage in newly diagnosed non-promyelocytic acute myeloid leukemia patients admitted for intensive induction chemotherapy. *Eur J Haematol*. 2022 Feb;108(2):125–32. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejh.13718> doi:10.1111/ejh.13718
24. Hambley BC, Tomuleasa C, Ghiaur G. Coagulopathy in acute promyelocytic leukemia: can we go beyond supportive care? *Front Med (Lausanne)*. 2021 Aug 17;8:722614. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2021.722614/full> doi:10.3389/fmed.2021.722614
25. Lehmann S, Deneberg S, Antunovic P, Rangert-Derolf Å, Garelius H, Lazarevic V, et al. Early death rates remain high in high-risk APL: update from the Swedish Acute Leukemia Registry 1997–2013. *Leukemia*. 2017 Jun;31(6):1457–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/leu201771> doi:10.1038/leu.2017.71
26. de la Serna J, Montesinos P, Vellenga E, Rayón C, Parody R, León A, et al. Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia

- treated with all-trans retinoic acid and idarubicin. *Blood*. 2008 Apr 1;111(7):3395–402. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/111/7/3395/25102> doi:10.1182/blood-2007-07-100669
27. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando SM, Iacobelli S, et al; Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto; German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group; Study Alliance Leukemia. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013 Jul 11;369(2):111–21. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1300874> doi:10.1056/NEJMoa1300874
28. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Bowen D, Kell J, Knapper S, et al; UK National Cancer Research Institute Acute Myeloid Leukaemia Working Group. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Oct;16(13):1295–305. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(15\)00193-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(15)00193-X/fulltext) doi:10.1016/S1470-2045(15)00193-X
29. Tallman MS, Lefèbvre P, Baine RM, Shoji M, Cohen I, Green D, et al. Effects of all-trans retinoic acid or chemotherapy on the molecular regulation of systemic blood coagulation and fibrinolysis in patients with acute promyelocytic leukemia. *J Thromb Haemost*. 2004 Aug;2(8):1341–50. Available from: [https://www.jthjournal.org/article/S1538-7836\(22\)18185-7/fulltext](https://www.jthjournal.org/article/S1538-7836(22)18185-7/fulltext) doi:10.1111/j.1538-7836.2004.00787.x
30. Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, Estey EH, Löwenberg B, Naoe T, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2019 Apr 11;133(15):1630–43. Available from: <https://europemc.org/article/MED/30803991> doi:10.1182/blood-2019-01-894980
31. Ghiaur A, Doran C, Gaman MA, Ionescu B, Tatic A, Cirstea M, et al. Acute promyelocytic leukemia: review of complications related to all-trans retinoic acid and arsenic trioxide therapy. *Cancers (Basel)*. 2024 Mar 15;16(6):1160. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/16/6/1160> doi:10.3390/cancers16061160
32. Estcourt LJ, Stanworth SJ, Doree C, Hopewell S, Trivella M, Murphy MF. Comparison of different platelet count thresholds to guide administration of prophylactic platelet transfusion for preventing bleeding in people with haematological disorders after myelosuppressive chemotherapy or stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Nov 18;2015(11):CD010983. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4717525/> doi:10.1002/14651858.CD010983.pub2
33. Slichter SJ, Davis K, Enright H, Braine H, Gernsheimer T, Kao KJ, et al. Factors affecting posttransfusion platelet increments, platelet refractoriness, and platelet transfusion intervals in thrombocytopenic patients. *Blood*. 2005 May 15;105(10):4106–14. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/105/10/4106/19933> doi:10.1182/blood-2003-08-2724
34. Vassallo RR, Fung M, Rebulla P, Duquesnoy R, Saw CL, Slichter SJ, et al; International Collaboration for Guideline Development, Implementation and Evaluation for Transfusion Therapies. Utility of cross-matched platelet transfusions in patients with hypoproliferative thrombocytopenia: a systematic review. *Transfusion*. 2014 Apr;54(4):1180–91. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/trf.12395> doi:10.1111/trf.12395
35. Pavenski K, Rebulla P, Duquesnoy R, Saw CL, Slichter SJ, et al; International Collaboration for Guideline Development, Implementation and Evaluation for Transfusion Therapies (ICTMG) Collaborators. Efficacy of HLA-matched platelet transfusions for patients with hypoproliferative thrombocytopenia: a systematic review. *Transfusion*. 2013 Oct;53(10):2230–42. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/trf.12175> doi:10.1111/trf.12175
36. Petz LD, Garratty G, Calhoun L, Clark BD, Terasaki PI, Gresens C, et al. Selecting donors of platelets for refractory patients on the basis of HLA antibody specificity. *Transfusion*. 2000 Dec;40(12):1446–56. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1537-2995.2000.40121446.x> doi:10.1046/j.1537-2995.2000.40121446.x

37. Estcourt LJ, McQuilten Z, Powter G, Dyer C, Curnow E, Wood EM, et al; TREATT Trial Collaboration (provisional). The TREATT Trial (TRial to EvaluAte Tranexamic acid therapy in Thrombocytopenia): safety and efficacy of tranexamic acid in patients with haematological malignancies with severe thrombocytopenia: study protocol for a double-blind randomised controlled trial. *Trials*. 2019 Oct 15;20(1):592. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6792262/> doi:10.1186/s13063-019-3663-2
38. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Acute Myeloid Leukemia (Version 3.2025). Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf
39. Nosari A, Caimi TM, Zilioli V, Molteni A, Mancini V, Morra E. Cerebral hemorrhage treated with NovoSeven in acute promyelocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2012 Jan;53(1):160–1. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10428194.2011.605189> doi:10.3109/10428194.2011.605189
40. Ookura M, Hosono N, Tasaki T, Oiwa K, Fujita K, Ito K, et al. Successful treatment of disseminated intravascular coagulation by recombinant human soluble thrombomodulin in patients with acute myeloid leukemia. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Nov;97(44):e12981. Available from: <https://europepmc.org/article/MED/30383650> doi:10.1097/MD.00000000000012981

Стаття надійшла 28.09.2025 р.

Контакти: Надія Горяїнова goryainovan@gmail.com

DOI: 10.33741/3083-6883.43.16

УДК: 616-006.441, 616.98:578.828+616-006.441

ІМУНОДЕФІЦИТ ПРИ НЕХОДЖКІНСЬКИХ ЛІМФОМАХ З ОГЛЯДУ НА МЕХАНІЗМИ, КЛІНІЧНІ НАСЛІДКИ ТА ТЕРАПЕВТИЧНІ ПІДХОДИ

Куявович Б. М., Горяїнова Н. В., Басова О. В.

Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

Анотація

Неходжкінські лімфоми часто асоціюються з імунodefіцитами, як первинними, які сприяють розвитку лімфом через хронічну імунну активацію, геномну нестабільність та порушення імунного нагляду, так і набутими, спричиненими як самим захворюванням, так і його лікуванням, що призводить до підвищеного ризику інфекцій та ускладнює терапію. Первинні імунodefіцити, такі як загальний варіабельний імунodefіцит та синдром Віскотта–Олдріча, сприяють лімфомогенезу через генетичні дефекти (TNFRSF13B, WAS) та персистенцію онкогенних вірусів. У пацієнтів з НХЛ спостерігається порушення імунної функції через заміщення нормальних лімфоцитів злоякісними клітинами або внаслідок зменшення кількості В-клітин та зниження продукції імунoglobulinів. Гіпогаммаглобулінемія, характерна для В-клітинних НХЛ, та дисфункція Т-клітин підвищують ризик бактеріальних, вірусних та грибкових інфекцій. Значна частина сучасних терапевтичних підходів при НХЛ посилюють імунodefіцит. Зокрема, анти-CD20 моноклональні антитіла (наприклад, ритуксимаб) індукують глибоку та тривалу деплецію В-лімфоцитів, що зумовлює стійку гіпогаммаглобулінемію та призводить до підвищеного ризику інфекцій. Інші складові комбінованої схеми R-CHOP додатково посилюють імуносупресію: циклофосфамід і доксорубіцин спричиняють нейтропенію, а преднізолон пригнічує функціональну активність Т-клітин з тривалістю імунodefіциту до більше 2-х років.

Імунodefіцит при НХЛ значно підвищує вразливість пацієнтів до інфекцій, що є основною причиною морбідності та смертності. Клінічні наслідки включають бактеріальні, вірусні та грибкові інфекції, що можуть набувати рецидивуючого перебігу, а також опортуністичні (наприклад, *Pneumocystis jirovecii*) захворювання, сепсис, реактивацію вірусу гепатиту В та зниження загальної виживаності. Рекомендації щодо ведення даних пацієнтів охоплюють скринінг рівня імунoglobulinів і лімфоцитів, антибактеріальну, протівірусну та протигрибкову профілактику та замісну терапію внутрішньовенних імунoglobulinом при IgG <4 г/л, а також моніторинг показників імунологічного дослідження протягом 2-х років для зниження покращення прогнозу та загальної виживаності.

Ключові слова: огляд, неходжкінські лімфоми, імунodefіцит, гіпогаммаглобулінемія; ритуксимаб, інфекційні ускладнення.

IMMUNODEFICIENCY IN NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS IN THE CONTEXT OF MECHANISMS, CLINICAL CONSEQUENCES, AND THERAPEUTIC APPROACHES

Kuiavovych B. M., Goryainova N. V., Basova O. V.

State Institution «National research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology
National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Abstract

Non-Hodgkin lymphomas (NHL) are frequently associated with immunodeficiencies, both primary, which contribute to lymphomagenesis through chronic immune activation, genomic instability, and impaired immune surveillance, and secondary (acquired), caused by the disease itself and its treatment, leading to an increased risk of infections and complicating therapy. Primary immunodeficiencies, such as common variable immunodeficiency and Wiskott-Aldrich syndrome, promote lymphomagenesis through genetic defects (e.g., TNFRSF13B, WAS) and persistence of oncogenic viruses. In patients with NHL, immune function is impaired due to the replacement of normal lymphocytes with malignant cells or as a result of reduced B-cell counts and decreased immunoglobulin production. Hypogammaglobulinemia, characteristic of B-cell NHL, and T-cell dysfunction increase the risk of bacterial, viral, and fungal infections. A significant proportion of modern therapeutic approaches for NHL exacerbate immunodeficiency. Specifically, anti-CD20 monoclonal antibodies (e.g., rituximab) induce profound and prolonged B-cell depletion, resulting in persistent hypogammaglobulinemia and an elevated risk of infections. Other components of the R-CHOP regimen further enhance immunosuppression: cyclophosphamide and doxorubicin cause neutropenia, while prednisolone suppresses T-cell functional activity, with immunodeficiency persisting for over two years.

*Immunodeficiency in NHL significantly increases patients' susceptibility to infections, which are a major cause of morbidity and mortality. Clinical consequences include bacterial, viral, and fungal infections, which may become recurrent, as well as opportunistic infections (e.g., *Pneumocystis jirovecii*), sepsis, reactivation of hepatitis B virus, and reduced overall survival. Recommendations for managing these patients include screening for immunoglobulin and lymphocyte levels, antibacterial, antiviral, and antifungal prophylaxis, and intravenous immunoglobulin replacement therapy for IgG levels <4 g/L, along with monitoring immunological parameters for two years to improve prognosis and overall survival.*

Keywords: review, non-Hodgkin lymphomas, immunodeficiency, hypogammaglobulinemia, rituximab, infectious complications.

Неходжкінські лімфоми (НХЛ) є гетерогенною групою пухлин лімфоїдної тканини, що складають близько 40 % усіх гематологічних злоякісних захворювань та часто асоціюються з імунодефіцитними станами. Як первинні, так і набуті імунодефіцити можуть сприяти розвитку лімфом через хронічну імунну активацію та геномну нестабільність, водночас самі неходжкінські лімфоми та їх терапія можуть призводити до вторинного імунодефіциту.

Характерною ознакою імунодефіциту при НХЛ є гіпогаммаглобулінемія, особливо при В-клітинних підтипах, адже порушення продукції антитіл і дисфункція В-клітин зумовлюють підвищений ризик бактеріальних та вірусних інфекцій. Пацієнти з нелікованими агресивними В-клітинними НХЛ і вихідною гіпогаммаглобулінемією мають нижчі показники виживаності, що підкреслює прогностичне значення імунних параметрів. Крім того, набуті імунодефіцити, пов'язані з інфекцією вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), значно підвищують ризик НХЛ і характеризуються агресивними гістологічними варіантами та екстранодальними ураженнями, що зумовлені глибокою Т-клітинною деплецією та механізмами уникнення імунного нагляду. Терапія онкогематологічних захворювань, включно з ритуксимаб-вмісними схемами, такими як R-CHOP, є ефективною у досягненні ремісії, та може посилювати імунодефіцит через зменшення кількості або повне виснаження В-клітин і пригнічення гуморального імунітету, що додатково ускладнює клінічне ведення хворих.

Метою огляду літератури був розгляд механізмів, що лежать в основі первинного та вторинного імунодефіциту при неходжкінських лімфомах, охарактеризувати їх клінічні наслідки та проаналізувати терапевтичні підходи для корекції цих порушень для покращення результатів лікування пацієнтів.

Проведено систематичний пошук літератури в електронних базах даних, включно з PubMed, Scopus та Web of Science, охоплюючи публікації з січня 2000 року по вересень 2025 року. Для пошуку використовувалися терміни: «non-Hodgkin lymphoma», «immunodeficiency», «hypogammaglobulinemia», «R-CHOP», «rituximab», «immune evasion», «infection risk» та «immunoglobulin therapy». Застосовано фільтри для пріоритетного відбору рецензованих статей, клінічних досліджень, систематичних оглядів та мета-аналізів. Додатково виконано ручний пошук у списках літератури ключових статей для виявлення релевантних досліджень. З метою контекстуалізації протоколів лікування та рекомендацій щодо ведення імунодефіциту при НХЛ переглянуто клінічні

настанови ВООЗ, Європейського товариства медичної онкології (ESMO) та МОЗ.

Механізми імунодефіциту при НХЛ. Імунодефіцит при НХЛ є багатофакторним явищем, що зумовлене особливостями перебігу захворювання, взаємодіями з пухлинним мікрооточенням та зовнішніми факторами, такими як вірусні інфекції. Імунодефіцит призводить до підвищеної сприйнятливості до інфекцій та прогресуванню захворювання у даних пацієнтів. Крім того, пухлинне мікрооточення та онкогенні віруси, такі як вірус Епштейна–Барр (EBV), відіграють критичну роль у посиленні дисфункції імунної системи.

Первинні імунодефіцити (ПІД), також відомі як вроджені порушення імунітету, являють собою групу генетичних захворювань, що порушують розвиток, функцію або регуляцію імунної системи, тим самим підвищуючи сприйнятливість до інфекцій, аутоімунних захворювань та злоякісних пухлин, включно з НХЛ. Ці захворювання створюють хронічний стан імунної дисрегуляції, що сприяє геномній нестабільності, тривалому запаленню та порушенню імунної системи, зрештою підвищуючи ризик розвитку лімфопроліферативних захворювань протягом життя [1]. Зв'язок між ПІД та НХЛ добре задокументований: епідеміологічні дані свідчать, що пацієнти з ПІД мають суттєво підвищений ризик розвитку підтипів НХЛ з переважанням В-клітин, що може бути у 10–100 разів вищим порівняно із загальною популяцією [2]. Це обумовлено дефектами ключових імунних шляхів, включно з продукцією антитіл, сигналізацією Т-клітин та усуненням патогенів, що зумовлює неконтрольовану лімфопроліферацію та персистенцію онкогенних вірусів.

Загальний варіабельний імунодефіцит (ЗВІД) є найпоширенішим симптоматичним первинним імунодефіцитом у дорослих та характеризується зниженими рівнями сироваткових імуноглобулінів (IgG, часто також IgA та/або IgM), порушенням диференціації В-клітин у плазматичні клітини та зниженням

здатності до продукції антитіл. Генетично ЗВІД асоційований із мутаціями у кількох генах, зокрема TNFRSF13B (що кодує рецептор TACI, відповідальний за сигналізацію для виживання та активації В-клітин) та ICOS (який кодує ко-стимуляторний рецептор, необхідний для взаємодії Т- та В-клітин). Дані мутації порушують ключові шляхи активації й дозрівання В-клітин, а виражена гіпогаммаглобулінемія порушує гуморальний імунітет, призводячи до рецидивуючих інфекцій і недостатньої продукції антитіл, що, у свою чергу, сприяє хронічній антигенній стимуляції та гіперплазії лімфоїдної тканини. Це призводить до рецидивуючих бактеріальних інфекцій, переважно респіраторних і шлунково-кишкових, підвищеного ризику аутоімунних ускладнень і розвитку лімфопроліферативних процесів, особливо екстранодальних лімфом слизової оболонки, асоційованої з лімфоїдною тканиною (MALT-лімфоми) та дифузної В-великоклітинної лімфоми (ДВКЛ), причому дослідження повідомляють про показники захворюваності на НХЛ від 2 до 8 % у когорті пацієнтів із ЗВІД [1, 3]. Лімфоми при ЗВІД часто виникають у місцях хронічного запалення, таких як шлунково-кишковий тракт, та асоційовані з персистуючими патогенами, наприклад *Helicobacter pylori*, що підкреслює роль інфекцій у розвитку лімфопроліферативних процесів. [3].

Імунодефіцит при синдромі Віскотта–Олдріча, Х-зчепленому первинному імунодефіциті, зумовлений мутаціями у гені WAS, що кодує білок WASP, і характеризується комплексними порушеннями функції кількох типів імунних клітин. Дефекти в реорганізації цитоскелету призводять до порушень полімерації актину, що викликає дефектну сигналізацію Т-клітинного рецептора, знижену міграцію В-клітин та знижену цитотоксичність природних кілерів (NK-клітин). Наслідком є комбінований імунодефіцит із клінічними проявами, такими як екзема, тромбоцитопенія та аутоімунні ускладнення. Хронічна імунна активація на фоні недостатньої імунної відповіді на віруси, особливо вірус Епштейна-Барр (EBV), створює сприятливі умови для неконтрольованої проліферації В-клітин і підвищує ризик розвитку

неходжкінських лімфом до 100-кратного у дітей та підлітків [2]. Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) відновлює імунну компетентність, зменшуючи цей ризик, що підтверджує прямий причинно-наслідковий зв'язок між первинним імунodefіцитом та формуванням злоякісної пухлини.

Інші ПД, такі як тяжкий комбінований імунodefіцит та атаксія-телангіектазія, також асоційовані з НХЛ через дефекти репарації ДНК та порушення розвитку лімфоцитів, хоча ці стани менш поширені у дорослих. Загалом, ПД сприяють розвитку НХЛ через порушення імунної системи, при цьому генетичне консультування та раннє втручання (наприклад, замісна терапія імуноглобулінами або ТГСК) є критично важливими для зниження ризику.

Вторинний імунodefіцит (ВІД) при НХЛ означає набуті порушення функцій імунної системи, що розвиваються внаслідок самої злоякісної пухлини, а не первинних генетичних дефектів. На відміну від первинних імунodefіцитів, які є вродженими порушеннями імунітету, ВІД зумовлений зовнішніми факторами, такими як прямий вплив пухлини на імунні клітини, хронічне запалення та порушення гемопоезу, пов'язані із захворюванням. У НХЛ, особливо у В-клітинних підтипах, таких як ДВКЛ та фолікулярна лімфома, ВІД проявляється через кілька взаємопов'язаних механізмів, що порушують як гуморальний, так і клітинний імунітет, підвищуючи сприйнятливість до інфекцій, знижуючи ефективність вакцин та погіршуючи клінічні наслідки [4].

Одним із основних механізмів ВІД при НХЛ є злоякісна проліферація В-клітин, яка витісняє нормальні лімфоїдні клітини з кісткового мозку та лімфоїдних тканин. Це призводить до вираженої гіпогаммаглобулінемії, що характеризується зниженою продукцією імуноглобулінів (IgG, IgA та IgM), оскільки злоякісно трансформовані В-клітини не диференціюються в функціональні плазматичні клітини, здатні до секреції антитіл. Наприклад, при індолентних НХЛ, таких як фолікулярна філмома або лімфома маргінальної

зони, базова гіпогаммаглобулінемія спостерігається у 20–40% пацієнтів ще до лікування, що порушує гуморальну імунну відповідь і підвищує ризик рецидивуючих бактеріальних інфекцій, включаючи інфекції, викликані капсульованими мікроорганізмами, такими як *Streptococcus pneumoniae* та *Haemophilus influenzae*. Дефіцит компонентів системи комплементу та порушення опсонізації ще більше посилюють цю вразливість, оскільки відсутність нормальних антитіл ускладнює усунення патогенів [5].

Крім гуморальних порушень, ВІД при НХЛ включає значну дисфункцію клітинного імунітету [6]. Моноклональні В-клітини можуть індукувати виснаження Т-клітин через хронічну антигенну стимуляцію, що призводить до станів псевдовиснаження, при яких $CD8^+$ і $CD4^+$ Т-клітини експресують інгібіторні маркери, такі як PD-1 та TIM-3, знижуючи їхню цитотоксичну та допоміжну функції. Це особливо помітно у агресивних підтипах НХЛ, де підвищена кількість регуляторних Т-клітин (Tregs) та мієлоїдних супресорних клітин (MDSCs) створює імуносупресивне середовище, що послаблює ефекторні Т-клітинні відповіді та сприяє толерантності до пухлини [7]. Активність природних кілерів (NK-клітин) також порушується, зменшується експресія перфोरину та гранзиму, що додатково послаблює вроджений імунітет проти вірусних та грибкових патогенів. У випадку ВІЛ-асоційованої НХЛ, наприклад, глибоке зниження $CD4^+$ Т-клітин синергічно взаємодіє з лімфомаю, посилюючи ВІД та призводячи до опортуністичних інфекцій, таких як цитомегаловірус (CMV) або *Pneumocystis jirovecii* [8].

Фактори, пов'язані із захворюванням, включаючи інфільтрацію кісткового мозку та дисрегуляцію цитокінів, сприяють більш широкому мієлосупресивному ефекту при ВІД. Значне ураження кісткового мозку при НХЛ може призводити до нейтропенії та тромбоцитопенії, порушуючи функцію гранулоцитів і підвищуючи ризик тяжких бактеріальних та грибкових інфекцій. Підвищені рівні імуносупресивних цитокінів, таких як IL-10 та TGF- β , що секретуються пухлинними клітинами, додатково інгібують дозрівання та

активацію імунних клітин [7]. Ці механізми посилюються на пізніх стадіях НХЛ, коли екстранодальна локалізація (наприклад, у травному тракті або центральній нервовій системі) порушує місцеві імунні бар'єри, полегшуючи інвазію патогенів.

Хоча лікування, таке як хіміотерапія та імунотерапія, може посилювати імунодефіцит, ВІД, зумовлений самим захворюванням, створює базову вразливість, що корелює з гіршим прогнозом. Дослідження показують, що пацієнти з гіпогаммаглобулінемією до початку лікування мають вищу захворюваність, пов'язану з інфекціями, та знижений рівень загальної виживаності, що підкреслює необхідність ранньої імунологічної оцінки [5].

Підсумовуючи, ВІД при НХЛ є динамічним процесом, який включає гуморальні дефіцити, виснаження клітинного імунітету та системне імуносупресивне впливання, зумовлене прямими та опосередкованими ефектами злоякісної пухлини на імунну систему [4].

Вплив R-CHOP на імунну систему. R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамід, доксорубіцин, вінкристин і преднізон) є стандартною терапією першої лінії для багатьох підтипів неходжкінських лімфом (НХЛ), забезпечуючи високі показники відповіді та виживаності [9]. Однак компоненти цього режиму мають виражений імуносупресивний вплив, який посилює наявний імунодефіцит через деплецію В-клітин, зміни в Т-клітинах, зниження рівнів імуноглобулінів, затримку відновлення імунної системи та підвищення ризику інфекцій [9, 10]. Ці ефекти зумовлені цільовою елімінацією CD20⁺ В-клітин під дією ритуксимабу шляхом антитілозалежної клітинної цитотоксичності (ADCC) і комплементзалежної цитотоксичності (CDC), у поєднанні з мієлосупресивною та протизапальною дією хіміотерапевтичної основи CHOP [10, 11]. Останні дослідження підкреслюють як короткострокові, так і довгострокові імунологічні наслідки, що зумовлює необхідність моніторингу та профілактики імунодефіциту.

Ритуксимаб – це моноклональне антитіло, спрямоване проти CD20-антигену на поверхні В-лімфоцитів, що є ключовим компонентом R-CHOP. Його дія призводить до швидкого виснаження як злоякісних, так і нормальних В-клітин, що знижує здатність організму продукувати антитіла [9, 10]. У пацієнтів із ДВКЛ така зниження CD20 клітин зберігається до одного року після терапії, при цьому відновлення В-клітин відбувається відповідно до їх онтогенезу — спершу відновлюються наївні В-клітини, тоді як В-клітини маргінальної зони та пам'яті відновлюються повільніше [9, 12]. Циклофосфамід – алкілюючий агент, який порушує реплікацію ДНК, впливаючи на клітини, що швидко діляться, включаючи лімфоцити [9, 10]. Це призводить до зниження кількості Т- і В-клітин, а також пригнічення функції нейтрофілів. Імуносупресивний ефект циклофосфаміду зазвичай є короткотривалим, але може тривати кілька тижнів після кожного циклу терапії. Доксорубіцин, антрацикліновий антибіотик, впливає на клітинний цикл, викликаючи апоптоз як злоякісних, так і нормальних клітин, включаючи імунні. Його вплив на імунну систему менш виражений порівняно з циклофосфамідом, але він може посилювати нейтропенію, що підвищує ризик інфекцій. Вінкристин пригнічує поділ клітин шляхом блокування утворення мікротрубочок та має обмежений вплив на імунну систему. Преднізолон має потужну імуносупресивну дію, пригнічуючи активність Т-клітин, макрофагів і продукцію прозапальних цитокінів, сприяючи порушенню клітинного імунітету.

У дослідженні Ito K et al [10], що вивчали вплив R-CHOP на гуморальний та клітинний імунітет у 89 пацієнтів з ДВКЛ або фолікулярною лімфомою, гуморальні (рівень сироваткового IgG) та клітинні імунні показники (кількість клітин CD20⁺, CD3⁺, CD4⁺ і CD8⁺, а також співвідношення CD4⁺/CD8⁺) визначалися до та після поліхіміотерапії, а також протягом 2-х років після її завершення. Повідомляється, що після 6–8 циклів R-CHOP-14 або R-CHOP-21 спостерігалось значне зниження рівнів сироваткового IgG з медіани 1221 мг/дл до 733 мг/дл ($p < 0.001$) та CD4⁺ клітин з 590/мкл до 239/мкл ($p < 0.001$), що

вказує на імуносупресію. $CD20^+$ клітини зменшилися до 0/мкл після завершення терапії ($p < 0.001$). Надалі рівень $CD20^+$ залишався низьким протягом 6 місяців, після чого поступово відновився до приблизно 85,7 % від вихідного рівня через 1 рік та до 100 % — через 2 роки після ПХТ. На відміну від цього, кількість $CD3^+$ лімфоцитів після курсів R-CHOP не знизилася ($p = 0.126$). Кількість $CD8^+$ клітин не відрізнялася від початкових значень ($p = 0.207$). Медіанне вихідне співвідношення $CD4^+/8^+$ становило 1,78, але після терапії достовірно знизилось до 0,80 ($p < 0.001$) і залишалось низьким протягом наступних 2 років. Кількість $CD4^+$ клітин у динаміці не демонструвала відмінностей між часовими точками спостереження. Відновлення рівнів сироваткового IgG і $CD4^+$ не відрізнялося між групами пацієнтів віком понад 70 років та ≤ 70 років на 6 і 24 місяці. Було також підраховано кількість пацієнтів, у яких досягнуто 70 % або 90 % відновлення вихідних рівнів IgG і $CD4^+$ клітин. Частка пацієнтів, у яких досягнуто 70 % та 90 % відновлення $CD4^+$ клітин, не відрізнялася між 6-м і 24-м місяцями. Натомість частка пацієнтів із відновленим рівнем IgG була достовірно вищою на 24-му місяці порівняно з 6-м. Клінічні наслідки включали інфекції у 16,3–23,6 % пацієнтів протягом 2 років, зокрема герпес, кандидоз та фебрильну нейтропенію, причому ризик був вищим при рівні $CD4^+ < 70$ % від базового, а загальна частота інфекцій становила 30,3–32,6 % під час терапії R-CHOP і 16,3–23,6 % у період подальшого спостереження.

Ризик інфекцій найвищий протягом фази лікування, особливо в періоди нейтропенії, а тривалість імуносупресії після R-CHOP залежить від компонентів режиму, індивідуальних особливостей пацієнта та кількості циклів терапії. Зазвичай нейтропенія досягає піку через 7–14 днів після введення ПХТ і може тривати до 3–4 тижні, виснаження В-клітин внаслідок дії ритуксимабу може тривати від 6 до 12 місяців, іноді довше у пацієнтів із супутніми імунодефіцитами. Т-клітинна дисфункція, спричинена циклофосфамідом і преднізолоном, зазвичай відновлюється протягом 1–3 місяців після завершення

терапії, але може бути тривалішою у літніх пацієнтів або при наявності хронічних інфекцій.

Ретроспективне дослідження, яке порівнювало частоту інфекцій у пацієнтів із ДВКЛ, які отримували терапію R-CHOP, порівняно з CHOP, показало, що додавання ритуксимабу підвищує ризик інфекцій: частота інфекцій у групі R-CHOP становила 32,1 % порівняно з 16,4 % у групі CHOP [14].

Пацієнти з гіпогаммаглобулінемією, викликану ритуксимабом, особливо вразливі до інфекцій, спричинених інкапсульованими бактеріями, такими як *Streptococcus pneumoniae*, що є основною причиною пневмонії, синуситу та менінгіту у імуноскомпрометованих пацієнтів, *Haemophilus influenzae*, що зазвичай асоціюється з інфекціями дихальних шляхів, включаючи бронхіт і пневмонію, та *Neisseria meningitidis* [15]. Інкапсульовані бактерії мають полісахаридну капсулу, яка ускладнює їх фагоцитоз, тому для ефективного розпізнавання та знешкодження необхідні опсонізуючі антитіла (IgG), дефіцит яких істотно послаблює захисну функцію імунної системи. До того ж ритуксимаб призводить до зменшення кількості не лише наївних, а й В-клітин пам'яті, які відповідають за швидку вторинну імунну відповідь на вже знайомі антигени, що знижує ефективність імунної відповіді навіть після вакцинації.

Нейтропенія, викликана циклофосфамідом і доксорубіцином, підвищує ризик інфекцій, спричинених грамнегативними організмами, такими як *Escherichia coli* та *Pseudomonas aeruginosa*. Дані препарати пригнічують кістковий мозок, призводячи до нейтропенії. Період найвищого ризику розвитку інфекційних ускладнень зазвичай існує на 7–14 день після введення хіміотерапії, коли рівень нейтрофілів досягає найнижчої точки. Грамнегативні інфекції часто проявляються у вигляді інфекцій сечовивідних шляхів. *E. coli* є найпоширенішою причиною ІСШ у пацієнтів із нейтропенією. Симптоми можуть включати дизурію, часте сечовипускання або біль у поперековій ділянці, але у пацієнтів з НХЛ симптоми можуть бути стертими через

ослаблену імунну відповідь. Без своєчасного лікування ІСШ може прогресувати до пієлонефриту або бактеріємії. *Pseudomonas aeruginosa* часто асоціюється з тяжким сепсисом у нейтропенічних пацієнтів, що характеризується високою летальністю (до 20–50% у разі затримки терапії). Сепсис може проявлятися лихоманкою, гіпотензією, тахікардією та органною дисфункцією. Грамнегативна бактерія *Klebsiella pneumoniae* є збудником інфекційних ускладнень, які можуть призводити до летальних випадків, адже часто може бути резистентною до майже всіх антибіотиків, особливо у госпіталізованих пацієнтів.

Ритуксимаб викликає реактивацію вірусу гепатиту В (HBV) внаслідок виснаження В-клітин та зниження продукції цитокінів, таких як ІЛ-7 та ІЛ-15, які необхідні для виживання Т-клітин пам'яті, які відіграють роль у контролі латентної інфекції HBV, а також змінює розподіл CD8⁺ Т-клітин, що сприяє неконтрольованій реплікації вірусу. Крім того, деплеція В-клітин може порушити презентацію антигенів для CD8⁺ цитотоксичних Т-клітин, які безпосередньо елімінують інфіковані гепатоцити, та підвищити співвідношення Th1/Th2 і Tc1/Tc2 лімфоцитів, посилюючи імуносупресію. Реактивація HBV може мати різні клінічні прояви, від асимптоматичного підвищення рівня ДНК HBV без явного гепатиту до гострого гепатиту з підвищенням рівня аланінамінотрансферази у ≥ 3 рази вище норми, фульмінантної печінкової недостатності з синтетичною дисфункцією, асцитом та енцефалопатією [16, 17]. У пацієнтів з позитивним HBsAg ризик реактивації сягає 20–55 % при комбінації з хіміотерапією та 50–60 % без антивірусної терапії, тоді як у HBsAg-негативних, але anti-HBc-позитивних – близько 3 % [17, 18]. Фактори підвищеного ризику смертності при реактивації вірусу гепатиту В включають чоловічу стать, молодий вік, відсутність антитіл до HBs, високий рівень HBV-DNA, використання антрациклінів/стероїдів, трансплантацію та наявність лімфопроліферативного захворювання [17].

Також можливі реактивація вірусу простого герпесу, вірусу вітряної віспи та оперізувального герпесу (VZV) при застосуванні стандартних схем терапії НХЛ [15]. Повідомлялось про асоціацію ритуксимабу з реактивацією JC-вірусу (вірус Джона Каннінгема або поліомавірус людини 2), що призводить до прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії – рідкісного, але смертельного демієлінізуючого захворювання центральної нервової системи [19].

Нейтропенія та пошкодження слизових оболонок, викликані хіміотерапією, сприяють грибковим інфекціям, поширені прояви яких включають орофарингеальний кандидоз та езофагіт. Частота варіюється від 2% до 40%, залежно від типу НХЛ, інтенсивності терапії та факторів ризику, таких як тривала нейтропенія (>7 днів), вік пацієнта (>60 років), супутні захворювання та використання імуносупресивних препаратів. Ризику кандидозу у пацієнтів з агресивними видами НХЛ вищі (3,1 %) порівняно з індолентними (2 %). Т-клітинна дисфункція, індукована ритуксимабом у поєднанні з глюкокортикостероїдами, значно підвищує ризик розвитку пневмоцистної пневмонії, спричиненої *Pneumocystis jirovecii*, особливо в пацієнтів, які отримують високі дози стероїдів.

Тривала нейтропенія та виражена імуносупресія є ключовими факторами ризику розвитку інвазивного аспергільозу, зумовленого *Aspergillus fumigatus*, що переважно уражає легені й клінічно маніфестує лихоманкою, кашлем, гемоптизисом і плевритичним боєм у грудній клітці; при візуалізаційному обстеженні часто виявляються вузлові або кавернозні легеневі ураження.

При проведенні ПХТ за схемою R-CHOP також існують ризики розвитку опортуністичних інфекцій. Реактивація латентного цитомегаловірусу (CMV) може виникати у важко імунокомпрометованих пацієнтів, спричиняючи системне захворювання або ураження органів (наприклад, CMV-ретиніт, коліт або пневмоніт) [20].

Рекомендації при імунodefіциті у пацієнтів з неходжкінськими лімфомами. Рекомендується проводити базову оцінку вторинного імунodefіциту при встановленні діагнозу НХЛ у всіх пацієнтів, незалежно від історії інфекцій, для стратифікації ризику та визначення, чи є дефіцит пов'язаним із захворюванням. Це включає оцінку клінічної історії, лабораторних показників (рівні імуноглобулінів, титри специфічних антитіл, підтипів лімфоцитів) та історії інфекцій. Рання діагностика ВІД є ключовою для запобігання ускладнень, особливо в пацієнтів із В-клітинними злоякісними лімфомами [21].

Підхід до профілактики інфекцій включає вакцинацію, антимікробну профілактику та гігієнічні заходи. Для пацієнтів із НХЛ рекомендується первинна антигрибкова профілактика (наприклад, флуконазол, вариконазол чи посаконазол) у групах високого ризику з очікуваною тривалою нейтропенією (>7 днів) [22, 23, 24]. Антивірусна профілактика (ентекавір або тенофовір) необхідна для запобігання реактивації HBV, особливо при терапії ритуксимабом, з тривалістю щонайменше 12 місяців після лікування [25]. Для профілактики пневмоцистної пневмонії рекомендується триметоприм-сульфаметоксазол, особливо при застосуванні кортикостероїдів у високих дозах [26].

Антибактеріальна профілактика (фторхінолони, наприклад, левофлоксацин) застосовується при очікуванні тривалій нейтропенії. Гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор скорочує тривалість нейтропенії та знижує частоту фебрильної нейтропенії (з 20 % до 10 % у деяких когортах) [27]. При фебрильній нейтропенії рекомендуються антибіотики широкого спектра (наприклад, піперацилін-тазобактам або карбапенеми) для покриття грамнегативних патогенів, особливо *P. aeruginosa*.

Замісна терапія внутрішньовенним імуноглобуліном є ключовим при лікуванні пацієнтів із вторинним імунodefіцитом та рекурентними інфекціями. Вона рекомендується для зменшення частоти та тяжкості інфекцій, особливо в

пацієнтів із гіпогамаглобулінемією ($\text{IgG} < 4$ г/л) та історією тяжких інфекцій [28].

Моніторинг включає регулярну оцінку рівнів імуноглобулінів (IgG , IgA , IgM), підтипів лімфоцитів (CD4^+ , $\text{CD19}^+/\text{CD20}^+$), титрів антитіл та клінічних ознак інфекцій. Рекомендується моніторинг протягом >2 років після терапії, оскільки відновлення імунної системи може тривати до 24 місяців. У пацієнтів із вторинним імунодефіцитом моніторинг рівнів CD4^+ та сироваткового IgG є обов'язковим для оцінки ризику [21].

Отже, імунодефіцит, зокрема вторинний, є поширеним ускладненням при неходжкінських лімфомах (НХЛ), спричиненим як самим захворюванням, так і лікуванням (наприклад, режимом R-CHOP). Профілактика спрямована на зменшення ризику бактеріальних, вірусних та грибкових інфекцій, які є основними причинами морбідності. Практичні рекомендації щодо лікування включають використання внутрішньовенного імуноглобуліну.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Література

1. Duan L, Grunebaum E. Hematological malignancies associated with primary immunodeficiency disorders. Clin Immunol. 2018 Sep; 194:46–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29966714/> doi:10.1016/j.clim.2018.06.011
2. Aricò M, Mussolin L, Carraro E, Buffardi S, Santoro N, D'Angelo P, et al.; NHL-Committee of the Italian Association of Pediatric Hematology Oncology. Non-Hodgkin lymphoma in children with an associated inherited condition: a retrospective analysis of the Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP). Pediatr Blood Cancer. 2015 Oct; 62(10):1782–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26011068/> doi:10.1002/pbc.25565
3. Cunningham-Rundles C, Cooper DL, Duffy TP, Strauchen J. Lymphomas of mucosal-associated lymphoid tissue in common variable immunodeficiency. Am J Hematol. 2002 Mar;69(3):171–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11891803/> doi:10.1002/ajh.10050
4. Pourshahnazari P, Betschel SD, Kim VHD, et al. Secondary immunodeficiency. Allergy Asthma Clin Immunol. 2024; 20(Suppl 3):80. Available from: <https://aacijournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13223-024-00925-4> doi:10.1186/s13223-024-00925-4
5. Jolles S, Giralt S, Kerre T, Lazarus HM, Mustafa SS, Papanicolaou GA, et al. Secondary antibody deficiency in chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin lymphoma: recommendations from an international expert panel. Blood Rev. 2023; 58:101020. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0268960X22000947> doi:10.1016/j.blre.2022.101020

6. Shah N, Mustafa SS, Vinh DC. Management of secondary immunodeficiency in hematological malignancies in the era of modern oncology. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2023; 181:103896. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1040842822003201> doi:10.1016/j.critrevonc.2022.103896
7. Allegra A, Tonacci A, Musolino C, Pioggia G, Gangemi S. Secondary immunodeficiency in hematological malignancies: focus on multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia. *Front Immunol*. 2021; 12:738915. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.738915/full> doi:10.3389/fimmu.2021.738915
8. Gessese T, Asrie F, Mulatie Z. Human immunodeficiency virus related non-Hodgkin's lymphoma. *Blood Lymphat Cancer*. 2023; 13:13–24. Available from: <https://www.dovepress.com/human-immunodeficiency-virus-related-non-hodgkins-lymphoma-peer-reviewed-fulltext-article-BLCTT> doi:10.2147/BLCTT.S407086
9. Mancuso S, Mattana M, Carlisi M, Santoro M, Siragusa S. Effects of B-cell lymphoma on the immune system and immune recovery after treatment: the paradigm of targeted therapy. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 21; 23(6):3368. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/6/3368> doi:10.3390/ijms23063368
10. Ito K, Okamoto M, Inaguma Y, Okamoto A, Ando M, Ando Y, et al. Influence of R-CHOP therapy on immune system restoration in patients with B-cell lymphoma. *Oncology*. 2016; 91(6):302–10. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5467439/> doi:10.1159/000449251
11. Sullivan M, White R, Dashnamoorthy R, Kanetkar N, Fridman IB, Ekenseair A, et al. Characterizing influence of rCHOP treatment on diffuse large B-cell lymphoma microenvironment through in vitro microfluidic spheroid model. *Cell Death Dis*. 2024 Jan 9;15(1):18. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10776622/> doi: 10.1038/s41419-023-06299-6.
12. Liévin R, Maillard A, Hendel-Chavez H, Krzysiek R, Lancar R, Algarte-Genin M, et al. Immune reconstitution and evolution of B-cell–stimulating cytokines after R-CHOP therapy for HIV-associated DLBCL. *Blood Adv*. 2024;8(23):6017–27. doi:10.1182/bloodadvances.2024014116. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2473952924005755>
13. Younes A, Sehn LH, Johnson P, Zinzani PL, Hong X, Zhu J, et al. Randomized Phase III Trial of Ibrutinib and Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Non-Germinal Center B-Cell Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019 May 20;37(15):1285–1295. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.18.02403> doi: 10.1200/JCO.18.02403
14. Alelyani R, Alghamdi A, Almughamisi T, Alshareef A, Kadasa A, Alrajhi A, et al. Incidence and risk factors of infections among diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin's lymphoma patients in a tertiary care center in Saudi Arabia: a retrospective cohort study. *Cureus*. 2023 Mar 9;15(3):e35922. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9996399/> doi:10.7759/cureus.35922.
15. Gea-Banacloche JC. Rituximab-associated infections. *Semin Hematol*. 2010 Apr; 47(2):187–98. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S003719631000003X> doi: 10.1053/j.seminhematol.2010.01.002
16. Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B Reactivation Associated With Immune Suppressive and Biological Modifier Therapies: Current Concepts, Management Strategies, and Future Directions. *Gastroenterology*. 2017 May; 152(6):1297–1309. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28219691/> doi: 10.1053/j.gastro.2017.02.009 doi: 10.1053/j.gastro.2017.02.009
17. Tsutsumi Y, Yamamoto Y, Ito S, Ohigashi H, Shiratori S, Naruse H, et al. Hepatitis B virus reactivation with a rituximab-containing regimen. *World J Hepatol*. 2015 Sep 28; 7(21):2344–51. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4577642/> doi: 10.4254/wjh.v7.i21.2344
18. Lan TY, Lin YC, Tseng TC, Yang HC, Kao JH, Cheng CF, et al. Risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBsAg-negative, anti-HBc-negative patients receiving rituximab for autoimmune

- diseases in HBV endemic areas. Gut Liver. 2023 Mar 15;17(2):288-98. Available from: <https://www.gutnliver.org/journal/view.html?doi=10.5009/gnl210551> doi:10.5009/gnl210551
19. Di Maida F, Viola L, Lambertini L, Mari A, Mencarini J, Borchini B, et al. A rare urinary JC virus reactivation after long-term therapy with rituximab. Int J Infect Dis. 2021 Feb;103:447-9. Available from: [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(20\)32509-1/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(20)32509-1/fulltext) doi:10.1016/j.ijid.2020.11.194.
20. Shree T, Li Q, Glaser S, Brunson A, Maecker H, Haile R, et al. Impaired immune health in survivors of diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2020;38:1664-75. Available from: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.19.01937> doi:10.1200/JCO.19.01937.
21. Soumerai JD, Yousif Z, Gift T, Desai R, Huynh L, Ye M, et al. IgG testing, immunoglobulin replacement therapy, and infection outcomes in patients with CLL or NHL: real-world evidence. Blood Adv. 2024 Aug 27;8(16):4239-49. doi:10.1182/bloodadvances.2024013073. Available from: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/8/16/4239/516590/IgG-testing-immunoglobulin-replacement-therapy-and> doi: 10.1182/bloodadvances.2024013073
22. Bow E, Laverdiere M, Lussier N, Rotstein C, Cheang M, Ioannou S. Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients: a meta analysis of randomized-controlled clinical trials. Cancer. 2002; 94:3230–3246. Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.10610> doi: 10.1002/cncr.10610
23. Vardakas K, Michalopoulos A, Falagas M. Fluconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis in neutropenic patients with haematological malignancies: a meta-analysis of randomised-controlled trials. Br J Haematol. 2005; 131:22–28. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2005.05727.x> doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05727.x
24. Cornely O, Maertens J, Winston D, Perfect J, Ullmann A, Walsh T, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. N Engl J Med. 2007; 356:348–359. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa061094> doi: 10.1056/NEJMoa061094
25. Liang R. How I treat and monitor viral hepatitis B infection in patients receiving intensive immunosuppressive therapies or undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Blood. 2009; 113:3147–3153. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/113/14/3147/24807/How-I-treat-and-monitor-viral-hepatitis-B> doi: 10.1182/blood-2008-10-163493
26. Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H, Donnelly JP, Alanio A, et al. ECIL guidelines for preventing pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. J Antimicrob Chemother. 2016; 71:2397–2404. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article/71/9/2397/2237828> doi: 10.1093/jac/dkw157
27. Kelly S, Wheatley D. Prevention of febrile neutropenia: use of granulocyte colony-stimulating factors. Br J Cancer. 2009; 101(Suppl 1):S6–10. Available from: <https://www.nature.com/articles/6605269> doi: 10.1038/sj.bjc.6605269
28. Na IK, Buckland M, Agostini C, Edgar JDM, Friman V, Michallet M, et al. Current clinical practice and challenges in the management of secondary immunodeficiency in hematological malignancies. Eur J Haematol. 2019 Jun; 102(6):447-456. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejh.13223> doi: 10.1111/ejh.13223

Стаття надійшла 09.09.2025 р.

Контакти: Богдана Куювоч bogdana170696@gmail.com

DOI: 10.33741/3083-6883.43.17

УДК 616-089.5:616-005.1-06-089-085.273.53

ПЕРОРАЛЬНІ АНТИКОАГУЛЯНТИ ПРЯМОЇ ДІЇ І ТАКТИКА АНЕСТЕЗІОЛОГА ПРИ ЗАГРОЗІ КРОВОТЕЧІ У ПЕРІОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ

Марков Ю. І.¹, Невмержицький І. М.¹, Маркова І. А.²

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика

²Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

Анотація

Вступ. Застосування пероральних антикоагулянтів прямої дії (ПОАК) є важливим кроком у пошуку ідеального антикоагулянтного препарату. Але безпечна і ефективна антитромботична терапія потребує врахування усіх ефектів застосовуваних лікарських засобів, особливо в анестезіології та інтенсивній терапії

Мета. На підставі вивчення літературних джерел встановити поширені ускладнення та побічні ефекти при застосуванні пероральних антикоагулянтів прямої дії і тактичні підходи анестезіолога при загрозі кровотечі у періопераційному періоді.

Матеріали і методи. Пошук відповідної літератури проводився у базі PubMed, а також інших базах даних, як-от Science Direct, Google Scholar, Scopus і Web of Science за 2015- 2025 роки за словами «пероральні антикоагулянти прямої дії», «дабігатран», «ривароксабан», «апіксабан», «едоксабан», у поєднанні з «ускладнення», «загроза кровотечі», «операція».

Результати. ПОАК, що включають апіксабан, ривароксабан, едоксабан та дабігатран, є поширеними препаратами для лікування пацієнтів з фібриляцією передсердь, венозною тромбоемболією, ішемічним інсультом. Перелік захворювань, при яких призначають ПОАК постійно розширюється. У разі планових хірургічних втручань у пацієнтів, які постійно приймають ПОАК, застосовують стандартизований підхід до періопераційної тактики щодо ПОАК з урахуванням оцінки ризику кровотечі, пов'язаної з процедурою (мінімальний, низький, помірний або високий ризик). Пацієнтам, які проходять процедури з мінімальним ризиком кровотечі, прийом ПОАК можна продовжувати, або, якщо є підстави очікувати надмірну кровотечу, прийом ПОАК можна припинити в день процедури. Пацієнтам, яким планується операція з низьким або помірним ризиком кровотечі, зазвичай слід припинити прийом за 1 день до операції та відновити прийом ПОАК через 1 день після неї. Пацієнтам, які проходять процедуру з високим ризиком кровотечі, слід припинити прийом ПОАК за 2 дні до операції та відновити прийом ПОАК через 2 дні після неї. У пацієнтів, які приймають ПОАК, у разі прогнозованої життєво небезпечної кровотечі загальні коагуляційні тести не підходять, щоб виключити клінічно релевантні рівні ПОАК; за можливості слід використовувати специфічні вимірювання або рівні препарату. В ургентних ситуаціях гемостатичне лікування треба розпочинати без очікування результатів лабораторії. Пороговим орієнтиром для «клінічно значущого» рівня перед терміновим втручанням вважають концентрацію препарату ПОАК в плазмі крові ≈ 50 нг/мл. Реверсія: для дабігатрану рекомендовано специфічний антидот ідаруцизумаб. Для інгібіторів фактора Ха розглядаються андексанет альфа або концентрати протромбінового комплексу (PCC/aPCC), залежно від контексту й доступності; однак перед кардіохірургічним втручанням андексанет не рекомендовано через його інгібування нефракціонованого гепарину, потрібного для екстракорпорального кровотоку.

Висновок: У клінічній практиці слід оцінювати ризики кровотечі та тромбозу, враховувати ПОАК, час від його останнього прийому й ниркову функцію пацієнта.

Ключові слова: огляд, пероральні антикоагулянти прямої дії, загроза кровотечі, періопераційний період, анестезіологія та інтенсивна терапія.

DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS AND ANESTHESIOLOGIST'S STRATEGY IN BLEEDING RISK DURING THE PERIOPERATIVE PERIOD

Markov Yu. I.¹, Nevmerzhytskyi I. M.¹, Markova I. A.²

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine

²State Institution «National research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Abstract

Introduction. The use of direct oral anticoagulants is an important step in the search for the ideal anticoagulant drug. However, safe and effective antithrombotic therapy requires consideration of all the effects of the medications used, especially in anesthesiology and intensive care.

Aim. To identify the common complications and adverse effects associated with the use of direct oral anticoagulants, as well as the anesthesiologist's tactical approaches in managing bleeding risks during the perioperative period based on a review of the literature.

Materials and methods. The search for relevant literature was conducted in PubMed, Science Direct, Google Scholar, Scopus and Web of Science. The literature search was done using the keywords «direct oral anticoagulants», «dabigatran», «rivaroxaban», «apixaban», «edoxaban» in combination with «complications», «operation», «threat of bleeding».

Results. Direct oral anticoagulants (DOACs), including apixaban, rivaroxaban, edoxaban, and dabigatran, are commonly used for patients with atrial fibrillation, venous thromboembolism, and ischemic stroke. The range of conditions for which DOACs are prescribed continues to expand. For elective surgical procedures in patients on continuous DOAC therapy, a standardized perioperative management approach is applied, taking into account the procedure-related bleeding risk (minimal, low, moderate, or high). Patients undergoing procedures with a minimal bleeding risk may continue DOAC therapy or, if excessive bleeding is anticipated, may omit the dose on the day of the procedure. For patients scheduled for low- or moderate-risk procedures, DOACs are typically stopped one day before and resumed one day after surgery. For procedures with a high bleeding risk, DOACs should be discontinued two days before and restarted two days after the operation. In patients on DOACs with potentially life-threatening bleeding, general coagulation tests are not suitable for excluding clinically relevant DOAC levels; specific drug level assays should be used when available. In emergency situations, hemostatic treatment should begin without waiting for laboratory results. A plasma DOAC concentration of approximately 50 ng/mL is considered a threshold for “clinically significant” drug levels before urgent intervention. Reversal: For dabigatran, the specific antidote idarucizumab is recommended. For factor Xa inhibitors, andexanet alfa or prothrombin complex concentrates (PCC/aPCC) may be considered depending on context and availability. However, andexanet is not recommended prior to cardiac surgery because it inhibits the unfractionated heparin required for extracorporeal circulation.

Conclusion. In clinical practice, it is necessary to assess both bleeding and thrombosis risks, taking into account the use of DOACs, the time elapsed since the last dose, and the patient's renal function.

Keywords: review direct oral anticoagulants, threat of bleeding, perioperative period, anesthesiology, intensive care.

Пошук відповідної літератури проводився у базі PubMed, а також інших базах даних, як-от Science Direct, Google Scholar, Scopus і Web of Science за 2015–2025 роки. Пошук літератури проводився за ключовими словами «пероральні антикоагулянти прямої дії», «дабігатран», «ривароксабан», «апіксабан», «едоксабан», у поєднанні з «ускладнення», «загроза кровотечі», «операція».

Впровадження інноваційних методів діагностики та лікування в клінічній медицині дозволило вдосконалити різноманітні підходи у хірургічному лікуванні пацієнтів (мініінвазивні технології, розширення показів до операції (серед них надзвичайно актуальними є складні втручання в хірургії одного дня), потужний розвиток трансплантології) тощо. З прогресом у хірургії дедалі більше зростають вимоги і до анестезіологічного забезпечення оперативних втручань.

За останні десятиліття в практичній анестезіології спостерігається значний прогрес у підвищенні рівня безпеки лікування пацієнтів. Були розроблені та досліджені нові препарати, технології, методики анестезіологічного забезпечення такі як «Протоколи покращеного відновлення після операції (ERAS – Enhanced Recovery After Surgery)» – інтегровані мультимодальні процеси лікування, призначені для досягнення раннього одужання пацієнтів, які перенесли серйозні хірургічні втручання [1]. Інтеграція систем із замкнутим циклом, які автоматично коригують анестезію на основі даних моніторингу в режимі реального часу, ще більше оптимізувала управління анестезією та безпеку пацієнта [2]. Впроваджена телемедицина служба для оцінки, скринінгу та дистанційного консультування пацієнтів, наприклад з інсультом [3]. Але попри такі досягнення невирішеними залишаються питання прогнозування та уникнення ускладнень у періопераційному періоді. У клінічній практиці нерідко зустрічаються випадки геморагічного синдрому або тромбозу, що при несвоєчасній діагностиці та

неправильній тактиці лікування можуть спричинити тяжкі наслідки, які несуть загрозу людському життю.

I. Аналіз застосування пероральних антикоагулянтів прямої дії (ПОАК)

В останні роки в рамках пошуку варіантів антикоагулянтної терапії були розглянуті та впроваджені у клінічну практику ПОАК, що включають прямі інгібітори тромбіну та прямі інгібітори фактора Ха. Застосування цих препаратів відображає подальший прогрес на шляху до пошуку ідеального антикоагулянтного препарату, а отже, до безпечної та ефективної антитромботичної терапії. На відміну від інгібіторів вітаміну К зазначені препарати простіші у використанні та мають нижчий ризик кровотечі [4-6], але залишаються відкритими питання порівняння окремих препаратів ПОАК між собою [7] та особливості їх застосування у періопераційному періоді [8, 9].

ПОАК використовують в комплексі лікувальних заходів у пацієнтів з фібриляцією передсердь (ФП) та інсульту, для профілактики та лікування таких станів, як тромбоз глибоких вен, тромбоемболія легеневої артерії [10-12]. Перелік захворювань, при яких призначають ПОАК постійно розширюється [13]. До поширених ПОАК належать дабігатран (прямий інгібітор тромбіну) а також ривароксабан, апіксабан, едоксабан, які є інгібіторами фактора Ха [5].

Тріпотіння чи ФП – це найпоширеніші випадки гострої аритмії, що потребують невідкладної допомоги. У лікуванні пацієнтів з пароксизмом ФП згідно найкращих практик Канадської асоціації лікарів швидкої допомоги є наступні кроки: оцінка та стратифікація ризиків, контроль частоти та ритму серця, профілактика інсульту, вирішення клінічної проблеми та подальші дії. Однією з найважливіших цілей лікування ФП є безпечна та ефективна профілактика тромбоемболічного інсульту. Усі основні рекомендації щодо ФП стосуються використання ПОАК для профілактики інсульту. Оскільки ці лікарські засоби збільшують ризик кровотечі, їх використання зазвичай не рекомендують пацієнтам з найнижчим ризиком інсульту, з логічним припущенням, що потенційні ризики переважають переваги для таких осіб [14].

Найпростіша схема оцінки ризику інсульту у пацієнтів з ФП – шкала CHADS₂-65, заснована на бальній системі, що враховує наявність у хворого серцевої недостатності (CH) (1 бал), артеріальної гіпертензії (АГ) (1 бал), вік > 65 років (1 бал), наявність цукрового діабету (ЦД) (1 бал) та інсульту (2 бали). Пацієнтам, які отримали ≥ 2 балів рекомендується постійна оральна антикоагулянтна терапія. До серйозних факторів ризику відносять раніше перенесений інсульт, транзиторні ішемічні атаки або тромбоемболічні ускладнення а також вік 65-74 років і жіноча стать [15].

Ризик-орієнтований підхід ведення пацієнтів з неклапанною ФП позначають акронімом CHA₂ DS₂-VASc. Ця шкала враховує наявність CH (1 бал), АГ (1 бал), вік 65-74 років (1 бал), вік ≥ 75 років (2 бали), наявність ЦД (1 бал), інсульту (2 бали), судинних захворювань (1 бал).

Шкала CHA₂ DS₂-VASc розширює валідність CHADS₂-65. Так, Zhu et al. у метааналізі для групи пацієнтів з найвищим ризиком отримали результати, які свідчать про те, що шкала CHA₂ DS₂-VASc є корисною з точки зору прийняття клінічних рішень. На думку авторів, шкала CHA₂ DS₂-VASc ≥ 2 краще прогнозує інсульт та тромбоемболічні події, і це може допомогти клініцистам спрямувати найінтенсивніші антитромботичні схеми на пацієнтів, які дійсно мають високий ризик [16].

Пацієнтам з оцінкою за шкалою CHA₂ DS₂-VASc ≥ 2 бали рекомендована постійний прийом ПОАК. При оцінці в 1 бал рекомендовано або оральний антикоагулянт, або аспірин 75-325 мг на добу. Перевагу має ПОАК у порівнянні з аспірином. Пацієнтам з відсутніми факторами ризику, що відповідає оцінці 0 балів за шкалою CHA₂ DS₂ VASc рекомендовано аспірин 75-325 мг на добу.

У багатоцентровому, відкритому, рандомізованому дослідженні PRESTIGE-AF (фаза 3), проведеному в 75 лікарнях шести європейських країн, аналізували антитромботичну профілактику інсультів у пацієнтів, які перенесли внутрішньомозкову кровотечу з ФП. При цьому порівнювали вплив ПОАК проти лікування без антикоагулянтів. Критеріями припинення дослідження були

перший ішемічний інсульт чи перший рецидивний внутрішньомозковий крововилив. Усього було задіяно 319 учасників (113 (35 %) жінки, 206 (65 %) – чоловіки), 158 з яких були випадковим чином розподілені до групи ПОАК, а 161 – до групи без антикоагулянтів. Середній вік пацієнтів становив 79 років. Частота всіх випадків внутрішньомозкової кровотечі становила 5,00 (95% ДІ 2,68–8,39) на 100 пацієнто-років у групі ПОАК порівняно з 0,82 (0,14–2,53) на 100 пацієнто-років у групі без антикоагулянтів. Серйозні побічні ефекти виникли у 70 (44%) у групі ПОАК та у 89 (55%) у групі без антикоагулянтів. Померли 16 (10%) пацієнтів у групі ПОАК та 21 (13%) пацієнт у групі без антикоагулянтів. Дослідниками була здійснена наступна інтерпретація отриманих даних: ПОАК ефективні для профілактики ішемічних інсультів у пацієнтів, які перенесли внутрішньомозковий крововилив з ФП, але частина цієї переваги компенсується значно підвищеним ризиком повторного внутрішньомозкового крововиливу [17]. А останній, у разі наявності факторів ризику (похилий вік, АГ, судинні аномалії, перший рік після першого крововиливу), та неправильного лікування має високий ризик рецидиву, що позначається не тільки на якості життя а і його тривалості.

Пацієнти з ФП та стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС) також мають високий ризик тромботичних серцево-судинних та цереброваскулярних подій й кровотеч, пов'язаних з антитромботичною терапією, залишається проблемою у пацієнтів окремих груп пацієнтів, як от з екстремальним індексом маси тіла (ІМТ). Yasuda et al. вивчали вплив ФП та ішемічні події при застосуванні ривароксабану у пацієнтів зі стабільною ІХС (дослідження AFIRE). Отримані дані продемонстрували не меншу ефективність та перевагу ривароксабану в монотерапії порівняно з ривароксабаном у поєднанні з антитромбоцитарною терапією (комбінована терапія) у пацієнтів з ФП та стабільною ІХС [18].

До подібних висновків дійшли і Ishii et al. (2022). Автори опублікували результати дослідження, де порівнювали результати монотерапії

ривароксабаном та комбінованої терапією у пацієнтів з ФП та ІХС за категоріями ІМТ. Оцінювали ознаки, серед яких смерть від усіх причин, інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія, що потребує реваскуляризації, інсульт або системна емболія) та загрозу великої кровотечі, за критеріями Міжнародного товариства з тромбозу та гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH). У цьому дослідженні проаналізовано 2054 пацієнтів із середнім віком 75,0 років та балом за шкалою CHA₂DS₂ VASc 4. Не спостерігалось значної залежності між категоріями маси тіла та ефектом монотерапії щодо ефективності ($p = 0,83$) та безпеки ($p = 0,07$), хоча монотерапія перевершувала комбіновану терапію за ефективністю при нормальній вазі (відношення ризиків (BP): 0,64; 95% довірчий інтервал (ДІ): 0,44-0,95) та безпекою при надмірній вазі (BP: 0,25; 95% ДІ: 0,10-0,62), тоді як значної різниці в кінцевих точках не спостерігалось в інших категоріях ІМТ. Автори дійшли до висновку, що монотерапія ривароксабаном мала подібний вплив на прогноз для всіх категорій ІМТ у пацієнтів з ФП та стабільною ІХС [19].

Додатковий аналіз дослідження AFIRE дозволив відповісти на запитання: «Чи відображають результати дослідження AFIRE наявність чи відсутність попередньої реваскуляризації міокарда?». Серед 2215 пацієнтів 1697 (76,6%) раніше перенесли реваскуляризацію, а решта 518 (23,4%) – без реваскуляризації. Первинною кінцевою точкою оцінювання ефективності був комплексний випадок, що включав інсульт, системну емболію, інфаркт міокарда, нестабільну стенокардію, що потребує реваскуляризації, або смерть з будь-якої причини, тоді як первинною кінцевою точкою безпеки була значна кровотеча. У 1697 пацієнтів з попередньою реваскуляризацією кінцеві точки ефективності та безпеки були переважаючими для монотерапії порівняно з комбінованою терапією (ефективність [BP] 0,62, 95% [ДІ]: 0,45-0,85; $p = 0,003$; безпека: BP 0,62, 95% ДІ: 0,39-0,98; $p = 0,042$). Серед 518 пацієнтів без попередньої реваскуляризації не було суттєвих відмінностей у кінцевих точках

(ефективність ВР 1,19, 95% ДІ: 0,67-2,12; $p = 0,554$; безпека: ВР 0,47, 95% ДІ: 0,18-1,26; $p = 0,134$). Перевага монотерапії щодо безпеки будь-якої кровотечі була значною у пацієнтів без попередньої реваскуляризації (ВР 0,59, 95% ДІ: 0,38–0,93; $p = 0,022$). Автори дійшли до висновку, що у пацієнтів з високим ризиком тромбозу та попередньою реваскуляризацією в анамнезі монотерапія ривароксабаном порівняно з комбінованою терапією продемонструвала сприятливі результати безпеки та ефективності [20].

Реваскуляризація міокарда передбачає оперативні втручання або процедуру на серці, які відновлюють кровопостачання серцевого м'яза, що частіше спричинене ІХС. Серед основних є такі методи як аортокоронарне шунтування та черезшкірне коронарне втручання. Сама реваскуляризація може спричинити під час втручання і після нього ураження міокарда. Але кардіальні ускладнення можуть виникати у періопераційному періоді не тільки при операціях на серці.

Так, Kashlan et al. виокремлюють ураження міокарда після некардіохірургічних операцій, яке тісно пов'язане з фатальними наслідками. Часто воно спричинене такими чинниками як гіпотензія, тахікардія та анемія. У періопераційному періоді таких пацієнтів відмічають схильність до підвищеного навантаження на міокард та його пошкодження. Цей період характеризується активацією симпатичної нервової системи, підвищенням секреції гормонів стресу та посиленою активністю цитокінів. Надмірна продукція катехоламінів у поєднанні з надлишком гормонів гіпофіза, таких як адренокортикотропний гормон та тиреотропний гормон, сприяє тахікардії, гіпертензії та коронарній вазоконстрикції. Крім того, гіперкоагуляційний стан є результатом системного запалення, яке змінює реактивність тромбоцитів, вироблення прокоагулянтів та фібриноліз. Профілактичні заходи включають ретельну передопераційну оцінку та оптимізацію по виявленню факторів ризику, уникнення невідповідності між коронарним кровообігом та потребою міокарда в кисні [21]. Подібні спостереження за пацієнтами з підвищеним

ризиком серцево-судинних ускладнень є обґрунтованими, оскільки вони дозволяють своєчасно виявляти ризики ймовірних ускладнень та здійснювати відповідне лікування у періопераційному періоді.

Цікавим напрямком досліджень є порівняння окремих препаратів ПОАК між собою. Так, Chiv et al. досліджували ефективність та безпеку едоксабану порівняно з апіксабаном використовуючи базу даних клінічних досліджень практики Великої Британії (United Kingdom Clinical Practice Research Datalink). Була визначена когорта пацієнтів віком ≥ 80 років з неклапанною ФП, які нещодавно отримували лікування едоксабаном або апіксабаном у період з 2015 по 2021 рік. Когорта включала 7251 пацієнтів, які приймали едоксабан та 39 991 пацієнтів, які приймали апіксабан. Автори дійшли до висновку, що у пацієнтів похилого та старечого віку з неклапанною ФП, едоксабан забезпечував подібну профілактику тромбоемболії, як і апіксабан, хоча це було пов'язано з вищим ризиком серйозної кровотечі [22].

Порушення функції нирок обмежує використання ПОАК. Інструкції по використанню препаратів містять обмежені рекомендації щодо застосування при термінальній стадії ниркової недостатності (ТНН). Поглиблений пошук літератури виявляє суттєві докази, що підтверджують безпеку та ефективність апіксабану при ТНН [23].

Так, Stanifer et al. порівнювали апіксабан з варфарином у пацієнтів із хронічною хворобою нирок на пізніх стадіях (у таких хворих виникнення ФП є більшим як у 10 разів) (дані взяті із дослідження ARISTOTLE (апіксабан для зменшення інсульту та інших тромбоемболічних подій при ФП). Автори дійшли до висновків що серед пацієнтів з ФП та кліренсом креатиніну від 25 до 30 мл/хв апіксабан спричиняв менше кровотеч, ніж варфарин, причому зниження кровотеч було навіть більшим, ніж у пацієнтів з кліренсом креатиніну >30 мл/хв [24].

Проведений метааналіз, що порівнював апіксабан та ривароксабан для лікування пацієнтів з неклапанною ФП показав значно нижчий ризик

інсульту/системної емболії, пов'язаної з апіксабаном, порівняно з ривароксабаном. Апіксабан пов'язаний з нижчими показниками кровотеч, ніж ривароксабан, без втрати ефективності [25].

VanderPluym et al., провели ретроспективний одноцентровий аналіз пацієнтів із захворюваннями серця, які отримували апіксабан. Пацієнтів оцінювали на предмет безпеки (клінічно значуща, незначна або значна кровотеча; тромботичні події) та ефективності (покращення статусу тромбу за допомогою візуалізації). Були проаналізовані пікові результати препарат-специфічного анти-Ха хромогенного аналізу («рівні апіксабану»). Автори зробили висновок, що застосування апіксабану було доцільним, а побічні ефекти мали низький рівень (незначна кровотеча була відзначена у 18 пацієнтів, ще у 2 була лейкопенія), при використанні таблетованого препарату, дозованого залежно від ваги та скоригований прийом на основі пікових рівнів апіксабану [26].

В спеціальній медичній літературі описані випадки ефективного лікування церебрального венозного тромбозу (ЦВТ) з використанням ПОАК у комплексі лікувальних заходів. Так, Frol et al. представили систематичний огляд опублікованих випадків з реальної практики ЦВТ у пацієнтів, які отримували апіксабан. Отримані авторами дані свідчать про те, що апіксабан може бути безпечним та ефективним методом лікування ЦВТ [27].

Препарати дабігатран, ривароксабан та апіксабан мають спільні антикоагулянтні властивості, але є і певні відмінності щодо переважного застосування у конкретних клінічних випадках. Так, у ситуаціях, що потребують термінового скасування антикоагулянтної активності ПОАК, наприклад, у випадку сильної кровотечі, що загрожує життю; терміновій операції або інвазивних процедур зі значним ризиком кровотечі тощо, можна вжити кількох заходів, включно з використанням специфічного агента для скасування дії дабігатрану – ідаруцизумабу [28]. Отримані дані, що дабігатран може зменшувати не лише прокоагулянтні ефекти, але й блокувати прозапальні

стимули, пригнічуючи експресію цитокінів та хемокінів, а також зменшувати тромбін-індуковану проникність ендотелію [29]. Це є додатковим аргументом на користь використання цього препарату при виборі ПОАК.

Однак, слід враховувати і негативні ефекти дабігатрану. Останнім часом з'явилися публікації щодо виникнення езофагіту, індукованого прийомом дабігатраном [30]. У результаті проведеного ретроспективного аналізу літератури, що проводився проводиться з 2008 року Zhou et al. дійшли до висновку, що езофагіт є рідкісним ускладненням дабігатрану з хорошим прогнозом [31]. Серед побічної дії препарату слід враховувати можливий розвиток диспептичних ефектів, порушення функції печінки, зміни з боку системи крові тощо. Тому пацієнтам слід своєчасно надавати належні інструкції щодо лікування, щоб запобігти виникненню можливих ускладнень

За останнє десятиліття ПОАК змінили світ антитромботичної терапії. Едоксабан – відносно новий лікарський засіб. Хоча препарат призначений переважно для профілактики інсульту, він знайшов застосування у лікуванні серцево-судинних захворювань, тромбоемболічних ускладнень та ураження периферичних артерій [13].

Важливо також враховувати тривалість антикоагулянтної терапії, наприклад, в онкологічних хворих. Так, у багатоцентровому, відкритому, сліпому, рандомізованому клінічному дослідженні, проведеному в 60 закладах Японії, досліджували результати тривалої антикоагулянтної терапії (12 місяців і три місяці) едоксабаном в онкологічних пацієнтів з ізольованим дистальним тромбозом глибоких вен. Було встановлено, що результати щодо виникнення симптоматичної рецидивуючої венозної тромбоемболії (ВТЕ) або смерті, пов'язаної з ВТЕ у пацієнтів з раком та ізольованим дистальним тромбозом глибоких вен через 12 місяців лікування едоксабаном були кращими, ніж коли таке ж лікування тривало усього три місяці [32]. Встановлення оптимальної тривалості антикоагулянтної терапії для ізольованого дистального тромбозу

глибоких вен у онкологічних хворих є актуальною проблемою і потребує подальших досліджень.

II. Періопераційна тактика та її узагальнення в сучасних настановах

У клінічній практиці слід враховувати операції, що несуть підвищений ризик кровотечі в періопераційному періоді. Серед таких виокремлюють втручання, які виконуються на органах з багатим кровопостачанням (печінка, селезінка, нирки), операції на великих судинах, тривалі та складні хірургічні втручання. До широкого спектра оперативних втручань, які несуть загрозу кровотечі у періопераційному періоді відносять операції в травматології та кардіохірургії (особливо при низьких значеннях фібриногену та тромбоцитів) [33, 34].

Ризик кровотечі у періопераційному періоді збільшується при постійному прийомі ПОАК. У таких випадках Shaw et al. рекомендують припиняти прийом цих препаратів за 1 день до процедур з низьким ризиком кровотечі та за 2 дні до процедур з високим ризиком кровотечі. Пацієнтам з порушенням функції нирок, які приймають дабігатран, можуть знадобитися довші інтервали перерви. Прийом ПОАК відновлюють через 24 години після процедур з низьким ризиком кровотечі та через 48-72 години після процедур з високим ризиком кровотечі [35].

Подібний підхід щодо періопераційного ведення пацієнтів, які приймають ПОАК, пропонують Douketis JD, Spyropoulos AC. Автори зазначають: у разі планових хірургічних втручань у пацієнтів, які постійно приймають ПОАК застосовують стандартизований підхід до періопераційної тактики щодо ПОАК з урахуванням оцінки ризику кровотечі, пов'язаної з процедурою (мінімальний, низький, помірний або високий ризик). Пацієнтам, які проходять процедури з мінімальним ризиком кровотечі, прийом ПОАК можна продовжувати, або, якщо є підстави очікувати надмірну кровотечу, прийом ПОАК можна припинити в день проведення процедури. Пацієнтам, яким планується операція з низьким або помірним ризиком кровотечі, зазвичай слід припинити прийом ПОАК за 1

день до операції та відновити прийом ПОАК через 1 день після неї. Пацієнтам, які проходять процедуру з високим ризиком кровотечі, слід припинити прийом ПОАК за 2 дні до операції та відновити прийом ПОАК через 2 дні після неї [36].

Серед останніх авторитетних європейських рекомендацій, які пов'язані з ризиком кровотеч у періопераційному періоді слід виокремити «Ведення тяжкої періопераційної кровотечі: рекомендації Європейського товариства анестезіології та інтенсивної терапії: друге оновлення» (2022) [37], «Європейські рекомендації щодо лікування великих кровотеч та коагулопатії після травми: шосте видання» (2023) [38] та «Клінічні рекомендації щодо відміни прямих пероральних антикоагулянтів у пацієнтів із загрозливою кровотечею» (2025) [39].

Grottke et al. рекомендують: у пацієнтів, які приймають ПОАК, у разі прогнозованої життєво небезпечної кровотечі за можливості слід використовувати специфічні визначення рівня препарату в крові. В ургентних ситуаціях гемостатичне лікування треба розпочинати без очікування лабораторних результатів. Пороговим орієнтиром для «клінічно значущого» рівня перед терміновим втручанням вважають концентрацію препарату ПОАК в плазмі крові ≈ 50 нг/мл. Для нівелювання дії дабігатрану рекомендовано специфічний антидот ідаруцизумаб. Для інгібіторів фактора Ха у якості антидоту розглядаються андексанет альфа або концентрати протромбінового комплексу (PCC/aPCC) залежно від контексту й доступності; однак перед кардіохірургічним втручанням андексанет не рекомендовано через його інгібування нефракціонованого гепарину, потрібного для екстракорпорального кровотоку. При передозуванні без кровотечі гемостатичні засоби не показані. У такому разі здійснюють акценти на елімінації препарату з (урахуванням часу його останнього прийому та тривалості дії й результатів оцінки ниркової функції).

Висновки

У клінічній практиці слід оцінювати співвідношення ризиків кровотечі та тромбозу, враховувати ПОАК, час від його останнього прийому й ниркову функцію пацієнта. У разі планових хірургічних втручань у пацієнтів, які постійно приймають ПОАК, застосовують стандартизований підхід до періопераційної тактики з урахуванням оцінки ризику кровотечі, пов'язаної з процедурою (мінімальний, низький, помірний або високий ризик). Пацієнтам, які проходять процедури з мінімальним ризиком кровотечі, прийом ПОАК можна продовжувати, або, якщо є підстави очікувати надмірну кровотечу, прийом ПОАК можна припинити в день процедури. Пацієнтам, яким планується операція з низьким або помірним ризиком кровотечі, зазвичай слід припинити прийом за 1 день до операції та відновити прийом ПОАК через 1 день після неї. Пацієнтам, які проходять процедуру з високим ризиком кровотечі, слід припинити прийом ПОАК за 2 дні до операції та відновити прийом ПОАК через 2 дні після неї. В ургентних ситуаціях гемостатичне лікування треба розпочинати без очікування результатів лабораторних досліджень. Пороговим орієнтиром для «клінічно значущого» рівня перед терміновим втручанням вважають концентрацію препарату ПОАК в плазмі крові ≈ 50 нг/мл. Для усунення дії дабігатрану рекомендовано специфічний антидот ідаруцизумаб, для інгібіторів фактора Ха – андексанет альфа або концентрати протромбінового комплексу,

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Література

1. Huang L et al. Postoperative Multimodal Analgesia Strategy for Enhanced Recovery After Surgery in Elderly Colorectal Cancer Patients. *Pain Ther.* 2024 Aug; 13(4):745-766. doi: 10.1007/s40122-024-00619-0.
2. Coeckelenbergh S et al. Tight control of mean arterial pressure using a closed loop system for norepinephrine infusion after high-risk abdominal surgery: a randomized controlled trial. *J Clin Monit Comput.* 2024 Feb; 38(1):19-24. doi: 10.1007/s10877-023-01104-3.
3. Kjelle E, Myklebust AM. Implementation of a telemedicine, stroke evaluation service; a qualitative study. *BMC Health Serv Res.* 2022 Aug 13; 22(1):1036. doi: 10.1186/s12913-022-08428-x.
4. Carnicelli AP et al. COMBINE AF (A Collaboration Between Multiple Institutions to Better Investigate Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Use in Atrial Fibrillation) Investigators. Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation: Patient-Level

- Network Meta-Analyses of Randomized Clinical Trials With Interaction Testing by Age and Sex. *Circulation*. 2022 Jan 25;145(4):242-255. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056355.
5. Perlman A et al. Effect of Enzyme-Inducing Antiseizure Medications on the Risk of Sub-Therapeutic Concentrations of Direct Oral Anticoagulants: A Retrospective Cohort Study. *CNS Drugs*. 2021 Mar;35(3):305-316. doi: 10.1007/s40263-021-00795-z.
6. Benamouzig R et al. Review Article: Gastrointestinal Bleeding Risk with Direct Oral Anticoagulants. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2022 Oct; 36(5):973-989. doi: 10.1007/s10557-021-07211-0
7. Laganà A et al. Secondary prophylaxis of venous thromboembolism (VTE) with low dose apixaban or rivaroxaban in major-thrombophilia carriers. *Ann Hematol*. 2024 Nov; 103(11):4731-4739. doi: 10.1007/s00277-024-06021-2.
8. Shah S et al. Perioperative Management of Vitamin K Antagonists and Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2023 May; 163(5):1245-1257. doi: 10.1016/j.chest.2022.11.032.
9. Douketis JD et al. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy: An American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline. *Chest*. 2022 Nov; 162(5):e207-e243. doi: 10.1016/j.chest.2022.07.025.
10. Laganà A et al. Venous thromboembolism secondary prophylaxis in elderly people (over 75-year-old) with low-dose direct oral anticoagulants: single-center Italian experience. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2024 Oct 1; 35(7):349-354. doi: 10.1097/MBC.0000000000001321.
11. McBane RD et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost*. 2020 Feb; 18(2):411-421. doi:10.1111/jth.14662.
12. Ricca Gonçalves L et al. [Dabigatran Reversal: A Practical Approach]. *Acta Med Port*. 2022 May 2; 35(5):394-398. doi: 10.20344/amp.17662.
13. Srinivasan S et al. Edoxaban in cardiovascular disease management: Review. *Br J Clin Pharmacol*. 2022 Feb; 88(2):535-540. doi: 10.1111/bcp.15026.
14. Stiell IG et al. 2021 CAEP Acute Atrial Fibrillation/Flutter Best Practices Checklist. *CJEM*. 2021 Sep; 23(5):604-610. doi: 10.1007/s43678-021-00167-y.
15. Nattel S, Lip GYH. Guideline Implications of Prothrombotic State Assessment in Low-Risk Atrial Fibrillation Patients: Consistency With CHA₂DS₂-VASc and Support for CHADS₂-65. *Can J Cardiol*. 2019 May; 35(5):547-549. doi: 10.1016/j.cjca.2019.03.001.
16. Zhu WG, Xiong QM, Hong K. Meta-analysis of CHADS₂ versus CHA₂DS₂-VASc for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation patients independent of anticoagulation. *Tex Heart Inst J*. 2015 Feb 1; 42(1):6-15. doi: 10.14503/THIJ-14-4353.
17. Veltkamp R et al.; PRESTIGE-AF Consortium. Direct oral anticoagulants versus no anticoagulation for the prevention of stroke in survivors of intracerebral haemorrhage with atrial fibrillation (PRESTIGE-AF): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2025 Mar 15; 405(10482):927-936. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00333-2.
18. Yasuda S et al. AFIRE Investigators. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2019 Sep 19; 381(12):1103-1113. doi: 10.1056/NEJMoa1904143.
19. Ishii M et al. AFIRE Investigators. Rivaroxaban Monotherapy in Atrial Fibrillation and Stable Coronary Artery Disease Across Body Mass Index Categories. *JACC Asia*. 2022 Aug 27; 2(7):882-893. doi: 10.1016/j.jacasi.2022.08.004.
20. Noda T et al. Afire Investigators OBOT. Antithrombotic therapy for stable coronary artery disease and atrial fibrillation in patients with and without revascularisation: the AFIRE trial. *EuroIntervention*. 2024 Apr 1;20(7):e425-e435. doi: 10.4244/EIJ-D-23-00396.
21. Kashlan B, Kinno M, Syed M. Perioperative myocardial injury and infarction after noncardiac surgery: a review of pathophysiology, diagnosis, and management. *Front Cardiovasc Med*. 2024 Jan 26;11:1323425. doi:10.3389/fcvm.2024.1323425.

22. Chiv R. et al. Effectiveness and Safety of Edoxaban Compared With Apixaban in Elderly Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Real-World Population-Based Cohort Study. *Stroke*. 2024 May; 55(5):1161-1170. doi: 10.1161/STROKEANA.123.045098.
23. Ifeanyi J, Sharon S Review of the Safety and Efficacy of Apixaban in Patients With Severe Renal Impairment. *Sr Care Pharm*. 2023 Mar 1; 38(3):86-94. doi:10.4140/TCP.n.2023.86.
24. Stanifer JW et al. Apixaban Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2020 Apr 28; 141(17):1384-1392. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044059.
25. Mamas MA et al. Meta-Analysis Comparing Apixaban Versus Rivaroxaban for Management of Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2022 Mar 1;166:58-64. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.11.021.
26. VanderPluym C et al. Real-world use of apixaban for the treatment and prevention of thrombosis in children with cardiac disease. *J Thromb Haemost*. 2023 Jun; 21(6):1601-1609. doi: 10.1016/j.jtha.2023.03.005.
27. Frol S, Šabovič M, Oblak JP. Apixaban for the Treatment of Cerebral Venous Sinus Thrombosis: A Single-Centre Experience and Systematic Review of the Literature. *CNS Drugs*. 2023 Feb; 37(2):133-141. doi: 10.1007/s40263-022-00981-7.
28. Ricca Gonçalves L, Robalo Nunes A. Reversão do Dabigatrano: Abordagem Prática [Dabigatran Reversal: A Practical Approach]. *Acta Med Port*. 2022 May 2; 35(5):394-398. Portuguese. doi: 10.20344/amp.17662.
29. Gorzelak-Pabiś P et al. Dabigatran: its protective effect against endothelial cell damage by oxysterol. *Biomed Pharmacother*. 2022 Mar;147:112679. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112679.
30. Iwamuro M et al. Dabigatran-induced esophagitis masking esophageal cancer. *Dig Liver Dis*. 2021 Feb; 53(2):251-252. doi: 10.1016/j.dld. 2020.05.019.
31. Zhou Y et al. Analysis of the clinical characteristics of dabigatran-induced oesophagitis. *Eur J Hosp Pharm*. 2023 Mar; 30(e1):e24-e28. doi: 10.1136/ejhpharm-2021-002889.
32. Yamashita Y et al. ONCO DVT Study Investigators. Edoxaban for 12 Months Versus 3 Months in Patients With Cancer With Isolated Distal Deep Vein Thrombosis (ONCO DVT Study): An Open-Label, Multicenter, Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2023 Nov 21; 148(21):1665-1676. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066360.
33. Monaco F et al., ANH Study Group. A Randomized Trial of Acute Normovolemic Hemodilution in Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2025 Jul 31; 393(5):450-460. doi: 10.1056/NEJMoa2504948.
34. Naik BI et al. Prediction of hypofibrinogenemia and thrombocytopenia at the point of care with the Quantra® QPlus® System. *Thromb Res*. 2020 Jan;197:88-93. doi: 10.1016/j.thromres.2020.11.008.
35. Shaw JR, Kaplovitch E, Douketis J. Periprocedural Management of Oral Anticoagulation. *Med Clin North Am*. 2020 Jul; 104(4):709-726. doi: 10.1016/j.mcna.2020.02.005.
36. Douketis JD, Spyropoulos AC. Perioperative Management of Patients Taking Direct Oral Anticoagulants: A Review. *JAMA*. 2024 Sep 10; 332(10):825-834. 12708. Erratum in: *JAMA*. 2024 Oct 15; 332(15):1306. doi: 10.1001/jama.2024.12708.
37. Kietai S et al. Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care: Second update 2022. *Eur J Anaesthesiol*. 2023 Apr 1; 40(4):226-304. doi: 10.1097/EJA.0000000000001803.
38. Rossaint R et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. *Crit Care*. 2023 Mar 1; 27(1):80. doi: 10.1186/s13054-023-04327-7
39. Grottke O et al. Clinical guideline on reversal of direct oral anticoagulants in patients with life threatening bleeding. *Eur J Anaesthesiol*. 2024 May 1; 41(5):327-350. doi: 10.1097/EJA.0000000000001968.

Стаття надійшла 22.09.2025 р.

Контакти: Юрій Марков: уи.mark1961@gmail.com.

DOI: 10.33741/3083-6883.43.18

УДК: 615.453.6+616-006.441

СУЧАСНА ТАРГЕТНА ТЕРАПІЯ ХРОНІЧНОГО ЛІМФОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗУ

Сівкович С. О.¹, Сергутіна С. Ю.¹, Тимошенко У. В.¹, Мироненко Г. А.¹,
Бортнік Г. А.¹, Аладьсва О. М.¹, Бадьо Є. А.², Альошечкін Я. В.³

¹ Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

² КНП «Медичний центр міста Києва», Київ, Україна

³ Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

Анотація

В огляді розглянуто сучасні підходи до лікування хронічного лімфоцитарного лейкозу із застосуванням таргетних агентів, зокрема інгібіторів тирозинкінази Брутона (ВТК) та інгібітору Bcl-2 венетоклаксу. Надано огляд клінічного застосування інгібітору Bcl-2, показана висока ефективність терапії як у першій лінії, так і при рецидивному перебігу захворювання, включно з групами високого ризику, для яких традиційна хіміоімунотерапія була малоефективною. Особливу увагу приділено фіксованим за тривалістю комбінаційним схемам, у яких венетоклакс поєднується з анти-CD20 моноклональними антитілами та/або ВТК-інгібіторами. Такі режими дозволяють досягати високої частоти глибоких ремісій і мінімальної залишкової хвороби-негативного статусу, що відкриває можливість припинення терапії після досягнення визначених біологічних цілей. Це не лише зменшує кумулятивну токсичність і покращує якість життя пацієнтів, а й знижує економічне навантаження на систему охорони здоров'я. На сьогоднішній день активно розробляються нові підходи, зокрема трикомпонентні комбінації (венетоклакс + ВТК-інгібітор + анти-CD20 антитіло), які демонструють ще вищу ефективність та здатність забезпечувати тривалу виживаність без прогресування. Перспективним напрямом є також персоналізація лікування із застосуванням мінімальної залишкової хвороби та циркулюючої пухлинної ДНК як динамічних біомаркерів для визначення оптимальної тривалості терапії. Такий підхід дозволяє індивідуалізувати лікування, уникати надмірної експозиції до препаратів і мінімізувати ризики довгострокових ускладнень. Разом із тим, актуальною залишається проблема розвитку резистентності до венетоклаксу, що стимулює дослідження нових комбінаційних стратегій та інноваційних методів, серед яких імунні підходи, зокрема CAR-T клітинна терапія, а також поєднання венетоклаксу з інгібіторами інших сигнальних шляхів. Таким чином, сучасна таргетна терапія хронічного лімфоцитарного лейкозу демонструє високу ефективність, формує нову парадигму лікування та відкриває перспективи персоналізованих стратегій, орієнтованих на глибокі ремісії, контрольовану тривалість експозиції та покращення довготривалих результатів.

Ключові слова: огляд, таргетна терапія ХЛЛ, інгібітори тирозинкінази Брутона, венетоклакс.

MODERN TARGETED THERAPY OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

Sivkovych S. O.¹, Serhutina S. Yu.¹, Tymoshenko U. V.¹, Myronenko H. A.¹,
Bortnik H. A.¹, Aladyeva O. M.¹, Bodo Y. A.², Aloshechkin Y. V.³

¹State Institution «National research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology
National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

²Municipal non-profit enterprise "Kyiv City Medical Center", Kyiv, Ukraine

³Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Abstract

This review discusses current approaches to the treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL) with targeted agents, particularly Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitors and the Bcl-2 inhibitor venetoclax. An overview of the clinical use of the Bcl-2 inhibitor is provided, demonstrating its high efficacy both in first-line therapy and in relapsed disease, including in high-risk patient groups for whom conventional chemoimmunotherapy has shown limited benefit. Special attention is given to time-limited combination regimens in which venetoclax is combined with anti-CD20 monoclonal antibodies and/or BTK inhibitors. Such strategies achieve high rates of deep remissions and minimal residual disease (MRD)-negative status, enabling treatment discontinuation upon reaching defined biological endpoints. This approach not only reduces cumulative toxicity and improves patients' quality of life but also decreases the economic burden on the healthcare system. Currently, novel approaches are under active development, including triple-agent combinations (venetoclax + BTK inhibitor + anti-CD20 antibody), which demonstrate even greater efficacy and the potential to provide durable progression-free survival. Another promising direction is the personalization of therapy through the use of MRD and circulating tumor DNA as dynamic biomarkers to guide optimal treatment duration. This strategy allows individualized management, avoidance of unnecessary drug exposure, and minimization of long-term complications. At the same time, the emergence of venetoclax resistance remains a relevant challenge, driving ongoing research into new combination strategies and innovative modalities, including immune-based approaches such as CAR-T cell therapy, as well as combinations of venetoclax with inhibitors of other signaling pathways. In summary, modern targeted therapy for CLL demonstrates high efficacy, shapes a new treatment paradigm, and opens perspectives for personalized strategies focused on deep remissions, controlled treatment duration, and improved long-term outcomes.

Keywords: review, targeted therapy of CLL, Bruton tyrosine kinase inhibitors, venetoclax.

Метою огляду було узагальнення сучасних підходів до лікування хронічного лімфоцитарного лейкозу, аналіз ефективності венетоклаксу та його комбінацій з іншими таргетними препаратами.

Проведено систематичний пошук літератури в електронній базі даних PubMed, охоплюючи публікації з січня 2020 року по вересень 2025 року. Для пошуку використовувалися терміни: «chronic lymphocytic leukemia», «targeted therapy», «Bruton tyrosine kinase inhibitors», «venetoclax». Застосовано фільтри

для пріоритетного відбору рецензованих статей, клінічних досліджень, систематичних оглядів та мета-аналізів. Додатково переглянуто клінічні настанови ВООЗ, Європейського товариства медичної онкології (ESMO) та МОЗ.

Хронічний лімфоцитарний лейкоз (ХЛЛ) є найпоширенішою формою лейкомії серед дорослого населення країн із розвиненою системою охорони здоров'я. Його частка серед усіх лейкомії у дорослих досягає 25–30%, при цьому захворюваність зростає з віком, досягаючи максимуму у віковій категорії понад 70 років. У чоловіків захворювання трапляється частіше, ніж у жінок, із співвідношенням приблизно 2:1. Завдяки широкому впровадженню рутинних загальноклінічних досліджень крові, ХЛЛ нерідко виявляється випадково, на доклінічній стадії, що дозволяє розпочинати спостереження або лікування на ранніх етапах. Водночас у частини пацієнтів захворювання дебютує агресивно, з вираженою лімфоаденопатією, гепатоспленомегалією, цитопеніями та системною симптоматикою [1].

Захворювання вирізняється значною клінічною та біологічною гетерогенністю, яка обумовлює широкий спектр проявів – від безсимптомних форм із повільною динамікою, що протягом багатьох років не потребують терапевтичного втручання, до агресивних варіантів із швидким прогресуванням, значним ураженням органів та резистентністю до стандартних методів лікування [2, 3, 4]. На біологічному рівні ХЛЛ характеризується поступовим накопиченням зрілих, малопрліферативних, але апоптоз-резистентних CD5⁺ В-лімфоцитів у периферичній крові, кістковому мозку та лімфатичних вузлах. Ці клітини мають типовий імунофенотип CD19⁺, CD20^{dim}, CD23⁺, CD5⁺, що дозволяє провести диференціальну діагностику з іншими В-клітинними неоплазіями [5]. Одним із ключових прогностичних факторів, які активно використовуються в сучасній клінічній практиці, є статус мутацій гена імуноглобулінових важких ланцюгів (IgHV), який кодує змінну ділянку важкого ланцюга імуноглобуліну. Пухлинні В-клітини можуть мати або

мутований, або немутований варіант цього гена. Наявність мутації корелює зі сприятливим перебігом, тоді як немутований статус асоціюється з вищою проліферативною активністю пухлини та меншою тривалістю ремісії при стандартній терапії [6]. Іншим добре вивченим та клінічно значущим несприятливим прогностичним маркером при ХЛЛ є порушення гена *TP53*, що можуть проявлятися у вигляді делеції короткого плеча 17-ї хромосоми (*del(17p)*) та/або точкових мутацій у послідовності *TP53*. Продукт цього гена, транскрипційний фактор p53, відіграє ключову роль у підтриманні геномної стабільності та реалізації апоптозу у відповідь на пошкодження ДНК. Втрата або функціональна інактивація p53 призводить до зниження здатності клітин до апоптозу та сприяє виживанню пухлинних клонів, навіть за умов цитотоксичного впливу. Клінічно це асоціюється з вираженою резистентністю до стандартної хіміоімунотерапії, швидким прогресуванням захворювання, короткою тривалістю відповіді на лікування та суттєвим зниженням загальної виживаності [7].

Протягом тривалого часу хіміоімунотерапія залишалася основним стандартом лікування ХЛЛ. Найпоширенішими схемами були комбінації флударабіну, циклофосфаміду та ритуксимабу (FCR), а також бендамустину з ритуксимабом (BR). Ці режими демонстрували високу терапевтичну активність та забезпечували досягнення клінічних відповідей у значної частки хворих, особливо серед молодших пацієнтів та осіб із високим рівнем функціональної активності. Водночас, ефективність цих підходів виявилася обмеженою у пацієнтів із високим біологічним ризиком, зокрема у осіб із немутованим статусом IgHV, порушеннями гена *TP53* або *del(17p)*, де відповіді на лікування були нестійкими, а тривалість ремісії – короткою. Незважаючи на певні успіхи в обраній когорті молодих пацієнтів із мутацією IgHV, хіміоімунотерапевтичні схеми не дозволяли досягти глибокої мінімальної залишкової хвороби (M3X) або тривалого контролю захворювання. Особливо це стосувалося пацієнтів із рецидивною або рефрактерною формою ХЛЛ, де після повторного лікування

спостерігалось швидке прогресування та зниження загальної виживаності. Таким чином, ці обмеження визначили потребу у пошуку нових терапевтичних стратегій, що базуються на таргетних агентах, здатних подолати резистентність та забезпечити більш тривалий контроль захворювання [8].

Попри те, що ХЛЛ, подібно до дрібноклітинної лімфоми (ДКЛ), на сучасному етапі залишається невиліковним захворюванням, останнє десятиріччя ознаменувалося кардинальними змінами у терапевтичних підходах до його лікування. Ці трансформації зумовлені впровадженням у клінічну практику високоселективних таргетних препаратів, здатних модифікувати ключові сигнальні шляхи, що регулюють виживання, проліферацію та резистентність злоякісних В-лімфоцитів [9]. До цієї групи належать інгібітори тирозинкінази Брутона (ВТК) – ключового ферменту, залученого до передачі сигналів через В-клітинний рецептор, що регулюють активацію, проліферацію та виживання В-лімфоцитів. Першим препаратом цього класу, який отримав реєстрацію для лікування ХЛЛ, став ібрутиніб – ковалентний, незворотний інгібітор ВТК, який продемонстрував високу ефективність як у пацієнтів із рецидивним/рефрактерним перебігом, так і в першій лінії терапії, включно з підгрупами з несприятливими цитогенетичними характеристиками, такими як *del* (17p) або мутації *TP53*. Подальший розвиток цього напрямку привів до створення інгібіторів ВТК другого покоління, зокрема акалабрутинібу, який має підвищену селективність до цільового ферменту та менший вплив на споріднені кінази. Це дозволяє зменшити частоту побічних ефектів, особливо таких, як фібриляція передсердь, кровотечі та гіпертензія, що нерідко обмежують тривале застосування ібрутинібу. Завдяки цьому акалабрутиніб розглядається як ефективна та безпечніша альтернатива для тривалого лікування ХЛЛ, особливо у пацієнтів із підвищеним ризиком кардіоваскулярних ускладнень [5, 10, 11, 12]. Іншим ключовим компонентом сучасної терапії є венетоклакс – високоселективний інгібітор Bcl-2, який належить до родини білків регуляторів апоптозу. Bcl-2 відіграє центральну роль

у виживанні злоякісних В-клітин, запобігаючи активації каспазного каскаду та блокуючи запуск запрограмованої клітинної смерті, навіть за наявності значних генетичних пошкоджень. Надекспресія Bcl-2 є характерною ознакою ХЛЛ і тісно пов'язана з резистентністю до традиційної хіміотерапії. Венетоклас, конкурентно зв'язуючись із гідрофобною борозенкою Bcl-2, витісняє проапоптотичні білки та відновлює природні механізми клітинної загибелі. Такий механізм дії забезпечує знищення пухлинних клітин незалежно від їхньої проліферативної активності, що робить венетоклас особливо ефективним при малопроліферативних неоплазіях, зокрема при ХЛЛ [11, 13, 14].

Застосування цих препаратів дозволило досягти істотного покращення як виживаності без прогресування (ВБП), так і загальної виживаності (ЗВ), особливо у пацієнтів з високим біологічним ризиком, зокрема у носіїв *del* (17p) або мутацій *TP53*, які раніше вважалися найскладнішими для лікування через відсутність відповіді на хіміотерапевтичні режими [10, 11, 12]. На відміну від традиційної хіміоімунотерапії, ефективність таргетних препаратів, зокрема інгібіторів тирозинкінази Брутона, інгібіторів Bcl-2 та деяких інших молекул, не залежить від збереженості функціональної активності гена *TP53* та його білкового продукту p53. Це має принципове значення для лікування пацієнтів із мутаціями *TP53* або *del* (17p), оскільки саме ця категорія хворих характеризується високою резистентністю до цитотоксичних режимів і надзвичайно несприятливим прогнозом. Таргетні засоби реалізують свій терапевтичний ефект шляхом прямого впливу на ключові сигнальні шляхи виживання та проліферації пухлинних клітин, минаючи залежність від механізмів, що потребують інтактної функції p53 для індукції апоптозу. Завдяки цьому вони здатні забезпечувати тривалий контроль захворювання та досягати високих показників відповіді навіть у пацієнтів із найвищим ризиком, що робить їх невід'ємним елементом сучасних стратегій лікування цієї підгрупи хворих [7].

Венетоклас, як представник класу ВНЗ-міметиків, має унікальний механізм дії: зв'язуючись із білком Bcl-2, він вивільняє проапоптотичні фактори, які активують мітохондріальний шлях апоптозу, сприяючи швидкій загибелі пухлинних клітин. Відзначено, що його ефективність зберігається навіть у пацієнтів із порушенням *TP53*, що демонструє його перевагу над хіміотерапевтичними агентами, які вимагають функціональної системи репарації ДНК для досягнення ефекту [11, 13].

Завдяки високій частоті досягнення глибоких відповідей, включаючи МЗХ, венетоклас став основою фіксованих за тривалістю схем лікування, які дозволяють припиняти терапію після досягнення визначених біологічних цілей, що, у свою чергу, знижує ризик кумулятивної токсичності, покращує якість життя пацієнтів і зберігає можливість повторного застосування препарату в разі рецидиву [13]. Крім того, венетоклас добре комбінується як з анти-CD20 моноклональними антитілами (ритуксимаб, обінутузумаб), так і з ВТК-інгібіторами, створюючи основу для численних ефективних дво- або трикомпонентних режимів, які нині активно впроваджуються як у першій лінії терапії, так і в рецидивних випадках [10, 13, 15].

У результаті цих досягнень з'явилася нова стратегія лікування, яка спрямована не лише на високу клінічну ефективність, а й на оптимізацію тривалості терапії та зменшення токсичних побічних ефектів. Такий підхід базується на концепції глибокої, але контрольованої відповіді з можливістю припинення терапії після досягнення визначених біологічних маркерів, таких як МЗХ, що дозволяє уникнути хронічного пригнічення імунної системи та зменшує ризик розвитку довгострокових ускладнень. Це особливо актуально в умовах тривалого виживання пацієнтів, коли питання кумулятивної токсичності, метаболічного навантаження, збереження органної функції та профілактики вторинних злоякісних новоутворень стають ключовими у довготривалій перспективі [16].

Нова стратегія набуває особливого значення в лікуванні осіб похилого віку, які складають більшість пацієнтів із ХЛЛ, а також пацієнтів із супутньою соматичною патологією – серцево-судинними, нирковими або гепатобіліарними захворюваннями, для яких тривале застосування таргетних препаратів може супроводжуватись значним токсичним тягарем. У таких випадках підхід із фіксованою тривалістю терапії дозволяє не лише знизити ймовірність ускладнень, але й зберегти можливість подальших ліній лікування у разі рецидиву, не вичерпуючи терапевтичний ресурс на ранніх етапах [17]. Крім того, впровадження контрольованої тривалості лікування має низку важливих переваг, які виходять за межі суто клінічного ефекту. По-перше, обмежений час терапії позитивно впливає на психологічне сприйняття лікування пацієнтами, оскільки усуває невизначеність щодо тривалості курсу та знижує стрес, пов'язаний із безперервною медикаментозною підтримкою. Це, у свою чергу, покращує якість життя хворих і підвищує їхню мотивацію до дотримання призначеного режиму лікування. По-друге, фіксовані за тривалістю терапевтичні схеми суттєво зменшують економічне навантаження на систему охорони здоров'я, оскільки скорочують загальні витрати на медикаменти, контроль побічних ефектів та госпіталізацію. Це особливо актуально у світлі зростаючих витрат на сучасні таргетні та імунні препарати. Нарешті, контрольована тривалість лікування сприяє більшій прихильності пацієнтів до терапії, знижуючи ризик пропусків доз або передчасного припинення лікування через побічні реакції або психологічну втому. Відтак, така стратегія не лише оптимізує клінічні результати, але й покращує загальний досвід пацієнтів та ефективність системи охорони здоров'я [16, 17].

Одним із найперспективніших напрямів сучасної терапії ХЛЛ стало застосування фіксованих за тривалістю схем на основі венетоклаксу в комбінації з анти-CD20 моноклональними антитілами (ритуксимаб або обінутузумаб). Такий підхід дозволяє поєднати глибоку протипухлинну активність венетоклаксу, що індукує швидкий апоптоз В-клітин, із

імуномодулювальною та цитотоксичною дією антитіл, які активують комплемент-залежний цитоліз, антитіло-залежну клітинну цитотоксичність і фагоцитоз пухлинних клітин. Клінічне застосування таких комбінацій дало змогу досягти тривалих відповідей при обмеженій загальній тривалості лікування, що стало важливим кроком до персоналізованої та менш токсичної терапії.

Венетоклакс демонструє високу ефективність при лікуванні рецидивного або рефрактерного ХЛЛ. Однак його застосування у вигляді монотерапії вимагає безперервного прийому і пов'язане з ризиком розвитку синдрому лізису пухлини. Враховуючи доклінічну синергію венетоклаксу з анти-CD20 антитілами, поєднання венетоклаксу з ритуксимабом призводить до частих і глибоких ремісій, підтверджених рівнем невиявленої МЗХ – надійним маркером ВП. Контроль захворювання утримувався у більшості пацієнтів після припинення лікування, що свідчить про потенціал фіксованих за тривалістю терапевтичних схем із венетоклаксом [18].

У багатоцентровому рандомізованому дослідженні CLL14, у якому брали участь пацієнти з раніше нелікованим ХЛЛ та супутніми соматичними захворюваннями, комбінація венетоклаксу з обінутузумабом (VO) продемонструвала переконливу перевагу над стандартною хіміоімунотерапією хлорамбуцилом з обінутузумабом щодо основних клінічних параметрів. Зокрема, спостерігалось достовірне покращення ВБП, вища частота досягнення невизначуваного рівня МЗХ як у периферичній крові, так і в кістковому мозку, а також зростання загальної частоти відповіді [2, 3, 17]. Успіх цього дослідження підтвердив доцільність використання фіксованих схем із глибоким біологічним контролем захворювання в осіб із підвищеним ризиком токсичності від хіміотерапії.

У дослідженні GLOW проведено рандомізоване порівняння фіксованої комбінації ібрутинібу та венетоклаксу з хлорамбуцилом та обінутузумабом у когорті літніх або коморбідних пацієнтів із раніше нелікованим ХЛЛ. Окрім

підтвердження переваг у показниках ВБП, виконано детальний аналіз динаміки МЗХ та її потенційної прогностичної ролі. Комбінація ібрутинібу та венетоклаксу забезпечила значно вищу частоту досягнення невиявлюваного рівня МЗХ ($<10^{-5}$) як у кістковому мозку (40,6 %), так і в периферичній крові (43,4 %) порівняно з групою хлорамбуцилу та обінутузумабу (7,6 % та 18,1 % відповідно). Крім того, у 80,4 % пацієнтів, які отримували ібрутиніб + венетоклакс, рівень МЗХ $<10^{-5}$ у периферичній крові зберігався протягом 12 місяців після завершення терапії, тоді як у групі хлорамбуцилу + обінутузумабу цей показник становив лише 26,3 %. Аналіз ВБП на 12-му місяці після закінчення лікування показав високі значення в обох групах, незалежно від статусу МЗХ на момент завершення терапії (96,3 % при невиявлюваній МЗХ та 93,3 % при детектованій у групі ібрутиніб + венетоклакс проти 83,3 % та 58,7 % відповідно у контрольній групі). Подібні тенденції спостерігалися також у пацієнтів із немutowаним IgHV. Ці результати свідчать про те, що навіть за відсутності невиявлюваної МЗХ у момент завершення лікування комбінація ібрутинібу з венетоклаксом забезпечує стійку ВБП, що підкреслює її високу клінічну ефективність та обґрунтовує необхідність подальших проспективних досліджень для оцінки тривалості цього терапевтичного ефекту [19].

Аналогічні переваги фіксованої терапії були продемонстровані й у дослідженні MURANO, яке включало пацієнтів з рецидивним або рефрактерним ХЛЛ. У цьому дослідженні комбінація венетоклаксу з ритуксимабом (VR) значно перевершила стандартну терапію бендамустином з ритуксимабом (BR) за показниками ВБП, частотою досягнення МЗХ-негативності та тривалістю відповіді. Важливо, що комбінація VR забезпечувала не лише вищу ефективність, але й дозволяла припинити лікування через 2 роки, на відміну від безперервної терапії інгібіторами ВТК, що створює додаткові переваги в плані зменшення токсичності, збереження імунної системи та зниження економічного навантаження. Отримані дані стали

основою для схвалення венетоклаксу як у першій лінії терапії, так і при рецидивному ХЛЛ у фіксованих схемах з анти-CD20 антитілами, що нині розглядаються як ефективна, безпечна та раціональна альтернатива як хіміоімунотерапії, так і тривалим схемам таргетної терапії [12, 20].

Останніми роками особливу увагу дослідників та клініцистів привертають трикомпонентні режими лікування ХЛЛ, що поєднують венетоклакс, ВТК-інгібітори (зокрема, ібрутиніб) та анти-CD20 моноклональні антитіла (наприклад, обінутузумаб). Такий підхід базується на концепції багатокомпонентного таргетного впливу на ключові патогенетичні ланки ХЛЛ з метою досягнення глибоких і стійких ремісій у фіксовані строки без необхідності тривалого лікування. У цьому контексті трикомпонентна комбінація VOI (венетоклакс, обінутузумаб, ібрутиніб) була всебічно досліджена в межах рандомізованого дослідження GAIA/CLL13. У цьому дослідженні було продемонстровано, що схема VOI забезпечує надзвичайно високу частоту досягнення невиявленої МЗХ у периферичній крові 92,2 % пацієнтів [4]. Це супроводжувалося значним збільшенням тривалості ВБП: трирічна ВБП у групі VOI перевищувала 90 %, що є суттєво кращим порівняно з комбінаціями, які не включали ВТК-інгібітори [21, 22].

Ефективність цієї схеми зумовлена її патофізіологічно обґрунтованим синергічним механізмом дії. ВТК-інгібітори, такі як ібрутиніб, пригнічують сигналінг через В-клітинний рецептор, що є ключовим для виживання та проліферації злоякісних клітин. Одним із важливих наслідків цього впливу є мобілізація лейкоемічних клітин з мікрооточення лімфатичних вузлів у периферичну кров, де вони втрачають захисний ефект ніш та стають більш вразливими до апоптозу [10]. Після цього венетоклакс, як інгібітор Bcl-2, ініціює запрограмовану загибель цих клітин. Паралельне застосування обінутузумабу, другого покоління анти-CD20 антитіла, підсилює імунний ефект завдяки більшій здатності до антитіло-опосередкованої клітинної

цитотоксичності і фагоцитозу порівняно з ритуксимабом, що додатково сприяє елімінації пухлинного клітинного клону [22].

Клінічні переваги таких трикомпонентних схем очевидні не лише з точки зору глибини ремісії, але й завдяки потенційній можливості досягнення тривалої ВБП без потреби у довготривалому прийомі препаратів. Це особливо актуально для пацієнтів молодшого віку з доброю загальною соматичною функцією, які прагнуть лікування з обмеженим курсом. Однак, навіть у групі літніх пацієнтів без *del(17p)*/мутацій *TP53* така стратегія демонструє виняткову ефективність і переносимість [4].

Значний внесок у розвиток персоналізованих фіксованих стратегій ХЛЛ зробило дослідження МАІС – одне з перших рандомізованих досліджень, у якому безпосередньо порівнювали дві сучасні хімієнеіндуковані фіксовані схеми таргетної терапії: акалабрутиніб у комбінації з венетоклаксом (AV) та венетоклаксом у комбінації з обінутузумабом (VO) у пацієнтів з раніше недіагностованим ХЛЛ. Обидві терапевтичні стратегії були побудовані на принципах персоналізованого підходу, де основним критерієм визначення тривалості лікування виступала оцінка МЗХ, як у периферичній крові, так і в кістковому мозку. Це дозволяло адаптувати терапію відповідно до індивідуальної відповіді пацієнта, мінімізуючи тривалість експозиції до препаратів, що, у свою чергу, знижувало ризики довготривалої токсичності, включно з кардіальними та гематологічними ускладненнями, пов'язаними з тривалим застосуванням ВТК-інгібіторів або венетоклаксу [23].

Таке стратегічне використання МЗХ як динамічного біомаркера відповіді на лікування стало не лише ключовим елементом у дослідженні МАІС, а й поступово трансформується у новий стандарт для оцінки ефективності сучасної терапії ХЛЛ. Замість традиційної орієнтації на фіксовану тривалість лікування або її необмежене продовження до прогресії, дедалі більше досліджень підтримують концепцію завершення терапії при досягненні МЗХ-негативного статусу, що вказує на глибоку молекулярну відповідь [16]. Подальший розвиток

цієї концепції відображений і в більш нових клінічних програмах, включаючи GAIA/CLL13 та інші дослідження, які фокусуються на індивідуалізації тривалості терапії, з урахуванням як клініко-генетичних характеристик пацієнта, так і глибини досягнутої відповіді [3].

У цьому контексті МЗХ вже не розглядається лише як прогностичний маркер, а стає функціональним інструментом для прийняття терапевтичних рішень, ключовим елементом концепції «лікування з визначеною метою» (treatment with a defined endpoint). Такий підхід дозволяє не лише підвищити ефективність лікування за рахунок оптимального підбору комбінацій, але й покращити якість життя пацієнтів шляхом скорочення тривалості експозиції до потенційно токсичних препаратів [3, 16].

Паралельно з удосконаленням самих терапевтичних режимів у лікуванні ХЛЛ значна увага приділяється розвитку методів моніторингу ефективності терапії. Традиційно для оцінки МЗХ використовуються методи високочутливої проточної цитометрії або кількісної ПЛР, однак кожен із цих підходів має свої обмеження, пов'язані як з чутливістю, так і з потребою у достатній кількості клітинного матеріалу. У зв'язку з цим, одним із найбільш перспективних напрямів сучасної онкогематології є використання циркулюючої пухлинної ДНК (цДНК) – неклітинної фракції ДНК, яка вивільняється у кров із пухлинних клітин у результаті апоптозу або некрозу. На відміну від традиційних методик, аналіз цДНК дозволяє здійснювати неінвазивне, динамічне і надзвичайно чутливе виявлення МЗХ, навіть за умов глибокої ремісії, коли інші методи можуть виявитися недостатньо інформативними

У контексті застосування новітніх таргетних комбінацій, зокрема фіксованих схем на основі венетоклаксу або ВТК-інгібіторів, контроль за рівнем цДНК набуває особливого значення. По-перше, він може використовуватися як додатковий або альтернативний критерій оцінки досягнення МЗХ-негативного статусу. По-друге, зміни концентрації цДНК в плазмі крові потенційно можуть відігравати роль предиктора рецидиву ще до

появи клінічних ознак або морфологічної прогресії. Таким чином, цДНК поступово розглядається як інноваційний біомаркер, здатний не лише оцінювати відповідь на лікування в реальному часі, а й забезпечувати більш точну стратифікацію ризику та індивідуалізацію подальшої терапії [4].

Водночас, попри значні досягнення у використанні венетоклаксу в лікуванні ХЛЛ, не можна ігнорувати проблему розвитку резистентності до цього препарату, яка залишається одним із найважливіших клінічних викликів сучасної таргетної терапії. Первинна та набута резистентність до венетоклаксу може обмежувати тривалість відповіді навіть у пацієнтів, які досягають глибокої ремісії, що особливо актуально в контексті фіксованих схем лікування. Механізми цієї резистентності є багатофакторними, однак значну роль у її формуванні відіграє мікрооточення пухлини, яке забезпечує провиживальну підтримку для злоякісних В-клітин, зокрема через активацію сигнальних шляхів, що індукують експресію антиапоптотичних білків.

Зокрема, в умовах взаємодії з клітинами мікрооточення, такими як фолікулярні дендритні клітини або мезенхімальні стромальні клітини, лейкомічні клітини можуть підвищувати рівень білків MCL-1 та Bcl-XL, які функціонально компенсують пригнічення Bcl-2 – основної мішені венетоклаксу. Це дозволяє злоякісним клітинам уникати апоптозу навіть за наявності терапевтичної концентрації препарату. Таким чином, навіть при початковій чутливості до венетоклаксу з часом можуть виникати клональні популяції, стійкі до терапії, що клінічно проявляється у вигляді раннього рецидиву або неповної відповіді на лікування.

З огляду на це, активно досліджуються нові комбінаційні підходи, які дозволяють таргетувати додаткові сигнальні шляхи виживання. Одним із таких напрямів є застосування венетоклаксу у поєднанні з інгібіторами SYK (spleen tyrosine kinase) або PI3K δ (фосфатидилінозитол-3-кіназа дельта), які блокують ключові сигнали активації В-клітин, опосередковані через мікрооточення. Попередні доклінічні та ранні клінічні дослідження показали, що такі

комбінації здатні знижувати рівні MCL-1 і Bcl-XL та підвищувати чутливість клітин до апоптозу, індукованого венетоклаксом, відкриваючи шлях до подолання мікрооточення-залежної резистентності [13].

У дослідженні CAPTIVATE (фаза II) оцінювали застосування комбінації ібрутинібу та венетоклаксу як терапії першої лінії у пацієнтів із хронічним лімфолейкозом у двох режимах: з рандомізованим припиненням лікування під контролем МЗХ та з фіксованою тривалістю лікування. Одним із ключових аспектів дослідження стало вивчення впливу тримісячної монотерапії ібрутинібом перед додаванням венетоклаксу на зниження пухлинного навантаження та ризику синдрому лізису пухлини (СЛП). Аналіз об'єднаних даних обох когорт (N = 323) показав, що після трьох циклів ібрутинібу частка пацієнтів з діаметром лімфатичних вузлів ≥ 5 см зменшилася з 31 % до 4 %, з абсолютною кількістю лімфоцитів $\geq 25 \times 10^9/\text{л}$ – з 76 % до 65 %, а з високою категорією пухлинного навантаження для ризику СЛП – з 23 % до 2 %. Потреба в госпіталізації для інтенсивного моніторингу СЛП також суттєво знизилася (з 43 % до 18 %). Лабораторний СЛП за критеріями Говарда відзначено лише в одного пацієнта, клінічних випадків СЛП не зареєстровано. Таким чином, попереднє застосування ібрутинібу дозволяє ефективно зменшити пухлинний об'єм і мінімізувати ризики СЛП, що має важливе значення для безпечного старту терапії венетоклаксом [24, 25]

У клінічній практиці вибір оптимальної стратегії лікування рецидивного або рефрактерного ХЛЛ потребує індивідуалізованого підходу, що враховує низку клінічних та біологічних чинників. Передусім рішення щодо початку повторного лікування повинно базуватись на ретельній оцінці попередньої відповіді на терапію, зокрема тривалості ремісії, досягнутої після першої лінії, типу використаних препаратів, а також характеру й тяжкості побічних ефектів. Важливими є також вік пацієнта, загальний функціональний стан, супутні захворювання, генетичні аномалії (зокрема наявність мутації *TP53* або *del* (17p)), а також очікувана переносимість повторної або нової лінії терапії.

У безсимптомних пацієнтів із рецидивом, який не супроводжується клінічно значущими проявами або швидким прогресуванням, допустиме продовження активного нагляду без негайного втручання. Такий підхід залишається доцільним у випадках повільного перебігу захворювання, коли відсутні критерії до повторного початку лікування згідно з рекомендаціями iwCLL.

Водночас, у більш складних клінічних ситуаціях, таких як множинна рефрактерність до таргетної терапії, коротка тривалість ремісії або розвиток генетично зумовленої резистентності, постає необхідність застосування інноваційних терапевтичних підходів. Одним із таких варіантів, що зберігає клінічну значущість у певної категорії пацієнтів, є аlogenна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин, яка може розглядатися як потенційно куративний метод, особливо у випадках із мутаціями *TP53* або агресивним перебігом захворювання. Ще один перспективний напрям – використання CAR-T клітинної терапії, яка спрямована на специфічне знищення пухлинних В-клітин за допомогою генетично модифікованих аутологічних Т-лімфоцитів, що експресують химерний антигенний рецептор до CD19. Попри те, що ця стратегія наразі залишається переважно у сфері клінічних досліджень, перші результати демонструють її здатність досягати тривалих ремісій у пацієнтів з тяжкою рефрактерністю [9].

Таким чином, венетоклакс зайняв провідне місце в сучасних стратегіях лікування ХЛЛ, особливо в межах фіксованих комбінаційних схем, які дозволяють досягати глибоких, тривалих ремісій при мінімально необхідній тривалості терапії. Режимы VR, VO, VOI та AV демонструють різні профілі ефективності та переносимості, що дає змогу індивідуалізувати лікування відповідно до клінічного контексту, молекулярних характеристик захворювання, імунного статусу та супутніх захворювань. У сукупності ці підходи відображають перехід від стандартного, одноманітного лікування до персоналізованої, біологічно обґрунтованої терапії з чітко визначеними цілями,

насамперед, досягненням мінімальної залишкової хвороби та можливістю припинення терапії без втрати контролю над захворюванням. Усе це підкреслює роль венетоклаксу як ключового компонента нової ери в терапії ХЛЛ.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Література

1. Mukkamalla S, Taneja A, Malipeddi D, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia. [Updated 2023 Mar 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470433>
2. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020. 21(9):1188-1200. doi:10.1016/S1470-2045(20)30443-5.
3. Al-Sawaf O, Robrecht S, Zhang C, et al. Venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 6-year results of the randomized phase 3 CLL14 study. *Blood*. 2024. 144(18):1924-1935. doi:10.1182/blood.2024024631.
4. Fürstenau M, Giza A, Weiss J, et al. Acalabrutinib, venetoclax, and obinutuzumab in relapsed/refractory CLL: final efficacy and ctDNA analysis of the CLL2-BAAG trial. *Blood*. 2024. 144(3):272-282. doi:10.1182/blood.2023022730.
5. Koehrer S, Burger JA. Chronic Lymphocytic Leukemia: Disease Biology. *Acta Haematol*. 2024. 147(1):8-21. doi:10.1159/000533610.
6. Agathangelidis A, Chatzidimitriou A, Chatzikonstantinou T, et al. ERIC, the European Research Initiative on CLL. Immunoglobulin gene sequence analysis in chronic lymphocytic leukemia: the 2022 update of the recommendations by ERIC, the European Research Initiative on CLL. *Leukemia*. 2022. 36(8):1961-1968. doi:10.1038/s41375-022-01604-2.
7. Al-Sawaf O, Fischer K. *TP53* mutations in CLL: does frequency matter? *Blood*. 2021. 138(25):2600-2601. doi:10.1182/blood.2021012343.
8. Smolej L, Vodárek P, Ěcsiová D, Šimkovič M. Chemoimmunotherapy in the First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukaemia: Dead Yet, or Alive and Kicking? *Cancers (Basel)*. 2021. 13(13):3134. doi:10.3390/cancers13133134.
9. Smolewski P, Robak T. Current Treatment of Refractory/Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: A Focus on Novel Drugs. *Acta Haematol*. 2021. 144(4):365-379. doi:10.1159/000510768.
10. Tam CS, Allan JN, Siddiqi T, et al. Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. *Blood*. 2022. 139(22):3278-3289. doi:10.1182/blood.2021014488.
11. Lasica M, Anderson MA. Review of Venetoclax in CLL, AML and Multiple Myeloma. *J Pers Med*. 2021. 11(6):463. doi:10.3390/jpm11060463.
12. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst BF, et al. Enduring undetectable MRD and updated outcomes in relapsed/refractory CLL after fixed-duration venetoclax-rituximab. *Blood*. 2022. 140(8):839-850. doi:10.1182/blood.2021015014.
13. Elias EE, Sarapura Martinez VJ, Amondarain M, et al. Venetoclax-resistant CLL cells show a highly activated and proliferative phenotype. *Cancer Immunol Immunother*. 2022. 71(4):979-987. doi:10.1007/s00262-021-03043-x.

14. Marco V. Haselager, Karoline Kielbassa, Johanna ter Burg, et al. Changes in Bcl-2 members after ibrutinib or venetoclax uncover functional hierarchy in determining resistance to venetoclax in CLL Blood. 2020. 136 (25): 2918–2926.
15. Odetola O, Ma S. Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). Curr Hematol Malig Rep. 2023. 18(5):130-143. doi:10.1007/s11899-023-00700-z.
16. Cramer P, von Tresckow J, Eichhorst B, Hallek M. Aktuelle Standards in der Diagnostik und Therapie der chronischen lymphatischen Leukämie [Current diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukaemia]. Dtsch Med Wochenschr. 2020. 145(16):1139-1144. German. doi:10.1055/a-1039-8472.
17. Blair HA. Venetoclax: A Review in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukaemia. Drugs. 2020. 80(18):1973-1980. doi:10.1007/s40265-020-01433-6.
18. Seymour JF. Venetoclax plus obinutuzumab therapy for front-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia. Lancet Oncol. 2020. 21(9):1128-1130. doi:10.1016/S1470-2045(20)30484-8.
19. Munir T, Moreno C, Owen C, et al. Impact of Minimal Residual Disease on Progression-Free Survival Outcomes After Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax Versus Chlorambucil-Obinutuzumab in the GLOW Study. J Clin Oncol. 2023. 41(21):3689-3699. doi:10.1200/JCO.22.02283.
20. Izutsu K, Yamamoto K, Kato K, et al. Measurable residual disease in Japanese patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia treated with venetoclax. Int J Hematol. 2023. 118(4):526-528. doi:10.1007/s12185-023-03646-3.
21. Romero D. Venetoclax-obinutuzumab combinations are effective in fit patients with CLL. Nat Rev Clin Oncol. 2023. 20(8):503. doi:10.1038/s41571-023-00786-7.
22. Eichhorst B, Niemann CU, Kater AP, et al. GCLLSG, the HOVON and Nordic CLL Study Groups, the SAKK, the Israeli CLL Association, and Cancer Trials Ireland. First-Line Venetoclax Combinations in Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2023. 388(19):1739-1754. doi:10.1056/NEJMoa2213093.
23. Ryan CE, Davids MS, Hermann R, et al. MAJIC: a phase III trial of acalabrutinib + venetoclax versus venetoclax + obinutuzumab in previously untreated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. Future Oncol. 2022 Oct;18(33):3689-3699. doi:10.2217/fon-2022-0456. Epub 2022 Sep 14. Erratum in: Future Oncol. 2023. 19(3):271. doi:10.2217/fon-2022-0456c1.
24. Barr PM, Tedeschi A, Wierda WG, et al. Effective Tumor Debulking with Ibrutinib Before Initiation of Venetoclax: Results from the CAPTIVATE Minimal Residual Disease and Fixed-Duration Cohorts. Clin Cancer Res. 2022. 28(20):4385-4391. doi:10.1158/1078-0432.CCR-22-0504.
25. Allan JN, Flinn IW, Siddiqi T, et al. Outcomes in Patients with High-Risk Features after Fixed-Duration Ibrutinib plus Venetoclax: Phase II CAPTIVATE Study in First-Line Chronic Lymphocytic Leukemia. Clin Cancer Res. 2023. 29(14):2593-2601. doi:10.1158/1078-0432.CCR-22-2779.

Стаття надійшла 09.09.2025 р.

Контакти: Світлана Сівкович alexey.kalyuta@gmail.com