

МАТЕРИАЛЫ ДОКЛАДОВ VI КОНГРЕССА ГЕМАТОЛОГОВ И III КОНГРЕССА ТРАНСФУЗИОЛОГОВ РОССИИ

Абрамова А. В., Капранов Н. М., Давыдова Ю. О., Лучкин А. В., Фидарова З. Т., Гальцева И. В., Михайлова Е. А.

ДИНАМИКА СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА Т-КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ В ПРОЦЕССЕ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОТВЕТА НА ЛЕЧЕНИЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Основным механизмом костномозговой (КМ) недостаточности при апластической анемии (АА) является иммуноопосредованный путь повреждения стволовых клеток при участии различных Т-клеточных субпопуляций. С помощью проточной цитометрии (ПЦ) возможно исследовать субпопуляционный состав Т-клеток в процессе иммуносупрессивной терапии (ИСТ), что позволяет более подробно изучить иммунные механизмы АА.

Цель работы. Изучить субпопуляционный состав Т-клеток у больных АА в процессе ИСТ в зависимости от ответа на лечение.

Материалы и методы. В исследование включены больные АА (n=35). Пол м/ж 1:1. Медиана возраста 25 лет (17–60). Степень тяжести АА — нетяжелая/тяжелая (19/16). Материал для исследования — КМ. Всем больным проведена ИСТ (ЛАТГ+ЦсА). Первая точка исследования — до начала ИСТ. Повторное исследование — 6 месяцев (мес.) от начала ИСТ. Больные разделены в зависимости от ответа на ИСТ к 6 мес.: 17 больных с первичным ответом (отсутствие трансфузионной зависимости/ремиссия) и 18 больных без ответа на лечение. Группа сравнения — доноры (n=23). Анализ выполнен при помощи ПЦ с использованием панели антител, определяющих в популяциях CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток долю «наивных» Т-клеток (T-NV) (CD28⁺CD95⁻), Т-клеток «памяти» (T-mem) (CD28⁺CD95⁺), эффекторных Т-клеток (T-eff) (CD95⁺CD28⁻), Т-клеток с экспрессией PD-1 и PD-L1. Статистическая обработка данных проведена с помощью ANOVA (GraphPad Prism).

Результаты и обсуждение. По сравнению с донорами у больных без ответа на ИСТ отмечено значительное увеличение доли CD4⁺T-eff (p=0,045) и CD8⁺T-eff (p=0,0006), CD4⁺T-mem (p=0,023),

уменьшение доли CD4⁺T-NV (p=0,0008) и CD8⁺T-NV (p=0,018). У этих больных к 6-му месяцу выявлялась тенденция к дальнейшему увеличению CD4⁺T-mem (p=0,062), CD8⁺T-mem (p=0,056), T-NV по сравнению с дебютом заболевания. Значимых изменений в PD-1⁺ популяции Т-клеток у больных без ответа на ИСТ не было выявлено, однако определялась тенденция к увеличению доли CD4⁺PD-1⁺T-клеток (p=0,055) и уменьшению доли CD4⁺PD-L1⁺T-клеток (p=0,063) по сравнению со значениями субпопуляций доноров и с дебютом заболевания. Отмечена тенденция к уменьшению доли CD8⁺PD-L1⁺T-клеток (p=0,090) на 6-й мес. от начала ИСТ у больных без ответа на терапию по сравнению с этими значениями у больных с ответом на ИСТ к 6-му мес. У больных с ответом на лечение к 6 месяцу наблюдалось значительное уменьшение доли CD8⁺T-eff (p=0,037). Динамики изменений в популяции CD4⁺T-eff не было выявлено. Выявлена тенденция к уменьшению доли T-NV как в дебюте в сравнении с донорами, так и на 6-й месяц после ЛАТГ. У больных с ответом на ИСТ отмечено достоверное уменьшение доли CD8⁺PD-1⁺T-клеток (p=0,008) и тенденция к уменьшению доли CD4⁺PD-1⁺T-клеток (p=0,056) к 6-му месяцу от начала ИСТ по сравнению с значениями в дебюте болезни.

Заключение. Отмечена четкая взаимосвязь между ответом на лечение и изменениями субпопуляционного состава Т-клеток, в частности в популяциях T-eff, T-NV, T-mem. Выявленные изменения в соотношении субпопуляций Т-лимфоцитов, происходящие при отсутствии ответа на ИСТ, свидетельствуют о продолжающейся аутоиммунной агрессии и необходимости усиления или продолжения ИСТ (проведение 2-го курса АТГ) в самые ранние сроки.

Азимова М. Х., Костин А. И., Виноградов И. А., Камалова А. Р., Буланов А. Ю., Боровкова Н. В.

ПРИМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАТА ТРОМБОЦИТОВ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»

Введение. В настоящее время отмечается значительный рост количества трансфузий тромбоцитов в стационарах, не имеющих гематологических коек, у пациентов при различных критических состояниях. Низкая прогнозируемость такой потребности в сочетании с коротким сроком хранения концентратов тромбоцитов обуславливает сложность своевременного обеспечения многопрофильных клиник данным компонентом крови.

Цель работы. Анализистики при обеспечении концентратами тромбоцитов многопрофильного стационара, ориентированного на оказание скорой и неотложной помощи населению.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ трансфузий концентратов тромбоцитов (КТ), выполненных клиническими подразделениями ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» за период 2019–2021 гг.

Результаты и обсуждение. За анализируемый период выполнено 4267 трансфузий. Основное количество трансфузий КТ проведено пациентам с сепсисом — 22%, политравмой — 10% и массивной кровопотерей — 11%. Отмечался ежегодный рост потребления

тромбоцитов. Данная динамика обусловлена поступлением больных COVID-19 начиная с 2020 года. Среди больных COVID-19, получивших трансфузии КТ с целью коррекции тромбоцитопении, большую часть составили пациенты с массивными кровотечениями и пациенты на процедуре ЭКМО. Доля трансфузий, выполненных в экстренном порядке, составила 30%. Приоритетным было использование КТ, полученных методом афереза, идентичных по системе АВО. При отсутствии данных компонентов крови в экстренных ситуациях, применяли криоконсервированные КТ (9% трансфузий) и КТ, полученные методом афереза в ресуспендирующем растворе (7% трансфузий).

Заключение. Переливание донорских тромбоцитов — востребованная трансфузионная технология многопрофильного скорой помощи стационара. За период наблюдения 2019–2021 гг. отмечался ежегодный рост потребления тромбоцитов, что связано с оказанием помощи больным COVID-19. Наибольшая часть трансфузий, выполненных в экстренном порядке, обеспечивалась за счет криоконсервированных тромбоцитов и КТ в ресуспендирующем растворе.

Аль-Ради Л. С.¹, Моисеева Т. Н.¹, Смирнова С. Ю.¹, Якутик И. А.¹, Желнова Е. И.², Барях Е. А.², Галстян Г. М.¹

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ОПЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ВКЛ – ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРА BRAF-КИНАЗЫ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ»

Введение. На сегодня в арсенал стандартного эффективного (>85% полных ремиссий заболевания) лечения пациентов с волосатоклеточным лейкозом (ВКЛ) входят аналоги пурина кладрибин (С1) и пентастатин, а также препараты интерферона-альфа (Иа) и спленэктомия. Однако сложной терапевтической проблемой остаются пациенты, не ответившие на стандартные методы лечения — первично-резистентные больные и пациенты с очень ранними рецидивами заболевания (<2–3 лет ремиссии). Кроме того, из-за миелотоксичности С1, медленного развития эффекта Иа применение стандартной терапии невозможно при глубокой нейтропении/агранулоцитозе в дебюте или рецидиве заболевания (особенно при наличии инфекционных осложнений (ИО)). Также труден первичный этап лечения у пациентов с аллергическими реакциями на препараты Иа и непереносимостью его из-за выраженных побочных эффектов.

Цель работы. Представить собственный опыт применения ингибитора BRAF-киназы вемурафениба (Vem) у 39 пациентов с ВКЛ с доказанной мутацией BRAFV600E при противопоказаниях или резистентности к стандартной терапии

Материалы и методы. Диагноз ВКЛ устанавливали в соответствии с рекомендациями ВОЗ 2017 года. Vem применяли в дозе 240 мг 1–2 р/сут в течение 3 мес. В исследование включено 3 группы пациентов: пациенты с резистентно-рецидивирующим течением (РР) ВКЛ (n=7); пациенты с глубокой нейтропенией/агранулоцитозом (ГН/А) в дебюте или рецидиве заболевания (с наличием ИО или без них) (n=29); пациенты с непереносимостью Иа (n=3).

Результаты и обсуждение. В группе из 7 пациентов с РР полная ремиссия (ПР) после курса Vem достигнута у 5 (71%)

пациентов, частичная ремиссия (ЧР) заболевания — у 1 (14%) пациента. У одного (14%) пациента эффекта от терапии Vem достигнуто не было. В группе из 29 пациентов с ГН/А в дебюте или рецидиве заболевания — 20 (69%) имели сопутствующие ИО (из них 2 пациента с COVID-19, 10 пациентов с сепсисом), у 9 (31%) пациентов ИО не было. У 20 (69%) пациентов заболевание было выявлено впервые, из них 9 (45%) пациентов до назначения Vem не получали специфической терапии, а у 11 (55%) проводилась терапия Иа без выраженного эффекта; 9 (31%) пациентам терапия Vem проводилась в рецидиве ВКЛ. У 28 (97%) больных получен эффект в виде восстановления показателей гемограммы, что позволило в дальнейшем провести основной курс терапии С1. У 1 пациента в течение 1 месяца терапии Vem эффект получен не был, пациент умер от некупируемых ИО в агранулоцитозе. После Vem проведен основной курс терапии С1, ПР достигнута у 25 из 28 (89%) больных, ЧР с остаточной спленомегалией — у 3 (11%) больных. Короткий трехдневный агранулоцитоз после курса С1 развился только у 4 (14%) пациентов. В группе из 3 пациентов с непереносимостью Иа применен Vem в качестве предварительного этапа перед проведением курса С1. После терапии С1 у 2 (67%) больных достигнута ПР, у 1 (33%) — ЧР.

Заключение. При доказанной мутации BRAFV600E у пациентов с ВКЛ Vem в малых дозах может быть с эффектом применен у пациентов с РР-течением, а также у пациентов в период глубокой нейтропении с угрожающими ИО или при непереносимости Иа в качестве предварительного этапа перед проведением основного курса химиотерапии С1.

Аршанская Е. Г., Виноградова О. Ю., Птушкин В. В.

ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ SARS-COV-2 ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНУРИЕЙ НА ТЕРАПИИ ЭЛИЗАРИЯ: ДАННЫЕ МГЦ ГКБ ИМ. С.П. БОТКИНА

ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы»

Введение. Пациенты с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ) имеют повышенный риск развития инфекционных событий, что связано с лечением, направленным на ингибирование системы комплемента, а также нередко с сопутствующей недостаточностью костного мозга (НKM). Инфекция SARS-CoV-2 у пациентов с ПНГ потенциально может вызывать развитие опасных для жизни состояний (гемолиз, тромбозы, усугубление НKM), поэтому вакцинация данной категории пациентов крайне важна. В то же время вакцинация может сопровождаться активацией комплемента с развитием обострения заболевания. У пациентов с ПНГ на таргетной терапии это в первую очередь проявляется фармакодинамическим прорывным гемолизом (ФДПГ).

Цель работы. Оценить возможные осложнения и возникновение ФДПГ у пациентов с ПНГ на терапии Элизария, прошедших вакцинацию против SARS-CoV-2.

Материалы и методы. Группы пациентов сформированы согласно международной классификации ПНГ. Вакцинация проводилась с помощью вакцины «Гам-Ковид-Вак» (Спутник V) в период 2–7-й день после введения Элизария. Риск развития нежелательных явлений (НЯ), включая ФДПГ, оценивали в течение 7–10 дней до и после каждой дозы вакцины. Оценка ФДПГ производилась согласно текущим рекомендациям международной группы по ПНГ.

Результаты и обсуждение. На момент ноября 2021 г. под наблюдением 59 пациентов с ПНГ. Таргетную терапию Элизария получают 36 пациентов (женщины/мужчины 12/24, средний возраст 47,3 (22,4–80,8), из них 24 — с гемолитической ПНГ и 12 — ПНГ/НKM

(АА или МДС). Медиана длительности терапии составляет 57,6 (30,0; 73,5). 97% больных на терапии имеют уровень клона ПНГ >50%. Ответ на терапию Элизария достигнут у 76% больных (частичный, хороший, большой, полный). Вакцинация Спутник V проведена 11 пациента (30,5%), из них 7 — с гемолитической ПНГ. В целом отмечена хорошая переносимость. У 5 пациентов задокументированы следующие НЯ после первой дозы: 3 эпизода повышения температуры, 1 — головная боль, 1 — боли в суставах и 1 — обострение колита. Все НЯ не превышали 1–2-й степени согласно СТСАЕ v5.0. Боли в суставах и обострение колита отмечены у одной пациентки с ПНГ со множественной коморбидностью (ревматоидный артрит, неспецифический язвенный колит, системная красная волчанка). После второго этапа вакцинации НЯ зарегистрировано не было. В течение всего периода наблюдения развития ФДПГ и обострения гемолиза зарегистрировано не было. Госпитализация не потребовалась ни одному пациенту. После проведенной вакцинации развитие COVID-19 имело место в 2 случаях через 2 месяца после 2-го этапа вакцинации, заболевание протекало в легкой форме, использовались стандартные методы терапии.

Заключение. Результаты нашего исследования демонстрируют безопасность применения вакцины «Гам-Ковид-Вак» (Спутник V) у пациентов с ПНГ на терапии Элизария. Развитие НЯ после вакцинации SARS-CoV-2 отмечено у 5 пациентов, и при этом все НЯ были нетяжелыми и управляемыми и не являлись препятствием к вакцинации. Рекомендуется тщательный клинический мониторинг для своевременного выявления осложнений, связанных с гемолизом.

Афанасьева К. С., Бакин Е. А., Пирогова О. В., Морозова Е. В., Бархатов И. М., Гиндина Т. Л., Смирнова А. Г., Моисеев И. С.,
Бондаренко С. Н., Кулагин А. Д.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ И ФАКТОРЫ РИСКА РЕЦИДИВА ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С РЬ-ПОЗИТИВНЫМ ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Введение. Несмотря на достигнутые успехи в терапии, рецидивы после алло-ТГСК остаются нерешенной проблемой у пациентов с Рь-позитивным ОЛЛ.

Цель работы. Построение модели прогнозирования рецидивов после алло-ТГСК.

Материалы и методы. В исследование включено 74 пациента с Рь-позитивным ОЛЛ, медиана возраста 30,5 года (18–55), с известными уровнями экспрессии BCR/ABL в различные временные интервалы после алло-ТГСК, выполняемых с 2008 по 2021 г. Характеристики пациентов представлены в таблице. Модель машинного обучения разработана с использованием языка программирования R и пакета Caret. За зависимую переменную принимался рецидив после момента прогнозирования, за независимые переменные: интервал времени между алло-ТГСК и моментом прогнозирования, уровень экспрессии BCR/ABL на момент прогнозирования, терапия после алло-ТГСК (ИТК1 — иматиниб, ИТК2 — все остальные ИТК), самый высокий уровень экспрессии BCR/ABL до момента прогнозирования, хроническая РТПХ до момента прогнозирования для пациентов, достигших Д+100 после алло-ТГСК.

Результаты и обсуждение. График ROC-кривых для 3 наиболее эффективных моделей представлен на рис. 1А. Метод повышения градиента (GBM) обеспечил максимальное значение площади под кривой AUC, равной 0,88. Для данной модели порог принятия решения может быть скорректирован для получения максимальной специфичности, равной 0,75, чувствительности, равной 0,88. На графике важности переменных (variable importance plot) (рис. 1В) относительно риска рецидива продемонстрировано наибольшее значение таких факторов, как самый высокий уровень экспрессии BCR/ABL, интервал времени между алло-ТГСК и моментом прогнозирования, отсутствие хронической РТПХ и значение BCR/ABL на момент

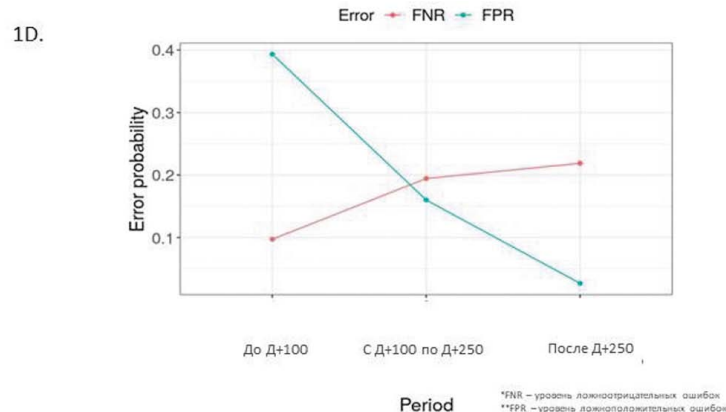
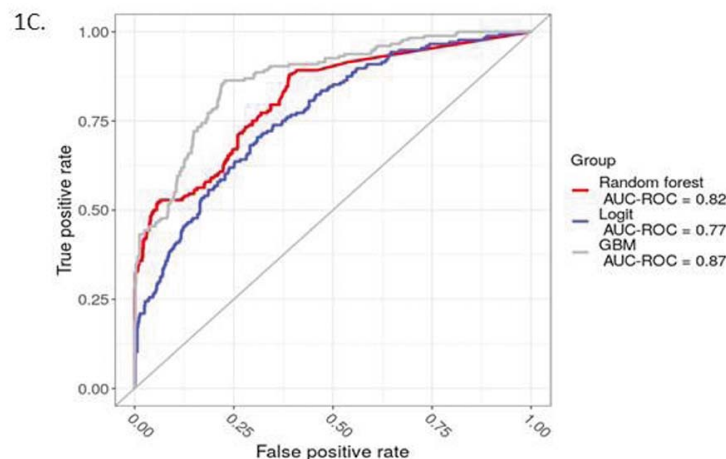
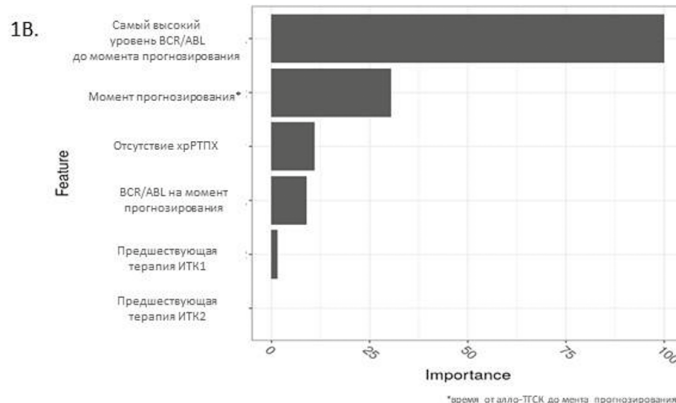
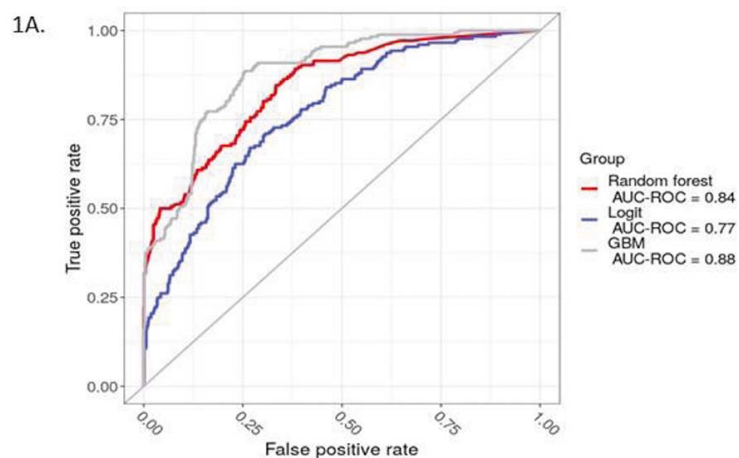


Таблица. Характеристика группы пациентов

Характеристика	N (%)
Донор:	
• Неродственный	45 (61)
• Родственный	17 (23)
• Гаплоидентичный	12 (16)
Статус заболевания до алло-ТГСК:	
• Полная ремиссия 1	51 (69)
• Полная ремиссия 2	12 (16)
• Полная ремиссия 3 и более	5 (7)
• Активное заболевание	6 (8)
Статус МОБ до алло-ТГСК:	
• МОБ-позитивный	35 (51)
• МОБ-негативный	33 (49)
ИТК до алло-ТГСК (1-е или 2-е поколение):	
• Да	70 (95)
• Нет	4 (5)
ИТК после алло-ТГСК:	
• Иматиниб	31 (42)
• Дазатиниб	28 (37)
• Бозутиниб	2 (3)
• Нилотиниб	1 (2)
• Смена ИТК	3 (4)
• Без ИТК	9 (12)
Цель назначения ИТК после алло-ТГСК:	
• Профилактическая	53 (82)
• Превентивная	7 (11)
• Лечение рецидива (в комбинации)	5 (7)
ИТК после алло-ТГСК в комбинации с:	
• ИДЛ	9 (14)
• Лучевая терапия	1 (2)
• Триплеты эндолумбально	3 (4)
• Хирургическое вмешательство (орхиэктомия)	2 (3)
• ИТК в монорежиме	50 (77)
Хроническая РТПХ:	
• Да (любая степень)	30 (43)
• Нет	39 (57)
Рецидив после алло-ТГСК:	
• Изолированный костномозговой	24 (32)
• С экстрамедуллярным поражением	16 (67)
• С экстрамедуллярным поражением	8 (33)
Медиана наблюдения	26 мес. (1-116)
Медиана времени назначения ИТК после алло-ТГСК	55 дней (19-378)
Медиана времени от алло-ТГСК от первого рецидива после алло-ТГСК	10 мес. (3-63)

прогнозирования, в то время как предшествующая терапия после алло-ТГСК (ИТК) оказалась наименее значимым фактором. Исключение факта ИТК после алло-ТГСК не повлияло на значение AUC ROC кривой (0,87) (рис. 1С). При анализе точности модели частоты ложноотрицательных (FNR) и ложноположительных (FPR) ошибок оценивались для трех временных диапазонов прогнозирования. На графике error plot (рис. 1D) проиллюстрировано, что после Д+100 значения обоих коэффициентов ошибок не превышают 22%, в то время как до Д+100 модель не может быть использована для точного прогноза на основе используемых независимых переменных.

Заключение. В данной модели прогнозирования, обладающей высокой чувствительностью и специфичностью,

продемонстрировано наибольшее значение высокого уровня BCR/ABL после алло-ТГСК на риск рецидива. В то же время уровень экспрессии BCR/ABL до Д+100 не обладает прогностической способностью в отношении рецидивов, которые могут быстро развиваться без фазы МОБ. Тем не менее уровень BCR/ABL относительно точно предсказывает рецидивы после Д+100 на фоне продолжающейся профилактики ИТК. Кроме того, факт отсутствия хронической РТПХ является важным независимым фактором, повышающим риск развития рецидива. Для решения вопроса о возможности клинического применения данной модели необходима ее дальнейшая оценка в многоцентровом исследовании.

Ахмедов М. И., Клясова Г. А., Паровичникова Е. Н., Кузьмина Л. А., Васильева В. А., Дроков М. Ю., Довыденко М. В., Дмитрова А. А., Попова Н. М., Конова З. В., Никифорова Н. М., Королева О. М., Михальцова Е. Д., Куликов С. М., Федорова А. В.

ИНФЕКЦИИ КРОВОТОКА В ФАЗУ ДО ПРИЖИВЛЕНИЯ ПОСЛЕ ПЕРВЫХ И ПОВТОРНЫХ ТРАНСПЛАНТАЦИЙ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕВЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Инфекции кровотока (ИК) относятся к тяжелым осложнениям после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток крови (алло-ТГСК).

Цель работы. Цель исследования — изучить частоту, этиологию, факторы риска и результаты лечения ИК до приживления трансплантата у больных после первых и повторных алло-ТГСК.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование было включено 290 пациентов: 284 после первой и 37 пациентов после повторной алло-ТГСК в ФГБУ «НМИЦ гематологии» с января 2018 года по сентябрь 2021 года (таблица 1). Эпизодом ИК считалось выделение

микроорганизма из гемокультуры у больных с симптомами инфекции. Для коагулазонегативных стафилококков и коринебактерий требовалось выделение бактерий из двух образцов.

Результаты и обсуждение. После первой алло-ТГСК ИК возникли у 85 (29,9%) пациентов, из них у 77 (90,6%) — однократно, у 8 (8,4%) — повторно; общее число эпизодов ИК составило 94. Медиана времени возникновения первого эпизода ИК составила 9 дней (0–61 день после алло-ТГСК). Всего после первой алло-ТГСК было выделено 111 микроорганизмов, из них 57 (51,3%) — грамотрицательных бактерий, 54 (48,7%) — грамположительных. После повторной алло-ТГСК ИК

Таблица 1. Характеристика пациентов

Характеристика	Первые алло-ТГСК, N=284	Повторные алло-ТГСК, N=37	p
Пол, n (%)			0,730
Мужской	137 (48,2)	19 (51,4)	
Женский	147 (51,8)	18 (48,6)	
Возраст, медиана	36 (range 17-65)	38 (range 19-58)	0,452
HCT-Cl с учетом возраста, n (%)			<0,0001
0	145 (51,1)	11 (29,7%)	
1	114 (40,1)	14 (37,8%)	
≥2	25 (8,9%)	12 (32,4%)	
Диагноз, n (%)			0,993
Острый миелоидный лейкоз	118 (41,5)	17 (45,9)	
Острый лимфобластный лейкоз	87 (30,6)	13 (35,1)	
Миелодиспластические синдромы	33 (11,6)	3 (8,1)	
Миелофиброз	13 (4,5)	3 (8,1)	
Неходжкинские лимфомы	12 (4,2)	1 (2,7)	
Апластическая анемия	8 (2,8)	-	
Хронический миелоидный лейкоз	7 (2,5)	-	
Множественная миелома	3 (1,1)	-	
Другие	3 (1,1)	-	
Фаза заболевания, n (%)			0,963
Ремиссия	254 (89,4)	33 (89,2)	
Вне ремиссии	30 (10,6)	4 (10,8)	
Кондиционирование, n (%)			0,042
Миелоаблативное	76 (26,8)	4 (10,8)	
Пониженной интенсивности	208 (73,2)	33 (89,2)	
Источник трансплантата, n (%)			0,051
Костный мозг	63 (22,2)	3 (8,1)	
Стеволовые клетки крови	221 (77,8)	34 (91,9)	
Донор, n (%)			0,006
Родственный идентичный	82 (28,9)	3 (8,1)	
Неродственный идентичный	61 (21,5)	5 (13,5)	
Неродственный частично идентичный	45 (15,8)	7 (18,9)	
Гаплоидентичный	96 (33,8)	22 (59,5)	
Профилактика РТПХ, n (%)			0,210
АТГ	72 (25,4)	4 (10,8)	
ПТЦФ	101 (35,6)	19 (51,4)	
TCRab/CD19-деплеция	50 (17,6)	6 (16,2)	
АТГ+ПТЦФ	45 (15,8)	7 (18,9)	
Без профилактики	16 (5,6)	1 (2,7)	
Иммуносупрессивная терапия, n (%)			0,054
ЦСА+ММФ	142 (50,0)	27 (73,0)	
ЦСА+МТХ	25 (8,8)	0	
TCRab/CD19-деплеция (протокол)	50 (17,6)	6 (16,2)	
ЦСА+ММФ+МТХ	58 (20,4)	4 (10,8)	
Без профилактики	9 (3,2)	0	
Профилактика фторхинолонами, n (%)			0,358
Клеточность трансплантата CD34+ клеток/кг, медиана	5,0 (range 1,5-20,8)	5,8 (range 2,2-11,2)	0,005
Первичная несостоятельность, n (%)			0,002
Yes	21 (7,4)	11 (29,7)	
No	16 (5,6)	3 (8,1)	0,714

Таблица 2. Однофакторный анализ риска развития ИК до приживления трансплантата после первых и повторных алло-ТГСК

Factor	Первые алло-ТГСК, n (%)	p	Повторные алло-ТГСК, n (%)	p
Возраст ≥36 лет <36 лет	50 (32,1) 35 (27,3)	0,435	9 (39,1) 4 (28,6)	0,724
Пол Мужской Женский	48 (35,0) 37 (25,2)	0,092	7 (36,8) 6 (33,3)	0,823
Фаза заболевания Ремиссия Вне ремиссии	12 (40,0) 73 (28,7)	0,237	2 (50,0) 11 (33,3)	0,602
Колонизация БЛРС/КР/ВРЭ Да Нет	45 (30,6) 40 (29,8)	0,897	5 (38,5) 8 (36,4)	0,901
Профилактика фторхинолонами Да Нет	31 (30,1) 54 (30,2)	0,990	5 (50,0) 8 (30,8)	0,440
Кондиционирование Миелоаблативное Пониженной интенсивности	22 (28,9) 63 (30,3)	0,884	0 (0) 13 (39,4)	0,276
Время от диагноза до алло-ТГСК ≥10 месяцев <10 месяцев	50 (32,9) 35 (26,5)	0,299	-	-
Показания к повторной алло-ТГСК Несостоятельность трансплантата Рецидив заболевания	-	-	8 (32,0) 5 (41,7)	0,716
Донор Родственный идентичный Неродственный идентичный Неродственный частично идентичный Гаплоидентичный	16 (19,5) 16 (26,2) 24 (53,3) 29 (30,2)	0,001	0 (0) 3 (60,0) 3 (42,9) 7 (31,8)	0,352
Источник трансплантата Костный мозг Стеволовые клетки крови	14 (22,2) 71 (32,1)	0,161	2 (66,7) 11 (32,4)	0,278
Профилактика РТПХ АТГ ПТЦФ TCRab/CD19-деплеция АТГ+ПТЦФ Без профилактики	16 (22,2) 28 (27,7) 18 (36,0) 20 (44,4) 3 (18,8)	0,071	2 (50,0) 4 (21,1) 2 (33,3) 5 (71,4) 0 (0)	0,156
Продолжительность нейтропении ≥22 дней <22 дней	33 (23,2) 52 (36,6)	0,019	10 (34,5) 3 (37,5)	0,874
Первичная несостоятельность Yes No	1 (4,8) 72 (27,4)	0,109	5 (50,0) 8 (29,6)	0,275
Первичная гипофункция Yes No	6 (37,5) 67 (25,0)	0,392	1 (33,3) 12 (35,3)	0,946

возникли у 13 (35,1%), из них у 2 (92,3%) — однократно, у 1 (7,7%) — повторно; общее число эпизодов ИК составило 14. Медиана возникновения первого эпизода ИК была позже после повторной алло-ТГСК и составила 16 дней (1–28 дней) в сравнении с первой алло-ТГСК ($p=0,014$). Всего после повторных алло-ТГСК было выделено 14 микроорганизмов, из них 7 (50,0%) — грамотрицательных бактерий, 7 (50,0%) — грамположительных. Частота карбапенем-устойчивых бактерий была выше после повторной алло-ТГСК (57,1% (4/7) против 14,0% (8/57), $p=0,048$). В их число входили *Klebsiella pneumoniae* ($n=11$) и *Acinetobacter baumannii* ($n=1$). По результатам однофакторного анализа тип донора и продолжительность нейтропении ≥ 22 дней были достоверно ассоциированы с более высоким риском развития ИК до приживления трансплантата после первой алло-ТГСК. При многофакторном анализе трансплантации от неродственных частично совместимых доноров являлись единственным независимым фактором риска развития ИК до приживления после первой алло-ТГСК (ОР=2,93; 95% ДИ:1,55–5,51;

$p=0,008$). Факторов риска развития ИК до приживления после повторной алло-ТГСК выявлено не было (таблица 2). Общая 30-дневная выживаемость после всех эпизодов ИК до приживления трансплантата составила 94,4%. Выживаемость после ИК была ниже после повторной по сравнению с первой алло-ТГСК (71,4% vs. 97,9%; $p<0,0001$). Выживаемость была в особенности ниже после ИК, вызванных карбапенем-устойчивыми штаммами после повторной по сравнению с первой алло-ТГСК (25,0% vs. 100,0%; $p<0,0001$).

Заключение. ИК до приживления трансплантата остаются частым осложнением после алло-ТГСК, в особенности при алло-ТГСК от неродственных частично совместимых доноров. Частота ИК после повторной алло-ТГСК несколько выше по сравнению с первой. Грамотрицательные бактерии преобладают в этиологической структуре. Частота ИК, вызванных карбапенем-устойчивыми штаммами, была выше после повторной алло-ТГСК, что сопровождалось неблагоприятным прогнозом.

Бархатов И. М., Садыков А. М., Карпунина У. Д., Зубаровская Л. С., Кулагин А. Д.

ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗИ ИЗМЕНЕНИЯ ДЛИНЫ ТЕЛОМЕР КЛЕТОК ДОНОРСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ И КИНЕТИКИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ГЕМОПОЭЗА ПОСЛЕ АЛЛО-ТГСК

ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Введение. Теломеры представляют собой участки ДНК, расположенные на концах хромосом, состоящие из tandemных нуклеотидных повторов (TTAGGG) $_n$, длиной от 2 до 20 кб у человека, обеспечивающих защиту от слипания и недорепликации генетически значимых участков ДНК. При этом длина теломер варьирует в зависимости от типа клеток, их пролиферативного потенциала и степени дифференцировки, что предполагает возможность применения этого показателя в оценке кинетики реконституции гемопоэза при проведении аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

Цель работы. Исследование взаимосвязи между длиной теломер в клетках доноров и реципиентов после ТГСК и показателями приживления трансплантата.

Материалы и методы. В исследование был включен материал 27 доноров и реципиентов после ТГСК. Все пациенты демонстрировали полный донорский химеризм, рецидивов в исследуемой выборке зарегистрировано не было. Анализ измерения абсолютной длины теломер проводился с помощью метода ПЦР в режиме реального времени с использованием двух наборов стандартных олигомеров

для измерения длины теломер и оценки уровня однокопийного гена. ДНК для проведения исследования выделяли из ядросодержащих клеток костного мозга, цельной венозной крови и аферезного материала.

Результаты и обсуждение. Медиана длины теломер у доноров нашей выборки составила 2,4 кб. Нами была обнаружена прямая корреляционная зависимость у реципиентов после ТГСК на фоне достижения полного донорского химеризма между длиной теломер и количеством тромбоцитов ($r=0,26$, $p=0,018$) и лимфоцитов ($r=0,28$, $p=0,016$). На фоне снижения сроков приживления трансплантата длина теломер у реципиентов на 40–60-й день после ТГСК была достоверно выше, что подтверждается наличием отрицательной корреляционной зависимости между длиной теломер и сроком восстановления пула лейкоцитов ($p=0,029$), тромбоцитов ($p=0,038$) и нейтрофилов ($p=0,01$).

Заключение. Полученные нами результаты указывают на наличие взаимосвязи между кинетикой восстановления гемопоэза и длины теломер ядросодержащих клеток костного мозга в посттрансплантационном периоде.

Беловежец Т. Н., Горчаков А. А., Кулемзин С. В.

СОЗДАНИЕ И АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ CAR Т-КЛЕТОК, СПЕЦИФИЧНЫХ ОДНОВРЕМЕННО К CD19 И CD20

Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН, г. Новосибирск

Введение. Несмотря на успех одобренных FDA и появление все новых CAR Т-клеточных продуктов, нельзя сказать, что такая терапия оказывается неизменно успешной для всех пациентов. На сегодня уже получены данные, что примерно половина случаев неудачного применения CD19-специфичных CAR Т-клеток — это CD19-негативные рецидивы заболевания (Gardner R. et al., 2016; Pan J. et al., 2020), связанные с ускользанием опухолевых клеток из-под контроля CAR Т. Для таких пациентов имеет смысл применять CAR Т-клетки другой специфичности, например к CD20 или к CD22. Кроме того, данную проблему может частично решить создание биспецифичных CAR, одновременно распознающих два или более антигена (Zah E. et al., 2016; Martyniszyn A. et al., 2017; Shah N. N. et al., 2020).

Цель работы. Создание и сравнение активностей двух вариантов CAR Т-клеток двойной специфичности (CD19-CD20) — биспецифичного и бицистронного вариантов — с моноспецифичными вариантами.

Материалы и методы. Были сконструированы лентивирусные плазмиды, кодирующие CAR с антигенраспознающими доменами от антител 2F2 (антиCD20) и FMC63 (антиCD19) в двух вариантах: биспецифическом (scFv соединены через гибкий линкер в одной полипептидной цепочке) и бицистронном (два отдельных рецептора находятся под контролем общего промотора и соединены через P2A). С использованием псевдотипированных лентивирусных частиц на основе данных плазмид и Т-клеток здорового донора были получены целевые

CAR Т-клеточные продукты, для которых проводился анализ поверхностной экспрессии CAR, а также фенотипирование и анализ цитотоксичности против опухолевых клеток-мишеней.

Результаты и обсуждение. Мы получили Т-клетки здорового донора, экспрессирующие различные варианты CAR двойной специфичности (CD19-CD20): биспецифичном и бицистронном, а также показали достаточный уровень экспрессии CAR на поверхности и специфическое связывание целевых антигенов каждым из антигенраспознающих модулей. Кроме того, была показана специфическая цитотоксичность CAR Т-клеток против CD20⁺ CD19⁺ клеток-мишеней на уровне, сравнимом с моноспецифичными CAR на основе антител FMC63 и 2F2. Также был изучен субпопуляционный состав полученных CAR Т-клеточных продуктов, поскольку известно, что коммитированные CAR Т-клетки хуже персистируют в организме (Xu X. J. et al., 2016; Viaud S. et al., 2018).

Заключение. Используемая нами методика позволяет получать популяцию CAR Т-клеток с высоким уровнем экспрессии CAR, которые способны перенаправлять цитотоксическую активность Т-клеток на опухолевые антигены, причем каждый модуль в составе CAR является функциональным. Разработка CAR двойной специфичности является актуальной задачей, так как такой вариант может обеспечить более полный контроль над опухолью, а также помочь пациентам с исходно гетерогенными опухолями.

Бейнарович А. В., Алянский А. Л., Федорова Л. В., Афанасьева К. С., Чекалов А. М., Бакин Е. А., Иванова Н. Е.,
Власова Ю. Ю., Морозова Е. В., Быкова Т. А., Паина О. В., Осипова А. А., Смирнова А. Г., Певцов Д. Э., Эстрина М. А.,
Бондаренко С. Н., Моисеев И. С., Кулагин А. Д.

РЕЗУЛЬТАТЫ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК ОТ НЕРОДСТВЕННЫХ ДОНОРОВ КОСТНОГО МОЗГА ИЗ РОССИЙСКОГО РЕГИСТРА

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Введение. В последние годы благодаря прогрессу технологий аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), а также активному развитию регистров доноров костного мозга количество выполняемых процедур неуклонно растет. В ряде исследований было продемонстрировано преимущество в результатах алло-ТГСК, выполненной от донора из национального регистра, в сравнении с результатами трансплантаций от доноров из зарубежных регистров. В некоторых работах было показано, что частота развития РТПХ существенно выше в группе пациентов, этнически несовместимых в паре пациент — донор. Есть предположения, что это может быть связано не только с индивидуальными различиями отдельных HLA аллелей, но также с полиморфизмом не HLA-ассоциированных генов в основном комплексе гистосовместимости.

Цель работы. Сравнение результатов трансплантаций, выполненных от российских доноров, в сравнении с трансплантациями от доноров из зарубежного регистра.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ было включено 585 пациентов с различными гематологическими заболеваниями, которым была выполнена алло-ТГСК от 9/10 или 10/10 HLA-совместимых неродственных доноров в период с 2013 по 2019 год в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой. Трансплантация от доноров из зарубежного регистра была выполнена у 444 пациентов (группа А), доноры из российского регистра использовались для 141 пациента (группа Б). Все пациенты получили режим профилактики РТПХ на основе посттрансплантационного циклофосфида. В дальнейшем

был проведен парный анализ, где группы были объединены и сбалансированы по следующим критериям: возраст ($p=0,13$), диагноз основного заболевания ($p=0,3$), интенсивность режима кондиционирования ($p=0,55$), источник трансплантата ($p=0,12$) и доля пациентов, которым трансплантация была выполнена в рамках «терапии спасения» ($p=0,41$). В парный анализ было включено 282 пациента: группа А — 141 пациент, получивший трансплантацию от донора из зарубежного регистра, группа В — 141 пациент, которому трансплантация была выполнена от российского донора.

Результаты и обсуждение. При медиане наблюдения в 15 месяцев (9–35) мы получили сравнимые результаты общей (ОВ) и беспрогрессивной выживаемости (БПВ) в группах А и Б: ОВ составила 62% и 64% соответственно ($p=0,19$), БПВ — 47% и 53% ($p=0,14$). Кумулятивная частота трансплантационной летальности также была сравнима: 18% (группа А) и 17% (группа Б) ($p=0,62$), отмечалась тенденция к снижению частоты развития посттрансплантационных рецидивов в группе Б: 20% против 12% ($p=0,08$). Не было различий в кумулятивной частоте развития оРТПХ II–IV степени и оРТПХ III–IV степени у пациентов в группе А по сравнению с группой Б: 18% против 21% ($p=0,89$) и 9% против 9% ($p=0,5$) соответственно. Кумулятивная частота хронической РТПХ составила 29% и 27% в группах А и В соответственно ($p=0,66$), в том числе тяжелая форма — 16% (группа А) и 18% (группа Б) ($p=0,89$).

Заключение. Результаты нашего исследования показали, что результаты алло-ТГСК от российского донора сравнимы с результатами трансплантации от доноров из зарубежного регистра.

Белякова В. В.¹, Чумак А. А.¹, Майорова О. А.¹, Киселева А. А.¹, Кравчук О. А.¹, Мишакина С. В.¹, Донская О. В.¹, Данилец В. В.²

ПРИМЕНЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ В СЛОЖНЫХ СЛУЧАЯХ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РЕЗУС-ПРИНАДЛЕЖНОСТИ

¹ГБУЗ «Центр крови им. О.К. Гаврилова» Департамента здравоохранения города Москвы, ²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. М. П. Кончаловского» Департамента здравоохранения города Москвы

Введение. В клинической практике нередки ситуации, когда достоверно определить резус-статус невозможно, несмотря на широкое использование современных серологических тестов. Причиной могут быть слабые антигены системы резус, панагглютинация, химеризм, технические ошибки. В сложных случаях генотипирование может стать едва ли не единственным способом установления резус-принадлежности.

Цель работы. Оценить результат применения технологии генетического типирования в сложных случаях идентификации антигенов системы RH.

Материалы и методы. Исследовали 220 236 образцов крови доноров, а также 6138 образцов крови пациентов. Серологические исследования выполнены с помощью гелевой технологии (Bio-Rad, Швейцария). В 60 случаях дополнительно типировали гены RHD и RHCE методом аллель-специфичной ПЦР на коммерческих реагентах (BAG, Германия). Обозначение аллелей проведено согласно международной номенклатуре Рабочей группы по иммуногенетике групп крови Международного общества переливания крови (ISBT).

Результаты и обсуждение. Среди 20 человек с серологически слабым антигеном D у 5 (3 донора и 2 реципиента) были выявлены аллели RHD*weak D 1 типа и у 1 донора — RHD*weak/partial 15 типа. 9 человек имели нормальный аллель RHD*01 в гомо- или гемизиготном состоянии. У 5 доноров ген RHD отсутствовал, что соответствует резус-негативному статусу. 13 человек с отрицательным D в нетипичном сочетании с антигенами C/E проверили на наличие функциональных аллелей гена RHD. D-негативный статус подтвержден генотипированием у 9 человек, тогда как у 3

определялись варианты D. Так, у 1 реципиента с фенотипом Ccdee определили редкий аллель RHD*weak/partial 11 типа. Известно, что в гаплотипе CDe этот вариант проявляет себя как парциальный Del, который не определяется при рутинном тестировании. У 2 доноров идентифицирован нормальный RHD*01 в гемизиготном состоянии, что противоречит первоначальному заключению. По-видимому, для выявления редких резус-негативных вариантов, не определяемых наборами для аллель-специфичной ПЦР, требуется типирование более точным методом секвенирования. Подобные примеры являются предметом будущих научных исследований. Так как на сегодня не разработан алгоритм клинического применения генотипирования, результат серологической идентификации является приоритетным. Также мы наблюдали случай D-позитивного донора с фенотипом –D–. При генотипировании выявлен аллель RHD*01(D/D), а нуклеотидные последовательности, специфичные для аллелей C, c, E, e, не обнаружены, что, по-видимому, связано с делецией гена RHCE. У 23 пациентов с посттрансфузионным химеризмом и 3 человек с панагглютинацией молекулярное тестирование помогло определить резус-принадлежность и подобрать идентичные по фенотипу ЭСК.

Заключение. Наш опыт показывает, что сочетание серологических тестов с методами генотипирования представляется целесообразным подходом в сложных случаях определения резус-принадлежности. Аллель-специфичная ПЦР как простой и удобный метод может быть выбрана для разрешения неоднозначных ситуаций при условии использования современных и эффективных серологических тестов.

Богуряев Е. А.

НЕПРЯМАЯ КАЛОРИМЕТРИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ У ПАЦИЕНТОВ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы»

Введение. Обеспечение своевременным и качественным, соответствующим потребностям организма, полноценным питанием больных с онкогематологическими заболеваниями улучшает переносимость химиотерапии и ее результаты, способствуя снижению частоты различных, в первую очередь инфекционных осложнений. В повседневной практике определение энергетических потребностей пациента осуществляется расчетным методом. Тем не менее даже у одного и того же пациента метаболические потребности могут отличаться в разные периоды критического состояния. Непрямая калориметрия — метод оценки основного энергетического обмена, основанный на измерении потребления кислорода и выделения углекислого газа, позволяющий точно измерить интенсивность метаболизма и избежать как гипо-, так и гипералиментации при назначении искусственного питания.

Цель работы. Определить реальные энергетические потребности у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, находящимися в отделении реанимации и интенсивной терапии, и сравнить эти показатели с расчетными величинами

Материалы и методы. Обследовано 17 пациентов со злокачественными заболеваниями системы кроветворения в возрасте от 29 до 74 лет. Все пациенты госпитализированы в ОРИТ в связи с развитием инфекционных осложнений. Пациенты были разделены на две группы: 1-я — с сохраненным спонтанным дыханием — 7 человек, 2-я — нуждающиеся в инвазивной респираторной поддержке — 10 человек. Измерения основного обмена — Resting Energy Expenditure (REE) — методом непрямой калориметрии проводились в течение 15 минут аппаратом «Quark RMR» («COSMED»). Обследование

выполнялось каждому пациенту однократно, в первые 72 часа от момента поступления. Одновременно с этим всем пациентам проводилось вычисление суточных энергетических потребностей по формуле Харриса — Бенедикта с поправочными коэффициентами.

Результаты и обсуждение. При проведении непрямой калориметрии у онкогематологических пациентов выявлены значительные отклонения REE от расчетных величин. Так, суточная потребность в энергии по формуле Харриса — Бенедикта с поправочными коэффициентами составила в среднем 2689 ккал/сут (2291–3342), а, по данным непрямой калориметрии, на 29% меньше у пациентов на самостоятельном дыхании — 1906 ккал/сут (1378–2437) и на 44% меньше у пациентов, которым проводилась инвазивная респираторная поддержка — 1493 ккал/сут (1241–1835). Обращает на себя внимание, что REE у пациентов с сохраненным спонтанным дыханием выше на 28%, чем у пациентов на ИВЛ.

Заключение. Показатели энергетических затрат покоя у онкогематологических пациентов могут значительно отличаться от расчетных в меньшую сторону, что может приводить к гипералиментации при проведении искусственного питания. При планировании нутритивной поддержки следует учитывать влияние ИВЛ на энергетические потребности. Применение непрямой калориметрии, возможно, наиболее актуально у пациентов, нуждающихся в инвазивной респираторной поддержке. Относительно низкие показатели основного обмена, полученные в первые 72 часа от момента поступления в ОРИТ, могут быть обусловлены острой фазой критического состояния — «ebb-фаза» метаболического ответа, что требует дальнейшего изучения вопроса.

Бондаренко С. Н., Моисеев И. С., Морозова Е. В., Власова Ю. Ю., Смирнова А. Г., Афанасьева К. С., Бейнарович А. В.,
Рогачева Ю. А., Синяев А. А., Смыкова О. Г., Юровская К. С., Цветков Н. Ю., Канунников М. М., Волков Н. П., Эстрина М. А.,
Бархатов И. М., Гиндина Т. Л., Кулагин А. Д.

АЛЛОГЕННАЯ ТГСК У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С РЕЗИСТЕНТНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ОМЛ

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Введение. Алло-ТГСК является, возможно, единственным радикальным методом терапии резистентных и рецидивирующих форм ОМЛ(р/рОМЛ), несмотря на то что результаты лечения этой группы больных существенно уступают результатам трансплантации в ремиссии. Однако единого подхода к терапии этой сложной группы больных не существует. Данные о влиянии времени выполнения трансплантации, типе донора, режиме кондиционирования и профилактики РТПХ на эффективность алло-ТГСК как терапии «спасения» различаются.

Цель работы. Оценить эффективность алло-ТГСК вне ремиссии ОМЛ и определить факторы прогноза.

Материалы и методы. В исследование включено 511 пациентов (пцт) за период 2010–2021 гг. Медиана наблюдения 24 (13–168) мес. Медиана возраста 37 (18–70) лет. Медиана времени от диагноза до алло-ТГСК составила 9 мес. Статус заболевания: в первой ремиссии (ПР1) — 55% пцт, во второй (ПР2) — 18% пцт, р/р ОМЛ 140 (27%), из них первично-резистентных (ПерРез) 42, рецидив 1 (рец1) 63, рецидив (рец2) 35 пациентов. Во время поиска донора 23% утратили ремиссию, из них 20% удалось достичь повторную ремиссию, а 80% пациентов алло-ТГСК была выполнена вне ремиссии. С 2010 по 2015 г. при алло-ТГСК в группе р/р ОМЛ использовался FLAMSA-подобный (FLAMSA) режим кондиционирования (РК) (n=31), с 2016 г. — риск-адаптивный миелоаблативный (МАК) РК флударабин+бусульфид 10–12–14 мг/кг (n=48). С 2013 г. профилактика РТПХ проводилась с использованием посттрансплантационного циклофосфамида (ПТЦ) (n=90), с 2016 г. — бендамустина (ПТБ) (n=44).

Результаты и обсуждение. ОВ всей когорты составила в ПР1 65%(95%ДИ 56–74), ПР2 51%(95%ДИ 40–62), р/р ОМЛ 17% (95%ДИ

10–24), частота рецидивов (ЧР) 23% (95%ДИ 17–28), 26% (95%ДИ 17–36) и 55% (95%ДИ 44–54), трансплантационная летальность (ТЛ) 15% (95%ДИ 8–23), 22% (95%ДИ 14–32) и 28% (95%ДИ 20–38) соответственно p=0,001. В группе р/р ОМЛ после алло-ТГСК ПР достигнута у 67% (28/42) ПерРез, у 84% (53/63) рец1 и у 80% (28/35) рец2 БРВ, ЧР и ТЛ достоверно не различались, 23% против 19% против 6%, 52% против 57% против 54% и 25% против 24% против 40% соответственно. В группе р/р ОМЛ после алло-ТГСК живы пациенты с более низким уровнем blast (менее 20%) перед алло-ТГСК, при назначении МАК и ПТБ (31%, 30% и 43%). В 2010–2015 гг. при FLAMSA ПР достигнута у 71%, первичное неприживление 10%, ОВ 7%, ЧР 59%, ТЛ 41%. При использовании ПТЦ ТЛ снизилась с 52% до 29%, p=0,09. ЧР не изменилась, 48% и 39%, p=0,9. В группе ПТБ при использовании риск-адаптированного МАК ПР достигнута у 86%, из них МОБ(-) 68%. ТЛ составила 31%, 10% имели первичное неприживление. ЧР 23%. ОВ составила 38%. В результате в период 2016–2021 гг. ОВ в группе р/р ОМЛ составила 35% (95%ДИ 20–50) против 10% (95%ДИ 4–16) в период 2010–2015 гг., p=0,002, ЧР 45% (95%ДИ 28–61) против 57% (95%ДИ 44–69), p=0,3, ТЛ 18% (95%ДИ 8–31) против 35% (95%ДИ 24–47), p=0,05.

Заключение. Результаты алло-ТГСК в группе р/р ОМЛ остаются неудовлетворительными. Несмотря на снижение ТЛ за счет совершенствования трансплантационной технологии, основной причиной неудач алло-ТГСК при р/р ОМЛ остаются рецидивы. Ранее определение показаний к алло-ТГСК и своевременная инициация поиска донора, а также использование новых препаратов для преодоления резистентности лежат в основе улучшения результатов алло-ТГСК при ОМЛ.

Бренинг К. Р., Итов А. Б., Казакова А. Н., Тимофеева Н. М., Солдаткина О. И., Зеркаленкова Е. А., Волчков Е. В., Абугова Ю. Г., Мякова Н. В.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МУТАЦИЙ ГЕНА TP53 У ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА С ЛИМФОМой БЕРКИТТА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Введение. Лимфома Беркитта (ЛБ) — агрессивная зрелоклеточная В-клеточная лимфома, являющаяся самой частой неходжкинской лимфомой (НХЛ) у детей и подростков. Несмотря на высокую пролиферативную активность, ЛБ является одной из наиболее химиочувствительных опухолей. Общая и бессобытийная (ОВ и БСВ) выживаемость в России при использовании современных протоколов достигает 90%, однако в случае рецидива прогноз остается крайне неблагоприятным. Хотя основным цитогенетическим маркером ЛБ является транслокация гена *c-MYC*, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что мутации в гене TP53 встречаются более чем в 40–50% всех случаев ЛБ у детей. Убедительные данные, показывающие прогностическое значение статуса гена TP53 у детей с ЛБ, были представлены на собрании группы EICNHL с участием ведущих европейских групп по изучению НХЛ у детей в ноябре 2019 года в Гетеборге. Так, однонуклеотидные замены (SNVs) с изменением функции белка p53, а также потеря гетерозиготности (ЛОН) данного гена достоверно ассоциировано с неблагоприятным прогнозом у детей с ЛБ. В связи с этим представляет большой интерес проанализировать статус гена TP53 в собственной когорте пациентов с последующей корреляцией с клиническими данными.

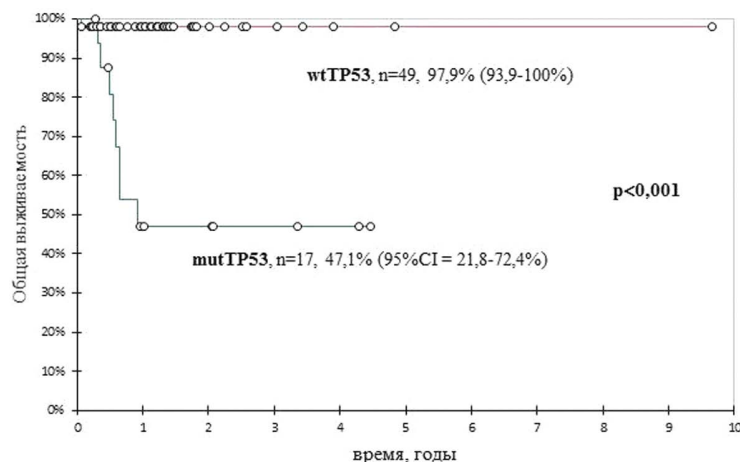
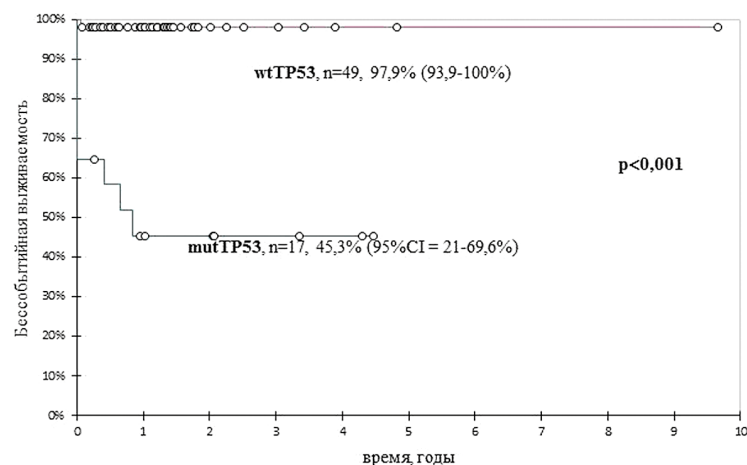
Цель работы. Выявить функционально значимые изменения в последовательности 5–8-го экзонов гена TP53 в опухолевой ткани лимфомы Беркитта и определить их взаимосвязь с прогнозом течения заболевания.

Материалы и методы. В исследование было включено 79 пациентов детского возраста с верифицированным диагнозом лимфомы Беркитта, проходивших лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия

Рогачева и получавших терапию по протоколу В-НХЛ2010маб с 2013 по 2020 г. Биопсийный материал в виде парафинизированных блоков (FFPE) был предоставлен из архива патолого-анатомического отделения НМИЦ ДГОИ. Статус гена TP53 исследовался по протоколам IARC (International Agency for Research on Cancer) методом прямого секвенирования по Сенгеру с использованием геномных баз данных открытого доступа (ENSEMBLE, COSMIC, IARC и т.д.). Нуклеотидная последовательность определялась в 5, 6, 7 и 8-м экзонах гена TP53.

Результаты и обсуждение. Получить удовлетворительные результаты секвенирования удалось у 66 пациентов (84% успешности). Медиана возраста составила 9 лет, соотношение по полу (м:ж) — 6:1. 1 человек имел первую, 18 — вторую, 21 — третью, 26 — четвертую стадии заболевания по St Jude. 2 пациента имели I группу риска, 14 — II, 49 — III и 1 — IV. Общая выживаемость в исследуемой группе составила 86,5% (95%CI=78,3–94,8%), что существенно ниже, чем в целом по протоколу, что можно объяснить высокой селективностью выборки. У 17 пациентов (26%) из 66 обнаружена как минимум одна патогенная мутация в гене TP53. БСВ и ОВ у пациентов с мутацией в гене TP53 и без нее составила 45,3% (95%CI=21–69,6%) против 97,9% (93,9–100%) соответственно ($p<0,001$), 47,1% (95%CI=21,8–72,4%) против 97,9% (93,9–100%) соответственно ($p<0,001$).

Заключение. Таким образом, была продемонстрирована клиническая значимость патологических изменений в гене TP53 у пациентов с ЛБ как потенциального биомаркера, который можно использовать для оценки прогноза или дополнительной стратификации на группы риска.



Бутина Е. В., Шерстнев Ф. С., Максимов О. Д.

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К РАЗВИТИЮ HLA-АЛЛОИММУНИЗАЦИИ У РЕЦИПИЕНТОВ КОМПОНЕНТОВ КРОВИ

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России»

Введение. Иммунная рефрактерность к трансфузиям тромбоцитов относится к угрожающим жизни больному состояниям, при котором увеличивается кратность переливаний тромбоцитов и возникает опасность фатального кровотечения. Аллоиммунизация к антигенам HLA является основной причиной иммунной рефрактерности. Наиболее эффективным методом профилактики образования анти-HLA антител считается лейкофилтрация компонентов крови, однако даже при уровне лейкоцитов 1×10^6 на трансфузию не удается предотвратить аллоиммунизацию у всех пациентов. Генетическая предрасположенность к выработке антител может быть одним из факторов, повышающих риск развития HLA-аллоиммунизации.

Цель работы. Оценить генетическую предрасположенность реципиентов к развитию HLA-аллоиммунизации.

Материалы и методы. Иммуногематологические и генетические исследования выполнены у 61 пациента — 22 мужчин и 39 женщин, получавших от 4 до 32 трансфузий компонентов крови в течение одной госпитализации (медиана — 11) в гематологической клинике института в 2019–2021 гг. Возраст пациентов от 3 до 78 лет (медиана — 49 лет). Острый лейкоз диагностирован у 34 больных, миелодиспластический синдром — у 10, апластическая анемия — у 8, лимфома Ходжкина — у 3, хронический миелолейкоз — у 2, саркома — у 2, неходжкинская лимфома — у 1, множественная миелома — у 1. Исследование антилимфоцитарных антител проводили в стандартном микролимфоцитотоксическом тесте. Типирование генов HLA локусов DRB1, DQA1, DQB1 выполняли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием оборудования и реактивов ООО «ДНК-технология» (Россия).

Статистическое сравнение осуществляли с помощью критерия хи-квадрат.

Результаты и обсуждение. На основании результатов исследования антилимфоцитарных антител пациенты, которым проводилась интенсивная гемокомпонентная терапия, разделены на две группы: неаллоиммунизированные (n=31) и аллоиммунизированные (n=30). Широта спектра реагирования антител у 3 из 30 аллоиммунизированных пациентов составила 25–49%, у 12 — 50–74%, у 15 — 75–100%. В результате иммуногенетического обследования реципиентов установлено, что в генотипах аллоиммунизированных больных достоверно чаще, чем в генотипах неиммунизированных, встречались HLA аллели DRB1*04, DQA1*03:01, DQA1*05:01; реже — DRB1*16, DQA1*01:02, DQB1*05:02. У HLA-аллоиммунизированных больных достоверно чаще, чем у неиммунизированных, встречался трехлокусный гаплотип DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02; реже — DRB1*16-DQA1*01:02-DQB1*05:02 (таблица).

Заключение. Установлена генетически обусловленная предрасположенность к развитию HLA-аллоиммунизации, ассоциированная с наличием в генотипах реципиентов HLA-аллелей DRB1*04, DQA1*03:01, DQA1*05:01 и трехлокусного гаплотипа

DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02. Риск образования антилимфоцитарных антител снижен у пациентов с HLA аллелями DRB1*16, DQA1*01:02, DQB1*05:02 и HLA-гаплотипом DRB1*16-DQA1*01:02-DQB1*05:02.

Таблица. Частота встречаемости гаплотипов HLA-DRB1-DQA1-DQB1 у HLA-аллоиммунизированных и неаллоиммунизированных пациентов

Гаплотипы HLA-DRB1-DQA1-DQB1	Частота встречаемости HLA гаплотипов				p
	Неаллоиммунизированные больные, n=31		Аллоиммунизированные больные, n=30		
	абс.	%	абс.	%	
DRB1*15-DQA1*01:02-DQB1*06:02-8	14	45,2	7	23,3	0,12
DRB1*01-DQA1*01:01-DQB1*05:01	12	38,7	9	30,0	0,65
DRB1*03-DQA1*05:01-DQB1*02:01	2	6,5	8	26,7	0,07
DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02	1	3,2	9	30,0	0,01
DRB1*07-DQA1*02:01-DQB1*02:01	4	12,9	6	20,0	0,69
DRB1*13-DQA1*01:03-DQB1*06:02-8	3	9,7	7	23,3	0,27
DRB1*16-DQA1*01:02-DQB1*05:02	6	19,4	0	0,0	0,03
DRB1*11-DQA1*05:01-DQB1*03:01	3	9,7	4	13,3	0,96

Бутолина М. А., Целоусова О. М., Попонина Е. А., Пестрикова А. О.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОЛОНИЕОБРАЗУЮЩЕЙ СПОСОБНОСТИ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА ПРИ НЕЙТРОПЕНИИ У ДЕТЕЙ

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России»

Введение. Патогенетически выделяют 3 группы нейтропений: гипопластические, перераспределительные и иммунные. В диагностике гипопластического варианта в настоящее время востребован культуральный метод оценки колониеобразующей способности клеток костного мозга. Данный вид лабораторного анализа позволяет определить патогенез нейтропении у конкретного пациента с последующим индивидуальным подходом к терапии.

Цель работы. Оценить колониеобразующую способность клеток костного мозга при нейтропениях у детей.

Материалы и методы. Исследована колониеобразующая способность клеток костного мозга у 18 пациентов с нейтропенией (12 мальчиков, 6 девочек), получавших лечение в ФГБУН «КНИИГиПК ФМБА России» в 2016–2021 гг. Возраст детей — от 2,5 до 17 лет (медиана — 9,5). Критерием постановки диагноза считали абсолютное число нейтрофилов менее 1,5 тыс. в 1 мкл периферической крови. Для культивирования кроветворных клеток-предшественников костного мозга использовали питательную среду на основе метилцеллюлозы (MethoCult Human №4434, StemCell Technologies, Канада), посеы выполняли по стандартной методике на чашки Петри диаметром 35 мм. Культивирование осуществляли в условиях 5%-го углекислого газа при температуре 37 °С. Определение пролиферативного потенциала и дифференцировочной способности гемопоэтических клеток костного мозга осуществляли путем подсчета количества гранулоцитарно-эритроцитарно-маркофагально-мегакариоцитарных

(норма 0–8 колоний на стандартную чашку Петри диаметром 35 мм), гранулоцитарных (7–35), макрофагальных (1–18), эозинофильных (0–20) и эритроидных колоний (20–74) в 14-дневной культуре. Суммарное количество колоний в норме составляет 49–166 на чашку. Количество образовавшихся колоний считали равным содержанию соответствующих колониеобразующих единиц (КОЕ) в анализируемом образце костного мозга. Все работы с исходным материалом, реактивами и клеточными культурами выполняли в условиях стерильного бокса (чистые помещения) в ламинарном шкафу (класс безопасности ПА).

Результаты и обсуждение. У 4 (22%) пациентов с нейтропенией кроветворение в костном мозге не нарушено (общее число КОЕ — от 54 до 115 (медиана — 76), гранулоцитарных (КОЕ-Г) — от 9 до 34 (медиана — 11). У 5 (28%) больных общая пролиферативная способность клеток костного мозга определена в пределах нормы, общее количество КОЕ — от 54 до 158 (медиана — 74). Количество КОЕ-Г снижено до 2–6 (медиана — 3). У 7 (39%) детей суммарное количество колоний оказалось меньше нижней границы нормы — от 12 до 45 КОЕ (медиана — 34). У 6 из них определено сниженное количество КОЕ-Г — от 1 до 4 (медиана — 4) КОЕ. Следовательно, у 11 (61%) детей выявлена гипоплазия гранулоцитарного роста костного мозга.

Заключение. Использование культурального метода при обследовании детей с нейтропениями дает ценную информацию о патогенезе нейтропенического синдрома, что необходимо для определения индивидуальной тактики ведения больного.

Виноградова О. Ю.¹, Черников М. В.⁴, Неверова А. Л.², Кочкарева Ю. Б.¹, Катрышева Н. Д.³, Птушкин В. В.¹

ДИНАМИКА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ И ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА В МОСКВЕ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19

¹Московский городской гематологический центр ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», ²ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ³ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра гематологии, онкологии и лучевой терапии, ⁴Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы

Введение. Опыт терапии онкогематологических заболеваний в период пандемии COVID-19 показал, что у больных целого ряда нозологий течение инфекции и исход терапии крайне неблагоприятны. Наибольшую опасность представляет развитие COVID-19 у пациентов при нозологиях, вызывающих вторичный иммунодефицит.

Цель работы. Оценить динамику эпидемиологических показателей у больных множественной миеломой (ММ) и хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) при пандемии COVID-19 в сравнении с предшествующими периодами.

Материалы и методы. Проанализирована база данных Московского городского гематологического центра с января 2011 г. по ноябрь 2021 г., в которой 5229 пациентов с ММ (в настоящее время живы 2212) и 4318 пациентов с ХЛЛ (живы 1937).

Результаты и обсуждение. С 2011 по конец 2019 г. ежегодный показатель регистрируемой распространенности ММ вырос в 2 раза. Ежегодный прирост составил от 0,3 в 2011–2013 гг. до 1,4 на 100 тысяч населения (т.н.) в последующие годы. В 2020 г. при пандемии COVID-19 такой динамики не было (16,9 в 2019-м и 17,0 в 2020-м г.).

В 2021 г. наметилась тенденция к его росту — 17,5. Регистрируемая заболеваемость с 2011 по 2019 г. демонстрировала более чем 50% прирост от 1,9 до 3,7 на 100 т.н. за счет группы пациентов старше 50 лет (с максимумом в группе 60–69 лет). Однако к концу 2020 г. показатель снизился с 3,7 до 2,8, в 2021 г. появилась тенденция к его росту до 3,1. Количество зарегистрированных новых случаев ММ в 2020 г. снизилось по сравнению с 2019 г. на 23%. В 2021 г. оно выросло по сравнению с 2020 г., но оказалось на 16% ниже, чем в 2019 г. В итоге ситуация с превалированием заболеваемости над смертностью до 2019 г., утерянная в 2020 г., когда эти показатели сравнялись (2,8 и 2,7 на 100 т.н.), начала исправляться в 2021 г. Появилась тенденция превалирования заболеваемости над смертностью. С 2011 по 2019 г. ежегодный показатель регистрируемой распространенности ХЛЛ вырос на 39% (от 0,1 до 1,4 на 100 т.н. в год). В 2020 г. при пандемии COVID-19 показатель (15,3) снизился на 5% в сравнении с 2019 г. (16,1), а в 2021 г. остался на уровне 2020 г. Регистрируемая заболеваемость с 2013 по 2019 г. — в диапазоне от 2,2 до 2,5, в 2020 г.



снизилась до 1,5, в 2021 г. — тенденция к его росту до 2,1 на 100 т.н. Количество новых случаев ХЛЛ в 2020 г. уменьшилось по сравнению с 2019 г. на 31%, в 2021 г. — выросло по сравнению с 2020 г., но было на 4% ниже, чем в 2019 г. В 2021 г. ситуация превалирования заболеваемости над смертностью, утерянная в 2020 г., когда смертность значительно превысила заболеваемость (2,3 и 1,5 на 100 т.н. соответственно), начала исправляться: показатели сравнялись и составили 2,1 на 100 т.н.

Заключение. Пациенты с ММ и ХЛЛ существенно пострадали в период пандемии COVID-19. Показатели распространенности и заболеваемости были существенно снижены, вероятно, по причине как гибели пациентов от инфекции, так и снижения регистрации новых случаев, что произошло за счет потери потенциальных больных, погибших от COVID-19 до диагностирования ММ и ХЛЛ, уменьшения обращений в медицинские организации при отсутствии тяжелой симптоматики, а также отсутствия случайного выявления новых случаев при медицинском обследовании.



Виноградова О. Ю.^{1,2,3}, Панкрашкина М. М.¹, Шихбабаева Д. И.¹, Черников М. В.⁴, Неверова А. Л.⁴, Кобзев Ю. Н.¹, Муха Л. А.¹, Иванова В. Л.¹, Птушкин В. В.^{1,2,3}

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ПЕРВИЧНОМ И ВТОРИЧНОМ МИЕЛОФИБРОЗЕ

¹Московский городской гематологический центр ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», ²ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ³ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра гематологии, онкологии и лучевой терапии, ⁴Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы

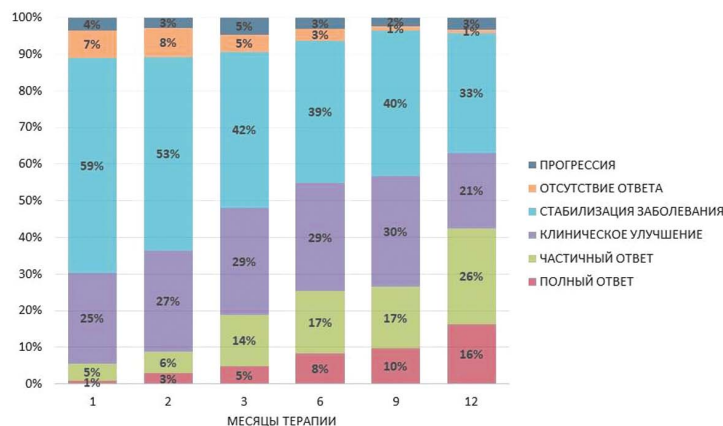
Введение. Первичный миелофиброз (МФ), а также развитие фиброза у пациентов с эссенциальной тромбоцитемией и истинной полицитемией — крайне неблагоприятный прогностический фактор. Разработка таргетных препаратов становится существенным шагом вперед для этой группы заболеваний. Единственным таким препаратом, вошедшим в клиническую практику, является руксолитиниб (РУКС).

Цель работы. Оценить клинко-гематологическую эффективность терапии РУКС при первичном и вторичном МФ.

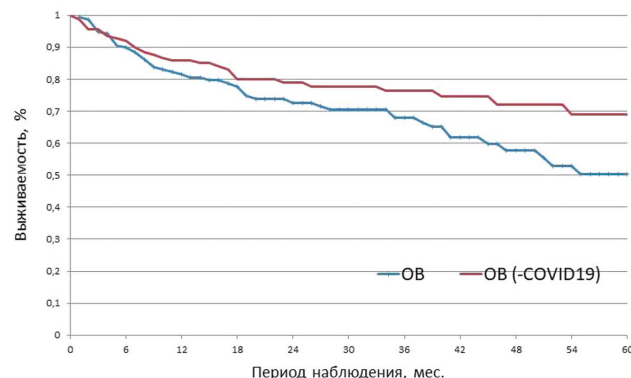
Материалы и методы. Терапию РУКС получал 141 пациент с хронической фазой МФ при резистентности к одной или нескольким линиям лечения: первичный МФ — 109 (77%), постполицитемический — 26 (19%), посттромбоцитемический — 6 (4%). Из них 67 мужчин (48%) и 74 (52%) женщины с медианой (Ме) возраста на момент начала терапии 62 (18–84), Ме стажа заболевания — 79 (1–401) мес. 52 пациента (37%) были трансфузионно зависимы, 101 (72%) с симптомами опухолевой интоксикации. Спленомегалия > 0 см из-под реб. дуги — у 127 пациентов (90%), > 10 см — у 86 (61%). Распределение пациентов по DIPSS и MIPSS: низкий риск 13 и 11%, промежуточный 1 — 38 и 28%, промежуточный 2 — 36 и 50%, высокий — 13 и 11% соответственно. 1-я степень фиброза — у 9%, 2-я — у 39%, 3-я — у 52% пациентов. Мутация JAK2 V617F — у 117 (75%), мутация CALR у 28 (18%), мутация MPL у 3 (2%) пациентов. Среди 62 обследованных пациентов, у 17 — мутации эпигенетических регуляторов: ASXL1 — у 15, EZH2 — у 1, IDH — у 1, TET2 — у 1. Проведено СЦИ у 79 пациентов, в 40 случаях — нарушения кариотипа.

Результаты и обсуждение. Ме длительности терапии РУКС 18 (1–111) мес. К 12 мес. — купирование симптомов опухолевой интоксикации у 81% пациента (у остальных снижение интоксикации), Ме прироста веса пациентов — 6,4 кг (9%) с макс. 10,9 кг (16%) к 30 мес. Уменьшение спленомегалии к 1 мес. — у 65%, к 6 мес. — 79%, к 12 мес. — 81%; нормализация размеров к 12 мес. у 25% пациентов. За год терапии — прирост уровня Hb на 15%, сокращение доли трансфузионно-зависимых пациентов в 4 раза. Нормализация уровня тромбоцитов к 3-му месяцу терапии в 61% случаев. Тенденция к снижению аллельной нагрузки JAK2V617F с 57 до 45% за год терапии. К 12 мес. лечения полный ответ — в 16%, частичный — в 26%, клиническое улучшение — в 21%, стабилизация — в 33% случаев. Продолжает терапию 81 пациент (57%). Среди 60 случаев прекращения лечения в 49 (82%) причиной явилась гибель пациентов. В подавляющем большинстве это не было связано с заболеванием: 31 пациент (63%) погиб из-за инфекции COVID-19. Общая выживаемость (ОВ) с учетом и без учета COVID-19: годовая — 81 и 90%, 2-летняя — 73 и 85%, 3-летняя — 68 и 80%, 4-летняя — 58 и 75%, 5-летняя — 50 и 70% соответственно. Показана достоверная зависимость ОВ от размеров селезенки и от степени фиброза на начало терапии РУКС. 5-летняя ОВ 84% (селезенка < 10 см из-под реб. дуги) достоверно отличалась от 66% (селезенка > 10 см из-под реб. дуги) (p < 0,05). 5-летняя ОВ 75% при фиброзе 0–2-й степени достоверно отличалась от 66% при фиброзе 3-й степени (p < 0,05).

Заключение. Применение РУКС при резистентном МФ уменьшает симптоматику, улучшает качество жизни пациентов, увеличивает ОВ, которая достоверно зависит от размеров селезенки и степени фиброза на начало терапии РУКС.



Результаты терапии руксолитинибом МФ в динамике



Общая выживаемость пациентов с МФ, получающих руксолитиниб, с учетом и без учета погибших в пандемию COVID-19.

Виноградова О. Ю.^{1,2,3}, Панкрашкина М. М.¹, Черников М. В.⁴, Муха Л. А.¹, Неверова А. Л.⁴, Перова В. П.^{1,4}, Шихбабаева Д. И.¹, Птушкин В. В.^{1,2,3}

РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДЕНИЯ БЕЗ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ С ПОЛНЫМ ОТВЕТом НА ЛЕЧЕНИЕ АГОНИСТАМИ ТРОМБОПОЭТИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПРИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ПРЕДШЕСТВУЮЩЕМУ ЛЕЧЕНИЮ

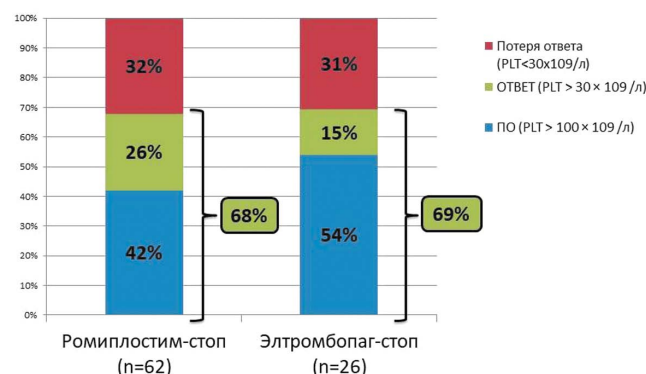
¹Московский городской гематологический центр ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», ²ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ³ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра гематологии, онкологии и лучевой терапии, ⁴Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы

Введение. Благодаря внедрению в терапию агонистов тромбопоэтиновых рецепторов (аТПОР) при иммунной тромбоцитопении (ИТП) появилась возможность не только достижения стойкого ответа на лечение, но и дальнейшего отказа от терапии с последующим наблюдением (стоп-терапия аТПОР). Однако данные публикаций по сохранению стойкого ответа при отмене аТПОР разнятся и, как правило, представлены небольшим числом пациентов из одного центра.

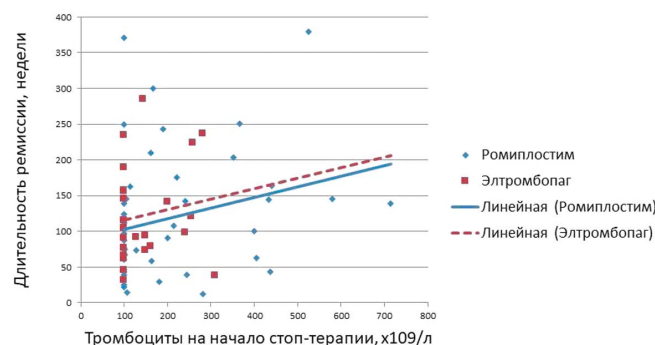
Цель работы. Оценка стойкости клинической ремиссии ИТП после отмены аТПОР у больных с полным стабильным ответом на терапию, ее зависимость от ряда параметров.

Материалы и методы. В Московском городском гематологическом центре аТПОР получали 397 пациентов с первичной ИТП: ромиплостим (РОМ) — 293, элтромбопаг (ЭЛ) — 104. К моменту анализа данных при медиане (Ме) наблюдения 43 (1–178) мес. достигнут общий ответ у 357 пациентов (90%), частичный — у 52 (13%), полный — у 286 пациентов (72%). У 88 пациентов (31% случаев от достижения полного ответа) терапия была прекращена. Из них 18 мужчин (20%) и 70 женщин (80%) в возрасте 18–87 (Ме 57) лет на начало терапии. Ме времени от диагностики до начала терапии аТПОР — 17 (1–529) мес. Ме уровня тромбоцитов перед назначением аТПОР 23 (1–47) × 10⁹/л. Все пациенты получали в качестве 1-й линии терапии кортикостероиды, 17 (19%) имели в анамнезе 2 и более линии лечения, 11 (13%) — спленэктомию. Получавших РОМ — 62 человека, ЭЛ — 26 человек. Ме длительности применения РОМ — 103 (1–373), ЭЛ 88 (3–245) нед. Ме средней недельной дозы РОМ — 4 (1–10), максимальной — 6 (1–12) мкг/кг, ЭЛ — 50 (25–75) мг. Ме уровня тромбоцитов на момент отмены терапии РОМ 208 (100–714) × 10⁹/л, ЭЛ — 149 (100–310) × 10⁹/л. Когорты пациентов, получавших РОМ и ЭЛ, по указанным характеристикам сопоставимы. Появление геморрагического синдрома, снижение уровня тромбоцитов менее 20 × 10⁹/л расценивали как потерю ответа на фоне стоп-терапии.

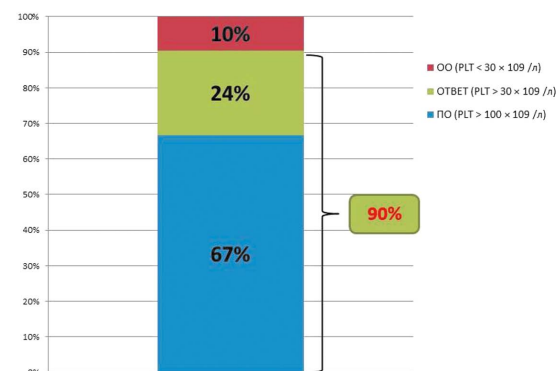
Результаты и обсуждение. После отмены аТПОР при Ме наблюдения 150 (12–430) нед. общий ответ сохранили 60 (68%) пациентов, частичный — 20 (23%), полный — 40 (45%). У получавших РОМ и ЭЛ: общий ответ у 42 (68%) и 18 (69%), частичный у 16 (26%) и 4 (15%), полный у 26 (42%) и 14 (54%) соответственно. Длительность стоп-терапии 147 (12–430) и 154 (32–340) нед., Ме времени потери ответа 70 (12–145) и 95 (32–190) нед. соответственно. Корреляционный анализ стойкости ремиссии показал ее зависимость от уровня тромбоцитов в момент отмены препарата. Другие показатели — стаж заболевания, число линий терапии, проведение спленэктомии до начала терапии аТПОР, длительность терапии аТПОР, продолжительность ПО на терапии аТПОР — не имели значения. При потере ответа



Частота ремиссии после отмены аТПОР (стоп-терапия)



Зависимость ремиссии при стоп-терапии аТПОР от уровня тромбоцитов на начало стоп-терапии



Достижение ответа при возобновлении терапии аТПОР

возобновлена терапия аТПОр 21 пациенту. У 19 (90%) пациентов достигнут общий ответ, из них у 14 (67%) — полный.

Заключение. Терапия аТПОр у резистентных к одной или нескольким линиям предшествующей терапии ИТП позволяет

добиться стойкого ответа и сохранить ответ при отмене препарата. Важным фактором, ассоциированным со стойкостью ремиссии без лечения после применения аТПОр, является уровень тромбоцитов в момент их отмены.

Владовская М. Д.¹, Бакин Е. А.¹, Потапов С. Б.¹, Саенко Л. Ф.², Коробенков Е. А.², Моисеев И. С.¹, Зубаровская Л. С.¹, Кулагин А. Д.¹

ОПЫТ ВНЕДРЕНИЯ ГОСПИТАЛЬНОГО РЕГИСТРА ТГСК В МЕДИЦИНСКУЮ ИНФОРМАЦИОННУЮ СИСТЕМУ. ПОДХОДЫ, ВОЗМОЖНОСТИ, ПРОБЛЕМЫ

¹НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, ²ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Введение. Работа по формированию регистра ТГСК ведется с 1991 года. В 2007 году в клинике создано отделение госпитальных регистров, в задачи которого входит формирование и развитие собственного регистра ТГСК и связь с регистром EBMT.

Цель работы. Развитие электронных средств формирования госпитального регистра.

Материалы и методы. С 2014 года в ПСПбГМУ им. И.П. Павлова внедрена полнофункциональная МИС. Принято решение о формировании базы данных госпитального регистра внутри данного функционала.

Результаты и обсуждение. Разработаны алгоритмы формирования контента и структурированные формы сбора данных (статусы), калькуляторы и классификаторы различных параметров, а также алгоритмы выгрузки данных, относящихся к ТГСК. Были внедрены отчетные формы, которые соответствуют наиболее частым и сложным вариантам запросов о ТГСК, в том числе ежегодная форма отчета EBMT и ежеквартальные отчеты клинки по контролю качества трансплантационной деятельности. Определен круг документов с четкой структурой отражаемых параметров: 1) анамнез заболевания с внедренными классификаторами заболеваний согласно классификации ВОЗ 2008 и 2016 гг. на основе кодификатора ICD-O; 2) предтрансплантационный эпикриз, содержащий структурированные данные по направлениям: рестадирование, инфекционный анамнез, коморбидность, вид ТГСК, источник трансплантата, характеристики донора, режим кондиционирования, профилактики РТПХ, калькуляторы EBMT, некоторые инструментальные и лабораторные показатели; 3) протокол ТГСК — структурированный документ, наследующий

результаты исследования характеристик трансплантата и описывающий процедуру трансфузии, осложнения и медицинскую коррекцию этих осложнений; 4) статусы промежуточного контроля: течение постТКМ периода, статус на Д100, ежегодный статус: которые несут информацию о восстановлении кроветворения, функционировании трансплантата, осложнениях данного периода, состоянии пациента и стадии заболевания; 5) статусы для заполнения данных, полученных извне МИС: данные о пациенте (внешние), дата смерти. Разработана ступенчатая система идентификаторов для маркировки: трансплантационного пациента, протокола операции ТГСК, эпизода «Регистр ТГСК». Внедрены стандартные выгрузки различных параметров ТГСК (ТКМ из эпизода регистр, Бактериологический контроль ЦВК, БАЛ/микробиология/КТ, Журнал клеточной терапии). В системе возможен широкий спектр запросов в разделе «Аналитика», который был дополнен для лабораторных тестов понятиями: номер п/п ТГСК, дата, день, вид ТГСК, а для аналитики стационарных эпизодов — дополнительно понятием о степени РТПХ. Таким образом, создана возможность соотносить события относительно Д0 ТГСК. Массив, полученный из МИС информации, может быть выгружен в виде таблиц. Разработана система статистической обработки данных, реализованная на центральном сервере ПСПбГМУ. В настоящее время система создает более 70 вариантов обработки данных и продолжается работа по расширению функционала. Внедряется система связи с удаленным пациентом — Личный кабинет пациента, который транслирует данные пациента непосредственно в МИС.

Заключение. Система имеет ряд преимуществ и сложностей, обсуждение которых планируется в докладе.

Габеева Н. Г., Королева Д. А., Бадмажапова Д. С., Татарникова С. А., Беляева А. В., Гармаш А. С., Обухова Т. Н., Ковригина А. М., Звонков Е. Е., Паровичникова Е. Н.

ПРОТОКОЛ R-MNHL-BFM-90 В КОМБИНАЦИИ С ТАРГЕТНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ «DOUBLE-NIT» ЛИМФОМЫ (DHL)

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. DHL — крайне агрессивная лимфатическая опухоль, для которой сегодня не существует эффективного лечения. При применении даже самых интенсивных курсов 2-летней БРВ составляет около 40%. Поиск терапии продолжается. Гетерогенность DHL диктует дифференцированный подход к подбору программ лечения. Рациональным представляется интеграция таргетных препаратов в интенсивные курсы с учетом 2 биологических подгрупп: для DHL MYC/BCL2 в комбинации с венетоклаком, для DHL MYC/BCL6 — с ибрутинибом и леналидомидом (M.J. Gordon).

Цель работы. Представить первый опыт и оценить эффективность терапии по протоколу R-mNHL-BFM-90 в комбинации с таргетными препаратами у больных DHL.

Материалы и методы. С января 2017 г. по ноябрь 2020 г. в исследовании в исследование было включено 6 пациентов. Средний возраст — 46 лет (25–63); М/Ж=4/2; стадия III–IV у 5 (83%); «bulky disease» у 3 (50%); множественные очаги экстранодального поражения у 5 (83%); поражение костного мозга 2 (33%); экспрессия MYC $\geq 50\%$ определялась у 5 (83%), Ki67 $> 80\%$ у 6 (100%). При стандартном цитогенетическом исследовании у 3 (50%) выявлен комплексный кариотип (табл.). Для выявления перестроек генов MYC, BCL2 и BCL6 выполнялось FISH-исследование с применением ДНК-зондов Break Apart MYC, BCL2, BCL6, IGH. Иммуногистохимический подтип определялся на основании ИГХ исследования в соответствии с алгоритмом Hans.

Больные получали лечение по протоколу R-mNHL-BFM-90 (блоки А, В) в комбинации с таргетными препаратами: ибрутиниб и леналидомид у больных MYC/BCL6, венетоклакс у больных MYC/BCL2; 1 больная MYC/BCL2 получала венетоклакс в комбинации с полатумабом. Всем больным проводилась профилактика нейтролейкемии (интратекальное введение дексаметазон, метотрексат, цитозар). Исследование ПЭТ-КТ и свободной циркулирующей опухолевой ДНК (соДНК) плазмы крови проводилось до начала, после 2 курсов и через месяц после завершения терапии.

Результаты и обсуждение. У 3 больных были выявлены транслокации с вовлечением генов MYC/BCL2; иммуногистохимически все 3 случая соответствовали GCB подтипу. Все пациенты получили 4 блока R-mNHL-BFM-90 с ибрутинибом и леналидомидом. Еще у 3 больных были выявлены транслокации с вовлечением MYC/BCL6; иммуногистохимически они соответствовали non-GCB подтипу; из них 2 больных получили 4 блока в комбинации с венетоклаком, 1 больная — с венетоклаком и полатумабом. У всех 6 больных токсичность курсов не превышала таковую, при лечении по протоколу R-mNHL-BFM-90 без применения таргетов. По окончании терапии у всех больных достигнута полная ПЭТ-негативная ремиссия заболевания. Исследование соДНК было выполнено 4 больным. После 2 курсов соДНК плазмы крови определялась 2 (50%) больных. После окончания лечения полная

элиминация соДНК произошла у всех 4 больных. При среднем сроке наблюдения 26 месяцев (12–58) все 6 (100%) больных живы в ремиссии заболевания.

Заключение. Дифференцированный подход к терапии DNL в зависимости от перестроек генов MYC/BCL2 или MYC/BCL6 показал высокую эффективность. Рационально продолжить набор больных.

	лет	FISH	СЦИ	ИГХ подтип	Очаги поражения	Лечение 4 R-mNHL-BFM-90	результат
1	38	MYC/ BCL2	комплексный кариотип	GCB	л/узлы, кости, мягкие ткани, селезенка, костный мозг	+венетоклакс	ПР +24
2	33	MYC/ BCL2	комплексный кариотип	GCB	множественное поражение костей, мягких тканей, оболочки головного мозга, костный мозг	+венетоклакс	ПР +18
3	25	MYC/ BCL2		GCB	молочная железа, поджелудочная железа, яичники, мягкие ткани, кости	+венетоклакс +полотазумаб	ПР +12
4	63	MYC/ BCL6		non-GCB	молочная железа, кожа	+ибрутиниб	ПР +59
5	55	MYC/ BCL6		non-GCB	печень, селезенка, надпочечники, почки, миндалины, л/узлы	+ибрутиниб +леналидомид	ПР +30
6	61	MYC/ BCL6	комплексный кариотип	non-GCB	л/узлы, мышцы, селезенка	+ибрутиниб +леналидомид	ПР +21

Галимов М. Л., Попкова Н. Г.

РАССЛЕДОВАНИЕ СЛУЧАЕВ ПОСТТРАНСФУЗИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И ОБЕСПЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ В УЧРЕЖДЕНИЯХ СЛУЖБЫ КРОВИ СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ

ГБУЗ СО «Областная станция переливания крови», г. Екатеринбург

Введение. Основная цель Службы крови Свердловской области — обеспечение медицинских организаций безопасными компонентами и препаратами крови. В настоящее время высокий уровень инфекционной безопасности донорской крови достигнут благодаря внедрению ИХЛА- и NAT-тестированию.

Цель работы. Анализ случаев посттрансфузионных осложнений ВИЧ-инфекции у реципиентов, составить алгоритм расследования таких случаев.

Материалы и методы. В исследование были включены 6 случаев посттрансфузионных осложнений ВИЧ-инфекции у реципиентов крови и ее компонентов.

Результаты и обсуждение. Свердловская область относится к регионам с высоким уровнем распространения ВИЧ-инфекции. На 1 июля 2019 года, по данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом, регион занимает третье место по пораженности населения среди субъектов Российской Федерации после Кемеровской и Иркутской областей. На 1 ноября 2019 года в Свердловской области зарегистрировано 73 858 ВИЧ-инфицированных граждан, в том числе жителей региона — 66 574 человека, показатель пораженности составляет 1,5%, что в 2 раза превышает средний российский уровень (0,7%). В возрастной структуре

впервые выявленных ВИЧ-инфицированных 81,3% составляют лица старше 30 лет. В гендерной структуре лидируют мужчины — 61,6%. На протяжении 14 лет наблюдается тенденция увеличения доли активных доноров в структуре выявленных ВИЧ-положительных с 6% в 2003 до 74,2% в 2017 году. В 2015 году диагноз ВИЧ-инфекция был поставлен 63 донорам, показатель составил 165,79 на 100 тыс. доноров. В 2016 году у 37 доноров была выявлена ВИЧ-инфекция, показатель составил 97,37 на 100 тыс. доноров. В период с 2014 по 2018 год в Свердловской области зарегистрировано 6 случаев посттрансфузионных осложнений заражения ВИЧ-инфекцией. Все случаи расследованы, по итогам расследований все заражения произошли при нахождении доноров в серонегативном периоде.

Заключение. Высокая инфицированность потенциальных доноров крови и случаи заражения реципиентов сделали необходимым провести ряд мероприятий по усилению инфекционной безопасности в учреждениях службы крови Свердловской области: более тщательный отбор доноров, введение дополнительных вопросов при анкетировании доноров, предварительное лабораторное обследование доноров перед донацией, централизация лабораторных исследований донорской крови, внедрение 100%-й инактивации патогенов в тромбоцитном концентрате, рациональная трансфузионная терапия.

Гаврилина О. А.¹, Воробьев В. И.², Васильева А. Н.¹, Дубов В. С.³, Дубов С. К.³, Гурьянова М. А.¹, Бутаев Л. С.², Сухарева А. М.², Гаврилова Л. В.⁴, Торопова И. Ю.⁵, Попова М. О.⁶, Синяев А. А.⁶, Капранов К. Д.², Петренко А. А.², Гришунина М. Е.⁷, Самойлова О. С.⁷, Очирова О. И.⁸, Чельшева Е. Ю.¹, Аль-Ради Л. С.¹, Свешникова Ю. В.⁹, Рахмани А. Ф.¹⁰, Шуваев В. А.¹⁰, Чабая Ю. А.¹, Гилязитдинова Е. А.¹, Егорова Е. К.¹, Ладыгина Е. А.¹¹, Кунст М. А.¹², Пантелева О. Л.¹³, Барышникова Д. В.¹⁴, Паровичникова Е. Н.¹, Закурдаева К. А.¹⁵

ДАННЫЕ ПРОМЕЖУТОЧНОГО АНАЛИЗА РЕГИСТРА CHRONOS19: COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ В РОССИИ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы, ³ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», г. Владивосток, ⁴ГБУЗ МР «Республиканская клиническая больница № 4», г. Саранск, ⁵ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», г. Ярославль, ⁶НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, ⁷ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко», г. Нижний Новгород, ⁸ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», г. Улан-Удэ, ⁹ГБУЗ СО «СОКБ № 1», г. Екатеринбург, ¹⁰ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева Департамента здравоохранения города Москвы», ¹¹ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», ¹²ГБУЗ «РКБ МЗ РТ», г. Казань, ¹³ГБУЗ ВО «Областная клиническая больница», г. Владимир, ¹⁴ГБУЗ ОО «Областная клиническая больница», г. Омск, ¹⁵Фонд поддержки клинических исследований «РакФонд»

Введение. Пациенты с заболеваниями системы крови (как злокачественными, так и незлокачественными) имеют повышенный риск заражения SARS-CoV-2 и неблагоприятных исходов инфекционного заболевания.

Цель работы. Изучить особенности течения COVID-19 у взрослых пациентов с заболеваниями системы крови.

Материалы и методы. CHRONOS19 — это наблюдательное проспективное когортное исследование для оценки клинического течения и исходов лечения пациентов 18 лет и старше с гематологическими заболеваниями и COVID-19. Данные из 15 центров по всей стране были собраны на веб-платформе в обезличенном формате через 30, 90 и 180 дней после диагностики COVID-19. Первичная конечная точка — 30-дневная смертность от всех причин. Исследование одобрено

Ученым Советом и Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ гематологии» и зарегистрировано в международной базе клинических исследований (NCT04422470).

Результаты и обсуждение. По состоянию на 30 июля 2021 года в регистр было включено 666 больных: 52% мужчины, медиана возраста [диапазон]: 56 [18–90] лет; гемобластозы — 93%, среди них в индукции/ ремиссии/ рецидиве или рефрактерном течении/ нет данных, n (%) — 237 (35%)/231 (35%)/152 (23%)/46 (7%) пациентов. Сопутствующие заболевания зарегистрированы у 385 (58%) пациентов. При медиане наблюдения 7,5 (1–19) месяца 618 пациентов были включены в оценку общей выживаемости. 30-дневная смертность от всех причин составила 18%. При этом смерть от осложнений COVID-19 наступила у 87% больных, остальные умерли

из-за прогрессии основного заболевания. Подгрупповой анализ выявил, что наиболее высокая смертность наблюдалась у пациентов с острыми лейкозами (26%), в частности ОМЛ — 33%, ХЛЛ — 28%, ХМПЗ — 23%, МДС — 22%. У пациентов после аллогенной трансплантации костного мозга (ТКМ) в течение 12 мес. до постановки диагноза COVID-19 30-дневная смертность от всех причин составила 22% (n=21), после аутологичной ТКМ — 12% (n=25). Треть пациентов имели тяжелое течение COVID-19, осложнения COVID-19 выявлены у 458 (70%) больных. Лечение основного заболевания было изменено, прервано или прекращено у 395 (60%) пациентов с медианой в 4 недели. На 30-й день от момента постановки диагноза COVID-19 частота рецидивов/прогрессии основного заболевания составила 24 (5%)/40 (8%). При более длительном наблюдении, до 180 дней, рецидив/прогрессия гематологического заболевания наблюдались еще

у 11/18 пациентов. При однофакторном анализе возраст >60 лет МТА, трансфузионная зависимость, сахарный диабет, перевод в ОРИТ в сочетании с ИВЛ были связаны с более высокими рисками смерти ($p < 0,05$). Однако перевод в ОРИТ в сочетании с ИВЛ нельзя трактовать как отсутствие необходимости проводить полный объем терапии гематологическим пациентам, а лишь демонстрирует крайне тяжелое течение инфекции у этой группы пациентов.

Заключение. Пациенты с гематологическими заболеваниями и COVID-19 имеют более высокую смертность, на порядок превышающую таковую в общей популяции больных, инфицированных SARS-CoV-2, преимущественно из-за осложнений COVID-19. Отдаленные результаты на текущий момент не выявили повышения частоты рецидивов или прогрессирования основного заболевания. Сбор данных в последних точках наблюдения продолжается.

Гаврилина О. А.¹, Исинова Г. А.¹, Котова Е. С.¹, Троицкая В. В.¹, Гальцева И. В.¹, Обухова Т. Н.¹, Кузьмина Л. А.¹, Гришунина М. Е.²,
Самойлова О. С.², Лапин В. А.³, Бондаренко С. Н.⁴, Фокина Е. С.⁵, Константинова Т. С.⁶, Свешникова Ю. В.⁶, Зинина Е. Е.⁷,
Антипова А. С.⁸, Баранова О. Ю.⁸, Капланов К. Д.⁹, Борисенкова Е. А.¹⁰, Чабаева Ю. А.¹, Куликов С. М.¹, Паровичникова Е. Н.¹

АУТОЛОГИЧНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КРОВИ НЕ УЛУЧШАЕТ ПРОГНОЗ У БОЛЬНЫХ С Т-КЛЕТОЧНЫМИ ОСТРЫМИ ЛИМФОБЛАСТНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ (ОЛЛ)/ЛИМФОМАМИ (ЛБЛ) ПО ДАННЫМ МНОГОЦЕНТРОВОГО ПРОСПЕКТИВНОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ «ОЛЛ-2016»

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко», ³ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», ⁴НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, ⁵Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России, ⁶ГБУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1», ⁷БУ «Сургутская окружная клиническая больница», ⁸НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, ⁹ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», ¹⁰Калужская областная клиническая больница

Введение. В 2015 году были представлены данные многоцентрового проспективного исследования ОЛЛ-2009. Результаты исследования показали, что 5-летняя общая выживаемость (ОВ) при Т-ОЛЛ/ЛБЛ составила 61%, а 5-летняя безрецидивная (БРВ) — 68%. При однофакторном и многофакторном анализе не было показано прогностическое значение возраста пациентов, исходного лейкоцитоза, иммуноварианта, времени достижения полной ремиссии. Единственным выявленным фактором, который достоверно улучшил долгосрочные показатели выживаемости пациентов, был факт выполнения ауто-ТГСК после консолидации ремиссии. Но при анализе характеристик пациентов были выявлены такие достоверные различия в сравниваемых группах, как возраст и центр проведения ауто-ТГСК, что не могло исключить фактора селекции пациентов. В 2016 г. начато рандомизированное многоцентровое проспективное исследование «ОЛЛ-2016».

Цель работы. Определить влияние выполнения ауто-ТГСК, как высокодозного этапа консолидации, на долгосрочные результаты лечения больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ в рамках проспективного многоцентрового рандомизированного исследования «ОЛЛ-2016».

Материалы и методы. С декабря 2016 г. по май 2021 г. в исследование «ОЛЛ-2016» включено 219 пациентов с Rh-негативным ОЛЛ, из них 96(42%) с Т-ОЛЛ/ЛБЛ. Клинико-демографические характеристики пациентов: медиана возраста 31 год (18–54 года), м/ж 71/25 (74%/26%), нейрорлейкемия у 11 из 85 (13%) пациентов, экстрамедуллярные очаги поражения у 59 из 83 (71%) пациентов (из них

лимфобластная лимфома у 19 пациентов). При достижении ремиссии все пациенты с Т-ОЛЛ/ЛБЛ были рандомизированы электронной базой: 38 пациентов — на ветвь ауто-ТГСК, 37 — на ветвь ХТ. Статистическая обработка данных проводилась с помощью SAS.

Результаты и обсуждение. Ранняя летальность на терапии составила 5% (5 из 95 пациентов). Частота достижения клинко-гематологической ремиссии в течение первых 70 дней протокола лечения составила 89% (85 из 95 пациентов). Первично-рефрактерное течение заболевания констатировано у 5 из 95 пациентов (5%). Трехлетняя ОВ и БРВ составили 61 и 75% соответственно. Достоверных различий в долгосрочных результатах при сравнении Т-ОЛЛ и Т-ЛБЛ не получено: 3-летняя ОВ составила 58% против 73% ($p=0,34$), 3-летняя БРВ — 73% против 84% ($p=0,66$). При анализе основных характеристик пациентов, рандомизированных на ветвь ауто-ТГСК и ХТ, достоверных различий по полу, возрасту, иммуноварианту, нейрорлейкемии, исходному количеству лейкоцитов, тромбоцитов, бластных клеток в крови и костном мозге, концентрации гемоглобина не получено ($p>0,05$). Достоверных различий долгосрочных результатов терапии пациентов в группах ауто-ТГСК и ХТ не выявлено: 3-летняя ОВ составила 66% против 77% ($p=0,2$), 3-летняя БРВ — 70% против 79% ($p=0,31$).

Заключение. Выполнение ауто-ТГСК в виде позднего высокодозного этапа консолидации ремиссии у пациентов с Т-ОЛЛ/ЛБЛ не улучшает показатели как общей, так и безрецидивной выживаемости в рамках рандомизированного проспективного исследования.

Гаджиева Э. П.¹, Челышева Е. Ю.², Никитин А. Г.³, Шухов О. А.², Туркина А. Г.², Куцев С. И.¹

ПОИСК МАРКЕРОВ НЕУДАЧИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗ ПРИ ПОМОЩИ МАССОВОГО ПАРАЛЛЕЛЬНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», ²ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ³ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России

Введение. Разработка таргетных препаратов ИТК позволила значительно улучшить эффективность терапии ХМЛ. Несмотря на впечатляющие успехи лечения ХМЛ, по данным разных авторов, 5–25% пациентов резистентны к проводимой терапии. Геномные исследования могут заложить основу для улучшения диагностики риска неудачи терапии и для более точного раннего выявления устойчивости к ИТК.

Цель работы. Перед нами стоит цель в определении прогностических факторов неудачи терапии на этапе диагностики заболевания.

Материалы и методы. В исследование было включено 60 пациентов с впервые выявленным ХМЛ. Диагноз был подтвержден цитогенетическими и молекулярно-генетическими методами. Минимальный срок наблюдения 12 месяцев. Эффективность терапии оценивали каждые 3 месяца согласно критериям ELN2013. Спустя 12 месяцев терапии пациенты были разделены на 3 группы: группа оптимального ответа, в которую вошли 33 пациента; группа предупреждения — 15 пациентов; группа резистентных к терапии — 12 пациентов. Периферическую кровь забирали в пробирки с ЭДТА

в момент установления диагноза до начала терапии ИТК. В качестве контрольной ткани было произведено взятие буккального эпителия. ДНК выделяли с использованием набора Quick-gDNATM Blood Mini Prep (Zymo Research) согласно протоколу производителя. Приготовление библиотек проводилось с использованием набора TruSeq® DNA Library Kit, (Illumina). Секвенирование экзома проводилось на платформе Illumina NextSeq® 550 Sequencing System, с использованием NextSeq® 500/550 High Output Kit v2 (75 cycles) (Illumina). Пробоподготовка и последующее секвенирование проводились по стандартному протоколу. Биоинформатический анализ проводили с использованием алгоритма BWA-MEM, FastQC, BAMQC и NGSrich, GATK.

Результаты и обсуждение. В группе пациентов, резистентных к терапии, нами было обнаружено 5 вариантов у 4 человек в 2 генах: ASXL1 и DNMT3A. Варианты в данных генах встречаются при различных онкогематологических заболеваниях, в том числе при МДС и ОМЛ. У трех пациентов встретилось 2 разных варианта в 12-м экзоне гена ASXL1, приводящие к потере функций, у одного пациента

встретился миссенс-вариант в 4-м экзоне гена ASXL1. Один пациент кроме варианта в 12-м экзоне гена ASXL1 имел также вариант с потерей функции в 22-м экзоне гена DNMT3A. Все пациенты имели смену нескольких линий терапии. Мы провалидировали найденные варианты секвенированием по Сенгеру в образцах крови. Также нами была проведена валидация в образцах буккального эпителия для двух пациентов, для двух других пациентов материал был недоступен. По результатам валидации миссенс-вариант в 4-м экзоне гена ASXL1 является герминальным, тогда как вариант в 12-м экзоне — соматическим.

Закключение. На основании проведенной работы можно предположить, что выявленные варианты генов ASXL1 и DNMT3A могут быть ассоциированы с резистентностью к терапии ИТК и являться прогностическими маркерами эффективности терапии ИТК на этапе диагностики заболевания. При помощи геномных исследований мы можем обнаружить молекулярно-генетические маркеры эффективности терапии, что, в свою очередь, позволит обеспечить персонализированный подход к назначению таргетной терапии ХМЛ.

Гиршова Л. Л.¹, Будаева И. Г.¹, Шатилова А. А.², Моторин Д. В.¹, Миролюбова Ю. В.¹, Богданов К. В.¹, Писоцкая О. С.¹, Никулина Т. С.¹, Горюнова Е. Н.¹, Петров А. В.¹, Вабищевич Р. И.¹, Иванов В. В.¹, Осипов Ю. С.¹, Роговая Ю. Д.², Алексеева Ю. А.¹, Зарицкий А. Ю.¹

ТЕРАПИЯ ОМЛ ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ВЫРАЖЕННОЙ КОМОРБИДНОСТЬЮ: ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО РЕЖИМА «ВЕНЕТОКЛАКС И АЗАЦИТИДИН». ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

¹ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ²НЦМУ «Центр персонализированной медицины»

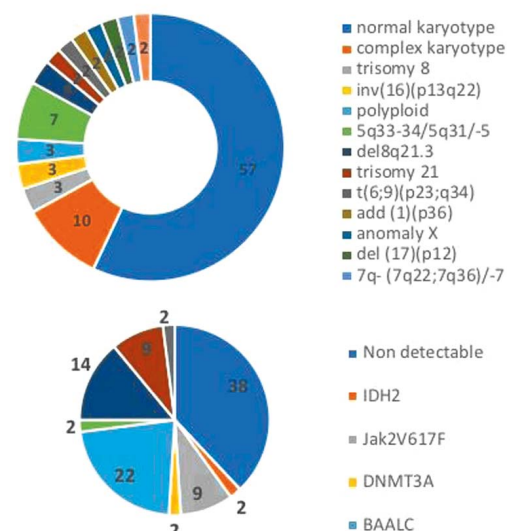
Введение. До недавнего времени варианты терапии пожилых пациентов с ОМЛ ограничивались протоколами стандартной интенсивности (ИХТ), неинтенсивными режимами, включающими низкие дозы цитозара (НДЦ) и гипометилирующие препараты (ГМА) в монорежиме для пациентов, которым не показана интенсивная индукционная химиотерапия в связи с наличием сопутствующих заболеваний или в связи с пожилым возрастом, и симптоматическую терапию. Появление новых таргетных препаратов расширило терапевтические возможности для данной группы пациентов. В настоящее время в клинической практике все более широко используется режим комбинированной терапии ГМА или НДЦ с ингибитором BCL-2 Венетоклаксом для терапии пожилых пациентов с впервые диагностированным ОМЛ.

Цель работы. Определить, обладает ли режим терапии «Венетоклакс + Азацитидин» эффективностью, сопоставимой с режимами стандартной интенсивности, и таким же профилем безопасности, как неинтенсивные варианты терапии.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ были включены 46 пациентов с впервые выявленным ОМЛ с медианой возраста

66 лет (60–85). Согласно классификации ELN, 15% были отнесены в благоприятную, 55% — в промежуточную и 30% в неблагоприятную группы риска (табл. 1). 17 пациентов были отобраны для проведения интенсивной химиотерапии в режиме «7+3» (n=17). Монотерапия азацитидином или низкими дозами цитозара была проведена 11 пациентам. Комбинация «Вайдаза + венетоклакс» использовалась у 13 пациентов. Пяти пациентам проводилась паллиативная терапия. 37,5% пациентов имели в анамнезе МДС/МПЗ (17,6% ИХТ, 50% АЗА/МДЦ, 53% ВЕН+АЗА, $p > 0,05$) (табл. 2).

Цитогенетическая и молекулярная характеристика



Частота общего ответа

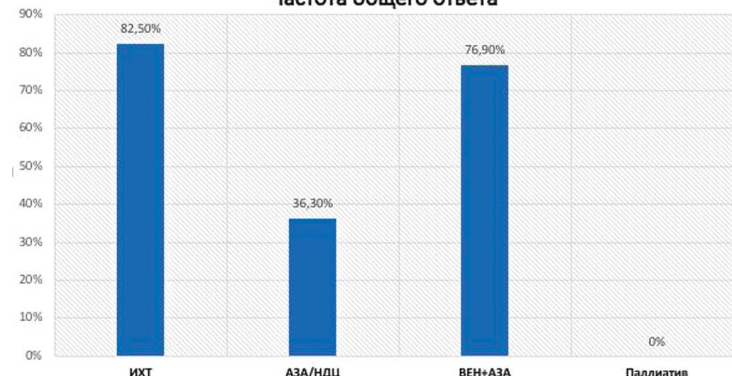


Таблица 1

Характеристика группы	
Всего	46 пациентов
Медиана возраста	66 лет (60–85)
Группа риска ELN 2017	
низкая	8 (17,4%)
промежуточная	26 (56,5%)
высокая	12 (26,1%)
De novo ОМЛ	29 (63,1%)
Трансформация из МДС/ХМПЗ	17 (36,9%)

Таблица 2

Терапия	N (%)	Режимы
Интенсивные режимы	17 (37%)	Индукция «7+3» Консолидация СрВДЦ
Неинтенсивные режимы	24 (52%)	МДЦ — 2 АЗА — 9 АЗА/МДЦ + Венетоклакс — 13
Паллиативная терапия	5 (11%)	Гидроксикарбамид 6-Меркаптопурин Трансфузии
Аллогенная ТКМ	5	В 1 ПР — 3 Во 2 ПР — 2

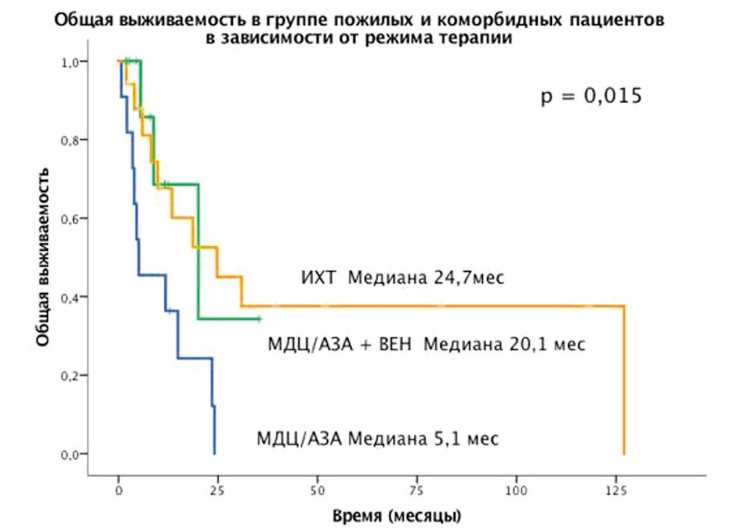
Таблица 3

Время до ответа	ИХТ	ГМА/НДЦ	ВЕН+АЗА	p
Месяц (медиана до (ПР или ПРн))	1,0	2,9	1,2	0,002

Результаты и обсуждение. Частота достижения общего ответа (ПР+ПРн) была выше в группе пациентов, которым были проведены режимы ИХТ и «ВЕН+АЗА», чем в группе монотерапии АЗА/НДЦ (82,5% против 76,9% против 36,3%; $p=0,014$). Среднее время до достижения первого ответа составляло 1,0 месяца (диапазон: 0,8–2,0) в группе ИХТ, 1,2 месяца (диапазон: 0,9–4,1) в группе «Вайдаза + венетоклакс» и 2,9 месяца в группе АЗА/НДЦ (диапазон: 1,0–6,2, $p=0,002$) (табл. 3). Среди пациентов в группах среднего и высокого риска показатели ответа были также значительно выше в группах ИХТ и «Вайдаза + Венетоклакс» (78,8% против 90% против 22,2%; $p=0,003$). При медиане наблюдения 12 месяцев медиана ОВ составила 24,7 месяца в группе ИХТ, 20,1 месяца в группе получившей терапию «Вайдаза + Венетоклакс» и 4,5 месяца в группе АЗА/МДЦ (HR: 0,51; 95% ДИ: 0,31–0,86; $p=0,012$). Наиболее часто встречающимися проявлениями негематологической токсичности в группах ИХТ и «Вайдаза + Венетоклакс» были инфекции: фебрильная нейтропения (94,1% против 57,1%; $p < 0,05$); сепсис (41,2% против 7,1%; $p < 0,05$) и пневмония (13% против 16%; $p > 0,05$).

Заключение. Эффективность (ЧОО и ОВ) комбинированного режима «Вайдаза + Венетоклакс» в группе пожилых и коморбидных пациентов была выше, чем в группе получавших ГМА и МДЦ в монорежиме, и сопоставима с эффективностью режимов ИХТ в группе

пожилых пациентов с низкой коморбидностью. При этом частота инфекционных осложнений была выше в группе ИХТ, чем в группе с неинтенсивными режимами терапии.



Головкина Л. Л., Каландаров Р. С., Стремоухова А. Г., Пушкина Т. Д., Хасигова Б. Б., Кузьмина Л. А., Васильева В. А., Паровичникова Е. Н.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕТОДЫ В ИДЕНТИФИКАЦИИ ИСТИННОЙ ГРУППОВОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ БОЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ ПЕРЕД АЛЛОМИЕЛОТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ И ДОНОРОВ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) требуют учета несовместимости донора и реципиента по антигенам эритроцитов для прогноза иммунологических осложнений. Гемотрансфузии (ГТ) вызывают у больных посттрансфузионный химеризм (ПТХ). Необходимо генотипирование для установления истинной группы крови у больных после ГТ и у больных и доноров с ослабленной экспрессией антигенов (ОЭА).

Цель работы. Установить истинную группу крови у больных после ГТ и с ОЭА, уточнить группу крови доноров с ОЭА.

Материалы и методы. Группу крови по системам АВО, Резус, MNS, Kell 15 доноров ГСК и 98 больных до трансплантации ГСК определяли агглютинацией на плоскости с Цоликлонами (ЦК) данных специфичностей и гелевым методом с картами DiaClon ABO/D + Reverse Grouping и «DiaClon Rh-subgroups+K». Химеризм определяли

Таблица. Посттрансфузионный химеризм и результаты генотипирования по системам АВО, Резус и MNS у больных перед аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток

Исследуемая система и число обследованных	Результаты серологических методов исследования				Причины исследования	Генотипы	
	процент агглютинированных эритроцитов с моноклональными антителами						
ABO (32 человека)	а-А	а-А ₁	а-Асл	а-В			
	Отр.	Отр.	Отр.	5	Химера В	O1O1	
	90–100	0–80	90–100	Отр.	Химера А	O1A2; A2A2	
	80–100	50–97	80–100	Отр.	Химера А	O1A1; A1A1; A1A2	
	Отр.	Отр.	Отр.	98	Химера В	O1B1	
	80	Отр.	80–95	100	Химера А	A2B1	
	100	30–98	100	100	Химера А	A1B1	
	Резус (21 человек)	процент агглютинированных эритроцитов с моноклональными антителами					
а-D		а-C	а-c	а-E	а-e		
20–90		-	-	-	-	Химера D	RHD
-		50–100	20–95	10–60	80–100	Химеры C, c, E, e	RHCE*CCee
-		50–100	95–100	0–50	100	Химеры C, c, E	RHCE*Ccee
-		80–99 в 1 случае а-C* 80	100	98–100	100	Химеры C, C*, E	RHCE*CcEe
-		90	100	95	100	Химеры C, E	RHCE*CCeE
-		100 Анти-Cw 100	20	0	100	Химера c	RHCE*CCee
-		100 Анти-C* 95	100	0	100	Химера C*	RHCE*C*c ee
-		0	100	100	50–90	Химера e	RHCE*ccEe
-		30	100	Отр.	100	Химера C	RHCE*ccee
MNS (20 человек)	процент агглютинированных эритроцитов с моноклональными антителами						
	а-M		а-N				
	90–100		5–95		Химеры M, N	MM	
	50–90		50–100		Химеры M, N	NN	
	100		30–99		Химера N	MN	
Уточнение генотипа (14 больных и 15 доноров)					Ослабление экспрессии антигенов систем АВО и Резус	Подтверждены генотипы O1A2, B1B1, RHD weak type 1, RHD weak type 2, RHD weak type 3, RHCE*C*	

по количеству агглютинированных эритроцитов (АЭ) соответствующими ЦК. Генотипирование проводили ПЦР с праймерами для выявления генов систем ABO, Резус, Kell, MNS по методике производителя.

Результаты и обсуждение. В 2018–2020 гг. в НМИЦ гематологии проведено 270 трансплантаций ГСК. У 129 пар донор — реципиент (47,78%) была одинаковая группа крови ABO, у 141 пары (52,22%) — несовместимость. Проблемы оценки серологических результатов были у 98 больных (36,3%): 79 больных с ПТХ и 19 больных с ОЭА. Генотипирование провели 49 больных с ПТХ, уточнение генотипа при ОЭА — 14 больным. Типирование по ABO провели 32 больным: 25 с ПТХ с АЭ ЦК 5–98% и 7 с ОЭА А (6 человек) и В (1 человек). У больных с АЭ 50–80% с ЦК а-А1 был генотип ABO*O1A2 (группа А2). У больной с 50% АЭ с а-А1 — ABO*O1A1 (группа А1). У пациента с 50% АЭ с а-А и а-В — ABO*B1B1 (табл.). По Резус — 21 больному. Найдены гены RHCE*С у лиц с АЭ ЦК а-С 20–95%, RHCE*с — с АЭ а-с 40–90%, RHD*D — с АЭ а-D 20–90%, RHCE*E — с АЭ а-E 30–90%, RHCE*e — с АЭ а-e 95%. По MNS — 20 больным. У больных с АЭ ЦК а-М в 50–90% и а-N 50–80% был генотип NN. У больных

с 90–100% АЭ а-М и 50–80% АЭ а-N — MM. Со 100% АЭ а-М и 50–80% АЭ а-N — MN. Со 100% АЭ а-М и 70–80% АЭ а-N — MM. По Kell — 4 больным. Пациент с 50% АЭ ЦК а-К и а-k оказался гомозиготным по гену KEL*01.01. У 3 больных с 80–97% АЭ а-К найдены гены KEL*01.01 и KEL*02. Уточнение генотипа провели 15 донорам. Причины: отсутствовали сведения о группе крови при поступлении криоконсервированных ГСК из-за лизиса эритроцитов (4); уточнение генотипа для выявления информативных маркеров мониторинга приживления ГСК (1); ОЭА (у 10 доноров и 14 больных подтверждены гены O1A2, B1B1, RHD weak type 1, RHD weak type 2, RHD weak type 3, RHCE*Sw).

Заключение. Отмечено преобладание трансплантаций ГСК, несовместимых по ABO. Проблемы с определением группы крови возникали у больных перед трансплантацией ГСК из-за ПТХ и ОЭА (36,3%). Уточнение генотипа доноров ГСК связано с ОЭА и поступлением криоконсервированных клеток. Процент АЭ не может быть надежным критерием установления истинного фенотипа пациента. Обнаружение смешанного химеризма при определении группы крови серологическими методами является показанием к генотипированию.

Гончарова М. И., Зеркаленкова Е. А., Солдаткина О. И., Дёмина И. А., Казакова А. Н., Попов А. М.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ВП-ОЛЛ У ДЕТЕЙ С ПОВЕРХНОСТНОЙ ЭКСПРЕССИЕЙ TSLPR

ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Введение. Ген CRLF2 расположен в псевдоаутосомном регионе в локусах Xp22.3/Yp11.3 и кодирует подобный цитокиновым рецепторам фактор 2. Совместно с рецептором интерлейкина-7 (IL7R) CRLF2 формирует гетеродимерный рецептор тимического стромального лимфопозитина (TSLPR). В результате хромосомных перестроек ген CRLF2 переносится либо в локус генов тяжелых цепей иммуноглобулинов с формированием химерного гена IGH::CRLF2, либо под промотор P2RY8 с формированием химерного гена P2RY8::CRLF2 в результате фокальной делеции. Считается, что оба вида хромосомных перестроек приводят к гиперэкспрессии белка CRLF2 на поверхности лимфобластов.

Цель работы. Охарактеризовать молекулярно-генетический профиль ВП-ОЛЛ у детей с поверхностной экспрессией TSLPR.

Материалы и методы. Поверхностную экспрессию определяли методом проточной цитометрии с помощью антител Anti-Hu TSLP Receptor (Thermo Fisher Scientific, Pittsburgh, PA, US) на проточном цитометре FACSCanto II (BD Biosciences, San Jose, CA, US). Была выделена когорта 36 детей с первично выявленным ВП-ОЛЛ с поверхностной экспрессией белка TSLPR. В нее включили детей в возрасте от 1 года до 17 лет (медиана 5,5 года), 14 мальчиков и 22 девочки. У всех пациентов был диагностирован В2-ОЛЛ. Всем пациентам было проведено стандартное кариотипирование методом G-banding и исследование методом FISH для определения значимых хромосомных перестроек. Перестройку гена CRLF2 определяли методом FISH с пробками CRFL2 Breakapart (Cytocell, Cambridge, UK) и XL CRLF2 Breakapart (Metasystems, Altlußheim, Germany). Природу гена-партнера CRLF2 уточняли методом FISH с пробками IGH breakapart (Leica,

Amsterdam, Netherlands) и P2RY8 Deletion (Cytocell, Cambridge, UK). Пациентам без перестройки гена CRLF2 было выполнено секвенирование полного транскрипта с подготовкой библиотек NEBNext Ultra II Directional (NEB, Ipswich, MA, USA) на платформе NextSeq (Illumina, CA, USA).

Результаты и обсуждение. Из 36 проанализированных пациентов с поверхностной экспрессией белка TSLPR у 34 пациентов была выявлена перестройка гена CRLF2. Среди этой группы пациентов были выявлены следующие варианты хромосомных aberrаций: у 25 пациентов был обнаружен химерный ген P2RY8::CRLF2, у 7 пациентов — IGH::CRLF2, у 2 пациентов — перестройки CRLF2 с неизвестным геном. У 2 пациентов перестройка CRLF2 сочеталась с внутрихромосомной амплификацией гена RUNX1 и прилегающих регионов хромосомы 21 (iamp21), у одного — с парциальной делецией IGH, у одного — с дицентриком dic(9;20), у одного — с субклональной перестройкой гена ETV6. У 2 пациентов из когорты ген CRLF2 не был перестроен по данным FISH. У этих пациентов были выявлены гиперплоидные клоны с трисомией X. По данным исследования полного транскрипта, эти пациенты не экспрессировали никаких CRLF2-химерных транскриптов. Также они не имели патогенных мутаций в генах CRLF2, JAK1, JAK2 и IL7R, для которых в литературе ранее была показана высокая частота при ОЛЛ с дерегуляцией CRLF2.

Заключение. Таким образом, поверхностная экспрессия белка TSLPR не является абсолютным предиктором перестроек гена CRLF2. Механизм aberrантной экспрессии TSLPR при отсутствии перестроек гена CRLF2 является предметом дальнейшего изучения.

Грицаев С. В.¹, Жук А. С.², Кострома И. И.¹, Аксенова А. Ю.³, Лада А. Г.⁴, Зотова И. В.³, Качкин Д. В.³, Гарифуллин А. Д.⁵, Волошин С. В.⁶, Степченкова Е. И.³, Павлов Ю. И.⁷

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПЛАСТИЧНОСТЬ КЛЕТОК МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

¹Республиканский центр трансплантации костного мозга, ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России», г. Санкт-Петербург, ²Национальный исследовательский университет ИТМО, ³Санкт-Петербургский государственный университет, ⁴Университет Калифорнии в Дэйвисе (University of California, Davis), ⁵Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России, ⁶ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России» и ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России,

⁷Медицинский центр университета штата Небраска

Введение. Множественная миелома (ММ) — второе по уровню заболеваемости онкогематологическое заболевание, характеризующееся гиперпролиферацией плазматических клеток в костном мозге (КМ). Встречается преимущественно у лиц старшего возраста. Причины развития ММ не ясны. Предполагается генетическая предрасположенность, возможны эндогенные или внешние

генотоксические воздействия. Окончательно не изучены и молекулярные механизмы лекарственной резистентности и прогрессирования болезни.

Цель работы. С применением NGS изучить динамику генетических изменений, ассоциированных с развитием и прогрессированием ММ.

Материалы и методы. Для секвенирования расширенного экзона опухолевых клеток на разных стадиях болезни использовали ДНК плазматических CD138⁺ клеток КМ, полученных в дебюте заболевания, через 100 дней после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (АутоТГСК) и еще через 6 месяцев после АутоТГСК. В качестве контроля использовали ДНК лимфоцитов периферической крови. Длина коротких парных прочтений составляла 2*110 п.о. со средним покрытием 100. Для коротких прочтений проводили оценку качества. Выравнивания и генотипирование для наследуемых и соматических мутаций производили с использованием подхода, рекомендованного GATK Best Practices Workflows. Анализ мутационных подписей осуществляли с использованием SigProfiler.

Результаты и обсуждение. Были выявлены наследуемые мутации и варианты, связанные с чувствительностью к противоопухолевым препаратам. При анализе соматических мутаций были выявлены мутации в генах, ассоциированных с развитием ММ. Анализ

мутационных подписей показал наличие подписей, которые характерны для ММ, а также изменение соотношения подписей по мере развития болезни. Дебют заболевания характеризуется большим числом генетических изменений, чем последующие фазы болезни.

Заключение. Исследование генома клеток опухоли в разных временных точках позволило провести анализ генетических изменений, возникающих у пациентов с ММ при лечении различными препаратами. Выявление наследственных и соматических генетических вариаций, характерных для ММ, необходимо для совершенствования методов ранней диагностики, прогнозирования течения и разработки схем лечения заболевания, учитывающих генетические особенности развития болезни.

Работа поддержана грантом РНФ № 20-15-00081. Работа Жук А.С. выполнена при государственной финансовой поддержке ведущих университетов Российской Федерации в рамках программы ITMO Fellowship and Professorship Program.

Гурьянова М. А.¹, Шухов О. А.¹, Чельшева Е. Ю.¹, Петрова А. Н.¹, Быкова А. В.¹, Немченко И. С.¹, Гаврилова Л. В.², Абдуллаев А. О.¹, Степанова Е. А.¹, Судариков А. Б.¹, Цыба Н. Н.¹, Куликов С. М.¹, Кохно А. В.¹, Туркина А. Г.¹

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА БОЛЬНЫМИ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ С ГЛУБОКИМ МОЛЕКУЛЯРНЫМ ОТВЕТОМ НА ТЕРАПИИ СНИЖЕННЫМИ ДОЗАМИ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ОТМЕНОЙ ЛЕЧЕНИЯ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ГБУЗ «Республиканская клиническая больница № 4», г. Саранск

Введение. По данным некоторых зарубежных исследований, наблюдение больных хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) на терапии сниженными дозами ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) перед отменой терапии позволяет улучшить показатель выживаемости без потери большого молекулярного ответа (БМО) (BCR-ABL>0,1%) при наблюдении в ремиссии без лечения (РБЛ).

Цель работы. Оценить предварительные результаты выживаемости без потери БМО у больных ХМЛ в РБЛ с предшествующим наблюдением на терапии сниженными дозами ИТК (Clinicaltrials.gov NCT 04578847).

Материалы и методы. Исследование состоит из двух последовательных фаз: 1) наблюдение на сниженных дозах ИТК≥12 месяцев (мес.); 2) наблюдение в РБЛ. Снижение дозы ИТК выполнялось в 2 этапа (табл. 1). Пациентов включали в исследование на любом этапе редукции доз ИТК при условии соответствия критериям включения. Критерии включения для 1-го этапа исследования: взрослые больные

ХМЛ в хронической фазе, срок терапии ИТК≥3 лет, длительность БМО≥2 лет и глубокого МО≥1 года (BCR-ABL ≤0,01%). В фазу РБЛ включали пациентов с длительностью глубокого МО≥2 лет. В случае потери БМО доза ИТК повышалась на +1 уровень от той, на которой развился молекулярный рецидив.

Результаты и обсуждение. С декабря 2019 г. по ноябрь 2021 г. в исследование включено 100 больных: женщины 60%; медиана (Ме) возраста на момент установления диагноза и Ме возраста при включении в исследование составили 46 лет (11–71 год) и 51 год (23–74 года) соответственно; группа риска ELTS 63%:16%:1% для низкого, промежуточного и высокого риска, соответственно. У 20% пациентов данных по группе риска нет. У 29 пациентов в анамнезе уже была попытка отмены терапии ИТК. Ме срока терапии ИТК, длительности БМО и глубокого МО на момент включения в исследование составила 7 лет (3–19,7 года), 3,3 года (2–12,6 года) и 2,5 года (1,2–10,5 года) соответственно. Терапия ИТК, дозы препаратов и количество больных

Препарат	Фаза редукции доз				Фаза РБЛ	
	1 этап		2 этап		Изначальная доза ИТК (мг)	
	Изначальная доза ИТК (мг) n=75	Сниженная доза 1 этапа редукции доз ИТК (мг)	Изначальная доза ИТК (мг) n=16	Сниженная доза 2 этапа редукции доз ИТК (мг)		
Иматиниб (n=67)	600-400 (n=60)	300	300 (n=3)	200	200 (n=4)	Отмена терапии
Нилотиниб (n=22)	800-600 (n=10)	400	400 (n=9)	200	200 (n=3)	
Дазатиниб (n=6)	100-70 (n=4)	50	50 (n=2)	25	25 (n=0)	
Бозутиниб (n=5)	500 (n=1)	300	300 (n=2)	200	200 (n=2)	

Табл. 1 Дозы ингибиторов тирозинкиназ у больных хроническим миелолейкозом в фазе редукции доз

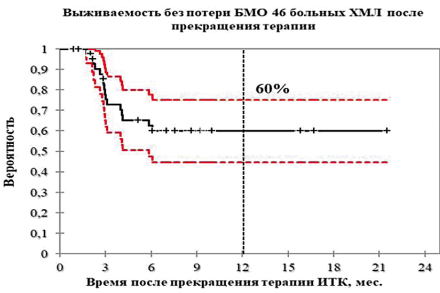


Рис. 1. Выживаемость без потери БМО после прекращения терапии ИТК

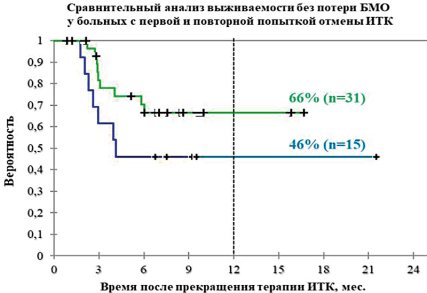


Рис. 2. Выживаемость без потери БМО у пациентов с первой и повторной попыткой отмены ИТК

на терапии каждой из доз препарата на момент включения в исследование представлены в таблице 1. Причинами перевода на ИТК 2-го поколения были: неудача терапии (n=9), лекарственная токсичность (n=21), другие причины (n=1). Первый этап редукции доз ИТК завершили 59 пациентов: потеря глубокого МО была отмечена у 4 больных; потери БМО не было. Второй этап редукции доз ИТК завершили 53 пациента: потеря БМО была у 2 пациентов, потеря глубокого МО — у 9 больных. В фазу РБЛ включено 46 пациентов, из них у 15 (32,6%) в анамнезе уже была как минимум одна попытка отмены лечения. Ме наблюдения после отмены лечения составила 8 мес. (1–21 мес.). Выживаемость без потери БМО через 12 мес. во всей группе составила 60% (рис. 1). Выживаемость без потери БМО для пациентов с первой попыткой отмены терапии и для пациентов с повторной отменой лечения составила 66% и 46% соответственно (рис. 2).

Заключение. Терапия сниженными дозами ИТК у больных ХМЛ с глубоким МО≥1 года является безопасной опцией лечения при условии регулярного молекулярного мониторинга. Обнадёживающим является показатель выживаемости без потери БМО в РБЛ у больных с первой попыткой отмены терапии — 66%. Наблюдение пациентов в исследовании продолжается.

Данилова В. А.¹, Куликов А. В.²

ОСОБЕННОСТИ «ПРОТОКОЛА МАССИВНОЙ ТРАНСФУЗИИ» В АКУШЕРСТВЕ

¹ГБУЗ СО «Областная станция переливания крови», г. Екатеринбург, ²ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Областной перинатальный центр, г. Екатеринбург

Введение. Массивная кровопотеря в акушерстве является ведущей причиной материнской смертности в Российской Федерации и во всем мире (до 23–25%). Убедительно доказав свою эффективность при боевой и гражданской травме, где до 30% летальных исходов связаны с массивной кровопотерей, «протокол массивной трансфузии» начал распространяться на другие области: хирургию, педиатрию и акушерство, причем активация «протокола массивной трансфузии» происходит чаще у нетравматологических пациентов (в 58% у взрослых и в 65% у детей). Общепринятое для травмы соотношение «плазма: эритроциты» «1:1» при массивной кровопотере в акушерстве (выше 1500 мл) продолжает обсуждаться в литературе в связи с риском избыточного введения компонентов крови, что и определяет актуальность данного исследования.

Цель работы. Оценка трансфузионной терапии при массивной кровопотере в акушерстве.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование трансфузии компонентов крови (эритроциты, свежезамороженная плазма (СЗП), криопреципитат, тромбоциты) у пациенток с массивной кровопотерей в Областном перинатальном центре (ОПЦ) г. Екатеринбурга за 2019 г. методом сплошной выборки. Количество пациенток 42, средний возраст пациенток: 31,1±0,96 года. Критерий включения: Послеродовое кровотечение (По МКБ X: O72) объемом более 1500 мл. Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи пакета программ «Statistica v.10» (описательная статистика).

Результаты и обсуждение. В ОПЦ г. Екатеринбурга за последние 5 лет в среднем проходят 48,2±3,2 пациентки с массивной кровопотерей (более 1500 мл). Трансфузия компонентов крови наряду с хирургическим лечением и контролем за реанимацией занимает ведущее место в интенсивной терапии массивной кровопотери и обеспечивает положительный результат. При оценке трансфузионной

терапии в исследуемой группе пациенток нами установлено, что средний объем кровопотери составил 2338,01 (ДИ ±95%: 2003,7, 2672,4), который с успехом компенсировался инфузионно-трансфузионной терапией в объеме 3220,6 мл (ДИ ±95%: 2718,1, 3723,1) (табл.). Помимо аллогенных эритроцитов проводилась аппаратная реинфузия эритроцитов у 26 (61,9%) пациенток. Столь активное применение аппаратной реинфузии позволило у 7 (16,6%) пациенток с массивной кровопотерей полностью избежать трансфузии аллогенных эритроцитов.

Заключение. Комплексный подход к интенсивной терапии массивной кровопотери в акушерстве с использованием современных кровосберегающих технологий («поэтапный хирургический гемостаз», аппаратная реинфузия крови, мониторинг системы гемостаза) позволил сократить трансфузию аллогенных компонентов крови, особенно СЗП, и тем самым снизить риск потенциальных трансфузионных осложнений. При реализации «протокола массивной трансфузии» в акушерстве допустимо соотношение «плазма : эритроциты» «1 : 2», как и в целом при проведении трансфузионной терапии в МО.

Таблица. Показатели объема кровопотери и трансфузии компонентов крови у пациенток с массивным послеродовым кровотечением (n=42)

Показатель	М (ДИ, ±95%)
Объем кровопотери, мл	2338,01 (2003,7, 2672,4)
Трансфузия аллогенных эритроцитов, мл	777,0 (670,5, 883,5)
Реинфузия эритроцитов, мл	373,5 (233,5, 513,3)
Трансфузия СЗП, мл	1249,8 (913,0, 1586,5)
Криопреципитат (дозы)	8,7 (6,8, 10,6)
Объем инфузионно-трансфузионной терапии, мл	3220,6 (2718,1, 3723,1)

ДИ — доверительный интервал, СЗП — свежезамороженная плазма

Двирник В. Н., Кохно А. В., Бидерман Б. В., Сударинов А. Б., Наумова И. Н., Чулкова А. А., Обухова Т. Н., Паровичникова Е. Н.

ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ С ПОМОЩЬЮ ТАРГЕТНОЙ NGS-ПАНЕЛИ У БОЛЬНЫХ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ БЕЗ ИЗБЫТКА БЛАСТОВ И С КОЛЬЦЕВЫМИ СИДЕРОБЛАСТАМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Миелодиспластический синдром с кольцевыми сидеробластами (МДС-КС) характеризуется, согласно классификации ВОЗ 2017 года, отсутствием увеличения количества бластных клеток и наличием в костном мозге ≥15% кольцевых сидеробластов или >5% кольцевых сидеробластов при обнаружении мутаций в гене SF3B1. Частота выявления мутаций в гене SF3B1 у больных МДС-КС, по литературным данным, составляет 30–90%.

Цель работы. Изучение генетического профиля у больных МДС без избытка бластных клеток с ≥5% кольцевых сидеробластов в костном мозге.

Материалы и методы. В исследование включены 47 больных МДС, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2013 по 2021 год, в возрасте 27–85 лет (Me 65). Соотношение по полу: 26 м/21 ж. Критериями включения в исследование служило наличие ≥5% кольцевых сидеробластов, <5% бластных клеток в костном мозге и <1% в периферической крови, отсутствие делеции длинного плеча 5-й хромосомы. В соответствии с классификацией ВОЗ 2017 года распределение было следующим: МДС с КС >15% — 37, другие варианты МДС с КС от 5 до 14% — 10. По результатам стандартного цитогенетического исследования нормальный кариотип определен у 27 (61,4%) из 44 больных, из них при МДС-КС у 22 (62,9%), при других вариантах МДС — у 5 (55,6%). С целью изучения генетического профиля была создана кастомная панель QIAseq (Qiagen, USA) для секвенирования генов сплайсинга РНК (SF3B1, U2AF1, SRSF2, ZRSR2) и других (DNMT3A, TP53, ASXL1, RUNX1, TET2, NRAS,

GATA2, EZH2). Полученные результаты анализировали при помощи открытого ПО QIAseq Targeted DNA Variant Calling (Qiagen, USA). В окончательный анализ включили только соматические мутации (исходя из значения VAF).

Результаты и обсуждение. Мутации в гене SF3B1 были обнаружены у 21 (44,7%) больного, из них в группе с КС >15% у 20 (54,1%), в группе с КС — 5–14% — у 1 (10,0%), что послужило поводом для пересмотра диагноза в пользу МДС-КС. Мутации в гене U2AF1 были выявлены у 9 (19,1%) из 47: в группе МДС-КС у 6 (16,2%) из 37 и во второй группе у 3 (30,0%) из 10. Мутации в генах SRSF2 и ZRSR2 были детектированы у 5 (10,6%) и у 1 (2,1%) из 47 больных соответственно. Таким образом, частота обнаружения мутаций в генах сплайсинга РНК при МДС без ИБ составила 76,6% (36 из 47): при МДС с КС >15% — 83,8% (31 из 37), при МДС с КС 5–14% — 50% (5 из 10). У каждого из этих пациентов выявлялась только 1 мутация в генах сплайсинга РНК. При анализе мутаций в других генах у всех 47 больных частота их выявления была следующей: ASXL1 — у 13 (27,7%), TET2 — у 11 (23,4%), DNMT3A — у 4 (8,5%), RUNX1 — у 5 (10,6%), TP53 — у 3 (6,4%), NRAS — у 2 (4,3%), GATA2 — у 2 (4,3%), EZH2 — 0. Всего из 47 пациентов мутация в 1 гене выявлена у 14 (29,8%), в 2 — у 15 (31,9%), в 3 и более генах — у 10 (21,3%) больных.

Заключение. Полученные результаты демонстрируют высокую частоту (83,0%) выявления генетических мутаций у больных МДС с кольцевыми сидеробластами более 5%, при этом мутации в генах сплайсинга РНК являются ведущими (76,6%).

Долгов О. И.¹, Роднева Ю. А.¹, Баранова И. Б.¹, Попова М. О.¹, Николаев И. Ю.¹, Пинегина О. Н.², Кондрашов М. А.¹,
Зайцева А. Н.¹, Швецов А. Н.¹, Быкова Т. А.¹, Пайна О. В.¹, Голощапов О. В.¹, Бондаренко С. Н.¹, Зубаровская Л. С.¹, Климко Н. Н.^{2,3},
Карпищенко С. А.², Кулагин А. Д.¹

ХИРУРГИЧЕСКИЙ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ И ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ SARS-COV-2

¹НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, ²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, ³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Введение. Отмечается рост пациентов с инвазивными микозами (ИМ) верхних дыхательных путей. Это связано с увеличением количества пациентов с факторами риска: онкологические и гематологические заболевания, химиотерапия (ПХТ), аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), глюкокортикостероиды (ГКС), ВИЧ, сахарный диабет, длительное нахождение в ОРИТ. В настоящее время актуальность возникновения ИМ увеличилась в связи с пандемией COVID-19.

Цель работы. Изучить особенности групп риска, течения и диагностики ИМ верхних дыхательных путей, хирургическую тактику лечения у иммунокомпрометированных пациентов.

Материалы и методы. В анализ включены 9 случаев ИМ: в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой 7 случаев у гематологических пациентов в период с 2018 по 2021 г., а также 2 случая в отделении оториноларингологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова в 2021 году у пациентов, перенесших COVID-19.

Результаты и обсуждение. Пациенты с ИМ имели фоновые состояния: агранулоцитоз в результате ПХТ по поводу острых лейкозов (n=4), алло-ТГСК (n=2), и лекарственный гаптенный агранулоцитоз (n=1), а также применение ГКС для лечения COVID-19 (n=2). Пол: 3 мужчин и 6 женщин. Возраст: 1 год 8 месяцев — 80 лет, 3 детей (33,3%) и 6 взрослых (66,7%). Основными клиническими проявлениями ИМ верхних дыхательных путей были: лихорадка выше 38°C — 77,8%, нарушение носового дыхания — 100%, гиперемия и локальный отек — 77,8%, боль/давление и чувство переполнения — 77,8%, головная боль — 44,4%, птоз — 22,2%, офтальмоплегия — 11,1%.

У двоих пациентов ИМ было диагностировано поражение легких — 22,2%. Диагностика ИМ включала компьютерную томографию (КТ) околоносовых пазух, эндоскопический осмотр, биопсию, прямую микроскопию, культуральное исследование биоптата. КТ-признаки ИМ: снижение пневматизации синусов — 100%, деструкция костной ткани — 77,8%. При эндоскопическом осмотре: некроз слизистой оболочки — 88,9%, разрушение костных структур — 77,8%. Диагноз ИМ был установлен с использованием микроскопии с окраской калькофлюор белым биоптата (100%). Этиология ИМ: мукормикоз (n=4), фузариоз (n=2), аспергиллез (n=2), сочетание мукормикоза и аспергиллеза (n=1). Культура возбудителя была получена у 6 пациентов: *Lichtheimia corymbifera* — 33,3% (n=2), *Fusarium oxysporum* — 16,7% (n=1), *Fusarium solani* — 16,7% (n=1), *Aspergillus fumigatus* — 16,7% (n=1), сочетание *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus* и *Rhizopus arrizus* — 16,6% (n=1). Пациенты получали системную противогрибковую терапию. Хирургическое лечение проведено у 100%, пациентам с мукормикозом и фузариозом в экстренном порядке, пациентам с аспергиллезом — на фоне восстановления кроветворения.

Заключение. Основные фоновые состояния для развития ИМ верхних дыхательных путей: агранулоцитоз, применение ГКС. Особенностью ИМ является быстрое распространение с формированием значительных поражений в виде некроза, деструкции, кровотечения, проникновения в орбиту, полость черепа. Ключевым фактором успеха является мультидисциплинарный подход, ранняя лекарственная терапия и хирургическая тактика, которая определяется конкретным возбудителем.

Донсков С. И.¹, Зубарева Л. М.², Михайлова Н. М.², Васильев Н. И.², Белякова В. В.³, Майорова О. А.³, Гусаченко Л. А.⁴, Зиновьева А. В.⁵

ЧАСТОТА АЛЛОИММУНИЗАЦИИ АНТИГЕНОМ RHO(D) КАК КРИТЕРИЙ КАЧЕСТВА ГЕМОТРАНСФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ

¹ФДПО ГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ²ОГБУЗ «Смоленский центр крови», ³ГБУЗ «Центр крови им. О.К. Гаврилова Департамента здравоохранения города Москвы», ⁴Казенное учреждение Ханты-Мансийского автономного округа — Югры «Станция переливания крови», ⁵БУ Ханты-Мансийского автономного округа — Югры «Окружная клиническая больница»

Введение. Аллоиммунизация реципиентов антигеном D системы RH, по мнению большинства трансфузиологов, не представляет собой серьезной проблемы, поскольку идентичность донора и реципиента по антигену D при переливании крови полностью предупреждает это нежелательное осложнение. Однако анализ структуры аллоиммунизации населения, в первую очередь мужчин, дает основание усомниться в достаточности этого способа обеспечения безопасности гемотрансфузионной терапии.

Цель работы. Изучить динамику частоты анти-D-антител в структуре аллоиммунизации мужчин по базам данных медицинских учреждений Москвы, Смоленска, Сургута и Ханты-Мансийска.

Материалы и методы. Устанавливали частоту анти-D-антител, выявленных у 1124 аллоиммунизированных мужчин за период 2016–2020 гг.

Результаты и обсуждение. В целом частота анти-D-антител за отмеченный 5-летний период существенно снизилась (см. табл.), что свидетельствует о значительном повышении качества гемотрансфузионного обеспечения в вышеуказанных регионах Российской Федерации. В Москве этот показатель снизился с 50,0 до 24,2% (p=0,01), в Сургуте — с 14,4 до 3,2% (p=0,02). В Ханты-Мансийске и Смоленске частота анти-D-антител снизилась незначительно — с 50,0 до 37,5% (p=0,77) и с 28,0 до 25% (p=0,92) соответственно, по-видимому, из-за малочисленности выборок. Причины столь высокой частоты анти-D-антител у мужчин не выяснены. Вряд ли эти антитела имеют спонтанное происхождение. Трансплациентарный перенос антителпродуцирующих клеток в перинатальном периоде, экстренные гемотрансфузии без учета соответствия донора и реципиента

по антигену D, а также вероятность иммунизации остаточными резус-положительными эритроцитами в переливаемой реципиенту плазме или тромбоконцентрате — события крайне редкие. Наиболее вероятным объяснением остаются переливания резус-отрицательным реципиентам крови доноров, ошибочно отнесенных к резус-отрицательным в связи с наличием в их эритроцитах парциальных антигенов D. Эти антигены не выявлялись *in vitro*, но проявляют иммуногенность *in vivo*. Следует отметить, что моноклональные анти-D-IgG-антитела, используемые для подтверждения резус-отрицательного статуса доноров, в силу своей природы являются узконаправленными и реагируют не со всеми разновидностями слабого D-антигена, в результате чего резус-положительных доноров со слабыми и/или парциальными антигенами D причисляют к резус-отрицательным со всеми вытекающими последствиями.

Заключение. Целесообразно расширить исследования особенностей распределения слабых и парциальных форм антигенов эритроцитов в Российской Федерации. Особенно это важно в связи с миграционными процессами, происходящими в последние два десятилетия, повышающими риск аллоиммунизации населения трансфузионно опасными антигенами эритроцитов, в первую очередь парциальными формами антигена D. Необходимо внедрить в работу учреждений службы крови серологические реагенты для определения парциальных форм D-антигена, а также методы генотипирования антигенов резус с тем, чтобы исключить переливание резус-отрицательным реципиентам эритроцитов, содержащих указанные слабые формы антигена D. Целесообразно организовать централизованную стандартизацию указанных антигенов.

Таблица. Частота анти-D-антител в структуре аллоиммунизации мужчин (n=1124)

Год	Частота антиэритроцитарных антител среди аллоиммунизированных в регионе																			
	Москва					Смоленск					Ханты-Мансийск					Сургут				
	всего	анти-D		другие1		всего	анти-D		другие1, 2		всего	анти-D		другие1		всего	анти-D		другие1	
		п	%	п	%		п	%	п	%		п	%	п	%		п	%	п	%
2016	76	38	50,0	38	50,0	572	16	28,0	41	72,0	4	2	50,0	2	50,0	2223	32	14,4	190	85,6
2017	79	25	31,6	54	68,3	12	3	25,0	9	75,0	9	2	22,2	7	77,7	38	5	13,2	33	86,8
2018	70	18	25,7	52	74,2	4	1	25,0	3	75,0	15	4	26,6	11	73,3	100	5	5,0	95	95,0
2019	137	29	21,1	108	78,8	2	1	50,0	1	50,0	8	4	50,0	4	50,0	91	2	2,2	89	97,8
2020	120	29	24,2	91	75,8	1	1	100	0	0	16	6	37,5	10	62,5	63	2	3,2	61	96,8
Всего	482	139	28,8	343	71,2	76	22	28,9	54	71,1	52	18	34,6	34	65,4	514	46	8,9	468	91,1

¹другие: антитела анти-C, -c, -C^W, -e, -Lu^a, Fy^a, Jk^a, -Jk^b, Le^a, Le^b и не идентифицированные, ²данные за 2011–2016 гг., ³данные за 2014–2016 гг.

Дроков М. Ю., Дубняк Д. С., Яцык Г. А., Киреева А. А., Пырикова О. В., Кузьмина Л. А., Попова Н. Н., Васильева В. А.,
Старикова О. С., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.

ПРИМЕНЕНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ КИШЕЧНОЙ ФОРМЕ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА»

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток является терапией выбора многих больных злокачественными заболеваниями системы крови. Одним из наиболее тяжелых осложнений у них является острая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) с поражением кишечника. Однако принятый в настоящее время в качестве диагностического критерия объем стула за сутки не всегда позволяет вовремя установить диагноз и спрогнозировать течение.

Цель работы. Оценить возможность применения ультразвукового исследования кишечника для диагностики острой РТПХ с поражением кишечника.

Материалы и методы. В исследование было включено 85 пациентов, перенесших трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. У всех пациентов имелись клинические признаки РТПХ с поражением кишечника (диарея >500 мл/сут). Всем больным в момент появления признаков объемной диареи проводили ультразвуковое измерение толщины стенки кишечника. Первоначально было сформировано 2 группы больных: больные с острой РТПХ (n=48), и вторая группа пациентов (n=37) с диареей вирусного или другого инфекционного генеза, диареей вследствие токсического воздействия

химиопрепаратов. Далее в группе острой РТПХ нами было выполнено сравнение толщины стенки кишечника у пациентов со стероид-рефрактерной формой (n=34) и теми пациентами, кто ответил на начальную терапию стероидами (n=14). Для статистического анализа был использован критерий Манна — Уитни, ROC-анализ.

Результаты и обсуждение. По результатам исследования у больных с острой РТПХ стенки всех отделов кишечника были значительно толще, по сравнению с контрольной группой и с больными с диареей вследствие других причин. Утолщение стенки слепой кишки более 3,25 мм, выявленное ультразвуковым методом, может использоваться в качестве диагностического признака РТПХ с поражением кишечника. Также было показано, что утолщение стенки нисходящего отдела толстой кишки более чем на 4,5 мм с чувствительностью 64,7% и специфичностью 78,6% позволяет спрогнозировать отсутствие ответа на стероиды еще в момент появления первых признаков РТПХ с поражением кишечника.

Закключение. Таким образом ультразвуковое исследование представляется простым и доступным методом, позволяющим на ранних сроках диагностировать как РТПХ с поражением кишечника, так и прогнозировать ответ на терапию еще в дебюте заболевания.

Дубинкин И. В., Калмыкова О. С., Тихомиров Д. С., Туполева Т. А., Климова Н. А., Гапонова Т. В.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АЛЛОИМУНИЗАЦИИ РЕЦИПИЕНТА С ПАРЦИАЛЬНЫМ АНТИГЕНОМ РЕЗУС DVII

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Эритроциты доноров, экспрессирующие слабый RhDweak, или частичный RhDpartial, могут вызывать аллоиммунизацию у резус-отрицательных реципиентов. Поэтому тестированию доноров на такие варианты антигена RhD (особенно категории эритроцитов DVI) при заготовке эритроцитосодержащих компонентов крови уделяется особое внимание. Тестирование реципиентов на различные категории эритроцитов RhD в условиях клинических подразделений затруднено или невыполнимо в настоящее время. И если реципиенты со слабой экспрессией RhDweak, как правило, не отвечают аллоиммунизацией на трансфузии донорских резус-положительных эритроцитов, то реципиенты, экспрессирующие частичные RhDpartial, в ответ на трансфузии донорских резус-положительных эритроцитов могут быть аллоиммунизированы и продуцировать гемолитические антитела со специфичностью анти-RhD. Особую проблему могут представлять случаи, когда реципиенты с частичным RhD определяются как обычные резус-положительные, например RhDVII, что может приводить к аллоиммунизации антигеном RhD при трансфузиях резус-положительных эритроцитов доноров.

Цель работы. Характеристика клинического случая аллоиммунизации реципиента RhDVII эритроцитами резус-положительного донора.

Материалы и методы. В работе были исследованы образцы крови и плазмы доноров и гематологических больных клиники ФГБУ

«НМИЦ гематологии» Минздрава России. Для иммуногематологических исследований применяли панели стандартных эритроцитов, гелевые карточки, реагенты и набор моноклональных антител для характеристики эпипотной специфичности антигена RhD «ID-Partial RhD Typing Set» (LHM76/55, LHM77/64, LHM70/45, LHM59/19, LHM169/80, LDM1) фирмы BioRad. Генотипирование парциальных RHD проводилось с помощью наборов Partial D-TYPE (BAG Diagnostics).

Результаты и обсуждение. Пациенту «К» стационара клиники ФГБУ «НМИЦ гематологии» по показаниям (гемоглобин ниже 50 г/л) были назначены трансфузии эритроцитной взвеси совместимых доноров (табл.). Резус-принадлежность реципиента «К» была определена стандартными методиками в гелевых карточках как резус-положительная. Первая трансфузия прошла успешно, но через неделю в плазме реципиента были обнаружены аллоантитела со специфичностью анти-RhD. Трансфузии по жизненным показаниям резус-отрицательных эритроцитов доноров, ввиду отсутствия донорских эритроцитов с фенотипом CCdd-, привели к дополнительной аллоиммунизации и появлению антител анти-Rhc. Проведено ретроспективное исследование эритроцитов реципиента «К» с помощью набора моноклональных антител к различным эпитопам антигена RhD. Моноклональное антитело LHM59/19 из набора (№ 4) показало отрицательный результат с эритроцитами реципиента «К», в отличие от эритроцитов резус-положительного донора (рис. 1). Отсутствие

этого эпитопа характерно для категории эритроцитов RhD^{VI} и связано с заменой р.Leu110Pro, что в дальнейшем было подтверждено результатами генотипирования RHD с помощью набора Partial D-TYPE BAgene.

Заключение. Необходимы дальнейшие исследования частоты встречаемости эритроцитов категории RhD^{VI} среди населения Российской Федерации для оценки клинической значимости этого варианта в трансфузиологической практике.

Таблица. Аллоиммунизация реципиента «К» группы крови А, фенотипа CCD^{VI}Eekk резус-положительными и резус-отрицательными эритроцитами доноров

№	ВРЕМЯ ТРАНСФУЗИИ	ФЕНОТИП РЕЦИПИЕНТА К.	ФЕНОТИП ДОНОРОВ	АЛЛО-АНТИТЕЛА У РЕЦИПИЕНТА К.
1	1-й день	A CCD ^{VI} Eekk	A CCD ^{VI} Eekk	не выявлены
2	17-й день	A CCD ^{VI} Eekk	A ccddeekk	анти-RhD
3	20-й день	A CCD ^{VI} Eekk	A ccddeekk	анти-RhD
4	25-й день	A CCD ^{VI} Eekk	A ccddeekk	анти-RhD + анти-Rhc

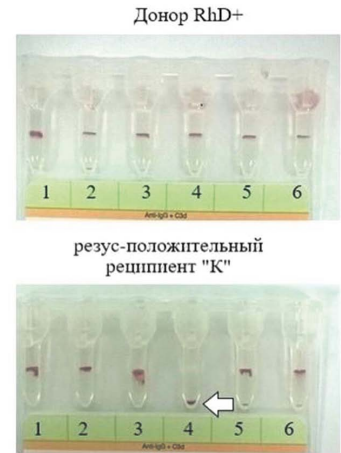


Рис. Агглютинация RhD⁺ эритроцитов донора и реципиента «К» RhD^{VI} с набором моноклональных антител ID-Partial RhD Typing (BioRad)

Звонков Е. Е.¹, Королева Д. А.¹, Габеева Н. Г.¹, Щецова О. О.¹, Ковригина А. М.¹, Клясова Г. А.¹, Губкин А. В.², Галстян Г. М.¹, Паровичникова Е. Н.¹

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ ДИФFUЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (ПДВККЛ ЦНС) ПО ПРОТОКОЛУ «CNS-2015»

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина»»

Введение. ПДВККЛ ЦНС характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом среди всех экстрадуральных НХЛ. Применение программы R-MPV⁴ + ТВС/ауто-ТГСК ранее уже продемонстрировало высокую эффективность (А. Омиго, 2015), с возможностью достижения 5-летней БРВ 81%. Все неудачи лечения были связаны с рецидивом заболевания в первые 12 месяцев. В 2015 году в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России было инициировано проспективное исследование «CNS-2015» (R-MPV⁴ + ТВС/ауто-ТГСК + темозоломид), с внедрением в протокол поддерживающей терапии темозоломидом в течение 2 лет с целью предотвращения развития ранних рецидивов.

Цель работы. Продemonстрировать долгосрочные результаты терапии больных ПДВККЛ ЦНС по протоколу «CNS-2015».

Материалы и методы. В период с 2015 по 2021 гг. в исследование «CNS-2015» был включен 31 больной ПДВККЛ ЦНС. Средний возраст — 46 (18–70) лет, > 60 лет — 5 (16%). М:Ж — 19:12. Распределение больных по шкале MSK: I класс — 17 (55%), II класс — 9 (29%), III класс — 5 (16%) больных. Всем пациентам индукция проводилась по программе R-MPV⁴. При достижении ПР или ЧР проводилась ВХТ по программе ТВС+ ауто-ТГСК.

Результаты и обсуждение. Полностью завершили терапию по схеме R-MPV 30 пациентов. После 4 курсов ХТ ОО составил 100%: ПР — 21 (70%), ЧР — 9 (30%). Всем больным был выполнен сбор ауто-СКК. Среднее количество CD34+ клеток — 8,1x10⁶/кг (3,88–33x10⁶/кг). После применения метотрексата в высоких дозах у 3 (10%) больных развилась ОПН, не требующая проведения гемодиализа. Развитие инфекционных осложнений наблюдалось в 10% случаев. В 8 (26%)

случаях было отмечено повышение активности трансаминаз. ВХТ в режиме ТВС+ауто-ТГСК была выполнена 30 больным. После ауто-ТГСК все больные достигли ПР. У всех пациентов после ауто-ТГСК было отмечено развитие МТА и тромбоцитопении. Среднее время восстановления количества нейтрофилов и тромбоцитов — 9 (8–14) и 12 (9–23) дней соответственно. Спектр инфекционных осложнений: стоматит 1–3 степени — 30 (100%), энтеропатия 1 степени — 24 (80%), повышение температуры тела — 18 (60%), вирусные инфекции 10 (34%), сепсис — 4 (13%) больных. После ауто-ТГСК всем больным была начата поддерживающая терапия темозоломидом в дозе 150 мг/м². При среднем сроке наблюдения — 35 (1–75) мес. у 24 пациентов сохраняется ПР. Один пациент умер вследствие ТЭЛА на 1 курсе ХТ. У 5 пациентов развился ранний рецидив ПДВККЛ ЦНС (3–10 мес. после ауто-ТГСК). Несмотря на проводимую терапию (леналидомид, ибрутиниб, ниволумаб, ДЛТ, алло-ТГСК), все 5 больных погибли. В ПР умер 1 пациент в связи с ОССН. В настоящее время 5 больных продолжают поддерживающую терапию.

Заключение. Протокол «CNS-2015» продемонстрировал высокую эффективность и приемлемую токсичность у больных ПДВККЛ ЦНС. Двухлетняя БСВ, БРВ и ОВ составили 83%, 83% и 88% соответственно (рис. 1). Учитывая развитие ранних рецидивов у 5 больных, применение темозоломида в качестве поддерживающей терапии не привело к успеху. Таким образом, поиск эффективной терапии продолжается. С 2021 года был разработан протокол «CNS-2021» с добавлением леналидомида к R-MPV с последующей ВХТ и ауто-ТГСК и проведением поддерживающей терапии ниволумабом.

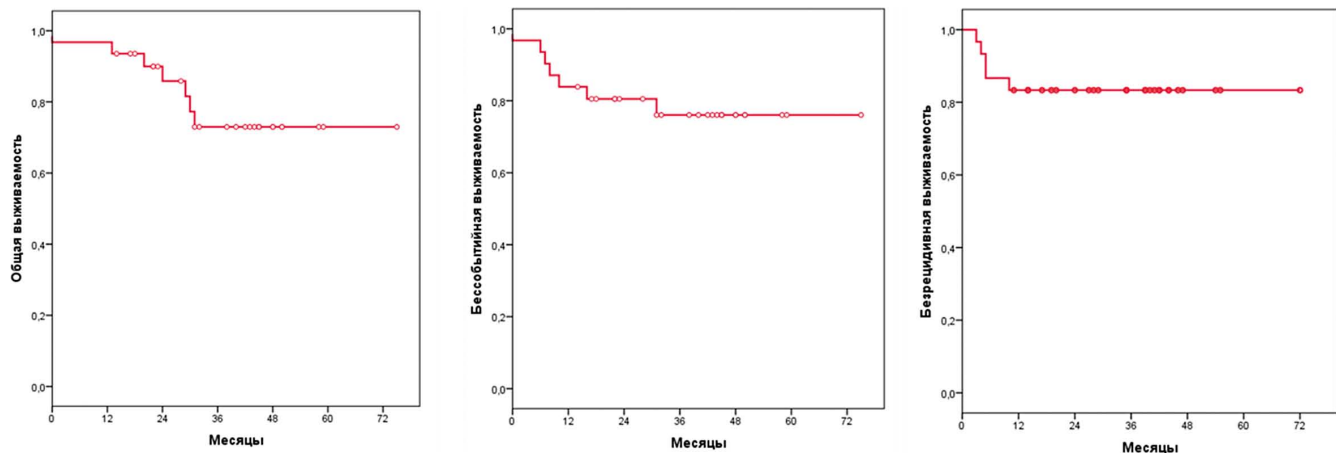


Рис. 1. Показатели 2-летней БСВ, БРВ и ОВ больных ПДВККЛ ЦНС.

Зеркаленкова Е. А., Казакова А. Н., Солдаткина О. И., Михайлова Е. В., Ольшанская Ю. В.

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЦИДИВОВ Т-ОЛЛ У ДЕТЕЙ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Введение. Т-ОЛЛ представляет собой генетически гетерогенную группу опухолевых заболеваний кроветворной системы из Т-клеточных предшественников. На его долю приходится 10–15% случаев ОЛЛ детского возраста. Показатели общей выживаемости достигают в среднем 85%, что ниже в сравнении с ОЛЛ из В-клеточных предшественников, несмотря на применение идентичных схем терапии. В отличие от ВП-ОЛЛ, возраст, количество лейкоцитов, известные генетические маркеры не являются независимыми прогностическими критериями при Т-ОЛЛ. В связи с этим большое значение приобретает более подробное цитогенетическое и молекулярно-генетическое профилирование Т-ОЛЛ, в том числе в рецидиве.

Цель работы. Целью настоящего исследования явилась подробная цитогенетическая характеристика парных образцов Т-ОЛЛ в дебюте и в рецидиве заболевания.

Материалы и методы. В исследование было включено 28 пар образцов костного мозга пациентов с Т-ОЛЛ в дебюте и в рецидиве заболевания за период с 2015 по 2020 г. Первичные Т-ОЛЛ характеризовались высоким возрастом (2,05–16,8 года, медиана 10,1 лет), преобладанием мальчиков (м:ж=20:8), гиперлейкоцитозом (17,9–556 тыс/мкл, медиана 222,6 тыс/мкл) и медиастинальным поражением (n=13). Диагноз Т-II был установлен у 9 пациентов, Т-III у 15, Т-IV у 4. В 11 случаях диагностирован изолированный костномозговой рецидив, в 9 случаях комбинированный костномозговой и ЦНС-рецидив, в 4 случаях изолированный ЦНС-рецидив, в 4 случаях комбинированный костномозговой и экстрамедуллярный рецидив. В одном случае в рецидиве заболевания имело место переключение фенотипа с Т-III в ОМЛ. Средний срок возникновения рецидива составил

10,6 мес. (диапазон 3–28 мес.). Смерть на ноябрь 2021 года констатирована у 23 пациентов. Всем пациентам было выполнено стандартное цитогенетическое исследование, исследование методом FISH для поиска основных Т-ОЛЛ-ассоциированных перестроек, а также ОТ-ПЦР для выявления aberrантной экспрессии TLX3, STIL::TAL1 и KMT2A-химерных транскриптов.

Результаты и обсуждение. Проанализированная группа в целом характеризовалась преобладанием псевдодиплоидных кариотипов и превалированием структурных аномалий над численными. Основными перестройками в инициальном Т-ОЛЛ явились транслокации локуса TCRα/δ (n=6, с вовлечением C-MYC (3), LMO2 (1), TAL1 (1)) и химерный ген STIL::TAL1 (n=6). Aberrантная экспрессия TLX3 наблюдалась у 5 пациентов. В единичных случаях встретились перестройки локуса TCRβ, PICALM::MLLT10, KMT2A::AFDN и околотетраплоидный кариотип. При этом в рецидиве Т-ОЛЛ (n=24, за исключением изолированных ЦНС-рецидивов) значимо возросло количество aberrантных кариотипов: инициально 12 из 21, в рецидиве 10 из 12. Наблюдаемые численные аномалии в рецидиве Т-ОЛЛ включали трисомию 8 (n=3), трисомию 13 (n=1) и трисомию 21 (n=1). Структурные аномалии включали делецию региона 6q в 3 случаях, перестройку хромосомного региона 7q34-36 у 1 пациента и комплексный кариотип в 6 случаях.

Закключение. Таким образом, методы FISH и ОТ-ПЦР позволяют выявить значимый спектр перестроек при Т-ОЛЛ (23 из 28). Однако, учитывая генетическую гетерогенность Т-ОЛЛ, необходимы дополнительные исследования для детального описания генетического ландшафта данной нозологии.

№ пп	Дебют/рецидив	Возраст, лет	Пол	Цитогенетика	Молекулярно-генетическая группа
1	деб	7.3	ж	46,XX[15]	STIL::TAL1
2	рец		ж	47,XX,+8[2]	
3	деб	10.2	ж	46,XX,t(8;14)(q24;q11)[3]/46,XX[3]	C-MYC::TCRα/δ
4	рец		ж	нет митозов	
5	деб	15.12	м	46,XY,t(1;14)(q32;q11)[18]/47,XY,t(1;14)(q32;q11),+8[2]	TAL1::TCRα/δ
6	рец		м	не проводилось в связи с наличием маркера	
7	деб	16.3	м	46,XY[10]	TCRβ
8	рец		м	46,XY,del(6q),t(7;9)(q34;q10)	
9	деб	14.7	м	46,XY,del(6)(q21),der(9)t(2;46,XY,del(6)(q21),der(11)t(1;46,XY[3]	Не определена
10	рец		м	46,XY,del(6)(q21)[2]	
11	деб	2.6	ж	нет митозов	STIL::TAL1
12	рец		ж	46,XX[18]	
13	деб	12.5	м	46,XY,t(11;14)(p15;q11)[2]/46,XY[8]	LMO2::TCRα/δ
14	рец		м	нет митозов	
17	деб	10	м	46,XY,t(8;14)(q24;q11)[5]	C-MYC::TCRα/δ
18	рец		м	не проводилось в связи с наличием маркера	
21	деб	12.82	м	84-87,XY,X,+2,+4*2,+5,+6*2,der(7),+der(7),+8*7*,+13*3*,+14*2,+15*2,+16,+17*3,+18*3,+19*2,+20*2,+21*2,+22*2,+mar*2[cp4]	околотетраплоидный
22	рец		м	84-87,XY,X,+2,+4*2,+5,+6*2,der(7),+der(7),+8*7*,+13*3*,+14*2,+15*2,+16,+17*3,+18*3,+19*2,+20*2,+21*2,+22*2,+mar*2[cp4]	
23	деб	15.46	м	46,XY,t(8;14)(q24;q11)[11]/46,XY[9]	C-myc/TRAD
24	рец		м	46,XY,der(4),t(8;14)[10]/46,XY,der(1),der(4),t(8;14),der(18)[1]/46,XY[9]	
25	деб	2.05	м	46,XY[20]	Не определена
26	рец		м	47,XY,der(11),+13[7]/47,XY,der(7),der(11),+13[11]	
27	деб	10.1	ж	46-47,XX,der(9)add(p21),del(9)(q21)t(10;11)(p13;q22),+21[cp4]	PICALM::MLLT10
28	рец		ж	не проводилось в связи с наличием маркера	
29	деб	7.86	м	нет митозов	TLX3
30	рец		м	нет митозов	
35	деб	14.5	м	46,XY,t(1;15)(q10;q10),der(10)add(10p),der(11)t(10;11)[3]/46,XY,der(10)add(10p),der(11)t(10;11)[1]	KMT2A::AFDN
36	рец		м	нет митозов	
37	деб	6.9	м	46,XY[10]	STIL::TAL1
38	рец		м	не проводилось в связи с наличием маркера	
39	деб	10	ж	47,XX,+C(8)[3]/47,XX,+mar[3]/46,XX[2]	TLX3
40	рец		ж	47,XX,der(6),der(7),+8,der(11)[5]	
41	деб	11.8	м	нет митозов	TLX3
42	рец		м	47,XY,+8[3]	
43	деб	16.8	м	46,XY[20]	STIL::TAL1
44	рец		м	не проводилось в связи с наличием маркера	

№ пп	Дебют/рецидив	Возраст, лет	Пол	Цитогенетика	Молекулярно-генетическая группа
45	деб	6.99	ж	46,XX[4]	TLX3
46	рец		ж	не проводилось в связи с наличием маркера	
47	деб	3.5	ж	46,XX[2]	TCRa/δ
48	рец		ж	46,XX,der(1),der(14),der(15)[16]/46,XX,der(14),der(15)[2]/46,XX[2]	
49	деб	7.4	м	46,XY[3]	STIL:TAL1
50	рец		м	не проводилось в связи с наличием маркера	
51	деб	6.9	м	46,XY,del(6)(q21)[1]/46,XY[4]	STIL:TAL1
52	рец		м	46,XY,del(6)(q21)[19]/47,XY,del(6)(q21),+21[1]	
53	деб	5.46	ж	47,XX,+8[3]	TLX3
	рец			не проводилось в связи с наличием маркера	
55	деб	10.46	м	46,XY[10]	Не определена
56	рец		м	46,XY[20]	

Зозуля Н. И., Яковлева Е. В., Димитриева О. С., Лихачева Е. А., Андреев Н. В.

ПРОРЫВЫ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В настоящее время в практику лечения пациентов с гемофилией входят инновационные препараты, значимо улучшающие не только эффективность терапии, но и качество жизни больных. Большинство из современных препаратов, применяемых за рубежом, уже зарегистрировано в Российской Федерации.

Цель работы. Обзор ситуации о современных возможностях лечения пациентов с гемофилией в Российской Федерации.

Материалы и методы. Представлены результаты клинических исследований и использования инновационных препаратов в реальной клинической практике.

Результаты и обсуждение. К декабрю 2021 года в Российской Федерации зарегистрированы следующие препараты для лечения пациентов с гемофилией: концентрат фактора свертывания крови VIII/IX, октоког альфа, мороктоког альфа, симоктоког альфа, туроктоког альфа, лоноктоког альфа, руриоктоког альфа пэгол, эфмор-октоког альфа, нонаког альфа, эптакког альфа (активированный), антиингибиторный коагулянтный комплекс, эмицизумаб. Значимый прорыв произошел в последние несколько лет в лечении пациентов с гемофилией А: зарегистрированы препараты с пролонгированным периодом полувыведения (T1/2 half-life превышает стандартные препараты в 1,4–1,5 раза), позволяющие увеличить интервалы между введениями до 3,5–5 дней, что, безусловно, снижает бремя терапии или в альтернативном варианте при сохранении обычного режима инфузий поддерживает более высокую остаточную активность факторов свертывания крови, предотвращая тем самым

возникновение прорывных спонтанных кровотечений у пациентов. Медиана годового числа кровотечений при применении пролонгированных препаратов составляет 0. Грандиозным является и внедрение альтернативного препарата эмицизумаба — моноклонального биспецифического гуманизированного антитела, являющегося миметиком фактора свертывания крови VIII, восстанавливающего гемостаз независимо от присутствия фактора свертывания крови VIII или ингибитора к нему. Применение эмицизумаба для пациентов с тяжелой формой гемофилии А является высокоэффективным (число пациентов с полным отсутствием кровотечений 76%, разрешение суставов-мишеней у 98% пациентов при регулярной профилактике), безопасным, удобным для пациентов (подкожный путь введения в режиме 1 раз в неделю/1 раз в 2 недели/1 раз в 4 недели). Результаты применения данных препаратов в реальной клинической практике полностью подтверждают результаты клинических исследований. Для пациентов с гемофилией В зарегистрирован рекомбинантный фактор свертывания крови IX с присоединением альбумина, что позволяет пролонгировать период его полувыведения в 5 раз и тем самым увеличить интервалы между введениями до 2 недель при сохранении остаточной активности фактора не менее 2%.

Заключение. Внедрение современных препаратов для лечения пациентов с гемофилией позволяет значимо улучшить качество жизни пациентов с гемофилией и, вероятно, будет способствовать повышению приверженности к терапии.

Калмыкова О. С., Дубинкин И. В., Демидова Е. С., Климова Н. А., Гапонова Т. В.

ФОРМИРОВАНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ БАНКА РЕДКИХ ФЕНОТИПОВ ЭРИТРОЦИТОВ КАДРОВЫХ ДОНОРОВ В ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В клинической практике подбор иммунологически совместимой пары «донор — реципиент» при трансфузиях эритроцитсодержащих компонентов крови осуществляется по основным трансфузионно опасным антигенам трех систем: AB0, Rhesus, Kell. Однако у реципиентов множественных трансфузий возможна аллоиммунизация и по другим антигенам эритроцитов, что требует подбора иммунологически совместимых донорских эритроцитов и по другим системам групп крови, что резко снижает вероятность нахождения искомого комбинирования аллоантигенов у доноров. Кроме того, встречаемость различных комбинаций аллоантигенов в основной популяции существенно различается, что еще более усложняет поиск совместимого донора для реципиентов с редким фенотипом эритроцитов.

Цель работы. Формирование банка доноров с редким фенотипом эритроцитов для клинического применения.

Материалы и методы. Фенотипирование эритроцитов кадровых доноров ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России по системам: AB0, Rhesus, MNS, Kidd, Duffy, Lewis, Lutheran, Kell, Kidd, P

осуществляли в гелевых картах BioRad и в тест-системах Immucor, применяли моноклональные и поликлональные реагенты фирмы Immucor и Antitoxin GmbH. Замораживание эритроцитов доноров с редким фенотипом при низких температурах проводили стандартными способами глицеринизации и хранения при –80 °C или в жидком азоте.

Результаты и обсуждение. Проведено расширенное фенотипирование 282 кадровых доноров. Выявлены доноры с аллельными полиморфизмами исследованных систем групп крови в гомозиготном состоянии, представляющие наибольший интерес для клинического применения у аллоиммунизированных реципиентов. Ряд эритроцитов после плановых донаций с редко встречающимися сочетаниями аллоантигенов заморожены. При выявлении аллоиммунизации реципиента и установлении специфичности антиэритроцитарных аллоантител к конкретному антигену и при подтверждении отсутствия этого антигена на эритроцитах реципиента проводили размораживание эритроцитов доноров с подходящим фенотипом, или внеплановый вызов подходящего донора из базы данных

в течение суток. Пациенту «Н» стационара клиники ФГБУ «НМИЦ гематологии» были назначены трансфузии эритроцитной взвеси по показаниям. У пациента в гелевых картах BioRad выявлены аллоантитела со специфичностью анти-М. В криобанке редких фенотипов были найдены доноры с нужным фенотипом NN. Проведено 2 трансфузии размороженной эритроцитной взвеси с эффективным приростом гемоглобина без посттрансфузионных реакций. Пациенту «Ф» с выявленными аллоантителами анти-Н были назначены трансфузии эритроцитной взвеси по показаниям. По базе данных найдены три кадровых донора, совместимых по основным

трансфузионноопасным антигенам с фенотипом MM, которые были внепланово вызваны для донации. Проведено 3 эффективные трансфузии эритроцитной взвеси.

Заключение. Формирование банка доноров с редкими фенотипами эритроцитов является важной составной частью повышения иммунологической безопасности и эффективности трансфузионной терапии и требует кооперации и взаимного обмена информацией и компонентами крови между медицинскими организациями, осуществляющими заготовку и клиническое применение эритроцитсодержащих компонентов крови.

Калужская К. В.¹, Поляков Ю. Ю.¹, Барях Е. А.¹, Желнова Е. И.¹, Мисюрин Е. Н.¹, Яцков К. В.¹, Кочнева О. Л.¹, Самсонова И. В.¹, Лысенко М. А.¹, Чуднова Т. С.¹, Гемджян Э. Г.²

ТЕРАПИЯ И ВНУТРИБОЛЬНИЧНАЯ ОБЩАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КРОВИ С НЕЙТРОПЕНИЕЙ 4-Й СТЕПЕНИ С ПРИСОЕДИНИВШЕЙСЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы», ²ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Согласно опубликованным данным у онкологических пациентов по сравнению с пациентами без онкологических заболеваний риск заражения коронавирусной инфекцией (COVID-19) выше в 5 раз. В связи с ограниченным количеством международных исследований и отсутствием отечественных публикаций по анализу течения COVID-19 у больных в агранулоцитозе и тактике ведения пациентов данная работа представляется крайне актуальной.

Цель работы. Оценить внутригоспитальную общую выживаемость больных заболеваниями крови в состоянии нейтропении IV ст. с присоединившейся коронавирусной инфекцией.

Материалы и методы. В исследование, проведенное с 24 апреля 2020 г. по 17 июня 2021 г. в ГКБ № 52, включено 76 гематологических пациентов с нейтропенией 4 степени и коронавирусной инфекцией (в возрасте 18–91 лет): 40 чел. с острыми лейкозами (миелобластный — 32, лимфобластный — 8); 22 мужчин, средний возраст — 54 года, (43–60 лет) и 18 женщин, средний возраст — 61 год (56–70 лет) и 36 пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ) (большую часть составили агрессивные неходжкинские лимфомы, диаграмма 1): 13 мужчин, средний возраст 57 лет (40–68 лет) и 23 женщины, средний возраст 63 года (35–75 лет). Все пациенты были госпитализированы по скорой медицинской помощи из разных лечебных учреждений, где им проводился курс полихимиотерапии (ПХТ), прерванный в связи с выявленной коронавирусной инфекцией.

Результаты и обсуждение. У большинства пациентов имелась среднетяжелая и тяжелая степень поражения легочной ткани (КТ 2 — 29 человек (38,2%), КТ 3 — 17 (22,5%), КТ 4 — 8 (10%) (диаграмма 2).

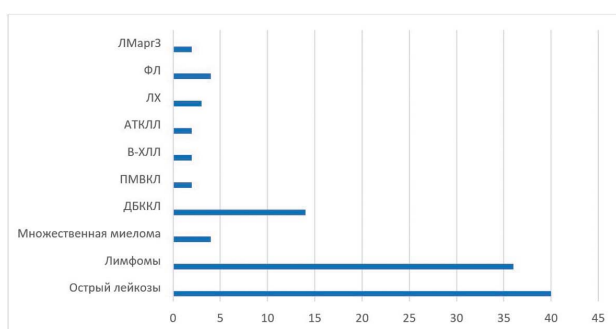


Диаграмма 1. Распределение больных, заболевших COVID-19 на фоне агранулоцитоза, по нозологиям.

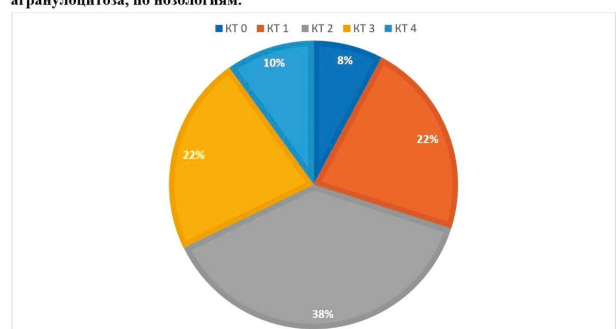


Диаграмма 2. Степень поражения паренхимы легких по данным МСКТ ОГК у больных с агранулоцитозом.

Высокий уровень С-реактивного белка, уровень прокальцитонина более 0,5 нг/мл — у 55% пациентов, также отмечалось значительное повышение уровня ЛДГ (395,7 Ед/л) и D-димера (2533,8). Пациенты имели высокий балл по шкале NEWS (8 б.) и высокий индекс коморбидности Charlson (5 б.). В качестве патогенетической терапии для купирования гиперцитокинемии использовались блокаторы ИЛ-6, ИЛ-1b, учитывая нейтропению 4-й степени, дозировка блокаторов ИЛ была снижена. Применялась эмпирическая антибактериальная терапия внебольничной пневмонии: ингибитор защищенные аминопенициллины, респираторные фторхинолоны (на 1-й линии), стартовая антибактериальная терапия нейтропенической лихорадки (на 2-й линии) и этиотропная антибактериальная терапия (на 3-й линии). Противогрибковая терапия проводилась в 54% случаев. В группе с острыми лейкозами соотношение умерших в госпитале в процессе лечения и выписавшихся живыми составило: 25 (63%) и 15 (37%), медиана общей выживаемости (ОВ) — 15 дней (95% ДИ 15–22), в группе с ЛПЗ: 22 (61%) и 14 (39%) соответственно, ОВ — 25 дней (95% ДИ 11–32); медиана наблюдения — 32 дня (рис. 1А, Б).

Заключение. Коронавирусная инфекция при глубокой нейтропении (вызванной опухолевой прогрессией и/или проведенной ПХТ) является значимым неблагоприятным фактором ОВ у онкогематологических больных, также к факторам неблагоприятного прогноза течения COVID-19 у пациентов с онкогематологическими заболеваниями относятся: возраст старше 60 лет (рис. 2), плохой соматический статус (ECOG 3–4), рецидив или прогрессия гемобластоза и нозологическая принадлежность к острым лейкозам.

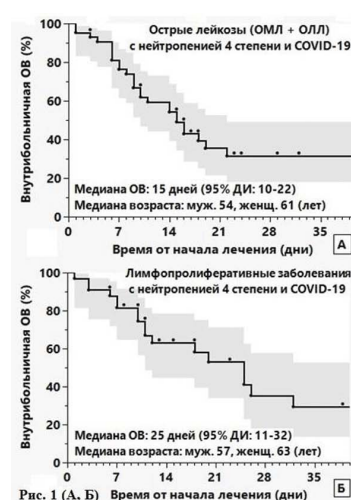


Рис. 1 (А, Б) Время от начала лечения (дни)

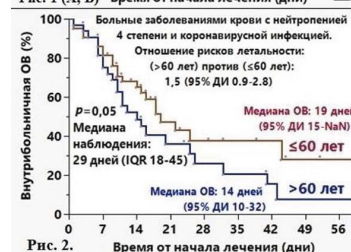


Рис. 2. Время от начала лечения (дни)

Конова З. В., Паровичникова Е. Н., Гальцева И. В., Капранов Н. М., Давыдова Ю. О., Куликов С. М., Дроков М. Ю.,
Попова Н. Н., Васильева В. А., Кузьмина Л. А., Савченко В. Г.

НЕБЛАГОПРИЯТНОЕ ВЛИЯНИЕ МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕВЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) — метод терапии острых миелоидных лейкозов (ОМЛ), который может привести к биологическому излечению пациента. Но в случае развития рецидива после алло-ТГСК прогноз крайне неблагоприятен, а варианты дальнейшей терапии лимитированы. Оценка минимальной остаточной болезни (МОБ) используется для определения эффективности терапии на всех этапах лечения ОМЛ и может являться основанием для изменения терапевтической тактики. Имеются данные относительно независимого влияния предтрансплантационного МОБ-статуса на результаты алло-ТГСК.

Цель работы. Оценить влияние предтрансплантационного МОБ-статуса, определяемого методом многоцветной проточной цитометрии (МПЦ), на результаты алло-ТГСК.

Материалы и методы. В анализ было включено 117 пациентов в первой ремиссии ОМЛ, которым была выполнена алло-ТГСК в НМИЦ гематологии с сентября 2015 по май 2021 г. Характеристики пациентов представлены в таблице. Исследование МОБ проводилось

в образцах костного мозга методом МПЦ. МОБ выявляли с помощью сочетания двух подходов: метод «пустых мест» и поиск клеток с лейкоз-ассоциированным иммунофенотипом. Общую (ОВ) и безрецидивную выживаемость (БРВ), вероятность развития рецидива (ВРР) рассчитывали по методу Каплана – Майера. Сравнение показателей выживаемости в группах выполняли при помощи log-rank теста. Для оценки влияния различных независимых факторов на вероятность рецидива и летальности использовалась модель пропорциональных рисков Кокса, включавшая следующие факторы: статус забоевания, цитогенетический риск, вид алло-ТГСК, кондиционирование, источник трансплантата, МОБ-статус перед ТГСК, возраст. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Перед алло-ТГСК МОБ-положительный (МОБ+) статус был выявлен у 23 (20%) пациентов из 117. При выполнении пошагового многофакторного анализа как факторы, достоверно увеличивающие риск летальности (РЛ) и ВРР после алло-ТГСК, были отобраны МОБ+ статус (РЛ — $p > 0,0001$, ОР 4,585; ВРР — $p > 0,0001$, ОР 9,363) и цитогенетический риск (РЛ — $p = 0,0032$, ОР 1,893; ВРР — $p > 0,0013$, ОР 4,684). Использование миелоаблативного кондиционирования у МОБ+ пациентов негативно повлияло на ОВ (МАС — 0% против RIC — 52%, $p = 0,0048$, рис. 1А), БРВ (МАС — 0% против RIC — 39%, $p = 0,0231$, рис. 1Б) и ВРР (МАС — 100% против RIC — 56%, $p = 0,0267$, рис. 1В), результаты алло-ТГСК у МОБ-негативных пациентов не различались в зависимости от интенсивности кондиционирования. Выполнение трансплантации от гаплоидентичного донора дало преимущество МОБ+ пациентам (ОВ — 86%, БРВ — 69%, ВРР — 20%), по сравнению с другими видами алло-ТГСК, однако статистически достоверных различий получено не было ввиду малого числа пациентов (рис. 2).

Заключение. Исследование МОБ у пациентов с ОМЛ перед алло-ТГСК может использоваться для стратификации риска и выявления пациентов, которым необходимо изменение тактики терапии, включая возможную смену донора и назначение посттрансплантационной профилактической терапии. Интенсификация кондиционирования не улучшает результаты алло-ТГСК у МОБ+ пациентов.

Таблица. Характеристики пациентов

Параметры	МОБ+ (n=23)	МОБ- (n=94)
Медиана наблюдения, мес.	19,3 (1,5-58)	
Пол (мужской/женский)	7/16	49/49
Возраст (медиана, интервал)	38 (21-63)	39 (18-66)
Цитогенетическая группа риска		
• благоприятная	—	19 (20%)
• промежуточная	11 (48%)	55 (59%)
• неблагоприятная	12 (52%)	20 (21%)
Режим кондиционирования		
• миелоаблативный	6 (23%)	27 (29%)
• пониженной интенсивности	17 (74%)	67 (71%)
Вид донора:		
• Родственный совместимый	8 (35%)	32 (34%)
• Неродственный совместимый	5 (22%)	23 (24%)
• Неродственный частично-совместимый	4 (17%)	14 (15%)
• Гаплоидентичный	6 (26%)	25 (27%)
Источник трансплантата		
• Костный мозг	10 (43%)	39 (41%)
• Периферические стволовые клетки	13 (57%)	55 (59%)

Рисунок 1. Общая (А) и безрецидивная выживаемость (Б) и вероятность рецидива (В) у пациентов с ОМЛ, в зависимости от интенсивности режима кондиционирования (синяя кривая — МОБ+ пациенты, которым проводилось кондиционирование в миелоаблативном режиме, красная кривая — МОБ+ пациенты, у которых был использован режим пониженной интенсивности, пунктирными линиями обозначены МОБ-негативные пациенты)

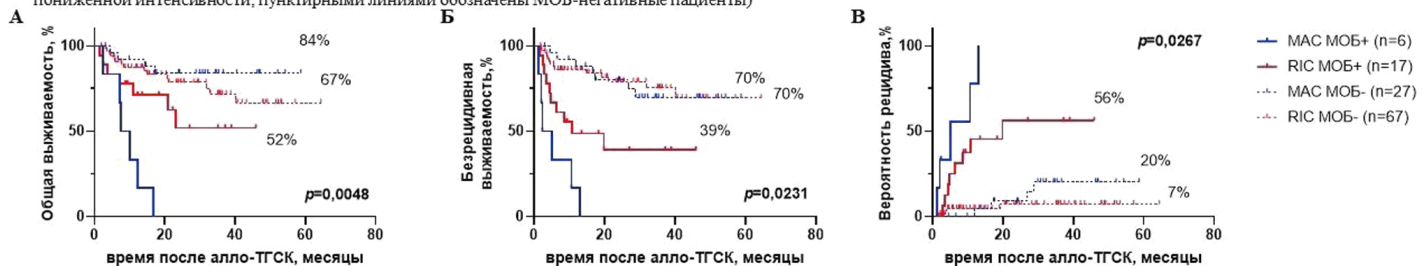
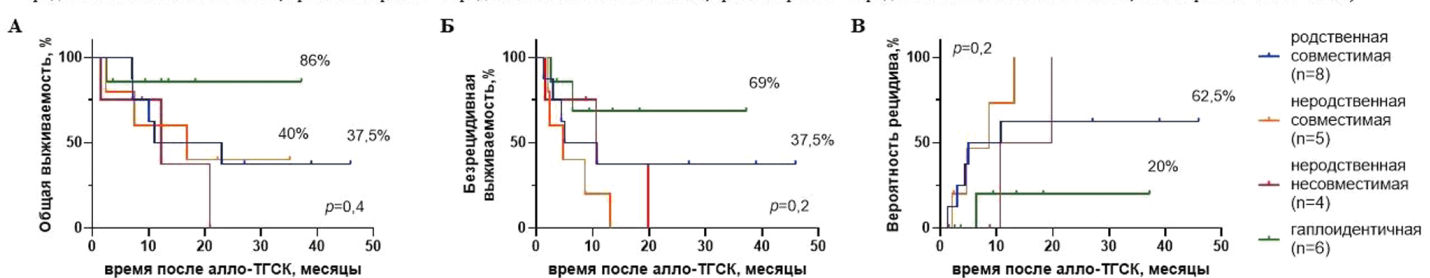


Рисунок 2. Общая (А) и безрецидивная выживаемость (Б) и вероятность рецидива (В) у МОБ-положительных пациентов с ОМЛ, в зависимости от вида алло-ТГСК (синяя кривая — родственная совместимая ТГСК, оранжевая кривая — неродственная совместимая ТГСК, красная кривая — неродственная несовместимая ТГСК, синяя кривая — гапло-ТГСК)



Королева Д. А., Щецова О. О., Дроков М. Ю., Габеева Н. Г., Рогожкина Д. С., Гармаш А. С., Татарникова С. А., Смольянинова А. К., Бадмажапова Д. С., Беляева А. В., Васильева В. А., Челмаков А. М., Бидерман Б. В., Абрамова Т. В., Обухова Т. Н., Ковригина А. М., Галстян Г. М., Судариков А. Б., Гальцева И. В., Двирник В. Н., Клясова Г. А., Кузьмина Л. А., Звонков Е. Е., Паровичникова Е. Н.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ «ЛКМ-2016» У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ИЗ КЛЕТОК МАНТИИ МОЛОЖЕ 70 ЛЕТ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. С учетом крайне неблагоприятного прогноза, ранняя детекция больных ЛКМ с мутациями в гене TP53 и комплексным кариотипом (КК) легла в основу разработанного нами протокола «ЛКМ-2016». Интеграция алло-ТГСК в первую линию терапии для больных ЛКМ с мутациями в гене TP53 явилось принципиальным отличием от всех существующих в настоящее время протоколов лечения.

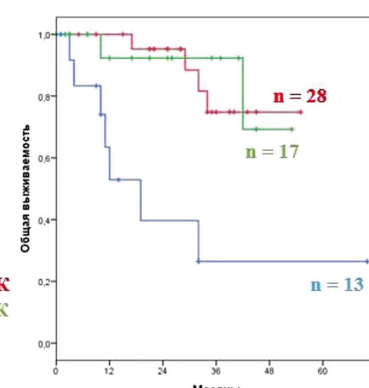
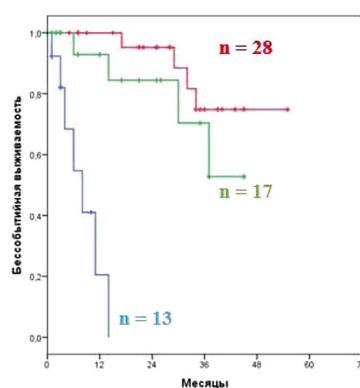
Цель работы. Продемонстрировать долгосрочные результаты применения протокола «ЛКМ-2016» у больных ЛКМ моложе 70 лет (рис. 1).

Материалы и методы. В период с 2016 по 2021 гг. в исследование «ЛКМ-2016» было включено 58 больных ЛКМ, со средним возрастом 54 (33–71) года. М:Ж=36:22. Согласно критериям МIP1 к группам низкого, промежуточного и высокого риска было отнесено 23 (40%), 22 (38%) и 13 (22%) больных соответственно. Бластоидная морфология, КК, del 17p13 были выявлены у 21 (36%), 26 (45%) и 14 (24%) больных соответственно. Патогенные мутации в гене TP53 были выявлены у 13 (22%) пациентов. На основании выделенных ФНП были сформированы 3 группы больных: 1 — НК/WTTP53 — 22 пациента, 2 — КК/WTTP53 — 17 пациентов, 3 — КК/TP53 — 13 пациентов. В 1-й и 2-й группах больных проводилась терапия по протоколу R-BAC/R-NA + ауто-ТГСК + R 2 года, в 3-й группе больных разные варианты ПХТ, таргетная терапия +/- алло-ТГСК.

Результаты и обсуждение. При среднем сроке наблюдения 30 месяцев 4 больных из 1-й группы без ФНП погибли в ПР ЛКМ вследствие новой коронавирусной инфекции (17–32 мес.). Показатели 2-летней БСВ и ОВ составили 95% (рис. 2). Во 2-й группе больных у 4

из 17 больных было констатировано Р/Р течение ЛКМ. Из 4 больных с Р/Р ЛКМ из 2-й группы — 3 была выполнена алло-ТГСК, 1 больному проводится противорецидивная терапия. После алло-ТГСК 2 больных погибли (1 — рецидив, 1 — инфекционные осложнения), у 1 больного сохраняется ПР при сроке наблюдения 25 мес. Показатели 2-летней БСВ и ОВ в этой группе больных составили 84% и 92% соответственно (рис. 2). В 3-й группе с мутациями в гене TP53 — 3 больных погибли в прогрессии ЛКМ (2–12 мес.), 1 — от инфекционных осложнений, 7 больным была выполнена алло-ТГСК, 2 больным терапия продолжается. После алло-ТГСК из 7 пациентов у 4 больных сохраняется ПР (7–60 мес.), без признаков РТПХ. У 2 больных после алло-ТГСК развились рецидивы заболевания и 1 больной погиб от новой коронавирусной инфекции. Двухлетняя БСВ и ОВ в 3-й группе ЛКМ составили 0% и 40% соответственно (рис. 2).

Закключение. Применение протокола «ЛКМ-2016» продемонстрировало высокие результаты в группе больных без ФНП. Все смерти связаны с последствиями коронавирусной инфекции. Для больных ЛКМ с КК существует вероятность развития раннего рецидива ЛКМ (POD24). Для этой группы больных в случаях рецидива ЛКМ рационально применение таргетной терапии в качестве bridge-терапии и выполнение алло-ТГСК во 2 ремиссии. Для 3 группы больных ЛКМ при наличии мутаций в гене TP53 рациональна интеграция таргетной терапии и выполнение алло-ТГСК в первой линии. В качестве альтернативной стратегии консолидации возможно использование CAR-T клеточной терапии. Профилактика и терапия коронавирусной инфекции у больных ЛКМ в ремиссии заболевания после интенсивной терапии и алло-ТГСК требует отдельного исследования.



Костин А. И., Клычникова Е. В., Вахтель В. П., Сергеева Е. И., Набатчикова Н. А., Островская Е. А., Азимова М. Х., Симарова И. Б., Буланов А. Ю.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗАГОТОВКИ КРИОПРЕЦИПИТАТА ИЗ ПАТОГЕНРЕДУЦИРОВАННОЙ ПЛАЗМЫ

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»

Введение. С начала пандемии COVID-19 в стационарах, оказывающих медицинскую помощь больным с новой коронавирусной инфекцией, наблюдается значительный рост числа трансфузий криопреципитата (КП). Из-за возросшей потребности и необходимости поиска дополнительных источников поступления КП, были изменены рабочие процессы по заготовке данной трансфузионной среды.

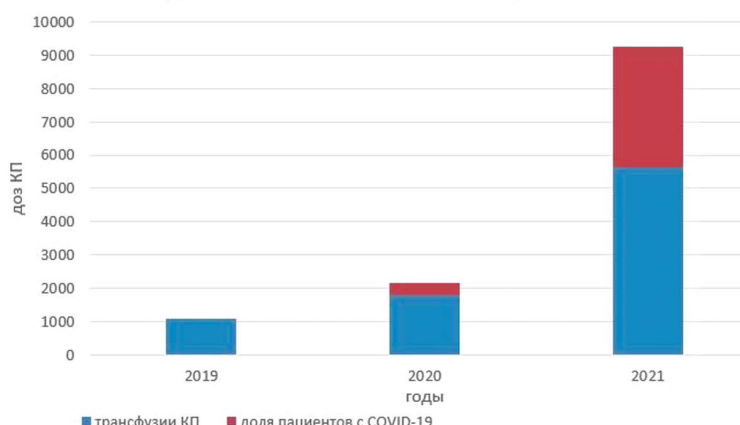
Цель работы. Провести анализ структуры потребления КП за период с 2019 по 2021 гг. Оценить эффективность технологии заготовки КП из патогенредуцированной плазмы (ПРП) как альтернативного источника для обеспечения повышенной потребности клиники в данной трансфузионной среде.

Материалы и методы. Проанализирована структура трансфузий КП и доля самообеспеченности ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» в данной трансфузионной среде за период

2019–2021 гг. Проведен сравнительный анализ и контроль качества заготовки КП из свежемороженой плазмы (СЗП) и КП из ПРП. В качестве сырья была использована аферезная плазма 22 регулярных доноров, которая сразу после заготовки была подвергнута процедуре патогенредукции с амтосаленом. Плазма, заготовленная методом афереза в объеме 650 мл, аликвотирована на 2 дозы для парного сравнения: 220 мл заморожены для получения СЗП в качестве сырья для КП и 430 мл подвергнуты патогенредукции (в последующем также аликвотированы на 2 дозы 210 и 220 мл). До донации, на различных стадиях процессинга и в конечном продукте определялось абсолютное содержание фибриногена. Конечный объем всех единиц КП составил 40 мл.

Результаты и обсуждение. Количество ежегодно используемых доз КП в стационаре за 2019, 2020 и 2021 гг. составило соответственно 1082 дозы, 1779 доз и 5615 доз. Доля КП, перелитого пациентам

Трансфузии КП за период с 2019 по 2021 гг.
в отделениях НИИ СП им. Н.В. Склифосовского



Кохно А. В., Чабаяева Ю. А., Михайлова Е. А., Троицкая В. В., Фидарова З. Т., Двирный В. Н., Ковригина А. М., Обухова Т. Н.,
Куликов С. М., Паровичникова Е. Н.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МДС, ОМЛ <30% И МДС/МПЗ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПАТОГЕНЕЗА ЗАБОЛЕВАНИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В соответствии с современной классификацией ВОЗ 2017 года группа так называемых «вторичных» миелодиспластических синдромов (МДС), острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) и миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваний (МДС/МПЗ) выделена в отдельную нозологическую форму миелоидных новообразований, развившихся после предшествующей терапии (МНРПТ). Их доля в общей группе МДС, ОМЛ и МДС/МПЗ составляет 10–20%. Также у пациентов с апластической анемией (АА) описано развитие поздних клональных осложнений (ПКО) в виде МДС, МДС/МПЗ и ОМЛ. В литературе представлены клинические случаи синхронного и метасинхронного течения вторых опухолей у пациентов с МДС, ОМЛ и МДС/МПЗ.

Цель работы. Сравнить клинико-лабораторные данные пациентов с МДС, ОМЛ <30% и МДС/МПЗ в зависимости от наличия или отсутствия в анамнезе цитостатического/лучевого воздействия и иммуносупрессивной терапии и при наличии другого синхронно/метасинхронного новообразования.

Материалы и методы. В анализ включено 338 пациентов с МДС, ОМЛ <30%, МДС/МПЗ, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» в период с 1994 г. по 2017 г., из них 265 — с впервые выявленным заболеванием, 21 — синхронно или метасинхронно с другим новообразованием, 29 — после предшествующей химио и/или лучевой терапии через 20,6–306,8 мес. (Me — 60,7 мес.) от начала проведения специфической терапии и 23 — с ПКО через 35–495 мес. (Me — 121 мес.) от момента верификации диагноза АА и начала иммуносупрессивной терапии. Мужчин было 166, женщин — 172, в возрасте от 13 до 92 лет (Me — 55 года).

с COVID-19 в 2020 году составила 21%, за 11 месяцев 2021 г. — 65%. Степень самообеспечения медицинской организации КП за 2020 и 2021 гг. снизилась со 100% до 61%. В качестве альтернативного сырья для КП была использована аферезная ПРП. При сравнительной оценке конечных продуктов (КП из СЗП; КП из ПРП) отмечено умеренное снижение содержания фибриногена в дозе, соответственно 228,34 и 193,63 мг ($p=0,005$), однако при этом все дозы КП из ПРП соответствовали параметру качества по содержанию фибриногена не менее 140 мг в дозе.

Заключение. Значительно возросшая потребность стационара в трансфузиях КП в 2021 году привела к снижению самообеспеченности данной трансфузионной средой. Использование ПРП с амтосаленом в качестве альтернативного сырья для производства КП не приводит к значительной потере качества конечного продукта, является перспективным для восстановления 100% самообеспечения потребности клиники, однако внедрение нового рабочего процесса в рутинную практику требует валидации и тщательного расширенного внутреннего контроля качества.

Результаты и обсуждение. Группы были сопоставимы по полу и возрасту, однако в группе с ПКО АА пациенты были моложе (Me — 35 лет, $p<0,0001$). При анализе показателей клинического анализа крови достоверных различий, характеризующих гемоглобин и эритроциты, не было выявлено, однако были обнаружены достоверные различия в значениях лейкоцитов, гранулоцитов и тромбоцитов ($p<0,005$). При сопоставлении данных цитологического исследования костного мозга ($n=338$) была выявлена статистически достоверная корреляция между количеством клеток гранулоцитарного ряда, так у пациентов с МНРПТ и ПКО АА гранулоцитарный росток был существенно сужен по сравнению с первичным и синхронно/метасинхронным течением заболевания ($p=0,0011$). При анализе результатов гистологического исследования костного мозга ($n=310$), в зависимости от патогенеза исследуемых групп статистически значимых различий не выявлено. При анализе всех аномалий кариотипа ($n=327$) было обнаружено достоверное снижение числа пациентов с нормальным кариотипом при МНРПТ и ПКО АА до 17,2% и 22,7% соответственно, в отличие от группы с первичным и синхронно/метасинхронным течением 2 процессов — 43,9% и 38,1% соответственно ($p=0,03$). Обнаружена статистически достоверная связь ($p=0,0001$) частоты встречаемости моносомии 7 у пациентов с ПКО АА и МНРПТ, а также частотой обнаружения делеции длинного плеча 5-й хромосомы при синхронно/метасинхронном течении 2 новообразований ($p=0,0006$).

Заключение. Выявленные различия диктуют необходимость при верификации диагноза МДС, ОМЛ и МДС/МПЗ учитывать данные анамнеза и ранее проведенной терапии. Выполнение цитогенетического исследования костного мозга является обязательным для всех пациентов.

Куга П. С., Эстрина М. А., Кучер М. А., Барышев Б. А., Певцов Д. Э., Геворгян А. Г., Быкова Т. А., Паина О. В., Осипова А. А.,
Зубаровская Л. С., Кулагин А. Д.

ГЕМОТРАНСФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА ПРИ ПРОЯВЛЕНИЯХ КОСТНОМЗГОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Клиника НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Введение. Коррекция проявлений костномозговой недостаточности донорскими компонентами крови у пациентов детского возраста является значимым элементом терапии онкологических, гематологических и ряда наследственных заболеваний.

Цель работы. Оценка гемотрансфузионного сопровождения терапии онкологических, гематологических и наследственных заболеваний у пациентов детского возраста в период наблюдения и лечения в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой.

Материалы и методы. В период с 2018 по 2020 г. в Клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой наблюдались 2104 пациента детского возраста от 3 недель до 18 лет (медиана 4 года) с диагнозами: острые лейкозы, злокачественные новообразования, наследственные заболевания, незлокачественные гематологические заболевания. Было проведено 489 трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), 327 от аллогенных доноров и 162 аутологичных. Гемотрансфузии выполняли в период первичного обследования,

до и в период проведения полихимиотерапии (ПХТ) и ТГСК. В период наблюдения были проведены 7898 трансфузий концентратов тромбоцитов (КТ). 2765 единиц КТ из дозы крови, $0,6 \times 10^{11}/10\text{кг}$, АВ0 совместимый и 0(I). Аферезный КТ — 4647 единиц, $2-2,5 \times 10^{11}/\text{м}^2$, АВ0 совместимых и АВ(IV). Максимальная скорость введения КТ — 10 мл/кг/час . Показание к назначению трансфузии КТ — уровень тромбоцитов (Тг) $<20 \times 10^9$ и геморрагический синдром. Были проведены трансфузии 4417 единиц эритроцитсодержащих компонентов (ЭСК), АВ0 совместимых, по индивидуальному подбору, 98,7% — эритроцитарной взвесью лейкоцедуцированной облученной. 3754 трансфузии (85%) проведены с заместительной целью при анемии средней и тяжелой степеней тяжести (Hb 70–80 г/л) и проявлениях анемического синдрома, доза 5–7–10 мл/кг, скорость трансфузии 2–5 мл/кг/час. 663 трансфузии (15%) — при кровотечении, доза зависела от объема кровопотери.

Результаты и обсуждение. При трансфузиях КТ осложнений не наблюдалось, посттрансфузионные реакции (ПТР) — 16

(крапивница, отек Квинке). При возникновении ПТР непосредственно во время переливания, трансфузию прекращали, внутривенно вводили антигистаминный препарат и/или метилпреднизолон 1 мг/кг. В дальнейшем проводили трансфузии КТ в добавочном растворе (27 ед) с премедикацией. При резистентности к переливанию КТ проводили скрининг антитромбоцитарных анти-НЛА и анти-НРА антител, с индивидуальным подбором. С мая 2020 г. в Клинике НИИ ДОГиТ не используется КТ из дозы крови. Это позволило использовать продукт с максимальной концентрацией тромбоцитов в минимальном объеме продукта. При трансфузиях ЭСК значимый прирост Hb (более 10 г/л) был достигнут в 93%. Осложнений не наблюдалось. ПТР — 1 (крапивница), в дальнейшем пациенту проводили трансфузии отмытыми эритроцитами с премедикацией.

Заключение. Выбранная тактика гемотрансфузионного сопровождения позволила повысить эффективность и безопасность трансфузий ЭСК и КТ у пациентов детского возраста.

Кузнецов Ю. Н., Голубовская И. К., Быкова Т. А., Богомолова М. В., Лапина А. В., Чебыкина Д. А., Цветков Н. Ю., Садыков А. М., Морозова Е. В., Бархатов И. М., Гиндина Т. Л., Зубаровская Л. С., Байков В. В., Кулагин А. Д.

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫХ СИНДРОМОВ КОСТНОМЗГОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Введение. Синдромы конституциональной костномозговой недостаточности (ККМН) — это гетерогенная группа генетически детерминированных заболеваний, характеризующаяся цитопенией, фенотипическими аномалиями и органными поражениями, а также высокой предрасположенностью к онкологическим заболеваниям.

Цель работы. Описать особенности диагностики пациентов с ККМН взрослого возраста от момента гематологического дебюта до верификации диагноза.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 29 пациентов старше 18 лет с синдромами ККМН. Медиана возраста пациентов — 26 лет (19–51), соотношение мужчин и женщин 21:8 (72:28%). Распределение пациентов по синдромам ККМН: врожденный дискератоз (ВДК) — 10 (34,5%), анемия Фанкони (АФ) — 7 (24%), анемия Даймонда — Блекфана — 7 (24%), GATA2 — 2 (7%), GATA1 — 1 (3,5%), врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопения — 1 (3,5%), синдром Швахмана — Даймонда — 1 (3,5%).

Результаты и обсуждение. Гематологический дебют ККМН в виде односторонней цитопении у 18 (62%) больных: анемия (n=9), тромбоцитопения (n=6), нейтропения (n=3). Дебют с билинейной цитопенией у 6 больных (21%), панцитопенией у — 5 (17%). Медиана возраста дебюта — 13,9 года (0 — 43 г.), у 12 пациентов дебют в возрасте старше 18 лет. Медиана времени от дебюта до гистологической верификации костномозговой недостаточности — 1,2 года (0–26 лет). У 20 пациентов (69%) гистологическая картина соответствовала апластической анемии (АА), у 3 (10,5%) — гипоклеточному варианту миелодиспластического синдрома (МДС), у 5 (17%) — красноклеточной аплазии, 1 пациент (3,5%) имел нормоклеточный

костный мозг с минимальными признаками дисмегакариоцитопоза. Первично заболевание у 8 (28%) пациентов расценивалось как иммунная тромбоцитопения, у 7 (24%) как приобретенная АА, у 5 (17%) как МДС-рефрактерная анемия, у 9 (31%) была заподозрена ККМН. Комбинированную иммуносупрессивную терапию антилимфоцитарным иммуноглобулином в сочетании с циклоспорином А (ЦсА) получили 5 пациентов (17%), монотерапию ЦсА — 3 (10%). Медиана возраста верификации ККМН — 24 года (6 мес. — 51 год), в 18 (62%) случаях диагноз установлен в возрасте старше 18 лет. Отягощенный семейный анамнез имели 13 (45%) пациентов. Все пациенты имели аномалии фенотипа, среднее количество стигм дизэмбриогенеза — 9 (1–15). Среди пациентов с АФ у 4 (57%) положительные тесты с диэпоксиданом или митомицином С, у 2 (28,5%) — отрицательные, 1 пациенту исследования не проводились. Среди пациентов с ВДК у 7 (70%) методами ОТ-ПЦР или Flow-FISH выявлено укорочение теломера, 2 (20%) имели нормальную длину, 1 пациенту исследование не проводилось. Генетическое подтверждение заболевания методом секвенирования нового поколения проведено 22 (76%) пациентам. Медиана времени от дебюта до постановки ККМН составила 7 лет (0,1–26,1 лет).

Заключение. На этапе верификации костномозговой недостаточности всем пациентам необходима дифференциальная диагностика между конституциональными и приобретенными формами вне зависимости от возраста. Сбор семейного анамнеза, физикальные и доступные инструментальные методы обследования позволяют заподозрить, а новые высокоспецифичные молекулярно-генетические исследования верифицировать ККМН.

Куликов С. М., Чабая Ю. А., Привалов С. Н., Малолеткина Е. С., Лазарева О. В., Паровичникова Е. Н.

МОЖНО ЛИ ИСПОЛЬЗОВАТЬ ДАННЫЕ ТЕРРИТОРИАЛЬНЫХ ФОНДОВ ОБЯЗАТЕЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО СТРАХОВАНИЯ (ТФОМС) ДЛЯ МОНИТОРИНГА ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Внедрение автоматизированных информационных систем в сфере здравоохранения предоставило возможность анализа достоверной статистической информации на всех уровнях управления. Открытыми источниками данных для определения показателей работы гематологической службы являются агрегированные формы статистического наблюдения (ФФСН) № 7 и 12, которые не отражают оперативную информацию о заболеваниях системы крови (ЗСК). В рамках реализации федерального проекта «Развитие сети НМИЦ» была проведена методическая работа с ТФОМС Центрального федерального округа (ЦФО) РФ в качестве пилотного

проекта по получению и объективизации информации, хранящейся в их базах данных (БД).

Цель работы. Сбор, анализ полноты и полезности информации БД ТФОМС ЦФО РФ. Разработка методов обработки данных ТФОМС для статистического анализа учета и мониторинга пациента, сведений о его перемещении между медицинскими организациями (МО).

Материалы и методы. Губернаторам субъектов ЦФО было направлено 18 запросов о предоставлении ТФОМС информации, установленной требованиями Общих принципов

построения и функционирования информационных систем и порядка информационного взаимодействия в сфере обязательного медицинского страхования (ОМС), утвержденных приказами ФОМС от 7 апреля 2011 г. № 79 и от 29 ноября 2018 г. № 260, об оказанной медицинской помощи пациентам с ЗСК (С81-С96, D45-D47, D50-D89, E75.2, E80.0, E80.2, E83.0, E83.1, M31.1 МКБ-10). Дегерсонифицированные первичные данные по обращениям профильных больных в МО региона прислали 14 из 18 ТФОМС ЦФО. Файлы в формате XML содержали: регистрационные данные, наименование МО, отделения, где оказана медицинская помощь, специальность врача, даты обращения и др. Персональные данные пациентов (паспортные данные, номер полиса ОМС) в исходном файле не содержались, в качестве индексов для связи информации были использованы внутренние порядковые номера и закодированные ID пациента. Для обработки и преобразования данных использовали систему статистического анализа SAS 9.4 TS Level1M6 и картирования XML-данных SAS XML Mapper.

Курникова Е. Е., Кумукова И. Б., Гарлова Ю. Н., Трахтман П. Е.

АДАПТИВНАЯ СТРАТЕГИЯ МОБИЛИЗАЦИИ И АФЕРЕЗА ГСК У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ

ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Введение. Обеспечение пациентов качественным клеточным продуктом, содержащим достаточную дозу гемопоэтических предшественников, является важным аспектом успеха аутологичной ТГСК у пациентов со злокачественными опухолями. Золотой стандарт источника ГСК — клетки, собранные после мобилизации из периферической крови. Однако для многих пациентов, в том числе для детей, сбор достаточной дозы ГСК остается сложной задачей.

Цель работы. Продемонстрировать влияние адаптации стратегии работы с пациентом на общий результат мобилизации и афереза.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ процедур за период с марта 2012 г. по июль 2021 г. Включено 553 пациента, характеристики в таблице. Мобилизация ГКСФ 10 мг/кг/день началась во время выхода из аплазии. Контроль числа CD34⁺ клеток начинался с 3-го дня мобилизации вплоть до дня афереза. Увеличение дозы ГКСФ до 20 мг/кг/день предусматривалось как для пациентов с плохими темпами мобилизации (CD34⁺ клеток в ПК <15/мкл), так и для пациентов с хорошими темпами мобилизации, если лейкоцитов было $\leq 10 \times 10^6/\text{мл}$. Плерискафор добавлялся на 4–5–6-й день мобилизации, если 5/мкл <CD34⁺<15/мкл, либо субоптимальным мобилизатором по индивидуальным показаниям.

Результаты и обсуждение. Всего было выполнено 577 попыток мобилизации ГСК у 533 детей. Старт после завершения блока ХТ 18 дней (6–26), 19 пациентов steady state. В 39 случаях аферез не состоялся: в 3 случаях из-за развития осложнений, в 36 случаях из-за неэффективной мобилизации — медиана CD34⁺ клеток в ПК 1,3 кл/мкл (0–13). В 538 случаях аферез состоялся. После 1 контроля CD34⁺ клеток в ПК в 342 случаях продолжена стимуляция ГКСФ 10 мг/кг — медиана CD34⁺ составила 47 кл/мкл (0–1337), медленные темпы мобилизации с числом CD34⁺ <15 кл/мкл n=37. В 196 случаях доза ГКСФ была эскалирована до 20 мг/кг — медиана CD34⁺ 8 (0–267), <15 кл/мкл n=76. Кратность прироста CD34⁺ клеток за период мобилизации у пациентов после эскалации дозы ГКСФ была выше в 3 раза, медиана составила 4,99 раза (0,78–127) против 1,64 (0,46–56),

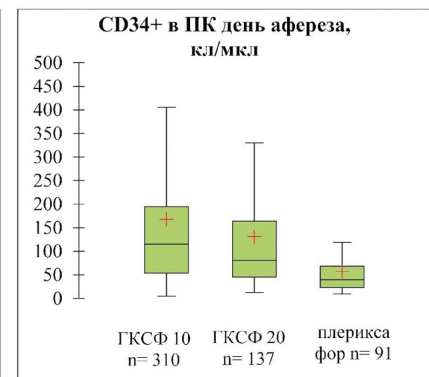
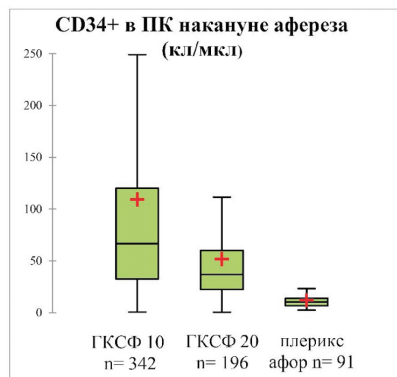
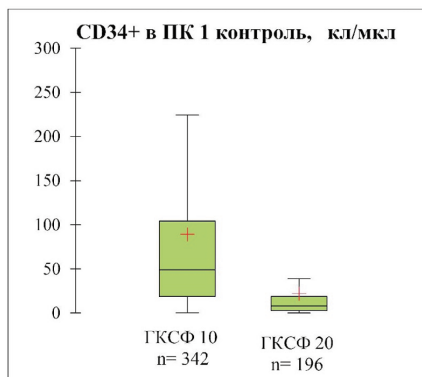
Результаты и обсуждение. Данные ТФОМС обладают полнотой и дают возможность описать/оценить схему регистрации и маршрутизации больных в субъектах ЦФО в динамике, что позволяет получить ценную статистическую информацию: распределение по диагнозам ЗСК в регионе и отдельно по МО, характеристики частоты визитов больных ЗСК в МО и их перемещений между МО в анализируемый период. Полученная информация позволяет также оценить характеристики МО региона, их специализацию, оценить время пребывания пациентов с ЗСК в МО, проследить полученные медицинские услуги с момента первичного обращения в клинику до момента выписки, объем оказанных услуг и затраченное при этом время пациента.

Заключение. Учет медицинских данных, мониторинг и построение пути перемещения пациента между МО в перспективе дает возможность проводить долговременное наблюдение за целевой популяцией пациентов с ЗСК и может быть использован для оптимизации работы системы здравоохранения субъектов РФ.

p-value 0,0001. Накануне афереза был добавлен плерискафор в 91 случае. Из группы ГКСФ 10 мг/кг n=32, из группы ГКСФ 20 мг/кг n=59, медиана CD34⁺ 10 кл/мкл (2–46). Ко дню афереза максимальную кратность прироста CD34⁺ демонстрируют пациенты с комбинированной мобилизацией ГКСФ+ плерискафор — 3,8 раза (0,7–23,3). У пациентов ГКСФ 20 мг/кг медиана прироста 2,2 раза (0,7–46,1), ГКСФ 10 мг/кг — 1,5 раза (0,5–44,3), p-value 0,0001. В результате

Таблица 1. Основные характеристики пациентов

Всего	n=533
Пол	
мальчики	n=315
девочки	n=261
Возраст	
Медиана (диапазон)	6 лет (5 мес – 17 лет)
Младенческий возраст (>1 г)	17 (3%), 6 мес. (5–10 мес.)
Младший детский возраст (1–3 г)	120 (22,5%), 2 г (1,0–2,9 г)
Детский возраст (3–12 л)	212 (40%), 5 л (3,0–11 л)
Подростковый возраст (12–18 л)	184 (34,5%), 15 л (12–17 л)
Масса тела (кг)	
Медиана (диапазон)	20,3 (5,7–132)
< 9 кг	n=19 (3,5%)
9–15 кг	n=160 (30%)
≥ 15 кг	n=354 (66,5%)
ОЦК (мл)	
Медиана (диапазон)	1535 (520–8329)
Диагнозы	
Нейробластома	n=234 (44%)
Лимфома Ходжкина	n=77 (14,4%)
Саркома Юинга	n=75 (14%)
НХЛ	n=65 (12,2%)
ГКО	n=33 (6,2%)
Нефробластома	n=24 (4,5%)
Медуллобластома	n=17 (3,2%)
ОПЛ	n=8 (1,5%)



изменения стратегии мобилизации разница медиан CD34+ клеток в ПК между группами ГКСФ 10 мкг/кг и ГКСФ 20 мкг/кг сократилась с 6-кратной до 1,4 раза, а у пациентов после добавления плериксафора до 3-кратной (рис. 1). По результатам мобилизации <20 кл/мкл в день афереза оказалось у 31 пациента. Плохим мобилизаторам были выполнены аферезы большого объема. Параметры и результаты

аферезов приведены в таблице 2. 44 пациентам потребовались повторные аферезы.

Заключение. Опираясь на контрольные измерения числа CD34+, адаптация стратегии мобилизации и афереза позволила достичь цели сбора ГСК у 522 пациентов. Только в 1 случае не удалось собрать минимальную допустимую дозу $2 \times 10^6/кг$ CD34+ клеток.

Таблица 2. Основные параметры и результаты аферезов у «хороших» и «плохих» мобилизаторов

	ГКСФ, ХМ, n=433	ГКСФ, ПМ, n=14	ГКСФ + плериксафор, ХМ, n=74	ГКСФ + плериксафор, ПМ, n=17
CD34+ НА, (кл/мкл)	56 (1–1331)	16 (6–20)	11 (3–46)	7 (2–23)
CD34+, в ДА, (кл/мкл)	104 (20–1537)	14 (5–19)	49 (20–406)	15 (9–19)
NC/кг ($\times 10^6/кг$)	11,1 (2,2–46)	12,9 (3,9–27,3)	14,8 (6,9–40,2)	14,8 (7,5–30)
доза CD34+, ($\times 10^6/кг$)	13,4 (2,3–120)	2,6 (0,9–4)	6,7 (1,7–49,9)	2,5 (1,4–3,6)
обработано ОЦК	2,7 (0,8–6,7)	3,45 (1,6–4,6)	3,4 (2–5)	3,9 (2,5–5)
Продолжительность, мин	281 (100–591)	330 (211–599)	341 (118–558)	342 (262–558)
SVA	n=104	n=1	n=5	n=0
MVA	n=162	n=2	n=14	n=1
LVA	n=160 38	n=8 78	n=51 74	n=14 94
XLVA	n=6	n=3	n=4	n=2
CE2, %	64 (24–156)	79 (57–109)	53 (29–110)	60 (37–110)
CD34+ < $2 \times 10^6/кг$	n=0	n=2 (14,3%)	n=1 (1,4%)	n=4 (23,5%)
CD34+ $2-5 \times 10^6/кг$	n=40 (9,2%)	n=12 (85,7%)	n=28 (37,8%)	n=13 (76,5%)
CD34+ $5-10 \times 10^6/кг$	n=114 (26,3%)	n=0	n=30 (40,5%)	n=0
CD34+ $\geq 10 \times 10^6/кг$	n=279 (64,5%)	n=0	n=15 (20,3%)	n=0

Лавришинец К. А., Двирнык В. Н., Захарько Е. И., Рыбкина Е. Б., Дрокова Д. Г., Наумова И. Н., Гаврилина О. А., Фидарова З. Т., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н.

ИЗМЕНЕНИЯ ИММУНОФЕНОТИПА БЛАСТНЫХ КЛЕТОК В РЕЦИДИВЕ ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Популяция бластных клеток в рецидиве острого лейкоза (ОЛ), как правило, относится к той же линии дифференцировки, что и в дебюте заболевания. Однако, в ряде случаев наблюдается изменение экспрессии отдельных антигенов, смена иммуноподварианта ОЛ (для лимфобластных лейкозов) и, более редкое явление, смена линейной принадлежности лейкоза. Смена линейной дифференцировки лейкоза («переключение» фенотипа, lineage switch) — явление, при котором бластные клетки в рецидиве заболевания характеризуются морфологическими, цитохимическими и иммунологическими критериями линии дифференцировки, отличной от таковой в дебюте заболевания. Механизм «переключения» фенотипа в настоящее время остается до конца неясным, и для его объяснения было предложено несколько моделей, основанных на высокой пластичности гемопоэтических клеток-предшественниц. К потенциальным механизмам смены линейной принадлежности бластных клеток относят присутствие нормальных бипотенциальных и олигопотенциальных клеток-предшественниц в костном мозге, клеточное репрограммирование и дедифференцировку опухолевых клеток, клональную селекцию и лейкоз из клеток донора.

Цель работы. Определить частоту встречаемости изменений иммунофенотипа бластных клеток методом проточной цитофлюориметрии в рецидиве острого лейкоза.

Материалы и методы. В Централизованной клинко-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России методом проточной цитофлюориметрии исследованы и проанализированы образцы костного мозга 54 пациентов в дебюте и рецидиве острого лейкоза (17 пациентов с острым миелоидным

лейкозом (ОМЛ), 19 — с В-лимфобластным лейкозом (В-ОЛЛ), 18 — с Т-лимфобластным лейкозом (Т-ОЛЛ). Иммунофенотипическая диагностика проводилась методом 10-цветной проточной цитофлюориметрии (цитометр BD FACS Canto II).

Результаты и обсуждение. Изменение экспрессии отдельных антигенов наблюдалось в 12 из 17 случаев рецидивов ОМЛ (70,6%), 8 из 19 случаев (42,1%) В-ОЛЛ и 8 из 18 случаев (44,4%) Т-ОЛЛ. Смена иммуноподварианта ОЛ отмечалась только у 2 пациентов с В-ОЛЛ (переход ВП-варианта ОЛ в ВП-ОЛЛ и ВП-варианта ОЛ в ВП-ОЛЛ). Смена линейной дифференцировки бластных клеток была выявлена в 5 из 54 (9,3%) случаев всех рецидивов острых лейкозов. У 1 пациента наблюдалось «переключение» острого монобластного лейкоза в острый лейкоз со смешанным иммунофенотипом (TIV/M) в первом рецидиве и в TIV-лимфобластный лейкоз — во втором рецидиве; у двух пациентов отмечалась смена В-линейной дифференцировки бластных клеток на миелоидную и в 2 случаях было выявлено «переключение» во втором рецидиве Т-ОЛЛ на острый мегакариобластный лейкоз и истинный эритролейкоз соответственно.

Заключение. Изменение экспрессии отдельных антигенов наблюдалось в 70,6% рецидивов ОМЛ, в 42,1% и 44,4% рецидивов В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ соответственно. Смена иммуноподварианта ОЛ отмечалась только в рецидивах В-ОЛЛ в 10,5% случаев. «Переключение» иммунофенотипа ОЛ было выявлено в 9,3% случаев всех рецидивов острых лейкозов. Для выявления изменений иммунофенотипа бластных клеток иммунофенотипирование как в дебюте острого лейкоза, так и в рецидиве должно проводиться с использованием многоцветной проточной цитометрии и полноценных диагностических панелей.

Лазарева О. В., Малолеткина Е. С., Куликов С. М., Чабая Ю. А., Цыба Н. Н., Гармаева Т. Ц., Паровичникова Е. Н.

ПРОБЛЕМЫ ОРГАНИЗАЦИИ РЕГИСТРАЦИИ И УЧЕТА ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (РФ)

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Обеспечение полноценной регистрации и статистического учета больных заболеваниями системы крови становится все более и более актуальным в связи с распространенностью и социальной значимостью патологии среди населения. Однако официальные статистические сведения не отражают реальной ситуации ввиду отсутствия нозологиче-

ски специфических форм статистического учета, а также уникального/единого инструмента учета заболеваний системы крови (ЗСК).

Цель работы. Разработать и внедрить концепцию отраслевой системы учета, регистрации и мониторинга больных ЗСК опухолевого и неопухолевого генеза.

Материалы и методы. Необходимость разработки и внедрения концепции отраслевой системы учета больных ЗСК обусловлена отсутствием единой государственной системы сбора статистических данных о ЗСК (регистра), нозологически специфических форм федерального статистического наблюдения, различием информации территориальных фондов обязательного медицинского страхования (ТФОМС) субъектов РФ, сведений регистров «14 ВЗН» и «Орфанных заболеваний», вертикально интегрированной медицинской информационной системы (ВИМИС) «Онкология» и информацией, предоставляемой главным внештатным специалистом-гематологом (ГВС) субъекта РФ (таблица Excel, журнал учета больных ЗСК, картотека, архив медицинской документации).

Результаты и обсуждение. Проведение комплексной оценки представленных доступных источников данных показало неадекватность наполнения в отношении разнородной информации различной по процедурам и форматам сбора сведений о больных ЗСК: ФФСН 7 содержит только верхний уровень агрегированных данных о числе зарегистрированных опухолевых ЗСК, ФФСН 12 — учитывает также выборочно неопухолевые ЗСК, соответствующие кодам D50-D89, D50-D64, D60-D61, D65-D69, D66-D68, D80-D89, E75.2 МКБ-10; отсутствуют сведения о смертности по указанным группам.

Информация раковых регистров (РР) субъектов РФ, а также ВИМИС «Онкология» не в полной мере охватывает популяцию профильных пациентов по причине организационных недоработок взаимодействия специалистов гематологической и онкологической службы. Кроме того, информация РР не является оперативной и требует постоянной верификации. База данных ТФОМС учитывает случаи оказания услуги, т.е. окончательный диагноз не отражает/не соответствует реальной сущности болезни/состояния здоровья пациента, а формируется для оплаты по более выгодному тарифу, т.е. не может быть достоверным источником данных о целевой популяции пациентов с ЗСК. Официальные регистры, утвержденные Минздравом России («14 ВЗН» и «Орфанных заболеваний»), содержат только селектированные по определенным признакам списки больных с ЗСК.

Заключение. Все пациенты с ЗСК подлежат диспансерному учету и пожизненному наблюдению. Для этого необходимо создание и развитие инструмента регистрации и учета больных ЗСК с применением автоматизированных процедур пополнения и обогащения сведений о профильных больных из всех доступных представленных источников данных. При этом ГВС субъекта должен выполнять роль эксперта, ответственного за учет, диспансерное наблюдение и полноту сведений о профильных пациентах ЗСК субъекта РФ.

Латышев В. Д., Чавынчак Р. Б., Авербух О. М., Ковригина А. М., Лукина Е. А.

ТЕРАПИЯ ТРАМЕТИНИБОМ ПРИ ГИСТИОЦИТОЗЕ ИЗ КЛЕТОК ЛАНГЕРГАНСА И БОЛЕЗНИ ЭРДГЕЙМА – ЧЕСТЕРА У ВЗРОСЛЫХ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Гистиоцитозы — гетерогенная группа редких заболеваний, характеризующаяся патологическим накоплением клеток моноцитарно-макрофагального ряда в различных органах и тканях с наличием выраженного воспалительного компонента в очагах поражения. Согласно последнему пересмотру классификации гистиоцитозов [Emile, 2016] гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ) и болезнь Эрджейма — Честера (БЭЧ) были объединены в группу «L». Стандартная терапия гистиоцитозов у взрослых больных на данный момент не разработана, а химиотерапевтические режимы не всегда позволяют достичь стойкого эффекта и зачастую сопровождаются тяжелыми осложнениями. Открытие конститутивной активации МАРК-сигнального пути при гистиоцитозах группы «L» открывает возможность применения таргетных препаратов из группы ингибиторов тирозинкиназ у пациентов с ГКЛ и БЭЧ.

Цель работы. Оценить эффективность применения ингибитора МЕК-киназ — траметиниба у пациентов с ГКЛ и БЭЧ.

Материалы и методы. Монотерапию траметинибом получали четверо пациентов: двое с БЭЧ, один с ГКЛ и один пациент со смешанной формой (ГКЛ+БЭЧ). Соотношение мужчин и женщин составило 1:3. Подробная характеристика пациентов представлена в таблице.

Стартовая доза траметиниба составила 1 мг/сутки. Эффективность терапии оценивалась на основании изменения объема очагов/инфильтратов относительно исходного значения, а также на основании изменения концентрации С-реактивного белка (СРБ) до и после начала терапии. Оценку проводили с помощью визуализирующих методов, включавших КТ, МРТ, ПЭТ-КТ. Исследование концентрации СРБ проводилось стандартизованным иммунотурбидиметрическим методом.

Результаты и обсуждение. Медиана наблюдения составила 10,5 месяца. Подробные данные по эффективности представлены в таблице. Ответ на терапию отмечен у всех (n=4) больных. Отмечалось выраженное снижение СРБ у троих больных уже через 2 недели терапии траметинибом. Нежелательные явления отмечены у 2/4 (50%) больных и потребовали коррекции режима терапии.

Заклучение. Монотерапия траметинибом позволила достичь выраженного положительного эффекта в отношении основных клинических проявлений заболевания у 4 больных с гистиоцитозами из группы «L», что дает основание для продолжения клинических исследований эффективности ингибиторов МЕК-киназ на большей выборке больных с ГКЛ и БЭЧ.

№	Пол, возраст	Диагноз	Объем поражения исходно	Эффективность терапии	Предыдущие линии терапии	СРБ, мг/л		Срок наблюдения, мес
						До терапии	Через 15 дней терапии	
1	М, 33	БЭЧ	Псевдотумор предсердий, правого желудочка; парааортальный инфильтрат	Уменьшение размеров всех инфильтратов	Интерферон-альфа 2b	5,6 мг/л	N/A	14
2	Ж, 36	ГКЛ+БЭЧ	Паранефральные и ретроорбитальные инфильтраты; поражение кожи и слизистых	Полный регресс кожно-слизистого поражения, уменьшение размеров инфильтратов всех локализаций	Полихимиотерапия (метотрексат, циклофосфан, винкристин, цитарабин); интерферон; леналидомид	12,5 мг/л	3,5 мг/л	8
3	Ж, 38	БЭЧ	Массивная паранефральная инфильтрация с распространением в малый таз	Уменьшение размеров инфильтрата	Нет	126 мг/л	7,5 мг/л	13
4	Ж, 53	ГКЛ	Многоочаговое поражение костей, слизистых половых органов и кишечника, несахарный диабет	Регресс поражения слизистых, уменьшение размеров костных очагов	Винбластин+ преднизолон, интерферон, вемурафениб	65 мг/л	8,5 мг/л	4

Ломаиа Е. Г.¹, Шуваев В. А.^{2,3}, Мартынкевич И. С.², Фоминых М. С.^{2,4}, Ефремова Е. В.², Керсилова А. Е.^{2,3}, Пошивай А. А.², Карягина Е. В.⁵, Ильина Н. В.⁵, Дорофеева Н. В.⁶, Медведева Н. В.⁶, Климович А. В.⁶, Шнейдер Т. В.⁷, Степанова С. А.⁷, Сиordia Н. Т.², Сбитякова Е. И.², Лазорко Н. С.¹, Точеная Е. Н.¹, Заммиева Д. Б.¹, Мерзликина О. В.¹, Читанова Т. В.¹, Матвиенко Ю. Д.¹, Зарицкий А. Ю.¹

ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗ В ТРЕТЬЕЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ФАЗЫ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА

¹ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург; ²ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России»; ³ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева Департамента здравоохранения города Москвы»; ⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; ⁵Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская больница № 15»; ⁶Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская больница № 31»; ⁷ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»

Введение. При неудаче терапии двумя ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) в хронической фазе (ХФ) хронического миелолейкоза (ХМЛ) рекомендуется выполнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Однако при назначении

ИТК в третьей линии терапии (ИТК3) часть пациентов достигает оптимальный ответ, и для этой группы больных лекарственная терапия может быть альтернативой алло-ТГСК.

Цель работы. Определить факторы благоприятного прогноза достижения полного цитогенетического (ПЦГО) на ИТК3.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 73 пациента (мужчин $n=26$ (35%)) в ХФ ХМЛ, получающих ИТК3. На момент начала ИТК3 медиана возраста составила 51 (25–88) год. Статистический анализ частот каждого признака, оценка общей выживаемости выполнены с использованием метода χ^2 , метода Каплан — Майер с помощью программного обеспечения SPSS 23.0. Анализ данных и предиктивное моделирование проводились с использованием среды для статистических вычислений R.

Результаты и обсуждение. В качестве ИТК3 43 (59%), 18 (25%), 9 (12%) и 3 (4%) получали дазатиниб, нилотиниб, бозутиниб, понатиниб соответственно. К моменту сбора данных медиана длительности ИТК3 составила 14 (1–120) мес. Пациенты были разделены на группы в зависимости от глубины исходного ответа: группа 1 — пациенты без ПГО на момент начала ИТК3 (27 пациентов); группа 2 — пациенты с ПГО, но без какого-либо ЦГО на момент начала ИТК3 (24 пациента); группа 3 — пациенты с каким-либо ЦГО на момент ИТК3 (22 пациента). В группе 1 ПГО был достигнут у 19/27 (70,3%) пациентов, какой-либо ЦГО достигнут в 11/19 (58%) случаев. Время до достижения наилучшего ответа — 5 (1–25) мес. Во второй группе ЦГО был достигнут у 10/24 (42%). Частота ПЦГО в 2 группах составила 8/51 (16%), на последнем визите ПЦГО сохранили 3/8 (27%). При сравнении группы 1 и группы 2 ПЦГО был достигнут с одинаковой частотой 4/27 (группа 1), 4/24 (группа 2) $p>0,05$. В группе 3 углубили ЦГО 14/22 (63%) при медиане до достижения ответа 3 (1–15) мес. Частота достижения большого цитогенетического ответа, ПЦГО, большого молекулярного ответа представлена на рис. 1. Трансформация в фазу акселерации или бластного криза возникла у 13/73 (17%): 10 пациентов в группе 1 и 3 пациента в группе 2. В общей группе умерло 19/73 (26%) пациентов: 11 — в связи с прогрессированием ХМЛ, 3 — после алло-ТКМ и 5 — по другим причинам. На основании результатов,

Таблица. Система оценки факторов риска достижения ПЦГО

Предиктор	Балл
Возраст на момент начала ИТК 3 линии (каждые 10 лет)	1
Отсутствие ЦГО на 1/2 линиях	8
Отсутствие ЦГО перед ИТК 3 линии	7

полученных при проведении одно- и многофакторного анализ, нами была предложена балльная система оценки достижения ПЦГО на ИТК3 (см. табл.). В зависимости от суммы баллов пациенты разделены на три группы риска; низкий риск (≤ 9 баллов), промежуточный риск (10–15 баллов) и высокий риск (≥ 16 баллов). Пациенты группы высокого риска значительно реже достигали ПЦГО на ИТК3 по сравнению с группой промежуточного риска (1/24 (4%) vs 7/27 (26%), $p=0,033$), группа промежуточного риска показала значительно худшие результаты по сравнению с группой низкого риска (7/27(26%) vs 14/22(64%), $p=0,008$). См. рис. 2.

Заключение. Наличие ЦГО когда-либо на терапии ИТК первой и второй линий перед третьей линией является благоприятным фактором для отдаленных результатов терапии ИТК3 в ХФ ХМЛ.

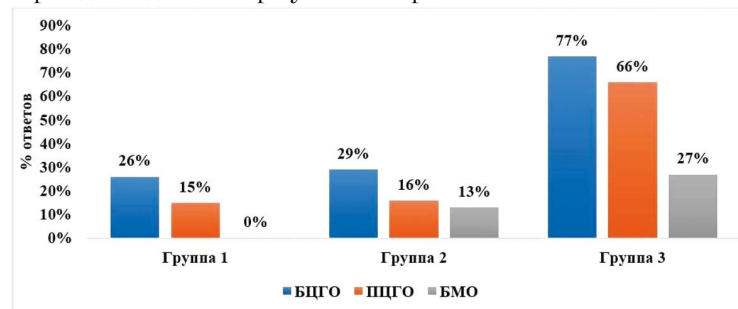


Рис. 1. БЦГО, ПЦГО, БМО на терапии ИТК3 в разных группах



Рис. 2. Частота достижения ПЦГО на ИТК3 в зависимости от группы риска

Лучкин А. В., Михайлова Е. А., Фидарова З. Т., Абрамова А. В., Гальцева И. В., Троицкая В. В., Давыдова Ю. О., Капранов Н. М., Никифорова К. А., Паровичникова Е. Н.

ДЛИНА ТЕЛОМЕР У БОЛЬНЫХ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ КАК МАРКЕР ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ И ВОЗМОЖНОГО РАЗВИТИЯ КЛОНАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Основным механизмом развития идиопатической апластической анемии (АА) является иммунная агрессия, направленная на клетки-предшественники гемопоэза. Также активно изучается влияние генетических дефектов на развитие заболевания. Укорочение длины теломер (ДТ) у больных АА может быть причиной плохого ответа на иммуносупрессивную терапию (ИСТ), повышенного риска клональной трансформации.

Цель работы. Оценка изменения длины теломер в динамике у больных АА на фоне ИСТ.

Материалы и методы. Относительная и абсолютная длина теломер (ОДТ/АДТ) была определена методом «Flow-FISH» в мононуклеарах крови больных АА до начала ИСТ ($n=40$). Распределение мужчин и женщин 21/19. Медиана возраста больных составила 28 (17–63) лет. Нетяжелая форма (НАА) выявлялась у 23 больных (58%), тяжелая (ТАА) — у 17 (42%). ПНГ-клон выявлен в 80%. У части больных ДТ также исследовалась в клетках костного мозга ($n=20$). Группу контроля составили здоровые доноры ($n=32$). Укорочение ДТ определялось как значение, соответствующее нижнему десятому процентилю контроля

соответствующего возраста. В динамике исследовалась ДТ на фоне ИСТ (антитимоцитарный глобулин/циклоsporин). Для выявления хромосомных aberrаций использовалось кариотипирование клеток костного мозга и FISH-исследование. Достоверность отличий оценивали по t-критерию Стьюдента и U-критерию Манна — Уитни.

Результаты и обсуждение. Отмечено, что ДТ зависела от возраста как у здоровых доноров, так и у больных АА (рис.). При исследовании ДТ в клетках крови и костного мозга не было обнаружено достоверно значимых различий (Ме АДТ: 11,6 п.н. vs 10,8 п.н.). ДТ у больных АА

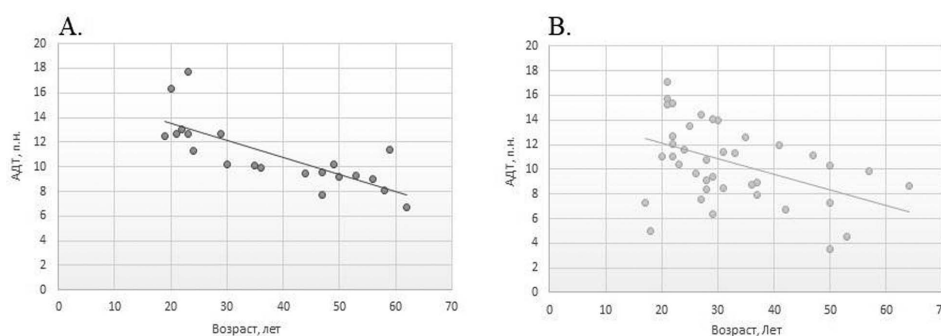


Рис. Изменение длины теломер в зависимости от возраста у здоровых доноров (А) и больных АА (В)

была сопоставима с таковой у доноров (Ме АДТ: 10,6 (3,6–20,1) п.н. vs 10,2 (5,1–16,5) п.н.) ($p=0,76$). У больных с ТАА ДТ была ниже по сравнению с НАА (Ме АДТ: 11,09 п.н. vs 10,09 п.н.), однако различия не являются значимыми ($p=0,63$). У 7 больных (17,5%) выявлено укорочение ДТ до начала лечения, что ассоциировалось с плохим ответом на ИСТ: к +3 месяцу ГУ было получено в 2 из 7 (29%) случаев, а в группе больных с нормальной ДТ — у 21 из 33 (64%) ($p=0,06$). Ни у одного больного с короткими теломерами не была достигнута ремиссия АА к +3 месяцу (против трех в контрольной группе). К +6 месяцу также определялась тенденция к снижению частоты ГУ в группе с укорочением ДТ по сравнению с остальными (60% (3/5) vs 80% (20/25)) ($p=0,22$). Выявлены различия и в частоте достижения ремиссии к +6 месяцу: 20% (1/5) vs 48%

(12/25) соответственно ($p=0,1$). В 6 из 40 (15%) случаев на фоне проведения ИСТ отмечалось появление хромосомных aberrаций. В 5 из них выявлено выраженное снижение ДТ в динамике (>20%). У больной № 3 отмечалось незначительное укорочение теломер. Однако в этом случае уже до начала ИСТ определялось клональное кроветворение (трисомия 8). Таким образом, укорочение теломер в динамике ассоциировано с развитием клональной эволюции. При этом изначально у этих больных может определяться нормальная ДТ (табл.).

Заключение. Изучение динамики ДТ играет важную роль как в оценке возможной прогрессии АА (клональной эволюции), так и в прогнозировании эффективности ИСТ с целью определения оптимальных алгоритмов лечения.

Таблица. Изменение ДТ в динамике у больных АА по мере развития клонального кроветворения

Больной, возраст	А.Д.Т. (п.н.) до лечения	А.Д.Т. (п.н.) при выявлении клональных нарушений	Степень укорочения ДТ	Выявленная хромосомная aberrация	Срок развития клональных нарушения от начала ИСТ (мес.)
1. 24 года	20,06	14,53 ↓	27%	-7 (моносомия)	3
2. 50 лет	10,31	7,61 ↓	26%	-7	24
3. 20 лет	11,06	10,88 =	1,2%	-7 (ранее +8)	3 / 12
4. 23 года	10,38	7,68 ↓	26%	-7	3
5. 37 лет	7,91	5,32 ↓	23%	-7	6
6. 36 лет	8,78	6,59 ↓	25%	+8 (трисомия)	3

Магомедова А. У.

МНОГОЦЕНТРОВОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ (СРАВНИТЕЛЬНОЕ) ОТКРЫТОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПО ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММ R-DA-EPOCH-21 И R-MNHL-BFM-90 ± ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК У НЕЛЕЧЕНЫХ ПАЦИЕНТОВ *DE NOVO* ДИФFUЗНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ С ПРИЗНАКАМИ ПЛОХОГО ПРОГНОЗА – ПРОТОКОЛ ДВККЛ-2015. WWW.CLINICALTRIALS.GOV NCT02842931

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Данные рандомизированных исследований последних 20 лет, где в индукции применяли R (G)-CHOP и CHOP-подобные курсы, показали, что 3-летняя общая (ОВ) и бессобытийная (БСВ) выживаемость больных ДВККЛ составляет от 40,6 до 78,1% и от 32,5 до 70% соответственно, в группе высокого риска еще ниже.

Цель работы. Оценить эффективность и сравнить токсичность терапии R-mNHL-BFM-90 ± ауто-ТГСК и R-DA-EPOCH-21 ± ауто-ТГСК у взрослых больных ДВККЛ.

Материалы и методы. С февраля 2015 г. по 30 июня 2021 г. рандомизированы 140 больных из 13 учреждений России. Критерии включения: впервые диагностированная ДВККЛ, неспецифицированная (NOS), промежуточный и высокий риск по AaPI, возраст 18–60 лет. Критерии не включения: любые другие диагнозы. Диагноз устанавливали согласно критериям ВОЗ 2008 и 2017 гг. Характеристика больных представлена в табл. 1. Анализ эффективности терапии проведен в 2 этапа: первый этап — проанализировали всех больных, на втором — только тех, у кого после слепого пересмотра диагнозов в референс-лаборатории ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России подтвердился диагноз ДВККЛ. В табл. 2 представлены результаты пересмотра диагнозов. Характеристика больных второго этапа анализа представлена в табл. 3. Протокол лечения: Больные получили 1–3 дня предфаза. Курс R-mNHL-BFM-90: 6 циклов с ритуксимабом: A-B-A-B-A-B; R-mNHL-BFM-90 + ауто-ТГСК:

6 курсов+R-BEAM-ауто-ТГСК на 7-й день. Курс R-DA-EPOCH: проводили 6 циклов. Курс R-DA-EPOCH + ауто-ТГСК: 6 курсов + R-BEAM — ауто-ТГСК на 7-й день. Первичные конечные точки — ПР, частичная ремиссия (ЧР), прогрессия и летальность. Вторичные конечные точки — ОВ и БСВ.

Результаты и обсуждение. После первого этапа анализа исключены 14 больных. Второй этап анализа. Из 54 больных на терапии R-DA-EPOCH-21 ± ауто-ТГСК ПР достигнута у 35 (64,8%), ЧР — у 8 (14,8%), прогрессия — у 5 (9,2%), летальность — 3 (5,5%) и продолжается лечение у 3 (5,5%) больных. Из 62 пациентов на R-mNHL-BFM-90 ± ауто-ТГСК ПР достигнута у 59 (95,2%), ЧР и прогрессии не было, летальность — у 2 (3,2%), у 1 (1,6%) продолжается лечение. Вероятность получения ПР в группе высокого риска на R-mNHL-BFM-90 ± ауто-ТГСК составила 94%, на R-DA-EPOCH-21 ± ауто-ТГСК-68% ($p=0,0072$) (рис. 1). Четырехлетняя ОВ больных в группе высокого риска на R-mNHL-BFM-90 ± ауто-ТГСК составила 95% на R-DA-EPOCH-21 ± ауто-ТГСК-79% ($p=0,0402$) (рис. 2). БСВ в группе высокого риска на R-mNHL-BFM-90 ± ауто-ТГСК составила 88%, на R-DA-EPOCH-21 ± ауто-ТГСК — 51% ($p=0,0002$) (рис. 3).

Заключение. Эффективность терапии R-mNHL-BFM-90 в группе высокого риска существенно выше, чем R-DA-EPOCH-21: частота вероятности достижения ПР, 4-летняя ОВ и БСВ составила 94, 94 и 88%, против 68, 79 и 51% соответственно ($p=0,0072$, 0,04 и 0,0004). Токсичность блоковой терапии приемлема (рис. 4).

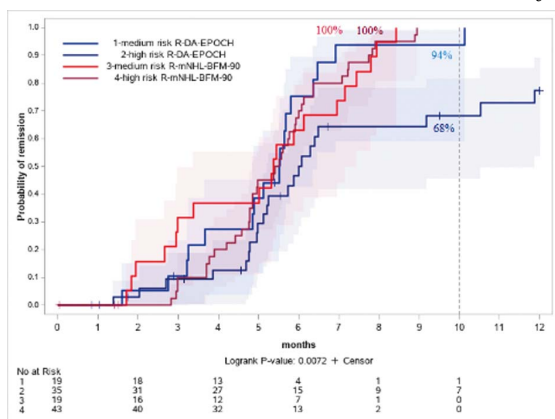


Рис. 1. Вероятность получения ПР у больных (2-й этап анализа)

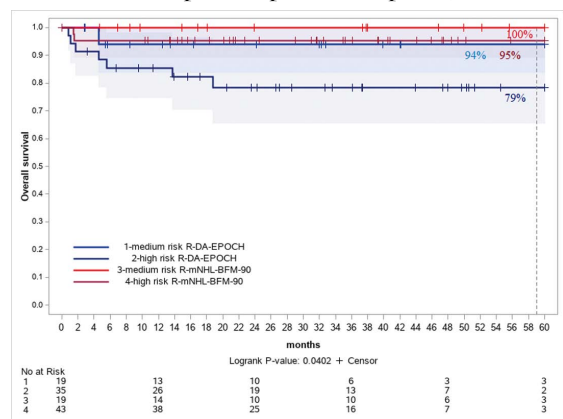


Рис. 2. Общая выживаемость больных ДВККЛ (2-й этап анализа)

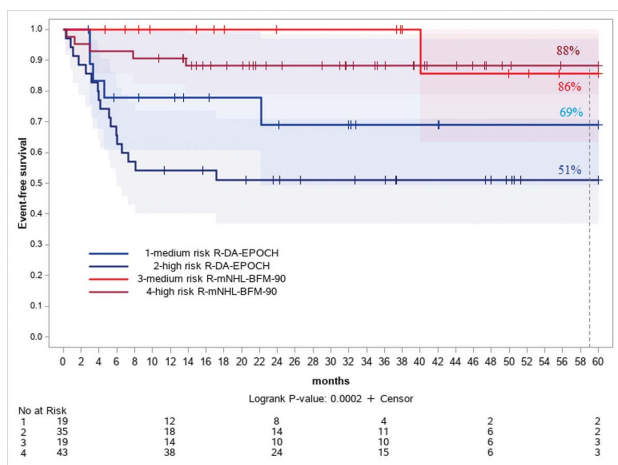


Рис. 3. Бессобытийная выживаемость больных ДВККЛ (2-й этап анализа)

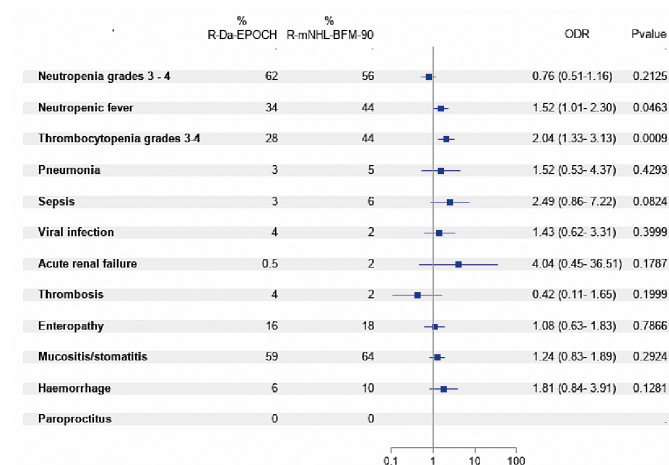


Рис. 4. Токсичность терапии протокола ДВККЛ-2015

Таблица 1. Характеристика всех больных ДВККЛ

Показатели	R+DA-EPOCH ± auto-HSCT n=62 (48%)	R+mNHL-BFM-90 ± auto-HSCT n=68 (52%)	P	Всего n=130 (100%)
Возраст, лет медиана (диапазон)				
≤60	54 (87,1%)	65 (95,6%)	0,2	119 (91,5%)
>60	8 (12,9%)	3 (4,4%)		11 (8,5%)
Пол, n (%)			0,21 ODR=0.61 (0,31-1,24)	
М	30 (48,4%)	41 (60,3%)		71 (54,6%)
Ж	32 (50,6%)	27 (39,7%)		59 (45,4%)
Нодальная Экстранодальная	53 (85,5%) 9 (14,5%)	58 (85,3%) 10 (14,7%)	1,0 ODR=0,98 (0,37-2,61)	111 (85,4%) 19 (14,6%)
Стадии II (bulky diseases) III IV	2 (3,2%) 12 (19,4%) 48 (77,4%)	5 (7,3%) 18 (26,5%) 45 (66,2%)		7 (5,4%) 30 (23,1%) 93 (71,5%)
ECOG >2	19 (31%)	17 (25%)	ODR=0,75 (0,34-1,62)	36 (28%)
Поражение к/м	11 (17,7%)	11 (16,2%)	0,76 ODR=0,72 (0,22-2,29)	22 (16,9%)
Рearranжировка TP53 (n=12)	2 (16,6%)	2 (16,6%)		4 (33,2%)
Нейролейкемия Интратумор	1 (1,6%) 0	0 0		1 (0,76%) 0
Aa IPI			0,5	
1	0	1 (1,5%)		1 (0,8%)
2	21 (33,9%)	19 (27,9%)		40 (30,8%)
3	41 (66,2%)	48 (70,6%)		89 (68,4%)

Таблица 2. Результаты слепого пересмотра в референс-лаборатории ФГБУ «НМИЦ гематологии» гистологических и иммуногистохимических препаратов из других учреждений

Нозологические формы	R+DA-EPOCH ± auto-HSCT n=9 (41%)	R+mNHL-BFM-90 ± auto-HSCT n=13 (59%)	Total n=22 (100%)
ДВККЛ	1 (11,1%)	7 (53%)	8 (36%)
ФЛ grade 2	1 (11,1%)	0	1 (4,5%)
ФЛ grade 3 (A/B)	4 (44,4%)	3 (23%)	7 (31,5%)
Нодулярное лимфоидное преобладание лимфомы Ходжкина	0	1 (8%)	1 (4,5%)
Первичная медиастинальная лимфома	0	1 (8%)	1 (4,5%)
Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома	1 (11,1%)	0	1 (4,5%)
Лимфома из клеток маргинальной зоны, нодулярная форма	2 (22,2%)	0	2 (10%)
В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности- дбл-хит: перестройки MYC и BCL2	0	1 (8%)	1 (4,5%)

Таблица 3. Характеристика больных ДВККЛ после слепого пересмотра гисто- и иммуногистохимических препаратов в референс-лаборатории

Показатели	R+DA-EPOCH ± auto-HSCT n=54 (46,55%)	R+mNHL-BFM-90 ± auto-HSCT n=62 (53,45%)	P	Всего n=116 (100%)
Возраст, лет медиана (диапазон)				
≤60	48 (88,9%)	59 (95,2%)	0,44	107 (92,2%)
>60	6 (11,1%)	3 (4,8%)		9 (7,8%)
Пол, n (%)			0,13 ODR=0.54 (0,26-1,15)	
М	26 (48%)	39 (63%)		65 (56%)
Ж	28 (52%)	23 (37%)		51 (44%)
Нодальная Экстранодальная	45 (83%) 9 (17%)	52 (84%) 10 (16%)	1,0 ODR=1,04 (0,39-2,78)	97 (84%) 19 (16%)
Стадии II (bulky diseases) III IV	2 (3,70%) 11 (20,37%) 41 (75,92%)	5 (8,06%) 16 (25,80%) 41 (66,12%)	0,4	7 (6,03%) 27 (23,27%) 82 (70,68%)
ECOG ≥2	17 (31,48%)	16 (25,80%)	0,54 (0,33-1,69)	33 (28,44%)
Поражение к/м	7 (13%)	11 (17,7%)	0,28 ODR=2,58 (0,43-15,31)	18 (15,5%)
Рearranжировка TP53 rearrangement (n=9)	2	2		4
Нейролейкемия Интратумор	1 (1,85%) 0	0 0	0	1 (0,86) 0
Aa IPI			0,5215	
1	0	1 (1,6%)		1 (0,9%)
2	19 (35,2%)	18 (29%)		37 (31,9%)
3	35 (64,8%)	43 (69,4%)		78 (67,2%)

Макунина Э. А., Соловьев М. В., Фирсова М. В., Абакумова А. В., Мамаева Е. А., Старцев А. А., Хышова В. А., Гальцева И. В.,
Сурина В. Л., Менделеева Л. П.

ВЛИЯНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА *MAGE-C1* НА ПОКАЗАТЕЛИ ВЫЖИВАЕМОСТИ БЕЗ ПРОГРЕССИИ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ПОСЛЕ АУТО-ТГСК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Немногочисленные исследования патологической экспрессии гена *MAGE-C1* при множественной миеломе (ММ) не позволяют однозначно ответить на вопрос о его роли в онкогенезе заболевания. Предполагается, что повышенная экспрессия гена *MAGE-C1* может рассматриваться в качестве дополнительного маркера опухолевой активности.

Цель работы. Оценить показатели экспрессии гена *MAGE-C1* и сопоставить с показателями выживаемости без прогрессии больных ММ.

Материалы и методы. В проспективное исследование с февраля 2019 г. по октябрь 2021 г. включено 76 больных ММ (34 мужчины, 42 женщины) в возрасте от 35 до 82 лет (медиана 59). Диагноз ММ устанавливали согласно критериям IMWG (2014 г.). Всем больным в дебюте заболевания определялся уровень экспрессии гена *MAGE-C1* методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в образцах костного мозга, обогащенного CD138⁺ клетками. Индукция ремиссии всем больным проводилась трехкомпонентными схемами, включающими бортезомиб. Количество курсов составило от 1 до 10 (медиана 7). Медиана длительности наблюдения составила 11 месяцев. В качестве контроля исследовались костномозговые клетки 7 доноров. Максимальное значение экспрессии *MAGE-C1* у доноров составило 0,06 (2ΔCt), этот показатель был принят в качестве порогового.

Результаты и обсуждение. Среди больных выделили 2 группы: 25 (33%) больных, у которых был документирован уровень экспрессии гена *MAGE-C1* ниже порогового, и 51 (67%) больной с надпороговыми значениями экспрессии — от 0,07 до 14,12 (2ΔCt). Ответ на индукционную терапию оценен у 68 больных в соответствии с критериями IMWG (2016 г.). При проведении однофакторного анализа было выявлено, что повышенная экспрессия гена *MAGE-C1* ассоциировалась с развитием рефрактерности к бортезомибу: лишь у 60% больных из группы с надпороговой экспрессией гена *MAGE-C1* был достигнут ≥частичный ответ (ЧО), тогда как в группе с низкими значениями экспрессии ≥ЧО был достигнут в 92% случаев ($p=0,05$). Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

(ауто-ТГСК) была выполнена 24 больным (8 — с подпороговым значением экспрессии гена *MAGE-C1*, 16 — с надпороговым). При анализе показателей двухлетней выживаемости без прогрессии (ВБП) больных после ауто-ТГСК не выявлено достоверных различий в двух группах: 65% и 30% соответственно ($p=0,09$), рис. 1. Возможно, высокодозный мелфалан нивелирует неблагоприятное влияние экспрессии гена *MAGE-C1*, однако требуется более длительный период наблюдения и большее число исследуемых больных.

Заключение. Результаты нашего исследования позволяют предположить, что повышенная экспрессия гена *MAGE-C1* может сопровождаться достижением худшего ответа на бортезомиб, что может требовать персонализированного подхода к индукционному лечению и дальнейшего изучения. Однако выполнение ауто-ТГСК позволяет достигать более высоких показателей двухлетней ВБП у больных ММ.

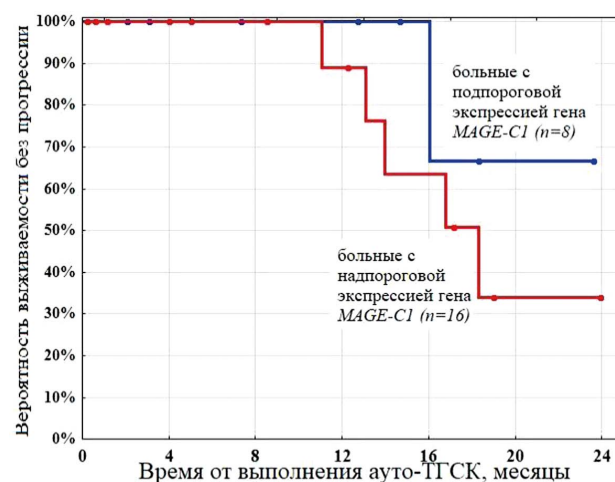


Рис. Вероятность ВБП больных ММ после ауто-ТГСК в зависимости от степени экспрессии гена *MAGE-C1*

Малева А. В., Дроков М. Ю., Сердюк Я. В., Шакирова Н. Т., Теляшов М. А., Камельских Д. В., Спицын В. К., Гапонова Т. В.,
Паровичникова Е. Н., Ефимов Г. А.

ФЕНОТИПИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ СПЕЦИФИЧНЫХ Т-ЛИМФОЦИТОВ В КЛЕТОЧНОМ ПРОДУКТЕ ДЛЯ ТЕРАПИИ ЦМВ-ИНФЕКЦИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) является тяжелым осложнением аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) и одной из причин смертности пациентов. Фармакологическая терапия ЦМВИ часто оказывается неэффективной и токсичной. Адоптивный перенос ЦМВ-специфических Т-лимфоцитов является безопасной альтернативой для лечения и профилактики ЦМВИ. Согласно литературным данным антиген pp65 ЦМВ содержит несколько иммунодоминантных эпитопов, презентруемых частыми аллельными вариантами HLA: NLV — HLA-A*02; TPR и RPH — HLA-B*07.

Цель работы. Определить субпопуляционный состав Т-клеточного продукта для ЦМВ-специфической терапии, получаемого с помощью автоматизированной системы, оценить эффективность восстановления ЦМВ-специфического иммунного ответа у пациентов после инфузии клеточного препарата, а также определить фенотипическое разнообразие содержащихся в клеточном продукте CD8⁺ Т-лимфоцитов, специфичных к иммунодоминантным эпитопам pp65 ЦМВ.

Материалы и методы. В рамках клинической апробации в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в 2020–2021 годах было

выполнено 55 инфузий pp65-специфических Т-клеток пациентам после алло-ТГСК, из которых 9 были терапевтическими и 46 — профилактическими. Клетки получены с помощью автоматизированной системы CliniMACS Prodigy. Для выделения ЦМВ-специфических Т-лимфоцитов 1,2 миллиарда периферических мононуклеарных клеток крови из аферезного препарата здоровых доноров стимулировались антигеном pp65 ЦМВ (PepTivator pp65 CMV), который представляет собой набор 15-аминокислотных пептидов с 11-мерным перекрытием. После этого с помощью магнитной сепарации отбирались IFNγ-продуцирующие Т-клетки, которые затем вводились пациентам. Весь процесс выполнялся в течение 12 часов.

Результаты и обсуждение. Доноров для получения клеточного продукта подбирали на основе совпадения их аллелей HLA с аллелями пациента и наличия у донора ответа на антиген pp65 ЦМВ. Ответ определяли методом ELISpot (100 и более точек на миллион РВМС считались положительным ответом). Эффективность магнитной сепарации (т.е. доля IFNγ-продуцентов в итоговом клеточном препарате) с помощью автоматизированной системы CliniMACS Prodigy составила 17–100%. Цитометрический анализ показал, что большая часть клеточного продукта, как правило, была представлена CD8⁺

Т-клетками. В первые 30 дней после инфузии наблюдалось значительное увеличение рр65-специфических Т-клеток в крови пациентов (оценка методом ELISpot). В зависимости от наличия у доноров аллелей HLA-A*02 и HLA-B*07 был проведен цитометрический анализ исходного материала на наличие ответа на иммунодоминантные эпитопы NLV, TPR и RPH с использованием соответствующих МНС-тетрамеров. Было показано, что среди эпитоп-специфических клеток наблюдается преобладание эффекторных клеток памяти (CCR7–CD45RA-) над терминально дифференцированными клетками (TEMRA, CCR7–CD45RA+). В TEMRA-популяции среди TPR- и RPH-специфических клеток было значительно больше PD1-экспрессирующих клеток как с наличием CD244+, так и без него. Среди NLV-специфических клеток наблюдалось равномерное распределение экспрессии PD1 и CD244. Для эффекторных клеток памяти для NLV-специфических клеток было характерно равномерное

фенотипическое распределение по зрелости (маркеры CD27, CD28) и активности (маркеры CD244 и PD1). Для TPR- и RPH-специфических клеток более молодой фенотип (CD27+CD28+) характерен для TPR- и RPH-специфических клеток с активной экспрессией CD244 и менее (TPR-специфические клетки) или более активной (RPH-специфические клетки) экспрессией PD1.

Закключение. Наблюдаемый рост числа ЦМВ-специфических лимфоцитов после инфузии может свидетельствовать о восстановлении иммунитета против ЦМВ в результате клеточной терапии. CD8+ Т-лимфоциты доноров, специфичные к иммунодоминантным эпитопам рр65 ЦМВ, представлены в основном эффекторными клетками памяти, что позволяет предполагать, что они функционально активны и способны к пролиферации. Для клеток, распознающих эпитопы TPR и RPH, был характерен менее зрелый фенотип, чем для клеток, специфичных к эпитопу NLV.

Малолеткина Е. С., Лазарева О. В.

НОРМАТИВНО-ПРАВОВОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Первостепенной задачей при формировании предложений по совершенствованию организации гематологической службы субъектов Российской Федерации (РФ) в рамках аналитической деятельности по организационно-методическому руководству краевыми, республиканскими, областными, окружными медицинскими организациями субъектов РФ либо медицинскими организациями (МО), выполняющими их функции, является анализ нормативно-правового регулирования организации гематологической службы в субъектах РФ.

Цель работы. Провести анализ нормативно-правовой базы (НПБ), регулирующей оказание медицинской помощи (МП) взрослому населению по профилю «гематология» в субъектах РФ.

Материалы и методы. Проанализированы нормативные правовые акты (НПА) федерального (Минздрава России, Правительства России) и регионального уровня (орган исполнительной власти субъекта РФ) в сфере охраны здоровья (ОИВ) по организации оказания профильной МП в субъектах РФ (маршрутизация).

Результаты и обсуждение. В настоящее время на территории РФ оказание МП населению по профилю «гематология» регламентируется приказом Минздрава России от 15 ноября 2012 г. № 930н (Порядок по гематологии), где формулируются основные положения оказания профильной МП по видам и условиям, а также правила организации деятельности профильных структурных подразделений МО. Основным документом, регламентирующим оказание МП в субъекте РФ, является НПА ОИВ субъекта РФ в сфере охраны здоровья, разрабатываемый с учетом климато-географических, социально-демографических и экономических особенностей региона. По запросу

НМИЦ гематологии было получено и проанализировано 76 ответов ОИВ субъектов РФ, из которых стало известно, что в 24 субъектах РФ (32%) НПА отсутствует по разным причинам: в 5 (21%) на стадии разработки, 6 (25%) предоставили НПА по организации оказания МП по «онкологии» с частичным упоминанием о маршрутизации пациентов с опухолевыми ЗСК, в 4 (17%) субъектах регламентируется только стационарный этап оказания специализированной медицинской помощи (СМП), в 1 субъекте НПА посвящен только гемофилии. Из проанализированных НПА ни один не содержит всей необходимой информации о маршрутизации профильных пациентов, а также логистике биологического материала. НПА только 10 (19%) субъектов РФ наиболее полно отражают организацию оказания СМП (перечень МО, оказывающих МП пациентам с ЗСК; перечень кодов МКБ-10; схему направления пациента и/или биологического материала на диагностические исследования как внутри субъекта РФ, так и за его пределы, регламент ведения регистров/баз данных пациентов с ЗСК).

Закключение. Анализ НПБ показал, что в большинстве НПА регионального уровня продублирован текст Порядка по гематологии без уточняющих, в том числе учитывающих специфику региона, дополнений. Утвержденная локальным НПА маршрутизация пациентов и биологического материала в первую очередь сокращает временные затраты на установление диагноза, определяет дальнейшее ведение пациента, что способствует повышению доступности и качества профильной СМП. Таким образом, ОИВ субъектов РФ необходимо разработать/доработать НПБ гематологической службы субъектов РФ, в том числе с учетом особенностей организации СМП и смежности профиля «гематология/трансфузиология/онкология».

Мангасарова Я. К.

ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМой

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Первичная медиастинальная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) характеризуется агрессивным течением заболевания, а все рецидивы при ПМВКЛ являются ранними и сопряжены с плохим прогнозом и низкой общей выживаемостью. Данный факт требует достижения полной ремиссии (ПР) заболевания в первой линии терапии и поиска прогностических факторов для эскалации терапии.

Цель работы. Оценить эффективность ПЭТ-адаптированного протокола R-DA-EPOCH у пациентов с ПМВКЛ.

Материалы и методы. С 2013 по 2021 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России 148 пациентам с ПМВКЛ выполнен ПЭТ-адаптированный протокол. После 6 курсов R-DA-EPOCH лечение завершали при достижении полного метаболического ответа, а если была достигнута частичная ремиссия заболевания, выполняли 2 курса ПХТ по схеме R-DHAP и ауто-ТГСК (режим кондиционирования CEAM). С целью оценки эффективности

проводимого лечения ПЭТ/КТ выполняли исходно и после 6 курсов R-DA-EPOCH. Негативными результатами ПЭТ/КТ считались заключения, в которых указывалось отсутствии метаболической активности (1–3 DS) во всех зонах исходного поражения, выявленного по результатам ПЭТ/КТ и/или КТ до начала лечения. Заключения, в которых отмечалось только снижение интенсивности накопления 18-ФДГ или её уровень оставался высоким, считались ПЭТ-позитивными (4–5 DS).

Результаты и обсуждение. В результате проведения ПЭТ-адаптированного протокола лечения R-DA-EPOCH и ауто-ТГСК в первой линии терапии в случаях недостижения ПР после индукционных курсов химиотерапии 3-летняя общая выживаемость составила 95%, 3-летняя выживаемость без прогрессии 92% (рис. 1 и 2). Медиана наблюдения составила 31 мес.

Закключение. Данным исследованием показана высокая эффективность данного протокола и высокая специфичность ПЭТ-

негативного результата на любом этапе лечения пациентов ПМВКЛ. Выполнение ПЭТ/КТ позволит применять ПЭТ-адаптированную терапию, когда лечение может быть интенсифицировано при отсутствии ремиссии заболевания после индукционных курсов

R-DA-EPOCH и перейти к этапу ауто-ТГСК или уменьшить объем терапии с целью деэскалации лечения, отказаться от проведения лучевой терапии на остаточное образование средостения при отрицательном результате.

Мангасарова Я. К., Моисеева Т. Н., Бабаева Ф. Э., Горенкова Л. Г., Фастова Е. А., Нестерова Е. С., Мисюрина А. Е., Марголин О. В., Магомедова А. У., Кравченко С. К.

ТЕРАПИЯ ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК PD-1 В КОМБИНАЦИИ С VEDEV У ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВОМ И РЕФРАКТЕРНЫМ ТЕЧЕНИЕМ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Единого стандарта лечения рецидива/прогрессии лимфомы Ходжкина не существует, проводится постоянный поиск новых эффективных комбинаций стандартных курсов химиотерапии в сочетании с таргетными препаратами.

Цель работы. Анализ результатов эффективности и токсичности лечения больных КЛХ по схеме VEDV в комбинации с ингибиторами PD-1 при рецидиве или прогрессии заболевания.

Материалы и методы. С 2018 по 2021 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России наблюдалось 25 пациентов с прогрессией (n=20), рецидивом (ранний n=4, поздний n=1) заболевания. Все больные имели распространенные стадии заболевания. Всем пациентам проводилась ПХТ по схеме VEDV (Дексаметазон 40 мг 1–5-й день ПХТ, Винорельбин 20 мг/м² 1-й день ПХТ, Бендамустин 90 мг/м² 2–3-й день ПХТ, Гемцитабин 800 мг/м² 1-й и 4-й день ПХТ) № 3–6 в комбинации с ингибиторами PD-1 (ниволумаб 3 мг/кг или 40 мг — 21, пембролизумаб 200 мг — 4), количество курсов определялось сроком достижения полной ремиссии (ПР). После достижения ПР

заболевания с консолидирующей целью пациентам выполнена трансплантация аутологичных стволовых гемопоэтических клеток крови (ауто-ТГСК), режим кондиционирования VEDV.

Результаты и обсуждение. ПР заболевания достигнута у всех пациентов, у 24 — после 2 курсов ПХТ, у 1 — после 6 курсов. Тяжелые инфекционные, иммунные осложнения в межкурсовые периоды VEDV в комбинации с ингибиторами PD-1 не зафиксированы. Тромбоцитопения III/IV ст. констатирована у 1 больного, лейкопения III/IV ст. — 1, аутоиммунные осложнения: колит — 2, панкреатит — 1. Ранней летальность не было. У 25 пациентов, завершивших лечение, с консолидирующей целью выполнена ауто-ТГСК, полная ремиссия заболевания сохраняется у 24/25 при сроке наблюдения от 1 до 24 месяцев, у 1 пациентки констатирован ранний рецидив заболевания.

Заключение. Проведение ПХТ в сочетании с ингибиторами PD-1 у больных с рецидивом/прогрессией КЛХ показало эффективность протокола и отсутствие тяжелых нежелательных явлений.

Менделеева Л. П., Соловьев М. В., Фирсова М. В., Макунина Э. А., Старцев А. А., Мамаева Е. А., Абакумова А. В., Крайзман А. А., Арутюнян Н. К.

COVID-19 У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ (ОДНОЦЕНТРОВОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Исследование клинических проявлений COVID-19 у больных онкогематологического профиля является актуальной задачей.

Цель работы. Охарактеризовать течение и определить летальность, ассоциированную с COVID-19, у больных ММ в зависимости от фазы заболевания, этапа лечения и выполнения вакцинации против SARS-COV-2.

Материалы и методы. В исследование включено 409 больных ММ (173 муж., 236 жен.) в возрасте от 19 до 67 лет (медиана 54), находящихся под наблюдением в НМИЦ гематологии с начала пандемии COVID-19 по ноябрь 2021 г. Всем больным с марта 2009 г. по сентябрь 2021 г. была выполнена ауто-ТГСК. При посещении центра проводился сбор анамнестических данных, включавший информацию о случаях перенесенной подтвержденной COVID-19-инфекции, степени тяжести ее проявлений, а также выполненной вакцинации. Исследовались противоопухолевый ответ и концентрация поликлональных иммуноглобулинов. Проводили активный сбор данных о диагностике и степени тяжести COVID-19 с использованием дистанционных средств связи с пациентом и/или родственниками.

Результаты и обсуждение. Среди 409 больных ММ документировано 107 случаев подтвержденной COVID-19-инфекции. Из них бессимптомное течение зафиксировано в 23% (n=25). Только амбулаторное лечение потребовалось 41% больных (n=44), в стационар были госпитализированы 36% (n=38) больных, 8 из которых в последующем были переведены в ОПИТ. Сопоставление течения COVID-19 с параметрами ММ представлено в табл. Легкое течение COVID-19 документировано у 40 (75%) больных ММ в ПР и у 14 (45%) больных на фоне прогрессии. Госпитализация для лечения COVID-19

потребовалась 55% больных (n=17) в прогрессии ММ, 29% (n=5) из них были переведены в ОПИТ. На этапе наблюдения без лечения COVID-19 был диагностирован у 51 пациента, при этом у 76% из них течение инфекции было легким и лишь 24% больных нуждались в госпитализации. Вакцинация против SARS-COV-2 проведена 24 из 409 больных ММ (6%), в 2 случаях после вакцинации был выявлен положительный ПЦР-тест, не требовавший госпитализации. Оценка поликлональных иммуноглобулинов не более чем за 6 месяцев до диагностики COVID-19 выполнена 58% (n=62) больных. Нормальная концентрация иммуноглобулинов чаще наблюдалась в случае легкого течения COVID-19 (72%), госпитализация потребовалась лишь в 13% (n=3) случаях. Наличие иммунопареза у больных ММ сопровождалось госпитализацией для лечения COVID-19 в 87% случаев, а перевод в ОПИТ наблюдался только у пациентов с иммунопарезом (4 из 4 обследованных). Смерть констатирована у 8 больных (7,5%), только 1 пациентка умерла в ранние сроки после ауто-ТГСК; в 5 случаях наблюдалась прогрессия ММ, осложненная тройной рефрактерностью.

Заключение. Результаты проведенного когортного наблюдательного исследования показали, что у 64% больных ММ COVID-19-инфекция протекала в легкой форме, госпитализация потребовалась 36% больных. Летальность, ассоциированная с COVID-19, составила 7,5%. Прогрессия ММ и наличие иммунопареза являются прогностическими факторами тяжелого течения COVID-19. Вакцинированы против SARS-COV-2 только 6% больных ММ, во всех случаях без нежелательных явлений. Среди них в 2 случаях документирована COVID-19-инфекция, которая не потребовала госпитализации.

Таблица. Характеристика тяжести течения COVID-19 у больных ММ

Параметры ММ при диагностике COVID-19	Число больных с различной степенью тяжести COVID-19			
	Без симптомов (n=25)	Амбулаторное лечение (n=44)	Госпитализация в стационар (n=30)	Госпитализация в ОРИТ (n=8)
Статус ММ:				
- полная ремиссия	14	26	11	2
- ОХЧР	4	6	3	1
- ЧР	1	4	4	0
- прогрессия	6	8	12	5
Этап терапии:				
- индукция	3	4	10	0
- ранние сроки после ауто-ТГСК	2	2	1	1
- поддерживающая терапия	1	2	4	0
- наблюдение без лечения	11	28	10	2
- лечение рецидива	8	8	5	5
Иммунопарез	3 из 10	8 из 29	16 из 19	4 из 4

Моисеев И. С.¹, Дроков М. Ю.², Китаева Ю. С.³, Барабанщикова М. В.¹, Рудакова Т. А.¹, Афанасьева К. С.¹, Морозова Е. В.¹, Власова Ю. Ю.¹,
Попова Н. Н.², Васильева В. А.², Кузьмина Л. А.², Бондаренко С. Н.¹, Константинова Т. С.³, Паровичникова Е. Н.², Кулагин А. Д.¹

РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИКЛОФОСФАМИДА В КОМБИНАЦИИ С РУКСОЛИТИНИБОМ В СРАВНЕНИИ С ЦИКЛОФОСФАМИДОМ В КОМБИНАЦИИ С ИНГИБИТОРАМИ КАЛЬЦИНЕВРИНА И МИКОФЕНОЛАТОМ МОФЕТИЛОМ В ПРОФИЛАКТИКЕ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА» (RTCYRUXO)

¹НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, ²ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России,

³ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1»

Введение. Посттрансплантационный циклофосфамид (ПТЦФ) в сочетании с микофенолатом мофетилем (ММФ) и ингибиторами кальциневрина (ИКН) — широко используемая профилактика РТПХ при гаплоидентичных и неродственных трансплантациях гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Сочетание ПТЦФ и русолиитиниба продемонстрировало благоприятный профиль токсичности и противоопухолевый эффект в исследовании I/II фазы.

Цель работы. В рандомизированное исследование RTCyRuxo (CINC424ARU01T, clinicaltrials.gov, NCT04669210) планируется включить 128 реципиентов ТГСК от неродственного и гаплоидентичного донора с острыми лейкозами в первой и второй клинико-гематологической ремиссии. Пациенты будут рандомизированы 1:1 в группы профилактики ПТЦФ с руksолиитинибом (ПТЦФРукс) и ПТЦФ с ИКН и ММФ (ПТЦФконтроль).

Материалы и методы. Всем пациентам будет проводиться кондиционирование флударабином и бусульфаном с интенсивностью доз на основании локальных клинических практик. Первичной конечной точкой исследования является частота острой РТПХ II–IV степени. Вторичные точки исследования: частота рецидивов, выживаемость, токсичность и др. В исследование включено 43 пациента, которые имели период наблюдения, достаточный для оценки по крайней мере одной конечной точки. Медиана возраста составила 34 года (диапазон 19–58 лет). Миелоаблативную дозу бусульфана получили 65% пациентов. Аллогенная неродственная ТГСК выполнена 54%, гаплоидентичная 46%. Стволовые клетки периферической крови были источником трансплантата у 86% пациентов.

Результаты и обсуждение. Медиана наблюдения составила 8 месяцев. При текущем размере выборки и длительности наблюдения не различалась ни вероятность приживления трансплантата (95% против 90%, $p=0,52$), ни частота первичного неприживления (4% против 5%, $p=0,97$), ни летальность от всех причин (14% против 10%, $p=0,67$) в группах ПТЦФконтроль и ПТЦФРукс соответственно. Также не было получено достоверных различий в скорости приживления нейтрофилов (медиана 20 против 19 дней, $p=0,35$), лейкоцитов (медиана 20 против 19 дней, $p=0,68$) и тромбоцитов (медиана 20 против 18 дней, $p=0,90$) в группах ПТЦФконтроль и ПТЦФРукс соответственно. Частота острой РТПХ составила 24% в группе ПТЦФконтроль и 19% в группе ПТЦФРукс, $p=0,77$. Достоверных различий в частоте острой РТПХ 3–4-й степени также выявлено не было: 9% в группе ПТЦФконтроль и 5% в группе ПТЦФРукс, $p=0,96$. Серьезные нежелательные исследования встречались со схожей частотой в исследуемых группах: 22% в группе ПТЦФконтроль и 19% в группе ПТЦФРукс, $p=0,35$. Нежелательные явления были характерны для процедуры алло-ТГСК и включали сепсис, веноокклюзионную болезнь, тяжелую недостаточность трансплантата, первичное неприживление трансплантата. Не отмечено появления нехарактерных для алло-ТГСК серьезных осложнений.

Закключение. Первый промежуточный анализ результатов не выявил непредвиденных проблем с безопасностью и эффективностью исследуемого метода профилактики РТПХ. Планируется продолжение набора пациентов и оценка отдаленных результатов.

Молостова О. О., Шелихова Л. Н., Першин Д. Е., Попов А. М., Музалевский Я. О., Казаченок А. С., Курникова Е. Е., Новичкова Г. А.,
Масчан А. А., Масчан М. А.

CD19 CAR-T ТЕРАПИЯ У ДЕТЕЙ С РЕЦИДИВАМИ И РЕФРАКТЕРНЫМИ ФОРМАМИ В-ЛИНЕЙНОГО ОЛЛ

ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Введение. С февраля 2018 г. в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева исследуется локальное производство и применение CD19-специфичных CAR-T клеток. Метод продемонстрировал высокую эффективность, однако серьезной проблемой стали рецидивы и жизнеугрожающая токсичность терапии.

Цель работы. В дополненной части исследования была реализована стратегия разделения доз у пациентов с высоким риском развития токсичности и плановое проведение алло-ТГСК достигшим ремиссии пациентам.

Материалы и методы. Всего 57 пациентов с рецидивами и рефрактерными формами В-линейного ОЛЛ были включены в исследование. Для производства CAR-T клеток использовался лентивирусный вектор с костимулирующим доменом 41-BB (Lentigen, Miltenyi Biotec). В первой

части исследования 33 пациента получали ХТ, содержащую циклофосфамид 750 мг/м² и флударабин 120 мг/м², CAR-T-клетки вводились пациентам в 4 различных дозах (0,1, 0,5, 1 и 3×10⁶/кг). Корреляции между частотой достижения ремиссии и полученной дозой CAR-T клеток обнаружено не было. После промежуточного анализа схема лечения была адаптирована к инициальной опухолевой нагрузке. 24 пациента были разделены на группы с «низкой опухолевой нагрузкой» (n=10) и «высокой опухолевой нагрузкой» (n=14) на основании порогового значения 15% лейкоэмических клеток в костном мозге. Пациенты с низкой опухолевой нагрузкой получали неизмененную ХТ и однократное введение CAR-T лимфоцитов (1×10⁶/кг). Пациенты с высокой опухолевой нагрузкой получали интенсифицированную ХТ (флударабин 120 мг/м², циклофосфамид 750 мг/м², цитарабин 900 мг/м², этопозид

450 мг/м², дексаметазон 30 мг/м²) и разделенную дозу CAR-T. Первая доза CAR-T клеток (0,1×10⁶/кг) вводилась в день 0. Вторая доза (0,9×10⁶/кг) вводилась между 7-м и 14-м днями после первой дозы при условии выполнения критериев: количество лейкемических клеток, по данным ИФТ, на 7-е сутки от первого введения составляет <15%, признаки СВЦ и/или нейротоксичности в течение 3 предыдущих дней отсутствуют или не превышают степень 2.

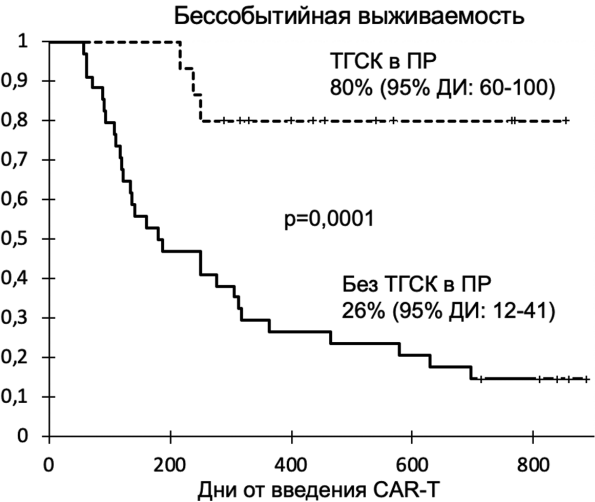
Результаты и обсуждение. 30 пациентов 1-й части исследования были доступны для оценки на 28-й день, 27 (90%) из них имели МОБ-негативную ремиссию. Тяжелый СВЦ и нейротоксичность (3–5-й степени) были связаны исключительно с высокой опухолевой

нагрузкой (p=0,003). С использованием риск-адаптированной стратегии во 2-й части исследования 8 пациентов (80%) с низкой и все пациенты (100%) с высокой опухолевой нагрузкой достигли полной ремиссии на 28-й день. Случаев токсичности 4–5-й степени у пациентов с высокой лейкемической нагрузкой не было (табл.). Медиана наблюдения за выжившими составила 490 дней (287–1193), кумулятивная частота рецидивов после первоначального ответа составила 69,6%, медиана времени до рецидива составила 250 дней (58–696). Аллогенная ТГСК в полной ремиссии после проведенной CAR-T терапии выполнена 15 пациентам. Среднее время между первой инфузией CAR-T клеток и ТГСК составило 96 дней (41–292).

Закключение. Низкие дозы CAR-T клеток показали высокую эффективность и благоприятный профиль токсичности. Риск-адаптированная стратегия позволяет достичь высокой частоты достижения ремиссии у пациентов с любой опухолевой нагрузкой. ТГСК, вероятно, является необходимым методом длительного поддержания ремиссии.

Таблица. Токсичность CAR-T терапии среди всех пациентов

Токсичность	Опухолевые клетки в КМ <15%		Опухолевые клетки в КМ ≥15%	
	Часть 1	Часть 2	Часть 1	Часть 2
Пациенты, n	17	10	16	14
СВЦ, n (%)	7 (41)	7 (70)	11 (69)	12 (86)
I-II	7 (41)	6 (60)	10 (63)	9 (64)
III	0 (0)	1 (10)	0 (0)	3 (21)
IV-V	0 (0)	0 (0)	1 (6)	0 (0)
Нейротоксичность, n (%)	6 (35)	5 (50)	8 (50)	11 (79)
I-II	6 (35)	2 (20)	4 (25)	7 (50)
III	0 (0)	2 (20)	2 (12)	4 (29)
IV-V	0 (0)	1 (10)	2 (12)	0 (0)



Момот А. П., Мамаев А. Н.

ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ, СВЯЗАННЫЕ С ОПРЕДЕЛЕНИЕМ УРОВНЯ D-ДИМЕРА И СТАНДАРТИЗАЦИЕЙ ОЦЕНКИ ДАННОГО МАРКЕРА ПРИ ВНУТРИСОСУДИСТОМ СВЕРТЫВАНИИ КРОВИ

Алтайский филиал ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Последние годы и в особенности пандемия, связанная с распространением новой вирусной инфекции SARS-CoV-2, продемонстрировали усиление профессионального интереса к маркерной роли D-димера в качестве показателя, отражающего интенсивность гемостатических и фибринолитических реакций в кровеносном русле. Между тем в мировом сообществе считается, что определение данного показателя до сих пор не стандартизировано, различные клиники получают малосопоставимые между собой результаты, что связано, очевидно, с использованием различных моноклональных антител, отсутствием международного стандарта D-димера и, что главное, зависимости получаемых результатов исследования от степени лизиса стабилизированного фибрина (X-олигомеров) плазмином в кровотоке в тех или иных случаях.

Цель работы. Установить на основе вызванного «терминального» фибринолиза *in vitro* реальный уровень D-димера (по содержанию фрагментов D-D-E) в плазме крови у больных с внутрисосудистым свертыванием крови и на этой основе обосновать новый подход к стандартизации определения данного анализа в клинической практике.

Материалы и методы. Работа предусматривала исследование стабилизированной цитратом натрия плазмы крови 31 пациентки в возрасте от 22 до 34 лет с поздней (средней тяжести и тяжелой) преэклампсией при сроке беременности более 34 недель. Фибринолиз *in vitro* стимулировали стрептокиназой («Белмедпрепараты»). Результаты устанавливались при исследовании плазмы крови

до и после введения в нее активатора фибринолиза. Количественное определение D-димера осуществлялось с помощью набора реагентов Auto Red D-dimer 700 (Helena Bioscience), предусматривающего использование моноклональных антител MA8D3. Исследования проводились на коагулометре Sysmex CA-1500 (Sysmex Corporation).

Результаты и обсуждение. Установлено, что исходно уровень D-димера превышал верхний, предельный его уровень (более 500 нг/мл) у 14 пациенток из 31 (45,2%). После стимуляции в плазме фибринолиза их число увеличилось до 23 (74,2%), при этом кратность прироста данного маркера колебалась от 0,95 до 14,91. Данные статистической обработки показали, что средняя величина кратности прироста составила 3,67, медиана 1,92, 95% ДИ 1,19–2,99, интерквартильный размах — 1,04–3,40. В частности, в одном из наблюдений исходный уровень D-димера был равен 415 нг/мл (в пределах нормальных колебаний), а после высвобождения соответствующих неоантигенов/эпитопов, свойственных D-димеру, в составе X-связанных растворимых олигомеров фибрина его уровень увеличился до 6188 нг/мл.

Закключение. Предложенный подход к определению D-димера, предусматривающий пробоподготовку с использованием стрептокиназы *in vitro*, позволяет, на наш взгляд, достичь более полной оценки содержания неоантигенов, характерных для данного производного фибрина. Полученные результаты определяют новый вектор, направленный на стандартизацию такого рода исследований в клинической практике.

Моор Ю. В., Просвирина Н. В., Поспелова Т. И.

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОЦЕДУРЫ МОБИЛИЗАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ДОНОРОВ В УСЛОВИЯХ ДНЕВНОГО СТАЦИОНАРА ГБУЗ НСО «НКЦК»

ГБУЗ НСО «Новосибирский клинический центр крови», ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск

Введение. Приказом Минздрава России от 12 декабря 2018 г. № 875н утвержден порядок оказания медицинской помощи при заболеланиях, для лечения которых применяется ТКМ и ТГСК, согласно которому заготовка ГСК может осуществляться в условиях дневного стационара. В Новосибирском клиническом центре крови (НКЦК) имеется дневной стационар и выстроен полный цикл работы с донорами стволовых клеток от типирования до забора. Обязательным условием для донации ГСК является предварительная мобилизация клеток-предшественников в периферическую кровь посредством применения стимулятора лейкопоза — гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). Утвержденной стандартной схемы длительности применения Г-КСФ и начала лейкофереза у здоровых доноров в Российской Федерации нет.

Цель работы. Изучить и оценить эффективность схемы проведения мобилизации клеток-предшественников в периферическую кровь и возможность проведения у доноров лейкофереза на 5–6-е сутки от начала стимуляции гемопоэза

Материалы и методы. Медицинская документация доноров ГСК, проточный цитофлуориметр FACS Calibur, BD, анализатор гематологический XS 1000i, Sismex.

Результаты и обсуждение. За период 2017–2021 гг. у 5 доноров осуществлялись мобилизация и заготовка ГСК в условиях дневного стационара НКЦК. Во всех случаях мобилизации использовался препарат филграстим по следующей схеме: ежедневно 1 раз в сутки в дозировке 10 мг/кг веса донора в течение 4 дней, на 5-й день введение препарата осуществлялось 2 раза (½ дозы вводили за 1 час до проведения процедуры

афереза, вторую половину — после выполнения донации), на 6-й день Г-КСФ не вводился. Заготовка ГСК осуществлялась на 5-й и 6-й день от начала введения Г-КСФ. Учитывая, что в литературе имеются данные о том, что концентрация CD34+клеток в периферической крови возрастает через 4 дня, держится в течение 1–2 дней, затем снижается, для лабораторной оценки эффективности мобилизации ГСК мы определили следующие показатели. Определение уровня ядросодержащих клеток (ЯСК) в периферической крови: до введения Г-КСФ, на 4-е сутки стимуляции, в дни заготовки ГСК; определение уровня CD34+ клеток на 4-й день стимуляции и в дни донации. Во всех случаях наблюдался статистически значимый прирост числа ЯСК к 4–5-му дню от исходного уровня (от 400 до 1000%), который сохранялся без снижения на одном уровне в течение всего периода лейкофереза. Уровень CD34+ клеток в периферической крови доноров значительно колебался, но ввиду малой когорты исследуемых установить закономерность прироста и зависимость от ЯСК не представляется возможным. Уровень ЯСК и CD34+ клеток в периферической крови доноров оставались стабильными в течение 4–6 суток от начала стимуляции без тенденции к снижению к 6-му дню (у 4 из 5 доноров уровень ЯСК на 6-е сутки достиг своего максимума без дальнейшего прироста CD34+ клеток). Уровень CD34+ клеток в продукте во всех случаях соответствовал запрашиваемому, составлял от 4,2 до 6,8х10⁶/л на 1 кг веса пациента. Уровень ЯСК у всех доноров достиг исходного через неделю после донации ГСК.

Закключение. Использование Г-КСФ позволяет достичь уровня CD34+ и ЯСК в периферической крови донора, к 5–6-му дню достаточного для проведения у доноров лейкофереза на 5–6-е сутки.

Донор/возраст/вес	Уровень лейкоцитов исходный	Уровень лейкоцитов на 4 день стимуляции	Уровень лейкоцитов в день донации	Уровень CD34 в периферической крови в день донации	Уровень ЯСК в продукте	CD34 в компоненте, CD34 / кг веса пациента х10 ⁶	Уровень лейкоцитов у донора через неделю после донации ГСК
И., 37 лет, 119 кг	6,79х10 ⁹ /л	27,3х10 ⁹ /л	27,5х10 ⁹ /л	68,54х10 ⁶ /л	26,6х10 ⁹ /л	317,5х10 ⁶ /л [4,5х10 ⁶ /л на кг веса пациента]	6,25х10 ⁹ /л
В., 37 лет, 60 кг	8,04х10 ⁹ /л	48,7х10 ⁹ /л	46,39х10 ⁹ /л	325,4х10 ⁶ /л	30,2х10 ⁹ /л	271,8х10 ⁶ /л	7,45х10 ⁹ /л
			73,9х10 ⁹ /л	509,9х10 ⁶ /л	19,5х10 ⁹ /л	183,3х10 ⁶ /л Итого: 455,1х10 ⁶ /л (5,0х10 ⁶ /л на кг веса пациента)	
Е., 28 лет, 84 кг	4,2х10 ⁹ /л	31,47х10 ⁹ /л	31,47х10 ⁹ /л	303,3х10 ⁶ /л	38,65х10 ⁹ /л	77,3х10 ⁶ /л	4,0х10 ⁹ /л
			32,14х10 ⁹ /л	861,9х10 ⁶ /л	39,90х10 ⁹ /л	159,6х10 ⁶ /л Итого: 236,9х10 ⁶ /л (4,2х10 ⁶ /л на кг веса пациента)	
Г., 24 года, 100 кг	7,1х10 ⁹ /л	49,99х10 ⁹ /л	49,03х10 ⁹ /л	620,6х10 ⁶ /л	52,1х10 ⁹ /л	424,5х10 ⁶ /л	6,5х10 ⁹ /л
			53,9х10 ⁹ /л	626,4х10 ⁶ /л	29,5х10 ⁹ /л	132,7х10 ⁶ /л Итого: 557,2х10 ⁶ /л (6,8х10 ⁶ /л на кг веса пациента)	
П., 25 лет, 74 кг	3,08х10 ⁹ /л	52,4х10 ⁹ /л	57,6х10 ⁹ /л	483х10 ⁶ /л	50,07х10 ⁹ /л	178,9х10 ⁶ /л	4,8х10 ⁹ /л
			64,89х10 ⁹ /л	388х10 ⁶ /л	72,6х10 ⁹ /л	212,2х10 ⁶ /л Итого: 391,1х10 ⁶ /л (4,8х10 ⁶ /л на кг веса пациента)	

Морозова Е. В., Коцеябина П. В., Цветков Н. Ю., Юровская К. С., Гиндина Т. Л., Моисеев И. С., Кулагин А. Д.

ПРОГНОЗ И РЕЗУЛЬТАТЫ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ И ВТОРИЧНЫМ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Клиника НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Введение. Пациенты с вторичным миелодиспластическим синдромом (вт-МДС), развивающимся после предшествующей химиолучевой терапии, имеют более неблагоприятное течение и прогноз по сравнению с пациентами с первично выявленным МДС (*de novo* МДС).

Цель работы. Сравнить общую выживаемость и результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у пациентов с первичным и вторичным МДС.

Материалы и методы. Одноцентровое ретроспективное когортное исследование включало 60 пациентов с МДС: 30 пациентов с *de novo* МДС и 30 пациентов с вт-МДС. Проанализирована группа из 30 пациентов (10 м/20 ж) с вт-МДС, развившимся после химио- или лучевой терапии предшествующего злокачественного новообразования (ЗНО). В группу контроля включено 30

пациентов (10 м/20 ж) с *de novo* МДС, стратифицированных по возрасту на момент постановки диагноза МДС, полу и риску в соответствии с IPSS-R и WPSS (табл. 1). Оценивалась общая выживаемость (ОВ), которая определялась как время от постановки диагноза МДС до смерти по любой причине.

Результаты и обсуждение. Все пациенты были включены в анализ. Медиана ОВ для вт-МДС была значительно короче, чем для *de novo* МДС (13 и 48 месяцев соответственно, $p=0,03$) (рис. 1). Частота трансформации в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) существенно не различалась в группах вт-МДС и *de novo* МДС (33% и 30% соответственно, $p=0,7$). Медиана времени до трансформации в ОМЛ в группе вт-МДС составила 2,6 месяца, в группе *de novo* МДС — 8,6 месяца ($p=0,27$). Проанализированы факторы риска у пациентов с вт-МДС (табл. 2). В структуре предшествующих ЗНО преобладали

классическая лимфома Ходжкина 30% (n=9), неходжкинские лимфомы 23% (n=7), рак молочной железы 20% (n=6), острые лейкозы 7% (n=2), хронический лимфолейкоз 7% (n=2), а также солидные опухоли 13% (n=4). Терапия по поводу предшествующего ЗНО включала химиотерапию у 37% (n=11), лучевую терапию у 3% (n=1), комбинированную терапию у 50% (n=15). Не было отмечено влияния типа, статуса и варианта терапии предшествующего ЗНО на ОВ пациентов с вт-МДС. При этом была продемонстрирована прогностическая значимость стратификации риска, предложенной группой MD Anderson Cancer Center для вт-МДС (TPSS). Алло-ТГСК была проведена у 37% пациентов (n=11) с вт-МДС. Медиана ОВ для пациентов без алло-ТГСК была значительно короче, чем у перенесших алло-ТГСК пациентов (8 и 38 месяцев соответственно, $p<0,001$) (рис. 2). Отмечена тенденция к увеличению ОВ у пациентов с алло-ТГСК в первый год от постановки диагноза по сравнению с пациентами, которым алло-ТГСК была выполнена в более поздние сроки, однако статистическая значимость различий не подтверждена, вероятно, из-за малого объема выборки (медиана ОВ 38 и 22 мес. соответственно, $p=0,8$).

Заключение. Пациенты с вт-МДС имеют значительно более неблагоприятный прогноз по сравнению с сопоставимыми по риску пациентами с *de novo* МДС, что обуславливает нецелесообразность использования стандартных прогностических шкал для пациентов

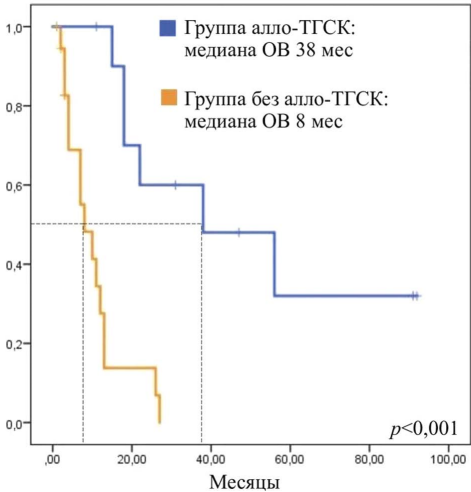
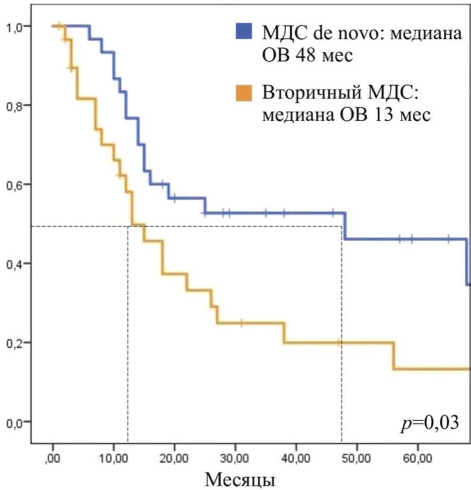
с вт-МДС. Алло-ТГСК увеличивает выживаемость пациентов с вт-МДС и требует более ранних сроков выполнения.

Таблица 1

	Вторичный МДС N=30	De novo МДС (контроль) N=30	p
Возраст на момент постановки диагноза МДС, медиана (диапазон), лет	46 (20–70)	45 (21–75)	0,8
Пол, м/ж (%)	10/20 (33/67)	10/20 (33/67)	1,0
IPSS-R, n (%)			0,99
Очень низкий риск	0	0	
Низкий риск	1 (3)	1 (3)	
Промежуточный риск	3 (10)	3 (10)	
Высокий риск	7 (24)	8 (27)	
Очень высокий риск	19 (63)	18 (60)	
WPSS, n (%)			0,4
Очень низкий риск	2 (7)	1 (3)	
Низкий риск	0	1 (3)	
Промежуточный риск	0	1 (3)	
Высокий риск	9 (30)	13 (44)	
Очень высокий риск	19 (63)	14 (47)	

Таблица 2

	вт-МДС, N=30
Предшествующее злокачественное новообразование, n (%)	
Классическая лимфома Ходжкина	9 (30)
Неходжкинские лимфомы	7 (23)
• Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома	• 3 (10)
• Фолликулярная лимфома	• 1 (3)
• Т-клеточная лимфома	• 1 (3)
• Мантийноклеточная лимфома	• 1 (3)
• Лимфома, неклассифицируемая, с чертами, промежуточными между ДВКЛ и лимфомой Ходжкина	• 1 (3)
Рак молочной железы	6 (20)
Острые лейкозы	2 (7)
Хронический лимфолейкоз	2 (7)
Другие	4 (13)
Статус первичного ЗНО на момент постановки диагноза МДС, n (%)	
Полная ремиссия	24 (80)
Другое	6 (20)
Медиана количества линий предшествующей терапии для всей группы, n (диапазон)	2 (1–10)
Медиана количества линий терапии для пациентов с лимфомами, n (диапазон)	3 (1–10)
Лучевая терапия, n (%)	17 (57)
Предшествующая химиолучевая терапия, n (%)	
ABVD	4 (13)
BEACOPP	6 (20)
CHOP-подобные режимы	5 (17)
FCR	2 (7)
HyperCVAD-R	2 (7)
FCD	1 (3)
FAC	1 (3)
Другие	5 (17)
Только лучевая терапия	1 (3)
Неизвестно	3 (10)
Ауто-ТГСК среди пациентов с лимфомами, n (%)	10 (63)
Вариант ВДХТ, n (%)	
BEAM/R-BEAM	7 (70)
CEAM	1 (10)
Бендамустин+Мелфалан	1 (10)
Неизвестно	1 (10)
Время от постановки диагноза первичного ЗНО до вт-МДС, медиана (диапазон), лет	6 лет (2–19)
Цитогенетический риск по Armand, n (%)	
Стандартный риск	6 (20)
Неблагоприятный	24 (80)
Вариант вт-МДС, n (%)	
МДС-МД	4 (13)
МДС-ЛД	0
МДС-КС	0
МДС-ИБ	24 (80)
МДС-5q–	1 (3)
МДС-Н	1 (3)
TPSS, n (%)	
Хороший прогноз	3 (10)
Промежуточный прогноз	12 (40)
Неблагоприятный прогноз	12 (40)
Не уточнено	3 (10)



Морозова Е. В., Барабанщикова М. В., Власова Ю. Ю., Юровская К. С., Гиндина Т. Л., Бархатов И. М., Моисеев И. С., Кулагин А. Д.

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ПРОДВИНУТЫМИ ФАЗАМИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА

Клиника НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Введение. Несмотря на широкое использование ингибиторов тирозинкиназ 2-го и 3-го поколения, прогноз пациентов с продвинутыми стадиями ХМЛ все еще остается неблагоприятным.

Цель работы. Сравнить результаты консервативной терапии и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у пациентов с продвинутыми стадиями ХМЛ.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование были включены 162 пациента с ХМЛ БК / ФА с алло-ТГСК + ИТК (n=62/20) или без (n=70/10, ИТК) алло-ТГСК в анамнезе. Все пациенты получали алло-ТГСК с режимом кондиционирования пониженной интенсивности доз. В группу консервативной терапии с ИТК были включены пациенты с прогрессированием по заболеванию, поздним

направлением в трансплантационный центр, отказом пациента от алло-ТГСК или отсутствием донора. Группы пациентов с алло-ТГСК + ИТК и ИТК не различались по возрасту, полу, сопутствующей патологии, фазе заболевания и наличию дополнительных хромосомных aberrации (ДХА) (табл.). Общая выживаемость (ОВ) определялась как время от начала лечения (алло-ТГСК /ИТК, ПХТ) до смерти, бессобытийная выживаемость (EFS) — как время между началом лечения и потерей ответа или посттрансплантационным рецидивом, смертью. Ответ был оценен в соответствии с рекомендациями European Leukemia Net.

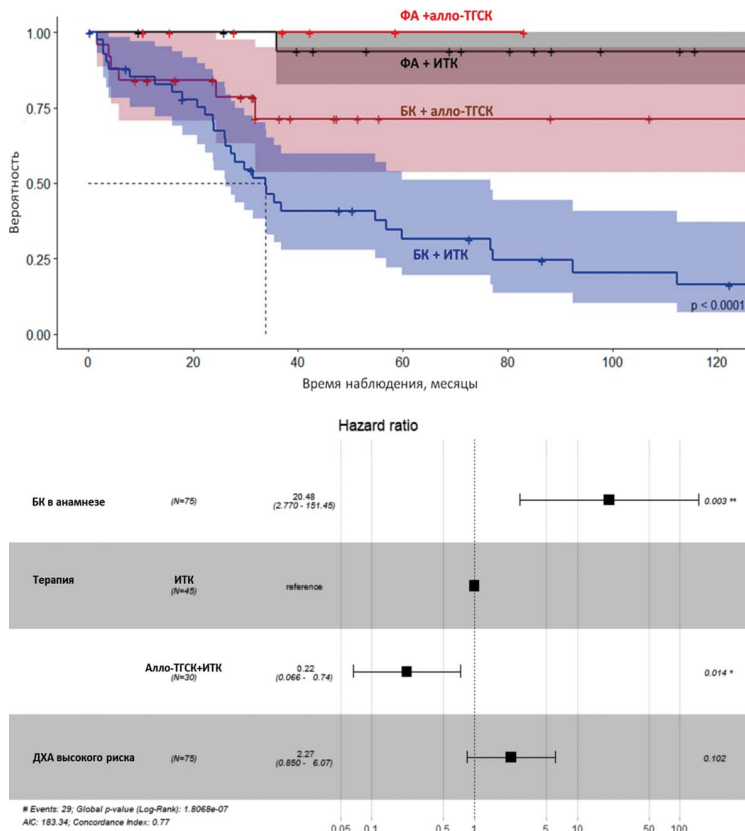
Результаты и обсуждение. Ме времени наблюдения составила 44 мес. (1–344). Приживление было зарегистрировано в 86% (n=71). Летальность, не связанная с рецидивом, составила 10% и 18% в течение 100 дней и 1 года соответственно. Кумулятивная частота рецидивов в течение двух лет составила 39%. Данные об ответе были доступны для 71 пациента в группе ИТК: 36 (59%) пациентов не ответили на терапию, 22 (34%), 1 (2%) и 2 (3%) достигли ПГО, ПЦО и ПМО соответственно. Среди 10 пациентов без БК в анамнезе 1 больной не ответил на терапию, тогда как 5 достигли ПГО, 2 — ПЦО и 2 — ПМО. 69 пациентов погибли на фоне прогрессирования ХМЛ. С целью оценки влияния алло-ТГСК на ОВ пациентов в продвинутой фазе ХМЛ был использован метод ландмарк-анализа на 2 и 3 года, в котором за начальную точку была выбрана дата возникновения максимальной фазы: ФА или БК. При выполнении ландмарк-анализа на 2 года алло-ТГСК значимо улучшала ОВ пациентов с БК в анамнезе — 71% по сравнению с теми, кто получал консервативную терапию ИТК — 28% ($p < 0,0001$). В модели Кокса алло-ТГСК также была ассоциирована с более высокой ОВ по сравнению с ИТК (ОР 0,37 (95%ДИ 0,15–0,89), $p = 0,026$). Ландмарк-анализ на 3 года показал преимущество в ОВ в группе пациентов с БК в анамнезе и алло-ТГСК — 82% над группой пациентов, получавших только консервативную терапию с включением ИТК — 32% ($p < 0,0001$) (рис.). Этот факт был

подтвержден в модели Кокса, в котором выполнение алло-ТГСК значимо улучшало 5-летнюю ОВ (ОР 0,22 (95%ДИ 0,07–0,74), $p = 0,014$), в то время как наличие БК в анамнезе ухудшало 5-летнюю ОВ (ОР 20,5 (95% ДИ 2,77–151,45), $p = 0,003$).

Закключение. Несмотря на значимые успехи ИТК в терапии пациентов в ХФ ХМЛ, алло-ТГСК остается единственным лечивающим методом терапии в группе неблагоприятного прогноза. Своевременное направление пациентов с ФА и БК в трансплантационный центр может улучшить результаты терапии этой группы.

Таблица. Характеристика пациентов

Характеристика	ИТК (n=80)	Алло-ТГСК (n=82)	p
Пол			
Мужчина	58 (73%)	57 (70%)	0,55
Женщина	22 (27%)	25 (30%)	
Возраст на момент диагноза	38 (18–61)	34 (4–57)	0,04
Возраст на момент алло-ТГСК	40 (18–61)	37 (18–66)	0,19
Фаза по заболеванию			0,07
ФА	10 (12%)	20 (24%)	
БК	70 (88%)	62 (76%)	
Фаза перед алло-ТГСК			
ХФ≥2		49 (60%)	
ФА		23 (28%)	
БК		10 (12%)	
Дополнительные хромосомные аномалии			0,87
Да	33 (41%)	35 (43%)	
Нет	47 (59%)	47 (57%)	
Терапия			0,054
ПХТ+ИТК	60 (86%)	50 (61%)	
ИТК	10 (14%)	30 (37%)	
ПХТ	0 (0%)	2 (2%)	
Тип ИТК			
Иматиниб	73	55	
Дазатиниб	61	63	
Нилотиниб	32	29	
Бозутиниб	8	7	
Понатиниб	4	2	
Коморбидность			0,76
Да	37 (46%)	36 (44%)	
Нет	43 (54%)	46 (56%)	
Тип БК			
Миелоидный	43 (61%)	26 (33%)	
Лимфоидный	17 (24%)	33 (42%)	
Смешанный	0 (0%)	3 (4%)	
Неизвестно	10 (15%)	0 (0%)	
Поражение ЦНС			0,42
Да	2 (2%)	4 (5%)	
Нет	78 (98%)	78 (95%)	
Экстрамедуллярное поражение			0,57
Да	1 (1%)	2 (2%)	
Нет	79 (99%)	80 (98%)	
Донор			
Неродственный		52 (63%)	
Родственный		30 (37%)	
HLA-совместимость (по 10 аллелям)			
Совместимый		64 (78%)	
Частично совместимый		12 (14%)	
Гаплоидентичный		6 (8%)	
Источник ПСК			
Костный мозг		43 (52%)	
Периферические стволовые клетки		39 (48%)	
Среднее число CD34+ клеток/кг		4 (1–18)	
Профилактика РТПХ			
На основе посттрансплантационного циклофосфида		54 (66%)	
АТГ		15 (18%)	
Метотрексат + ингибиторы кальциунмеврина		13 (16%)	
НСТ-С1 индекс			
0		49 (60%)	
1		24 (30%)	
2		8 (9%)	
3		1 (1%)	
ЕВМТ фактор риска			
2		3 (4%)	
3		9 (11%)	
4		25 (30%)	
5		33 (40%)	
6		9 (11%)	
7		3 (4%)	



Наумова К. В., Степанова Т. Ю., Кузьмина Т. П., Кривова С. П., Мордвинова Е. В.,

ВАЖНОСТЬ ДИАГНОСТИКИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Введение. Лечение ХМЛ сопровождается развитием осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (сердечная недостаточность,

удлинение интервала QT, артериальная гипертензия и др.), в основе которых — повреждение эндотелия сосудов под действием факторов

риска, в том числе применение противоопухолевой терапии, что приводит к развитию атеросклероза. Таким образом, выявление и своевременная коррекция дисфункции эндотелия (ЭД) может сдерживать развитие сердечно-сосудистых осложнений.

Цель работы. Выявить роль маркеров повреждения эндотелия и показателей липидного спектра в развитии ЭД у пациентов с хроническим миелолейкозом, принимающих ингибиторы тирозинкиназы I и II поколений.

Материалы и методы. На базе клиники и кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России (г. Самара) и ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург) обследовано 124 больных ХМЛ в возрасте от 30 до 50 лет, принимающих ИТК более 6 месяцев. В 1-ю группу (n=27) вошли пациенты, принимающие иматиниб в дозе 400 мг/сут., во 2-ю группу (n=25) — дазатиниб 100 мг/сут., в 3-ю группу (n=26) — нилотиниб 800 мг/сут., в группу сравнения (n=25) — пациенты, принимающие иматиниб в средней дозе 600 мг/сут., группу контроля составил 21 пациент с впервые выявленным ХМЛ. У всех пациентов определяли показатели липидного спектра (общий холестерин (ОХ), холестерин липопротеинов высокой (ХС-ЛПВП), холестерин липопротеинов низкой (ХС-ЛПНП), холестерин липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП), триглицериды (ТГ), коэффициент атерогенности (КА)) и оценивали функцию эндотелия: С-реактивного

белка (СРБ), фибриногена, гомоцистеина, эндотелина-1 (ЭТ-1), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF).

Результаты и обсуждение. Более выраженные изменения липидного спектра отмечены у больных ХМЛ, принимающих ИТК II поколения, особенно нилотиниб 800 мг. Уровень ОХ составил $6,27 \pm 0,22$ ммоль/л, ХС-ЛПНП — $4,33 \pm 0,28$ ммоль/л, ХС-ЛПОНП — $0,92 \pm 0,17$ ммоль/л, ТГ — $1,85 \pm 0,07$ ммоль/л, КА — $3,94 \pm 0,27$, что было достоверно ($p < 0,001$) выше, чем в других исследуемых группах. Уровень ХС-ЛПВП достоверно ($p < 0,001$) снижался до $1,16 \pm 0,10$ ммоль/л в сравнении с другими группами пациентов. Выявлено наличие ЭД: увеличение ($p < 0,01$) уровня гомоцистеина, ЭТ-1 и VEGF ($14,84 \pm 0,26$ мкмоль/л, $0,92 \pm 0,05$ фмоль/мл, $166,57 \pm 12,41$ пг/мл соответственно) в 3-й группе по сравнению с 1-й и 2-й группами ($9,58 \pm 0,30$ и $10,89 \pm 0,37$ мкмоль/л, $0,18 \pm 0,06$ и $0,34 \pm 0,04$ фмоль/мл, $54,75 \pm 7,47$ пг/мл и $108,91 \pm 12,84$ пг/мл соответственно) и с группами сравнения ($10,14 \pm 0,33$ мкмоль/л, $0,22 \pm 0,06$ фмоль/мл, $76,84 \pm 7,18$ пг/мл) и контроля ($9,32 \pm 0,28$ мкмоль/л, $0,07 \pm 0,04$ фмоль/мл, $36,47 \pm 6,64$ пг/мл). Корреляционный анализ показал достоверную выраженность маркеров повреждения эндотелия и показателей липидного обмена.

Заключение. Воздействие ИТК на эндотелий сосудов приводит к развитию системного воспаления и нарушению функции эндотелия, более выраженным при применении ИТК II поколения. Взаимосвязь показателей липидного спектра и маркеров повреждения эндотелия у пациентов с ХМЛ свидетельствует о единстве процессов атерогенеза и ЭД.

Никитина Т. П.¹, Шевченко Ю. Л.², Ионова Т. И.¹, Мельниченко В. Я.²

ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ И ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ВЫГОРАНИЕ У МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ, ОКАЗЫВАЮЩИХ ПОМОЩЬ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМ БОЛЬНЫМ, В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

¹Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ, ²Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова, г. Санкт-Петербург

Введение. Деятельность медицинских работников, в особенности специалистов, оказывающих помощь пациентам с онкологическими/онкогематологическими заболеваниями, сопровождается высоким нервно-психическим напряжением и значительным стрессом, что может способствовать развитию профессионального выгорания (ПВ).

Цель работы. Изучение психического здоровья и ПВ среди медицинских работников, оказывающих плановую медицинскую помощь пациентам онкогематологического профиля в условиях пандемии COVID-19.

Материалы и методы. В исследование включены врачи, профессиональная деятельность которых связана с ведением онкогематологических больных и которые приняли участие в наблюдательном исследовании «Качество жизни на фоне пандемии коронавируса» (КЖ-Ков-21) в январе – феврале 2021 года. В рамках опроса на основе интернет-ресурса медицинские работники заполняли следующие электронные формы: цифровую оценочную шкалу (ЦОШ) качества жизни, Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS), опросник профессионального выгорания Maslach Burnout Inventory (MBI) и специальную анкету, содержащую социодемографическую информацию и вопросы о связанных с пандемией проблемах в повседневной жизни.

Результаты и обсуждение. В анализ включены данные анкетирования 81 специалиста из 24 городов РФ. Средний возраст врачей — $43,9 \pm 11,8$ года (26–71), 67% специалистов — женщины.

Профессиональный стаж в среднем составил 18,6 года (1–47). Из общего числа специалистов, участвовавших в опросе, 48% указали, что перенесли коронавирусную инфекцию, 15% — не уверены, болели ли они COVID-19; 64% отметили, что их родственники болели COVID-19. В целом 80,2% врачей отметили ухудшение своего качества жизни в период пандемии. Негативные изменения психоэмоционального функционирования за время пандемии имелись у 67,5% специалистов; у 25% они были существенными. Повышенный/пограничный уровень тревоги установлен у 22,2%, пограничный/повышенный уровень депрессии — у 16% специалистов. Сформированный синдром ПВ определен у 13,6% врачей; у этих специалистов имелся высокий уровень проблем по всем трем шкалам опросника MBI. Признаки синдрома ПВ наблюдали у 38,3% врачей; у них регистрировался высокий уровень эмоционального истощения и/или деперсонализации. У 46,2% врачей отсутствовали признаки ПВ.

Заключение. У большинства врачей, оказывающих помощь онкогематологическим больным в условиях стационара, в период пандемии COVID-19 наблюдали ухудшение психоэмоционального функционирования. У значимой доли специалистов имеет место пограничный/повышенный уровень тревоги и/или депрессии. Более чем у половины врачей отмечено ПВ разной степени выраженности. В условиях пандемии для проведения своевременных профилактических мероприятий необходима периодическая оценка степени сформированности синдрома ПВ среди медицинского персонала для выявления специалистов, имеющих высокий риск его развития.

Никулина Е. Е., Рисинская Н. В., Смирнова С. Ю., Рыжикова Н. В., Бадмажапова Д. С., Габеева Н. Г., Звонков Е. Е., Фирсова М. В., Соловьев М. В., Судариков А. Б., Менделеева Л. П.

ОПУХОЛЕВЫЕ МАРКЕРЫ В СЦДНК У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Для малоинвазивной диагностики, а также в случаях, когда биопсия опухолевой ткани затруднительна или не может быть выполнена, в настоящее время используется исследование сцДНК в биологических жидкостях организма. Оценка молекулярной гетерогенности опухоли и динамики опухолевого процесса важна

также для диагностики, определения прогноза, мониторинга эффективности терапии и рецидивов. В предыдущих работах показано увеличение концентрации сцДНК у пациентов на фоне прогрессии онкозаболеваний. Важно отметить, что количество сцДНК — неспецифический показатель, не отражающий ее качественный состав.

Циркулирующая опухолевая ДНК характеризуется генетическими изменениями (набор определенных мутаций, микросателлитная нестабильность, хромосомные перестройки), которые присутствуют только в опухолевой ткани, что позволяет отличить ее от нормальной сцДНК. В данной работе мы попытались дать относительную количественную оценку ДНК опухоли в тотальной сцДНК.

Цель работы. Оценить диагностические возможности исследования сцДНК у пациентов с онкогематологическими заболеваниями.

Материалы и методы. В исследование включены 12 пациентов ФГБУ «НМИЦ гематологии»: 4 — с первичной медиастинальной В-клеточной лимфомой (ПМВКЛ), 6 — с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДБККЛ) и 2 — с множественной миеломой (ММ) с плазмцитомой (П). Плазму получали из цельной крови; сцДНК выделяли коммерческим набором (Quagen, Германия) согласно протоколу производителя. STR-профили оценивали с помощью ПЦР с панелью праймеров к 19 тетра-нуклеотидным STR-маркерам и маркеру амелогенина COrDIS Plus (ООО «Гордиз», Россия). Фрагментный анализ ПЦР-продуктов выполняли на генетическом анализаторе «Нанофор-05» (СИНТОЛ). Анализ STR-профилей выполняли с помощью программы GeneMapper v.4 (Applied Biosystems, США), сравнивая биоптаты опухолей, сцДНК и контрольную ДНК из буккального эпителия пациентов, ПК, КМ. В-клеточную клональность в биоптате и сцДНК у пациентов с ПМВКЛ и ДБККЛ исследовали методом фрагментного анализа (праймеры Biomed-2). Мутации в гене MYD88 определяли методом АС-ПЦР, в генах KRAS, NRAS при ММ — секвенированием по Сэнгеру.

Результаты и обсуждение. У всех пациентов, кроме одного (пациент № 4), в биоптатах выявлены потеря гетерозиготности (ЛОН, loss of heterozygosity) или появление нового аллеля со вставкой +4 нуклеотида (EMAST, elevated

microsatellite alteration at selected tetranucleotides) (табл.). У 6 пациентов эти события нашли только в биоптатах (пациенты № 1, 2, 5, 7, 8, 11), у 3 аллельная нагрузка по найденным мутациям была ниже, чем в биоптате (пациенты № 6, 9, 12). У 2 пациентов с ПМВКЛ (№ 3, 4) нагрузка мутантных аллелей в сцДНК была выше, чем в биоптате, причем в одном случае мутации присутствовали только в сцДНК (пациент № 4). У пациента № 10 (ДБККЛ) STR-профили биоптата и сцДНК не совпали.

Заключение. В большинстве случаев из-за невысокого содержания опухолевой ДНК в сцДНК для молекулярного анализа необходимы высокочувствительные методы, исключающие конкурентную ПЦР. Однако иногда количество ДНК опухоли в сцДНК превышает содержание ее в биоптате. Несовпадение мутационных профилей биоптата опухоли и сцДНК может указывать на существование в организме разных опухолевых клонов или второй опухоли.

Таблица. Распределение STR-локусов с потерей гетерозиготности (ЛОН) и нестабильностью (EMAST)

Диагноз №	Материал	В-клеточность	Соматические мутации	D1S16S6	D2S441	D3S13S8	D5S818	D7S820	D8S1179	D10S1248	D12S391	D13S317	D16S539	D18S51	D21S11	D22S1045	CSF1PO	FGA	SE33	TH01	TPOX	VWA	Амелогенин X	Амелогенин Y
ПМВКЛ	1 биоптат	Vk+		ЛОН32%																				
	сцДНК	Vk+		н/и																				
	2 биоптат	IgH+								ЛОН39%											ЛОН28%			
	сцДНК	IgH+								н/и											н/и			
	3 биоптат	IgH+					ЛОН18%								ЛОН22%							EMAST30%		
	сцДНК	IgH+					ЛОН29%								ЛОН56%							EMAST32%		
ДБККЛ	4 биоптат	IgH+													н/и						н/и			
	сцДНК	IgH+													ЛОН29%						ЛОН43%			
	5 биоптат	IgH+					ЛОН31%			ЛОН36%					ЛОН50%						ЛОН46%			
	сцДНК	IgH+					н/и			н/и					н/и						н/и			
	6 биоптат	IgH+			ЛОН33%																	ЛОН78%		
	сцДНК	IgH+			ЛОН17%																	ЛОН29%		
ММ	7 биоптат	IgH+				ЛОН77%											EMAST72%							
	сцДНК	IgH+				н/и											н/и							
	8 биоптат	IgH+								ЛОН28%														
	сцДНК	IgH+								н/и														
	9 биоптат	IgH+	MYD88 100%			ЛОН83%		ЛОН83%									ЛОН72%							
	сцДНК	IgH+	MYD88 68%			ЛОН37%		ЛОН43%									ЛОН49%							
ММ	10 биоптат	IgH+			н/и		EMAST43%		н/и	н/и				ЛОН35%										
	сцДНК	IgH+			ЛОН48%		н/и	ЛОН36%	ЛОН39%					н/и										
	11 биоптат		NRAS Q61E					ЛОН91%								ЛОН97%								
	сцДНК		мало					н/и								н/и								
	12 биоптат				ЛОН84%	EMAST47%							ЛОН83%	ЛОН77%									ЛОН80%	
	сцДНК				ЛОН32%	EMAST28%							н/и	н/и									ЛОН40%	

Примечание: н/и — неинформативно; определяемый маркер совпадает с маркером в контрольной ДНК.

Панкрашкина М. М.¹, Виноградова О. Ю.^{1,2,3}, Черников М. В.⁴, Шихбабаева Д. И.¹, Кочкарева Ю. Б.¹, Муха Л. А.¹, Перова В. П.⁴,
Птушкин В. В.^{1,2,3}

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ТРОМБОПОЭТИНОВ В СЛУЧАЯХ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

¹Московский городской гематологический центр ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», ²ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ³ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра гематологии, онкологии и лучевой терапии, ⁴Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы

Введение. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, или первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) — орфанное заболевание, сопровождающееся тромбоцитопенией. Одним из новых и перспективных методов лечения. ИТП в последние годы стало использование агонистов рецепторов тромбопоэтина (аТПОр). Учитывая различия в механизме действия препаратов, проводятся попытки переключения с одного препарата на другой. Получены данные о том, что в случаях первоначальной или развившейся резистентности к одному из препаратов, а также непереносимости (аТПОр), возможно переключение с одного на другой. Однако данные немногочисленных публикаций об эффективности данного подхода при резистентности ИТП разнятся от 50 до 93%.

Цель работы. Оценить возможность переключения с одного аТПОр на другой путем оценки достижения тромбоцитарного ответа при смене терапии.

Материалы и методы. Терапия аТПОр была проведена 397 пациентам с диагнозом первичной ИТП, получившим 1 или более линий терапии. Ромиплостим получили 293 пациента, эльтромбопаг — 104 больных. В группе, получавшей терапию ромиплостимом, тромбоцитарного ответа не достиг 51 (17%) пациент. Повторное назначение

(аТПОр) — эльтромбопаг в этой группе было выполнено у 24 (47%) пациентов. В группе, получавшей терапию эльтромбопагом, тромбоцитарного ответа не достигли 37 (35%) пациентов, из них 32 (86%) получили в дальнейшем повторное назначение ромиплостима. Среди них в группе повторного назначения ромиплостима лиц мужского пола было 13 (40%), женского — 19 (60%), медиана возраста на момент начала терапии аТПОр составила 55 (18–81) лет, медиана уровня тромбоцитов на момент начала терапии аТПОр составила 24 (1–47)×10⁹/л, число линий до начала терапии аТПОр: 1 у 23 (72%) пациентов, 2 и более линий терапии — 9 (28%) пациентов. Среди них в группе повторного назначения эльтромбопага лиц мужского пола было 10 (42%), женского — 14 (58%), медиана возраста на момент начала терапии аТПОр составила 57 (29–77) лет, медиана уровня тромбоцитов на момент начала терапии аТПОр составила 21 (5–43)×10⁹/л, число линий до начала терапии аТПОр: 1 у 15 (63%) пациентов, 2 и более линий терапии — 9 (37%) пациентов. Медиана длительности терапии при применении ромиплостима составила 116 (4–368), эльтромбопага — 26 (2–252) недель соответственно. Характеристики пациентов представлены в таблице. Обе группы оказались сопоставимы между собой по указанным параметрам.

Результаты и обсуждение. Из 32 пациентов, переключенных с эльтромбопага на ромиплостим, тромбоцитарного ответа достигли 23 (72%) больных. Полный ответ на лечение получен у 14 (44%) больных и частичный ответ у 9 (28%) пациентов. Из 24 пациентов, переключенных с ромиплостима на эльтромбопаг,

Рис. Результаты терапии после смены аТПОр



тромбоцитарный ответ достигнут у 12 (50%) больных, при этом полный ответ — у 10 (42%) пациентов, 2 (8%) пациента имели частичный ответ на лечение. Результаты терапии после смены аТПОр представлены на рис.

Заключение. Исследование показало возможность достижения тромбоцитарного ответа и его сохранение у пациентов с ИТП в случае неудачи терапии (аТПОр) при предшествующей резистентности к одной или более линиям терапии.

Таблица. Характеристики пациентов

Показатель	Ромиплостим-2 (n=32)	Эльтромбопаг-2 (n=24)
Мужчины, n (%) / Женщины, n (%)	13 (40%) / 19 (60%)	10 (42%) / 14 (58%)
Медиана возраста начала терапии аТПОр, лет	55 (18 – 81)	57 (29-77)
Медиана PLT на начало терапии аТПОр, $\times 10^9 / л$	24 (1 – 47)	21 (5 – 43)
Число линий терапии ИТП до начала аТПОр, n (%)		
1	23 (72%)	15 (63%)
2 и более	9 (28%)	9 (37%)
Спленэктомия, n (%)	4 (17%)	6 (25%)

Петинати Н. А.¹, Дризе Н. И.¹, Арапиди Г. П.², Шендер В. О.², Лагарькова М. А.², Кузьмина Л. А.¹, Паровичникова Е. Н.¹, Савченко В. Г.¹

РАЗЛИЧИЯ В СЕКРЕТОМЕ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЭФФЕКТИВНЫХ И НЕЭФФЕКТИВНЫХ ПРИ ПРОФИЛАКТИКЕ ОСТРОЙ РЕАКЦИИ ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства»

Введение. Мультипотентные мезенхимные стромальные клетки (МСК) здоровых доноров применялись для профилактики развития острой реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) после аллогенной трансплантации костного мозга. Введение МСК пациентам было не всегда эффективно, у некоторых пациентов развилась острая РТПХ.

Цель работы. Изучение различий в секретируемых белках между эффективными и неэффективными в профилактике РТПХ образцами МСК.

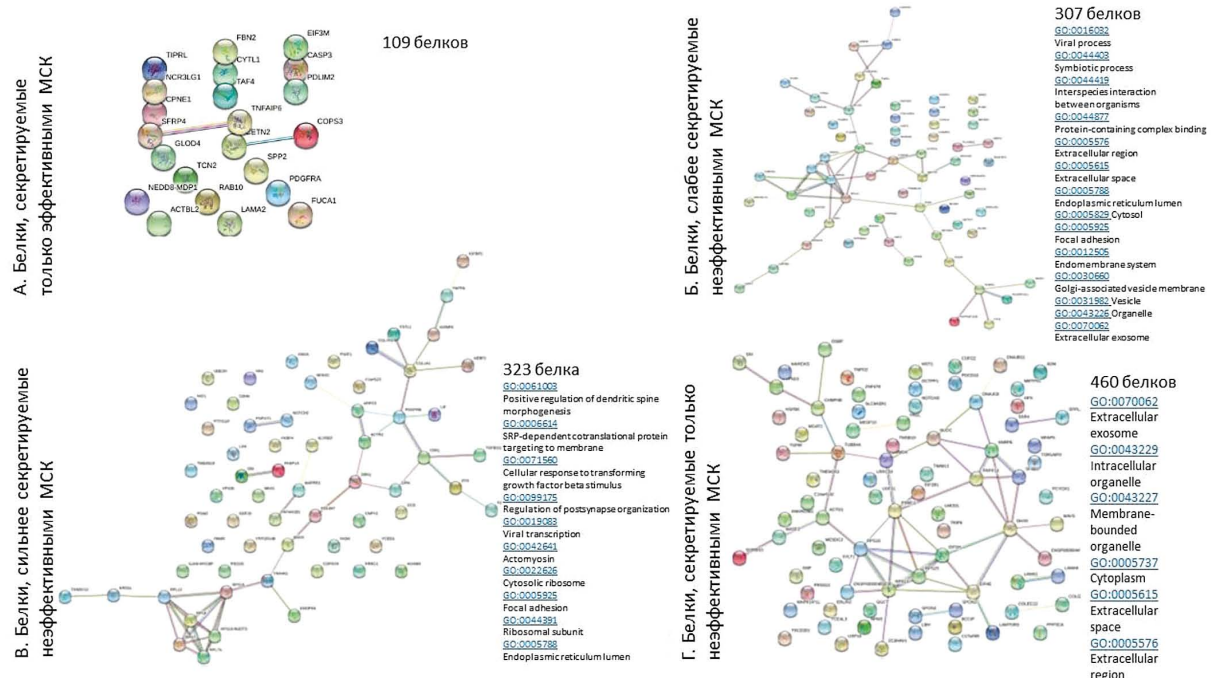
Материалы и методы. Исследовали секретом вводимых пациентам МСК. Было исследовано 2 образца МСК, после введения которых у пациентов развилась острая РТПХ, и 5 образцов, после введения которых этого не произошло. Для анализа МСК культивировали в среде α MEM с 10% эмбриональной телячьей сыворотки. На 2-м пассаже конфлюентные культуры МСК отмывали 5 раз фосфатным буфером, а затем переводили на бессывороточную среду RPMI1640 без фенолового красного на 24 часа; супернатанты исследовали для определения секретируемых этими клетками белков. Анализ секрета проводили с использованием масс-спектрометра TripleTOF 5600+ с источником ионов NanoSpray III, соединенных с NanoLC Ultra 2D+ nano-HPLC System. Для характеристики идентифицированных белков использовали онлайн-сервис STRING-db и базу данных GO (Gene ontology).

Результаты и обсуждение. Всего было проанализировано 1965 белков. Анализ секрета исследованных образцов МСК выявил существенные различия между эффективными и неэффективными образцами. Было выявлено 109 белков, секреция которых наблюдалась только в эффективных образцах МСК (рис. А). Обращает на себя внимание отсутствие в неэффективных образцах секреции таких важных для иммуномодулирующей функции

МСК белков как PDGFRA, TNFa, SPP2 и FBN2. Кроме того, 307 белков слабее секретируются неэффективными МСК (рис. Б). Важнейшими из них представляются белки рибосом, факторы трансляции и особенно белки, связанные с образованием экзосом, а также белки межклеточных взаимодействий и фокальных контактов. К 323 белкам, сильнее секретируемым в неэффективных образцах, относятся белки, сопровождающие ответ на TGFb, т.е. участвующие в регуляции состояния покоя стволовых кроветворных клеток и некоторых иммунологических реакций (рис. В). Оказалось, что 460 белков секретируются только неэффективными МСК (рис. Г). Подавляющее большинство этих белков ассоциировано с мембран-связанными органеллами. Кроме того, были выявлены белки экзосом, которые не секретируются эффективными МСК. Особо интересно, что неэффективные МСК секретируют группу белков, связанных с ацетилизацией, вероятно, участвующих в эпигенетической регуляции.

Заключение. Эффективные и неэффективные МСК, использованные для профилактики острой реакции трансплантат против хозяина, значительно различаются по уровню и составу секретируемых белков.

Работа была выполнена при поддержке гранта РФФИ 19-29-04023.



Петренко А. А.¹, Комиссаров А. А.², Кислова М. И.¹, Дмитриева Е. А.¹, Васильева Е. Ю.², Виноградова О.Ю.¹, Птушкин В. В.¹, Никитин Е. А.¹

ХАРАКТЕРИСТИКА РАННЕГО СПЕЦИФИЧЕСКОГО ГУМОРАЛЬНОГО И КЛЕТОЧНОГО ОТВЕТА ПРОТИВ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ ОДНОЙ ДОЗОЙ ГАМ-КОВИД-ВАК

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы»,
²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. И.В. Давыдовского Департамента здравоохранения города Москвы»

Введение. Пациенты с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) имеют переменный иммунный ответ на вакцинацию против различных инфекций из-за иммунодефицита, обусловленного болезнью и ее лечением. Опыт вакцинации против COVID-19 у онкогематологических пациентов невелик и в основном ограничивается исследованиями гуморального иммунитета (Herishanu, 2021).

Цель работы. Оценить гуморальный и клеточный иммунный ответ на вакцинацию первым компонентом вакцины Гам-КОВИД-Вак.

Материалы и методы. Оценка титра вирус-специфических антител IgG в сыворотке крови проводится с помощью автоматического хемилюминесцентного иммуноанализатора серии CL с совместимыми наборами реагентов (Abbott Architect, США). Анализ Т-клеток, специфичных к антигенам вируса SARS-CoV-2, выполняется с использованием набора IFN γ ELISpot (CTL, США) путем стимуляции МКПК в бессывороточной тестовой среде CTL пулом пептидов, перекрывающих последовательности белков N, M и S вируса SARS-CoV-2.

Результаты и обсуждение. В исследование включены 29 пациентов с диагнозом ХЛЛ. Характеристика пациентов приведена в таблице. Данные о вирус-специфических антителах и Т-клеточном ответе на вакцинацию COVID-19 у пациентов с ХЛЛ были доступны для 21 пациента по каждому методу исследования соответственно. В исследуемой группе преобладали пациенты, получающие терапию ингибиторами BTK/BCL2, из которых 10 пациентов получали ибрутиниб содержащий режим, 3 — венетоклакс содержащий, 8 — комбинированную терапию. У 18 пациентов в анамнезе было применение анти-CD20 моноклональных антител, причем медиана времени от получения антитела до вакцинации была 20,2 месяца. В состоянии после проведенной химиотерапии находились 6 пациентов, 2 никогда не получали лечение, из них 6 пациентов находились в ремиссии/прогрессии заболевания. Ни одному пациенту не проводилась вакцинация во время проведения химиотерапии. В вышеописанной группе пациентов медиана различий уровня специфических антител против COVID-19 во фракции IgG составила 0 г/л (рис. 1). Отмечено, что уровень IgG на 21 день после вакцинации значительно повышался у 5 пациентов, 4 из которых перенесли инфекцию COVID-19 и имели остаточный уровень специфического IgG до вакцинации, 1 пациент, вероятно, перенес инфекцию бессимптомно. У 1 пациента отмечено снижение уровня антител. Для Т-клеточного ответа

медиана различий 0–21 день составила 23 пята/1 $\times 10^5$ (97%CI 3–265) для S-белка (рис. 2 и 3). Значимого прироста для нуклеокапсидного (N) и мембранного (M) белков не обнаружено.

Заключение. Таким образом, на 21-й день от момента вакцинации одной дозой Гам-КОВИД-Вак был отмечен значимый Т-клеточный ответ ($p=0,027$). Стоит отметить, что полученный в исследовании Т-клеточный ответ (медиана 98 пята/1 $\times 10^5$) сопоставим с описанными в литературе данными относительно здоровой популяции конвалесценто (Molodtsov, 2021), но ниже, чем у вакцинированных (Tukhvatulin, 2021). Ранний гуморальный ответ не показал значимого прироста, что может быть определено описанным для пациентов с ХЛЛ сниженным и отсроченным иммунным ответом на различные варианты вакцинации (Кислова, 2021).

Таблица. Характеристика пациентов

Параметр	Результат
Мужчины/женщины	20/9
Стадия по Binet	
A	1
B	16
C	12
Медиана времени от постановки диагноза до вакцинации, месяцы (разброс)	90,3 (17,5–200,6)
Статус терапии	
Наблюдать и ждать	2
Состояние после проведенной химиотерапии	6
Ремиссия/прогрессия	6/8
На терапии ингибиторами BTK/BCL2 содержащими режимами	21
Ибрутиниб	7
Ибрутиниб + ритуксимаб	3
Венетоклакс	1
Венетоклакс + обинтузумаб	2
Ибрутиниб + венетоклакс	5
Ибрутиниб + венетоклакс + обинтузумаб	2
Ибрутиниб + венетоклакс + ритуксимаб	1
Медиана числа линий в анамнезе (разброс)	1 (0–5)
Пациенты, получавшие анти-CD20 в анамнезе	18
Медиана времени от получения анти-CD20 до вакцинации, месяцы (разброс)	20,2 (0,2–85,2)
Медиана общего уровня антител до вакцинации, г/л	
IgG	5,76 (0,54–11,86)
IgM	0,36 (0,03–8,3)
IgA	0,57 (0,07–2,38)
Делеция 17p (%)	8/27 (30)
Немутированный вариантIGHV (%)	17/21 (81)
Медиана абсолютного числа лимфоцитов до вакцинации (разброс)	8,4 $\times 10^3$ /мкл (2,18–242,1)

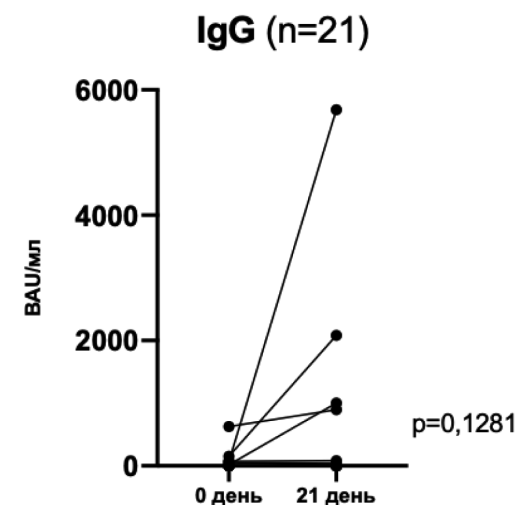


Рис. 1.

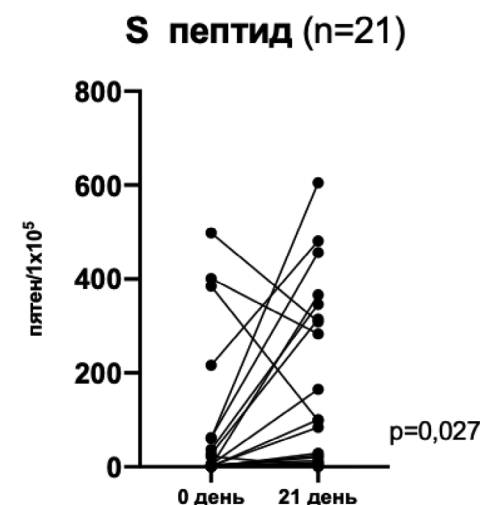


Рис. 2.

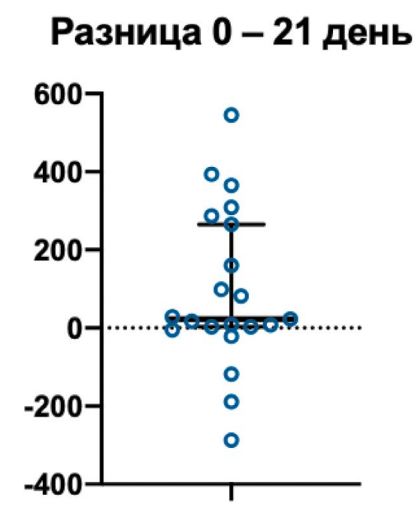


Рис. 3.

Петренко А. А.¹, Дмитриева Е. А.¹, Кислова М. И.¹, Никитин К. Е.², Головки В. А.², Баранова А. В.³, Виноградова О.Ю.¹, Птушкин В. В.¹,
Никитин Е. А.¹

ЗНАЧИМОЕ СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ COVID-19: ПОБОЧНЫЙ ЭФФЕКТ РЕЖИМА САМОИЗОЛЯЦИИ

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», ²Московский физико-технический институт (МФТИ), факультет радиотехники и кибернетики, Москва, ³Школа системной биологии, Университет Джорджа Мейсона, Фэрфакс, Вирджиния, США

Введение. Пандемия COVID-19 повлекла за собой существенную реорганизацию медицинской помощи пациентам с гематологическими злокачественными новообразованиями.

Цель работы. Оценить влияние мер, направленных на профилактику инфекций SARS-CoV-2, на частоту смешанных и бактериальных инфекций у пациентов с ХЛЛ.

Материалы и методы. Регистрация инфекционных эпизодов: инфекции были разделены на группы в зависимости от локализации в соответствии с CTCAE v5.0. В структуре инфекционных осложнений выделены группы типичных бактериальных, вирусных и грибковых инфекций. Остальные инфекции были отнесены к смешанной (неопределенной) группе. Мы сравнили частоту инфекционных эпизодов пациентов с ХЛЛ до и после введения ограничительных мер в связи с COVID-19 в Москве (1-й период: 1 апреля 2019 г. — 31 марта 2020 г.; 2-й период: 1 апреля 2020 г. — 31 марта 2021 г.). Инфекции оценивались проспективно с помощью еженедельных телефонных звонков каждому пациенту. Статистическая оценка частоты эпизодов инфекций: фактический уровень заболеваемости сравнивается с показателями, прогнозируемыми моделью AutoRegressive Moving Average (ARMA), обученной на данных, собранных за год до пандемии.

Результаты и обсуждение. В финальный анализ вошли 193 пациента с ХЛЛ (женщины: N=75 (39%), мужчины: N=118 (61%). С 1 апреля 2020 г. по 31 марта 2021 г. умерли 40 пациентов (прогрессия — 15 (37,5%), COVID-19 — 20 (50%), инфекция — 1, другие причины — 4 (10%)). Всего мы выявили 110 эпизодов бактериальных инфекций, 115 вирусных инфекций и 247 эпизодов смешанных инфекций,

не связанных с COVID-19 (n=88). По сравнению с первым периодом снижение частоты инфекционных эпизодов во втором периоде в группе бактериальных и смешанных инфекций составило 60,7 и 76,5% соответственно. Еженедельный график частоты инфекций для всей выборки пациентов показан на рис. 1. Одной из ограничительных мер было сокращение количества посещений медицинских учреждений. После нормализации данных среднее количество амбулаторных посещений в месяц снизилось с 271 в первом периоде до 172 во втором периоде (p<0,0001). Обнаружилась значимая корреляция между количеством посещений и частотой бактериальных и смешанных инфекций (коэффициент корреляции Пирсона = 0,39 и 0,73, среднее значение за 2 месяца). В первые 6 месяцев применения ибрутиниба частота инфекционных осложнений выше, и этот фактор мог исказить результаты исследования. Для исключения этой гипотезы пациенты были разделены на четыре когорты в зависимости от срока начала лечения ибрутинибом (2015–2016, 2017, 2018 и 2019 гг.). Тенденция к снижению частоты инфекций после введения ограничительных мер наблюдалась во всех подгруппах (рис. 2). Таким образом, начало применения ибрутиниба не было существенным фактором.

Заключение. Обнаружено снижение заболеваемости бактериальными и смешанными инфекциями в течение первого года пандемии, вероятно, из-за ограничительных мер, связанных с SARS-CoV-2. Положительная корреляция между амбулаторными посещениями и частотой бактериальных инфекций указывает на роль внутрибольничной инфекции и свидетельствует о необходимости реорганизации помощи пациентам с ХЛЛ.

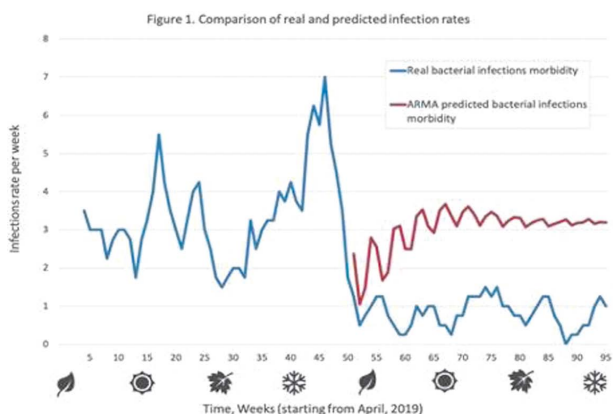


Рис. 1.

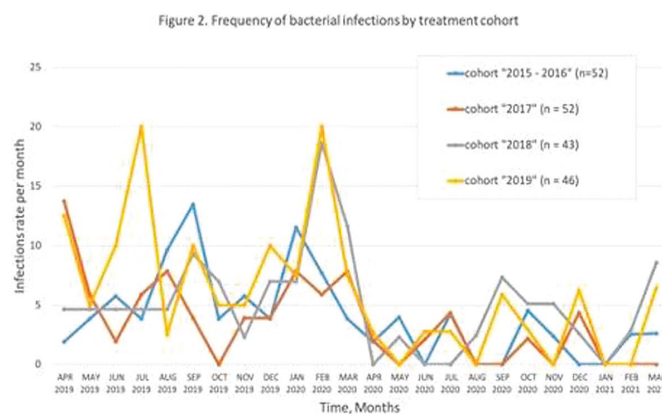


Рис. 2.

Петренко А. А.¹, Кислова М. И.¹, Дмитриева Е. А.¹, Новикова Т. Ю.², Кислицына М. А.², Обухова Т. Н.², Виноградова О.Ю.¹,
Никитин Е. А.¹, Птушкин В. В.¹

ИБРУТИНИБ И ВЕНЕТОКЛАКС В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА С КОМПЛЕКСНЫМ КАРИОТИПОМ

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», ²ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В эру таргетной терапии вопрос стратификации пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) по группам риска приобретает новое значение. Прогностические шкалы, такие как иерархическая модель Н. Dohner, международный прогностический индекс, теряют свое значение. Место предиктора беспрогрессивной выживаемости (БПВ) занимает комплексный кариотип (КК) и другие маркеры. Показано, что медиана БПВ на терапии ибрутинибом у пациентов с наличием КК составляет 34 месяца, что значительно меньше, чем у остальной выборки. Таким образом, ибрутиниб не является оптимальной терапией для данной группы пациентов. КК составляет 11–18% первичных случаев ХЛЛ и до 40% случаев с прогрессивной рецидивами. Раннее проведение стандартного цитогенетического исследования дает возможность определить группу пациентов, для которой комбинированная терапия ибрутинибом и венетоклаксом является предпочтительной.

Цель работы. Оценить эффективность комбинированной терапии iVen у пациентов с комплексным кариотипом.

Материалы и методы. Данное наблюдательное исследование включает две группы пациентов неблагоприятного прогноза с наличием КК (>5 aberrаций) или КК (>3 aberrаций) в комбинации с делецией 17p. Первая проспективная когорта состоит из пациентов, получающих ибрутиниб в комбинации с венетоклаксом (iVen). Лечение начинается с ибрутиниба в дозе 420 мг в течение 2–3 месяцев с дальнейшим добавлением венетоклакса (максимальная доза 400 мг), начиная с этапа эскалации. Комбинированная терапия продолжается до полного ответа, определяемого как три последовательных ПЭТ-КТ-негативных и МОБ-негативных результата с интервалом в 3 месяца или неопределенно длительно. В ретроспективную когорту сравнения включены пациенты с КК, получавшие ибрутиниб в монорежиме (Iтоно). Ибрутиниб

назначался в дозе 420 мг в день до прогрессии или неприемлемой токсичности.

Результаты и обсуждение. В настоящий момент в исследование включено 75 пациентов: двадцать пять пациентов первой когорты и 50 пациентов второй когорты. Характеристика представлена в таблице. Полученные результаты демонстрируют, что при текущих сроках наблюдения существенных различий в ВБП и ОВ не получено (рис. 1). Существенно различалось качество ответа, достигнутого к срокам с 3-го по 12-й месяц. В группе пациентов, получавших Iмопо, большинство пациентов к 12-му месяцу достигли частичной ремиссии (ЧР) или ЧР с лимфоцитозом. У 21 пациента из группы IVen к настоящему моменту достигнута полная ремиссия (84%); из них у 9 МОБ-негативные результаты (рис. 2). Двое пациентов не завершили период эскалации. В группе Iмопо 47 достигли полной ремиссии. У 2 пациентов из группы IVen отмечена прогрессия заболевания, из них одна по причине трансформации в синдром Рихтера, подтвержденная морфологически.

Заключение. Комбинированная терапия ибрутинибом и венетоклаком — эффективный пероральный режим для пациентов из группы высокого риска с наличием комплексных нарушений кариотипа. ВБП в обеих группах в настоящее время значимо не отличается, что, очевидно, связано с коротким периодом наблюдения. Пациенты, получающие режим iVen, достигают значительно более качественного ответа, что создает предпосылки для выполнения аллогенной трансплантации у этих больных.

Таблица. Характеристика пациентов

Характеристики	Ибрутиниб	Ибрутиниб + Венетоклак	p
Всего пациентов	50	25	
Медиана возраста (разброс)	65 (34–83)	63 (47–81)	0,5627
Мужчины/женщины	28/22	14/11	0,9999
Стадия по Binet на начало терапии ибрутинибом			
A	—	—	
B	26 (52%)	10 (40%)	0,3268
C	24 (48%)	15 (60%)	0,3268
Стадия по Binet на начало терапии венетоклаком			
A	—	—	
B	—	21 (84%)	
C	—	4 (16%)	
ECOG			
0–1	41 (82%)	25 (100%)	0,0595
2–4	9 (8%)	—	
КК (≥5 aberrаций)	42 (84%)	18 (72%)	0,2207
КК (≥3 aberrаций) + делеция 17p	8 (16%)	7 (28%)	
Делеция 17p	35 (70%)	15 (60%)	0,6955
Немутированный вариант IGVH	45/45 (100%)	23/25 (92%)	0,2394
Медиана предшествующих линий терапии (разброс)	2 (0–7)	2 (0–5)	0,9899
Синдром Рихтера	4 (8%)	1 (4%)	0,8700
БСВ к 12 месяцу	84,1%	84,7%	0,7014
ОВ к 12 месяцу	92%	92%	0,2804

Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость на терапии комбинацией ибрутиниба и венетоклакса

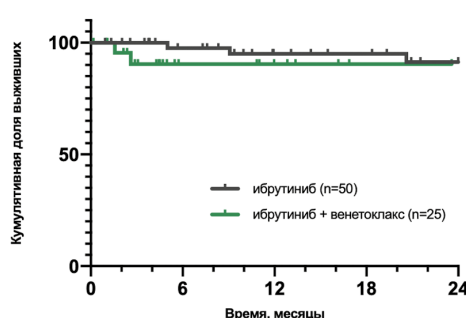
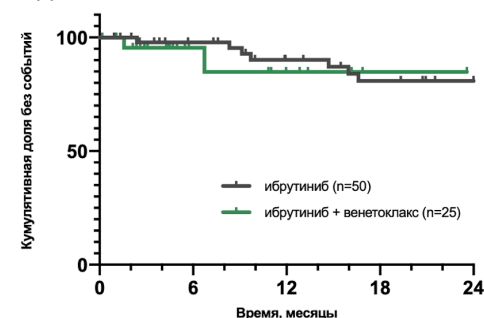
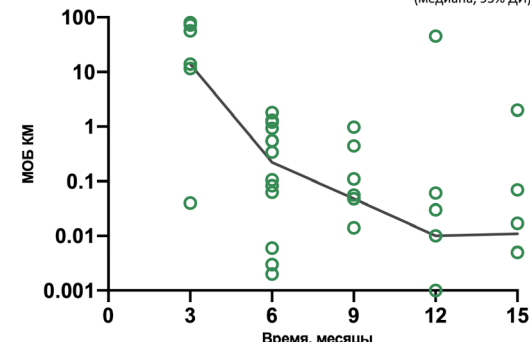


Рис. 2. Десятичный логарифм МОБ с интервалом 3 месяца между исследованиями (медиана, 95% ДИ)



Петрова А. Н.¹, Челышева Е. Ю.¹, Шухов О. А.¹, Быкова А. В.¹, Немченко И. С.¹, Гурьянова М. А.¹, Цыба Н. Н.¹, Судариков А. Б.¹, Степанова Е. А.¹, Мартынкевич И. С.², Туркина А. Г.¹

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ В РЕМИССИИ БЕЗ ЛЕЧЕНИЯ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России», г. Санкт-Петербург

Введение. В настоящее время в мире более 3000 больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) участвуют в клинических исследованиях по наблюдению в ремиссии без лечения (РБЛ), и данный подход включен в современные российские и международные рекомендации. Оценка результатов длительного наблюдения в РБЛ является актуальной задачей для внедрения этого подхода в широкую клиническую практику.

Цель работы. Проанализировать отдаленные результаты наблюдения российской группы больных ХМЛ с глубоким молекулярным ответом (МО) после прекращения терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК).

Материалы и методы. Отмена терапии ИТК выполнена у 185 больных в хронической фазе ХМЛ с глубоким МО (как минимум МО4, BCR-ABL≤0,01% IS) длительностью ≥1 года, включая 113 пациентов в проспективном многоцентровом исследовании RU-SKI и 72 пациентов в ретроспективной группе (РГ; токсичность, беременность, желание пациента). Девять больных из РГ получали ИТК менее 3 лет. Молекулярным рецидивом и показанием к возобновлению ИТК считали потерю большого молекулярного ответа (БМО, BCR-ABL>0,1%); у беременных допускалось возобновление лечения при BCR-ABL>1%. Характеристики пациентов перед отменой: 39% мужчин, медиана (Ме) возраста 43 (21–86) года. Иматиниб и ИТК 2-го поколения получали 124 (67%) и 61 (63%) больной соответственно. Ме длительности терапии 83 (6–218) месяца (мес.). Неудачная отмена ИТК в анамнезе n=8. Анализ проводили методами Каплана — Майера и оценки кумулятивной частоты событий.

Результаты и обсуждение. Ме наблюдения составила 66 (6–191) мес., или 5,5 года. Девяносто пять (51%) больных потеряли БМО и возобновили терапию ИТК, 6 (3,2%) больных возобновили ИТК без потери БМО (потеря МО4, решение врача, синдром отмены). Пять (2,7%) пациентов умерли от сопутствующих заболеваний: 2 были в РБЛ, 3 — после возврата к терапии ИТК. Всего 82 (44%) больных, у которых сохраняется БМО, продолжили наблюдаться без терапии (рис. 1). У 4 (4,9%)/82 больных при наблюдении в РБЛ более 4 лет были колебания уровня BCR-ABL в диапазоне 0,01–0,1%. Ме наблюдения без терапии равна 65 (6–169) мес. (5,5 года). Выживаемость без терапии через 1, 3 и 5 лет после отмены ИТК составила 53% (95% ДИ 46–61%), 45% (ДИ 37–52%) и 44% (ДИ 37–51%) соответственно (рис. 2А). У 7 из 8 больных с повторной отменой ИТК произошла потеря БМО, а выживаемость без терапии к 5-му году наблюдения составила 12,5% против 45% (p=0,04) в группе больных, впервые прекративших лечение (рис. 2Б). Кумулятивная частота потери БМО на сроке 5 лет после прекращения терапии составила 51,5% (95% ДИ 45–59%) во всей группе больных, 87% и 50% у больных с повторной и первой отменой ИТК соответственно (p=0,03) (рис. 2В–Г). Потеря БМО на сроках 1–2 года без терапии отмечена у 9 больных, 3–4 года — у 4, после 4 лет — не было.

Заключение. Суммирован более чем 10-летний опыт наблюдения без терапии ИТК больных ХМЛ со стабильным глубоким МО. Вероятность потери БМО после 5 лет составила 51%. После 2 лет с момента отмены ИТК случаи развития молекулярных рецидивов единичны аналогично данным международных

исследований. Однако молекулярный мониторинг на поздних сроках с частотой 2–3 раза в год является обязательным

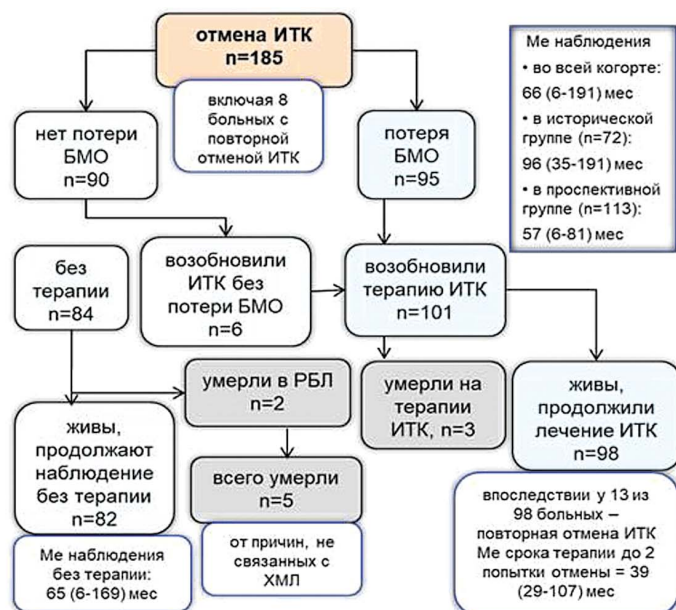


Рисунок 1. Статус 185 больных ХМЛ после отмены терапии ИТК

для безопасного наблюдения в РБЛ и своевременного возобновления ИТК.

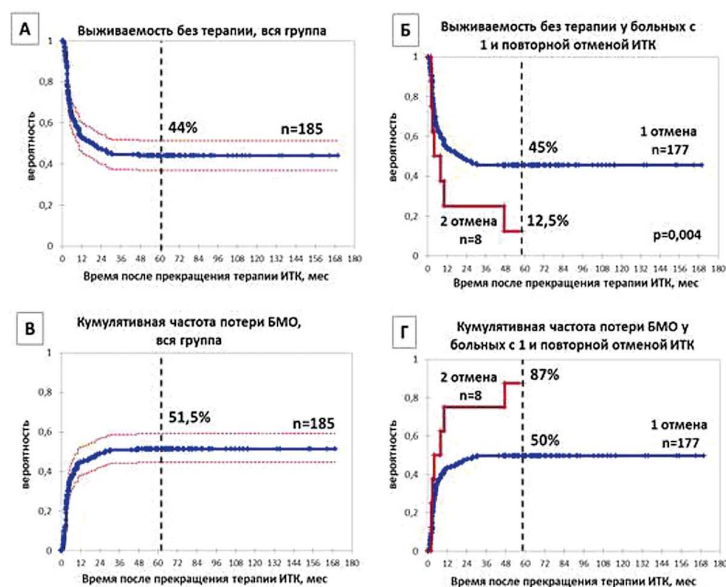


Рисунок 2. Выживаемость без терапии у больных ХМЛ с глубоким МО после отмены терапии ИТК: А) во всей группе Б) у больных с 1 и повторной отменой; кумулятивная частота потери БМО: В) во всей группе Г) у больных с 1 и повторной отменой

Пономарев Р. В.¹, Сысоева Е. П.¹, Чавынчук Р. Б.¹, Лягоскин И. В.², Куликов С. М.¹, Лукина Е. А.¹

АНАЛИЗ ПРОДУКЦИИ АНТИТЕЛ К ИМИГЛЮЦЕРАЗЕ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ФЕРМЕНТНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ ГОШЕ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ООО «МБЦ Генериум»

Введение. Заместительная ферментная терапия (ЗФТ) является современным стандартом лечения болезни Гоше и заключается в пожизненном внутривенном введении рекомбинантного аналога человеческой глюкоцереброзидазы, компенсирующего функциональную недостаточность собственного фермента. Известно, что выработка антилекарственных антител (АЛА) может влиять на эффективность и переносимость терапии рекомбинантными белками, в связи с чем оценка частоты продукции антител к рекомбинантной глюкоцереброзидазе, а также влияния этого феномена на эффективность ЗФТ является актуальной задачей.

Цель работы. Провести анализ частоты продукции антител к имиглюцеразе на фоне длительной заместительной ферментной терапии.

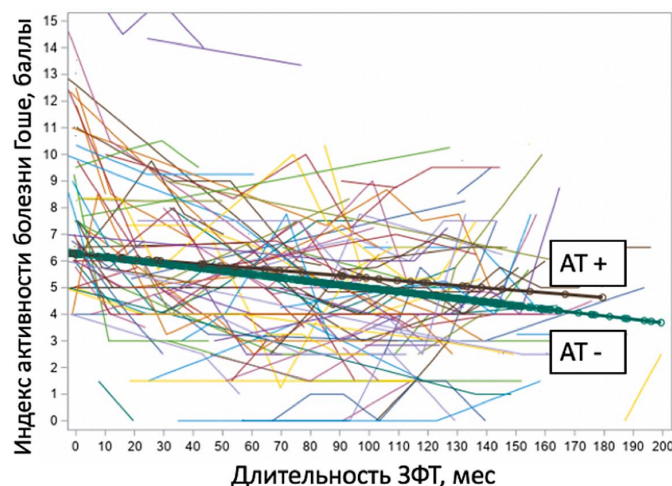
Материалы и методы. Определение общих (связывающих) АЛА проводили с помощью твердофазного иммуноферментного анализа. Исследование проведено однократно у 139 пациентов с болезнью Гоше на разных сроках заместительной ферментной терапии. Из них 53 — мужчины, 86 — женщины в возрасте от 18 до 75 лет. Длительность заместительной ферментной терапии составила от 0,1 до 16,5 года (медиана — 8,6 года). Для определения эффективности ЗФТ использован индекс активности болезни Гоше — расчетный показатель, который вычисляется как сумма баллов, отражающих наличие и степень тяжести основных проявлений болезни Гоше.

Результаты и обсуждение. Антитела к имиглюцеразе выявлены у 9 пациентов (6,47%), при этом у всех больных антитела не имели нейтрализующей активности. С целью выявления факторов, влияющих на вероятность выработки АЛА, проведено сравнение группы больных, имеющих антитела к имиглюцеразе с группой больных, не имеющих антител. Выявлено достоверное различие в возрасте инициации ЗФТ: медиана возраста начала ЗФТ у пациентов с наличием АЛА составила 17 лет против 25,5 года в группе пациентов, не имеющих АЛА ($p=0,01$). Не выявлено достоверных различий между данными группами по показателям длительности ЗФТ, стартовой дозы ЗФТ и накопленной дозы имиглюцеразы (под которой понималась суммарная доза имиглюцеразы, полученная пациентом

к моменту выполнения анализа на АЛА). С целью изучения влияния АЛА на эффективность ЗФТ было проведено сравнение динамики индекса активности БГ в двух группах больных (с наличием АЛА и с отсутствием АЛА). В результате анализа не выявлено различий в эффективности ЗФТ в зависимости от наличия антител к имиглюцеразе (рис.).

Заключение. Полученные в ходе исследования результаты позволяют сделать следующие выводы:

- 1) в российской популяции больных частота продукции антител к имиглюцеразе составляет 6,5%;
- 2) фактором риска продукции антилекарственных антител является ранний возраст начала заместительной ферментной терапии;
- 3) длительность ЗФТ, начальная доза ЗФТ, а также «накопленная» доза имиглюцеразы не влияют на вероятность выработки антител;
- 4) наличие антител к имиглюцеразе не ассоциируется со снижением эффективности ЗФТ.



Попкова Н. Г., Данилова В. А.

МЕХАНИЗМЫ ВОВЛЕЧЕНИЯ ДОНОРОВ КРОВИ В ДОНОРСТВО КОСТНОГО МОЗГА

ГАУЗ СО «Областная станция переливания крови», г. Екатеринбург

Введение. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) является одним из наиболее эффективных методов лечения многих гематологических, онкологических, аутоиммунных и наследственных заболеваний у детей и взрослых, а во многих случаях — единственным методом, позволяющим спасти жизнь больного. Для выполнения трансплантации необходимо наличие HLA-совместимого донора костного мозга. Только у 10–15% россиян может быть найден совместимый по генам системы HLA родственник донора, что требует поиска альтернативного неродственного донора в международном регистре. По статистике, на 10 000 доноров приходится лишь одно совпадение донорского фенотипа с фенотипом жителя другой страны. Если же донор и пациент живут на одной территории, вероятность совпадения резко возрастает.

Цель работы. Провести анализ методов работы по вовлечению доноров гемопоэтических клеток.

Материалы и методы. Информацию о вступлении в регистр разместили на сайте учреждения, ресурсах Министерства здравоохранения Свердловской области и в социальных сетях. Но в первую очередь мы приглашаем наших кадровых доноров крови, тех, кто

процедуру донации проходит регулярно и ответственно относится к своему здоровью.

Результаты и обсуждение. Предпочтительным контингентом являются доноры крови или ее компонентов: эти люди психологически готовы к донорству, они обследованы на наличие гемотрансмиссивных инфекций и не имеют противопоказаний для дачи гемопоэтических клеток, и очень важно, что у учреждений службы крови с ними налажена надежная связь. В июле 2021 года ГАУЗ СО «ОСПК» заключило соглашение о сотрудничестве с ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России» с целью развития регистра потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток. За прошедшие пять месяцев в регистр вступило 75 неравнодушных доноров. Стоит отметить, что первый человек изъявил желание пополнить регистр уже через три дня после подписания соглашения о сотрудничестве.

Заключение. Создание национальных регистров доноров является одной из приоритетных задач в области здравоохранения всех развитых стран, так как они позволяют найти доноров среди неродственного населения. Очевидно, что эффективность такого поиска напрямую зависит от количества вступивших в него потенциальных доноров.

Попова М. О.¹, Рогачева Ю. А.¹, Синяев А. А.¹, Фомина Ж. Г.², Пинегина О. Н.², Спиридонова А. А.², Голощапов О. В.¹, Власова Ю. Ю.¹, Морозова Е. В.¹, Владовская М. Д.¹, Бондаренко С. Н.¹, Моисеев И. С.¹, Кулагин А. Д.¹

ПРОТОКОЛ ЭМПИРИЧЕСКОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ, ОСНОВАННОЙ НА КОЛОНИЗАЦИИ В ПЕРИОД ДО ПРИЖИВЛЕНИЯ ПРИ АЛЛО-ТГСК: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

¹НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, ²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Введение. Повышение устойчивости и ограниченный арсенал новых антибиотиков, особенно против резистентных грамотрицательных бактерий (РГОБ), требуют тщательно разработанных схем лечения антибиотиками у реципиентов алло-ТГСК. Колонизация или предшествующая инфекция, обусловленная РГОБ, является наиболее важным фактором риска развития инфекции РГОБ в раннем периоде после алло-ТГСК.

Цель работы. Оценить эффективность протокола эмпирической антибактериальной терапии (ЭАБТ) фебрильной нейтропении (ФН), основанного на колонизации в период до приживления при алло-ТГСК в рамках проспективного исследования.

Материалы и методы. С мая 2020 г. был внедрен новый протокол ЭАБТ ФН, основанный на колонизации в период до приживления при алло-ТГСК. В основе диагностики колонизации лежит метод обнаружения колонизации прямой кишки РГОБ с помощью CHROMagar в дополнение к рутинному мониторингу нестерильных сайтов (стул, зев, моча), которые послужили ориентиром при выборе препаратов стартовой ЭАТ. В течение года включено 110 взрослых реципиентов первой алло-ТГСК. Контрольная группа: с января по декабрь 2019 г. (n=139). Группы были сопоставимы по основным характеристикам. Медиана времени наблюдения составила 142 (6–436) дня.

Результаты и обсуждение. Значительно более высокая частота колонизации РГОБ как ESBL, так и карбапенрезистентными бактериями была обнаружена у реципиентов алло-ТГСК к моменту развития ФН с помощью скрининга CHROMagar. Общая доля идентифицированной колонизации составила 85,5% против 36,7% (p<0,001),

ESBL — 57,3% против 25,5% (p<0,001), карбапенемазы — 28,2% против 11,5% (p<0,001). Три основных колонизатора: *Klebsiella pneumoniae* — 40%, *Escherichia coli* — 27,2%, *Pseudomonas aeruginosa* — 16,2% в контрольной группе и 67,4% (p<0,05), 19,6%, 9,8% в исследуемой группе. Отмечается снижение частоты доли карбапенемрезистентных бактерий в структуре этиологии микробиологически подтвержденных инфекций кровотока: ESBL 50% vs 20,7%, карбапенемаза 50% vs 79,3% (p=0,01). ОВ в течение 100 дней после диагностики инфекций кровотока, обусловленной РГОБ, составляла 74,2% vs 65,5% (p=0,495), отмечалось снижение частоты переводов в ОРИТ 6,4% vs 20,1% (p=0,002). В группе 2019 года 100-дневная трансплантационная летальность составила 9,8% для неcolonизированных пациентов, однако для колонизированных пациентов составила 33,3% (p=0,009, HR 3,650 (1,386–9,609)). Внедрение нового протокола привело к отсутствию отличия в трансплантационной летальности у колонизированных и неcolonизированных пациентов (p=0,612). Общая трансплантационная летальность после алло-ТГСК в течение 100 дней не отличалась в контрольной и исследуемой группах (p=0,051, HR 0,467 (0,217–1,004)), однако у колонизированных пациентов в исследуемой группе трансплантационная летальность значительно снизилась с 33,3 до 7,5% (p=0,001, HR 0,205 (0,082–0,515)).

Заключение. Новый протокол ЭАБТ, основанный на колонизации в период до приживления при алло-ТГСК, продемонстрировал значительное улучшение выявления пациентов, колонизированных РГОБ, и привел к достоверному снижению 100-дневной трансплантационной летальности у колонизированных пациентов.

Попова М. О.¹, Чекалов А. М.¹, Цыганков И. В.¹, Рогачева Ю. А.¹, Волков Н. П.¹, Бейнарович А. В.¹, Лепик К. В.¹, Демченкова М. В.², Григорьева М. В.², Шнейдер Т. В.³, Успенская О. С.³, Потапенко В. Г.⁴, Медведева Н. В.⁴, Зюзгин И. С.⁵, Колесникова М. А.⁶, Поспелова Т. И.⁶, Зинина Е. Е.⁷, Мясников А. А.⁸, Капланов К. Д.⁹, Ксензова Т. И.¹⁰, Дзюла С. С.¹¹, Павлюченко Е. С.¹², Самойлова О. С.¹³, Михайлова Н. Б.¹, Байков В. В.¹, Кулагин А. Д.¹

НЕХОДЖКИНСКИЕ ЛИМФОМЫ НА ФОНЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

¹НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, ²ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», ³ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», ⁴СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», ⁵НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, ⁶Городской гематологический центр, ⁷Сургутская окружная клиническая больница, ⁸Республиканская клиническая больница им. В.А. Баранова, ⁹Волгоградский областной клинический онкологический диспансер, ¹⁰Областная клиническая больница №1, ¹¹Клиника проплатологии и гематологии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова Минздрава России, г. Санкт-Петербург, ¹²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, ¹³ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им Н.А. Семашко»

Введение. У пациентов с ВИЧ-инфекцией риск развития злокачественных опухолей, в особенности неходжкинских лимфом (НХЛ), значительно выше, чем в общей популяции. Эпидемиологические данные о НХЛ на фоне ВИЧ-инфекции в России ограничены. Данные о лимфомах у пациентов с ВИЧ отсутствуют в отчетах онкологического регистра и недостаточно представлены в бюллетене Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом.

Цель работы. Изучить эпидемиологию и оценить эффективность терапии первой линии НХЛ на фоне ВИЧ-инфекции в многоцентровом исследовании.

Материалы и методы. В исследование было включено 218 пациентов с НХЛ на фоне ВИЧ-инфекции, получавших лечение в 13 российских центрах в период с 2006 по 2021 г. Медиана наблюдения составила 7 месяцев (1–103). Общую выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) анализировали в течение двух лет от момента начала терапии первой линии, с использованием метода Каплана — Мейера.

Результаты и обсуждение. Структура нозологий НХЛ у пациентов с ВИЧ-инфекцией представлена: диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) — 58% (n=126), лимфома Беркитта (ЛБ) — 18% (n=39), плазмобластная лимфома (ПБЛ) — 11% (n=25), другие типы лимфом — 13% (n=28). Медиана возраста составила 41 год (21–69), мужчины — 62% (n=136), женщины — 38% (n=82). Распространенная стадия заболевания наблюдалась у 82% пациентов, В-симптомы в дебюте заболевания — 59,5%, поражение ЦНС — 20%. Большинство пациентов (94,3%) получали АРВТ. Медиана

количества CD4⁺ клеток/мкл в дебюте НХЛ составила 226,3 (17–1105): ДВККЛ — 228,2 (17–839), ЛБ — 192 (29–381), ПБЛ — 177 (49–374). Общесоматический статус на момент начала ПХТ ECOG 0–1 — 69% (n=127), ECOG ≥ 2 — 31% (n=58). В качестве первой линии терапии пациенты с НХЛ преимущественно получали ЕРОСН-подобную (49%) и СНОР-подобную (35,3%) схемы терапии. Ритуксимаб был назначен у 58% пациентов с CD20⁺ НХЛ. Медиана курсов ПХТ составила 4 (1–8). Структура ответа на терапию первой линии: полный ответ — 45,8%, частичный ответ — 32,7%, стабилизация заболевания — 5,9%, прогрессирование заболевания — 15,6%. ОВ в группе исследования составила 67%, ВБП — 50% (медиана ВБП — 18,7 мес.). Общесоматический статус ECOG ≥ 2 статистически значимо ухудшал 2-летнюю ОВ и ВБП (p=0,001), поражение ЦНС в дебюте заболевания ухудшало БПВ (p=0,013). Уровень CD4⁺ клеток/мкл в дебюте НХЛ менее 100 значимо ухудшал результаты терапии, ОВ: 76% vs 20%, p=0,0058 и БПВ: 65% vs 19%, p=0,033. В группе пациентов с CD20⁺ В-клеточными лимфомами назначение ритуксимаба улучшало 2-летнюю ОВ (76% vs 58%, p=0,043) и ВБП (57% vs 41%, p=0,017).

Заключение. Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома является самой частой лимфомой на фоне ВИЧ-инфекции. НХЛ у инфицированных ВИЧ диагностируются в продвинутой стадии заболевания. Общий ответ на терапию первой линии составил 78,5%. Общесоматический статус ECOG ≥ 2, поражение ЦНС, уровень CD4⁺ < 100 клеток/мкл в дебюте НХЛ ассоциированы с худшим прогнозом. Назначение ритуксимаба в группе пациентов с CD20⁺ НХЛ улучшает общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования. Возраст, В-симптомы и стадия заболевания не влияют на результаты терапии.

Пшеничникова О. С., Суринов В. Л., Сац Н. В., Яковлева Е. В., Димитриева О. С., Зозуля Н. И.

МУТАЦИОННЫЙ СПЕКТР ГЕНА F11 У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ С В РОССИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Гемофилия С, или дефицит FXI (OMIM 612416), представляет собой очень редкое аутосомное заболевание (1:1 000 000 человек) системы свертывания крови со слабыми клиническими проявлениями, к которому приводят дефекты в гене F11. Впервые оно было описано для евреев ашкенази, где встречается значительно чаще и ассоциировано с тремя мутациями, обусловленными эффектом основателя: p.Glu135*, p.Phe301Leu и c.1716 + 1G>A. Среди других мажорных вариантов, для которых также показан эффект основателя, наиболее известны p.Gln106*, p.Cys56Arg и p.Cys146*, преобладающие среди французов Нанта и баскских земель, и британцев соответственно. Однако в большей части популяций мутационный спектр гена F11 значительно разнообразнее.

Цель работы. Первичное описание мутационного спектра гена F11 в российской популяции.

Материалы и методы. В исследование были включены 11 неродственных пациентов с первичным диагнозом гемофилия С разной степени тяжести и 6 близких родственников одного из них. Поиск мутаций проводили секвенированием по Сэнгеру всех функционально важных участков гена F11. Статистические расчеты проводили в среде R.

Результаты и обсуждение. В данном исследовании мы выявили 10 различных патогенных вариантов гена F11 у российских пациентов с дефицитом FXI: 5 миссенс-мутаций, 1 нонсенс-мутация, 3 frameshift и 1 inframe делеция (табл.). Это первая работа, посвященная изучению мутационного спектра гена F11 в нашей стране. У всех исследованных пациентов были выявлены патогенные варианты.

Четыре пациента были гомозиготами, один — компаундом, остальные — гетерозиготными носителями мутации. Все выявленные нами нарушения достаточно равномерно распределялись по всему гену F11, затрагивая все белковые домены. Из распространенных в мире генетических нарушений встретилась только мутация p.Glu135*, характерная для евреев ашкенази. Описаны два новых варианта (c.1767del и p.His53Tyr), охарактеризованных нами как вероятно патогенные. Один из них — уникальная для нашей популяции микроделеция c.1767del, найденная дважды в гомозиготном состоянии, претендует на статус мажорной, однако ее реальную частоту встречаемости еще предстоит оценить. По лабораторным показателям коагулограммы наблюдалась картина, характерная для неполного доминирования — значительные изменения (активность FXI и АЧТВ) в случае повреждения двух копий гена и небольшие отклонения от нормы при нарушении одной копии. У пациентов с двумя поврежденными копиями гена F11 активность FXI была значительно ниже (в среднем 1,2 против 3,6%, t-test: p<0,05), а АЧТВ — длиннее (в среднем 109,9 против 46,1 с, t-test: p<0,05) по сравнению с пациентами, у которых была нарушена лишь одна копия гена. Сопоставление фенотипа и генотипа для членов семьи, включенной в данное исследование, также свидетельствовало в пользу неполной доминантности заболевания.

Заключение. Мы описали нарушения, встречающиеся в гене F11 в российской популяции у пациентов с дефицитом FXI. Полученные данные свидетельствуют о высокой степени гетерогенности спектра мутаций, вызывающих гемофилию С в России.

Таблица. Список выявленных нарушений в гене F11, их статус и локализация, а также лабораторные характеристики пациентов

Пациент	Пол	FXI, % (норма 70–120)	АЧТВ, с (норма 29–38)	Патогенный вариант	Тип	Статус варианта	Экзон	Домен	Ссылка
C1-1	Ж	0,7	89,8	p.Glu135* (c.403G>T)	Нонсенс	гомозигота	5	Apple 2	Asakai et al. 1989
C2	М	62	39	p.Glu135* (c.403G>T)	Нонсенс	гетерозигота	5	Apple 2	Asakai et al. 1989
C3	Ж	1,1	165,6	c.1767del	Делеция, frameshift	гомозигота	15	сериновая протеаза	new
C4	М	1,8	92,3	c.961_962del	Делеция, frameshift	гомозигота	9	Apple 4	Mitchell et al. 2006
C5	М	49,9	48,2	c.73_86del	Делеция, frameshift	гетерозигота	3	Apple 1	Zucker et al. 2007
C6	М	44,3	47,5	c.644_649del	Делеция, inframe	гетерозигота	7	Apple 3	Zadra et al. 2004
C7	Ж	35,2	42,5	p.Ala43Thr (c.127G>A)	Миссенс	гетерозигота	3	Apple 1	Dai et al. 2011
HM25	Ж	32,4	60,4	p.Arg326His (c.977G>A)	Миссенс	гетерозигота	9	Apple 4	Shao et al. 2016
C8	Ж	1,3	86,8	p.His53Tyr (c.157C>T)	Миссенс	гетерозигота	3	Apple 1	new
				p.Thr60Pro (c.178A>C)	Миссенс	гетерозигота	3	Apple 1	Mulder et al. 2013
C9	Ж	37,9	39,4	p.Arg443Cys (c.1327C>T)	Миссенс	гетерозигота	12	сериновая протеаза	Mitchell et al. 2006
C10	Ж	1,1	114,8	c.1767 del	Делеция, frameshift	гомозигота	15	сериновая протеаза	new

Решетова А. И., Бадаев Р. Ш., Заммеева Д. Б., Бабенечкая Д. В., Гиршова Л. Л., Будаева И. Г., Точеная Е. Н., Вабищевич Р. Л., Петров А. В., Жукова Н. О., Кулемина О. В., Стругов В. В., Сиordia Н. Т., Ломаиа Е. Г., Алексеева Ю. А., Моторин Д. В.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ КРИОКОНСЕРВАЦИИ ТРАНСПЛАНТАТА НА РЕЗУЛЬТАТЫ АЛЛОГЕННОЙ ГАПЛОИДЕНТИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Введение. Недостаточное количество данных о влиянии криоконсервации на результаты гаплоидентичной аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (гапло-ТГСК) оставляет открытым вопрос о безопасности применения криоконсервированных гемопоэтических стволовых клеток (КГСК) по сравнению с нативными (НГСК). Вопрос приобрел особенную актуальность в новых условиях пандемии COVID-19, когда предпочтительнее использовать криоконсервированные трансплантаты для обеспечения своевременного проведения инфузии ГСК.

Цель работы. Провести сравнение восстановления гемопоэза и выживаемости у пациентов после гапло-ТГСК при использовании КГСК и НГСК.

Материалы и методы. Используя базу данных отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний с блоком трансплантации костного мозга № 2, в ФГБУ «НМИЦ им.В.А. Алмазова» был проведен ретроспективный анализ результатов гапло-ТГСК у 133 пациентов от 18 до 60 лет с использованием КГСК (n=71) и НГСК (n=62), перенесших ТГСК в период с 2014 по 2020 год. Группы КГСК и НГСК были сопоставимы по возрасту пациентов (медиана 37 лет), донору, профилактике РТПХ (посттрансплантационный циклофосфамид (ptCY)), количеству $CD34^+ \times 10^6/kg$ (медиана $4,6 CD34^+ \times 10^6/kg$).

Результаты и обсуждение. Приживление трансплантата наблюдалось в 85% (n=113) случаев в общей группе, с использованием КГСК в 81,7% (n=59), с использованием НГСК в 88,7% (n=55) (p=0,3); первичное неприживление трансплантата составило 12,7% (n=17) случаев, с КГСК 15,2% (n=11), с НГСК 9,6% (n=6) (p=0,3). Кумулятивная

частота восстановления гранулоцитопоза (АЧН $>0,5 \times 10^9/l$) на 30-й день после ТГСК составила 74,4% случаев (n=99), с КГСК 71,8% случаев (n=51), с НГСК 77,4% случаев (n=48) (p=0,5) (рис. 1). Кумулятивная частота восстановления тромбоцитопоза (PLT $>50 \times 10^9/l$) на 60-й день после ТГСК составила 51,8% случаев (n=69); с КГСК — 47,8% (n=34), с НГСК — 56,4% (n=35) (p=0,3). Медиана восстановления гранулоцитопоза — 18 дней (10–62), с КГСК — 18 дней (12–29), с НГСК — 18 дней (12–62) (p=0,264); медиана восстановления тромбоцитопоза — 34 дня (12–49), с КГСК — 34 дней (12–49), с НГСК — 35 дней (13–49) (p=0,7). Кумулятивная частота реактивации ЦМВ в течение 1-го месяца после ТГСК наблюдалась в 41,3% случаев (n=55), с КГСК в 40,8% (n=29), с НГСК в 41,9% (n=26) (p=0,9). Развитие острой РТПХ I–IV наблюдалось в 45,8% случаев (n=61), с КГСК в 39,4% (n=28), с НГСК в 53,2% (n=33) (p=0,22), о.РТПХ III–IV в 12,7% случаев (n=17), с КГСК в 8,4% (n=6), с НГСК в 17,7% (n=11) (p=0,11). Хроническая РТПХ развивалась в 9,7% случаев (n=13), с КГСК в 7% (n=5), с НГСК в 12% (n=8) (p=0,21). Общая 5-летняя выживаемость (n=116) составила 37,9% (n=44) (рис. 2) в общей группе, 36,6% (n=22) при использовании КГСК и 39,2% (n=22) при использовании НГСК (рис 2) (p=0,4). Не было различий между группами в выживаемости без рецидивов и о.РТПХ III–IV (p=0,19) (рис. 3).

Заключение. Криоконсервация при гапло-ТГСК не влияет на восстановление гемопоэза (p>0,05), не приводит к ухудшению общей выживаемости (p>0,05) и не увеличивает риск развития осложнений (p>0,05). Криоконсервация трансплантата может быть безопасной использована при гапло-ТГСК.

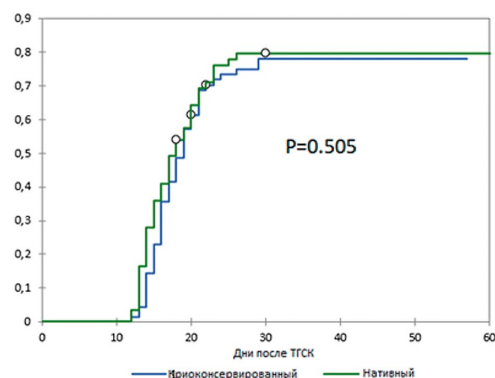


Рис. 1. Кумулятивная частота восстановления гранулоцитопоза после гапло-ТГСК

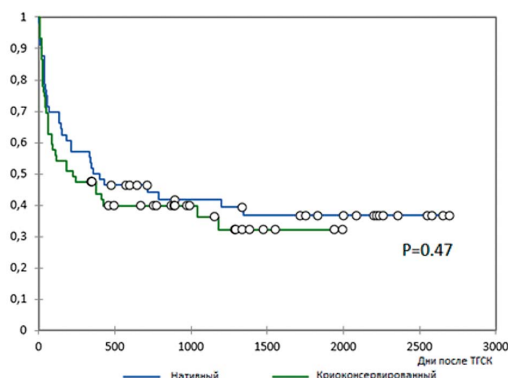


Рис. 2. Сравнение общей выживаемости гапло-ТГСК с использованием криоконсервации нативного трансплантата

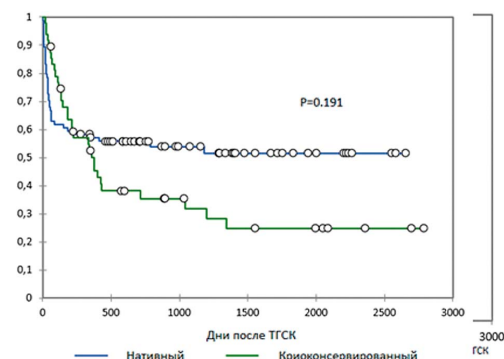


Рис. 3. Сравнение выживаемости гапло-ТГСК без развития рецидивов и РТПХ III–VI с использованием криоконсервированного и нативного трансплантата

Рогачева Ю. А.¹, Маркелов В. В.¹, Попова М. О.¹, Волкова А. Г.¹, Николаев И. Ю.¹, Пинегина О. Н.¹, Игнатъева С. М.²,
Богомоллова Т. С.², Волков Н. П.¹, Бондаренко С. Н.¹, Климко Н. Н.², Кулагин А. Д.¹

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ИНВАЗИВНОГО АСПЕРГИЛЛЕЗА ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ
СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ОДНОЦЕНТРОВОЕ КРУПНОКОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

¹НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, ²ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Введение. Инвазивный аспергиллез (ИА) является преобладающим среди инвазивных микозов (ИМ) после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).
Цель работы. Изучение реализации европейских рекомендаций по противогрибковой профилактике у когорты взрослых реципиентов алло-ТГСК и частоты прорывного ИА.
Материалы и методы. Мы проанализировали 672 взрослых пациента, получивших алло-ТГСК с 2017 по 2020 г. в СИС 725. Пациенты были разделены на 3 группы в соответствии с типом противогрибковой профилактики в первые 100 дней посттрансплантационного периода: группа 1 — первичная противогрибковая профилактика флуконазолом (низкий риск, n=434); 2-я группа — первичная противогрибковая профилактика препаратами активными в отношении плесневых возбудителей ИМ (высокий риск, n=212) и 3-я группа — вторичная противогрибковая профилактика у пациентов с предсуществующим ИА (табл. 1). В течение 1-летнего периода наблюдения было диагностировано 2 доказанных и 41 вероятный случая прорывного ИА в соответствии с критериями EORTC / MSG. Медиана времени наблюдения за всеми пациентами составила 12 (0–51) месяцев.

Результаты и обсуждение. Сравнительный анализ показал основные характеристики пациентов группы высокого риска, у которых применялись препараты активные в отношении плесневых возбудителей ИМ, преимущественно в качестве первичной противогрибковой профилактики (табл. 2): отсутствие полной ремиссии основного заболевания (p=0,002), повторная алло-ТГСК (p<0,001), трансплантация от гаплоидентичного донора (p<0,001), реактивация ЦМВ (<0,001), острая РТПХ 3–4-й степени (p<0,001), тяжелая хроническая РТПХ (p=0,010) и режим кондиционирования со сниженной интенсивностью (p=0,001). В группу низкого риска попали пациенты, которым выполнена алло-ТГСК от полностью совместимого родственного (p=0,002) и неродственного доноров (p=0,009), использование миелоаблативного режима кондиционирования (p<0,001). Годовая КЧ прорывного ИА после алло-ТГСК в группе низкого риска плесневых микозов после первой и повторной алло-ТГСК составила 3,7% и 8,6% соответственно, в группе высокого риска плесневых микозов — 10% и 26%, у пациентов с ранее существовавшим ИА — 5% и 14%. Медиана времени развития прорывного ИА составила 66 (2–282) дней. Основными очагами

инфекции были легкие — 93%, носовые пазухи — 2%, диссеминированное поражение — 5%. Этиология прорывного ИА: *Aspergillus niger* — 8 (42%), *Aspergillus fumigatus* — 7 (36%), *Aspergillus flavus* — 2 (11%), *Aspergillus terreus* — 1 (5%), *Aspergillus spp.* — 1 (5%). Общая 12-недельная выживаемость у пациентов с прорывным ИА составила 73%. Многофакторный анализ показал, что значимыми факторами риска развития ИА после алло-ТГСК в группе низкого риска плесневых ИМ был диагноз Ph(–) МПН (p=0,025), а в группе высокого риска плесневых ИМ — диагноз НХЛ (p=0,007).
Заключение. При исследовании КЧ прорывного ИА идентифицировала группа сверхвысокого риска — повторная алло-ТГСК. Фактор риска развития ИМ в группе низкого риска — Ph(–) МПН, а в группе высокого риска — НХЛ.

Таблица 2. Характеристики пациентов и сравнительный анализ

Характеристики пациентов & трансплантаций	Группа 1 n=434 (%)	Группа 2 n=212 (%)	Гр. 1 vs. Гр. 2 p value	Группа 3 n=26 (%)
Пол				
мужской	241 (56)	103 (49)		11 (42)
женский	193 (44)	109 (51)	0,097	15 (58)
Диагноз				
ОМЛ	157 (36)	84 (40)	0,395	14 (54)
ОЛЛ	108 (25)	47 (22)	0,448	3 (12)
ХМЛ	42 (10)	19 (9)	0,770	2 (8)
МДС	30 (7)	15 (7)	0,939	1 (4)
АА/ПНГ	25 (6)	15 (7)	0,515	1 (4)
ЛХ	25 (6)	16 (8)	0,382	2 (8)
НХЛ	19 (4)	11 (5)	0,646	2 (8)
ММ	6 (1)	0 (0)	0,085	0 (0)
Ph (-) МПН	22 (5)	5 (12)	0,106	1 (4)
Возраст				
Медиана, диапазон	34 (18–66)	34 (18–66)	0,955	44 (18–62)
Время от постановки диагноза до алло-ТГСК (месяцы)				
Медиана, диапазон	14,3 (0,3–311,2)	15,1 (0,2–215,9)	0,389	11,0 (0,8–216,2)
Статус заболевания перед алло-ТГСК				
Полная ремиссия	304 (70)	123 (58)	0,002	16 (62)
Отсутствие полной ремиссии	130 (30)	89 (42)		10 (38)
Режим кондиционирования				
MAC	242 (56)	85 (40)	<0,001	14 (54)
RIC	186 (42)	121 (57)	0,001	10 (38)
Без кондиционирования	6 (1)	6 (3)	0,201	2 (8)
Тип донора				
MRD	106 (24)	30 (14)	0,002	2 (8)
MMRD	2 (1)	0 (0)	0,332	0 (0)
Гаплоидентичный	73 (17)	91 (43)	<0,001	10 (38)
MUD	179 (41)	65 (31)	0,009	9 (35)
MMUD	74 (17)	26 (12)	0,114	5 (19)
Источник ГСК				
ПК	310 (71)	142 (67)	0,271	19 (73)
КМ	121 (28)	68 (32)	0,247	7 (27)
ПК + КМ	3 (1)	1 (1)	0,731	0 (0)
Номер алло-ТГСК				
первая	411 (95)	168 (79)	<0,001	19 (73)
повторная	23 (5)	44 (21)		7 (27)
ЦМВ-реактивация	155 (36)	106 (50)	<0,001	7 (27)
РТПХ				
oРТПХ 3–4	21 (5)	68 (32)	<0,001	5 (19)
хРТПХ тяжёлая	26 (6)	25 (12)	0,010	0 (0)

Таблица 1. Характеристики противогрибковых препаратов, использованных в первые 100 дней посттрансплантационного периода

Антифунгальный препарат	Группа 1 n=434 (%)	Группа 2 n=212 (%)	Группа 3 n=26 (%)
Флуконазол	434 (100)	-	-
Позаконазол	-	37 (17)	1 (4)
Вориконазол	-	65 (31)	23 (88)
Эхинокандины	-	101 (48)	2 (8)
Липосомальный амфотерицин В	-	9 (4)	-
Непрофилактическое использование противогрибковых препаратов (эмпирическая терапия или лечение отличных от ИА ИМ)	-	29 (14)	-

Семочкин С. В.¹, Зверева М. Д.², Черкасова А. В.³, Мельников И. С.², Сабурова О. С.², Лунин В. В.¹, Габбасов З. А.²

РОЛЬ МОНОМЕРНОГО С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА КАК МАРКЕРА КОСТНОЙ ДЕСТРУКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ
С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

¹МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ²Институт экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, ³ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Введение. С-реактивный белок (СРБ) — белок плазмы крови, часто используемый в качестве биохимического индикатора воспаления. Молекула СРБ состоит из 224 аминокислотных остатков, структурно представляя собой кольцевидную структуру из 5 мономеров. При определенных обстоятельствах исходный пентамерный СРБ (пСРБ) может диссоциировать на нерастворимые

мономеры — мономерный СБР (мСРБ). В одном из исследований было показано, что мСРБ способствует повышению количества остеокластов в культуральной среде. Свободный мСРБ может связывать лиганд рецептора активатора NF-κB (RANKL) — главный драйвер дифференцировки остеокластов, и таким образом ингибировать данный процесс. В свою очередь, злокачественные плазматические

клетки при множественной миеломе (ММ) запускают резорбцию костной ткани посредством секреции RANKL, стимулирующего дифференцировку преостеокластов. Значимость указанных взаимосвязей полностью не ясна.

Цель работы. Оценить возможную прогностическую роль мСРБ в качестве маркера костной резорбции у пациентов с впервые диагностированной ММ.

Материалы и методы. Забор образцов крови для определения мСРБ проводили до начала противоопухолевой химиотерапии. Концентрацию СРБ в плазме крови определяли с помощью проточной цитофлуориметрии. С целью раздельного анализа мСРБ и пентамерного СРБ (пСРБ) мы использовали меченное с помощью FITC моноклональное антитело к пСРБ (клон 372, ImTek, Москва, Россия) и PE-меченное моноклональное антитело мСРБ с перекрестной реактивностью к пСРБ (клон 328, «ИмТек», Москва, Россия). В качестве отрицательного контроля использовался неспецифический FITC-меченный мышиный IgG. В каждом тесте было зарегистрировано не менее 10 тыс. событий. Распространенность остеодеструктивного процесса оценивали с помощью скелетной рентгенографии, на основании которой пациенты были разделены на две группы: (1) с ограниченным поражением, что соответствует 1–2-й стадиям по DS, и (2) распространенным — 3-я стадия DS. Данные представлены как медиана (Q25; Q75), а сравнение выполнено с помощью критерия хи-квадрат.

Результаты и обсуждение. Мы проспективно оценили 15 пациентов с впервые диагностированной ММ (медиана возраста на момент установления диагноза 67 лет, разброс 55–74 года). Особенностью набранной популяции была терминальная почечная недостаточность

у всех пациентов с медианой СКД-ЕРЛ 6,3 [Q25 5,2; Q75 12,3] мл/мин/1,73 м². Все пациенты получали заместительную почечную терапию. Находкой представленного исследования оказался факт того, что концентрация мСРБ, но не пСРБ коррелировала со степенью костной деструкции (табл.). Для группы 1 (n=6) медиана мСРБ составила 47,6 [35,3; 62,5] против 112,6 [75,6; 183,2] нг/мл (p=0,02) в группе 2 (n=9). Это намного больше, чем у здоровых добровольцев, у которых концентрация мСРБ колеблется в пределах 1 нг/мл.

Заключение. Мы пришли к выводу, что при ММ существует взаимосвязь между степенью деструкции костной ткани и концентрацией мСРБ. Возможно, что мСРБ играет важную физиологическую роль в ограничении растущего количества и активности остеокластов в условиях злокачественного процесса. Исследование продолжается для увеличения мощности выборки.

Таблица. Анализ прогностической значимости отдельных биологических маркеров в группах пациентов

Параметры	Группа 1 (n=6)	Группа 2 (n=9)	F (χ ²)	p
СКД-ЕРЛ, мл/мин/1,73 м ²	7,7 (3,0–14,9)	6,0 (2,1–26,0)	0,07	0,79
СРБ, мг/л	6,5 (2,26–26,2)	15,9 (1,95–134,0)	2,27	0,16
мСРБ, нг/мл	47,6 (26,4–64,9)	112,2 (42,2–260,6)	4,48	0,05
NT-проBNP, пг/мл	2483 (1082–35000)	5500 (560–35000)	0,48	0,83
Ca ⁺⁺ , ммоль/л	2,25 (2,02–2,82)	2,51 (1,90–3,49)	1,50	0,25
Альбумин, г/л	36,8 (29,5–39,7)	36,3 (27,5–45,3)	1,03	0,21
β2-МГ, мг/л	17,8 (12,0–19,0)	19,0 (10,6–19,7)	0,33	0,66

Сокращения: СРБ — С-реактивный белок (высокочувствительный); мСРБ — мономерный СРБ; β2-МГ — β2-микроглобулин; СКД-ЕРЛ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) — скорость клубочковой фильтрации; NT-проBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида.

Сидорова Ю. В., Смирнова С. Ю., Северина Н. А., Бидерман Б. В., Глинщикова О. А., Лукьянова И. А., Кашлакова А. И., Судариков А. Б.

МУТАЦИИ В ГЕНЕ DNMT3A НА УРОВНЕ РАННИХ КРОВЕТВОРНЫХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ АССОЦИИРОВАНЫ С РЕЗИСТЕНТНЫМ КЛОНАЛЬНЫМ ГЕМОПОЭЗОМ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Соматические мутации гена DNMT3A (ДНК-метилтрансфераза 3A) выявляются примерно у 20% пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), при этом на аминокислотную замену в положении p.R882 приходится до 80% всех точечных соматических мутаций гена DNMT3A. Мутации гена DNMT3A относят к ранним, прелейкемическим изменениям, приводящим к нарушению метилирования и регуляции экспрессии генов.

Цель работы. Оценить частоту встречаемости точечной соматической мутации p.R882 DNMT3A у пациентов с ОМЛ и клиренс опухолевого клона с мутацией в процессе терапии. Оценить линейную принадлежность клеток, несущих мутацию DNMT3A.

Материалы и методы. Исследован костный мозг 98 пациентов с ОМЛ (18–75 лет, медиана 42), которые проходили лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2019 года. Для исследования мутаций применяли метод аллель-специфичной ПЦР.

Результаты и обсуждение. Мутация p.R882 гена DNMT3A обнаружена у 10% пациентов (10 из 98). Возраст пациентов составил 26–68 лет (медиана 50,5). Для мониторинга был доступен материал 6 пациентов. Было показано, что у 4 пациентов из 6 после 2 курсов индукции клон с мутацией DNMT3A оставался несопоставимо выше, чем уровень МОБ по данным иммунофенотипирования и молекулярно-генетического исследования NPM1. Аллельная нагрузка мутации DNMT3A составила 4,7–29,1% (табл.), что свидетельствовало о том, что не только опухолевые клетки несли мутацию. Мы отселировали CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺ лимфоциты периферической крови (ПК) у двух пациентов и показали, что процент клеток с мутацией во всех популяциях лимфоцитов

был сопоставим с таковым в общей клеточной фракции ПК. У пациента № 4 в ПК мутация DNMT3A обнаружена в количестве 11%; а в CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺ клетках соответственно 11,3; 1,5; 16%. У пациента № 5 в ПК — 5,1%; а в CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺ клетках — 3,9; 5,6; 7,6%. Наличие мутации DNMT3A в лимфоидных клетках свидетельствует о том, что у большей части пациентов она происходит на ранних этапах КМ кроветворения в ранних кроветворных предшественниках. Такой клональный гемопоэз может стать основой для последующего накопления мутаций в других генах, развития рецидива или вторичного лейкоза.

Заключение. Мутация DNMT3A p.R882 обнаружена у 10% пациентов с ОМЛ. У большей части пациентов клетки с мутацией остаются в КМ, несмотря на эрадикацию опухолевого клона. У данных пациентов мутация гена DNMT3A содержится не только в опухолевых клетках ОМЛ, но и в ранних гемопоэтических предшественниках, что может быть ассоциировано с резистентностью данного клона.

Таблица. Аллельная нагрузка (%) мутаций DNMT3A и NPM1 в дебюте и после 2-го курса полихимиотерапии (ПХТ)

№	mDNMT3A в дебюте	mNPM1 в дебюте	mDNMT3A После 2 курса ПХТ	mNPM1 После 2 курса ПХТ
1	41,4	36,8	25,2	0,004
2	42,4	-	0,05	-
3	33,3	17,1	0,02	0,002
4	46,5	29,2	29,1	0,04
5	27,8	23,2	4,7	0,001
6	42,1	23,1	23,2	0,0000

Сидорова Ю. В.¹, Бидерман Б. В.¹, Городецкий В. Р.², Рыжикова Н. В.¹, Северина Н. А.¹, Сударики А. Б.¹**МЕТОД ВЫБОРА ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ МУТАЦИЙ ГЕНА STAT3 ПРИ Т-КЛЕТОЧНОМ ЛЕЙКОЗЕ ИЗ БОЛЬШИХ ГРАНУЛИРОВАННЫХ ЛИМФОЦИТОВ: NGS ИЛИ АС-ПЦР?**¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

Введение. Диагноз Т-клеточного лейкоза из больших гранулированных лимфоцитов (Т-БГЛЛ) может вызывать значительные трудности, особенно при количестве больших гранулированных лимфоцитов в крови менее 2 тыс/мкл. Фрагментный анализ реаранжировок генов Т-клеточных рецепторов нередко не позволяет с уверенностью выявить Т-клеточную клональность в таких случаях. Мутации в горячих точках SH2-домена STAT3 гена являются характерной чертой Т-БГЛЛ и выявляются в среднем у 40% пациентов. Мутации в STAT3 помогают диагностировать Т-БГЛЛ в сложных случаях и могут в перспективе служить мишенью для таргетных препаратов.

Цель работы. Сравнить методы NGS (next-generation sequencing) и аллель-специфичной (АС)-ПЦР в выявлении мутаций гена STAT3 и оценить роль метода NGS в характеристике Т-БГЛЛ.

Материалы и методы. В работу включены 37 пациентов, наблюдавшихся в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» с диагнозом Т-БГЛЛ и сопутствующим ревматическим заболеванием. Выявление точечных мутаций гена STAT3 проводили методом NGS (Illumina, USA) и методом АС-ПЦР на приборе Step One Real-Time PCR (Applied Biosystems, USA)

для точечных мутаций p.Y640F, p.N647I, p.D661V, p.D661Y, p.D661N и p.D661N.

Результаты и обсуждение. У 29,7% (11 из 37) пациентов с Т-БГЛЛ были выявлены точечные соматические мутации STAT3 методом АС-ПЦР, тогда как метод NGS позволил выявить мутации в 62% (23 из 37) ($p=0,005$). Анализ 12 дискордантных результатов (NGS+/АС-ПЦР-) показал, что у 5 пациентов методом NGS обнаружены мутации с небольшой аллельной нагрузкой (0,8–4,3%), что объясняется большей чувствительностью этого метода. У других 7 пациентов были выявлены мутации в точках, которые не исследовались методом АС-ПЦР. У 16% пациентов (6 из 37) методом NGS обнаружены две мутации, что говорит о высокой частоте клональной гетерогенности при Т-БГЛЛ.

Заключение. Метод NGS продемонстрировал как более высокую чувствительность в выявлении точечных соматических мутаций гена STAT3, так и возможность выявления всех мутационных изменений в исследуемой области генома по сравнению с АС-ПЦР. Данное исследование выявило преимущество метода NGS как в диагностике Т-БГЛЛ, так и при изучении клонального состава данной опухоли.

Синяев А. А., Янбухтина В. Р., Кулагин Е. А., Попова М. О., Рогачева Ю. А., Владовская М. Д., Бондаренко С. Н., Моисеев И. С., Кулагин А. Д.

АЛЛОГЕННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕВОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ИНФЕКЦИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ КОРОНАВИРУСОМ SARS-COV-2 (COVID-19)

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Введение. На настоящий момент не изучено влияние перенесенной COVID-19 на течение алло-ТГСК у гематологических и онкогематологических пациентов.

Цель работы. Изучить течение посттрансплантационного периода и исходы алло-ТГСК у пациентов, имевших в анамнезе до трансплантации COVID-19.

Материалы и методы. Одноцентровое проспективное исследование, включающее 54 реципиента алло-ТГСК за период с июля 2020 по сентябрь 2021 г., имевших в анамнезе до трансплантации COVID-19. Медиана возраста составила 33 года (18–76). Женщин — 55,6% ($n=30$), мужчин — 44,4% ($n=24$). Структура диагнозов: ОМЛ 40,8% ($n=22$), ОЛЛ 31,5% ($n=17$), МДС 11,1% ($n=6$), АА 7,4% ($n=4$), ХМЛ 5,5% ($n=3$), ЛХ 3,7% ($n=2$). Тяжесть течения COVID-19 оценивалась по классификации ВОЗ. Медиана времени наблюдения составила 138 дней (11–391).

Результаты и обсуждение. COVID-19 до алло-ТГСК был диагностирован у 54 реципиентов в период с июля 2020 по сентябрь 2021 г., что составило 25,8% от всех ТГСК, выполненных в этот период. Медиана времени развития COVID-19 от момента установления основного диагноза составила 129,5 дня (-183–5135). На момент развития COVID-19 42,6% пациентов ($n=23$) находились в ремиссии, рецидив/прогрессирование — 33,3% ($n=18$), и у 24,1% ($n=13$) отмечался дебют основного заболевания. Медиана времени развития COVID-19 от момента проведения последней химиотерапии составила 11 дней (0–616). У 36 пациентов известна степень тяжести течения COVID-19: 66,7% ($n=24$) — средняя степень, 30,5% ($n=11$) — легкая

степень и 2,8% ($n=1$) — тяжелая степень тяжести. Медиана времени от COVID-19 до ТГСК составила 211 дней (31–447). У 27,7% ($n=15$) непосредственно перед ТГСК сохранялись КТ-изменения, характерные для вирусной пневмонии, с объемом поражения от 5 до 30%. ТГСК от гаплоидентичного донора была выполнена у 29,6% ($n=16$), от MUD у 29,6% ($n=16$), от MMUD у 20,4% ($n=11$), от MRD у 20,4% ($n=11$). Источником ГСК являлись ПСКК — 75,9% ($n=41$) и КМ — 24,1% ($n=13$). Режим кондиционирования RIC проведен у 75,9% ($n=41$) реципиентов, а MAC — у 24,1% ($n=13$). Профилактика РТПХ на основе посттрансплантационного циклофосфида применялась у 88,9% ($n=48$). Медиана времени приживления трансплантата составила 20 дней (13–28). Острая РТПХ зарегистрирована у 29,6% ($n=16$), в том числе 3–4-й степени в 10 случаях, хроническая РТПХ у 7,4% ($n=4$). Осложнения в посттрансплантационном периоде: венозные тромбозы у 7,4% ($n=4$), ТМА — 1,85% ($n=1$), ВОБ — 1,85% ($n=1$), инфекции кровотока — 51,8% ($n=28$), пневмония — 14,8% ($n=8$), инфекции мягких тканей — 14,8% ($n=8$), вирусные инфекции — 48,1% ($n=26$), инвазивные микозы — 9,2% ($n=5$). Общая 100-дневная выживаемость, как и 100-дневная бессобытийная выживаемость составила 88,9%, выживаемость без развития тяжелой РТПХ — 74,1%. Трансплантационная летальность в течение 100 дней составила 9,3%.

Заключение. Период после алло-ТГСК у пациентов с перенесенной COVID-19 характеризуется стандартными осложнениями. Перенесенная инфекция COVID-19 не является противопоказанием для проведения ТГСК, несмотря на наличие КТ-изменений, характерных для вирусной пневмонии.

Соловьев М. В., Фирсова М. В., Макунина Э. А., Старцев А. А., Мамаева Е. А., Абакумова А. В., Менделеева Л. П.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТАНДЕМНОЙ АУТО-ТГСК У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ (РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОЦЕНТРОВОГО РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Улучшение показателей выживаемости больных ММ из группы высокого цитогенетического риска после выполнения тандемной ауто-ТГСК подтверждено результатами ретроспективных исследований. Однако преимущество выполнения тандемной ауто-ТГСК перед однократной у больных ММ при других неблагоприятных факторах риска показано в отдельных наблюдениях.

Цель работы. Оценить параметры выживаемости больных ММ после однократной и тандемной ауто-ТГСК в зависимости от стадии заболевания в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 618 больных ММ (278 мужчин и 340 женщин) в возрасте 19–67 лет (медиана 54), которым с декабря 2002 г. по сентябрь 2021 г. была выполнена ауто-ТГСК. Стадия заболевания по системе ISS в момент диагностики была определена в 426 случаях и расценена как I — у 161 больного, II — у 112, III — у 153 больных. Индукционная терапия включала бортезомиб-содержащие схемы в 572 случаях, иммуномодуляторы — в 12 случаях и только химиотерапевтические препараты — у 46 больных. После этапа индукции проводили мобилизацию и сбор CD34⁺ клеток крови. Перед первой ауто-ТГСК достижение ПР констатировано у 235 больных, ОХЧР — в 204 случаях, ЧР — у 117 больных, стабилизация — в 31 случае, прогрессия — у 31 больного. В условиях высокодозного мелфалана (140–200 мг/м²) выполняли однократную (n=398) или тандемную (n=220) ауто-ТГСК. Поддерживающее лечение назначали 303 больным: интерферон — в 32 случаях, бортезомиб — в 115, леналидомид — у 144 больных, талидомид — в 12 случаях. Для расчетов параметров выживаемости использовали ПО Statistica 10.

Результаты и обсуждение. На момент анализа живы 363 больных, 220 (61%) из них сохраняют ремиссию продолжительностью от 1 до 230 месяцев (медиана 28), у 143 больных была диагностирована прогрессия через 4–104 месяца после ауто-ТГСК (медиана 29), 112 — выбыли из-под наблюдения. 10-летняя

ВБП для всей группы больных составила 19% (медиана 36 месяцев), 10-летняя ОВ — 45% (медиана 110 месяцев). Рисунок иллюстрирует выявленные достоверные (p<0,05) различия показателей ВБП и ОВ в зависимости от количества выполненных ауто-ТГСК. В случае выполнения тандемной ауто-ТГСК 5-летняя ВБП была значимо (p<0,05) выше и составила 36% против 26% в группе больных с однократной ауто-ТГСК. При анализе 10-летней ОВ также получены достоверные различия: 50% при тандемной ауто-ТГСК против 40% — при однократной. При анализе показателей выживаемости в зависимости от стадии ISS и количества ауто-ТГСК получены значимые различия 5-летней ВБП у больных с I и II стадией заболевания (таблица).

Заключение. Результаты исследования показали возможность достижения 10-летней ВБП у 19% больных ММ, а также достоверное улучшение показателей ВБП и ОВ при выполнении тандемной ауто-ТГСК. Выявлено преимущество тандемной ауто-ТГСК над однократной при анализе ВБП и ОВ у больных ММ с I и II стадией ISS. Отсутствие различий при сравнении показателей выживаемости с III стадией ISS в зависимости от количества ауто-ТГСК, вероятнее всего, обусловлено малой выборкой больных с тандемной ауто-ТГСК — 36 против 117 с однократной — и требует дальнейшего изучения.

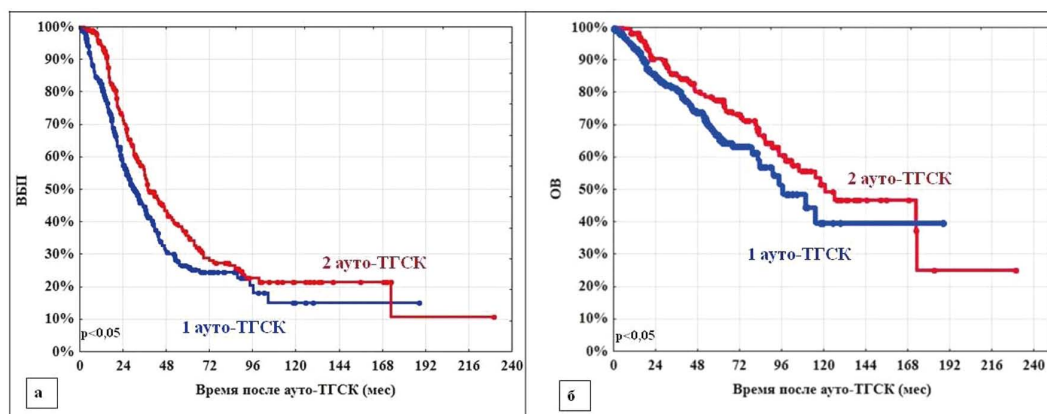


Рисунок. Выживаемость без прогрессии (а) и общая выживаемость (б) больных ММ в зависимости от количества ауто-ТГСК

Таблица. Показатели выживаемости больных ММ в зависимости от стадии по ISS и количества ауто-ТГСК

Исследуемые параметры	I стадия			II стадия			III стадия		
	1 ауто-ТГСК (n=114)	2 ауто-ТГСК (n=47)	p-value	1 ауто-ТГСК (n=64)	2 ауто-ТГСК (n=48)	p-value	1 ауто-ТГСК (n=117)	2 ауто-ТГСК (n=36)	p-value
5-летняя ВБП	40%	49%	<0,01	9%	35%	<0,05	23%	17%	>0,05
Медиана ВБП, месяцы	40	57	<0,01	23	36	<0,05	24	27	>0,05
5-летняя ОВ	74%	86%	>0,05	46%	84%	<0,04	63%	65%	>0,05
Медиана ОВ, месяцы	Не достигнута	Не достигнута	-	58	90	<0,04	96	65	>0,05

Спирин М. В., Галстян Г. М.

ПРИМЕНЕНИЕ КАТЕТЕРОВ, УСТАНОВЛИВАЕМЫХ ЧЕРЕЗ ВЕНЫ ПЛЕЧА, У БОЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КРОВИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Сосудистый доступ является важным компонентом лечения гематологических больных. С этой целью возможна установка через вены плеча периферически имплантируемых центральных венозных катетеров (ПИЦВК) и катетеров средней длины (КСД). Установка КСД не требует рентгенологического контроля и может выполняться у постели больного.

Цель работы. Сравнить применение КСД и ПИЦВК у гематологических больных.

Материалы и методы. В проспективное исследование включены 120 больных (50 мужчин и 70 женщин в возрасте от 18 до 74 (медиана 39) лет): острыми лейкозами (51), из них 12 больных острым

промиелоцитарным лейкозом, лимфомой Ходжкина (22), неходжкинскими лимфомами (21), множественной миеломой (8), гемофилией (7), в том числе ингибиторной формой (4), и другие заболевания (11). Чрескожную пункцию сосудов проводили под контролем ультразвукового исследования. ПИЦВК (B Braun, Bard Access System) и КСД (Certofix Mono 18 G, B Braun, длина 20 см) устанавливали через плечевую (104), основную (19) и головную (7) вены. Всего установили 130 катетеров (80 ПИЦВК и 50 КСД). Катетеры устанавливали при прогнозируемой длительности эксплуатации более 5 дней. Анализировали время использования и осложнения, связанные с эксплуатацией катетера — катетер-ассоциированную

инфекцию кровотока (КАИК), катетер-ассоциированный тромбоз (КАТ), дисфункция, длительность эксплуатации. Данные представлены в виде медианы, минимального и максимального значений, частоты (%), инцидентности на 1000 катетеро-дней (к/д).

Результаты и обсуждение. Из 130 катетеров у 5 больных катетеры были переустановлены или установлены повторно. В 3 (2,3%) случаях зафиксировано ранение артерий. Медиана эксплуатации ПИЦВК составила 67 (3–366) дней, КСД — 17 (1–174) дней. При эксплуатации ПИЦВК КАИК зафиксирована в 6 (7,5%) случаях, инцидентность 1,52/1000 к/д, а при эксплуатации КСД в 5 (10%), что составило 3,75/1000 к/д ($p < 0,05$). КАТ выявляли чаще в группе ПИЦВК — 9 случаев, или 11,25%, инцидентность — 2,3/1000 к/д против 1 эпизода (2%, или 0,75/1000 к/д) в группе КСД. Дисфункция ПИЦВК была выявлена в 3 случаях (частота 3,75%, инцидентность 0,8/1000 к/д),

а дисфункция КСД — в 6 (частота 12%, инцидентность 4,5/1000 к/д). ПИЦВК были удалены в связи с КАИК — 5 (6,25%), КАТ — 8 (10%), дисфункцией — 2 (2,5%), прекращением лечения — 65 (81,25%); КСД удаляли во всех случаях при выявлении поздних осложнений (24%) и при прекращении лечения — 38 (76%).

Закключение. Применение КСД позволило уменьшить частоту установки ПИЦВК и центральных венозных катетеров, уменьшить стоимость лечения (КСД в 6–7 раз дешевле ПИЦВК), положительно воспринималось больными и может быть катетером выбора для обеспечения сосудистого доступа при проведении лечения и сроке эксплуатации более 5 дней. КСД явились своеобразным «мостом» между периферическими катетерами и центральными венозными катетерами. Антикоагулянтная терапия и соблюдение правил ухода за катетерами уменьшают риск осложнений.

Старцев А. А., Соловьев М. В., Двирник В. Н., Панасенко М. Н., Гальцева И. В., Капранов Н. М., Фирсова М. В., Макунина Э. А., Абакумова А. В., Мамаева Е. А., Менделеева Л. П.

СОПОСТАВЛЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ CD269, CD319 НА ОПУХОЛЕВЫХ ПЛАЗМАТИЧЕСКИХ КЛЕТКАХ КОСТНОГО МОЗГА И ЦИРКУЛИРУЮЩИХ В КРОВИ БЕЛКОВ ВСМА, SLAMF7 В ДЕБЮТЕ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Иммунофенотип опухолевых плазматических клеток (ПК) представлен большой группой антигенов, экспрессирующих с различной частотой. Они являются как диагностическими, так и прогностическими факторами, при этом часть антигенов служит мишенью для моноклональных антител и терапии CART-клетками у больных ММ. Такими молекулами являются SLAMF7 (Signaling lymphocytic activation molecule factor-CD319) и ВСМА (B-cell maturation antigen-CD269). Их внеклеточные субъединицы подвергаются ферментации и могут быть обнаружены в сыворотке крови больных ММ методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Белки семейства SLAM являются саморегулирующимися и стимулируют опухолевую пролиферацию. В свою очередь, обнаружение растворенного ВСМА считается одним из предикторов рефрактерности.

Цель работы. Сопоставить наличие CD269, CD319 на опухолевых ПК костного мозга и концентрацию белков ВСМА, SLAMF7 в крови больных ММ в дебюте заболевания.

Материалы и методы. В проспективное исследование включено 18 больных ММ (8 женщин, 10 мужчин) в возрасте от 26 до 70 лет (медиана 54) с впервые диагностированной ММ в период с июня по сентябрь 2021 г. Диагноз ММ устанавливали в соответствии с IMWG 2014 г. Всем больным определяли иммунофенотип опухолевых ПК костного мозга посредством 10-цветной проточной цитометрии (CD319; CD269; CD138; CD38; CD19; CD45; CD81; CD27; CD20; CD56; CD200; CD117). Концентрацию растворенных белков ВСМА, SLAMF7 в сыворотке исследовали методом ИФА. Статистическую обработку проводили с помощью программы SPSS.

Результаты и обсуждение. Результаты исследования кластеров дифференцировки CD269, CD319 и концентрации белков SLAMF7, ВСМА в сыворотке крови больных ММ представлены в таблице. При многоцветной проточной цитометрии опухолевых ПК костного

мозга наличие CD319 выявляли у 90% больных ($n=16$). Растворимый SLAMF7 детектировали в крови у 39% больных ($n=7$) в диапазоне значений от 1,14 до 5,43 нг/мл (медиана 2,9), в 61% случаев ($n=11$) растворимый SLAMF7 не был обнаружен. В 56% случаев циркуляция SLAMF7 не была обнаружена, однако выявлялось наличие CD319 на поверхности опухолевых ПК. В 56% случаев обнаружения растворимого SLAMF7, вне наличия CD319 на опухолевой ПК, не выявлено. CD269 выявляли на опухолевых ПК у 45% больных ($n=8$), в 55% случаев ($n=10$) — нет. Растворимый ВСМА детектировали у 100% больных ($n=18$) в диапазоне значений от 122,3 до 11617,3 пг/мл (медиана 2139,7). В группе больных с наличием CD269 на поверхности опухолевой ПК концентрация растворенного ВСМА была достоверно ($p=0,001$) выше по сравнению с больными, у которых CD269 на опухолевых ПК не выявлялся: медианы — 5334,12 пг/мл (1933,6–11617,3) против 318,87 пг/мл (122,3–3962,2) соответственно.

Закключение. Высокая частота экспрессии CD319 на поверхности клетки не сопровождалась детекцией растворенного в крови SLAMF7 у 61% больных. В то время как белок ВСМА, выявленный в крови у 100% первичных больных ММ, не сопровождался детекцией CD269 на опухолевой ПК у половины больных. Полученные данные могут свидетельствовать как о гетерогенности ММ, так и о необходимости дальнейшего изучения циркулирующих ВСМА, SLAMF7 для определения их прогностической значимости.

Таблица. Результаты исследования кластеров дифференцировки CD269, CD319 на опухолевых плазматических клетках и концентрации белков SLAMF7, ВСМА в сыворотке крови больных ММ

Частота выявления кластеров дифференцировки на опухолевых плазматических клетках		Частота выявления циркуляции растворенных белков		Концентрация белков в сыворотке крови, медиана (разброс значений)	
CD319	CD269	SLAMF7	ВСМА	SLAMF7	ВСМА
90%	45%	39%	100%	2,9 нг/мл (1,1–5,4)	2139,7 пг/мл (122,3–11617,3)

Супрун Р. Н.¹, Румянцев Ю. В.², Мансурова Е. Г.³, Карачунский А. И.²

ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДАУНА: ОПЫТ ГРУППЫ «МОСКВА – БЕРЛИН»

¹ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» МЗ Краснодарского края, ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

Введение. Синдром Дауна (СД) является одним из наиболее распространенных хромосомных нарушений. Дети с СД имеют повышенный риск развития острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). Для лечения ОЛЛ у детей с синдромом Дауна обычно используется стандартная терапия, однако результаты их лечения хуже, чем таковой в общей популяции. Особую проблему составляет высокая токсичность терапии.

Цель работы. Представить опыт лечения ОЛЛ у больных с СД по оригинальному отечественному протоколу «Москва – Берлин».

Материалы и методы. В данной работе мы проанализировали инициальные характеристики, ответ на терапию и ее результаты у пациентов с СД-ОЛЛ, зарегистрированных в базе данных исследовательской группы «Москва – Берлин» за 13 лет и получавших терапию по протоколам ALL-MB 2008 и ALL-MB 2015. Наша выборка

примерно соответствует, а в некоторых случаях даже превосходит, опубликованные в последние годы основными международными группами. В серии исследований ALL-MB 2008/ALL-MB 2015 среди 8296 первичных пациентов с ОЛЛ научно-клинической мультицентровой группой «Москва – Берлин» зарегистрировано 135 больных, у которых ОЛЛ развился на фоне синдрома Дауна. Основным использованным методологическим подходом для анализа полученной группы является «matched-pair method», когда каждому пациенту с синдромом Дауна из базы «Москва – Берлин» выбран больной с идентичными клиническими параметрами, но без синдрома Дауна. Таким образом были получены абсолютно одинаковые группы больных, которые отличаются друг от друга только по одному признаку — наличию или отсутствию синдрома Дауна. Выживаемость рассчитана по методу Каплана – Майера, анализ токсичности и клинико-генетические параметры исследованы с помощью методов непараметрической статистики.

Результаты и обсуждение. Пациенты с СД-ОЛЛ составили 1,63%. Преобладающая возрастная группа пациентов с СД-ОЛЛ — 3–10 лет. Среди них не было ни одного пациента с Т-ОЛЛ и значимо реже встречались как благоприятные, так и неблагоприятные

генетические аномалии. Не обнаружено различий в раннем ответе на терапию между пациентами с СД-ОЛЛ и не-СД-ОЛЛ. Бессобытийная и общая выживаемость пациентов с СД-ОЛЛ была существенно ниже, чем в группе сравнения. Не обнаружено различий в риске развития рецидивов, тогда как летальность, связанная с терапией, значимо выше у пациентов с СД-ОЛЛ, причем на всех этапах терапии. Результаты лечения СД-ОЛЛ по протоколу ALL-MB 2015 оказались лучше, чем по ALL-MB 2008, преимущественно за счет снижения индукционной летальности, вероятности выхода в полную продолжительную ремиссию.

Заключение. Результаты терапии пациентов с СД-ОЛЛ на сегодня остаются неудовлетворительными, что диктует необходимость новых подходов к оптимизации терапии. Основной проблемой у этих пациентов остается высокая токсичность терапии и связанная с ней летальность. Отсутствие различий в частоте развития рецидивов предполагает эффективность даже терапии особо низкой интенсивности у таких пациентов. Дальнейший прогресс в лечении СД-ОЛЛ может быть связан с разработкой новых подходов к сопроводительной терапии, использованием молекулярно-направленных препаратов и иммунотерапии.

Тандилова К. С., Клясова Г. А., Хрульнова С. А., Троицкая В. В., Кузьмина Л. А., Галстян Г. М., Кравченко С. К., Грибанова Е. О., Звонков Е. Е., Савченко В. Г., Паровичникова Е. Н.

ПРЕДИКТОРЫ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ENTEROBACTERALES С ПРОДУКЦИЕЙ КАРБАПЕНЕМАЗ, У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ И КОЛОНИЗАЦИЕЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ КИШЕЧНИКА ДАННЫМИ МИКРООРГАНИЗМАМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Основным предиктором возникновения инфекции, вызванной *Enterobacteriales* с продукцией карбапенемаз, является колонизация слизистой оболочки кишечника данными бактериями.

Цель работы. Изучить факторы риска возникновения инфекции, вызванной *Enterobacteriales* с продукцией карбапенемаз, у больных с заболеваниями системы крови и колонизацией слизистой оболочки кишечника этими микроорганизмами.

Материалы и методы. В проспективное исследование были включены больные с заболеваниями системы крови и колонизацией слизистой оболочки кишечника *Enterobacteriales* с продукцией карбапенемаз, находившиеся на лечении в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (2015–2019 гг.). При выделении данных бактерий из кишечника дополнительно выполняли мазки со слизистой оболочки ротоглотки, микробиологическое исследование мочи, раневых поверхностей. Наличие генов карбапенемаз blaOXA-48, blaKPC, blaNDM, blaVIM, blaIMP определяли методом ПЦР в режиме реального времени (АмплиСенс©, Россия).

Результаты и обсуждение. В проспективное исследование были включены 111 больных с колонизацией слизистой оболочки прямой кишки *Enterobacteriales* с продукцией карбапенемаз (57 мужчин, 54 женщины, медиана возраста — 46 лет, острый лейкоз — 46,8%, неходжкинские лимфомы — 29,7%, противоопухолевая терапия — 72 (64,9%), трансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови (ТГСК) — 24 (21,6%, аллогенная — n=20). Среди 111 больных, колонизированных карбапенемазопродуцирующими *Enterobacteriales*, было выделено 118 микроорганизмов со слизистой оболочки кишечника: *K. pneumoniae* — 102 (86,4%), *E. coli* — 8 (6,8%), *E. cloacae* — 4 (3,4%), *C. freundii* — 2 (1,7%), *S. marcescens* — 1 (0,9%), *M. Morganii* — 1 (0,9%). У микроорганизмов были детектированы следующие гены карбапенемаз: blaOXA-48 91 (77,1%), blaNDM 14 (11,9%), blaOXA-48+blaNDM 8 (6,8%), blaKPC 5 (4,2%). Вероятность инфекции, вызванной *Enterobacteriales* с продукцией карбапенемаз, составила 51,7% (рис. А) и была наиболее высокой у реципиентов ТГСК — 72,8% (рис. Б). Вероятность развития инфекции была достоверно выше, если отмечалась колонизация трех

(100%) или двух (80%) локусов в сравнении с колонизацией одного локуса (22%, $p < 0,001$), рис. В. У всех больных с реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ) (100%) возникла инфекция при наличии колонизации слизистой оболочки кишечника *Enterobacteriales* с продукцией карбапенемаз, в то время как у больных без РТПХ — у 47,9% ($p = 0,016$), рис. Г. Независимыми предикторами возникновения инфекции, вызванной карбапенемазопродуцирующими *Enterobacteriales*, у больных с колонизацией данными микроорганизмами явились пребывание больных в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) (ОШ 45,5; $p = 0,002$) и колонизация более 1 образца продуцентами карбапенемаз (ОШ 19,6; $p < 0,0001$).

Заключение. При колонизации слизистой оболочки кишечника преобладали *K. pneumoniae* (86,4%) с продукцией OXA-48 (77,1%). Вероятность инфекции, вызванной *Enterobacteriales* с продукцией карбапенемаз, была высокой и составила 51,7%, особенно у больных, находившихся в ОРИТ, имевших колонизацию продуцентами карбапенемаз более 1 локуса, а при алло-ТГСК — у больных с РТПХ.

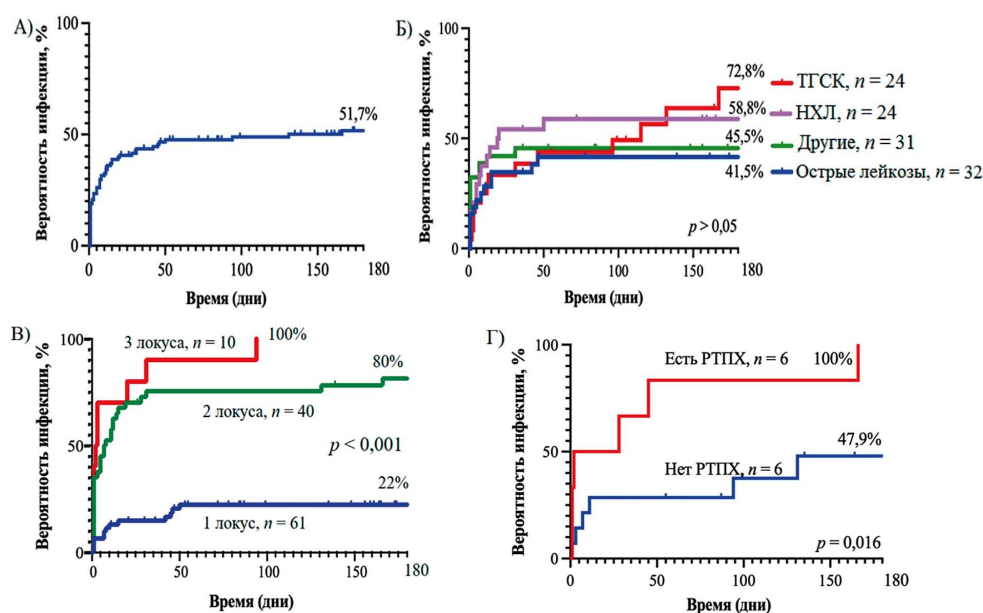


Рисунок. Вероятность возникновения инфекции, вызванной *Enterobacteriales* с продукцией карбапенемаз, у больных с колонизацией: А) все больные, Б) различные категории больных; В) в зависимости от количества локусов колонизации; Г) у реципиентов алло-ТГСК с РТПХ и без РТПХ

Трацевская Ж. В., Ковригина А. М., Меликян А. Л.

КЛИНИКО-ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВАРИАНТОВ НЕКЛАССИЧЕСКОЙ ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Согласно классификации ВОЗ 2017 года в главные критерии диагностики истинной полицитемии (ИП) включено гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга. При неклассической истинной полицитемии (н-ИП) показатели Hb и Ht остаются ниже референсных значений, что обуславливает трудности дифференциальной диагностики с другими нозологиями Рн-негативных МПН.

Цель работы. Охарактеризовать клинико-лабораторные и патоморфологические признаки н-ИП.

Материалы и методы. Из группы 52 пациентов с МПН, JAK2+, показателями Hb и Ht, не соответствующими нозологии ИП, отсутствием клинико-лабораторных, анамнестических и морфологических признаков, характерных для других нозологий МПН, были выделены группы с двумя формами н-ИП: ранняя стадия и маскированная форма. К ранней стадии н-ИП были отнесены случаи с гистологической картиной в костном мозге, характерной для ИП, но клеточностью, не превышающей +20% от возрастной нормы. К маскированной форме н-ИП были отнесены случаи с гиперклеточным костным мозгом, имеющие гистологические признаки ИП в отсутствие соответствующих референсных значений Hb и Ht.

Результаты и обсуждение. Группа ранней стадии н-ИП включала 28 пациентов, медиана возраста 48,5 года (19–69 лет), соотношение М:Ж — 1:2,1. В ОАК отмечался изолированный тромбоцитоз ($658,1 (567-730) \times 10^9/\text{л}$; среднее $\pm 95\%$). Сывороточный ЭПО — $3,23 (1,1-8,0) \text{ МЕ/мл}$, mut JAK2V617F — $20,51 (9,0-25)\%$, медиана 12% (среднее $\pm 95\%$). Спленомегалия была выявлена у 18/28 (64,3%). Тромбозы вен нижних конечностей были обнаружены у 1/26 (3,85%), тромбозы вен

портальной системы — у 1/26 (3,85%) пациента, без признаков тромбоза собственных вен печени. К маскированной форме н-ИП были отнесены 14 пациентов, медиана возраста 38 лет (22–68 лет), соотношение М:Ж — 1:13. В ОАК также отмечался изолированный тромбоцитоз ($632 (502-813) \times 10^9/\text{л}$; среднее $\pm 95\%$). Сывороточный ЭПО — $7,17 (2,3-16,6) \text{ МЕ/мл}$, mut JAK2V617F — $20,19 (9,95-25)\%$, медиана 11,25% (среднее $\pm 95\%$). Спленомегалия наблюдалась у 9/14 (64,3%), тромбозы вен портальной системы — в 4/14 (29%) случаях, у 2/14 (14%) пациентов выявлены признаки тромбоза собственных вен печени. Статистически достоверные различия при сравнении данных групп были обнаружены только по показателям Hb ($p=0,0015$) и Ht ($p=0,0094$) ($146,2 (143-155) \text{ г/л}$ и $44,2 (42-47)\%$ при ранней стадии н-ИП против $131,5 (122-142) \text{ г/л}$ и $40,7 (42-47)\%$ при маскированной форме н-ИП). При сопоставлении гистологических, гистохимических, иммуногистохимических параметров костного мозга пациентов данных групп статистически достоверных различий не было обнаружено ($p>0,05$), как и при сопоставлении с контрольной группой пациентов с развернутой (классической) ИП.

Заключение. Группа н-ИП включает в себя раннюю стадию и маскированную форму, характеризующиеся сходными патоморфологическими признаками. При маскированной форме у пациентов чаще отмечаются тромбозы вен портальной системы и собственных вен печени, что обуславливает разницу показателей Hb и Ht. Медиана возраста в группе маскированной формы на 10,5 года меньше, чем в группе с ранней стадией, при этом в обеих группах медиана возраста составляет менее 50 лет. Таким образом, н-ИП более характерна для пациентов молодого возраста.

Туполева Т. А., Гуляева А. А., Абакаров Р. Р., Гапонова Т. В.

ДИНАМИКА ВЫЯВЛЕНИЯ СЛУЧАЕВ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ СРЕДИ ДОНОРОВ И ПАЦИЕНТОВ ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), является социально значимым заболеванием, ежегодный экономический ущерб от которой составляет более сотни миллиардов рублей. Болезнь и бессимптомный инфекционный статус, вызванные ВИЧ, в 2020 г. располагались на 4-м месте по экономической значимости инфекционных заболеваний в Российской Федерации, уступая только острым инфекциям верхних дыхательных путей, туберкулезу и ветряной оспе. В настоящее время в России наблюдается тенденция уменьшения доли новых случаев заражения ВИЧ, особенно среди лиц моложе 30 лет. Сегодня ВИЧ-инфекция вышла за рамки групп риска, попав в общую популяцию, которая является источником донорских кадров.

Цель работы. Оценить динамику выявления новых случаев ВИЧ-инфекции среди доноров и пациентов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2013 по 2020 г.

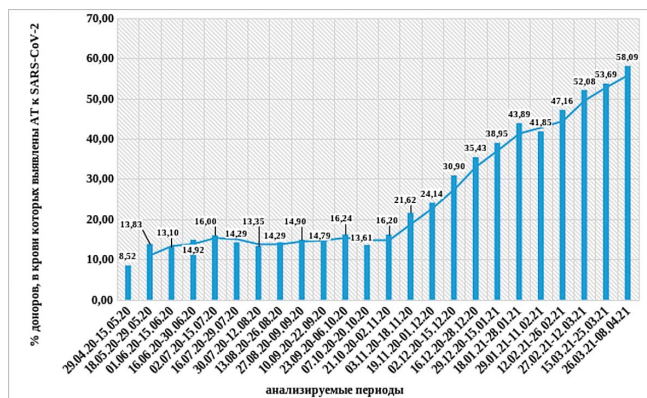


Рис. 1. Рост иммунной прослойки доноров крови и ее компонентов в результате перенесенной инфекции либо специфической иммунизации

Материалы и методы. Проанализированы результаты иммунологического обследования на наличие антиген/антител к ВИЧ пациентов ($n=27679$) и доноров крови и ее компонентов ($n=36099$) НМИЦ гематологии в период с 2013 по 2020 г. Образцы крови доноров были исследованы на наличие антиген/антител к ВИЧ при каждой донации, а пациентов центра — при первичном амбулаторном приеме или при поступлении в стационар.

Результаты и обсуждение. Показано снижение доли ВИЧ-инфицированных доноров крови и ее компонентов с 0,2% до 0,03% (рис. 1). Частота выявления маркеров ВИЧ в образцах крови пациентов центра за исследуемый период колебалась от 0,11 до 0,44%, и коррелировала с эпидемической ситуацией по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации. В 2013–2014 гг. (рис. 1) доли ВИЧ-инфицированных лиц среди доноров и пациентов центра были сопоставимы (0,20–0,24%). С 2015 г. частота выявления ВИЧ-инфекции у доноров

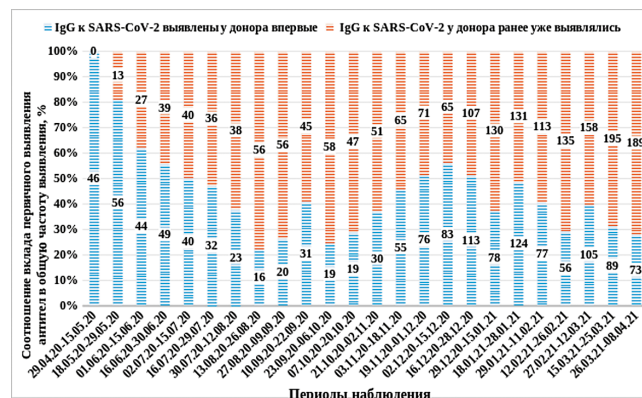


Рис. 2. Соотношение частоты первичного выявления антител к возбудителю COVID-19 к частоте выявления лиц, ранее позитивных по антителам

снизилась с 0,24 до 0,05%, что совпало с переходом на 100%-е безвозмездное донорство и введением рутинного тестирования на наличие антител к ядерному антигену вируса гепатита В, обладающего аналогичным путем передачи. Кроме того, в 2016 г. началась приоритетная заготовка компонентов крови от повторных доноров, ранее обследованных на наличие инфекционных маркеров (рис. 2). Так, с 2017 г. число повторных доноров стало в два раза больше по сравнению с впервые зарегистрированными донорами.

Украинская В. М.¹, Рубцов Ю. П.¹, Масчан М. А.², Степанов А. В.¹

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ОПУХОЛЕВОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ НА ПРОТИВООПУХОЛЕВУЮ АКТИВНОСТЬ CAR-T КЛЕТОК

¹ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук, ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Введение. Использование Т-клеток, модифицированных химерным антигенным рецептором (CAR-T), доказало свою эффективность при терапии рака. Так, иммунотерапия CAR-T, направленная на антиген CD19, вызывает выраженные клинические ответы у пациентов с лейкоемией и лимфомой, включая высокую долю устойчивых полных ремиссий. Несмотря на успех CAR-T-терапии при гематологическом раке, на сегодня она гораздо менее эффективна при солидных опухолях. Часть пациентов остаются резистентны к данному лечению, что, согласно нашей гипотезе, может объясняться опухолевым микроокружением, а именно опухолевыми везикулами либо нейтрофилами, которые играют не последнюю роль в супрессии противоопухолевого иммунного ответа. Несмотря на то что уже изучено множество различных путей влияния везикул на иммунные клетки, все еще остаются открытыми вопросы гетерогенности везикул и их содержимого, путей слияния/поглощения везикул клетками иммунной системы, роли мРНК в трансформации Т-клеток и другие фундаментальные аспекты везикулярной коммуникации между клетками. Поиск подходов для повышения эффективности терапии в этой ситуации, несомненно, является приоритетным направлением в области иммунотерапии.

Цель работы. Изучение влияния факторов опухолевого микроокружения, включая внеклеточные везикулы, на Т-клетки, модифицированные химерными антигенными рецепторами (CAR-T), и выяснение возможности применения искусственных антигенных везикул (AV) для специфической стимуляции и получения в культуре CAR-T-клеток.

Материалы и методы. Исследование включает в себя создание CAR Т-клеток, получение искусственных и внеклеточных везикул,

Заключение. Распространенность ВИЧ-инфекции среди пациентов НМИЦ гематологии сопоставима с аналогичным показателем в среднем в популяции жителей Российской Федерации. Отмечено значительное снижение частоты выявления маркеров ВИЧ среди доноров с 2015 г., что, очевидно, связано с переходом на безвозмездное донорство, исключением из когорты доноров, инфицированных вирусом гепатита В, и приоритетной заготовкой крови от повторных доноров, ранее обследованных на наличие инфекционных маркеров.

проведение функциональных экспериментов на CAR Т-клетках *in vivo* и *in vitro*, создание конструкции мутантной ДНКазы I, иммуногистохимический анализ образцов опухолей.

Результаты и обсуждение. В данной работе впервые подробно охарактеризовано взаимодействие опухолевых экзосом, выделенных из клеток лимфом и глиом с CAR Т-клетками, и показано их влияние на активность CAR-T в зависимости от присутствия опухолевого антигена (CD19 или IL13R2a) на поверхности экзосом. Также нами было показано, что опухолевые экзосомы из клеток лимфом могут, в зависимости от концентрации, как активировать, так и подавлять функцию CAR Т-клеток, влияя на секрецию воспалительных цитокинов и изменяя профиль экспрессии генов CAR Т-клеток. Кроме того, нами был создан новый метод получения искусственных антигенных везикул, несущих опухолевый антиген для детекции химерного антигенного рецептора на поверхности Т-клеток. Доказано, что эти везикулы можно с успехом применить для идентификации, активации и экспансии CAR-положительной популяции Т-клеток. Кроме того, исходя из полученных результатов, можно утверждать, что опосредованный AAV перенос гена ДНКазы I позволяет эффективно бороться с NET и, кроме того, может сбалансировать врожденный и адаптивный иммунный ответ в микроокружении опухоли, восстановив иммунный контроль над раковыми клетками.

Заключение. Полученные в данной работе результаты представляют новейшие подходы к повышению эффективности CAR-T-терапии и актуальные данные о влиянии опухолевого микроокружения на CAR Т-клетки.

Федорова Д. В., Полетаев А. В., Серегина Е. А., Полохов Д. М., Игнатова А. А., Узуева С. Ш., Жарков П. А.

КАЧЕСТВЕННЫЕ ДЕФЕКТЫ ТРОМБОЦИТОВ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ МУТАЦИЯМИ ГЕНА RASGRP2

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Введение. Мутации гена RASGRP2 были впервые идентифицированы как причина наследственного функционального дефекта тромбоцитов в 2014 г. (Canault M и соавт.). Ген RASGRP2 кодирует кальций- и диацилглицерол-регулируемый фактор обмена гуанина 1 (CaDAG-GEFI). Тромбоциты пациентов с мутациями гена RASGRP2 демонстрируют сниженную способность к осуществлению inside-out сигнализации интегрина $\alpha IIb\beta 3$.

Цель работы. Продемонстрировать особенности геморрагического фенотипа пациентов с тромбоцитопатией, ассоциированной с мутациями гена RASGRP2, и подчеркнуть важность проведения молекулярно-генетического исследования у пациентов с подозрением на редкие качественные дефекты тромбоцитов.

Материалы и методы. Пациенты были обследованы согласно протоколу, принятому в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д.Рогачева» для детей и подростков с подозрением на качественные дефекты тромбоцитов. Оценка геморрагического фенотипа проводилась с применением шкалы Pediatric Bleeding Questionnaire (PBQ). Лабораторное обследование включало скрининговые тесты для исключения тромбоцитопении и коагулопатии (клинический анализ крови, АЧТВ, ПИ, фибриноген, RCo активность фактора Виллебранда) и последующее исследование функций тромбоцитов (оптическая агрегометрия, проточная цитофлуориметрия с активацией) и молекулярно-генетическое

исследование (таргетная панель высокопроизводительного секвенирования «Гемостаз»).

Результаты и обсуждение. Были обследованы трое пациентов с кожным геморрагическим синдромом и рецидивирующими кровотечениями со слизистых (табл. 1). Оценки выраженности геморрагического синдрома по шкале PBQ составили 16, 12 и 7 баллов соответственно. При обследовании у пациентов было исключено наличие тромбоцитопении и коагулопатии, однако во всех трех случаях имели место сходные изменения в агрегации тромбоцитов (табл. 2). Проточная цитофлуориметрия тромбоцитов не выявила снижения экспрессии поверхностных гликопротеинов и дефицита/нарушения секреции гранул тромбоцитов. При проведении высокопроизводительного секвенирования в гене RASGRP2 были обнаружены мутации, охарактеризованные как патогенные (гомозиготная замена с.742G>A у пациентов 1 и 2, гомозиготная замена с.492C>G у пациента 3).

Заключение. Качественные дефекты тромбоцитов представляют собой крайне гетерогенную группу заболеваний, наиболее тяжелые из которых могут приводить к физиологически значимым и даже жизнеугрожающим кровотечениям. Доступные в настоящее время функциональные тесты позволяют устанавливать точный диагноз далеко не во всех случаях. Пациенты с выраженной кровоточивостью

и неясным диагнозом должны быть направлены на проведение молекулярно-генетического исследования. Пациенты с тяжелыми формами редких качественных дефектов тромбоцитов (в частности, ассоциированных с мутациями гена RASGRP2) могут периодически

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов

	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3
Пол	Ж	М	М
Возраст, годы	9	3	9
Балл RBQ	16	12	7
ЖДА на фоне кровотечений	Да	Да	Да
Экстренные госпитализации в связи с кровотечениями	Да	Да	Нет
Применение rFVIIa для остановки кровотечений	С эффектом	С эффектом	Не требовалось

rFVIIa — рекомбинантный активированный VII фактор свертывания.

нуждаться в заместительных трансфузиях тромбоцитарного концентрата и терапии рекомбинантным активированным VII фактором свертывания, что делает актуальной проблему их лекарственного обеспечения по показаниям, не указанным в инструкциях (off-label).

Таблица 2. Результаты оптической агрегометрии

	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Референсный интервал
Ристоцетин, %	18, дезагрегация	30, дезагрегация	54	55–90
АДФ, %	3, дезагрегация	2, дезагрегация	0	25–65
Адреналин, %	6	8, дезагрегация	1	50–85
Коллаген, %	69	35	79	50–80
TRAP, %	НД	НД	67	50–100

Федорова Л. В., Лепик К. В., Коцелябина П. В., Кондакова Е. В., Попова М. О., Борзенкова Е. С., Байков В. В., Моисеев И. С., Михайлова Н. Б., Кулагин А. Д.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ НИВОЛУМАБОМ В ДОЗЕ 40 МГ И 3 МГ/КГ У ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНОЙ И РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМой ХОДЖКИНА

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Введение. Эффективность терапии ниволумабом (Ниво) в дозе 40 мг была ранее продемонстрирована у пациентов с рефрактерной и рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина (р/р КЛХ) в рамках проспективного исследования (Lepik KV et al., 2020), однако не проводилось сравнения ее эффективности со стандартной терапевтической дозой. В рамках данной работы проведено сравнение эффективности и безопасности терапии Ниво в дозе 40 мг и 3 мг/кг у пациентов с р/р КЛХ.

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность терапии Ниво в дозе 40 мг в сравнении с 3 мг/кг у пациентов с р/р КЛХ.

Материалы и методы. В рамках ретроспективного когортного исследования в когорту 1 (Ниво 40) и когорту 2 (Ниво 3 мг/кг) были включены по 36 пациентов с р/р КЛХ, получавших терапию Ниво в дозе 40 мг и 3 мг/кг каждые 2 недели соответственно. Пациенты были сопоставимы по полу, возрасту, числу линий предшествующей терапии, наличию ауто-ТГСК и брентуксимаба ведотина в анамнезе. Была проведена оценка общего ответа (ОО), беспрогрессивной (БПВ) и общей (ОВ) выживаемости, а также нежелательных явлений (НЯ) для каждой когорты. Общий ответ оценивался методом ПЭТ-КТ с использованием критериев LYRIC каждые 3 месяца. Нежелательные явления оценивались в соответствии с критериями CTCv4.03.

Результаты и обсуждение. Когорты 1 и 2 были сопоставимы по клиническим характеристикам (табл.). Медиана наблюдения составила 43 (9–52) мес. для когорты 1 и 61 (20–70) мес. для когорты 2. Общий ответ в когорте 1 (ОО1) составил 64%: полный ответ (ПО) был достигнут у 13 (36%) пациентов, частичный ответ (ЧО) у 10 (28%), стабилизация (СЗ) у 2 (6%), прогрессирование заболевания (ПЗ) у 1 (3%) и неопределенный ответ (НО) у 10 (28%) пациентов. Общий ответ в когорте 2 (ОО2) составил 69%: ПО достигнут у 14 (39%) пациентов, ЧО у 11 (31%), СЗ у 1 (3%), ПЗ у 2 (6%), НО у 8 (22%) пациентов. Трехлетняя БПВ1 составила 33% и 3-летняя БПВ2 41%

($p=0,83$) с медианой БПВ1 23,4 мес. (95% CI, 16,57–26,89) и БПВ2 21,9 мес. (95% CI, 12,37–31,36). Трехлетняя ОВ1 составила 95,7% и ОВ2 — 93,4% ($p=0,54$), медианы ОВ1,2 не были достигнуты. Алло-ТГСК после Ниво была выполнена у 2 (6%) и 3 (8%) пациентов в когорте 1 и 2 соответственно. Тяжелые НЯ (3/4 ст.) развились у 4 (11%) и 5 (14%) пациентов в когорте 1 и 2 соответственно.

Заключение. Результаты исследования демонстрируют, что эффективность и безопасность терапии ниволумабом в дозе 40 мг и 3 мг/кг сопоставима у пациентов с р/р КЛХ. Однако для определения отдаленных результатов терапии планируется продолжение наблюдения за пациентами.

Таблица. Характеристика пациентов

Характеристики пациентов	Ниво 40	Ниво 3 мг/кг
Медиана возраста, диапазон	37 [23-54]	34 [22-62]
Пол, женщины/мужчины (%)	12/24 (33/67)	12/24 (33/67)
Ауто-ТГСК в анамнезе (%)	9 (25)	9 (25)
Брентуксимаб ведотин в анамнезе (%)	11 (31)	11 (31)
Медиана линий предшествующей терапии, диапазон	4 [2-7]	4 [2-7]
В-симптомы на момент начала терапии ниволумабом (%)	19 (53)	25 (69)
ECOG статус на момент начала терапии ниволумабом (%)		
0	4 (11)	5 (14)
1	19 (53)	18 (50)
2	9 (25)	9 (25)
3	3 (8)	3 (8)
4	1 (3)	1 (3)
Наличие bulky на момент начала терапии ниволумабом (%)	3 (8)	4 (11)
Стадия заболевания на момент начала терапии ниволумабом (%)		
II	6 (16)	5 (14)
III	2 (6)	3 (8)
IV	28 (78)	28 (78)
Статус заболевания на момент начала терапии ниволумабом (%)		
Частичный ответ (ЧО)	3 (8)	5 (14)
Стабилизация (СЗ)	0	2 (6)
Прогрессирование (ПЗ)	33 (92)	29 (80)

Фидарова З. Т., Абрамова А. В., Лучкин А. В., Бессмертный Д. К., Волков Н. В., Троицкая В. В., Михайлова Е. А.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Больные приобретенной формой апластической анемии (АА) подвержены высокому риску развития вирусных инфекций не только вследствие глубокой нейтропении, но и в результате иммунодефицита на фоне проводимой комбинированной иммуносупрессивной терапии (ИСТ). Остается актуальным вопрос о проведении ИСТ больным АА в условиях повышенного риска заражения новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

Цель работы. Оценить тяжесть клинических проявлений новой коронавирусной инфекции у больных апластической анемией.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включен 21 больной апластической анемией, наблюдающийся в НМИЦ гематологии. Медиана возраста — 34 (23–51) года, М/Ж — 12/9. В соответствии с временными методическими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (версия 13) были определены критерии установки диагноза и тяжести течения новой коронавирусной инфекции. В зависимости от фазы АА больные были разделены на группы: больные на момент диагностики АА — $n=2$;

без ремиссии АА на фоне продолжающейся ИСТ — $n=6$; в ремиссии АА на фоне ИСТ — $n=1$; в ремиссии АА без лечения — $n=12$.

Результаты и обсуждение. 19 из 21 больных АА перенесли новую коронавирусную инфекцию и живы на момент проведения анализа. Двое больных умерло (9,5%) вследствие развития тяжелых бактериальных осложнений: у одного больного был констатирован рецидив АА и прогрессия в ПНГ; второй больной скончался от септического шока на фоне репликации SARS-CoV-2 после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови от гаплогидентичного донора; стоит отметить, что это был третий эпизод новой коронавирусной инфекции у этого больного. Госпитализация больных вследствие среднетяжелого и тяжелого течения была у 1 из 2 больных АА, которым инфекция COVID-19 установлена на момент диагностики АА; 5/6

(83%) — на фоне продолжающейся ИСТ, только у 3 больных была выявлена пневмония; больная в ремиссии АА на фоне продолжающейся ИСТ перенесла коронавирусную инфекцию в легкой форме и так же, как и больным АА в ремиссии ($n=12$), госпитализация не потребовалась. Рецидив АА развился у одного больного после перенесенного COVID-19 в полной ремиссии АА после окончания ИСТ, но возобновление монотерапии циклоспорином привело к достижению эффекта.

Заключение. Коэффициент летальности больных АА несколько выше, чем в общей популяции (9% vs 2,86% в РФ, по данным Университета Хопкинса), однако частота тяжелого течения инфекции COVID-19 у больных на фоне проведения ИСТ не увеличивается. Несмотря на опасность новой коронавирусной инфекции, проведение ИСТ больным АА не стоит откладывать.

Фирсова М. В., Никулина Е. Е., Якутик И. А., Рисинская Н. В., Кислицина М. А., Обухова Т. Н., Соловьев М. В., Судариков А. Б., Менделеева Л. П.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ПЛАЗМОЦИТОМЫ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В 2–34% случаев течение множественной миеломы (ММ) осложняется наличием костных и/или экстрамедуллярных плазмочитом, детальный патогенез формирования которых неясен. Экстрамедуллярные плазмочитомы встречаются крайне редко как в дебюте, так и в рецидиве болезни (2–5% наблюдений). Известно, что сигналы, передаваемые по пути RAS/MAPK, усиливаются при симптоматической ММ, определяя способность опухолевой клетки к росту и метастазированию. В основе диссеминации опухолевых клеток лежит нестабильность генома. Важным проявлением генетической нестабильности является потеря гетерозиготности — утрата одного из аллелей в участках генома, для которых исходно был характерен полиморфизм.

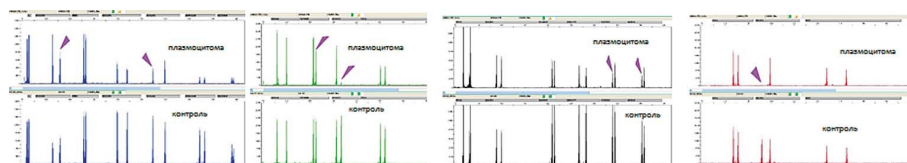
Цель работы. Охарактеризовать STR-профили ДНК в субстрате плазмочитомы у больных ММ, оценить интегральную стабильность генома опухоли относительно контрольной ДНК пациентов; изучить мутационный профиль генов KRAS, NRAS, BRAF.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 14 пациентов с ММ (8 женщин, 6 мужчин) в возрасте от 34 до 62 лет (медиана 54 г.), которые находились на лечении в НМИЦ гематологии с 2013 по 2021 г. У 6 больных были выявлены костные плазмочитомы, у 8 — экстрамедуллярные. В 9 случаях плазмочитомы были обнаружены при диагностике ММ, в 5 случаях — при рецидиве. Во всех случаях выделены парные образцы ДНК опухоль/контроль и выполнено STR-профилеирование [STR-ПЦР, панель COReDIS Plus (ООО «Гордиз», Россия)]. Мутационный профиль генов KRAS, NRAS, BRAF в субстрате плазмочитомы изучался методом секвенирования по Сэнгеру у 10 больных, при этом в 5 случаях удалось провести секвенирование парных образцов ДНК (плазмочитома/контроль). В одном случае ДНК, выделенная из клеток экстрамедуллярной плазмочитомы, была исследована методом агауCGH на наличие вариации копийности хромосом и их участков.

Результаты и обсуждение. У всех пациентов выявлены варианты потери гетерозиготности с разной аллельной нагрузкой, предполагающей либо делецию/количественно нейтральную потерю гетерозиготности, либо дупликацию одного из двух аллелей, затрагивающие от одного до восьми STR локусов (рис. 1). Определена часто встречающаяся потеря гетерозиготности на следующих хромосомах: 1 (1q42) — 43% больных, 13 (13q31.1) — 36%, 6 (6q14), 7 (7q21.11), 16 (16q24.1), 21 (21q21.1) — в 29% случаев. Отмечена тенденция к большему числу локусов с потерей гетерозиготности в субстрате плазмочитомы при рецидиве. У 3 из 10 больных методом секвенирования по Сэнгеру в ДНК субстрата плазмочитомы выявлены мутации в гене KRAS (Q61H) ($n=1$), NRAS (Q61E, Q61L) ($n=2$). При этом

в ДНК, выделенной из клеток костного мозга, эти мутации не обнаружены. Полученные результаты могут свидетельствовать об активации разных опухолевых клонов в анатомически различных локализациях при ММ. Молекулярное кариотипирование, выполненное в одном случае экстрамедуллярной плазмочитомы, позволило уточнить причину потери гетерозиготности в STR-маркерах и выявило дополнительные локусы с изменением числа копий ДНК в опухоли (рис. 2).

Заключение. Получены первые данные о генетической нестабильности в геноме плазмочитомы, что определило путь дальнейшего планируемого молекулярно-генетического комплексного исследования субстрата плазмочитомы при ММ.



STR locus	D1S1358 (1p21.31)	D1S1656 (1q42)	D7S820 (7q21.11)	D13S317 (13q31.1)	CSF1PO (5q33.1)	D5S818 (5q23.2)	D13S11 (21q21.1)
% потери гетерозиготности	40%	42%	31%	92%	45%	44%	96%

Рис. 1. Пример STR-профиля пациента и аллельная нагрузка потери гетерозиготности в выявленных локусах с аллельным дисбалансом

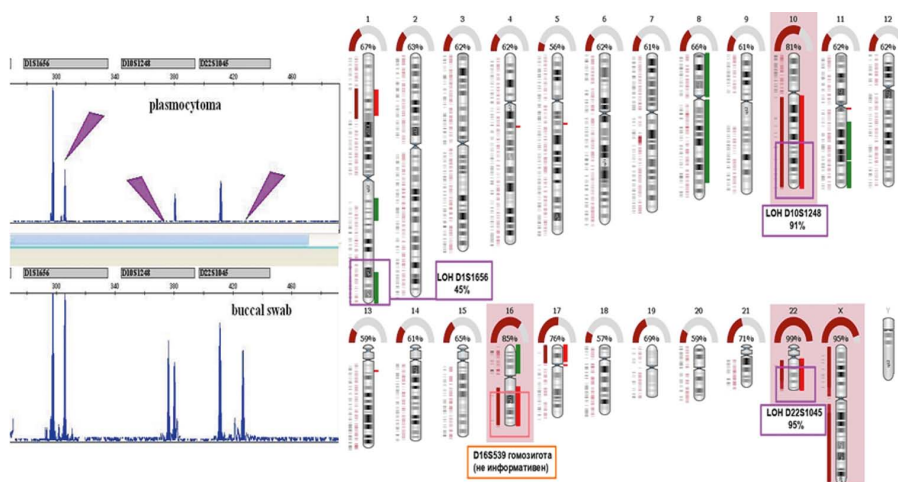


Рис. 2. Причина потери гетерозиготности в STR-маркерах пациентки N — дупликация и делеции фрагментов хромосом — подтверждена молекулярным кариотипированием методом агауCGH. (Слева — фрагмент STR-профиля, справа — молекулярный кариотип опухоли, зеленые столбики — дупликации, алые — делеции)

Хышова В. А., Рехтина И. Г., Зозуля Н. И., Двирник В. Н., Менделеева Л. П.

НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНЫМ AL-АМИЛОИДОЗОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Изменения системы гемостаза при системном AL-амилоидозе (AL-A) могут иметь разнонаправленный характер и сопровождаются повышенным риском как тромбозов, так и кровоточивости. Патогенез этих нарушений мало изучен, способы профилактики осложнений не разработаны.

Цель работы. Сопоставить частоту и характер геморрагических и тромботических осложнений у больных системным AL-A с основными клиническими синдромами и лабораторными показателями системы гемостаза.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование 40 больных с впервые диагностированным системным AL-A. До начала терапии всем пациентам определяли количество тромбоцитов и показатели плазменного звена гемостаза (АЧТВ, тромбиновое время, концентрацию фибриногена, время ХПа-зависимого фибринолиза, содержание антитромбина III, D-димера, активность факторов свертывания крови VIII, X и ФФВ). Статистическая часть исследования проводилась с использованием системного обеспечения IBM SPSS Statistics 2017 года (SPSS, Chicago, IL, США).

Результаты и обсуждение. У 20 (50%) больных были выявлены кровоизлияния, в том числе у 18 пациентов — по типу сосудистой пурпуры на коже, склерах, периорбитально, у 2 пациентов — буллезные кровоизлияния в полости рта. Среди этих пациентов у 3 наблюдались носовые кровотечения, у одной — рецидивирующее легочное кровотечение. Тромбозы диагностированы в 7 (17,5%) случаях (тромбозы вен ног у 5 больных, ишемический инсульт в анамнезе у 2 больных).

У всех пациентов с тромбозами отмечался геморрагический синдром на коже ($p=0,007$). С диагностической целью 28 (70%) больным выполняли биопсию пораженного органа, в том числе почки (21 больной), сердца (2 больных), печени (2 больных), легкого (1 больная), лимфатического узла (2 больных). Помимо этого, всем пациентам выполняли трепанобиопсию, биопсию 12-перстной кишки. Ни в одном случае не наблюдалось тяжелого кровотечения. По совокупности показателей у 23 (56%) больных был диагностирован гиперкоагуляционный синдром, у 2 (5%) пациентов — гипокоагуляция, у остальных 16 (39%) больных — нормокоагуляция. Из 20 пациентов с кожным геморрагическим синдромом у 19 (95%) пациентов отмечалось поражение почек, в том числе у 15 больных — нефротический синдром. Без геморрагий нефротический синдром наблюдался реже (у 40% пациентов, $p=0,019$). В 15 (75%) случаях кожный геморрагический синдром сопровождался гиперкоагуляционными сдвигами системы гемостаза. Тромбоцитоз был выявлен у 9 (22,5%) пациентов и наблюдался только у пациентов с нефротическим синдромом. Гипокоагуляция была диагностирована лишь у 2 пациентов с поражением печени.

Заключение. Кожный геморрагический синдром — наиболее частое клиническое проявление нарушений гемостаза у больных AL-A. Установлена взаимосвязь геморрагий на коже с нефротическим синдромом, что может свидетельствовать о едином патогенетическом механизме. Кожный геморрагический синдром ассоциирован с гиперкоагуляционными сдвигами показателей гемостаза и высоким риском развития тромбозов глубоких вен и ишемического инсульта.

Цветков Н. Ю., Барабанщикова М. В., Юровская К. С., Абдулхаликова З. К., Власова Ю. Ю., Моисеев И. С., Морозова Е. В.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ВЫСОКОГО РИСКА

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Введение. Первоочередную роль в успехе терапии миелодиспластического синдрома (МДС) играют методы оценки прогноза. Существующие прогностические инструменты имеют ограниченную предсказательную силу. На данный момент решение задачи прогнозирования исхода терапии пациентов с МДС требует проведения дополнительных исследований.

Цель работы. Поиск дополнительных лабораторных факторов прогноза, позволяющих дополнить шкалы, используемые в настоящее время, с целью персонализированной терапии гетерогенной популяции пациентов с МДС.

Материалы и методы. В анализ включено 115 пациентов с МДС. Все пациенты относились к группе высокого и очень высокого риска согласно шкале IPSS-R. Медиана возраста составила 46 лет (18–75). Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) выполнена 63 пациентам. Медиана наблюдения составила 598 дней (22–3651). Методы иммуногистохимии трепанобиоптатов и проточной цитометрии образцов костного мозга использовались для оценки экспрессии молекул иммунных контрольных точек PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, Gal-9, TIM-3, CD80, CTLA-4, ICOS-L. Методы секвенирования по Сэнгеру и секвенирования нового поколения образцов костного мозга использовались для поиска

точечных мутаций в генах ASXL1, PD-L1, B7-H3, DICER1, DNMT3A, DROSHA, EZH2, IDH1, IDH2, LAG3, MFSD11, PD-1, PIKIFYVE, RUNX1, SF3B1, SRSF2, TET2, TP53, FLT3.

Результаты и обсуждение. Наблюдался гетерогенный профиль экспрессии молекул иммунных контрольных точек, часть лимфоцитов экспрессировала PD-1. Отмечена повышенная экспрессия TIM-3 и Gal-9 в миелоидных клетках. Продemonстрировано независимое отрицательное влияние уровня экспрессии молекул иммунных контрольных точек на 3-летнюю частоту прогрессирования (ОР 1,35, 95% ДИ: 0,93–1,9, $p=0,02$). Пациенты, у которых было выявлено две и более мутации в исследованных генах, имели значительно более высокую 2-летнюю частоту прогрессирования (ОР 7,1, 95% ДИ: 2,6–19,6, $p=0,0001$).

Заключение. При определении прогноза пациентов с МДС высокого риска, а также показаний к аллогенной ТГСК необходимо учитывать данные молекулярной генетики и иммунофенотипирования клеток костного мозга. Экспрессию иммунных контрольных точек следует дополнительно оценивать в контексте новых прогностических инструментов при МДС.

Работа поддержана Российским научным фондом, грант № 17-75-20145-П.

Чебыкина Д. А., Кузнецов Ю. Н., Голубовская И. К., Богомолова М. В., Рудакова Т. А., Попова М. О., Кулагин А. Д.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ COVID-19 У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Введение. Пациенты с апластической анемией (АА) относятся к группе высокого риска по инфицированию и развитию тяжелых осложнений COVID-19. Алло-ТГСК является стандартным и единственным излечивающим методом АА у пациентов молодого

возраста. Учитывая особенности патогенеза и методы лечения пациентов с АА после алло-ТГСК, следует ожидать, что иммунный ответ на инфекцию или вакцинацию у данной когорты больных может отличаться от того, который наблюдается в общей популяции. Поэтому

проблема течения и профилактики COVID-19 среди пациентов с АА после ТГСК в условиях пандемии становится актуальной.

Цель работы. Проанализировать особенности течения инфекции COVID-19 и вакцинации у пациентов с АА после алло-ТГСК.

Материалы и методы. В исследование включено 43 пациента: перенесших COVID-19 (n=29) и вакцинированных (n=14) после алло-ТГСК. В группе пациентов, перенесших COVID-19, медиана возраста составила 35 (20–55) лет, преобладали женщины 17 (59%). Донорами были совместимый родственник (n=13,45%), полностью совместимый неродственный (n=14,49%), частично совместимый неродственный (n=1,3%), гаплоидентичный (n=1,3%). Хроническая РТПХ регистрировалась у 13 (45%) пациентов, преобладали легкие формы (71%). Медиана времени от алло-ТГСК до COVID-19 — 51 мес. (6 мес. — 13,5 года). В группе пациентов, вакцинированных от COVID-19, медиана возраста составила 36 (21–48) лет, преобладали женщины — 11 (79%). Медиана времени от алло-ТГСК до вакцинации составила 50 (7–95) мес. Донорами были совместимый родственник (n=3, 21%), полностью совместимый неродственный (n=9,65%), гаплоидентичный (n=2,14%). ХрРТПХ регистрировалась у 7 (50%) пациентов, также преобладали легкие формы (86%).

Результаты и обсуждение. Двадцать один пациент (72%) перенес инфекцию COVID-19 в легкой форме. Тяжелые формы

зарегистрированы в 3 (10%) случаях, из которых у 1 пациента течение инфекции осложнилось тромбозом. Умер 1 пациент со сверхтяжелой АА после гапло-ТГСК. Причиной смерти послужили вторичные бактериальные и грибковые инфекции. Средний уровень Hb составлял до COVID-19 150 г/л до и 137 г/л через 2 месяца после (p<0,001), уровень Тг — 187х10⁹/л и 161х10⁹/л (p<0,001) соответственно. Средний уровень нейтрофилов (Neu) снизился с 2,62х10⁹/л до 1,9х10⁹/л (p=0,056). Среди вакцинированных пациентов ранее COVID-19 перенесли 2 (14%) пациента. У 11 (79%) была использована вакцина Спутник V и Спутник Лайт получили 21% (n=3) пациентов. Средний уровень Hb составлял до вакцинации 134 г/л до и 142 г/л через 2 месяца (p=0,05), уровень Тг — 194х10⁹/л и 198х10⁹/л (p=0,36), средний уровень Neu до 2,55х10⁹/л и 3,1х10⁹/л (p=0,091).

Заключение. В большинстве случаев у пациентов с АА, получивших алло-ТГСК, заболевание COVID-19 протекает в легких и среднетяжелых формах, однако у пациентов с тяжелой цитопенией в ранние сроки после алло-ТГСК имеется высокий риск развития вторичных летальных инфекционных осложнений. По нашим данным, COVID-19 ассоциировался со значимым снижением уровня Hb и Тг. Проведенная вакцинация не повлияла на функционирование трансплантата у пациентов с АА после алло-ТГСК.

Челышева Е. Ю.¹, Туркина А. Г.¹, Полушкина Е. С.², Виноградова М. А.², Шмаков Р. Г.²

ХАРАКТЕРИСТИКА ЗДОРОВЬЯ НОВОРОЖДЕННЫХ И ДИНАМИКИ ЛЕЙКЕМИЧЕСКОГО КЛОНА У БЕРЕМЕННЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России

Введение. Оптимальный баланс рисков отмены и проведения терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) у беременных с хроническим миелолейкозом (ХМЛ) является основой безопасного ведения беременности.

Цель работы. Оценить характеристики новорожденных и динамику молекулярного ответа (МО) у беременных с ХМЛ при прерывании терапии ИТК.

Материалы и методы. С 2000 по 2020 г. в наблюдательном исследовании «Регистр беременных с ХМЛ» у 147 женщин (146 с хронической фазой, 1 с фазой акселерации) отмечено 205 беременностей, из которых 144 (70%) завершились родами. В 101 (70%) из 144 случаев беременность диагностирована на фоне приема ИТК, в 96 (96%) из них ИТК отменены на сроке 4–6 нед. Во II–III триместре в 60 (41%) случаях терапии не было, в 25 (17%) применяли интерферон (ИФН), в 57 (40%) — ИТК иматиниб (n=49) или нилотиниб (n=8) при медиане (Ме) срока 19 нед. (от 15 до 34 нед.), в 2 (2%) — гидроксимочевину. Из 107 доступных для оценки случаев на момент начала беременности отмечен глубокий МО (n=56), большой МО (БМО, n=16), МО2 (n=7) и отсутствие МО2 (n=28) при уровне BCR-ABL1 ≤0,01%, BCR-ABL1 ≤0,1%, BCR-ABL1 <1% и BCR-ABL1 >1% соответственно.

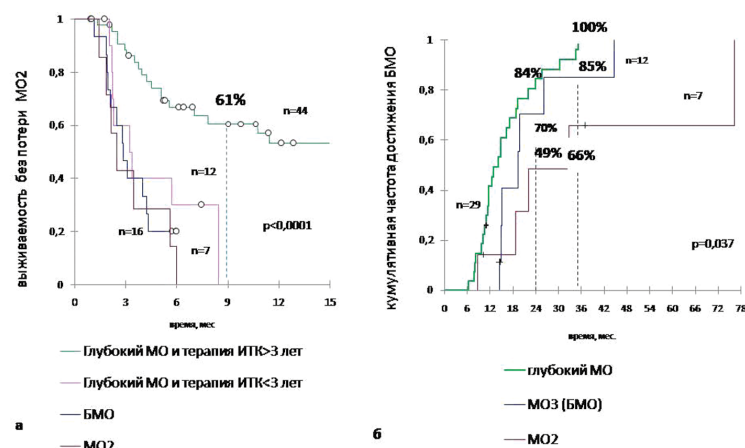


Рис. 1.

а) Вероятность сохранения МО2 у беременных с ХМЛ после отмены ИТК в зависимости от исходного МО и срока терапии;
б) Кумулятивная частота достижения БМО у беременных с ХМЛ после возобновления терапии в зависимости от исходного МО

Результаты и обсуждение. Из 146 новорожденных (включая 2 пары близнецов) у 10 (6,8%) отмечены врожденные аномалии развития (АР), часто встречающиеся в популяции: открытое овальное окно (n=3), крипторхизм (n=1), гипоспадия (n=1), неполная синдактилия пальцев стопы (n=1), гемангиома нижней конечности (n=1), врожденный неопухольный невус (n=1), аневризма межпредсердной перегородки (n=1), калликопиелктазия (n=1). Тяжелых или жизнеугрожающих АР не было. Достоверной связи АР с терапией во время беременности не отмечено (p=0,81). ИТК в период органогенеза ни в одном из 10 случаев не применялись. Все 10 детей развивались нормально при Ме наблюдения 3 года (от 1,5 мес. до 7,5 года). При терапии ИТК во II–III триместре достоверно чаще отмечено снижение массо-ростового показателя новорожденных (<55,5) по сравнению с ИФН (p=0,009) и наблюдением без терапии (p<0,001), однако далее развитие детей было в норме, при Ме возраста 4 года (от 3 мес. до 11 лет). Сохранение МО2 после отмены ИТК отмечено только у беременных с исходным глубоким МО и терапией ИТК >3 лет: вероятность сохранения МО2 через 9 мес. после отмены ИТК 61% (95% ДИ 45–76%) (рис. 1а), Ме срока потери МО2 — 2,5 мес. (от 1,2 до 17,8 мес.). Терапия ИФН не влияла на вероятность сохранения МО2 (p=0,23). Достижение БМО после возобновления

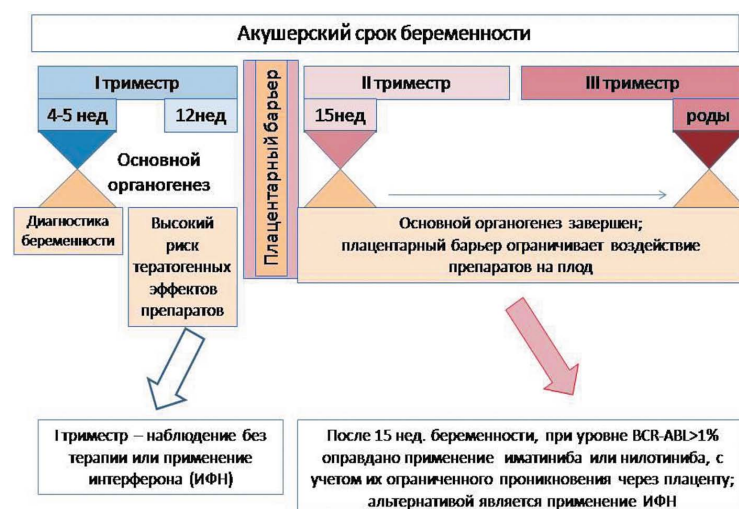


Рис. 2. Схема ведения ХМЛ во время беременности

ИТК было достоверно раньше у больных с изначальным глубоким МО ($p=0,037$) (рис. 16). В 12 (43%) случаях при отсутствии изначального МО2 была некомплаентность и потеря гематологического ответа; три пациентки умерли после родов из-за прогрессии ХМЛ. Анализ исходов беременности и кинетики МО позволил разработать оптимальную тактику ведения (рис. 2).

Шарапова М. А.¹, Куга П. С.², Певцов Д. Э.², Барышев Б. А.², Кучер М. А.², Кулагин А. Д.²

РОЛЬ НЕЗРЕЛОЙ ФРАКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ ЗАГОТОВКЕ И ТРАНСФУЗИИ КОНЦЕНТРАТА ТРОМБОЦИТОВ

¹НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, отделение переливания крови, ²НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Введение. В последние годы отмечается увеличение числа больных, получающих лечение с помощью цитостатической терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, что повышает потребность в концентрате тромбоцитов (КТ) для профилактики и купирования геморрагических осложнений. На фоне совершенствования технологии заготовки и хранения КТ неопределенна роль фракции молодых незрелых тромбоцитов (IPF), обладающих повышенным протромботическим потенциалом.

Цель работы. Определить количество незрелых тромбоцитов у доноров крови и в концентрате тромбоцитов.

Материалы и методы. В отделении переливания крови НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой с 2019 года по настоящее время проведен анализ процедур аппаратного афереза для заготовки КТ. За отчетный период с помощью сепараторов Trima Accel, MCS и Com Tec был заготовлен КТ с содержанием клеток $6,0 \times 10^{11}$ объемом 450 мл и $4,0 \times 10^{11}$ объемом 200 мл в плазме; в добавочном растворе SSP+ $6,0 \times 10^{11}$ объемом 390 мл и $4,0 \times 10^{11}$ объемом 240 мл.

Результаты и обсуждение. В исследование включено 100 доноров крови, 86 мужчин и 14 женщин, возраст — от 18 до 62 лет, медиана — 28 лет. Количество тромбоцитов в сыворотке крови до донации было

Заключение. Оптимальным при ХМЛ является планирование беременности при стабильном глубоком МО и терапии ИТК >3 лет. Терапия иматинибом или нилотинибом может применяться во II–III триместре (после 15 нед.), при этом терапия ИТК в период органогенеза должна быть полностью исключена. Ведение беременных с ХМЛ должно осуществляться при тесном взаимодействии гематолога и гинеколога.

в пределах $(200–400) \times 10^9/\text{л}$, медиана — $269 \times 10^9/\text{л}$. Медиана количества тромбоцитов в КТ составила $1224 \times 10^{11}/\text{л}$. IPF у доноров до донации составила 1,7–29,3%, медиана — 10,1%, в КТ — 0,5–143,3%, медиана — 29,1%. В ходе анализа была выявлена прямая зависимость между уровнем IPF в сыворотке крови донора и в КТ: при IPF >10,1% отмечено более высокое значение IPF в КТ — 29,1%, при IPF <10,1% — 12,6%, $p < 0,05$. На примере пилотной группы пациентов детского и взрослого возраста ($n=10$) со злокачественными заболеваниями системы крови с тромбоцитопенией IV степени в результате постцитостатической депрессии кроветворения определен лучший скорректированный и абсолютный прирост тромбоцитов после трансфузии КТ с IPF более 10,1%. Согласно предварительным данным для повышения качества КТ и соответственно эффективности трансфузии целесообразно заготавливать КТ от доноров, IPF которых >10,1% на момент донации.

Заключение. IPF в сыворотке крови донора коррелирует с количеством IPF в КТ. У когорты пациентов, включенных в исследование, выявлен большой скорректированный и абсолютный прирост тромбоцитов в зависимости от более высокого значения IPF в КТ. Подтверждение полученных данных требует дальнейших исследований.

Шатилова А. А., Гиршова Л. Л., Матвиенко Ю. Д., Будаева И. Г., Моторин Д. В., Заммиева Д. Б., Бадаев Р. Ш., Миролюбова Ю. В., Петухов А. В., Рыжкова Д. В., Богданов К. В., Никулина Т. С., Иванов В. В., Осипов Ю. С., Грозов Р. В., Алексеева Ю. А., Зарицкий А. Ю.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ХИМИОТЕРАПИИ И РОЛЬ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОИДНОЙ САРКОМОЙ И ЭКСТРАМЕДУЛЛЯРНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ПРИ ОСТРОМ МИЕЛОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ: ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Введение. В процессе ведения больных с миелоидной саркомой (МС) и экстрамедулярным поражением при остром миелобластном лейкозе (ЭМП-ОМЛ) нередко возникает проблема выбора оптимального варианта терапии в случае недостижения полной редукции экстрамедулярной опухоли при наличии костномозгового ответа (КМО). Актуальными остаются вопросы о роли лучевой терапии (ЛТ) и аллогенной трансплантации костного мозга (алло-ТКМ) в лечении данной категории пациентов.

Цель работы. Оценить эффективность включения в программу терапии пациентов с МС/ЭМП-ОМЛ высоких доз цитозара (ВДЦ), ЛТ и алло-ТКМ.

Материалы и методы. В исследование включено 13 мужчин и 13 женщин с верифицированным диагнозом МС/ЭМП-ОМЛ, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» с 2009 по 2021 г. Использовались режимы полихимиотерапии (ПХТ) стандартной («7+3»), высокой («HiDAC», «FLAG+Ida») и низкой интенсивности с или без ЛТ и алло-ТКМ. Статистическая обработка данных проводилась с использованием критерия хи-квадрат, анализа выживаемости Каплана–Мейера и Ландмарка.

Результаты и обсуждение. В дебюте заболевания ЭМП выявлено у 88% (23/26), в рецидиве — у 12% (3/26), изолированная МС верифицирована в 15% (4/26) случаев. Наиболее распространенным было вовлечение лимфатических узлов («bulky-disease» — 21%), мягких тканей (19%) и мышц (9%), при этом 56% (14/26) пациентов имели мультиорганное поражение. К благоприятной цитогенетической (ЦГ) группе риска (ELN-2017) отнесено 15% (4/26), к промежуточной — 27% (7/26), к неблагоприятной — 58% (15/26) пациентов.

Частота достижения полного экстрамедулярного ответа (ЭМО) не отличалась между группой с благоприятными ЦГ-абберациями и группой пациентов промежуточного или неблагоприятного ЦГ-риска (75% vs. 68%, $p > 0,05$), в отличие от частоты достижения КМО (100% vs. 44%, $p = 0,044$). В группе ЭМП-ОМЛ полная ремиссия (ПР) верифицирована у 66% (14/21), среди них в 71% (10/14) достижение ПР наблюдалось после 2 и более курсов ПХТ, преимущественно в связи с персистенцией ЭМП (диагр. 1, 2). Использование схем ПХТ высокой интенсивности достоверно увеличивало частоту достижения полного ЭМО в группе пациентов, не достигших ПР после 1-го индукционного курса (85% vs. 0%, $p = 0,002$), а также снижало вероятность развития раннего (12 мес.) рецидива (РР) (38% vs. 100%, $p = 0,019$). Включение таргетных агентов (Венетоклакс, Гемтузумаб, озогамицин) позволило достичь полного ЭМО перед алло-ТКМ у 3 пациентов. Добавление ЛТ не влияло на вероятность развития РР ($p > 0,05$). Алло-ТКМ проведена у 65% (17/26) пациентов. Выполнение алло-ТКМ в 1ПР достоверно снижало риск развития РР (12,5% vs. 80%, $p = 0,015$). Пациенты после алло-ТКМ, выполненной в 1ПР, имели преимущества в общей выживаемости (ОВ) по сравнению с группой без алло-ТКМ ($p = 0,043$), а также в ОВ ($p = 0,013$) и безрецидивной выживаемости (БРВ) ($p = 0,0021$) по сравнению с пациентами, прошедшими этап алло-ТКМ во 2-й и последующих ПР (рис. 1, 2).

Заключение. Благоприятные ЦГ-абберации не увеличивают частоту достижения ЭМО. Включение ВДЦ позволяет достичь полного ЭМО после неудачи стандартной индукционной ПХТ и снижает вероятность развития РР. Алло-ТКМ, выполненная в 1ПР, улучшает показатели ОВ, БРВ и снижает риск развития РР.

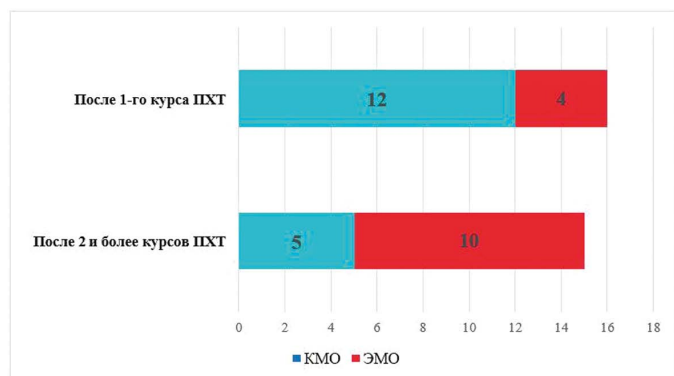


Диаграмма 1. Достижение костномозгового ответа (КМО) и экстрамедуллярного ответа (ЭМО) среди пациентов с ОМЛ и сопутствующим ЭМП

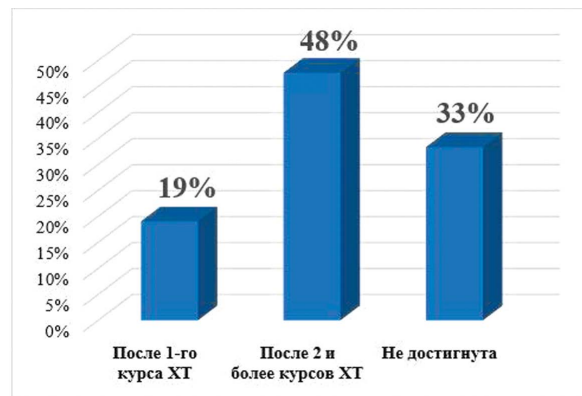


Диаграмма 2. Достижение ПР среди пациентов с МС и ЭМП-ОМЛ

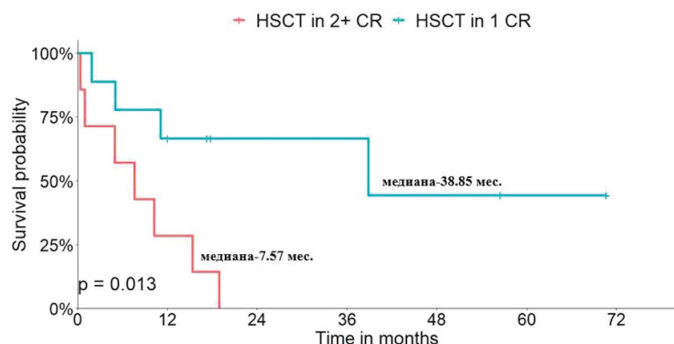


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов с МС/ЭМП-ОМЛ, прошедших этап алло-ТКМ

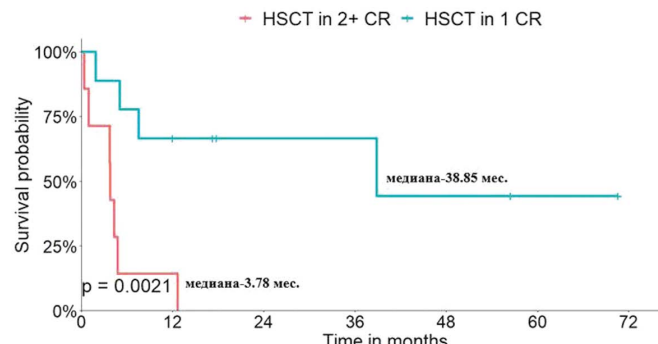


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость пациентов с МС/ЭМП-ОМЛ, прошедших этап алло-ТКМ

Сихбабаева Д. И.¹, Виноградова О. Ю.^{1,2,3}, Панкрашкина М. М.¹, Черников М. В.⁴, Кочкарева Ю. Б.¹, Кобзев Ю. Н.¹, Новицкая Н. В.¹, Аршанская Е. Г.¹, Муха Л. А.¹, Иванова В. Л.¹, Птушкин В. В.^{1,2,3}

ДОЛГОСРОЧНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗ 2-ГО ПОКОЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ МИЕЛОЛЕЙКОЗЕ

¹Московский городской гематологический центр ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ³ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра гематологии, онкологии и лучевой терапии, ⁴Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы

Введение. Применение ингибиторов тирозинкиназ 2-го поколения (ИТК-2) в лечении резистентного течения хронического миелолейкоза (ХМЛ) требует долгосрочного наблюдения и оценки длительности сохранения ответа. В Московском городском гематологическом центре Боткинской больницы накопился существенный опыт их использования.

Цель работы. Оценка достижения и сохранения разного уровня ответа при применении ИТК-2 у пациентов с ХМЛ в хронической фазе (ХФ) во 2-й, 3-й и последующих линиях терапии (ЛТ) в городе Москве.

Материалы и методы. В анализ включено 707 пациентов с ХМЛ в ХФ, получавших терапию ИТК-2 (дазатиниб, нилотиниб, бозутиниб) во 2-й (n=479) и 3-4-й (n=228) ЛТ. Характеристика пациентов представлена в таблице. Оценивалось достижение гематологического (ПГО), цитогенетического (ПЦО), большого (МО 3,0log) и глубокого (МО 4,5log) молекулярного ответа, общей выживаемости (ОВ).

Результаты и обсуждение. В группе пациентов, получавших дазатиниб в качестве 2-й ЛТ, удалось достигнуть долгосрочного ответа: ПГО — 58 (34%), ПЦО — 51 (29%), МО 3,0log — 44 (25%), МО 4,5log — 30 (17%) соответственно. 10-летняя общая выживаемость в данной группе составила 91%. В группе применения дазатиниба в качестве 3-4-й ЛТ удалось достигнуть и сохранить ответ: ПГО — 28 (33%); ПЦО — 27 (32%); МО 3,0log — 22 (26%), МО 4,5log — 17 (20%) соответственно; 10-летняя общая выживаемость составила 90% (рис. 1). В группе пациентов, получавших нилотиниб в качестве 2-й ЛТ, был достигнут и сохранен ответ:

ПГО — 112 (47%); ПЦО — 104 (43%); МО 3,0log — 97 (40%), МО 4,5log — 73 (30%) соответственно. 10-летняя общая выживаемость



Рис. 1. Показатели частоты достижения, сохранения ответа и общей выживаемости в ХФ ХМЛ при терапии Дазатинибом

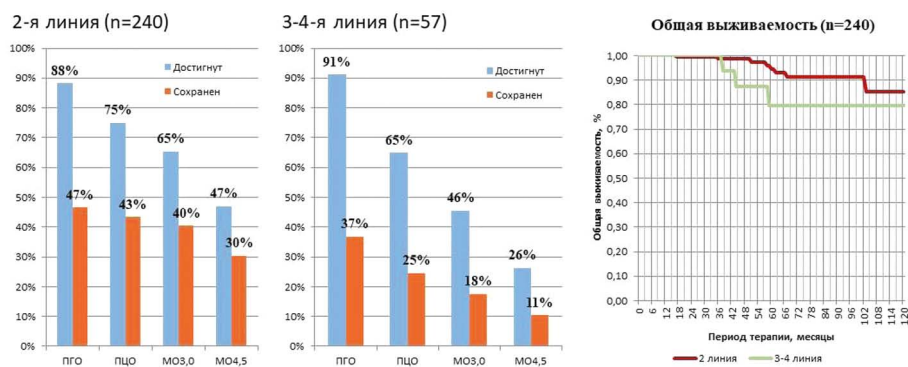


Рис. 2. Показатели частоты достижения, сохранения ответа и общей выживаемости в ХФ ХМЛ при терапии Нилотинибом

в данной группе составила 85%. В группе применения нилотиниба в качестве 3–4-й ЛТ частота достигнутых и сохраненных ответов составила: ПГО — 52 (91%) и 21 (37%); ПЦО — 37 (65%) и 14 (25%); МО 3,0log — 10 (18%); МО 4,5log — 6 (11%) соответственно; 10-летняя общая выживаемость составила 80% (рис. 2). В связи с отсутствием долгосрочных результатов из-за более позднего начала применения бозутиниба во 2-й линии терапии представлены только 4-летние данные пациентов, получавших бозутиниб в качестве 3–4-й ЛТ. Частота достигнутых и сохраненных ответов составила: ПГО — 48 (56%); ПЦО — 38 (44%); МО 3,0log — 29 (34%); МО 4,5log — 12 (14%) соответственно. 4-летняя общая выживаемость в данной группе составила 84% (рис. 3).

Заключение. Возможность своевременного применения ИТК-2 в качестве 2, 3, 4-й линии терапии позволяет достигнуть высокого стабильного ответа

на терапию и улучшения показателей общей выживаемости пациентов в ХФ ХМЛ.

3–4-я линия (n=86)

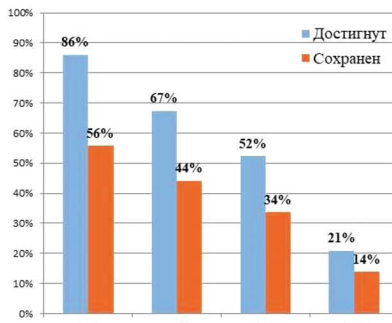


Рис. 3. Показатели частоты достижения, сохранения ответа и общей выживаемости в ХФ ХМЛ при терапии Бозутинибом

Общая выживаемость (n=66)

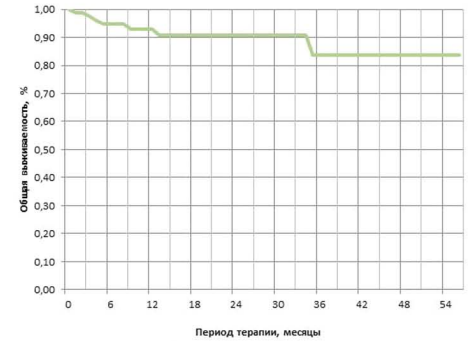


Таблица. Характеристика пациентов

	Дазатиниб		Нилотиниб		Бозутиниб
	2-я линия (n=173)	3–4-я линия (n=85)	2-я линия (n=240)	3–4-я линии (n=57)	3–4-я линии (n=86)
Мужчины / Женщины, n (%)	80 (46%) / 93 (54%)	34 (40%) / 51 (60%)	102 (43%) / 138 (57%)	23 (40%) / 34 (60%)	42 (49%) / 44 (51%)
Возраст установления диагноза, лет	51 (15-82)	48 (18-81)	45 (11-80)	54 (15-82)	50 (16-82)
Возраст начала терапии, лет	53 (17-83)	57 (20-83)	50 (16-85)	62 (23-82)	61 (28-85)
Стаж заболевания до начала терапии, мес.	18 (1-240)	59 (2-289)	24 (1-241)	71 (4-278)	78 (7-289)
Длительность терапии, мес.	28 (1-173)	59 (2-289)	36 (1-182)	16 (1-151)	13 (1-56)

Шуплецова И. А., Ковригина А. М., Дорохина Е. И., Моисеева Т. Н.

ПОДХОДЫ К ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ИНТЕРПРЕТАЦИИ THRLBCL-ПОДОБНОЙ ИММУНОГИСТОАРХИТЕКТониКИ ОПУХОЛЕВОГО СУБСТРАТА В ТРЕПАНОБИОПТАХ КОСТНОГО МОЗГА – THRLBCL-ПОДОБНЫЕ УЧАСТКИ ПРИ НЛХЛП ИЛИ *DE NOVO* THRLBCL?

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Согласно классификации WHO-2017 критериями дифференциальной диагностики *de novo* диффузной В-крупноклеточной лимфомы, богатой Т-клетками и/или гистиоцитами (THRLBCL), и THRLBCL-подобных участков при нодулярной лимфоме Ходжкина с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП) является обнаружение LP-клеток в ассоциации с В-клеточной нодулеподобной структурой и отсутствии НЛХЛП в анамнезе. По нашим данным, поражение костного мозга при НЛХЛП характерно для неклассических вариантов НЛХЛП, особенно с преобладанием THRLBCL-подобных участков. Специфика опухолевого роста НЛХЛП в экстракраниальных очагах такова, что нодулярные структуры присутствуют крайне редко, что обуславливает сложности дифференциальной диагностики с *de novo* THRLBCL. По нашему опыту, программы химиотерапии, применяемые для лечения *de novo* THRLBCL, неэффективны для распространенных стадий НЛХЛП с преобладанием THRLBCL-подобных участков.

Цель работы. Изучить возможность проведения дифференциальной диагностики НЛХЛП с THRLBCL-подобными участками и *de novo* THRLBCL по трепанобиоптатам костного мозга.

Материалы и методы. В патолого-анатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России за период с января 2010 по октябрь 2021 г. поражение костного мозга при НЛХЛП верифицировано в 24% случаев, из них с THRLBCL-подобной иммуногистоархитектоникой — у 14 больных (мужчины:женщины — 1,8:1, возрастной диапазон 27–77 лет, медиана 44 года). Проведено сопоставление объема поражения, патоморфологической картины

опухолевого субстрата в костном мозге с нодальным/экстранодальным поражением (при наличии).

Результаты и обсуждение. У 4/14 больных верификация диагноза проводилась только по трепанобиоптату костного мозга (при наличии лимфаденопатии у 2/4 больных и изолированного поражения костного мозга у 2/4 больных), у 9/14 больных — по биоптату лимфоузла, у 1/14 — по биоптату печени. У 7/14 пациентов отмечалось поражение печени, у 12/14 — поражение селезенки. При морфологическом исследовании трепанобиоптатов костного мозга в 11/14 случаях отмечался диффузный характер поражения, в 3/14 — крупноочаговый. Во всех случаях при реакциях с антителами к CD20 отмечалась THRLBCL-иммуногистоархитектоника (В-клеточные нодулеподобные структуры отсутствовали). У пациентов с наличием биоптатов лимфоузлов (9/14) были обнаружены В-клеточные нодулы и иммуногистоархитектоника соответствовала НЛХЛП, в 8/9 случаях — с наличием THRLBCL-подобных участков, в 1 случае — с наличием участков диффузной В-крупноклеточной лимфомы.

Заключение. В связи с морфологическими особенностями опухолевого поражения костного мозга при НЛХЛП с преобладанием Т-клеточного микроокружения с диффузным ростом в целях верификации диагноза рекомендуется проводить первичную диагностику по биоптату лимфатического узла, а также направлять биопсийный материал на консультацию в референсный центр. При изолированном поражении костного мозга с THRLBCL-подобной иммуногистоархитектоникой для верификации диагноза необходимо учитывать клинико-анамнестические и инструментальные данные.

Шухов О. А.¹, Ломаев Э. Г.², Петрова А. Н.¹, Читанова Т. В.², Чельшева Е. Ю.¹, Немченко И. С.¹, Быкова А. В.¹, Гурьянова М. А.¹, Власова Ю. Ю.³, Морозова Е. В.³, Туркина А. Г.¹

ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ АСЦИМИНИБОМ В РАМКАХ ПРОГРАММЫ РАСШИРЕННОГО ДОСТУПА (МАР) В РОССИИ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ³НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Введение. В настоящее время остается актуальной проблема неудачи терапии ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) 2-го поколения

(ИТК2). Понатиниб показал высокую эффективность при лечении пациентов с неудачей терапии доступных ИТК, однако его применение

может быть ограничено из-за высокой частоты серьезных нежелательных явлений (НЯ). Асциминиб представляет собой STAMP-ингибитор (специально нацеленный на мистотиловый карман ABL), который показал эффективность и хороший профиль безопасности в исследовании фазы I у пациентов с хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) с неудачей к предшествующей терапии ИТК. В России асциминиб доступен по программе расширенного доступа (managed access program-MAP), одобренной Novartis.

Цель работы. Представить первые результаты терапии асциминибом в клинической практике по программе MAP в России.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов терапии 32 пациентов, получавших асциминиб не менее 6 месяцев. Набор пациентов, режим дозирования, мониторинг ответа и контроль токсичности выполнялись в соответствии с планом лечения, предусмотренным программой MAP. Произведена оценка кумулятивной частоты полного цитогенетического (ПЦО), большого (БМО) и глубокого молекулярного (МО4) ответов с применением теста Грея для сравнения результатов в подгруппах. Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Исходные характеристики: мужчины: 41%; медиана (Ме) возраста 54 года (26–81); Ме продолжительности ХМЛ до начала терапии асциминибом 8 лет (2–24); 23 пациента находились в хронической фазе (ХФ) ХМЛ, 7 и 2 пациента имели в анамнезе фазу акселерации (ФА) и бластный криз (БК) соответственно. У 19 (59%) пациентов определяли мутации BCR-ABL, в т.ч. у 10 пациентов (31%) мутация t315i, у 7 (22%) ≥ 2 мутаций. У 8 (25%) пациентов были дополнительные хромосомные аномалии (ДХА). Двадцать один (66%) пациент получил ≥ 4 линий ИТК, 14 (44%) получали понатиниб. Ме терапии асциминибом 9 месяцев (6–26), 4 пациента (12,5%) прекратили прием асциминива из-за резистентности, все пациенты живы. У 22 (69%) пациентов начальная доза составила 80 мг в сутки, у 10 (31%) пациентов 400 мг в сутки. Кумулятивная частота ПЦО, БМО и МО4 через 6 месяцев составила 27, 24 и 19% соответственно. Совокупная доля ПЦО, БМО и МО4 на момент анализа составляла 32% (8/25), 34% (10/29) и 17% (5/30) соответственно. Продолжительность и количество ИТК, наличие продвинутых фаз в анамнезе, наличие мутаций киназного домена BCR-ABL и ДХА не оказали значительного влияния на показатель БМО к 6-му месяцу терапии при проведении однофакторного анализа (табл. 1). Достижение уровня BCR-ABL $\leq 1\%$ на предыдущих ИТК (54% против 0%, $p=0,0008$, отношение рисков 20,9 (2,6–170)) и BCR-ABL $\leq 10\%$ на момент начала приема асциминива (44% против 15%, $p=0,035$, отношение рисков 3,8 (1,05–13,6)) были обнаружены

в качестве благоприятных прогностических факторов для достижения БМО через 6 месяцев терапии асциминибом. У 14 (44%) пациентов отмечались НЯ любой степени (табл. 2).

Заключение. Асциминиб показал многообещающие результаты терапии у пациентов с резистентным течением ХМЛ и может быть рассмотрен в качестве препарата выбора у пациентов, не имеющих альтернативных терапевтических опций.

Таблица 1

Группа		N больных (n=29)	Частота БМО к 6 мес. (%)	p
Доза асциминива (мг в сутки)	80	20	25%	0,69
	400	9	22%	
Фаза заболевания в анамнезе	ХФ	22	18%	0,13
	ФА/БК	7	43%	
Мутации	Нет мутаций	12	17%	0,14
	Мутации без T315I	9	44%	
	T315I	8	13%	
Лучший ответ до асциминива	менее 1%	13	54%	0,0008
	1-10%	9	0%	
	Более 10%	7	0%	
Молекулярный ответ перед началом терапии асциминибом	0,1-10%	9	44%	0,035
	Более 10%	20	15%	
Количество ИТК до начала терапии асциминибом	2-4	20	30%	0,20
	5 и более	9	11%	
Длительность заболевания до начала терапии асциминибом (Ме 8 лет)	Менее 8 лет	14	21%	0,74
	Более 8 лет	15	27%	
Понатиниб в анамнезе	Есть	14	15%	0,21
	Нет	16	31%	
Хромосомные аномалии в анамнезе	Есть	8	37%	0,18
	Нет (+скрытая/вар)	21	19%	

Таблица 2

Нежелательные явления при терапии асциминибом (n=32)			
Токсичность	Все степени, n (%)	Степень 1-2, n(%)	Степень 3-4, n(%)
Тромбоцитопения	5 (15)	1(3)	4(13)
Нейтропения	2 (6)		2(6)
Плевральный выпот	1 (3)	1(3)	
Симптоматическая эпилепсия	1 (3)		1(3)
Тремор	1(3)	1(3)	
Диарея	1(3)	1(3)	
↑ триглицеридов	1(3)	1(3)	
↑ АСТ,АЛТ	2(6)	2(6)	
Всего	14 (44)	7(22)	7(22)

Щекина А. Е., Галстян Г. М., Дроков М. Ю.

ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. У 10–57% пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) развиваются различные жизнеугрожающие осложнения, требующие перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Цель работы. Оценить краткосрочные и долгосрочные результаты лечения различных жизнеугрожающих осложнений в ОРИТ у пациентов после алло-ТГСК.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование было включено 144 пациента (медиана возраста 37 лет, 19–64), которые были госпитализированы в ОРИТ после алло-ТГСК в период с 2012 по 2021 год. 49% пациентов страдали острым миелоидным лейкозом, 26% — острым лимфобластным лейкозом, 9% — миелодиспластическим синдромом, 5% — лимфомами. На момент выполнения алло-ТГСК 71% пациентов достигли полной ремиссии заболевания. Алло-ТГСК от неродственных доноров была выполнена 90 пациентам (40% от полностью совместимых, 22% от частично совместимых) и от родственных доноров — 54 пациентам (22% от полностью совместимых, 15% от гаплоидентичных). Для оценки общей выживаемости использован метод Каплана – Мейера. Для сравнения кривых применен лог-ранк тест. Порог статистической значимости p принят равным 0,05.

Результаты и обсуждение. Основными причинами госпитализации в ОРИТ служили острая дыхательная недостаточность (ОДН), которая развилась у 34% пациентов (у 20 пациентов вследствие инфекционных осложнений, у 5 пациентов из-за реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) с поражением легких), сепсис/септический шок — у 33 пациентов (23%), нарушение сознания — 20 пациентов (19%), желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК) вследствие РТПХ с поражением кишечника — у 10 пациентов (7%) (табл.). На момент поступления некоторые пациенты имели комбинацию двух и более жизнеугрожающих осложнений, а во время пребывания в ОРИТ могли развиваться новые критические синдромы. 68% пациентов потребовалась искусственная вентиляция легких (ИВЛ), 61% — вазопрессорная поддержка. После лечения жизнеугрожающих осложнений 30 пациентов (21%) были выписаны из ОРИТ. Общая 5-летняя выживаемость (ОВ) составила 20%. Парадоксально, но наибольшая ОВ наблюдалась у больных, которые были переведены в ОРИТ по причине развития сепсиса/септического шока, особенно если сепсис развивался в раннем посттрансплантационном периоде. ОВ для больных с ОДН составила всего 4% (почти все больные с РТПХ с поражением легких скончались

в ОРИТ). Наихудшая ОВ (0%) наблюдалась у критически больных пациентов, переведенных в ОРИТ по причине РТПХ с поражением кишечника и развитием ЖКК ($p=0,01$) (рис.).

Заключение. ОВ пациентов после алло-ТГСК, госпитализированных в ОРИТ, зависит от причины жизнеугрожающих осложнений. Наихудший прогноз имеют больные, страдающие

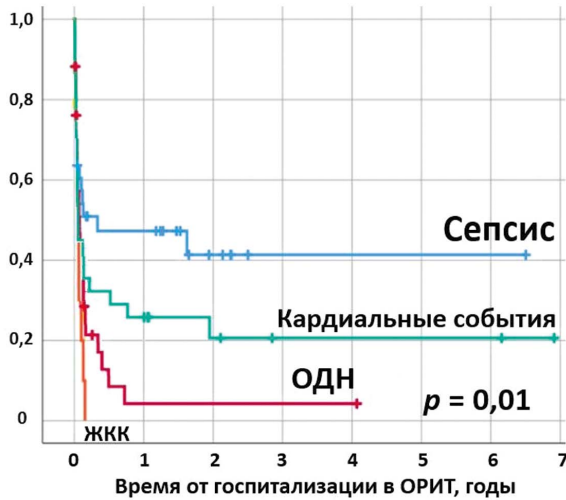


Рис. Общая выживаемость пациентов после алло-ТГСК, госпитализированных в ОРИТ

стероид-рефрактерными формами кишечной и легочной формы РТПХ. Сепсис и септический шок, которые развиваются в раннем посттрансплантационном периоде, являются наиболее курабельными осложнениями.

Таблица. Исходы пациентов, перенесших алло-ТГСК и госпитализированных в ОРИТ по причине различных жизнеугрожающих осложнений

Причина госпитализации в ОРИТ	Пациенты, госпитализированные в ОРИТ, n (%)	5-летняя ОВ, % (рис.)
Сепсис, всего	33(23)	41
Сепсис с органной дисфункцией	9(6)	44
Септический шок	24(17)	38
ОДН, всего	34(24)	4
Пневмония инфекционного генеза	29(20)	6
РТПХ с поражением легких	5(3)	0
Нарушение сознания, всего	20(14)	14
Инфекционный генез	14(10)	9
Неинфекционный генез	6(4)	25
ЖКК по причине РТПХ с поражением кишечника	10 (7)	0
Кардиальные события, всего	16(11)	13
Аритмия	7(5)	29
Остановка сердечной деятельности	9(6)	0
Другие причины, всего	32(21)	21
Изолированное острое повреждение почек	4(3)	25
Изолированная острая печеночная недостаточность	6(4)	17
Другие	21(15)	21
Всего	144	20

Щекина А. Е.¹, Галстян Г. М.¹, Гаврилина О. А.¹, Фидарова З. Т.¹, Троицкая В. В.¹, Васильева В. А.¹, Паровичникова Е. Н.¹, Масчан М. А.²

СИНДРОМ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЦИТОКИНОВ И ДРУГИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ТЕРАПИИ Т-ЛИМФОЦИТАМИ С ХИМЕРНЫМ АНТИГЕННЫМ РЕЦЕПТОРОМ У ВЗРОСЛЫХ С В-КЛЕТОЧНЫМИ ЛИМФОМАМИ И ЛЕЙКОЗАМИ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Введение. Терапия Т-лимфоцитами с химерным антигенным рецептором (CAR-T-терапия) является высокоэффективным методом лечения рефрактерных к химиотерапии В-клеточных лимфом и острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ). Однако CAR-T-терапия может сопровождаться развитием тяжелых, угрожающих жизни осложнений, среди которых наиболее серьезные — синдром выброса цитокинов (СВЦ) и с иммунными клетками ассоциированный нейротоксический синдром (ИКАНС).

Цель работы. Установить характер, частоту развития и методы лечения осложнений CAR-T-терапии у взрослых больных.

Материалы и методы. В проспективный анализ включено 9 процедур CAR-T-терапии, которые были проведены у 5 больных (3 женщины, 2 мужчины) В-клеточными лимфомами и В-ОЛЛ в возрасте от 19 до 38 лет (медиана — 29 лет). 1 больному с рецидивом В-ОЛЛ выполнено 4 процедуры CAR-T-терапии, у 1 больной с рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомой — 2 процедуры. У 3 больных с экстрамедуллярными рецидивами В-ОЛЛ (у 1 больного — нейрорецидив) процедуры CAR-T-терапии выполнялись однократно. Доза и вид CAR-T-терапии определялись индивидуально. Все больные перед CAR-T-терапией получали тоцилизумаб и наблюдались в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Регистрировали сроки возникновения осложнений, виды осложнений на основании общепринятых критериев, эффективность проводимого лечения осложнений CAR-T-терапии.

Результаты и обсуждение. СВЦ развился в 4 из 9 процедур CAR-T-терапии. Частота развития тяжелого СВЦ (≥ 3 -й степени) составила

25%. У всех больных с СВЦ была лихорадка $> 39^\circ\text{C}$. Артериальная гипотензия была в 3 из 4 случаев СВЦ. В 1 случае развился шок с полиорганной дисфункцией, для лечения которого применялась вазопрессорная терапия, экстракорпоральная сорбция цитокинов, гемодиализация. Гипоксемия зарегистрирована в 2 из 4 случаев, ни в одном из них не потребовалось проведения искусственной вентиляции легких. Медиана времени развития СВЦ составила +6,5 дня (4–7-й дни) после трансфузии CAR-T-клеток, медиана продолжительности СВЦ — 4,5 дня (2–5 дней). Тоцилизумаб (8 мг/кг) применяли в 2 случаях СВЦ в виде однократных введений. В 8 из 9 случаев CAR-T-терапии наблюдалась гипофибриногенемия (медиана 1,2 г/л, разброс 0,8–1,9 г/л). В 6 из 9 случаев отмечена гипонатриемия (медиана 124 ммоль/л, разброс 122–132 ммоль/л). У 1 больного с нейрорейкемией на +7 сутки развился ИКАНС 3-й степени тяжести. Цитоз ликвора составил 77 клеток/мл, при иммунофенотипировании в ликворе обнаружены CAR-T-клетки. Проводилась терапия дексаметазоном (20 мг/м²/сут.), реверсия ИКАНС наблюдалась в течение 24 ч после начала терапии дексаметазоном. В 2 из 9 случаев развился синдром лизиса опухоли, в 1 случае развился септический шок, явившийся причиной смерти больного. Противоопухолевый ответ был достигнут в 7 из 9 случаев. Общая выживаемость на сроке 1 год после CAR-T-терапии составила 40%.

Заключение. В 55% случаев после CAR-T-терапии могут развиваться серьезные осложнения (СВЦ, ИКАНС, септический шок), требующие интенсивной дифференциальной диагностики и лечения.

Эстрина М. А., Куга П. С., Кулагина И. И., Митина С. В., Певцов Д. Э., Бабенко Е. В., Геворгян А. Г., Михайлова И. А., Пирогова О. В., Толстова С. В., Лепик Е. Е., Борзенкова Е. С., Залялов Ю. Р., Михайлова Н. Б., Моисеев И. С., Кулагин А. Д.

ЗАГОТОВКА АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ МОБИЛИЗАЦИИ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

Клиника НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Введение. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) является одним из эффективных методов лечения пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями (болезнь Ходжкина (БХ), неходжкинские лимфомы (НХЛ), множественная миелома (ММ)), злокачественными новообразованиями (нейробластома (НБ), медуллобластома (МБ), саркома Юинга (СЮ) и др.) и аутоиммунными заболеваниями (рассеянный склероз (РС)). Получение трансплантата достаточной клеточности является обязательным условием выполнения ауто-ТГСК.

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность использования разных схем мобилизации гемопоэтических стволовых клеток периферической крови (ГСКПК) у пациентов для проведения последующей ауто-ТГСК.

Материалы и методы. С 1 декабря 2019 г. по 31 августа 2021 г. выполнили 397 мобилизаций у 378 пациентов. Медиана возраста — 31,4 г. (5 мес.–70 лет), распределение по полу: 176 женщин (46,6%), 202 мужчины (53,4%). Распределение по нозологиям: ММ — n=102 (27%), НХЛ — n=55 (14,6%), БХ — n=65 (17,2%), МБ — n=33 (8,7%), НБ — n=58 (15,3%), СЮ — n=14 (3,7%), РС — n=43 (11,4%), другие диагнозы — n=8 (2,1%). Для мобилизации использовали схемы: Г-КСФ (филграстим) — n=201 (50,6%), Г-КСФ+плериксафор — n=49 (12,4%), ХТ+Г-КСФ — n=145 (36,5%), ХТ+Г-КСФ+плериксафор — n=2 (0,5%). Основными факторами, влияющими на выбор схемы мобилизации, являлись: нозология, статус заболевания, соматический статус пациента. Для заготовки ГСКПК использовали аппарат SPECTRA Optia программа MNC. Оценка трансплантата: по количеству CD34⁺ методом проточной цитофлюориметрии (не менее 2×10^6 /кг реципиента

на одну ауто-ТГСК). Аферез ГСКПК проводили при CD34⁺ в периферической крови не менее 10 кл./мкл.

Результаты и обсуждение. Выполнено 455 аферезов ГСКПК. Для 331 пациента (83,2% от всех мобилизаций) был заготовлен трансплантат на 409 ауто-ТГСК. Средняя клеточность по CD34⁺ на одну ауто-ТГСК — $5,0 \pm 2,52$ ($1,47-39,0$) $\times 10^6$ /кг. 66 (16,6%) мобилизаций у 47 больных (12,4%) закончились неудачей: БХ — n=24 (36,9% от всех БХ), НХЛ — n=17 (30,9% от всех НХЛ), ММ — n=4 (3,9% от всех ММ), МБ — n=2 (6% от всех МБ) ($p < 0,01$). У 8 больных (5,4% от тех, кто получил схему, включающую ХТ) возникли инфекционные осложнения, не позволившие заготовить ГСКПК. Была 1 (0,25%) аллергическая реакция на филграстим (смена на ленограстим). У 19 пациентов при первой неудачной мобилизации изменили схему. Заготовили ауто-ГСКПК для 10 больных (15,2% от всех неудачных мобилизаций; 52,6% от повторных: МБ — 100%, НХЛ — 42,9%, ММ — 100%, ЛХ — 15,2%), у 2 из них трансплантат-субоптимальной клеточности, дополнительно заготовили костный мозг. Для 2 пациентов с НБ без смены схемы мобилизации получили трансплантат методом миелоэкспузии. Во время афереза у 8 (2,4%) больных — цитратная интоксикация, у 12 (3,6%) — дисэлектролитемия.

Заключение. Заготовка ауто-ГСКПК с использованием существующих схем мобилизации является эффективной (83,2%) и безопасной (5,4% осложнений на режиме мобилизации и у 6% пациентов во время афереза ГСКПК). Смена схемы мобилизации позволяет улучшить результаты по заготовке трансплантата для ауто-ТГСК (15,2%). Костный мозг остается резервным источником ГСК для получения ауто-трансплантата при неудачной мобилизации ГСКПК.

Яковлева Е. В., Демидова Е. Ю., Саломашкина В. В., Селиванова Д. С., Сурин В. Л., Горгидзе Л. А., Зозуля Н. И.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОГО ДЕФИЦИТА ФАКТОРА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ XII

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Наследственный дефицит фактора свертывания крови XII (FXII) относят к протромботическим состояниям, с которыми связывают развитие тромбозов, а не кровотечений. Является ли кровоточивость клиническим проявлением этого заболевания — вопрос малоосвещенный.

Цель работы. Проанализировать клинические данные больных с наследственным дефицитом фактора свертывания крови XII.

Материалы и методы. Группу исследования составили 33 пациента, у которых выявлено снижение активности FXII в плазме крови. В большинстве случаев поводом обращения к гематологу послужило обнаружение удлинения АЧТВ в коагулограмме во время предоперационного обследования или наблюдения беременности. Врожденный характер заболевания был подтвержден генетическим исследованием: обнаружением мутации в гене FXII. Однако в дальнейшем 4 пациента были исключены из исследования в связи с сочетанным дефицитом факторов свертывания крови (FXII + FVIII; FXII+FI; FXII+FXI; FXII+FXI).

Результаты и обсуждение. У 10 (34%) из 29 пациентов отмечен легкий геморрагический синдром в виде экхимозов, носовых кровотечений, кровоточивости десен. У 4 (14%) из 29 пациентов состоялись послеоперационные кровотечения, у 2 (7%) пациентов — посттравматические. У 1 (3,5%) больного развилась гематурия; у 1 (3,5%) больной — внутрибрюшное кровотечение вследствие разрыва кисты яичника. Тромботические случаи констатированы у 2 (7%) пациентов: тромбоз поверхностных вен нижних конечностей и катетер-ассоциированный тромбоз. У этих пациентов клиническая картина представлена и кровотечениями, и тромбозами. У 9 (31%) больных не отмечено ни кровотечений, ни тромбозов.

Заключение. По результатам проведенного исследования клиническая картина дефицита FXII преимущественно представлена легкими спонтанными кожно-слизистыми геморрагическими проявлениями. Более редкими проявлениями являются послеоперационные и посттравматические кровотечения. Тромбозы диагностированы у 7% пациентов.

Яфощкина Т. Ю., Флоринский Д. Б., Пшонкин А. В., Федорова Д. В., Полетаев А. В., Серегина Е. А., Полохов Д. М., Воронин К. А., Жарков П. А.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ШКАЛЫ ОЦЕНКИ КРОВОТОЧИВОСТИ (PEDIATRIC BLEEDING QUESTIONNAIRE – PBQ) ПРИ ОБСЛЕДОВАНИИ ДЕТЕЙ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА ПАТОЛОГИЮ СИСТЕМЫ СВЕРТЫВАНИЯ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Введение. В 2009 году Боуман и коллеги разработали педиатрическую шкалу кровоточивости (PBQ). По данным валидационного исследования, шкала позволяет выделять группу пациентов с болезнью Виллебранда среди обратившихся с жалобами на повышенную кровоточивость, но ее роль в диагностике других патологий системы гемостаза недостаточно изучена.

Цель работы. Оценить чувствительность и специфичность педиатрической шкалы оценки кровоточивости при различных геморрагических состояниях.

Материалы и методы. В ходе исследования мы проанализировали базу данных консультативного отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период с 2017 по 2019 год. Из общего числа

визитов были выбраны пациенты с жалобами на повышенную кровоточивость, за исключением детей с тромбоцитопенией. Оценка проявлений геморрагического синдрома проводилась с помощью педиатрической шкалы оценки кровоточивости. Далее всем пациентам было проведено комплексное лабораторное обследование для исключения коагулопатий/тромбоцитопатий: общий анализ крови, ПВ, АЧТВ, ТВ, фибриноген, антиген и активность фактора Виллебранда; агрегация тромбоцитов с ристоцетином, коллагеном, адреналином, АДФ, тромбином, оценка функциональной активности тромбоцитов.

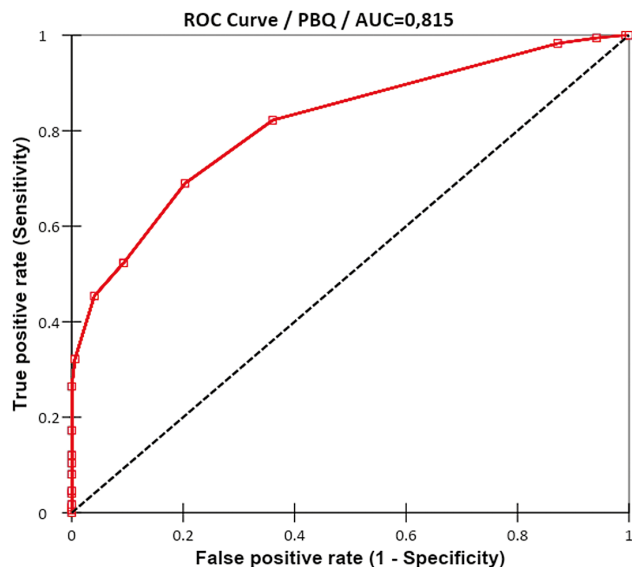


Рис. 1. Оценка пациентов по шкале PBQ. ROC-анализ

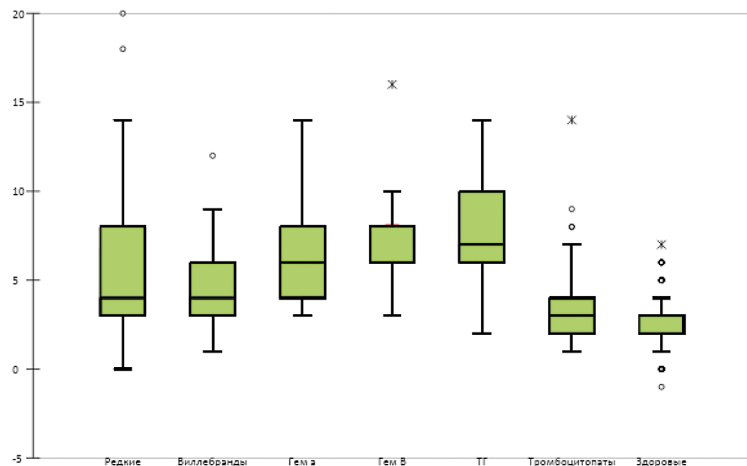


Рис. 2. Ящичковые диаграммы баллов по шкале PBQ у пациентов с разными нозологиями

Дополнительно, по показаниям, исследовали активность факторов свертывания, антиплазмина, волчаночного антикоагулянта, коллаген- и фактор VIII связывающую способность фактора Виллебранда, антиген фибриногена, агрегацию тромбоцитов в тестах смешивания, тромбоэластограмму, тест генерации тромбина; проводили мультимерный анализ фактора Виллебранда, молекулярно-генетические исследования методом NGS. Пороговым значением для патологической кровоточивости было 2 балла и более. Чувствительность и специфичность шкалы оценивалась с помощью ROC-анализа.

Результаты и обсуждение. В исследование вошло 346 человек, у 172 (49,7%) данных за коагулопатию/тромбоцитопатию не получено. В этой группе только у 21 пациента баллы по шкале PBQ были меньше 2 (что соответствует отрицательной оценке). У 174 пациентов (50,3%) были выявлены различные нарушения со стороны системы свертывания: гемофилия А/В, болезнь Виллебранда, редкие коагулопатии, включая, а-/гипо- и дисфибриногеномию; тромбастения Гланцмана и другие тромбоцитопатии. В данной группе пациентов отрицательную оценку по шкале кровоточивости получили 3 пациента. Чувствительность и специфичность метода составили 98% и 12% соответственно. Лучшее соотношение чувствительности и специфичности (69% и 79% соответственно) было достигнуто при повышении порогового балла по шкале до ≥ 4 . Однако у 50 пациентов с подтвержденным дефектом в системе свертывания (26 человек с тромбоцитопатиями; 12 — с болезнью Виллебранда; 9 — с редкими коагулопатиями; 2 — с гемофилией; и 1 с тромбастенией Гланцмана) баллы PBQ были меньше 4.

Закключение. PBQ — это удобный инструмент для сбора и стандартизации анамнеза у пациентов с жалобами на повышенную кровоточивость, а также оценки тяжести геморрагического синдрома. Однако он не может использоваться врачом-гематологом в качестве скринингового метода для решения вопросов о необходимости углубленного обследования.

Таблица 1

Пороговый балл	Чувствительность, %	Специфичность, %
0	100	0,6
1	99	5
2	98	12
3	80	64
4	69	79

Таблица 2. Разброс баллов PBQ у пациентов с различными нозологиями

Группы по нозологиям	Межквартильный разброс	Медиана
Общая когорта		3
редкие коагулопатии	3–8	4
болезнь Виллебранда	3–6	4
гемофилия А	4–8	6
гемофилия В	6–8	8
тромбастения Гланцмана	6–10	7
тромбоцитопатии	2–4	3
здоровые пациенты	2–3	2