

МАТЕРИАЛЫ ПОСТЕРНОЙ СЕССИИ VI КОНГРЕССА ГЕМАТОЛОГОВ И III КОНГРЕССА ТРАНСФУЗИОЛОГОВ РОССИИ

Абрамовский С. В.¹, Четкин А. В.², Касьянов А. Д.², Киселева Е. А.², Голованова И. С.², Тарковская Л. Р.²

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА И БЕЗОПАСНОСТИ КОНЦЕНТРАТА ТРОМБОЦИТОВ НА ПРОЛОНГИРОВАННЫХ СРОКАХ ХРАНЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ПОНИЖЕННОЙ ТЕМПЕРАТУРЫ

¹ФГБУ «СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова ФМБА России», ²ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России»

Введение. В настоящее время изучаются альтернативные способы хранения концентрата тромбоцитов (КТ), такие как криоконсервирование или хранение при 4 °С, с тем чтобы преодолеть проблемы, связанные с коротким сроком хранения, такие как возникновение инфекционных осложнений, связанное с ограниченным сроком годности при температуре хранения 22 ± 2 °С, а также необходимость использования аппаратуры, обеспечивающей постоянное помешивание.

Цель работы. Анализ показателей качества и безопасности аферезного концентрата тромбоцитов, заготовленного на плазме и добавочном растворе, на пролонгированных сроках (15 суток) хранения при температуре 4 ± 2 °С.

Материалы и методы. Образцы концентратов тромбоцитов, полученные методом афереза у активных доноров с использованием аппарата Trima Accel, хранящихся при температуре 4 °С. Исходное содержание тромбоцитов в периферической крови у доноров было не ниже 200×10⁹/л. Отбор образцов осуществлялся в контейнеры-спутники в день заготовки на 5, 10 и 15-й дни хранения.

Результаты и обсуждение. Уменьшение количества кровяных пластинок в течение срока хранения наблюдалось в обеих группах. Отмечается значимое ($p < 0,05$) уменьшение количества тромбоцитов в КТ-плазме на 5-й день хранения до 69,7% от исходного с последующим постепенным снижением количества клеток на 10-й день (67,4%) и 15-й день (62,4%). В КТ-SSP+ падение числа клеток носило более равномерный характер. На 5-й день хранения клеточность составляла 95,7% от исходного, на 10-й день — 94,8%, на 15-й день — 84,3%. При оценке метаболической активности выявлено, что независимо от среды хранения (плазма или SSP+) тромбоциты сохраняли метаболическую активность при температуре 4 °С в течение всего периода наблюдения (15 суток), не выходя за пределы регламентированных значений pH. Применение плазмозамещающего раствора SSP+ в холодных условиях хранения обеспечивает стабильность кислотно-основного состояния (КОС) в КТ, несмотря на истощение бикарбонатного буфера и интенсивную продукцию лактата. При хранении в обеих группах наблюдалось снижение агрегационных свойств тромбоцитов с индуктором АДФ, достигшее максимума к концу срока наблюдения. При исследовании агрегационных свойств КТ при холодном хранении при использовании ристоцетина также имело место их снижение в обеих группах. При использовании плазмы в 1-й группе к концу срока наблюдения снижение до 60,9%, во 2-й группе — до 57,1%, при хранении в добавочном растворе — до 96,7% и 77,8% соответственно.

Заключение. Показатели качества и безопасности аферезного концентрата тромбоцитов, заготовленного на плазме и добавочном растворе, на пролонгированных сроках (15 суток) хранения

при температуре 4 ± 2 °С схожи с изменениями, происходящими в КТ, хранящимися в температурных условиях (22 ± 2 °С) при постоянном помешивании при хранении в течение 5 суток. Холодовой режим хранения (4 ± 2 °С) позволяет сохранять клеточный состав, уровень метаболизма и функциональный потенциал тромбоцитов на достаточно высоком уровне, в то же время использование добавочного раствора SSP+ позволяет лучше сохранять метаболические и функциональные свойства кровяных пластинок по сравнению с хранением в 100%-й плазме.

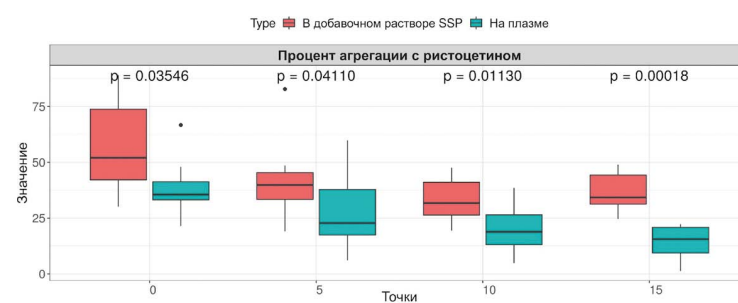
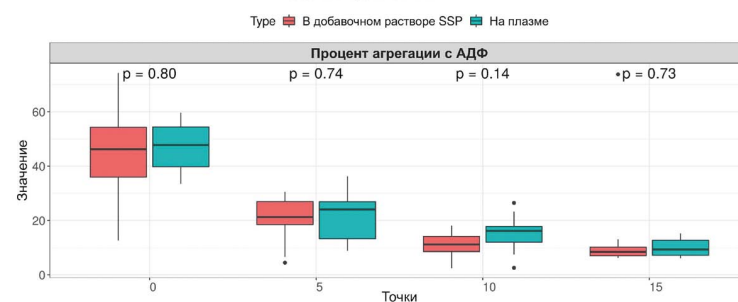
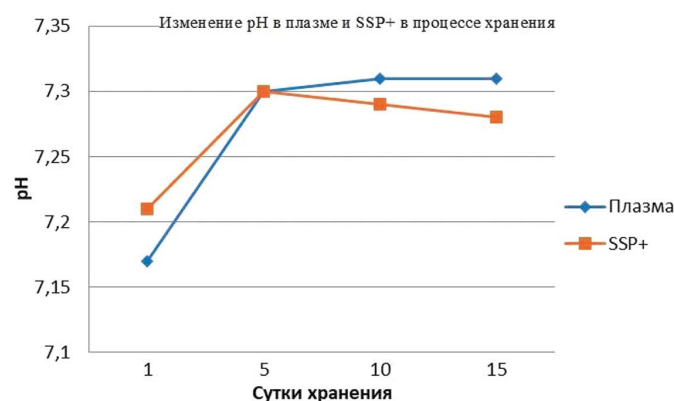


Таблица. Изменение тромбоцитарных параметров при холодном хранении (M ± m)

Наименование показателей	Серии	Точки наблюдения, сутки			
		0	5	10	15
Количество тромбоцитов, ·10 ⁹ /л	Плазма	832,90 ± 51,22 (539–1081)	560,80 ± 96,84 (251–1207)	545,90 ± 83,04 (271–1130)	517,50 ± 45,28 (342–767)
	SSP+	832,60 ± 37,30 (688–1081)	797,20 ± 83,61 (267–1207)	789,60 ± 46,99 (499–1131)	701,70 ± 56,18 (431–1018)
Тромбоцит, %	Плазма	0,61 ± 0,03 (0,446–0,74)	0,38 ± 0,06 (0,16–0,57)	0,34 ± 0,04 (0,18–0,53)	0,39 ± 0,04 (0,24–0,56)
	SSP+	0,58 ± 0,04 (0,42–0,72)	0,58 ± 0,08 (0,20–0,88)	0,56 ± 0,05 (0,41–0,79)	0,48 ± 0,04 (0,30–0,71)
Средний объем тромбоцита, фл	Плазма	7,07 ± 0,26 (6,3–8,6)	7,08 ± 0,18 (6,5–8,3)	7,06 ± 0,14 (6,6–7,8)	7,25 ± 0,13 (6,7–7,9)
	SSP+	6,92 ± 0,24 (6,1–8,2)	7,16 ± 0,17 (6,5–8,2)	6,91 ± 0,16 (6,3–7,9)	6,93 ± 0,16 (6,3–7,8)
Ширина распределения тромбоцитов по объему, фл	Плазма	10,00 ± 0,29 (9,2–11,4)	10,03 ± 0,31 (9,2–11,9)	9,96 ± 0,21 (9,5–11,1)	10,28 ± 0,20 (9,5–11,3)
	SSP+	9,89 ± 0,33 (9,0–11,5)	10,07 ± 0,24 (9,1–11,3)	9,75 ± 10,9 (9,0–10,9)	9,79 ± 0,21 (9,0–11,0)

Алимова Г. А., Обухова Т. Н., Троицкая В. В., Шишигина Л. А., Абрамова Т. В., Ершов А. А., Судариков А. Б., Двирных В. Н., Паровичникова Е. Н.

СЛОЖНЫЕ ТРАНСЛОКАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Транслокация t(15;17)(q24;q21) является абсолютным диагностическим маркером острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ). Классическая t(15;17) обнаруживается у ~ 90% пациентов с ОПЛ. Сложные транслокации (СТ) t(15;17;v), характеризуются вовлечением дополнительных хромосом и встречаются редко. В некоторых случаях транслокация t(15;17) может не выявляться при стандартном цитогенетическом исследовании (СЦИ), однако при этом определяется химерный транскрипт PML::RARA. Такие криптические (Crt) t могут быть представлены субмикроскопической инсерцией гена RARA в ген PML или другими сложными перестройками.

Цель работы. Представить случаи СТ по результатам СЦИ и флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) у пациентов с впервые выявленным ОПЛ.

Материалы и методы. В лаборатории кариологии НМИЦ гематологии с января 2019 по ноябрь 2021 г. были исследованы клетки костного мозга 73 пациентов с впервые выявленным ОПЛ. СЦИ проведено 66 из 73 (91%) пациентов, классическая t(15;17) выявлена в 71% (47/66), нормальный кариотип в 14% (9/66), в 10% (7/66) не было митозов. Методом FISH t(15;17) была подтверждена в 67 из 73 образцов (92%). Всего 6 пациентов с СТ и атипичным распределением сигналов в возрасте от 26 до 65 лет (медиана возраста — 46,5), 3 мужчин, 3 женщины (М:Ж 1:1) (табл.). Методом СЦИ СТ была выявлена в 5% случаев (3/66) (№ 4, 5, 6). Методом FISH атипичные транслокации были выявлены в 6% (4/67) случаев (№ 1, 2, 3, 4), из них один случай Crt (№ 1).

Результаты и обсуждение. У 3 пациентов (№ 4, 5, 6) при СЦИ выявлены СТ t(15;17;v) с участием хромосом 8, 9 и X-хромосомы. У двух пациентов с СТ (№ 5, 6) с помощью метода FISH выявлена t(15;17) с классическим распределением сигналов. При исследовании методом FISH у 4 больных (№ 1, 2, 3, 4) выявлено атипичное распределение сигналов. У пациентки № 1 с нормальным кариотипом (ИФТ с 2 популяциями blastov) в 44% ядер отсутствовал сигнал от локуса гена RARA. С помощью зонда Break Apart RARA Probe подтверждена делеция центромерной части локуса гена RARA (транслокация с делецией локуса гена RARA/17q21). Молекулярно-генетическим исследованием было подтверждено наличие химерного транскрипта PML::RARA. В 3 случаях (№ 2, 3, 4) выявлен химерный ген PML::RARA с образованием одного слитного сигнала: пациент № 2, которому СЦИ не проводилось; пациентка № 3 с классической t(15;17) по результатам СЦИ; пациент № 4 с СТ, мутацией FLT3, ИФТ с CD2⁺, CD13⁺. Морфологическая картина у всех пациентов не отличалась от случаев с классической t(15;17).

Заключение. В диагностике ОПЛ цитогенетический и молекулярно-генетический анализы имеют решающее значение: быстрое подтверждение диагноза, выявление атипичных и сложных транслокаций; высокая специфичность и чувствительность ПЦР. СТ с вовлечением дополнительных хромосом t(15;17;v) встречаются редко, поэтому нет убедительных данных об их прогностическом значении. Важно выделять эти редкие случаи, используя все диагностические возможности, для дальнейшего изучения прогностического значения СТ.

Таблица. Результаты СЦИ и FISH у пациентов с ОПЛ со сложными транслокациями

№	возраст	пол	СЦИ	FISH
1	26	ж	46,XX,inv(9)(p13q21)[30]	В 44% ядер отсутствует сигнал от центромерной части локуса гена RARA/17q21 (транслокация с делецией центромерной части локуса гена RARA/17q21)
2	63	м	не делали	В 90% ядер выявлена транслокация с вовлечением локусов генов PML/15q24 и RARA/17q21 с образованием одного слитного сигнала от PML::RARA
3	39	ж	46,XX,t(15;17)(q24;q21)[5]/46,XX[15]	В 66,5% ядер выявлена транслокация с вовлечением локусов генов PML/15q24 и RARA/17q21 с образованием одного слитного сигнала от PML::RARA
4	35	м	46,XY,t(15;17;9)(q24;q21;p22)[10]/46,XY[10]	В 75% ядер выявлена транслокация с вовлечением локусов генов PML/15q24 и RARA/17q21 с образованием одного слитного сигнала от PML::RARA
5	54	м	46,XY,t(8;15;17)(q24;q24;q21),inv(9)(p13q21)[23]/46,XY[7]	В 64% ядер выявлена транслокация t(15;17)(q24;q21).
6	65	ж	46,X,der(17)t(X;17)(q28;p11)t(15;17)(q24;q21)[cp5]/46,XX[15]	В 96% ядер выявлена транслокация t(15;17)(q24;q21).

Андреев Н. В., Яструбинская О. И., Коняшина Н. И., Клаар Ю. А., Зозуля Н. И.

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ВИЛЛЕБРАНДА К ЛЕЧЕНИЮ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Кровотечения при болезни Виллебранда (БВ) редко являются жизнеугрожающими или инвалидизирующими. Отсутствие значительного снижения качества жизни приводит к снижению приверженности пациентов с БВ к терапии. Проведено исследование, направленное на выяснение удовлетворенности проводимой терапией среди пациентов с БВ.

Цель работы. Определить приверженность пациентов с БВ к терапии и удовлетворенность ее качеством.

Материалы и методы. Анкетирование пациентов с БВ во время визита к гематологу или телефонный опрос. Вопросы включали информацию о диагностике заболевания, безопасности, эффективности и удобстве заместительной терапии, взаимодействии с врачом и социальном положении пациентов (табл.).

Результаты и обсуждение. В исследовании приняло участие 77 взрослых пациентов: 32 мужчины и 45 женщин. Из них 71% опрошенных работают или учатся. Большинство первоначальных обращений к врачу было связано с кровотечением из носа/десен — 26%, гематомами — 20%, стоматологическими операциями — 13% и травмами — 11%. Чаще всего диагноз впервые был заподозрен педиатром — 47%, хирургом — 14% или гематологом — 14%, гинекологом — 9%, стоматологом — 7%. 44%

пациентов посещают врача при необходимости, 25% — приходят на прием 1 раз в год, 10% — посещают гематолога 2 раза в год, а 21% нуждаются в консультациях врача ежеквартально. 17% пациентов получают специфическую заместительную терапию концентратами факторов свертывания крови в режиме профилактики. 83% пациентов получают терапию в режиме по требованию. При применении терапии по требованию у 27% респондентов кровотечение останавливается в течение 30 мин, у 44% — в течение 2 часов, у 29% — около суток. Полностью удовлетворены терапией 66% опрошенных, 8% — не удовлетворены проводимым лечением, 31% — считают способ введения препарата удобным, в то время как больше половины пациентов (51%) не считают его удобным. Основной сложностью для респондентов является внутривенный путь введения препаратов, так как 40% из них не умеют выполнять манипуляцию самостоятельно. 78% опрошенных отметили неудобство транспортировки и хранения препаратов.

Заключение. Таким образом, проведенное нами исследование свидетельствует о достаточной эффективности существующих методов лечения, при этом сохраняются сложности с введением лекарственных препаратов, что снижает приверженность пациентов к лечению.

Таблица. Опросник для пациентов с болезнью Виллебранда

1. Какой специалист заподозрил у Вас нарушение свертываемости крови
2. Что послужило поводом для обращения к врачу?
3. Как давно Вам диагностировали болезнь Виллебранда?
4. Попадали ли Вы в больницу по поводу кровотечений за последние 3 года?
5. Была ли изменена тактика лечения после госпитализаций по поводу кровотечений?
6. Какой у Вас тип болезни Виллебранда?
7. Врач диагностировал у Вас болезнь Виллебранда. Насколько изменился привычный образ жизни после этого? (отметьте по 5-балльной шкале, где 1 — совсем не изменился, 5 — кардинально изменился)
8. Как часто Вы посещаете врача-гематолога?
9. Какой тип терапии Вам порекомендовал врач?
10. Насколько Вы соблюдаете предписанную гематологом терапию? (отметьте по 5-балльной шкале, где 1 — категорически не соблюдаю, 5 — полностью соблюдаю)
11. Бывают ли у Вас кровотечения на фоне профилактического лечения?
12. Влияют ли кровотечения на качество жизни?
13. Отмечаете ли Вы нежелательные явления на фоне терапии?
14. Как Вы оцениваете эффективность терапии концентратами факторов свертывания? (отметьте по 5-балльной шкале, где 1 — неэффективна, 5 — эффективна)
15. Какие улучшения в качестве жизни Вы отмечаете на фоне лечения болезни Виллебранда за последние 2 года?
16. Если Вы применяете гемостатическую терапию по требованию, как быстро происходит остановка кровотечений после введения препарата?
17. Что кроме концентратов факторов свертывания Вы используете для остановки кровотечений?
18. Насколько удобно применять концентраты факторов свертывания? (отметьте по 5-балльной шкале, где 1 — крайне неудобно, 5 — очень удобно)
19. Что именно вызывает проблемы/неудобство введения?

Арабаджан С. М., Токарева В. В., Ужакин В. В., Карташева С. В., Касьянов Е. В., Харитонов Ю. В., Гасанов Н. П.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ СИНДРОМА ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ (СГЯ)

ГБУ РО «Перинатальный центр», г. Ростов-на-Дону

Введение. Развитие СГЯ является наиболее грозным осложнением программ экстракорпорального оплодотворения и характеризуется повреждением эндотелия, повышением проницаемости сосудистой стенки с выходом жидкости из сосудистого русла в межклеточное пространство и развитием системных нарушений. Основные нарушения при СГЯ обусловлены выраженными нарушениями системы гемостаза, системным перераспределением жидкости в организме, синдромом избыточной сосудистой проницаемости с массивным выходом жидкости во внесосудистое пространство и развитием гиповолемии, асцита, гидроторакса и гидроперикарда. Опасность гиперкоагуляции заключается в возможности развития тромбоэмболических осложнений, а гиповолемии — в гипоперфузии и органной дисфункции с развитием полиорганной недостаточности.

Цель работы. Анализ эффективности проводимой коррекции нарушений гемостаза у пациенток с тяжелой формой гиперстимуляции яичников.

Материалы и методы. Анализ результатов интенсивной терапии 15 пациенток 25–34 лет без существенной сопутствующей патологии с тяжелой формой СГЯ, с выраженной гиперкоагуляцией, гемокоцентрацией (гематокрит более 45%), асцитом, олигурией (диурез менее 0,5 мл/кг), гипопроотеинемией, гипонатриемией, гиперкалиемией, лейкоцитозом и увеличением яичников (более 10 см). Согласно клиническим рекомендациям в первые 2–3 суток терапии была направлена на коррекцию гиперкоагуляции (низкомолекулярные гепарины — НМГ) и коррекцию гиповолемии. При выявлении выраженной гипопроотеинемии (уровень общего

белка ниже 45 г/л и альбумина менее 25 г/л) проводилась инфузия раствора альбумина 20% (до 500 мл/сут в течение 3–5 сут), нутритивная поддержка энтеральными белковыми питательными смесями, эвакуация асцитической жидкости методом лапароцентеза трансвагинальным доступом под контролем УЗИ.

Результаты и обсуждение. Выявлены выраженные нарушения метаболизма: стойкая гиперкоагуляция (фибриноген до 6–7 г/л, РФМК до 12 мг, D-димер до 6500 нг/мл, тромбоцитоз до $354 \times 10^9/\text{л}$), гемокоцентрация (гематокрит до 51%), лейкоцитоз (до 21×10^9), гипопроотеинемия (белок до 42 г/л и альбумин до 22 г/л), уменьшение диуреза (до 500–700 мл/сут). Высокие дозы НМГ не предотвращали стойких нарушений гемостаза, поэтому даже после улучшения состояния пациентов под постоянным контролем показателей гемостаза препараты назначались длительно. Улучшению состояния способствовало удаление перитонеального экссудата, сопровождающееся снижением внутрибрюшного давления и улучшением кровотока в почечных сосудах. Только с помощью постоянной коррекции (2–3 раза в течение суток) и пересмотра стратегии терапии у этих больных удалось добиться стабилизации состояния с последующим улучшением. Проводимая коррекция нарушений метаболизма и гемостаза приводила к улучшению клинического состояния пациенток.

Заключение. Тяжелые формы СГЯ характеризуются сложными и выраженными нарушениями гомеостаза, системным перераспределением жидкости в организме с развитием гиповолемии, гемокоцентрации и абдоминальной гипертензии, коррекция которых представляет определенные трудности.

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

ВЛИЯНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ НА РИСК РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИЙ КРОВОТОКА В ПЕРИОД НЕЙТРОПЕНИИ У РЕЦИПИЕНТОВ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Профилактика фторхинолонами (ФХ) приводит к снижению частоты инфекций кровотока (ИК) и эпизодов фебрильной нейтропении после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Негативным моментом профилактики ФХ является развитие инфекций, вызванных фторхинолон-резистентными (ФХР) штаммами.

Цель работы. Изучить этиологию ИК до приживления трансплантата у больных после алло-ТГСК при профилактике ФХ и без.

Материалы и методы. Ретроспективно было включено 284 пациента после первой алло-ТГСК в ФГБУ «НМИЦ гематологии» в период 2018–2021 гг. (табл. 1). ФХ в качестве профилактики назначали больным, не имевшим колонизацию кишечника *Enterobacteriales*

с продукцией бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС-Е) и ФХР *P. aeruginosa*, а также при наличии остаточных легочных инфильтратов перед началом кондиционирования (n=7) у колонизированных пациентов. При колонизации слизистой кишечника были выявлены БЛРС-Е (n=151) и ФХР *P. aeruginosa* (n=3).

Результаты и обсуждение. Было выделено четыре группы: колонизированные БЛРС-Е или ФХР *P. aeruginosa* без профилактики ФХ (Группа 1, n=147), колонизированные с ФХ (Группа 2, n=7), неcolonизированные без ФХ (Группа 3, n=32), неcolonизированные с ФХ (Группа 4, n=98). Пациенты в Группе 2 имели более высокий индекс коморбидности и чаще были трансплантированы вне ремиссии. ИК возникли у 85 (29,9%) из 284

пациентов, из них у 77 (90,6%) — однократно, у 8 (8,4%) — повторно. Медиана времени возникновения первого эпизода ИК составила 9 дней (0–61 день после алло-ТГСК). Всего было выделено 113 микроорганизмов, из них 59 (52,2%) — грамотрицательных бактерий, 54 (47,8%) — грамположительных (табл. 2). Отмечалось преобладание (p=0,003) грамотрицательных бактерий в Группе 1 (63,8%) и Группе 2 (85,7%) по сравнению с Группой 3 (30,0%) и Группой 4 (30,3%). Вероятность развития ИК в Группе 2 составила 85,7% и была выше по сравнению с Группой 1 (29,3%), Группой 3 (27,5%) и Группой 4 (28,1%; p<0,0001; попарно Группы 3 и 4 p=0,894). Вероятность развития грамотрицательной ИК была выше в Группе 2 и составила 71,4% по сравнению с Группой 1 (10,8%), Группой 3 (15,6%) и Группой 4 (4,1,1%; p<0,0001; попарно Группы 3 и 4 p=0,028). Вероятность развития грамположительной ИК статистически не различалась и составила 12,2% (Группа 1), 0% (Группа 2), 9,4% (Группа 3), 19,4% (Группа 4; p=0,452; попарно Группы 3 и 4 p=0,256). Вероятность развития ИК, вызванной БЛРС-Е, была выше в Группе 2 (57,1%) против 6,1% (Группа 1) против 0% (Группы 3 и 4; p=0,0001). По данным многофакторного анализа, трансплантация от неродственного частично совместимого донора (ОР 2,68 95%ДИ: 1,41–5,07; p=0,003) и применение ФХ у колонизированных больных (ОР 7,43 95%ДИ: 2,97–18,59; p<0,0001) сопровождалась высоким риском развития ИК.

Заключение. Применение ФХ у пациентов, колонизированных БЛРС-Е или ФХР *P. aeruginosa*, сопряжено с высоким риском развития грамотрицательных ИК (p<0,0001) и ИК, вызванных БЛРС-Е (p=0,0001). Применение профилактики у пациентов без колонизации не оказывает влияния на риск развития ИК (p=0,894), но снижает вероятность развития грамотрицательных ИК (p=0,028).

Таблица 2. Этиология изолятов

Микроорганизм	Группа 1 N=58	Группа 2 N=7	Группа 3 N=15	Группа 4 N=33
Грамотрицательные бактерии	37 (63,8%)	6 (85,7%)	6 (40,0%)	10 (30,3%)
<i>E. coli</i> , из них: <i>E. coli</i> БЛРС	12 (32,4%) 8 (66,7%)	4 (66,7%) 3 (75,0%)	3 (50,0%) 0	7 (70,0%) 0
<i>Klebsiella spp</i> , из них: <i>Klebsiella spp</i> БЛРС <i>Klebsiella spp</i> карбапенем-рез.	14 (37,8%) 3 (21,4%) 7 (50,0%)	2 (28,6%) 1 (16,7%) 1 (16,7%)	2 (33,3%) 0 0	0
<i>Enterobacter spp</i>	6 (16,2%)	0	1 (16,7%)	1 (10%)
<i>P. aeruginosa</i>	4 (10,8%)	0	0	2 (20%)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1 (2,7%)	0	0	0
Грамположительные бактерии	21 (36,2%)	1 (14,3%)	9 (60,0%)	23 (69,7%)
КНС	9 (42,9%)	0	3 (33,3%)	7 (30,4%)
<i>S. aureus</i> , из них: MRSA	7 (33,3%) 0	0	2 (22,2%) 0	5 (21,7%) 1 (20,0%)
Стрептококки группы <i>viridans</i> <i>Viridans streptococci</i>	1 (4,8%)	0	3 (33,3%) 0	9 (39,1%) 0
<i>Enterococcus spp</i>	2 (9,5%)	0	1 (11,1%)	2 (8,7%)
Другие грамположительные	2 (9,5%)	1 (100%)	0	0

Таблица 1. Характеристика пациентов

Характеристика	Группа 1 N=147	Группа 2 N=7	Группа 3 N=32	Группа 4 N=98	p
Пол, n (%)					0,881
Мужской	70 (47,6)	3 (42,9)	14 (43,8)	50 (51,0)	
Женский	77 (52,4)	4 (57,1)	18 (56,3)	48 (49,0)	
Возраст, медиана	36 (ранг 18–65)	36 (ранг 28–49)	37 (ранг 19–64)	35 (ранг 17–64)	0,547
НСТ-Cl/возраст, n (%)					<0,0001
0	74 (50,3)	4 (57,1)	14 (43,8)	53 (54,1)	
1	56 (38,1)	1 (14,3)	14 (43,8)	43 (43,9)	
≥2	17 (11,6)	2 (28,6)	4 (12,5)	2 (2,0)	
Диагноз, n (%)	147				0,013
ОМЛ	61 (41,5)	4 (57,1)	10 (31,3)	43 (43,9)	
ОЛЛ	49 (33,3)	1 (14,3)	11 (34,4)	26 (26,5)	
МДС	20 (13,6)	1 (14,3)	6 (18,9)	6 (6,1)	
Миелофиброз	8 (5,4)	0	0	5 (5,1)	
НХЛ	3 (2,0)	1 (14,3)	1 (3,1)	7 (7,14)	
Апластическая анемия	1 (0,7)	0	2 (6,3)	5 (5,1)	
ХМЛ	3 (2,0)	0	1 (3,1)	3 (3,1)	
Множественная миелома	2 (1,4)	0	0	1 (1,0)	
Другие	0	0	1 (3,1)	1 (1,0)	
Фаза заболевания, n (%)					0,013
Ремиссия	139 (93,2)	3 (42,9)	28 (87,5)	85 (86,7)	
Вне ремиссии	10 (6,8)	4 (57,1)	4 (12,5)	13 (13,3)	
Кондиционирование, n (%)					0,593
Миелоаблативное	44 (29,9)	1 (14,3)	8 (25,0)	23 (23,5)	
Пониженной интенсивности	103 (70,1)	6 (85,7)	24 (75,0)	75 (76,5)	
Источник трансплантата, n (%)					0,005
Костный мозг	31 (21,1)	0	2 (6,3)	32 (32,7)	
Стволые клетки крови	116 (78,9)	7 (100,0)	30 (93,8)	66 (67,3)	
Донор, n (%)					0,015
Родственный идентичный	45 (30,6)	0	7 (21,9)	30 (30,6)	
Неродственный идентичный	35 (23,8)	4 (57,1)	4 (12,5)	18 (18,4)	
Неродственный част. идентичный	26 (17,7)	2 (28,6)	2 (6,3)	15 (15,3)	
Гаплоидентичный	41 (27,9)	1 (14,3)	19 (59,4)	35 (35,7)	
Профилактика РТПХ, n (%)					0,024
АТГ	37 (25,2)	3 (42,9)	3 (9,4)	29 (29,6)	
ПТЦФ	52 (35,4)	0	19 (59,4)	30 (30,6)	
TCRab/CD19-деплеция	28 (19,0)	0	7 (21,9)	15 (15,3)	
АТГ+ПТЦФ	20 (13,6)	3 (42,9)	3 (9,4)	19 (19,4)	
Без профилактики	10 (6,8)	1 (14,3)	0	5 (5,1)	
Иммуносупрессивная терапия, n (%)					0,009
ЦСА+ММФ	70 (47,6)	2 (28,6)	21 (65,6)	49 (50,0)	
ЦСА+МТХ	13 (8,8)	0	1 (3,1)	11 (11,2)	
TCRab/CD19-деплеция (протокол)	28 (19,0)	0	7 (21,9)	15 (15,3)	
ЦСА+ММФ+МТХ	32 (21,8)	3 (42,9)	2 (6,3)	21 (21,4)	
Без профилактики	4 (2,7)	2 (28,6)	1 (3,1)	2 (2,0)	

Аюбова Б. И.¹, Бондаренко С. Н.¹, Моисеев И. С.¹, Смирнова А. Г.¹, Успенская О. С.², Карягина Е. В.³, Желнова Е. И.⁴, Бабенко Е. В.¹,
Бархатов И. М.¹, Гиндина Т. Л.¹, Кулагин А. Д.¹

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГЕМТУЗУМАБА ОЗОГАМИЦИНА В ТЕРАПИИ ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНЫМ/РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

¹НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, ²Ленинградская областная клиническая больница, г. Санкт-Петербург, ³Городская больница № 15, г. Санкт-Петербург, ⁴Городская клиническая больница № 52, г. Москва

Введение. Продолжительность жизни пациентов (пц) с рефрактерным/рецидивирующим течением острого миелоидного лейкоза (р/ОМЛ) в течение трех лет не превышает 10%. Выполнение аллогенной трансплантации костного мозга (алло-ТГСК) в ремиссии р/ОМЛ позволяет увеличить двухлетнюю общую выживаемость до 50%. Эффективность химиотерапии (ХТ) у пациентов с первично-рефрактерным ОМЛ не превышает 30%. Использование высоких доз цитарабина и аналогов пурина позволяет улучшить результат в группе р/ОМЛ. Внедрение таргетных агентов в терапии р/ОМЛ также позволяет предположить положительный исход. Гемтузумаб озогамицин (ГО*) — конъюгированное моноклональное антитело против CD33

гликопротеина, ковалентно связанное с цитотоксическим агентом — калихеамицином.

Цель работы. Оценить эффективность высокодозных курсов химиотерапии (ВДХТ) в комбинации с ГО у взрослых пациентов с р/р ОМЛ.

Материалы и методы. В исследование включено 57 пц с medianой возраста 34 (18–74) года. 17 (30%) пц были с первично-рефрактерным ОМЛ (рефОМЛ), 31 (54%) с первым рецидивом и 9 (16%) с последующими рецидивами. Ранний рецидив имели 29/40, поздний — 11/40 пц. Распределение по группам генетического риска (2017 ELN) было следующим: благоприятная — 9 (16%), промежуточная — 26 (45%), неблагоприятная — 22 (39%). Все

пц получили ГО (3 мг/м²/сут Д1, Д4, Д7) в комбинации с ВДХТ («FLAG» — 52, «НАМ» — 2, «HDAC» — 3 пациента).

Результаты и обсуждение. Общий ответ (ОО) достигнут у 72% (41/57): полная ремиссия — 26 (46%), ремиссия без восстановления — 15 (26%). На частоту ОО влияли: статус ОМЛ (репОМЛ — 80% против рефОМЛ — 53%; ОШ 3,6 (ДИ95% 1-12), $p=0,056$); уровень blasts (<60% blasts — 82%, >60% blasts — 56%; ОШ 0,3 (ДИ95% 0,08–0,93), $p=0,04$). В последующем выполнена алло-ТГСК у 29 (51%): родственная — 5, неродственная — 12, гаплоидентичная — 12. Медиана сроков выполнения ТКМ 40 дней (15–224). Медиана наблюдения 20 мес. (ДИ95% 11,4–28,6). Двухлетняя общая выживаемость (ОВ2) составила 30% (ДИ95% 20–43), медиана 5,9 мес. (ДИ95% 3,8–5,1), безрецидивная выживаемость (БРВ2) — 28% (ДИ95% 18–41) с медианой 3,6 мес. (ДИ95% 2,3–5). Увеличение ОВ было в группе пц с ОО (39% vs 6,3%, $p<0,001$) и в группе с алло-ТГСК (44,8% vs 14,3%, $p<0,001$). Увеличение БРВ — у пц с поздним

репОМЛ (45,5% vs 17,2%, $p=0,05$) и у пц с последующей алло-ТГСК (37,9% vs 17,9%, $p=0,002$). Отмечалась статистически значимая связь бессобытийной выживаемости (БСВ) с выполнением алло-ТГСК (HR 0,26; ДИ95%: 0,1–0,7; $p=0,009$), поздним рецидивом (HR 0,23; ДИ95%: 0,08–0,7; $p=0,01$). В 100% наблюдалась нейтропения 4-й степени и тромбоцитопения 4-й степени. Геморрагические осложнения развились у 1 (1,8%) — субдуральная гематома. Сепсис — у 21 (36,8%), бактериальная пневмония — 5 (9%), инвазивный микоз легких — у 3 (5,2%). Развитие синусоидального обструктивного синдрома не зафиксировано ни у одного пц. Повышение уровня аминотрансфераз <10ВГН — 8 (14%). Ранняя летальность — 14% (8/57). Причины смерти: прогрессия — 2, инфекция — 6.

Заключение. Добавление ГО к ВДХТ продемонстрировало значимую эффективность и приемлемую токсичность, что позволяет рассматривать комбинацию ГО+ВДХТ в рамках «bridge»-терапии перед алло-ТГСК в группе р/р ОМЛ.

Бадмажапова Д. С., Габеева Н. Г., Смольянинова А. К., Королева Д. А., Татарникова С. А., Гармаш А. С., Беляева А. В., Щецова О. О., Звонков Е. Е.

УСПЕШНЫЙ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ДВККЛ ПО ПРОГРАММЕ «SMART START»

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. ДВККЛ — наиболее распространенная НХЛ, характеризующаяся агрессивным течением заболевания. Применение программы R-CHOP позволяет достичь лишь 50% полных ремиссий. Первичная интенсификация терапии позволяет улучшить эффективность лечения до 86%, однако ее применение ограничено у пожилых пациентов в связи с коморбидностью и высокими рисками тяжелых инфекционных осложнений. С целью улучшения эффективности лечения для пожилых пациентов ДВККЛ ABC-типа был разработан протокол «SMART START», в который интегрированы препараты ритуксимаб, леналидомид, ибрутиниб (RLI) в сочетании с CHOP/EPOCH (Westin et al. 2019).

Цель работы. Оценить эффективность программы «SMART START» у пожилых пациентов с ДВККЛ.

Материалы и методы. За период с 2019 по 2021 г. в отделении химиотерапии лимфом были пролечены две пожилые пациентки с ДВККЛ по программе «SMART START».

Результаты и обсуждение. Пациентка № 1, 78 лет. В июле 2019 года у пациентки была обнаружена генерализованная лимфаденопатия, поражение левой молочной железы, селезенки, поджелудочной железы. Пациентке была выполнена биопсия левого подмышечного лимфоузла. На основании комплексного исследования был установлен диагноз ДВККЛ, трансформация из фолликулярной лимфомы 3В цитологического типа, IV стадия по Ann Arbor, комплексный кариотип. Транслокации в генах C-MYC, BCL-2, BCL-6, мутации в гене TP53 не обнаружены. Пациентке было выполнено 2 курса по программе RLI с выраженным положительным эффектом. Далее были проведены

дополнительно 4 консолидирующих курса RLI-CHOP. По данным контрольного ПЭТ/КТ-исследования, была достигнута полная ремиссия заболевания. В настоящее время срок наблюдения составляет 1,5 года. Пациентка № 2, 86 лет. В январе 2020 года у пациентки была обнаружена генерализованная лимфаденопатия, поражение мягких тканей левого плеча, левой плечевой кости, правой седалищной кости, левого надпочечника, селезенки. Отмечался выраженный болевой синдром в области левой руки за счет отека и сдавления опухолевым образованием размерами 109x83x203 мм. Пациентке была выполнена биопсия левого шейно-надключичного лимфоузла. На основании комплексного исследования был установлен диагноз ДВККЛ non-GCB типа, Double-expressor, IV стадия по Ann Arbor, транслокация BCL-6. Транслокации в генах C-MYC, BCL-2, мутации в гене TP53 не обнаружены. Учитывая болевой синдром, большую массу опухоли, пациентке была проведена терапия по программе RLI-EPOCH № 2 с целью быстрой редукции опухолевой массы с выраженным положительным эффектом. Далее проведены 2 консолидирующих курса: 3-й курс RLI-EPOCH с исключением доксорубина в связи с кардиальными осложнениями, 4-й курс RLI-COP в связи с инфекционными осложнениями. По данным контрольного ПЭТ/КТ-исследования, была достигнута полная ремиссия заболевания. В настоящее время срок наблюдения составляет 6 месяцев.

Заключение. Программа терапии «SMART START» продемонстрировала высокую эффективность и может являться рациональным выбором для пожилых больных ДВККЛ ABC-типа.

Бейнарович А. В., Лепик К. В., Михайлова Н. Б., Борзенкова Е. С., Кондакова Е. В., Моисеев И. С., Кулагин А. Д.

ИСХОДЫ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ/РЕФРАКТЕРНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ЛИМфомы ХОДЖКИНА

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

Введение. В настоящее время лимфома Ходжкина является одним из наиболее курательных злокачественных заболеваний системы крови. Однако результаты лечения пациентов, резистентных к терапии первой линии или с рецидивами заболевания, часто остаются неудовлетворительными. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) остается единственным методом с доказанным потенциалом излечения. Однако оптимальная трансплантационная стратегия у пациентов с ЛХ до настоящего времени не разработана.

Цель работы. Цель исследования — выявление факторов, влияющих на результаты алло-ТГСК у пациентов с рецидивирующим/рефрактерным течением лимфомы Ходжкина (р/р ЛХ).

Материалы и методы. В ретроспективной и проспективной фазах исследования алло-ТГСК в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой была проведена у 92 пациентов с р/р ЛХ. Медиана возраста составила 30 лет (18–49). Объективный ответ, определяемый как полный ответ (ПО) или частичный ответ (ЧО) до трансплантации, был зарегистрирован у 58 (64%) пациентов и 34 (36%) пациента на момент трансплантации имели статус стабилизации заболевания (СЗ) / прогрессирования заболевания (ПЗ). Перед алло-ТГСК 39 (42%) пациентов получили брентуксимаб ведотин, 26 пациентов (29%) — ингибиторы иммунных контрольных точек, остальные пациенты ($n=27$, 29%) — различные варианты химиотерапии. Использовался

режим кондиционирования пониженной интенсивности, причем большинство (73%, $n=63$) получили режим, основанный на комбинации флударабина и бендамустина (FluBe). Режим профилактики РТПХ на основе посттрансплантационного циклофосфамида использовался у 70 (76%) пациентов.

Результаты и обсуждение. При медиане наблюдения в 28 месяцев (1–30) общая (ОВ) и беспрогрессивная выживаемость (БПВ) в течение 2 лет составила 74% и 52% соответственно. Кумулятивная частота рецидивов и трансплантационная летальность составили 28% и 20% соответственно. Пациенты, получившие режим кондиционирования FluBe и режим профилактики РТПХ с циклофосфамидом, а также новые препараты (брентуксимаб ведотин, ниволумаб) перед алло-ТГСК, продемонстрировали преимущество как в ОВ: 90% (группа ниволумаба) и 83% (группа брентуксимаба) против 53% (группа химиотерапии) ($p=0,001$), так и в БПВ: 75% и 71% против 22% ($p<0,001$). Мы отмечали тенденцию

к увеличению частоты возникновения РТПХ у пациентов после предшествующей иммунотерапии как острой формы: 47% против 30% ($p=0,18$), в том числе тяжелой степени — 32% против 16% ($p=0,19$), так и хронической формы 50% против 23% ($p=0,03$), в том числе тяжелой степени: 31% против 15% ($p=0,4$). Однако это не привело к повышению трансплантационной летальности. Пациенты, которым трансплантация была выполнена в полном ответе, также имели лучшие результаты: ОВ в течение 2 лет составила 92% (ПО) против 67% (ЧО) и 55% (СЗ/ПЗ) ($p<0,001$); БПВ в течение 2 лет составила 74% (ПО) против 41% (ЧО) и 34% (СЗ/ПЗ) ($p<0,001$).

Заключение. Использование режимов кондиционирования со сниженной токсичностью, режимов профилактики РТПХ на основе циклофосфамида, bridge-терапии на основе брентуксимаба ведотина и ингибиторов иммунных контрольных точек ассоциированы с улучшением результатов алло-ТГСК.

Бессмертный Д. К., Новиков В. А., Троицкая В. В., Фидарова З. Т., Исинова Г. А., Семенова А. А., Паровичникова Е. Н.

РАЗВИТИЕ АПЛАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У БЕРЕМЕННОЙ ЖЕНЩИНЫ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Угнетение функции костного мозга (КМ) после перенесенной новой коронавирусной инфекции (НКИ) может развиваться из-за синдрома активации макрофагов или чрезмерной Т-клеточной цитотоксичности. Избыточная активация макрофагов провоцирует развитие цитокинового шторма с активным высвобождением миелосупрессорных цитокинов (IFN- γ , IL-6 и др.). Костномозговая недостаточность в таком случае может носить обратимый характер.

Цель работы. Описание клинического случая развития апластического синдрома (АС) у беременной женщины после перенесенной НКИ.

Материалы и методы. Больная А., 29 лет. Из анамнеза известно: в ноябре 2020 года на 26-й неделе беременности была диагностирована НКИ с поражением легких (44%), протекающая без тяжелой дыхательной недостаточности. Госпитализирована в ГКБ им. Г.Г. Кувазова, где проводилась терапия глюкокортикоидами. Течение заболевания осложнилось развитием псевдомембранозного колита, полисерозита (асцит, гидроторакс). Наряду с прогрессией инфекционных осложнений в гемограмме нарастала панцитопения с развитием геморрагического синдрома (кожа, слизистые, носовые, геморроидальные кровотечения) на фоне глубокой тромбоцитопении ($7 \times 10^9/\text{л}$). Подозревалась идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, проводилась терапия преднизолоном (90 мг/сут в течение 6 дней). На 32-й неделе беременности в НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова произошли преждевременные физиологические самопроизвольные роды. Родился недоношенный мальчик 1160 г, Апгар 8/9 баллов. 16 декабря 2020 г. в связи с сохраняющейся панцитопенией в первые сутки после родов пациентка переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии НМИЦ гематологии в тяжелом состоянии, обусловленном усугублением инфекционных (гастрит, дуоденит, клостридиальный колит, двусторонняя пневмония, диссеминированный кандидоз (вульвовагинит, эзофагит, парапроктит), геморрагических осложнений (состоявшееся кишечное кровотечение, кожа, слизистые, макрогематурия), отекающего синдрома.

Результаты и обсуждение. В НМИЦ гематологии проводилась дифференциальная диагностика цитопенического синдрома

(в гемограмме гемоглобин — 87 г/л, ретикулоциты — 0,68%, лейкоциты — $2,12 \times 10^9/\text{л}$, NP — $1,28 \times 10^9/\text{л}$, LYM — $0,01 \times 10^9/\text{л}$, миелоциты — $0,02 \times 10^9/\text{л}$, п/я — $0,23 \times 10^9/\text{л}$, с/я — $0,9 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты — $26 \times 10^9/\text{л}$). На основании обследования (цитологическое, гистологическое исследования КМ; кариотипирование; молекулярные исследования; мутация V600E гена B-RAF) исключены гемобласты, поражение КМ вирусами группы герпес, парвовирусом В19, данных в пользу системного коллагеноза и пароксизмальной ночной гемоглобинурии не получено. Установлен диагноз АС. Планировалось проведение иммуносупрессивной терапии, однако после купирования инфекционных осложнений отмечено спонтанное восстановление показателей гемограммы (рис.). 28 декабря 2020 г. выполнено повторное исследование КМ: выявлена регенерация КМ. Пациентка выписана после купирования инфекционных осложнений и восстановления показателей гемограммы (гемоглобин — 98 г/л, лейкоциты — $3,87 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты — $339 \times 10^9/\text{л}$).

Заключение. НКИ, осложнившаяся бактериальными инфекциями во время беременности, может явиться причиной развития АС. После родоразрешения, купирования бактериальных инфекций и НКИ как основного предполагаемого этиологического фактора отмечено восстановление показателей гемограммы.

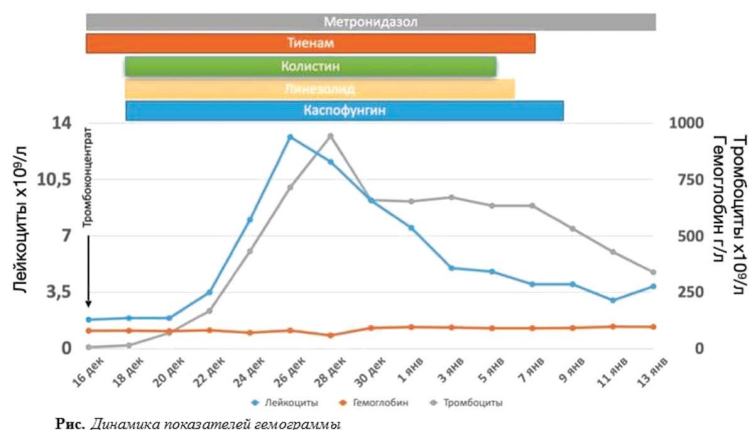


Рис. Динамика показателей гемограммы

Бидерман Б. В., Гаврилина О. А., Глинщикова О. А., Макарик Т. В., Февралева И. С., Тихомиров Д. С., Туполева Т. А., Сударики А. Б.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВАРИАНТОВ SARS-COV-2 У МЕДИЦИНСКИХ СОТРУДНИКОВ ОДНОГО ЦЕНТРА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В марте 2020 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (далее — центр) был введен особый режим работы с целью предотвращения распространения SARS-CoV-2:

обязательное ношение масок, скрининг наличия симптомов ОРВИ и регулярное ПЦР-тестирование всего персонала и больных, запрет на посещения больных, отмена всех очных сборов

персонала центра. Тем не менее осенью 2020 года в центре была выявлена вспышка заболевания среди сотрудников.

Цель работы. Изучить разнообразие вариантов SARS-CoV-2, выявленных у сотрудников во время вспышки эпидемии, и их возможное влияние на клиническое течение заболевания.

Материалы и методы. В исследование включили 42 сотрудника отделений, в которых была зафиксирована вспышка с 17 сентября 2020 г. по 1 января 2021 г., что соответствовало 2-й волне COVID-19 во всем мире. ПЦР-тестирование для выявления РНК SARS-CoV-2 в образцах отделяемого носоглотки сотрудников центра проводили набором «ПЦР-PB-2019-nCov» («НПФ Синтол», Россия). Секвенирование проб SARS-CoV-2 проводили методом NGS с использованием набора «QIAseq SARS-CoV-2 Primer Panel» (Qiagen, USA); результаты анализировали по протоколу HAVoC (DOI 10.1186/s12859-021-04294-2).

Результаты и обсуждение. Только у 4 (10%) из 42 сотрудников был получен позитивный результат ПЦР-теста при симптомах ОРВИ, у остальных — при плановом скрининге. Течение COVID-19 характеризовалось как бессимптомное у 2 (5%), легкое — у 36 (86%), средней тяжести — у 3 (7%), тяжелое — у 1 (2%), крайне тяжелое — не выявлено. На основании данных секвенирования мы выделили 5 вариантов SARS-CoV-2, обнаруженных в 2 и более образцах. Четыре из них были обнаружены каждый только в одном подразделении и не встречались за его пределами. Вариант 1 впервые был выявлен у бессимптомного носителя 29 октября 2020 г. и повторно

2 ноября 2020 г. одновременно у 8 сотрудников при плановом тестировании (всего зарегистрировано 13 случаев в одном отделении). Этот тип отличался наличием 5 миссенс-мутаций в Spike-регионе, что, возможно, было причиной его высокой контагиозности. Среди этих 13 сотрудников выявлялись: 1 (7%) с тяжелым течением инфекции, 2 (14%) — средней тяжести, 9 (69%) с легким течением (у 1 — кожная форма) и 1 (7%) — с бессимптомным. Вариант 2 был выявлен у 2 носителей, варианты 3, 4 — у 3, с интервалом в неделю. Вариант 5 был выявлен у 4 сотрудников из 2 подразделений (по 2 человека в каждом в период с 8 по 26 октября 2020 г.). У этих сотрудников течение COVID-19 характеризовалось как легкое. Также было выявлено 3 пары похожих вариантов, однако отсутствие полного сходства и большой временной интервал вызывают сомнения в их связи. Все остальные 11 нуклеотидных последовательностей SARS-CoV-2 были уникальными.

Заключение. Противоэпидемические меры, принятые в центре, показали эффективность в снижении распространения внутрибольничной инфекции. Выявленное кластерирование вариантов вируса свидетельствует о преимущественном заражении сотрудников между собой внутри подразделений. Полученные клинические данные не дают возможности выявить ассоциации определенного варианта SARS-CoV-2 с течением заболевания. Секвенирование проб SARS-CoV-2 позволило провести эпидемиологическое исследование и выявить вариант, вероятно, характеризующийся высокой контагиозностью.

Таблица 1. Аминокислотные замены в повторяющихся вариантах SARS-CoV-2, выявленных у сотрудников центра

Вариант (Число заболевших сотрудников)	Дата первого выявления	Регион генома SARS-CoV-2											
		NSP2	NSP3	NSP4	NSP6	NSP12	NSP15	NSP16	Spike	NS3	NS7b	NS8	N
1 (13)	29.10.2020				L37F	P323L			D80Y, V83F, M153T, D614G, T859I	T221A			N29H, R203K, G204R
2 (2)	17.09.2020		P874S			P323L	P262L		D614G, A1078S				R203K, G204R
3 (3)	09.11.2020	A336V, T528I				P323L		T56I	D138Y, M153T, A222V, D614G	L140F	V62L		R203K, G204R, M234I
4 (3)	22.09.2020		F106F, D1214D, A1526V	Y311H		P323L			D614G			T87I	R203K, G204R
5 (4)	08.10.2020				A46V	P323L		I281V	D614G				R203K, G204R, A211V

Бутаев Л. С., Воробьев В. И., Жеребцова В. А., Ульянова М. А., Олейник Ю. А., Субора А. Ю., Сухарева А. М., Урнова Е. С., Кисиличина Д. Г., Птушкин В. В.

КОМБИНАЦИЯ СТАНДАРТНЫХ ПЛАТИНОСОДЕРЖАЩИХ РЕЖИМОВ И ВЕНЕТОКЛАКСА В ТЕРАПИИ РЕЦИДИВОВ И РЕЗИСТЕНТНОГО ТЕЧЕНИЯ АГРЕССИВНЫХ В-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМ

ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ

Введение. Пациенты с рецидивом и рефрактерным течением (Р/Р) агрессивных В-клеточных лимфом имеют неблагоприятный прогноз. Стандартная химиотерапия второй линии для Р/Р диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ) на основе платиносодержащих курсов терапии и аутоТСКК позволяет достигнуть полной ремиссии (ПР) у 40% больных и 2-летней беспрогрессивной выживаемости (БПВ) на уровне 25% (G. van Imhoff et al., ORCHARRD study). В исследовании I фазы продемонстрирована высокая эффективность включения селективного ингибитора BCL-2 венетоклакса в схему противорецидивной терапии R-ICE с достижением ПР у 78% больных (P. Caimi et al., VICER study).

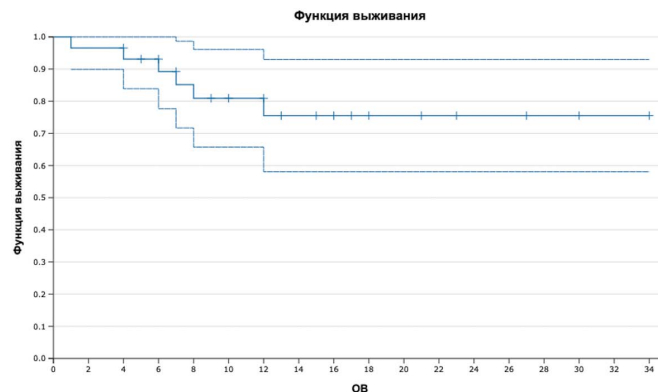
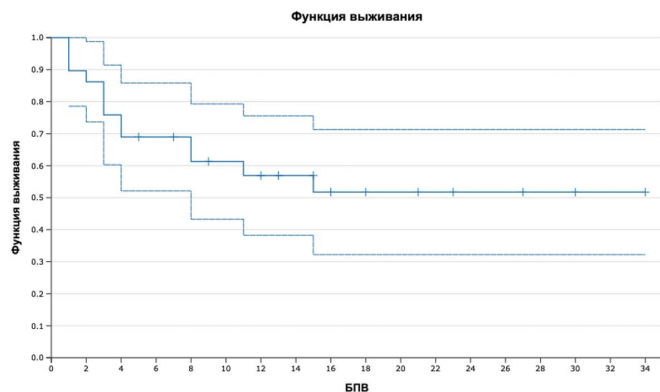
Цель работы. Оценить эффективность и безопасность добавления венетоклакса к стандартной противорецидивной терапии агрессивных В-клеточных лимфом.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты старше 18 лет, получившие одну линию терапии с резистентностью (накопление РФП по шкале Deauville 4–5 баллов после 6 курсов терапии) или рецидивом ДВККЛ и первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы (ПМВККЛ), а также пациенты с ранним рецидивом фолликулярной лимфомы (ФЛ) во время поддерживающей терапии ритуксимабом (POD 24). Проводилось 2–4 курса ПХТ по схемам R-DHAP или R-GDP (ДВККЛ/ФЛ) и R-ICE (ПМВККЛ) с добавлением венетоклакса в 1–10-й дни каждого 21-дневного цикла в дозе 400 мг в сутки. Мобилизация и сбор аутологичных стволовых кроветворных клеток (ауто-СКК) осуществлялся в момент восстановления миелопоэза после 1–3 курсов терапии. Ответ оценивался согласно критериям Lugano

(ПЭТ/КТ). При уменьшении объема опухоли более чем на 90% проводилась ауто-ТСКК с режимом кондиционирования R-B(Вe) EAM+Ven (венетоклакс 400 мг/сутки 1–7-й дни). Уровень экспрессии BCL2 оценен у 21/29 пациента: гиперэкспрессия выявлена в 17/21 (81%) случаях.

Результаты и обсуждение. С января 2019 по август 2021 г. включено 29 пациентов: 14 — ДВККЛ, 7 — ПМВККЛ, 8 — ФЛ, медиана возраста 49 лет (21–65), М/Ж: 18/11. Первая линия терапии: R-CHOP-подобные курсы — 25/29, mNHL-BFM-90 — 2/29, R-COP/R-B — 2 (ФЛ). ПР достигнута у 18/29 (62%) пациентов, ЧР — 1/29, стабилизация/прогрессия — 9/29, смерть после первого курса ПХТ (пневмония) — 1/29. У 20/28 пациентов (71,4%) заготовлено достаточное количество ауто-СКК (в среднем $7,7 \times 10^6/\text{кг}$). Неудача мобилизации — 6/28 (21,4%), отказ от сбора — 2/28 (7,1%). К декабрю 2021 г. ауто-ТСКК выполнена 10/20 (50%) пациентам. В 3/28 случаях выполнена алло-ТКМ (2 из-за неудачи мобилизации и 1 в последующих линиях терапии). 2 смерти в состоянии ПР в результате COVID-19. При медиане наблюдения 12 месяцев медианы БПВ и ОВ не достигнуты.

Заключение. Несмотря на пандемию COVID-19, была продемонстрирована потенциально высокая эффективность и безопасность включения венетоклакса в платиносодержащие схемы противорецидивной терапии. В следующем исследовании I/II фазы терапии Р/Р агрессивных В-клеточных лимфом планируются обязательная вакцинация до начала терапии, включение полатумумаба ведотина, мобилизация СКК после первого курса и, возможно, сокращение длительности приема венетоклакса до 7 дней.



Васильева А. Н., Гаврилина О. А., Бидерман Б. В., Судариков А. Б., Исинова Г. А., Котова Е. С., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н.

ДЕТЕКЦИЯ ДЕЛЕЦИЙ В ГЕНЕ IKZF1 И СИГНАЛЬНОМ ПУТИ NOTCH1 У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ Т-КЛЕТОЧНЫМИ ЛИМФОБЛАСТНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В 2017 году в классификации ВОЗ опухолей из лимфоидных предшественников были выделены две новые группы: острый лимфобластный лейкоз из ранних Т-клеточных предшественников (ЕТР-ОЛЛ) и BCR-ABL1-подобный острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ). ЕТР-ОЛЛ характеризуется уникальным иммунофенотипом, неблагоприятными молекулярными аномалиями и низкой выживаемостью. Мутация в сигнальном пути NOTCH1 является наиболее частым событием у больных с Т-ОЛЛ и ассоциирована с благоприятным прогнозом. У больных с ЕТР-ОЛЛ данная аномалия встречается редко. Делеция гена IKZF1, встречающаяся у больных с Т-ОЛЛ в около 10% случаев, является прогностически неблагоприятной аномалией.

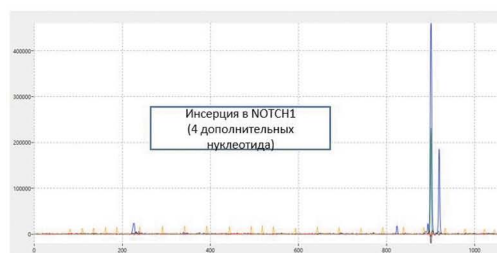
Цель работы. Оценить выживаемость больных с Т-ОЛЛ в зависимости от иммуноподварианта, а также проанализировать частоту встречаемости молекулярных аномалий в генах NOTCH1 и IKZF1 у больных с Т-ОЛЛ.

Материалы и методы. В анализ вошел 91 пациент с Т-ОЛЛ/Т-ЛБЛ, получающий терапию по протоколу ОЛЛ-2016. Иммуноподвариант определялся методом проточной цитофлуориметрии. Аномалии в генах IKZF1 и NOTCH1 исследовали методом фрагментного анализа согласно Caye A et al. и Campregher PV et al. у 25 больных.

Результаты и обсуждение. С декабря 2016 по июнь 2021 г. в протокол ОЛЛ-2016 был включен 91 больной с Т-ОЛЛ (64 мужчины (70%) и 27 женщин (30%) с медианой возраста 32 года): 6 — с ТIV иммуноподвариантом, 11 — с ЕТР-ОЛЛ, 32 — с ТI/II, 42 — с ТIII. 3-летняя общая выживаемость в группе ЕТР составила 28%, ТI/II — 50%, ТIII — 73%, ТIV — 83%. Были проанализированы молекулярные аномалии в генах IKZF1 и NOTCH1 методом фрагментного анализа у 25 больных (1 — недифференцированный вариант, 5 — ЕТР-ОЛЛ, 8 — ТI, 10 — ТIII, 1 — ТIV). Ни у одного больного делеций в гене IKZF1 выявлено не было. Аномалии в сигнальном пути NOTCH1 были выявлены у 17 (68%) больных (3 — ЕТР-ОЛЛ, 6 — ТI, 7 — ТIII, 1 — ТIV). При этом у 14 из них (56%) были

выявлены делеции NOTCH1, у 3 (12%) — инсерции (вставка 4, 7 и 34 нуклеотидов). 4 больных без аномалий в сигнальном пути NOTCH1 (50%) умерли вследствие резистентного течения или рецидива заболевания (1 больной скончался от COVID-19 в рецидиве заболевания со сменой линии дифференцировки на острый мегакариобластный лейкоз), 3 больных живы в ремиссии, у 1 больного развернутый рецидив. В группе больных с аномалией в сигнальном пути NOTCH1 умерло 2 больных (12%), у 1 больной с резистентным течением констатирован рецидив после аллогенной трансплантации костного мозга со сменой линии дифференцировки на острый эритробластный лейкоз, остальные 14 больных (82%) живы в ремиссии. Общая выживаемость составила 88% в группе с аномалиями NOTCH1 против 50% в группе без аномалий ($p=0,037$, ДИ 95%).

Заключение. Выявление генетических маркеров неблагоприятного прогноза имеет принципиальное значение для выбора тактики терапии острых лимфобластных лейкозов. ЕТР-ОЛЛ является неблагоприятным иммуноподвариантом Т-ОЛЛ и требует интенсификации терапии с включением трансплантации аллогенного костного мозга в первой ремиссии. Аномалии в сигнальном пути NOTCH1 являются наиболее распространенными у больных с Т-ОЛЛ и ассоциированы с более благоприятным течением заболевания.



Волчёнков С. А., Елхова С. С., Зверькова А. А., Ишматова И. В.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИМИОМОБИЛИЗАЦИИ СРЕДНИМИ ДОЗАМИ ЦИТАРАБИНА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ДВУХ И БОЛЕЕ ЛИНИЙ ТЕРАПИИ ЛИМФОМ

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Введение. Одной из ведущих проблем перед трансплантацией аутологичных стволовых клеток является проблема мобилизации сбора стволовых клеток крови у предлеченных пациентов. Химиомобилизация с использованием цитарабина в монорежиме показала свою эффективность у пациентов с множественной миеломой, однако не получила достаточно широкого применения у пациентов с лимфомами.

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность применения цитарабина 800 мг/м² для химиомобилизации пациентов с лимфомами после 2 и более линий противоопухолевого лечения.

Материалы и методы. В период с 2020 по 2021 г. в отделении гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова 34 пациента с лимфомой после 2 и более линий химиотерапии получили курс монотерапии цитарабином 800 мг/м² (Д1, Д2) с целью мобилизации CD34⁺ в периферическую кровь. Все пациенты получали филграстим в дозе 10 мкг/кг. Основными конечными точками стали: частота неудачных мобилизаций (уровень CD34⁺ менее 15х10⁶/л), частота повторных попыток процедуры лейкоцитафереза, продолжительность мобилизации, продолжительность агранулоцитоза, частота фебрильной нейтропении.

Результаты и обсуждение. Только в 1 случае из 34 мобилизация оказалась неудачной — уровень CD34⁺ в периферической крови составил 7х10⁶/л. У 4 из 34 пациентов было предпринято 2 попытки лейкоцитафереза. Медиана количества CD34⁺ в периферической крови перед лейкоцитаферезом составила 57х10⁶/л. Медиана количества CD34⁺ в лейкоконцентрате составила 7 млн/кг. Медиана продолжительности мобилизации составила 16 дней, с минимальным временем — 10 дней после химиотерапии, а максимальное время мобилизации составило 20 дней. Медиана продолжительности агранулоцитоза составила 6 дней, при этом частота фебрильной нейтропении составила 20% (7 случаев из 34).

Заключение. Мобилизация стволовых клеток в периферическую кровь с применением цитарабина в качестве монотерапии у пациентов с лимфомами после двух и более линий химиотерапии является эффективным и безопасным методом. С целью определения оптимальной тактики мобилизации стволовых клеток у предлеченных пациентов с лимфомами необходимо проведение дальнейшего сравнительного анализа с другими режимами химиомобилизации.

Габеева Н. Г., Татарникова С. А., Дубов В. С., Смирнова С. Ю., Бидерман Б. В., Судариков А. Б., Ковригина А. М., Модел С. В., Галстян Г. М., Троицкая В. В., Звонков Е. Е., Савченко В. Г., Паровичникова Е. Н.

УСПЕШНАЯ ТЕРАПИЯ ПЕРВИЧНОЙ ЛИМфомы СЕРДЦА (ПЛС) ПО ПРОГРАММЕ R-MNHL-BFM-90 С ЛЕНАЛИДОМИДОМ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

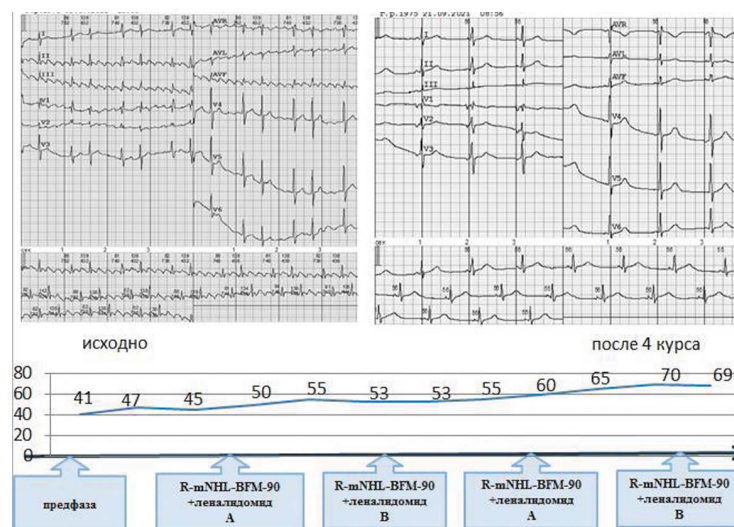
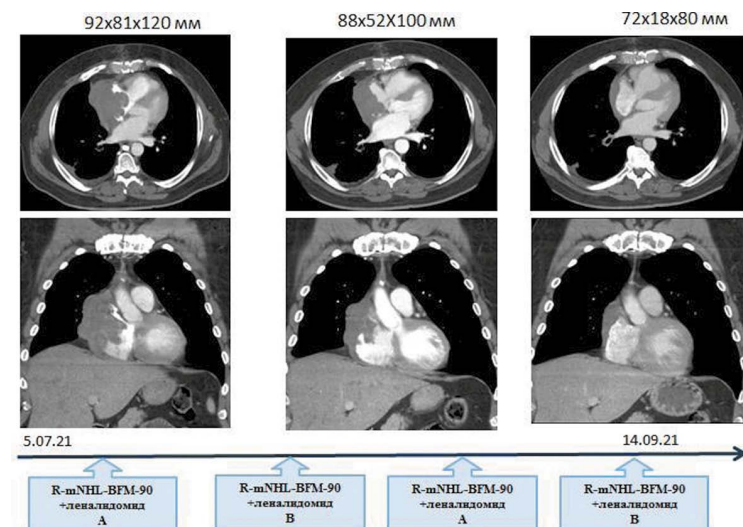
ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. ПЛС — редкая экстранодальная лимфома, поражающая правые камеры сердца. В большинстве случаев диагностируется диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ). Хирургическая резекция при ПЛС неэффективна, высокотравматична и приводит к отсроченному началу ХТ. Стандарта терапии нет. Результаты применения курсов R-CHOP/CHOP-like неудовлетворительны — медиана выживаемости 7–10 мес. Рецидивы развиваются в короткие сроки от окончания ХТ; риск развития рецидива в ЦНС высок. Необходима разработка новых программ терапии с включением препаратов, проникающих через гематоэнцефалический барьер.

Цель работы. Мы представляем редкий случай успешной терапии больного с прогрессией ПЛС после радикальной резекции опухоли и протекавшей с тяжелыми нарушениями ритма сердца.

Материалы и методы. Больной, 46 лет, январь 2021 г., нарастающая одышка, эпизоды головокружения; впервые зарегистрирована фибрилляция предсердий. Терапия антиаритмиками без эффекта. По данным УЗИ и КТ, в полости правого предсердия

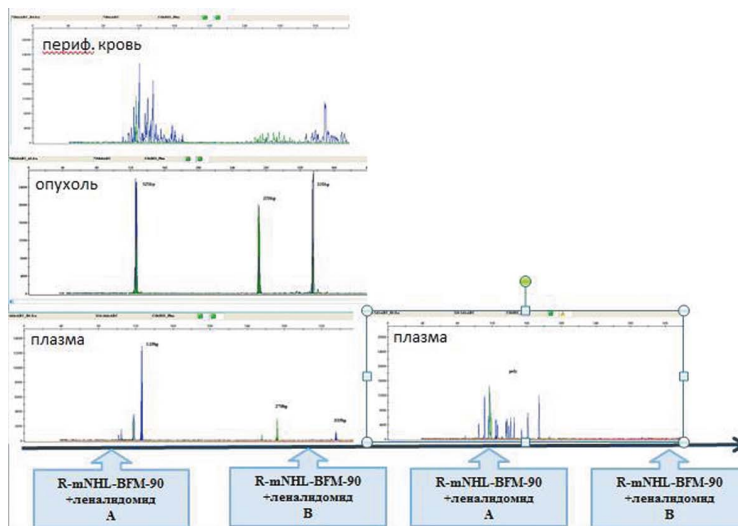
(ПП) выявлено подвижное образование 60х40 мм с прорастанием в свободную стенку правого желудочка (ПЖ), межпредсердную перегородку, перикард, с распространением в просвет ВПВ и НПВ, пролабирующее в полость ПЖ. Данных за экстракардиальное поражение не обнаружено. Была заподозрена миксома ПП. В июне 2021 г. выполнена радикальная резекция образования. Иммуноморфологическая картина соответствовала ДВККЛ non-GCB вариант с экспрессией MUM1, Ki-67 90%. При молекулярно-генетическом исследовании выявлена мутация в гене TP53 (с783-4G>A) с низкой аллельной нагрузкой неясного значения. Через месяц больной был госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. При поступлении определялось массивное образование 92х81х120 мм, которое полностью занимало полость ПП и прорастало в окружающие структуры; дополнительное флотирующее образование ПП 18х8 мм; синдром ВПВ вследствие стеноза сосудистого русла; ТЭЛА ветвей легочных артерий; трепетание предсердий с ЧСС 294 уд/мин с неправильной формой атриовентрикулярного проведения и тахисистолой



желудочков от 80 до 140 уд. в мин. В результате электрической кардиоверсии установился узловой ритм, ЧСС 42–45 уд./м.

Результаты и обсуждение. С июля по сентябрь 2021 г. проведено 4 курса по программе R-mNHL-BFM-90 с леналидомидом. В ходе терапии постепенно увеличивалась ЧСС; регистрировались переходные формы ритмовождения. После 4-го курса отмечалось восстановление синусового ритма; ЧСС 60–65 уд./мин в покое, до 90 уд./мин при физической нагрузке. Однако, по данным МРТ и ПЭТ-КТ, сохранялось образование ПП 70х15 мм, D3 балла. Исходно и на этапах терапии у больного определялась соДНК плазмы (В-клеточная клональность). Полная элиминация клонального продукта соДНК после 4-го курса позволила подтвердить достижение полной ремиссии.

Заключение. Знание топических особенностей ПЛС, локализуемой исключительно в правых отделах сердца, способствует своевременной диагностике. Для молодых больных с высоким риском развития рецидива рационально применение интенсивной терапии с включением препаратов, нацеленных на профилактику поражения ЦНС (метотрексат, леналидомид).



Габеева Н. Г.¹, Королева Д. А.¹, Татарникова С. А.¹, Смирнова С. Ю.¹, Никулина Е. Е.¹, Смолянинова А. К.¹, Беляева А. В.¹,
Лапин В. А.², Ковригина А. М.¹, Судариков А. Б.¹, Звонков Е. Е.¹

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ ЛИМФОМОЙ (ПМЛ) ПО ПРОТОКОЛУ ПМЛ-16 (2R-M-NHL-BFM-90/4R-EPOCH)

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница»

Введение. Современные схемы лечения больных (R-CHOP, R-DA-EPOCH, R-MACOP-B) позволяют достичь около 80% ремиссий у больных ПМЛ. Эффективность интенсивных программ терапии, таких как NHL-BFM, GMALL-ALL/NHL, значительно выше, однако сопряжена с высокой токсичностью. С целью соблюдения баланса между токсичностью и эффективностью был разработан оригинальный гибридный протокол ПМЛ-16, в основу которого заложена тактика максимальной интенсификации в индукции ремиссии по программе R-mNHL-BFM-90 и последующей консолидации курсами R-EPOCH без эскалации доз. Эффективность терапии оценивалась методом ПЭТ-КТ. В качестве молекулярного маркера ремиссии у части больных впервые определялась свободно циркулирующая опухолевая ДНК (соДНК).

Цель работы. Оценить эффективность оригинального протокола ПМЛ-16 для лечения ПМЛ. Определить возможность применения соДНК для определения минимальной остаточной болезни.

Материалы и методы. С апреля 2016 по август 2019 года в исследование были включены 18 больных ПМЛ; средний возраст 34 г.; М/Ж=5/13; стадия >I у 89%; экстрамедиастинальные очаги поражения у 33%; «bulky disease» у 61% больных; комплексный кариотип выявлялся у 3 из 6 (50%); экспрессия MUM1 в 87% случаев, в 45% определялась гиперэкспрессия с-МУС. Протокол ПМЛ-16 включал 6 курсов ХТ: в фазу индукции ремиссии 2 блока (А и В) по программе R-mNHL-BFM-90, в фазу консолидации — 4 курса R-EPOCH (рис. 1). Исследование ПЭТ-КТ проводилось до начала лечения, после индукции и через месяц после завершения терапии. Определение соДНК проводили при наличии опухолевых образцов, доступных для анализа клональной перестройки генов Ig.

Результаты и обсуждение. Лечение по протоколу ПМЛ-16 закончено у всех 18 больных. Программа

полностью выполнена у 13 (72%) больных; еще у 5 (28%) проведено от 3 до 5 курсов. Уменьшение количества курсов было связано с развитием гематологической токсичности 3–4-й степени и инфекционных осложнений после R-EPOCH. После фазы индукции у 43% была достигнута ПЭТ-негативность. После окончания лечения у 17 (94%) больных была достигнута ПЭТ-негативная ремиссия независимо от промежуточных результатов ПЭТ-КТ и количества курсов ХТ. Динамику соДНК плазмы на всех этапах лечения удалось оценить у 5 больных; у всех клональный продукт в первичном образце соДНК плазмы совпадал с опухолевой тканью. После индукции у 4 из 5 отмечалась элиминация соДНК; после окончания терапии — не определялась ни у одного больного. При среднем сроке наблюдения 44 мес. (32–68) все 18 (100%) больных живы в ремиссии заболевания (рис. 2).

Заключение. Протокол ПМЛ-16 показал высокую эффективность в лечении больных ПМЛ, в том числе и у тех, которым программа была выполнена не полностью. В перспективе это дает основание для деэскалации терапии (сокращении количества курсов R-EPOCH как наиболее токсичных с 4 до 2) и включения в программу леналидомида в связи с высокой частотой экспрессии MUM1.

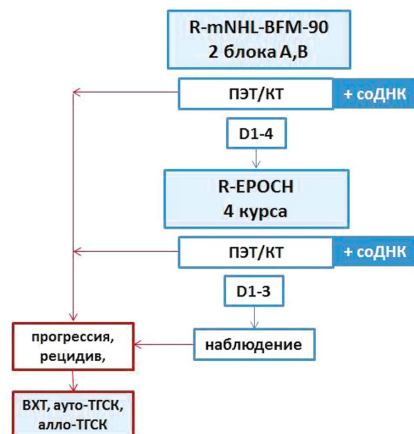


Рис. 1.

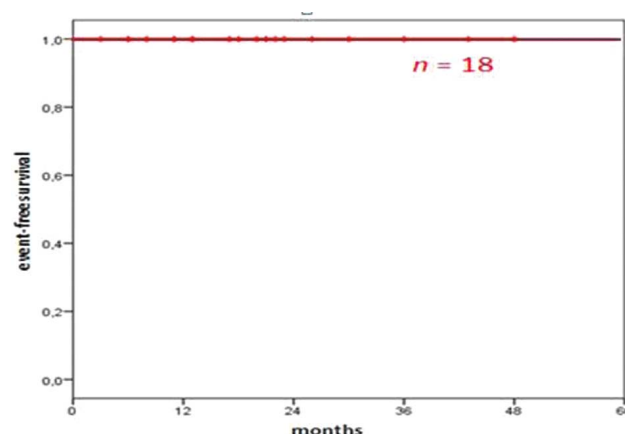


Рис. 2.

Гаврилина О. А., Ахмерзаева З. Х., Троицкая В. В., Гапонова Т. В., Васильева А. Н., Апарцева В. К., Тихомиров Д. С., Туполева Т. А., Аникин А. В., Паровичникова Е. Н.

РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ ОБСЕРВАЦИОННОГО ОТДЕЛЕНИЯ ДЛЯ БОЛЬНЫХ С ПАТОЛОГИЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ COVID-19

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. У больных с заболеваниями системы крови, испытывающих иммуносупрессивное воздействие вследствие проводимой терапии или обусловленное непосредственно самим заболеванием, значительно чаще новая коронавирусная инфекция протекает в тяжелой форме. Пандемия COVID-19 поставила организационную сложную задачу — переформировать работу гематологических центров и отделений таким образом, чтобы снизить вероятность заражения больных, уменьшить внутрибольничное распространение инфекции и продолжить проведение специфической терапии. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России был введен особый режим работы с целью предотвращения распространения SARS-CoV-2 в учреждении: обязательное ношение масок, скрининг на наличие симптомов ОРВИ и регулярное тестирование методом ПЦР всего персонала и больных, а также запрет на все посещения родственниками больных, отмена всех очных сборов персонала центра. Также 20 апреля 2020 г. в центре организовано обсервационное отделение (ОО).

Цель работы. Анализ организации и результатов медицинской деятельности гематологического центра во время пандемии COVID-19.

Материалы и методы. Целью создания ОО стало раннее выявление, диагностика COVID-19 у больных, поступающих в стационар, и предотвращение внутрибольничного распространения инфекции. Отделение было развернуто на 8 коек, а с октября 2020 г. — расширено до 18 коек. Всем поступающим в отделение проводили двукратное исследование ПЦР на определение РНК SARS-CoV-2, рентгенологические методы исследования органов грудной клетки с целью исключения COVID-19. Проводилась

изоляция пациентов в отдельные боксы в течение 2–5 дней. И только при исключении COVID-19 пациент переводился в профильное отделение. За время нахождения пациента в ОО проводились все необходимые диагностические и лечебные мероприятия, направленные на установление и лечение как основного заболевания, так и осложнений, связанных с ним. С 20 апреля 2020 г. по 20 ноября 2021 г. было госпитализировано 3365 больных в ОО. У 98% больных на момент поступления был входящий отрицательный результат исследования на COVID-19, 67 больных были госпитализированы по витальным показаниям без результата исследования отделяемого из носоглотки. Распределение по нозологиям было следующим: 704 (21%) больных лимфомами, 542 (16%) — ММ, 470 (14%) — ОЛ, 227 (7%) — гемофилией, 60 (2%) — АА и 1362 (40%) — другие.

Результаты и обсуждение. Из 3365 больных, поступивших в ОО, 556 (15%) были госпитализированы в тяжелом состоянии, 2355 (70%) — средней степени тяжести. В 2020 году в ОО было диагностировано 28 случаев COVID-19 (медиана обнаружения 1-е сутки), за это же время в отделениях центра — 50 (34 (68%) до открытия ОО, медиана обнаружения 16-е сутки госпитализации), амбулаторно — 112. В 2021 году в ОО было диагностировано 22 случая COVID-19 (медиана 1-е сутки), за это же время в отделениях центра — 11 (медиана 15-е сутки), амбулаторно — 158. Таким образом, работа ОО позволила как минимум в 5 раз уменьшить вероятность выявления COVID-19 в отделениях центра и предотвратить массовое распространение инфекции.

Заключение. Работа ОО позволила значительно снизить вероятность внутрибольничного распространения COVID-19 и предотвратить вспышки инфекции в отделениях.

Гаськова М. В., Калинина И. И., Казакова А. Н., Солдаткина О. И., Тимофеева Н. М., Абашидзе З. А., Зеркаленкова Е. А., Ольшанская Ю. В.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ У ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА С ОСТРЫМ МЕГАКАРИОБЛАСНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

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

Введение. Острый мегакариобластный лейкоз (ОМКЛ) у детей обладает клиническими и генетическими особенностями и делится на 2 подгруппы в зависимости от наличия у пациента синдрома Дауна (ДС). У детей с ДС в основе патогенеза лежит конституциональная трисомия 21-й хромосомы и приобретенные мутации в гене GATA1. В патогенез ОМКЛ без ДС вовлечены перестройки генов KMT2A, NUP98, CBFA2T3::GLIS2, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом и трехлетней общей выживаемостью менее 40%. t(1;22)(p13;q13)/RBM15::MKL1, характерная для детей младше 1 года, имеет хороший прогноз. Мутации в гене GATA1 у пациентов без ДС обнаруживают в 10% случаев.

Цель работы. Охарактеризовать молекулярно-генетический профиль острого мегакариобластного лейкоза у детей и определить прогностическое значение различных генетических аберраций.

Материалы и методы. За период с 2013 по март 2021 года в НМИЦ ДГОИ получили диагностику 120 пациентов с ОМКЛ, из них 51 пациент с ДС. Медиана возраста 1,8 года (от 2 дней до 6,6 года), М:Д= 1:1. Пациентов без ДС — 69, медиана возраста — 3,3 года (от 1 месяца до 4,7 года), М:Д=2:1. Всем пациентам проведено стандартное кариотипирование (G-banding), FISH на известные структурные перестройки генов, таких как KMT2A, NUP98, CBFA2T3-GLIS2, t(1;22)(p13;q13), t(8;21)(q22;q22). Секвенирование по Сэнгеру и фрагментный анализ применили для обнаружения мутаций во 2-м экзоне гена GATA1.

Результаты и обсуждение. Конституциональная трисомия 21-й хромосомы (21c) была выявлена у 49 пациентов с ДС. В 37%

случаев была выявлена изолированная 21c (n=19), в 18% (n=9) — в составе комплексного кариотипа, в 12% (n=6) случаев помимо 21c наблюдали также трисомию 8. Мутации в гене GATA1 были выявлены в 90% (n=46). У пациентов без ДС были выявлены CBFA2T3::GLIS2 (n=10, 15%), t(1;22)(p13;q13) (n=6, 9%), перестройки генов NUP98 (n=4, 6%) и KMT2A (n=7, 10%). Пациенты с комплексным кариотипом составили 33% (n=19) в данной группе. Соматическая трисомия 21 была выявлена в 4% случаев (n=3), нормальный кариотип — в 4%, (n=3). Мутации в гене GATA1 были обнаружены в 22% случаев (n=15). В общей группе пациентов ОМКЛ общая выживаемость (ОВ) составила 66%. При сравнении ОВ пациентов с ДС и без ДС значимых различий не было выявлено (62±8% против 70±6%, p=0,3). При анализе влияния мутаций в гене GATA1 у пациентов с ДС выявлено, что выживаемость значительно лучше у GATA1-положительных пациентов (n=46), чем у GATA1-негативных (n=5) (66±8% против 30±20%, p=0,5). Среди пациентов без ДС наиболее низкая ОВ была выявлена у пациентов с CBFA2T3::GLIS2 (37,5±20%). У пациентов с нормальным кариотипом и перестройкой NUP98 ОВ составила 50±30%. У пациентов с перестройкой KMT2A ОВ составила 53±20%, при t(1;22) — 67±20%. Наиболее высокой ОВ отличались пациенты с соматической трисомией 21 (100%) и комплексным кариотипом (85±8%, p=0,5).

Заключение. Острый мегакариобластный лейкоз у детей является генетически гетерогенной группой. Генетические изменения существенно влияют на прогноз заболевания.

Горенкова Л. Г., Кравченко С. К., Клебанова Е. Е., Ковригина А. М., Нестерова Е. С., Мангасарова Я. К., Обухова Т. Н., Сидорова Ю. В.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММ NHL-BFM-90 И СНОЕР У ПЕРВИЧНЫХ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ АНАПЛАСТИЧЕСКОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ АЛК-ПОЗИТИВНОЙ ЛИМФОМЫ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Анапластическая крупноклеточная АЛК-позитивная лимфома (АККЛ АЛК+) — это лимфопролиферативное заболевание «молодого» возраста; во взрослой (старше 18 лет) популяции больных частота встречаемости составляет 2–15% среди всех неходжкинских лимфом [1]. Прогноз АККЛ АЛК+ благоприятный, неудачи терапии (как правило, рецидивы) диагностируются в первые 1,5–2 года наблюдения. Наш опыт ранее показал эффективность в лечении этого заболевания у взрослых пациентов высокодозной химиотерапией (ХТ) по протоколу NHL BFM-90: 10-летние общая (ОВ) и бессобытийная (БСВ) выживаемости составляли 83% и 79% соответственно (при медиане наблюдения 83 мес.). Было показано (немецкой исследовательской группой) преимущество курса СНОЕР (курс СНОР с добавлением этопозида) в сравнении с курсом СНОР в группе пациентов с АККЛ АЛК+ (3-летняя ОВ и БСВ составили 91,2 и 57,1% соответственно). По сравнению с протоколом NHL BFM-90, требующим (в связи с высокой токсичностью) специализированной реанимационной поддержки высокого уровня, курс СНОЕР более приемлем и реализуем (особенно в региональных клиниках страны).

Цель работы. Сравнение эффективности протоколов NHL BFM-90 и СНОЕР в лечении АККЛ АЛК+ у взрослых пациентов.

Материалы и методы. За период с июня 2014 по июнь 2021 г. в Национальном медицинском исследовательском центре гематологии (Москва) в проспективное сравнительное рандомизированное исследование было включено 29 пациентов с АККЛ АЛК+. На одной ветви (с курсом СНОЕР) — 15 пациентов, на другой (с высокодозной ХТ по протоколу NHL BFM-90) — 14 (медиана возраста: 33 и 40 лет соответственно).

Результаты и обсуждение. 5-летние ОВ и БСВ для программ СНОЕР составили 91% (протокол выполнен у всех 15 из 15 пациентов), для программы NHL BFM-90 — 100% (полная ремиссия достигнута у всех пациентов, вследствие токсичности программа выполнена не у всех пациентов, а у 11 из 14). 5-летние ОВ и БСВ программ СНОЕР и NHL BFM-90 сопоставимы (статистически значимо не различаются).

Заключение. В лечении АККЛ АЛК+ высокодозная ХТ по программе NHL BFM-90 не имеет преимуществ (по оценкам 5-летних ОВ и БСВ) по сравнению с менее токсичной ХТ по программе СНОЕР, однако для получения статистически значимых результатов требуется большая выборка больных, что в дальнейшем позволит сделать окончательные выводы о целесообразности применения высокодозных режимов в лечении АККЛ АЛК+ взрослых.

Горенкова Л. Г., Сидорова Ю. В., Рыжикова Н. В., Сударииков А. Б., Кравченко С. К.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВЫЯВЛЕНИЯ КЛОНАЛЬНОЙ РЕАРАНЖИРОВКИ ГЕНОВ Т-КЛЕТОЧНОГО РЕЦЕПТОРА В КОСТНОМ МОЗГЕ У БОЛЬНЫХ ГРИБОВИДНЫМ МИКОЗОМ/СИНДРОМОМ СЕЗАРИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Грибовидный микоз составляет более 60% первичных кожных Т-клеточных лимфом. Течение болезни — прогрессирующее: отмечается постепенная смена пятнистой, бляшечной и опухолевой стадий. Оценка распространения процесса крайне важна для определения прогноза и выбора терапии. Выявление Т-клеточной клональности по реарранжировкам генов гамма-цепи Т-клеточного рецептора в крови и пунктате костного мозга может выявляться на ранних стадиях. Известно, что при диагностике в периферической крови это является прогностически неблагоприятным фактором, в то время как значение наличия реарранжировки генов Т-клеточного рецептора в пунктате костного мозга до конца не изучено.

Цель работы. Оценить частоту и прогностическую значимость выявления Т-клеточной клональности по гамма-цепи Т-клеточного рецептора в костном мозге у пациентов с грибовидным микозом/синдромом Сезари.

Материалы и методы. Пациенты с диагнозом ГМ/СС, которые наблюдались с 2000 по 2015 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Результаты и обсуждение. 45 пациентов с диагнозом ГМ/СС соответствовали критериям включения. Мужчины/

женщины — 1:1. Возраст — 20–81 год. Диагноз ГМ установлен в 36 случаях (80%), СС — в 9 случаях (20%). Ранние стадии диагностированы у 13 больных (29%), поздние стадии — у 32 пациентов. Т-клеточная клональность по реарранжировкам гамма-цепи Т-клеточного рецептора выявлена в костном мозге у 15 из 45 больных (33%). 13 случаев составили пациенты с поздними стадиями заболевания, лишь в 2 случаях клональность выявлена на ранней Ib стадии. Морфологическое поражение костного мозга определялось у 5 больных, причем в 2 случаях Т-клеточная клональность не была выявлена. Медиана выживаемости пациентов с поражением костного мозга, подтвержденного морфологически, составила 3 месяца. Медиана выживаемости больных с выявленной в костном мозге Т-клеточной клональностью составила 21 месяц. Медиана выживаемости с отсутствием молекулярного поражения костного мозга — 41 месяц.

Заключение. Т-клеточная клональность по реарранжировкам гамма-цепи Т-клеточного рецептора в костном мозге у больных грибовидным микозом/синдромом Сезари определяется у трети больных преимущественно в поздних стадиях ГМ и является неблагоприятным прогностическим фактором.

Гурьянова М. А.¹, Шухов О. А.¹, Чельшева Е. Ю.¹, Никифорова А. Г.², Горбачева С. Ю.², Гребенкин Д. Ю.², Петрова А. Н.¹, Немченко И. С.¹, Быкова А. В.¹, Цыба Н. Н.¹, Казей В. И.², Туркина А. Г.¹

АНАЛИЗ КОНЦЕНТРАЦИИ ИМАТИНИБА И НИЛОТНИНА В ПЛАЗМЕ В РАЗЛИЧНЫХ ДОЗАХ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ С ГЛУБОКИМ МОЛЕКУЛЯРНЫМ ОТВЕТОМ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²Биоаналитическая лаборатория «Экзакт Лабс», г. Москва

Введение. В результате некоторых исследований обнаружено влияние уровня концентрации ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) в плазме у больных хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) на достижение оптимального ответа на терапию. Однако в литературе нет данных о влиянии концентрации ИТК на потерю раннее молекулярного ответа (МО). Установлено, что лекарственная

токсичность является дозозависимым событием, однако роль концентрации ИТК в развитии нежелательных явлений (НЯ) терапии не изучена.

Цель работы. Оценить влияние концентрации ИТК в плазме на потерю глубокого МО и на степень разрешения НЯ после снижения дозы ИТК.

Материалы и методы. Определение концентрации ИТК в плазме выполнялось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Для анализа концентрации иматиниба (ИМ) использовался ВЭЖХ Waters Acquity I-class с масс-спектрометром Sciex 4500 TripleQuad для нилотиниба (НИЛ)-ВЭЖХ Shimadzu с масс-спектрометром LCMS-8040. Больные ХМЛ, включенные в анализ, участвуют в клиническом исследовании по снижению доз ИТК с последующей отменой лечения (Clinicaltrials.gov NCT 04578847). Забор крови выполнялся у больных ХМЛ с глубоким МО на терапии стандартными дозами ИТК через 24±2 ч после последнего приема препарата (C_{trough}); на терапии сниженными дозами ИТК-через 24±2 ч (C_{trough}) и через 4 ч (C_{max}). В анализ включено 66 больных: 49 — ИМ, 17 — НИЛ. В группе ИМ проанализировано 172 образца: C_{max} — 64 (300 мг, n=39, 200 мг, n=25), C_{trough} — 107 (400 мг, n=41, 300 мг, n=39, 200 мг, n=27). В группе НИЛ проанализировано 36 образцов: C_{max} — 17 (400 мг, n=10, 200 мг, n=7), C_{trough} — 19 (400 мг, n=11, 200 мг, n=8).

Результаты и обсуждение. Медиана (Ме) C_{trough} ИМ составила 996 нг/мл (616,9–1685 нг/мл), 815 нг/мл (304,2–1484 нг/мл) и 462 нг/мл (232,8–1149 нг/мл) для 400 мг, 300 мг и 200 мг. Ме C_{max} ИМ составила 1884,5 нг/мл (927,1–3167 нг/мл) и 1196 нг/мл (703,5–1964 нг/мл) для 300 мг и 200 мг. Различия в C_{trough} и C_{max} ИМ в различных дозах были статистически значимыми (рис. 1а). Ме C_{trough} НИЛ составила 410,6 нг/мл (130–580,4 нг/мл) и 400,5 нг/мл

(150,4–905,7 нг/мл) для 200 мг и 400 мг. Ме C_{max} НИЛ составила 550,7 нг/мл (379,1–1256 нг/мл) и 680,6 нг/мл (462,1–1035 нг/мл) для 200 мг и 400 мг. Различий в C_{trough} и C_{max} НИЛ между собой в различных дозах не было выявлено (рис. 1б). Не было обнаружено различий в C_{trough} и C_{max} ИМ 400 и 300 мг в группе больных с проявлениями НЯ терапии и в группе пациентов без НЯ (рис. 1в). Не было выявлено различий в C_{trough} и C_{max} ИМ 200 мг в группе пациентов с потерей глубокого МО на терапии ИТК и в группе больных, сохраняющих глубокий МО (рис. 1г). Анализ влияния C_{trough} и C_{max} НИЛ на наличие лекарственной токсичности не выполнялся по причине наличия малого количества образцов. На терапии сниженными дозами НИЛ ни один пациент не потерял глубокий МО.

Закключение. Не выявлено различий в концентрации НИЛ в плазме при терапии в дозе 200 и 400 мг, однако с учетом небольшого количества проанализированных образцов данные результаты являются предварительными. Влияние концентрации ИТК на потерю глубокого МО и на степень НЯ требует дальнейшего изучения. Набор пациентов в исследование продолжается.

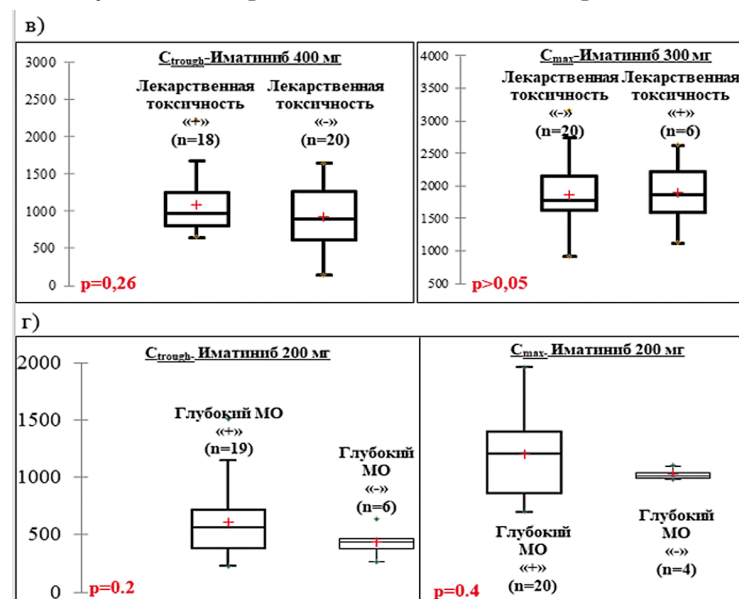
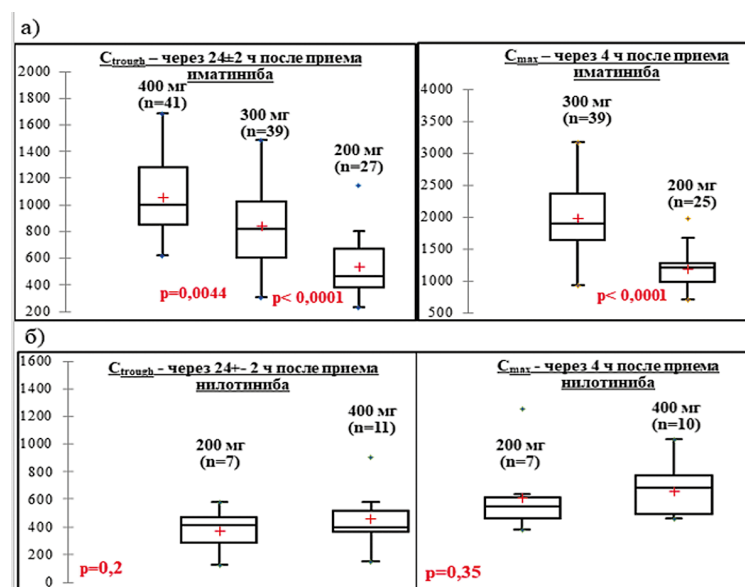


Рис. 1а) C_{trough} и C_{max} иматиниба в различных дозах

Рис. 1б) C_{trough} и C_{max} нилотиниба в различных

Рис. 1в) Сравнение C_{trough} иматиниба 400 мг и C_{max} 300 мг в группах больных ХМЛ с лекарственной токсичностью и без нее

Рис. 1г) Сравнение C_{trough} и C_{max} иматиниба 200 мг в группе больных с глубоким МО и в группе пациентов с потерей глубокого МО

Давыдова Ю. О., Гальцева И. В., Гаврилина О. А., Капранов Н. М., Никифорова К. А., Исинова Г. А., Котова Е. С., Соколов А. Н., Троицкая В. В., Чабаева Ю. А., Куликов С. М., Паровичникова Е. Н.

ВЛИЯНИЕ ИММУНОФЕНОТИПА КЛЕТОК, ФОРМИРУЮЩИХ ОСТАТОЧНУЮ ОПУХОЛЕВУЮ ПОПУЛЯЦИЮ, НА БЕЗРЕЦИДИВНУЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ В-ЛИНЕЙНЫМ ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ПРОТОКОЛ «ОЛЛ-2016»

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Известно, что минимальная остаточная болезнь (МОБ) имеет важное прогностическое значение у больных острыми лейкозами. Однако значимость иммунофенотипа остаточных опухолевых клеток ранее не изучалась.

Цель работы. Определить значимость иммунофенотипа остаточных опухолевых клеток, детектируемых в конце индукции, у больных острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ).

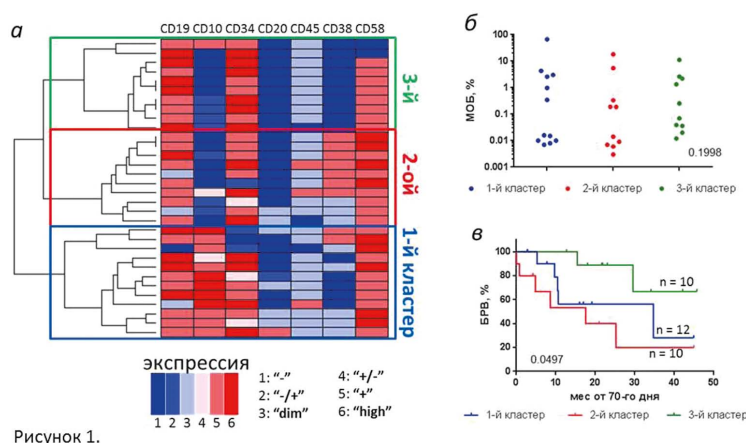
Материалы и методы. В исследование были включены больные ОЛЛ (n=207), проходящие терапию в рамках протокола «ОЛЛ-2016» (NCT03462095). МОБ в пунктате костного мозга исследовали у 150 больных (80 В-ОЛЛ и 70 Т-ОЛЛ) на +70-й день протокола, достигших полной ремиссии. Анализ МОБ выполняли методом 6- и 10-цветной проточной цитометрии. Для поиска МОБ В-ОЛЛ исследовалось 7 базовых антигенов: CD19, CD34, CD10, CD20, CD38, CD45 и CD58. Экспрессия этих антигенов на бластных клетках была оценена относительно нормальных

клеток костного мозга и трансформирована в балльный эквивалент: 1 — «-»; 2 — «-/»; 3 — «dim»; 4 — «+/-»; 5 — «+»; 6 — «high». Дендрограмма была построена с помощью метода «ward.D2» в R 3.4.4. Сравнение доли опухолевых клеток выполнялось методом Краскела – Уоллиса. Продолжительность безрецидивной выживаемости (БРВ) оценивалась с помощью метода Каплана – Мейера, сравнение кривых выживаемости выполнялось с помощью теста log-rank. Значимыми признавались отличия при p < 0,05.

Результаты и обсуждение. Среди больных В-ОЛЛ на +70-й день протокола МОБ не обнаруживалась у 48 (60%), а у 32 (40%) МОБ детектировалась. БРВ была короче у больных с наличием МОБ (медиана 29,5 мес. против медиана не достигнута, p=0,004). Кластерный анализ позволил выделить 3 группы МОБ-позитивных больных В-ОЛЛ на +70-й день (рис. 1а). В кластер I (n=12) вошли случаи CD10+ МОБ, а во II (n=10) и III (n=10) кластеры — CD10- МОБ. Экспрессия CD38 и CD58 была

выше во II кластере, чем в III. Доли остаточных опухолевых клеток значимо не отличались во всех трех кластерах: в I кластере медиана МОБ составила 0,181%, во II — 0,101%, в III — 0,162% ($p=0,2$) (рис. 16). БРВ больных В-ОЛЛ зависела от принадлежности остаточной опухолевой популяции к полученным кластерам. Медиана БРВ не достигалась у больных с клетками МОБ кластера III, у больных с МОБ II кластера медиана БРВ достигалась через 17,6 мес., а у больных с МОБ I кластера — через 34,7 мес. (рис. 1в).

Заключение. МОБ в конце индукции является важным прогностическим фактором у больных В-ОЛЛ. Иммунофенотип остаточных бластов ассоциирован с продолжительностью БРВ. Худшая БРВ определялась в случае отсутствия экспрессии CD10, но относительно высокой экспрессией CD58 и CD38 на остаточных опухолевых клетках.



Демидова Е. Ю., Селиванова Д. С., Саломашкина В. В., Цветаева Н. В., Меликян А. Л., Марьяна С. А., Петрова Н. А., Сурин В. Л.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ БЕТА-ТАЛАССЕМИИ В РОССИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Бета-талассемия — моногенное наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, в основе которого лежат точечные мутации или масштабные делеции, затрагивающие ген бета-глобина (HBB) и приводящие к уменьшению или полному прекращению синтеза бета-цепей гемоглобина. Частота встречаемости бета-талассемии в мире неравномерна. Регионы с высокой встречаемостью талассемии образуют так называемый «талассемический пояс». На большей части России талассемия редкое заболевание. Исключением является относительно небольшой северокавказский регион. Однако миграционные процессы становятся все более интенсивными и вносят существенные изменения в распределение наследственных заболеваний. Для России характерно усиление центростремительной миграции как ближней, так и из-за рубежа. Таким образом, встречаемость талассемии увеличивается за счет притока мигрантов как с Северного Кавказа, так и из зарубежных стран с высокой встречаемостью талассемии. Это делает популяционное изучение талассемии важным с практической точки зрения.

Цель работы. Целью нашей работы было получить актуальные данные о частоте встречаемости и спектре мутаций в гене HBB в России.

Материалы и методы. В исследование включены 685 неродственных пациентов, которые были направлены на обследование в НМИЦ гематологии в 1999–2021 гг. Пациенты имели разный национальный состав: 287 пациентов из стран Закавказья; 207 — из русских семей, которые (с их слов) не имели в роду северокавказских или иностранных родственников, 29 — из северокавказского региона России; 14 — из Центральной Азии; 1 из Африки;

2 — Восточная Европа; 4 — Индокитай; 141 — пациенты с неустановленной национальной принадлежностью и из смешанных семей. Спектр генетических дефектов представлен 50 мутациями. Четыре из них являются новыми для мировой популяции. Это с.-4_2delCACCATCD, с.142_142dup, с.150delC, с.396delG в резидентной популяции (русские).

Результаты и обсуждение. Из 50 выявленных нарушений в резидентной популяции встречаются только 27. Остальные 23 характерны только для мигрантов. Таким образом, только за последнее время за счет притока мигрантов спектр мутаций расширился почти в два раза и эти мутации еще не успели ассимилироваться. Кроме того, изменились мажорные мутации. Если среди резидентов наиболее распространенной является замена с.316-197C>T, которая не встречается среди мигрантов (19,9% в резидентной популяции), то в общей совокупности наибольшее распространение получает мутация с.25_26delAA (15% в резидентной популяции, 33,3% в общей выборке). Также значительно большее распространение в России за счет притока иммигрантов получают мутации с.93-21G>A, с.315+1G>A, с.45G>A. Приток этих мутаций, вероятно, происходит давно, и они в значительном количестве встречаются и у людей, относящих себя к русской популяции. Отдельный интерес представляет мутация с.316-106C>G, которая у всех резидентных пациентов, в отличие от пациентов из Закавказья, сочетается с очень редким полиморфизмом с.-31C>T. Аналогичное сочетание ранее встречалось только в Болгарии и Испании.

Заключение. Влияние миграции значительно увеличивает спектр и изменяет частоту встречаемости мутаций.

Димитриева О. С., Яструбинская О. И., Зозуля Н. И.

НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ А

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Достаточная обеспеченность препаратами факторов свертывания крови позволила существенно повысить качество и продолжительность жизни пациентов с гемофилией. С появлением заместительной терапии концентратами факторов свертывания крови пациенты имеют возможность получать полноценную медицинскую помощь. Однако, несмотря на достижения в терапии, остаются нерешенные вопросы в лечении данной когорты пациентов.

Цель работы. Проанализировать текущие подходы к терапии взрослых пациентов с гемофилией А, выявить имеющиеся нерешенные проблемы и возможные пути их решения.

Материалы и методы. Проведен онлайн-опрос 100 пациентов с гемофилией А различной тяжести старше 18 лет, проживающих в Москве и Московской области. Средний возраст пациентов

составил 40 лет. У большей части пациентов (70%), включенных в опрос, была диагностирована гемофилия А тяжелой формы. Средняя форма тяжести отмечалась у 21 пациента, легкая форма — у 9 пациентов.

Результаты и обсуждение. Более половины респондентов (73%) получают заместительную терапию плазматическими факторами, 42% пациентов вводят препараты 3 раза в неделю и чаще. Более половины пациентов во всех возрастных группах с гемофилией А отмечают сохранение более и ограничение подвижности суставов, у 70% пациентов частота кровотечений в суставы составила 4 и более раз за последний год, 47% пациентов с гемофилией А частично удовлетворены или не удовлетворены своим состоянием здоровья, 92% пациентов хотели бы улучшить качество жизни. При этом около 1/3 пациентов хотели бы уменьшить частоту

введения препаратов. Более 40% опрошенных не посещали гематолога в течение года, 85% не проводят регулярный лабораторный мониторинг.

Заключение. Результаты опроса демонстрируют необходимость изменения подходов в терапии и внедрения инновационных препаратов для лечения пациентов с гемофилией.

Дорохина Е. И., Моисеева Т. Н., Шуплецова И. А., Ковригина А. М., Аль-Ради Л. С., Чабаяева Ю. А.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЙ ПОДВАРИАНТ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЙ ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР ДЛЯ ВЫБОРА ТАКТИКИ ИНДУКЦИОННОЙ ТЕРАПИИ (ИТ) ПРИ НОДУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЕ ХОДЖКИНА С ЛИМФОИДНЫМ ПРЕОБЛАДАНИЕМ (НЛХЛП)

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. НЛХЛП отличается вариабельной морфологией и иммуногистоархитектоникой опухолевого субстрата. Неклассические (до 25%) иммуногистохимические подварианты заболевания (ИГХП), «неА/В», имеют неблагоприятное прогностическое значение согласно классификации ВОЗ 2017 года. Подходы к терапии в настоящее время не определены. В НМИЦ гематологии показана прогностическая значимость выделения ИГХП с наличием участков, напоминающих В-крупноклеточную лимфому, богатую Т-клетками и/или гистиоцитами (THRLBCL-подобных) в субстрате опухоли.

Цель работы. Оценить результаты ИТ больных НЛХЛП при ИГХП с наличием и отсутствием THRLBCL-подобных участков в биоптате опухоли.

Материалы и методы. Проанализированы результаты ИТ у 150 больных, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2010 по 2021 г. ИГХП без THRLBCL-подобных участков отмечен у 87/150 (58%) больных. ИГХП с наличием THRLBCL-подобных участков — 63/150 (42%). Отдельно выделена группа больных с ИГХП преобладанием THRLBCL-подобных участков (более 50% площади среза) — 32/150 (21%) больных.

Результаты и обсуждение. Из 87 (58%) пациентов с ИГХП без THRLBCL-подобных участков — 30/87 (34%) химиотерапия (ХТ) не проводилась. В полной ремиссии (ПР) после лучевой терапии — 20/30, под наблюдением после оперативного лечения — 10/30 больных. У 5 больных — нет данных об ИТ. ХТ проведена 52/87 (60%) пациентам: R-ABVD — 23/52 (44%) больным, R-BEACOPP-14 — 20/52 (38%), R-CHOP — 1/52 (2%),

В настоящее время прогресс в лечении гемофилии связан с появлением препаратов пролонгированного действия, обеспечивающих стабильную активность фактора свертывания крови VIII при более редком их введении, появлением препаратов с подкожным путем введения. Все это может значительно изменить жизнь пациентов с гемофилией.

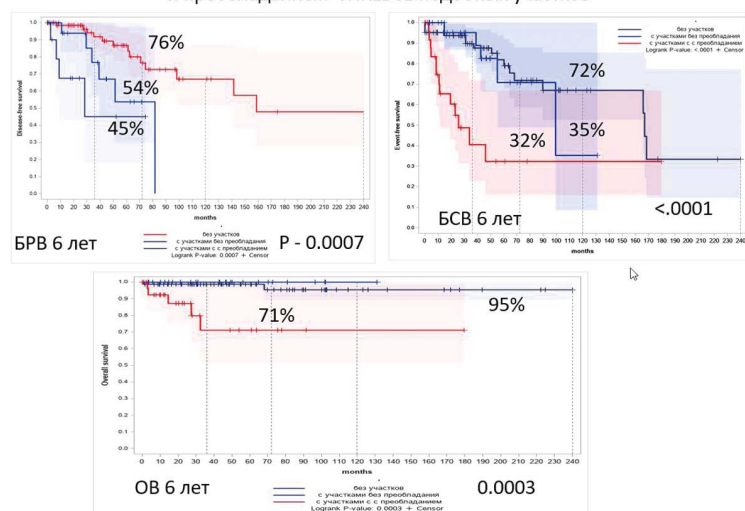
другое — 8/52 (15%). В ПР — 68/87 (78%), стабилизация (С) — 2/87 (2%). Рецидивов (Р) — 17/87 (20%). Из 63 (42%) пациентов с ИГХП с наличием THRLBCL-подобных участков — 2/63 (3%) ХТ не проводилась, 1 больная — в ПР после лучевой терапии, 1 — под наблюдением после оперативного лечения. У 4 больных — нет данных об ИТ. ХТ проведена 57/63 (90%): R-ABVD — 10/57 (18%) больным, R-BEACOPP-14 — 31/57 (54%) больным, R-CHOP — 12/57 (21%) пациентам, другое — 4/63 (7%). ПР достигнута у 31/63 (49%), частичная ремиссия (ЧР) — у 15/63 (24%), С — 2 (3%), прогрессирование (ПРОГ) — 4 (6%). Р — у 10/63 (16%). Из 32 (21%) больных с ИГХП преобладанием THRLBCL-подобных участков у 2 больных — нет данных об ИТ, остальным проведена ХТ: R-ABVD — 4/30 (13%) больным, R-BEACOPP-14 — 17/30 (57%) больным, R-CHOP — 8/30 (27%), RB — 1/30 (3%) пациенту. ПР достигнута у 12 (37%), ЧР — 10 (31%), С — 1 (3%), ПРОГ — 4 (13%). Р — у 4/30 (13%). Для групп с ИГХП с отсутствием, наличием и преобладанием THRLBCL-подобных участков 6-летняя ОВ составила 95, 100, 71% ($p=0,0003$) соответственно, 6-летняя БСВ — 72, 35, 32% ($p=0,0001$) соответственно, 6-летняя БРВ — 76, 54, 45% ($p=0,0007$) соответственно. Медиана наблюдения — 34 месяца.

Заключение. Отсутствие THRLBCL-подобных участков в опухолевом субстрате — благоприятный признак прогноза, коррелирующий с высокой выживаемостью, при котором 34% больных длительное время не нуждается в проведении ХТ. Пациенты с ИГХП с преобладанием THRLBCL-подобных участков — самая неблагоприятная группа больных, которым необходимо применение интенсивной ХТ в индукции.

Таблица. Клинико-лабораторная характеристика случаев double- и triple-hit В-ОЛЛ

Признак	Без THRLBCL-подобных участков 87 (58%)	С THRLBCL-подобными участками 63 (42%)	С преобладанием THRLBCL-подобных участков 32 (21%)
ДЛТ/оперативное и наблюдение	30(34%) 20/10	2(3%)	0
Химиотерапия	52(60%)	57(90%)	30(94%)
R-BEACOPP-14	20(38%)	31(54%)	17(57%)
R-CHOP	1(2%)	12(21%)	8(27%)
R-ABVD	23(44%)	10(18%)	4(13%)
Другое	8(15%)	4(7%)	1(3%)
Продолжает терапию	0	2 (3%)	1 (3%)
Нет данных об ответе	7 (8%)	8 (13%)	4 (13%)
Полная ремиссия	68 (78%)	31 (49%)	12 (37%)
Частичная ремиссия	0	15 (24%)	10 (31%)
Стабилизация	2 (2%)	2 (3%)	1 (3%)
Прогрессирование	0	4 (6%)	4 (13%)
Рецидив	17 (20%)	10 (16%)	4 (13%)
Наблюдение	10 (11%)	1	0
Продолжает терапию	0	2 (3%)	1 (3%)
Нет данных об ответе	7 (8%)	8 (13%)	4 (13%)

Эффективность терапии для групп пациентов с ИГХП с отсутствием, наличием и преобладанием THRLBCL-подобных участков



Дубинкин И. В.

К ВОПРОСУ О ПАРЦИАЛЬНЫХ АНТИГЕНАХ RHE

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Подбор иммунологически совместимых пар донор — реципиент при трансфузиях эритроцитсодержащих компонентов крови по системе Резус в соответствии с нормативно-правовой базой в Российской Федерации проводится на основе определения антигенов: D, C, c, E, e. При этом наибольшее внимание в законодательном порядке уделяется идентификации у доноров слабых и парциальных вариантов антигена RhD как наиболее сильного иммуногена. Вместе с тем аллоиммунизация антигеном RhE также может быть связана как с гемотрансфузиями без учета фенотипа по RhE, так и с парциальными вариантами RhE, подобно парциальным RhD. Для определения парциальных RhE в составе типизирующих реагентов необходимо присутствие нескольких моноклональных антител, направленных к разным антигенным детерминантам RhE. Альтернативой является генотипирование RHCE.

Цель работы. Исследование природы редких случаев расхождения результатов серологического определения антигена RhE реагентами разных производителей.

Материалы и методы. Исследовали образцы крови 4037 кадровых доноров ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. В работе использовали тест-системы (Immucor), гелевые карты (BioRad, Grifols), реагенты (Millipore, Immucor, Гематолог) и моноклональные антитела анти-RhE: MS12, MS80, MS258, MS260 (Millipore). Поиск мутаций в гене RHCE проводили методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру как с прямого, так и с обратного праймеров на приборе ABI Prism 3130XL (Applied Biosystems).

Результаты и обсуждение. При сравнительном фенотипировании эритроцитов 4037 кадровых доноров ФГБУ «НМИЦ

гематологии» Минздрава России различными диагностическими системами было отмечено два случая расхождения в результатах определения антигена RhE (0,05% от всех тестированных доноров). Реагенты ЭритроТест™ поликлон Анти-Е Супер (производитель «Гематолог» разных серий: 463, 512 и др.) и моноклональные антитела MS-80 (Millipore) не выявляли антиген RhE на эритроцитах двух доноров ни на плоскости, ни в пробирках, ни в гелевых картах с нейтральным гелем. В то же время с реагентами других производителей, состоящих из смеси как минимум двух моноклональных антител, в том числе в тестах на плоскости, в гелевых картах и в планшетах, антиген RhE был четко идентифицирован. Секвенирование гена RHCE такого донора «О.» показало замену в первом экзоне с.48G>C, что соответствует аминокислотной замене p.Trp16Cys (не влияет на антигенные детерминанты RhE) и в четвертом экзоне с.500T>A, что приводит к замене аминокислоты p.Met167Lys. Замена p.Met167Lys характеризует антиген RhE вариант I (Ew). В базе данных «1000 Genomes» частота такой мутации оценивается в 0,02%. Антиген RhE является сильным иммуногеном и трансфузии донорских эритроцитов с парциальным RhE реципиентам ее (в Российской Федерации таких около 70%) могут привести к аллоиммунизации и появлению аллоантител анти-RhE.

Заключение. Для выявления большинства парциальных антигенов RhE у доноров вне зависимости от метода исследования необходимо применять реагенты на основе смеси из нескольких охарактеризованных моноклональных антител, направленных к разным эпитопам RhE, или применять генотипирование RHCE в качестве метода выбора.

Дубняк Д. С., Рисинская Н. В., Дроков М. Ю., Васильева В. А., Старикова О. С., Масликова У. В., Кольгаева Э. И., Давыдова Ю. О., Капранов Н. М., Гальцева И. В., Кузьмина Л. А., Судариков А. Б., Паровичникова Е. Н.

РАСЩЕПЛЕННЫЙ ХИМЕРИЗМ СРЕДИ Т-РЕГУЛЯТОРНЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Под успешной трансплантацией аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) подразумевается становление полного донорского химеризма, когда в костном мозге/периферической крови не выявляется клеток, принадлежащих реципиенту. Существует понятие расщепленный химеризм, при котором в разных клеточных популяциях у одного пациента не совпадают значения химеризма, то есть клетки донора и реципиента в разных популяциях представлены в разных соотношениях.

Цель работы. Оценить становление расщепленного химеризма в Т-клетках периферической крови на ранних сроках после алло-ТГСК.

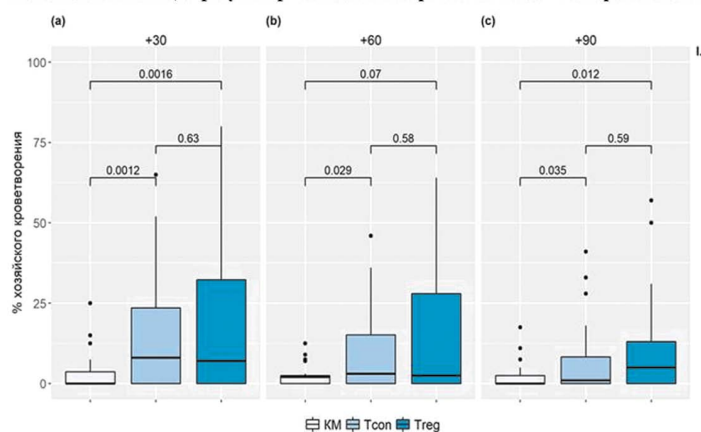
Материалы и методы. В исследование включено 42 пациента после алло-ТГСК с диагнозом острый лейкоз. Подробная характеристика групп пациентов указана в таблице. На +30, 60, 90-й день после алло-ТГСК был произведен забор периферической крови. Выполнено выделение мононуклеаров с использованием градиента плотности фикола (1,077 г/л). Проводилась магнитная сепарация клеток, использовали магниты серии MACS (Milteney Biotec, Германия). Сначала выполнялась негативная селекция CD4⁺CD25⁻ клеток. Благодаря магнитному полю клетки, на которых были зафиксированы антитела (все клетки, за исключением CD4⁺), конъюгированные с оксидом железа, задерживались. Далее выполнялась позитивная селекция CD4⁺CD25⁺ клеток при помощи колонки для магнитной сепарации. Из полученной клеточной суспензии была произведена экстракция ДНК с использованием наборов для выделения ДНК/РНК «Ампли Прайм РИБО-преп». Химеризм в образцах ДНК определялся при помощи метода STR-PCR (полимеразная цепная реакция с панелью праймеров

к локусам коротких tandemных повторов (short tandem repeat) человека. Процент донорского химеризма вычислялся с помощью стандартных формул.

Результаты и обсуждение. На рисунке представлена диаграмма значений химеризма в костном мозге и среди Т-рег, Т-конвенциональных клеток (Т-кон). У всех пациентов в первые 3 месяца после трансплантации мы наблюдали значимые различия между долей процентов клеток с хозяйским генотипом в клетках костного мозга и отдельных популяциях Т-клеток: Т-рег (CD4⁺CD25⁺), Т-кон клеток (CD4⁺CD25⁻). На +30-й день алло-ТГСК получены различия в доле клеток с хозяйским генотипом между исследуемыми клетками костного мозга и Т-кон клетками (p=0,0012), между клетками костного мозга в сравнении с Т-рег клетками (p=0,0016). На +60-й день алло-ТГСК достоверные различия между клетками костного мозга и среди Т-кон клеток (p=0,029). На +90-й день алло-ТГСК различия в показателях химеризма в клетках костного мозга и среди Т-кон клеток (p=0,035), в клетках костного мозга в сравнении с Т-рег клетками (p=0,012).

Заключение. Становление донорского химеризма имеет разнонаправленную структуру. Среди клеток костного мозга у пациентов после алло-ТГСК может формироваться полный донорский химеризм. Отдельные же популяции клеток, в том числе регуляторные, могут иметь достаточно существенные различия по своей генетической структуре — более половины клеток могут сохранять примесь хозяйского кроветворения. Изучение химеризма в различных субпопуляциях клеток позволяет в более ранние сроки прогнозировать развитие осложнений, возникающих после алло-ТГСК.

Рис. Химеризм в пунктате костного мозга и периферической крови – Т-конвенциональных, Т-регуляторных клетках первые 3 месяца после трансплантации



а - химеризм на сроке +30-й день алло-ТГСК в пунктате костного мозга, среди Т-конвенциональных клеток, Т-регуляторных клеток.
 б - химеризм на сроке +60-й день алло-ТГСК в пунктате костного мозга, среди Т-конвенциональных клеток, Т-регуляторных клеток.
 в - химеризм на сроке +90-й день алло-ТГСК в пунктате костного мозга, среди Т-конвенциональных клеток, Т-регуляторных клеток.

Таблица. Клиническая характеристика пациентов

Диагноз	
Острый миелобластный лейкоз	n=32
Острый лимфобластный лейкоз	n=10
Статус заболевания	
Первая ремиссия/вторая ремиссия	29/11
Рецидив	n=2
Возраст	35,5 (19–66)
Пол м/ж	19/23
Режим кондиционирования MAC/ RIC	16/26
Профилактика РТПХ	
ПТ-ЦФ	n=14
лАТГ	n=21
Другие схемы профилактики	n=7
Донор	
Родственный HLA-совместимый	n=14
Родственный частично совместимый (гаплоидентичный)	n=3
Неродственный HLA-совместимый	n=15
Неродственный частично совместимый	n=10
Источник трансплантата	
Костный мозг/стволовые клетки крови	24/18

Дудина Г. А., Мубудзаде Ч. К., Гатапова С. С., Кремнева Н. В., Немыкин В. Н., Чудных С. М.

ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У ВИЧ-ПОЗИТИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМАМИ. ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

ГБУЗ «МКНЦ имени А. С. Логинова» ДЗМ

Введение. Стандартная АРВТ, показанная пациентам с иммунодефицитом, не защищает от тяжелых проявлений COVID-19. А иммуносупрессоры могут повысить связанные с коронавирусом риски.

Цель работы. Оценить тяжесть течения инфекции, вызванной COVID-19, в группе ВИЧ-положительных пациентов с лимфомами.

Материалы и методы. Проанализировано 20 ВИЧ-положительных пациентов в возрасте 32–62 лет МКНЦ им. А.С. Логинова за период с марта 2020 по ноябрь 2021 года, имеющих лимфопролиферативное заболевание, перенесших COVID-19. Анализ проводился на основе обработки данных из автоматизированной информационной системы «АСКЛЕПИУС» и посредством дистанционного контакта с пациентом по телефону в случае, если необходимая для исследования информация отсутствовала в информационной системе.

Результаты и обсуждение. С апреля 2020 по октябрь 2021 г. в гематологических отделениях МКНЦ им. А.С. Логинова проходили курсы программной химиотерапии 20 ВИЧ-положительных пациентов с лимфомами, перенесших COVID-19. Из них: 12 мужчин, 8 женщин, с медианой возраста 31,5 года. Структура лимфом следующая: 8 пациентов с ДВККЛ, 4 с лимфомой Ходжкина, 3 с лимфомой Беркитта, 3 с плазмобластной лимфомой, 1 с фолликулярной и 1 пациент с первичной медиастинальной лимфомой. 19 пациентов имели ВИЧ в стадии 4В и 1 в стадии 4А, 100% принимали АРТ на момент заболевания COVID-19. По количеству CD4⁺ клеток пациенты разделены на 4 группы: 20% отнесены к группе с количеством клеток до 50/мкл, 10 (50%) количество клеток 100–300, 3 (15%) — от 300 до 700 клеток и 3 (15%) свыше 700 клеток У 13 исследованных COVID-19 протекал

в легкой форме, у 5 со средней тяжестью (2 с диагнозом плазмобластной лимфомы и 3 с ДВККЛ). Все пациенты со средней тяжестью заболевания находились на индукционных курсах лечения и не имели ремиссии заболевания; 2 пациента (лимфома Беркитта, плазмобластная лимфома) переболели COVID-19 в тяжелой форме и находились на первом курсе химиотерапии. Данные пациенты не относились к группе высокого риска тяжелого течения COVID-19 по принятой классификации пациентов без иммунодефицита. Это были молодые пациенты без патологии дыхательной и сердечно-сосудистой системы. Из 5 переболевших COVID-19 в среднетяжелой и тяжелой форме 3 имели CD4⁺ менее 50 кл/мкл, а 2 в диапазоне 100–300 кл/мкл. Корреляции вирусной нагрузки с уровнем CD4 и тяжестью течения COVID-19 не отмечено. Удлинение межкурсового интервала, связанное с обнаружением вируса методом ПЦР, отмечено у 10 пациентов. У 10 пациентов факт перенесенной инфекции зарегистрирован определением выража антител IgG к COVID-19. У 7 человек наблюдалось длительное увеличение более 5 месяцев IgM при отсутствии вируса в мазках из носоглотки, определяемой методом ПЦР.

Заключение. При анализе данных указанной когорты пациентов обнаружена связь между количеством CD4⁺ лимфоцитов и тяжестью течения коронавирусной инфекции: более низкое содержание CD4⁺ клеток предрасполагало к более тяжелому течению COVID-19. Тяжесть лимфом также коррелировала с более тяжелым течением инфекции COVID-19. Длительное повышение уровня иммуноглобулина М и его связь с возможным персистированием вируса SARS-COV-2 на фоне иммунодефицитного состояния требует дальнейшего изучения.

Ефремова Е. В., Милеева Е. С., Булдаков И. А., Мотыко Е. В., Папаян Л. П., Корсакова Н. Е., Силина Н. Н., Мартынкевич И. С., Волошин С. В.

ЧАСТОТА ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ RH-НЕГАТИВНЫМИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДРАЙВЕРНЫХ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ МУТАЦИЙ ВЫСОКОГО МОЛЕКУЛЯРНОГО РИСКА

ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России»

Введение. Rh-негативные миелолипролиферативные новообразования (МЛН) — клональные заболевания, характеризующиеся пролиферацией миелоидного ростка вследствие генетических aberrаций, приводящих к активации клеточных сигнальных путей без стимуляции. К наиболее частым нозологическим формам

относятся истинная полицитемия (ИП), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ), первичный миелофиброз (ПМФ). Клиническая картина этих заболеваний крайне гетерогенна, однако объединяют их известные на сегодня мутации: JAK2V617F, которая встречается при всех трех нозологических формах, CALR и MPL,

наблюдаемые при ЭТ и ПМФ. Неоднократно доказана тромбогенная предрасположенность мутации JAK2V617F, изучение которой продолжается в силу не до конца понятной причины развития этой взаимосвязи. Однако с появлением новых высокотехнологичных методов исследования вызывает интерес влияние эпигенетических мутаций на частоту и виды тромбозов при МПН. Чаще всего встречаются мутации ASXL1, EZH2, DNMT3A, SRSF2 и TET2.

Цель работы. Определение частоты встречаемости тромботических осложнений при МПН, ассоциированных с наличием мутаций высокого молекулярного риска.

Материалы и методы. В исследование было включено 158 пациентов с МПН. Из них 94 женщины и 57 мужчин. По нозологическим формам распределение оказалось следующим ИП — 58 человек, ЭТ — 33, МФ (в том числе постполицилемический и посттромбоцитомический) — 67 человек. Всем пациентам диагноз установлен на основании критериев ВОЗ 2016 года. Наличие мутаций JAK2V617F, CALR, MPL, ASXL1, EZH2, SRSF2 определялось с помощью секвенирования по Сэнгеру и секвенирования следующего поколения.

Результаты и обсуждение. Среди 158 больных МПН (вне зависимости от нозологической формы) у 40 (25%) имелись тром-

ботические осложнения, из которых 28 (70%) артериальных и 12 (30%) венозных. При этом у 32 из 40 пациентов (80%) обнаружена мутация JAK2V617F, у 5 человек (12,5%) мутация в гене CALR (тип 1) и 3 пациента (7,5%) тринегативные. У 21 (75%) пациента с артериальными тромбозами выявлена мутация JAK2V617F, у 4 (14%) человек мутация в гене CALR, все тринегативные также были с артериальными тромбозами (10%). Среди больных с венозными тромбозами также чаще встречалась мутация в гене JAK2V617F 12 человек (92%), у 1 обнаружена мутация в гене CALR (8%). Определение мутаций высокого молекулярного риска на момент написания работы проведено у 32 больных, из которых у 11 (34%) человек обнаружена мутация ASXL1, у 3 (9%) пациентов EZH2, и у 2 SRSF2 (6%). Среди больных с тромботическими осложнениями только у 2 (5%) была выявлена мутация ASXL1, у 1 пациента в сочетании с мутацией JAK2V617F и у 1 с CALR (тип 1).

Заключение. Исходя из полученных данных, мутации высокого молекулярного риска встречаются в 5% случаев у больных МПН и не оказывают значимого влияния на частоту тромботических осложнений у данных больных. Результаты не являются окончательными и требуют дальнейших исследований с большим количеством пациентов и временем наблюдения, оценкой дополнительных факторов, способствующих развитию осложнений.

Зайцев Д. А., Гармаева Т. Ц., Куликов С. М., Герасимова И. Р., Ширяева Ю. К., Дрозд Н. Н., Стаценко Т. П., Шишканов Д. В.,
Джулакян У. Л., Менделеева Л. П.

ОБ ОПЫТЕ ВНЕДРЕНИЯ, ЭКСПЛУАТАЦИИ И ПЕРСПЕКТИВАХ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ УЧЕТА РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ (ИАС РНД) «ВНУТРЕННИЙ ПОРТАЛ НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ ДЛЯ НАУЧНЫХ СОТРУДНИКОВ»

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Оценка научно-исследовательской деятельности НМИЦ гематологии базируется на объективных данных количественных и качественных целевых показателей, достижение которых позволяет приумножать позиции лидерства в рейтинге других организаций Минздрава России, РАН, иных ведомств. В качестве информационного инструмента контроля, управления результативностью и эффективностью выполнения научно-исследовательских и научно-организационных работ, принятия административных решений разработана и применяется этапная версия комплексного учета, хранения, выгрузки отчетных форм ИАС РНД.

Цель работы. Оценка внедрения и использования ИАС РНД в качестве источника объективных данных о результативности научной деятельности организации, структурных подразделений, научных сотрудников и авторов публикаций.

Материалы и методы. Продолжено выполнение ряда технических этапов разработки и практического внедрения периодических учетно-отчетных форм. Особое внимание уделено вопросам автоматизации учета и оценки результатов работ на основе интеграции с внешними (eLibrary, Scopus) и внутренними (1С.Кадры) источниками/базами данных. Были актуализированы личные кабинеты основного научного персонала, апробированы способы оценок по распределению данных в соответствии с информационной структурой: кратность пополнения, полнота сведений, дублирование информации.

Результаты и обсуждение. При оценке учетных форм с корректировкой коэффициентов эффективности при проведении внутренних оценок РНД показано, что основным содержательным

наполнением являются публикации (РИНЦ — 15 394, Scopus — 3474). Далее следуют те разделы, которые заполняются централизованно: диссертации (188), патенты (73), темы НИР (46), редколлегии и редсоветы (69 членов), гранты (28). Недостаточно данных, заполняемых сотрудниками персонально, особенно по докладам и сообщениям, включая постерные. Механизмы фильтрации, сортировки, представления и выгрузки позволяют получать разносторонние данные по запросам. При этом ИАС РНД является информационным инструментом, объединяющим и основные преимущества внешних ресурсов, в том числе различных версий базовых наукометрических показателей (индекс Хирша, импакт-фактор изданий, количество цитирований).

Заключение. Кроме публикаций учтены и другие, значимые виды научной деятельности. Для комплексной оценки РНД в настоящее время более рационально использовать одновременно несколько источников данных — как внутренних, так и внешних. Но перспективные направления по активному применению наукометрических показателей при внутренних/внешних оценках РНД (аттестация научных кадров, эффективный договор, долгосрочное планирование) на основе полных и объективных данных связаны с развитием информационных систем комплексного достоверного учета РНД, расширением видов учитываемой научной деятельности (клинические рекомендации, стандарты оказания медицинской помощи, стандартные операционные процедуры), обеспечением представления данных в виде персональных учетных форм РНД, генерируемых отчетных форм по заданным параметрам.

Замоева Д. Б., Бадаев Р. Ш., Решетова А. И., Бабенецкая Д. В., Сиordia Н. Т., Кулемина О. В., Овсянникова Е. Г.,
Вабищев Р. И., Точеная Е. Н., Гиришова Л. Л., Петров А. В., Лазорко Н. С., Сбитякова Е. И., Читанова Т. В., Матвиенко Ю. Д.,
Стругов В. В., Фуртовская А. Ю., Алексеева Ю. А., Ломаи Е. Г., [Зарицкий А. Ю.] Моторин Д. В.

СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ АЛЛОГЕННОЙ РОДСТВЕННОЙ И ГАПЛОИДЕНТИЧНОЙ ТГСК У ПАЦИЕНТОВ С БЛАСТНЫМ КРИЗОМ ХМЛ

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Введение. Для пациентов с прогрессией хронического миелолейкоза в фазу бластного криза (БК ХМЛ) выполнение

аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является единственной терапевтической опцией,

позволяющей достигнуть стойкого контроля над заболеванием и увеличить продолжительность жизни. Гаплоидентичная ТГСК является достойной альтернативой аллогенной родственной полностью совместимой ТГСК у пациентов с продвинутыми стадиями ХМЛ в отсутствие полностью совместимого сиблинга.

Цель работы. Оценить результаты и гаплоидентичной (гапло-ТГСК), и совместимой родственной (СР-ТГСК) ТГСК у пациентов с бластным кризом хронического миелолейкоза (критерии ELN).

Материалы и методы. В период с 2010 по 2021 год проведено на алло-ТГСК 26 пациентам с БК ХМЛ: 15 гапло-ТГСК и 12 СР-ТГСК (1 пациентке проведена гапло-ТГСК из-за рецидива после СР-ТГСК). Обе группы сопоставимы по полу, возрасту, мутационному статусу и статусу заболевания на момент ТГСК. Режимы кондиционирования: сниженной интенсивности при гапло-ТГСК, миелоаблативные или сниженной интенсивности при СР-ТГСК. При ТГСК в прогрессии применялся режим сниженной интенсивности с предшествующей циторедукцией.

Результаты и обсуждение. Медиана наблюдения: 11,4 (0,3–86,7) мес. после гапло-ТГСК и 10,3 (0,2–103,6) мес. после СР-ТГСК ($p>0,05$). Ранняя 30-дневная летальность: 13% после гапло-ТГСК и 18% после СР-ТГСК ($p>0,05$) — во всех случаях от инфекционных осложнений. У 86,6% пациентов после гапло-ТГСК и 90% пациентов после СР-ТГСК достигнуто приживление трансплантата, проводилась оценка достигнутого ответа (включая 1 пациентку с двумя алло-ТГСК). Статистически значимой разницы в сроках

приживления, частоте развития отторжения, дисфункции трансплантата, острой и хронической РТПХ не наблюдалось. ПЦР-нег (ПЦР-нег.) была достигнута у 77% пациентов после гапло-ТГСК с медианой 1,0 (1,0–7,2) мес. и у 77% пациентов после СР-ТГСК с медианой 4,0 (1,0–9,1) мес. ПЦР-нег. к 1-му месяцу после алло-ТГСК достигнута у 61,5% пациентов после гапло-ТГСК и 10% пациентов после СР-ТГСК со статистически более высокой частотой у пациентов после гапло-ТГСК ($p=0,038$). Кумулятивная частота достижения ПЦР-нег. к 6 месяцам после ТГСК составила 65% после гапло-ТГСК и 40% после СР-ТГСК с тенденцией к более частому достижению ПЦР-нег. после гапло-ТГСК ($p=0,09$). Рецидив БК наблюдался у 50% пациентов после СР-ТГСК с медианой 2,2 (0,4–19,7) мес. и 30% пациентов после гапло-ТГСК с медианой 7,5 (0,6–10,6) мес., без статистически значимой разницы ($p>0,05$). 1-летняя кумулятивная частота развития БК составила 35% после гаплоидентичной алло-ТГСК и 40% после совместимой родственной алло-ТГСК без статистически значимой разницы ($p>0,05$). 1-летняя выживаемость: 50% после гапло-ТГСК и 45% после СР-ТГСК, без статистически значимой разницы ($p>0,05$).

Заключение. Гапло-ТГСК является не менее эффективной, чем СР-ТГСК у пациентов с БК ХМЛ. После гапло-ТГСК наблюдалось статистически более раннее достижение ПЦР-нег. и тенденция к большей кумулятивной частоте достижения ПЦР-нег. на 6 месяцев после алло-ТГСК. Достоверной разницы в показателях ранней летальности, частоты прогрессии в бластный криз, 1-летней выживаемости не получено.

Зарубин М. В.¹, Малышева Н. А.², Жибурт Е. Б.³

РЕКРУТИНГ ДОНОРОВ КОСТНОГО МОЗГА И ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК В ОРГАНИЗАЦИИ СЛУЖБЫ КРОВИ

¹ГБУЗ «Иркутская областная станция переливания крови», ²ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», ³ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

Введение. Анализ деятельности региональных служб крови по развитию Регистра доноров костного мозга (КМ) и гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) представляет интерес для оценки потенциала рекрутирования доноров КМ и ГСК.

Цель работы. Проанализировать результаты деятельности ГБУЗ ИОСПК по развитию Регистра доноров КМ и ГСК за период с 18 июня 2019 г. по 30 ноября 2021 г. и оценить потенциал учреждения по рекрутированию доноров КМ и ГСК из контингента доноров крови.

Материалы и методы. По данным информационной системы АИСТ, в подразделениях ГБУЗ ИОСПК проведен анализ количества доноров, количества доноров в возрасте 18–45 лет, определена доля доноров ГБУЗ ИОСПК, вступивших в Регистр доноров КМ и ГСК.

Результаты и обсуждение. За период с 18 июня 2019 г. по 30 ноября 2021 г. в Регистр вступило 11 570 доноров ГБУЗ ИОСПК. Всего за этот период кровь и/или ее компоненты сдали 24 413 доноров, из них в возрасте 18–45 лет — 81,1%. Из группы доноров в возрасте 18–45 лет в Регистр вступили 58,4% (табл. 1). Географическое распределение количества доноров по структурным подразделениям ГБУЗ ИОСПК представлено в таблице 1. Удельный вес первичных доноров в структуре донорских кадров ГБУЗ ИОСПК с 2013 по 2019 г. снизился с 38 до 18,7%, что было обусловлено повышением эффективности управления запасами компонентов крови и донорским потенциалом. Большинство первичных доноров осуществляют повторные донации и переходят в категорию регулярных доноров (табл. 2). С учетом анализа количества доноров в возрасте 18–45 лет, удельного веса доноров, вступивших в Регистр доноров КМ и ГСК, считаем, что при консервативном подходе прогнозируется ежегодное вступление в Регистр от 2000 до 3000 доноров ГБУЗ ИОСПК. Регулярные доноры крови и ее компонентов имеют целый ряд преимуществ перед донорами, вступившими в Регистр во время массовых акций: мотивация к осуществлению добрых дел; опыт донорства крови и ее компонентов, в том числе и цитафереза; отсутствие абсолютных противопоказаний к донорству; осуществление обратной связи с организацией службы крови; возможность представления информации о появлении абсолютных

противопоказаний к донорству. Кроме того, рекрутинг потенциальных доноров КМ и ГСК в организациях службы крови и направление образцов крови для тестирования в централизованные лаборатории Регистра позволяет обеспечить пополнение Регистра КМ и ГСК необходимым количеством доноров и, в свою очередь, повысить внимание к донорству крови и ее компонентов. В процессе пополнения Регистра доноров КМ и ГСК донорами крови и ее компонентов Иркутской области выявлено тринадцать новых аллелей генов, ранее не зарегистрированных международным комитетом ВОЗ. Направлено 47 запросов на типирование. Выполнено 11 донаций ГСК.

Заключение. Алгоритм работы ГБУЗ ИОСПК по рекрутингу потенциальных доноров ГСК может быть использован в любой

Таблица 1. Количество доноров ГБУЗ ИОСПК за период с 18 июня 2019 г. по 30 ноября 2021 г.

Структурное подразделение ГБУЗ ИОСПК (расположение)	Количество доноров	Из них, в возрасте 18–45 лет		Вступили в регистр, %	
		п	%	п	%
Иркутск	12690	10945	86,25	5850	53,4
Ангарск	4183	3087	73,80	1983	64,2
Братск	2803	2132	76,06	1083	50,8
Усть-Илимск	1655	1210	73,11	880	72,7
Усолье-Сибирское	1523	1203	78,99	1142	94,9
Саянск	1559	1227	78,70	632	51,5
Итого	24413	19804	81,12	11570	58,4

Таблица 2. Количество доноров в ГБУЗ ИОСПК в 2013–2021 гг.

Год	Количество доноров	Из них первичных доноров	
		п	%
2013	21417	8133	38,0
2014	20497	7550	36,8
2015	20398	6943	34,0
2016	21426	5948	27,8
2017	18939	5095	26,9
2018	19160	5351	27,9
2019	18039	4311	23,9
2020	16290	3442	21,1
2021 (11 мес.)	15962	2978	18,7

организации службы крови России. Оптимальным является возложение функции рекрутинга доноров КМ и ГСК на службу крови. Подключение к рекрутингу потенциальных доноров КМ и ГСК

организаций службы всех субъектов РФ позволит обеспечить комплектование Регистра необходимым количеством доноров с учетом генетического разнообразия населения России.

Захарько Е. И., Сидорова Ю. В., Дрокова Д. Г., Лавришинец К. А., Рыбкина Е. Б., Клаар Ю. А., Рыжикова Н. В., Бадмажапова Д. С., Моисеева Т. Н., Судариков А. Б., Двирник В. Н.

TRBC1 ДЛЯ ОЦЕНКИ Т-КЛЕТОЧНОЙ КЛОНАЛЬНОСТИ МЕТОДОМ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОМЕТРИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Определение Т-клеточной клональности методом ПЦР является важным исследованием для диагностики онкогематологических заболеваний. В последние годы появилась возможность оценивать клональность Т-лимфоцитов (Тлф) при иммунофенотипировании методом проточной цитометрии (ИФТ). Для этого используется моноклональное антитело (МА) к С1 константному региону (одному из двух возможных) β-цепи Т-клеточного рецептора (TRBC1), которое в норме экспрессируется на половине Тлф. Данный метод представляется актуальным, так как позволяет исследовать клональность не в общей массе Тлф, а на отдельных субпопуляциях, учитывая aberrантность ИФТ по другим маркерам.

Цель работы. Оценить Т-клеточную клональность при определении экспрессии TRBC1 на Т-лимфоцитах, сравнить данные ИФТ и ПЦР.

Материалы и методы. Проанализировано 35 образцов крови и/или костного мозга 34 пациентов (16 М/18 Ж, Ме возраста 58 лет), которым проводились одновременно ИФТ-исследование и молекулярно-генетическая диагностика клональности Т-клеточного рецептора по генам гамма-цепи на момент первичного исследования при подозрении на ЛПЗ или на фоне предшествующей терапии при верифицированном заболевании. Для ИФТ использовался проточный цитометр FACS Canto, Becton Dickinson; МА к TRBC1, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD16, CD45, CD56, TCRγδ. Учитывалась aberrантность экспрессии Т-клеточных антигенов и оценка клональности по TRBC1. Популяция считалась моноклональной, если более 85% или менее 15% клеток экспрессировали антиген TRBC1. Молекулярно-генетический метод проводился

мультиплексной ПЦР по протоколу BIOMED-2 с последующим фрагментным анализом на секвенаторе «Нанофор05» (Россия).

Результаты и обсуждение. В 18 из 35 образцов клональность была выявлена как ИФТ, так и ПЦР. Из них 15 пациентов с Т-ЛПЗ в дебюте заболевания, 1 — аутоиммунным лимфопролиферативным синдромом (ALPS), 1 — с реактивными изменениями (РИ) на фоне лечения острого лимфобластного лейкоза в ремиссии заболевания, 1 — с РИ на фоне инфекционного процесса. В 13 из 35 образцов не было выявлено моноклональных Тлф при исследовании двумя методами. Из них 2 — пациенты с Т-ЛПЗ в ремиссии заболевания, 5 — пациенты с другим онкогематологическим заболеванием (МДС, ДВКЛ, ИТП, АА); 6 — с РИ на фоне инфекционного или аутоиммунного процесса. В 4 случаях определялась клональная популяция только при ИФТ-исследовании. У одного пациента методом ИФТ выявлялась опухолевая популяция 0,032% с иммунофенотипом CD3⁺CD4⁺CD5⁺TRBC1⁺ на фоне терапии по поводу ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы. У второго — моноклональная дубль-позитивная (CD4⁺CD8⁺TRBC1⁺) Т-клеточная популяция, а в двух остальных случаях определялись Т-лимфоциты со слабой экспрессией TRBC1. Подобные изменения, вероятно, имели реактивный характер, т. к. дополнительных данных за Т-лимфопролиферативное заболевание не было получено.

Заключение. Определение клональности Тлф методом проточной цитометрии с анализом экспрессии TRBC1 преимущественно совпадает с данными ПЦР, а в некоторых случаях, когда доля опухолевых клеток невелика, может оказаться более информативным. Требуется дальнейшие исследования для интерпретации реактивных клональных популяций, выявленных при ИФТ.

Звонков Е. Е., Габеева Н. Г., Королева Д. А., Татарникова С. А., Дроков М. Ю., Бидерман Б. В., Судариков А. Б., Ковригина А. М., Обухова Т. Н., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК (АЛЛО-ТГСК) ОТ ГАПЛОИДЕНТИЧНОГО ДОНОРА В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ БОЛЬНОМУ ПЛАЗМОБЛАСТНОЙ ЛИМФОМОЙ (ПБЛ) С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ TP53

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. ПБЛ диагностируется преимущественно у ВИЧ-инфицированных больных и ассоциирована с EBV позитивностью (EBV+ПБЛ). Случаи EBV-негативной ПБЛ у иммунокомпетентных больных (EBV-ПБЛ) встречаются редко. Медиана выживаемости в группе EBV-ПБЛ составляет 12–18 месяцев. Мутации в гене TP53 у больных EBV-ПБЛ встречаются в 25%; прогноз крайне неблагоприятный. Применение ауто-ТГСК в первой линии или в рецидиве неэффективно. Описаны единичные случаи выполнения алло-ТГСК, однако большинство больных погибает от прогрессии, не дожив до трансплантации. Учитывая редкость и агрессивность заболевания, стандарта терапии нет.

Цель работы. Представить оригинальный протокол лечения по программе m-NHL-BFM-90 в сочетании с леналидомидом и алло-ТГСК в первой ремиссии у пациента с EBV-ПБЛ и мутацией в гене TP53.

Материалы и методы. ВИЧ-негативный пациент, 43 года, в октябре 2020 г. нарастающие в течение 2 месяцев увеличение левой небной миндалины, боль и затруднение при глотании. По результатам МРТ, просвет ротоглотки деформирован и сужен до 2 мм (рис. 1А, В). По данным ПЭТ-КТ, размеры левой небной миндалины составляли 30х35х53 мм, SUV 33,27, размеры яремных л/узлов 20х18 мм, SUV 30,5 (рис. 2А). Гистологическое и ИГХ-исследование биоптата миндалины выявило инфильтрацию крупными лимфоидными клетками с иммунофенотипом

CD38⁺, CD138⁺, CD79a⁺, CD20⁺, BCL2⁺, EBV⁺, MYC⁺, MUM1⁺, в 60% мономорфная ядерная экспрессия p53. В результате FISH-исследования выявлена t(8;14)(q24;q32), делеция BCL2/18q21 и снижение интенсивности флуоресцентного сигнала от одного

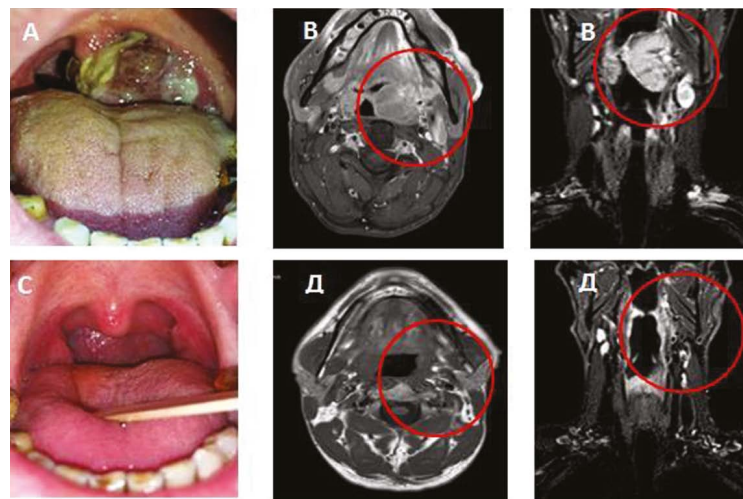


Рис. 1.

из локусов 17p13/TP53. Методом NGS выявлена протяженная делеция с.529_546del (p.Pro177_Cys182del) в 5-м экзоне гена TP53. Был установлен диагноз EBV-ПБЛ с перестройкой гена MYC и мутацией в гене TP53.

Результаты и обсуждение. Пациенту была проведена терапия по протоколу m-NHL-BFM-90 (4 блока А) с леналидомидом (25 мг/сут 10 дней) с эффектом в виде полной нормализации размеров левой миндалины и лимфоузлов (рис. 1А–Д). В феврале 2021 года ему была выполнена «up-front» алло-ТГСК от родственного HLA-гаплоидентичного донора (сын); режим кондиционирования (флударабин 180 мг/м² + бусульфид 8 мг/кг) (рис. 3). Было перелито 6,2x10⁶/кг CD34⁺ клеток. Иммуносупрессивная терапия проводилась по схеме: циклофосфамид 50 мг/кг на +3-й и 4-й день, циклоспорин 3 мг/кг/день и микофенолат мофетил 3 г/день с +5-го дня. Восстановление гемопоэза на +20 день. В посттрансплантационный период серьезных осложнений не отмечалось. На +30-й день отмечался 100%-й донорский химеризм. Через 3 мес. после алло-ТГСК достигнута полная ПЭТ-негативная ремиссия (рис. 3). В настоящее время +275-й день после алло-ТГСК пациент находится в полной ремиссии без признаков РТПХ.

Заключение. Несмотря на короткий срок наблюдения, данный случай продемонстрировал, что интенсивная индукционная терапия в комбинации с леналидомидом с последующей алло-ТГСК является эффективной стратегией для лечения пациентов с EBV-ПБЛ с мутацией в гене TP53, кандидатов для трансплантации. Учитывая успешный опыт, планируется продолжить набор больных.



Рис. 2.

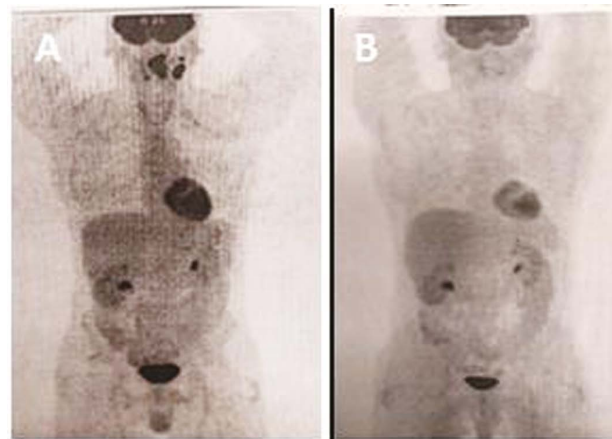


Рис. 3.

Зоренко В. Ю., Полянская Т. Ю., Карпов Е. Е., Садыкова Н. В., Сампиев М. С., Мишин Г. В., Голобоков А. В., Петровский Д. Ю., Королева А. А., Хаупшева А. В.

30-ЛЕТНИЙ ОПЫТ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ СУСТАВОВ У БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Отсутствие или недостаточная заместительная гемостатическая терапия у больных с гемофилией приводит к развитию гемофилической артропатии. Эффективным методом лечения терминальной стадии артропатии является эндопротезирование суставов. Нами выполнен анализ эндопротезирования суставов у больных гемофилией за 30 лет в условиях одного отделения.

Цель работы. На большой выборке пациентов в условиях одного отделения показать результаты эндопротезирования суставов у больных с гемофилической артропатией.

Материалы и методы. Всего выполнено 1096 эндопротезирований коленного сустава (ЭКС), тазобедренного сустава (ЭТС) 217, плечевого сустава (ЭПС) 16, локтевого сустава (ЭЛС) 12 у 775 пациентов (669 (86%)) с гемофилией А (ГА), 79 (10%) с гемофилией В (ГВ), 27 (4%) с ингибиторной формой гемофилии (ИГ). 1049 (894 первичное, 155 ревизионное). ЭКС выполнено у 653 больных без ингибитора (ГА 585, ГВ 68), 47 ЭКС (34 первичное, 13 ревизионное) у больных с ингибиторной формой гемофилии. 211 (192 первичное, 19 ревизионное) ЭТС выполнено у 174 больных без ингибитора (ГА 151, ГВ 23), 6 ЭТС (6 первичное) у больных с ингибиторной формой гемофилии.

Результаты и обсуждение. Перипротезная инфекция при ЭКС у больных без ингибитора развилась у 4,14%, при ингибиторной форме в 11,6%. При ЭТС перипротезная инфекция в 3,13% у больных без ингибитора и у пациентов с ингибиторной формой перипротезитов тазобедренного сустава не было. Асептическая нестабильность компонентов эндопротеза коленного сустава развилась в 5,26% у больных без ингибитора и в 8,82% у больных с ингибиторной формой гемофилии. При ЭТС нестабильность компонентов

развилась в 3,13% у больных без ингибитора, у больных с ингибитором нестабильность компонентов ЭТС не было. Перипротезные переломы коленного сустава чаще встречались у больных с ИГ, чем у больных с гемофилией без ингибитора, в 2,94% и 0,89% соответственно. Перипротезный перелом тазобедренного сустава у больных без ингибитора развился в 1,04%.

Заключение. Частота осложнений при эндопротезировании суставов у больных гемофилией выше, чем в общей популяции, что имеет многофакторные причины: длительное поражение суставов (с детства), интра- и послеоперационная кровопотеря больше, более выраженные послеоперационные гематомы и гемартрозы, частые внутривенные введения препаратов факторов свертывания на протяжении всей жизни, приводящие к генерализации кожной флоры и развитию перипротезной инфекции, плохая санация полости рта и наличие нелеченых хронических инфекций назофарингеальной зоны у больных гемофилией. У больных гемофилией при ЭКС осложнения встречаются чаще, чем при ЭТС, что обусловлено высокой частотой и тяжестью поражения у них коленных суставов. У больных с ИГ при ЭКС частота осложнений выше, чем у больных без ингибитора, т.к., несмотря на современные возможности гемостатической терапии препаратами с шунтирующими механизмами действия, гемостаз у больных с ИГ хуже, больше интра- и послеоперационная кровопотери, более выраженные п/о гематомы, чаще требуются внутривенные введения препаратов. Исходное физическое состояние больных с ИГ обычно хуже, чем у больных без ингибитора, т.к. профилактическая терапия у них менее эффективна. Отсутствие осложнений при ЭТС у больных с ИГ обусловлено небольшим количеством ЭТС в данной группе больных.

Зоренко В. Ю., Королева А. А., Полянская Т. Ю., Карпов Е. Е., Садыкова Н. В., Сампиев М. С., Петровский Д. Ю., Мишин Г. В., Голобоков А. В., Хаупшева А. В.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПСЕВДООПУХОЛИ У БОЛЬНОГО ГЕМОФИЛИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Развитие псевдоопухолей является одним из редких осложнений гемофилии. Частота встречаемости составляет

1–2%. Основной этиологической причиной считается наличие гематомы, которая при отсутствии лечения или проведении

гемостатической терапии в недостаточном объеме, трансформируется в псевдоопухоль. Консервативное лечение является успешным только в первой обратимой фазе псевдоопухоли. При необратимой фазе или при возникновении осложнений единственным эффективным методом лечения является только хирургическое вмешательство в объеме экстирпации псевдоопухоли.

Цель работы. Продемонстрировать собственный опыт оперативного лечения гигантской псевдоопухоли средней трети правого плеча у больного ингибиторной формой гемофилии А.

Материалы и методы. Пациент Г., 32 года. Первые проявления гемофилии были отмечены уже в детском возрасте в виде регулярных гемартрозов коленных и тазобедренных суставов и гематом мягких тканей. В возрасте 9 лет вследствие травмы у больного развился нижний парепарез с нарушением функции тазовых органов. В 2010 году в области средней трети правого плеча было отмечено появление небольшой гематомы с последующим значительным увеличением в размерах в течение 10 лет. Заместительная гемостатическая терапия проводилась не в полном объеме. В 2020 году у больного в области данного образования развились множественные изъязвления и свищи с массивным серозно-геморрагическим отделяемым (рис. 1). При обследовании, по данным КТ, в толще двуглавой мышцы плеча было выявлено массивное мягкотканое образование, окруженное капсулой, размерами 106x77x164 мм (рис. 2). По результатам лабораторных исследований был выявлен высокий титр ингибитора к фактору VIII.

Результаты и обсуждение. На фоне заместительной гемостатической терапии эпизодов альфа активированным было выполнено оперативное вмешательство в объеме экстирпации псевдоопухоли правого плеча. Гемостатическая терапия проводилась из расчета 120 мкг/кг веса каждые 2 часа. В послеоперационном периоде рана велась полукоткрытым способом с применением вакуумно-аспирационной системы (рис. 3). На 7-е и 13-е сутки после экстирпации псевдоопухоли были отмечены эпизоды кровотечений в области послеоперационной раны, что требовало проведения дополнительных расширенных перевязок раны с выполнением гемостаза путем электрокоагуляции и прошивания сосудов. Пациенту была продолжена заместительная гемостатическая терапия эпизодов альфа активированным (rFVIIa,

коагил) с постепенным снижением дозы и интервалов введения препарата. Через 22 дня после операции кровотечения не рецидивировали. Пациент был переведен на препарат антиингибиторного коагулянтного комплекса (Фейба) по 3000 МЕ два раза в сутки. Спустя 1,5 мес. после экстирпации псевдоопухоли была выполнена аутодермопластика раны правого плеча (рис. 4).

Заключение. Больным гемофилией необходима ранняя диагностика наличия ингибитора, начиная с первого обращения, и регулярные скрининговые исследования. При ингибиторной форме гемофилии эпизоды кровотечений более длительные и интенсивные, что приводит к тяжелым поражениям опорно-двигательного аппарата. Операция при псевдоопухоли менее травматична и более эффективна на ранних этапах формирования патологического процесса.

Рис. 1. Псевдоопухоль средней трети правого плеча



Рис. 2. КТ правого плеча

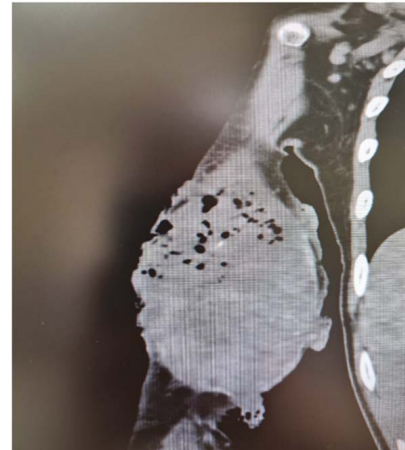


Рис. 3. Аспирационно-вакуумная система



Рис. 4. Состояние после аутодермопластики правого плеча



Камельских Д. В.¹, Коломийченко М. Е.²

ПОДБОР КОМПОНЕНТОВ ДОНОРСКОЙ КРОВИ В СЛУЧАЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННОГО КОСТНОГО МОЗГА И/ИЛИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко»

Введение. Трансплантация аллогенного костного мозга и/или аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (далее — алло-ТКМ и ТГСК), как правило, сопровождается трансфузионной терапией. Алло-ТКМ и ТГСК предполагает HLA-совместимость донора и реципиента. Однако гистосовместимость не определяет совместимость донора и реципиента по антигенам групп крови. В настоящее время в нормативных правовых документах отсутствуют правила совместимости компонентов донорской крови при трансфузии реципиенту КМ и ГСК. Кроме того, подбор компонентов донорской крови реципиенту КМ и ГСК является сложной и дорогостоящей процедурой, что ограничивает ее применение повсеместно.

Цель работы. Определить правила совместимости компонентов донорской крови при трансфузии реципиенту КМ и ГСК

и разработать схемы трансфузионной поддержки пациентов, перенесших АВ0-несовместимую алло-ТКМ и ТГСК.

Материалы и методы. Использован комплекс методов, включающий изучение и обобщение опыта, методы монографического описания и моделирования, группу аналитических методов. Источниками информации являлись нормативные правовые акты и научные публикации.

Результаты и обсуждение. Настоящее исследование состояло из нескольких этапов. На первом этапе были определены научные публикации и нормативные правовые акты, содержащие информацию о совместимости компонентов донорской крови при трансфузии, в том числе при трансфузии реципиенту КМ и ГСК. В Руководстве Европейского общества по трансплантации костного мозга (The EBMT Handbook Hematopoietic Stem Cell

Transplantation and Cellular Therapies) приведены схемы трансфузионной поддержки пациентов, перенесших АВ0-несовместимую алло-ТКМ и ТГСК, с учетом совместимости донора и реципиента крови по системе АВ0, но без учета групп А2 и А2В. Важной особенностью является выделение определенных периодов в процессе трансплантации: до проведения алло-ТКМ и ТГСК (период I), с момента проведения алло-ТКМ и ТГСК до полного приживления трансплантата (период II), с момента полного приживления трансплантата (период III). В отношении совместимости донора и реципиента крови по резус-принадлежности крови в данном

Таблица 1. Совместимость по системе АВ0 при трансфузиях компонентов крови в различные периоды АВ0-несовместимой алло-ТКМ и ТГСК (в порядке предпочтительности)

Группа крови		Период I			Периоды II и III		
Реципиент КМ и ГСК	Донор КМ и ГСК	Эритроциты	Тромбоциты ¹	Плазма, криопреципитат ²	Эритроциты	Тромбоциты ¹	Плазма, криопреципитат ²
0	A	Для группы крови реципиента ³			0	A, AB ⁴ , O ⁵	A, AB
0	B	Для группы крови реципиента ³			0	B, AB ⁴ , O ⁵	B, AB
0	AB	Для группы крови реципиента ³			0	AB, O ⁵	AB
A	AB	Для группы крови реципиента ³			A, 0	AB, O ⁵	AB
B	AB	Для группы крови реципиента ³			B, 0	AB, O ⁵	AB
A	0	Для группы крови реципиента ³			0	A, AB ⁴ , O ⁵	A, AB
B	0	Для группы крови реципиента ³			0	B, AB ⁴ , O ⁵	B, AB
AB	0	Для группы крови реципиента ³			0	AB, O ⁵	AB
AB	A	Для группы крови реципиента ³			A, 0	AB, O ⁵	AB
AB	B	Для группы крови реципиента ³			B, 0	AB, O ⁵	AB
A	B	Для группы крови реципиента ³			0	AB, O ⁵	AB
B	A	Для группы крови реципиента ³			0	AB, O ⁵	AB
A2	0	Для группы крови реципиента ³			0	A, AB ⁴ , O ⁵	A, AB
A2	A	Для группы крови реципиента ³			0	A, AB ⁴ , O ⁵	A, AB
A2	B	Для группы крови реципиента ³			0	B, AB ⁴ , O ⁵	B, AB
A2	AB	Для группы крови реципиента ³			0	AB, O ⁵	AB
0	A2	Для группы крови реципиента ³			0	A, AB ⁴ , O ⁵	A, AB
AB	A2	Для группы крови реципиента ³			0	AB, O ⁵	AB
B	A2	Для группы крови реципиента ³			0	AB, O ⁵	AB
A	A2	Для группы крови реципиента ³			0	A, AB ⁴ , O ⁵	A, AB
A2B	AB	Для группы крови реципиента ³			0, B	AB, O ⁵	AB
A2B	0	Для группы крови реципиента ³			0	B, AB ⁴ , O ⁵	AB
A2B	A	Для группы крови реципиента ³			0	AB, O ⁵	AB
A2B	B	Для группы крови реципиента ³			B, 0	AB, O ⁵	AB
0	A2B	Для группы крови реципиента ³			0	B, AB ⁴ , O ⁵	AB
AB	A2B	Для группы крови реципиента ³			0, B	AB, O ⁵	AB
A	A2B	Для группы крови реципиента ³			0	AB, O ⁵	AB
B	A2B	Для группы крови реципиента ³			0, B	AB, O ⁵	AB

Примечание:

1 — допускается трансфузия неидентичного по системе АВ0 концентрата тромбоцитов, полученного с использованием добавочного раствора реципиенту с любой группой крови;

2 — допускается трансфузия неидентичного по системе АВ0 криопреципитата реципиенту с любой группой крови;

3 — в соответствии с приказом Минздрава России от 20 октября 2020 г. № 1134н;

4 — полученные методом афереза;

5 — полученные из единицы крови.

источнике приводятся только общие закономерности. Отдельные элементы совместимости донора и реципиента крови по резус-принадлежности регламентированы в приказе Минздрава России от 20 октября 2020 г. № 1134н, но без учета факта ТКМ и ТГСК. На втором этапе исследования составлены схемы трансфузионной поддержки пациентов, перенесших АВ0-несовместимую алло-ТКМ и ТГСК: 1) с учетом совместимости донора и реципиента крови по системе АВ0 при трансфузиях компонентов крови в различные периоды АВ0-несовместимой алло-ТКМ и ТГСК, в том числе с учетом совместимости групп А2 и А2В (табл. 1); 2) с учетом совместимости по резус-принадлежности донора и реципиента крови при трансфузиях эритроцитсодержащих компонентов крови в различные периоды АВ0-несовместимой алло-ТКМ и ТГСК (табл. 2).

Закключение. Таким образом, проведенное исследование позволило определить правила совместимости компонентов донорской крови при трансфузии реципиенту КМ и ГСК и разработать схемы трансфузионной поддержки пациентов, перенесших АВ0-несовместимую алло-ТКМ и ТГСК.

Таблица 2. Совместимость по резус-принадлежности при трансфузиях эритроцитсодержащих компонентов крови в различные периоды АВ0-несовместимой алло-ТКМ и ТГСК (в порядке предпочтительности)

Антигены эритроцитов*		Период I	Период II	Период III
Реципиент КМ и ГСК	Донор КМ и ГСК			
D	D	D, dd	D, dd	D, dd
D	dd	D, dd	dd	dd
dd	D	dd	dd	dd
dd	dd	dd	dd	dd
CC	CC	CC	CC	CC
CC	Cc	CC	CC	CC
CC	cc	CC	CC	cc, Cc
Cc	CC	Cc, CC, cc	CC	CC
Cc	Cc	Cc, CC, cc	Cc, CC, cc	Cc, CC, cc
Cc	cc	Cc, CC, cc	cc, Cc	cc, Cc
cc	CC	cc, Cc	cc, Cc	CC
cc	Cc	cc, Cc	cc, Cc	Cc, cc
cc	cc	cc, Cc	cc, Cc	cc, Cc
EE	EE	EE, Ee	EE, Ee	EE, Ee
EE	Ee	EE, Ee	EE, Ee	EE, Ee
EE	ee	EE, Ee	EE, Ee	ee
Ee	EE	Ee, EE, ee	EE, Ee	EE, Ee
Ee	Ee	Ee, EE, ee	Ee, EE, ee	Ee, EE, ee
Ee	ee	Ee, EE, ee	ee	ee
ee	EE	ee	ee	EE, Ee
ee	Ee	ee	ee	Ee, ee, EE
ee	ee	ee	ee	ee

Примечание:

* — при наличии D^{weak} и/или D^{partial} у донора и/или реципиента КМ и ГСК:

- совместимость в периоде I определяется в соответствии с резус-принадлежностью реципиента КМ и ГСК

в соответствии с приказом Минздрава России от 20 октября 2020 г. № 1134н,

- совместимость в периодах II, III определяется аналогично резус-принадлежности dd.

Капорская Т. С., Петрова Л. М., Князюк Н. Ф., Касьянова А. Д.

ПРИМЕНЕНИЕ ЦИКЛА PDCA В СОВЕРШЕНСТВОВАНИИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОТДЕЛЕНИЯ ГЕМАТОЛОГИИ. ОПЫТ ГБУЗ ИОКБ

ГБУЗ Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница

Введение. В государственном бюджетном учреждении здравоохранения Иркутской ордена «Знак Почета» областной клинической больницы (ГБУЗ ИОКБ) в течение трех лет реализуется проект по внедрению международного стандарта ISO 9001:2015. Отделение гематологии в числе пилотных отделений вступило в данный проект и в основе его реализации использовало цикл PDCA.

Цель работы. Представить опыт гематологического отделения ГБУЗ ИОКБ по совершенствованию деятельности за счет применения цикла PDCA. Практика универсальна и может быть полезной в целом для учреждений (отделений) здравоохранения, которые стремятся к повышению качества и безопасности медицинской деятельности.

Материалы и методы. База исследования — гематологическое отделение ГБУЗ ИОКБ. В качестве данных для анализа положительного эффекта применения цикла PDCA были использованы результаты внутренних и внешних аудитов.

Результаты и обсуждение. Совершенствование деятельности отделения гематологии основывалось на применении известной модели непрерывного совершенствования процесса (CPI) — цикл PDCA, который известен под двумя другими названиями: цикл Шухарта и цикл Деминга. Применении данного цикла реализовано через следующие стадии:

Планировать — plan — была разработана общая процессная модель, в которой процессы оказания медицинской помощи по профилю гематология занимают особое место. Эти процессы

не прекращались даже тогда, когда вся больница была перепрофилирована под COVID-19. Была утверждена маршрутизация пациентов для оказания плановой, неотложной и экстренной медицинской помощи.

Делать — do — в деятельности в обязательном порядке стали применяться стандартные операционные процедуры, благодаря которым снизилось время выполнения медицинских процедур по профилю гематологии.

Проверять — check — были проанализированы чек-листы и определены зоны, требующие особого внимания для совершенствования деятельности отделения.

Корректируй — act — для реализации непрерывного совершенствования в отделении гематологии было принято решение

действовать, основываясь на результатах этапа проверки, т.е. если изменение было успешным, его включают в более широкие изменения, если нет, необходимо пройти данный цикл еще раз, используя другой план.

Закключение. 2–4 декабря 2019 года в ходе сертификационного аудита независимыми аудиторами из Ассоциации по сертификации «Русский Регистр» было подтверждено, что СМК гематологического отделения соответствует требованиям международного стандарта ISO 9001. Кроме того, результатом применения цикла PDCA в отделении гематологии стало повышение коэффициента удовлетворенности до 0,9, по результатам социологического опроса; снижение количества дефектов оказания медицинской помощи до минимума, снижение штрафов страховых компаний в 2 раза.

Карпенко Д. В., Бигильдеев А. Е.

НАЛИЧИЕ ИММУНОГЕННОГО МАРКЕРА В NES+ МСК НЕ ПРЕПЯТСТВУЕТ ФОРМИРОВАНИЮ КРОВЕТВОРНОЙ ТЕРРИТОРИИ У ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ МЫШЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Известно, что стволовые клетки волосяного фолликула, мышечные сателлитные клетки и кроветворные стволовые клетки обладают иммунными привилегиями. Возможно, это эволюционно обусловленное свойство покоящихся стволовых клеток организмов взрослых млекопитающих. Считается, что мезенхимные стволовые клетки (МСК) костного мозга (КМ) не обладают этим свойством, хотя мультипотентные мезенхимные стромальные клетки, будучи потомками МСК, обладают иммунопривилегированностью при условии отсутствия индукции дифференцировки или активации цитокинами.

Цель работы. Разработка модели для изучения взаимодействия МСК с иммунной системой в условиях, близких к нативным, а также проверка гипотезы, обладают ли Nes+ МСК костного мозга мыши иммунными привилегиями.

Материалы и методы. В работе использовали модель экопических очагов кроветворения под капсулой почки. КМ линии трансгенных мышей Nes-GFP имплантировали в виде фрагмента ткани под капсулу почки изогенным иммунокомпетентным реципиентам (n=8). Линия Nes-GFP характеризуется присутствием зеленого флуоресцентного белка под промотором гена Nes, что обеспечивает флуоресцентный иммуногенный маркер для Nes+ МСК. Через 42 дня оценивали наличие экопического очага кроветворения. Часть сформированных очагов (n=4) была ретрансплантирована под капсулу почки вторичным реципиентам. Остеогенную активность предшественников стромы оценивали по наличию новообразованной костной раковины. Наличие GFP+ клеток в первичных и вторичных очагах оценивали с помощью FACS-анализа.

Результаты и обсуждение. Несмотря на давление иммунитета, через 42 дня в местах имплантации КМ были обнаружены первичные очаги (n=7). Вторичные очаги сформировались не во всех случаях (n=2) и были дефектными. Согласно современным представлениям иммунная система первичных реципиентов должна была устранить GFP+ клетки, включая все Nes+ МСК. В этом случае образование первичных очагов было бы сомнительным, а вторичные очаги не должны были образовываться. К сожалению, результаты проточной цитофлуориметрии не позволяют сделать вывод о наличии или отсутствии в очагах GFP+ клеток в силу высокой autofluoresценции клеток очагов. Этот ключевой аспект для данной экспериментальной модели находится в процессе оптимизации. Nes+ МСК — единственная субпопуляция МСК, для которой показана способность формировать кроветворное микроокружение *in vivo*. Результаты предполагают, что Nes+ МСК выживают, пролиферируют и дифференцируются, несмотря на экспрессию иммуногенного маркера. Возможны и другие интерпретации полученных результатов. Например, результаты могут указывать на то, что очаги были сформированы не только МСК или что МСК, которые не экспрессируют Nes, участвовали в образовании очагов.

Закключение. В результате работы была отработана схема для изучения взаимодействия МСК и иммунной системы. Результаты эксперимента могут иметь различные объяснения, однако любое из них входит в противоречие с текущим представлением о физиологии МСК. Таким образом, поднимаются ключевые вопросы об определении и функциях МСК, а также их иммунном статусе.

Работа поддержана грантом РФФИ № 22-25-00459

Клясова Г. А.¹, Мальчикова А. О.¹, Молчанова И. В.², Кутцевалова О. Ю.³, Масчан М. А.⁴, Ветохина А. В.⁵, Черненькая Т. В.⁶, Звездикина Г. С.⁷, Хорева О. Е.⁸, Крайнова Л. Е.⁹, Шушурина С. Е.¹⁰

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ *CANDIDA* spp., ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ БОЛЬНЫХ ОПУХОЛЯМИ И БЕЗ ОПУХОЛЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ: РЕЗУЛЬТАТЫ 15-ЛЕТНЕГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²Областная клиническая больница г. Челябинска, ³Областной клинико-диагностический центр, г. Ростов-на-Дону,

⁴ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ⁵Областная клиническая больница, г. Иркутск,

⁶НИИ СМП им. Склифосовского, ⁷Алтайская краевая клиническая больница, ⁸АБУ «Сургутская окружная клиническая больница», ⁹Городская клиническая больница № 2, г. Новосибирск, ¹⁰Областная больница им. Калинина, г. Самара

Введение. Успехи современной программной химиотерапии опухолей системы крови сопряжены с развитием тяжелых инфекционных осложнений, в число которых входит инвазивный кандидоз. Тяжелое течение и высокая летальность при этой инфекции по-прежнему остаются актуальной проблемой современной клинической гематологии. Общей тенденцией последних лет является увеличение числа нечувствительных к противогрибковым препаратам изолятов *Candida* spp. и формирование новых механизмов резистентности.

Цель работы. Оценить чувствительность к азолам и эхинокандинам среди *Candida* spp., выделенных из крови и других

стерильных локусов от больных с опухолями и без опухолей системы крови.

Материалы и методы. Многоцентровое проспективное исследование было проведено с 2005 по 2019 г. В анализ было включено 569 *Candida* spp., выделенных из стерильных локусов от больных с опухолями и без опухолей системы крови с инвазивным кандидозом (ИК) из 10 центров России. Идентификация *Candida* spp. была проведена методом MALDI-TOF MS на анализаторе Microflex (Bruker Daltonics, Германия) в лаборатории клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Определение минимальной

подавляющей концентрации (МПК) флуконазола, вориконазола, каспофунгина, анидулафунгина проводили с использованием метода микроразведений в бульоне RPMI-1640 (Sigma Aldrich, США) в соответствии с требованиями Института клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI M27 2017). Интерпретацию результатов чувствительности проводили согласно критериям CLSI M60 (2020 г.) для всех изолятов, кроме *C. auris*, и критериям Центра по контролю и профилактике инфекционных заболеваний (CDC) — для *C. auris*. В каждое исследование были включены контрольные штаммы *C. parapsilosis* ATCC22019 и *C. albicans* ATCC90028.

Результаты и обсуждение. Всего было получено 569 *Candida* spp. (233 от больных с опухолевыми заболеваниями системы крови, 336 от больных без опухолевых заболеваний системы крови, 488 из крови, 81 из других стерильных локусов). Видовое распределение возбудителей ИК было представлено 15 видами, из которых 40,2% *C. albicans* (n=229), 23% *C. parapsilosis* (n=131), 8,4% *C. glabrata* (n=48), 7,4% *C. krusei* (n=42), 7,4% *C. tropicalis* (n=42), 3,9% *C. guilliermondii* (n=22), 2,8% *C. pelliculosa* (n=16), 2,1% *C. lusitanae* (n=12), 1,9% *C. auris* (n=11), 1,2% *C. kefyr* (n=7), 0,7% *C. lipolytica* (n=4), 0,4% *C. dubliniensis* (n=2), 0,2% *C. orthopsilosis* (n=1), 0,2% *C. metapsilosis* (n=1), 0,2% *C. fabianii* (n=1). Чувствительность (МПК50/МПК90/% чувствительных изолятов) основных возбудителей ИК и *C. auris* представлена в таблице. Резистентность к флуконазолу была выявлена у 57 (10%) *Candida* spp. (20 *C. albicans*, 18 *C. parapsilosis*, 14 *C. glabrata*, 11 *C. auris*, 3 *C. tropicalis*, 1 *C. guilliermondii*) и к вориконазолу у 41

(7,2%) изолята (20 *C. albicans*, 11 *C. auris*, 4 *C. tropicalis*, 3 *C. krusei*, 2 *C. parapsilosis*, 1 *C. guilliermondii*). Включая изоляты с природной резистентностью, сниженная чувствительность к флуконазолу была получена у 99 (17,4%) *Candida* spp., к вориконазолу — у 89 (15,6%) изолятов. Приобретенная резистентность к анидулафунгину была обнаружена у 12 (2,1%) изолятов (4 *C. guilliermondii*, 3 *C. parapsilosis*, 2 *C. glabrata*, 2 *C. auris*, 1 *C. krusei*), к каспофунгину — у 21 (3,7%) *Candida* spp. (8 *C. guilliermondii*, 4 *C. krusei*, 3 *C. parapsilosis*, 3 *C. auris*, 2 *C. glabrata*, 1 *C. lusitanae*).

Заключение. Доля резистентных к флуконазолу и вориконазолу *Candida* spp. была высокой (10% и 7,2% соответственно). Резистентность к эхинокандинам не превышала 3% и была детектирована среди *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. auris* и *C. glabrata*.

Таблица. *In vitro* активность азолов и эхинокандинов среди *Candida* spp.

<i>Candida</i> spp.	МПК ₅₀ /МПК ₉₀ / % чувствительных изолятов			
	Каспофунгин	Анидулафунгин	Вориконазол	Флуконазол
<i>C. albicans</i> [229]	0,016/0,064/100	0,008/0,032/99,6	0,032/0,5/87,3	0,25/4/88,6
<i>C. parapsilosis</i> [131]	0,25/0,5/95,4	0,125/0,5/95,4	0,032/0,25/87	0,5/16/82,4
<i>C. glabrata</i> [48]	0,016/0,125/93,8	0,016/0,125/95,8	0,064/2/н.о.	8/64/*
<i>C. tropicalis</i> [42]	0,008/0,64/100	0,008/0,032/100	0,032/0,25/88,1	0,25/2/90,5
<i>C. krusei</i> [42]	0,064/0,5/78,6	0,032/0,25/90,5	0,064/1/83,3	32/64/н.п.
<i>C. guilliermondii</i> [22]	0,5/16/63,6	0,5/8/77,3	0,064/0,25/95,5	1/4/95,5
<i>C. auris</i> [11]	0,032/4/72,7	0,016/4/81,8	64/64/0	64/256/0

Примечание: н.о. — не определено, н.п. — природная резистентность, * — чувствительные дозозависимые 70,8%

Коробкин А. В.¹, Кобзев В. В.²

АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЛЕЙКОЗАМИ И ЛИМФОМАМИ В ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА ПЕРИОД 2011–2020 ГОДОВ

¹ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», ²Тюменский государственный медицинский университет

Введение. Социально-экономическая проблема онкогематологических заболеваний особенно актуальна в период пандемии COVID-19, так как происходит реорганизация здравоохранения и перераспределение ресурсов. При этом лечение лейкозов и лимфом требует по-прежнему больших материальных затрат.

Цель работы. Оценить динамику заболеваемости лейкозами и лимфомами в Челябинской области за последние 10 лет.

Материалы и методы. Исследованы статистические данные по заболеваемости за 2011–2020 годы, полученные из открытых источников ГБУЗ «ЧОМИАЦ». Данные представлены в расчете на 100 000 населения.

Результаты и обсуждение. Средний показатель общей заболеваемости за 10 лет составил 20,1. Прирост данного показателя — 3,8 с 2011 г.

Анализ по нозологическим формам:

1. Лимфома Ходжкина. Показатель заболеваемости составил 2,4 без прироста за 10 лет.

2. Неходжкинская лимфома и другие злокачественные новообразования лимфоидной ткани. Показатель заболеваемости составил 7,3 за 10 лет. Максимальное значение (9,6) отмечено в 2019 г. Прирост показателя составил 3,8.

3. Множественная миелома. Средний показатель заболеваемости составил 2,8. Максимальное значение 4,6 пришлось на 2019 г. Прирост показателя — 1,3. Таким образом, заболеваемость множественной миеломой увеличилась более чем в 1,5 раза за 10 лет. В 2020 году (период пандемии) отмечено значимое снижение показателя заболеваемости с 4,6 в 2019 г. до 3,6 в 2020 г.

4. Острый лимфобластный лейкоз. Средний показатель заболеваемости за данный период составил 1,4. Максимальное

значение 1,8 приходится на 2012 и 2019 гг. Динамика показателя волнообразная, без существенного прироста за анализируемый период, но с некоторым снижением показателя в 2020 г. — от 1,8 в 2019 г. до 1,4 в 2020 г.

5. Хронический лимфолейкоз. Средний показатель заболеваемости составил 2,9. Максимальное значение зафиксировано в 2019 году (1,8). Показатель заболеваемости имеет волнообразный характер, без прироста, но с некоторым снижением в 2020 году (1,4).

6. Острые миелоидные лейкозы. Средний показатель заболеваемости составил 1,1. Прирост показателя составил 0,4. Отмечается повышение заболеваемости последние 4 года.

7. Хронический миелолейкоз. Средний показатель заболеваемости составил 0,9. При этом максимальное значение (1,4) приходится на 2019 г. Прирост показателя отмечался с 2017 по 2019 г. и со снижением показателя в 2020 г. — с 1,4 в 2019 до 0,9 в 2020 г.

8. Другие острые лейкозы. Средний показатель заболеваемости за последние 10 лет составил 0,9. Показатель вел себя волнообразно.

9. Другие лейкозы, в том числе неуточненный. Средний показатель заболеваемости на 100 000 населения составил 0,5 со снижением его за последние 10 лет.

Заключение. Общая заболеваемость онкогематологическими заболеваниями увеличилась на 3,8 на 100 000 населения за 2011–2020 гг. Увеличение за счет неходжкинских лимфом (+67% за 10 лет), множественной миеломы (+62%, и значительный прирост за последние 5 лет), острых миелоидных лейкозов (+36%). По остальным нозологическим формам прироста заболеваемости не выявлено. Мы считаем, что необходимо отдельно изучить влияние пандемии COVID-19 на заболеваемость и смертность от гематологических заболеваний.

Королева Д. А., Рогожкина Д. С., Габеева Н. Г., Щекина А. Е., Бидерман Б. В., Абрамова Т. В., Обухова Т. Н., Ковригина А. М., Двириков В. Н., Судариков А. Б., Галстян Г. М., Звонков Е. Е., Паровичникова Е. Н.

ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ У БОЛЬНОГО ЛИМФОМОЙ ИЗ КЛЕТОК МАНТИИ (ЛКМ) С ГИПЕРЛЕЙКОЦИТОЗОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Наиболее сложной терапевтической группой больных ЛКМ являются пожилые коморбидные пациенты

с гиперлейкоцитозом, особенно в сочетании с факторами неблагоприятного прогноза (ФНП): комплексный кариотип, делеция

17p13, мутации в гене TP53. Для данной группы больных терапия на сегодня окончательно не разработана. Проведение стандартной интенсивной ХТ осложняется из-за тяжелой коморбидности пожилых пациентов. Применение ритуксимаба у больных с гиперлейкоцитозом ограничено из-за высокой вероятности развития тумор-лизис синдрома, монотерапия ибрутинибом нередко приводит к дальнейшему повышению лейкоцитов. Как возможную опцию в рамках этой сложной клинической ситуации можно рассматривать комбинацию ибрутиниба и венетоклакса (IVen). Ранее ибрутиниб в сочетании с венетоклаксом уже применялся для лечения больных в рецидиве ХЛЛ (P. Hillmen, 2020). Результаты применения данной комбинации в первой линии терапии ЛКМ неизвестны. Новой опцией для этих больных ЛКМ является использование ингибиторов БТК в первой линии с дальнейшей CAR-T клеточной терапией, что также может быть перспективно для этой группы (K. Maddocks, 2021).

Цель работы. Продемонстрировать описание клинического случая лечения пожилого больного с гиперлейкоцитозом 978 тыс./мкл и ФНП комбинацией Iven.

Материалы и методы. Пациент М., 68 лет, был госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с правильным диагнозом острый лейкоз. При поступлении был выявлен гиперлейкоцитоз 978 тыс./мкл, анемия (55 г/л), тромбоцитопения (30 тыс./мкл). По данным КТ ОБП была выявлена спленомегалия 280 x 220 x 180 мм. По результатам ИФТ клеток к/м была выявлена популяция В-лимфоцитов с иммунофенотипом CD19⁺CD5⁺CD23⁺.

При проведении СЦИ и FISH исследований определялся КК, t(11;14)(q13;q32), подтверждающая диагноз ЛКМ, а также del 17p13 и 13q14. Методом NGS мутаций в гене TP53 выявлено не было.

Результаты и обсуждение. Пациенту было проведено 2 сеанса лейкоцитафереза, предфаза (ЦФ 200 мг/м² и дексаметазон 10 мг/м²), что позволило снизить количество лейкоцитов до 500 тыс./мкл. С 3-го дня была начата терапия ибрутинибом в дозе 280 мг/сутки и венетоклаксом в дозе 50 мг/сутки. На 2-й день применения схемы Iven количество лейкоцитов составило 0,7 тыс./мкл и было отмечено выраженное уменьшение селезенки. На фоне опухолевого распада развился тумор-лизис синдром. В течение 5 дней пациент находился в ОРИТ, где проводилась НИВЛ, гемодиализ. На фоне проводимой терапии состояние пациента было стабилизировано, что позволило возобновить терапию ибрутинибом в дозе 280 мг/сутки и венетоклаксом в дозе 100 мг/сутки. Через 7 дней терапии количество лейкоцитов составило 2,5 тыс./мкл, нейтрофилов 70%, тромбоцитов 90 тыс./мкл, гемоглобина 95 г/л. По данным ИФТ клеток крови, моноклональная популяция В-лимфоцитов составила 4%. Учитывая наличие ФНП (КК, del17p13), пациенту планируется проведение CAR-T клеточной терапии.

Заключение. Применение комбинации Iven в первой линии продемонстрировало высокую эффективность у больного ЛКМ старше 60 лет с гиперлейкоцитозом и ФНП. Для пожилых больных использование CAR-T клеточной терапии в первой линии является рациональной и оправданной опцией.

Кочнева О. Л.¹, Кислова М. И.², Желнова Е. И.¹, Петренко А. А.², Барях Е. А.¹, Яцков К. В.¹, Дмитриева Е. А.², Мисюрина Е. Н.¹, Никитин К. Е.³, Васильева Е. Ю.⁴, Самсонова И. В.¹, Птушкин В. В.², Баранова А. В.⁵, Никитин Е. А.²

COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ: МОСКОВСКОЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

¹Городская клиническая больница № 52, Москва, Россия, ²ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва, Россия, ³Московский физико-технический институт (МФТИ), факультет радиотехники и кибернетики, Москва, Россия, ⁴ГБУЗ ГКБ им. И.В. Давыдовского, Москва, Россия, ⁵Школа системной биологии, Университет Джорджа Мейсона, Фэрфакс, Вирджиния, США

Введение. Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) — гемобластоз, протекающий с выраженным вторичным иммунодефицитом, ассоциированным с тяжелыми сопутствующими инфекциями и высокой смертностью. Так, пандемия COVID-19 представляет собой особенную проблему для пациентов с ХЛЛ и их врачей.

Цель работы. Проанализировать факторы, связанные с тяжелым течением COVID-19, и эффекты различных схем лечения у пациентов с ХЛЛ.

Материалы и методы. Исследование включает ретроспективную когорту из 156 пациентов с ХЛЛ с диагнозом COVID-19, постоянно наблюдающихся в Московском городском гематологическом центре ГКБ им. С.П. Боткина (табл.). В период с 1 марта 2020 по 1 февраля 2021 г. пациенты, положительные по SARS-CoV-2 при исследовании методом ПЦР или с диагностическими критериями по КТ, были госпитализированы в различные московские больницы. Среди них большинство (n=88, 52,4%) получали лечение COVID-19 в ГКБ № 52. Контрольную группу составили сопоставимые по полу и возрасту пациенты без онкогематологических заболеваний, получающие терапию COVID-19 в ГКБ № 52.

Результаты и обсуждение. При сравнении пациентов с ХЛЛ и группы контроля было установлено, что первые с большей вероятностью будут иметь тяжелое течение COVID-19, при этом уровень ИЛ-6 в данной группе выступает в качестве биомаркера тяжести заболевания (p=0,0359, при включении всех значимых параметров в многовариантный анализ). Так, пациенты с ХЛЛ имели значимо худшие показатели поражения легких по КТ (p=0,01), шкале NEWS (p<0,0001). Клинически в данной группе было отмечено большее число переводов в отделение интенсивной терапии (p=0,0091) и большая смертность, 28,9% против 14% контрольной группы (p=0,0018). Наконец, пациенты с ХЛЛ значимо меньше отвечали критериям сероконверсии, чем контрольная группа (p=0,042). У 10 пациентов с ХЛЛ были отмечены повторные эпизоды с летальностью 20%. Общая выживаемость не различалась между пациентами, получавшими монотерапию ибрутинибом (p=0,7244), антителами к CD20+/- химиотерапию (p=0,3065). Однако сравнение пациентов, получающих терапию

Таблица. Характеристика пациентов

Характеристика	Медиана [разброс]
Возраст, лет	66 (39-90)
Число предыдущих линий терапии	1 (0-5)
Число коморбидностей на момент диагноза COVID-19	2 (0-7)
Характеристика	Результат (%)
Пол	
Мужчины	95 (60.9)
Женщины	61 (39.1)
Диагноз	
ХЛЛ	154 (98.7)
ЛМЛ	1 (0.6)
Трансформация Рихтера	1 (0.6)
Стадия по Binet на момент диагноза COVID-19*	
A	49 (31.4)
B	55 (35.3)
C	42 (28.5)
Делеция 17p	20/59 (33.9)
Статус терапии на момент диагноза COVID-19	
Не получал лечение	51 (32.7)
Ранее получал лечение, в настоящий момент не получает	22 (14.1)
В настоящий момент получает химио/иммунотерапию	27 (17.3)
В настоящий момент получает терапию БТК/BCL2 ингибиторами	55 (35.2)
Прогрессия на терапии БТК/BCL2 ингибиторами	12/55 (21.8)
Данные отсутствуют	1
Лечение на момент диагноза COVID-19	81 (51.9)
Химиотерапия	6
Антитела к CD20 в монотерапии	7
БТК ингибиторы в монотерапии	39
Ибрутиниб и ритуксимаб	2
Ибрутиниб и венетоклакс	5
Ибрутиниб, венетоклакс и ритуксимаб	1
Ибрутиниб, венетоклакс и обинутузумаб	4
Ибрутиниб, флударабин, циклофосфамид и ритуксимаб	1
Венетоклакс в монотерапии	1
Венетоклакс и обинутузумаб	2
Бендамустин и ритуксимаб	6
Флударабин, циклофосфамид и ритуксимаб	1
Алкилирующий агент +/- стероид и ритуксимаб***	4
Бендамустин и ритуксимаб	1
Хлорамбуцил и обинутузумаб	1
Гипогамма-глобулинемия (IgG<5г/л)	43/106 (40.6)

ХЛЛ, с группой, не получающей терапию, показало существенные различия ($p=0,0011$, рис. 1), которые потеряли свое значение перед фактором коморбидности ($p=0,0497$) в многовариантном анализе. Глюкокортикоиды существенно не изменили результаты лечения, тогда как использование антицитокиновых соединений имело преимущество у пациентов с поражением легких, отвечающим критериям КТ 0–1 ($p=0,0252$, рис. 2). В заключение стоит отметить, что пациенты с ХЛЛ имели значительно более низкий уровень IgG по сравнению с контрольной группой ($p<0,0001$). Показатели плато 147,9 и 73,48 Ед/мл для контрольной группы и пациентов с ХЛЛ соответственно (рис. 3).

Заключение. Вероятно, иммунодефицит, присущий ХЛЛ, влияет на результаты терапии COVID-19 в большей степени, чем лечение. Наши данные свидетельствуют о необходимости реорганизации здравоохранения для пациентов с ХЛЛ. Требуется введение эффективных противовирусных препаратов на ранних

этапах развития COVID-19 у пациентов с ХЛЛ в условиях дневного стационара, а также разработка адаптированного протокола вакцинации.

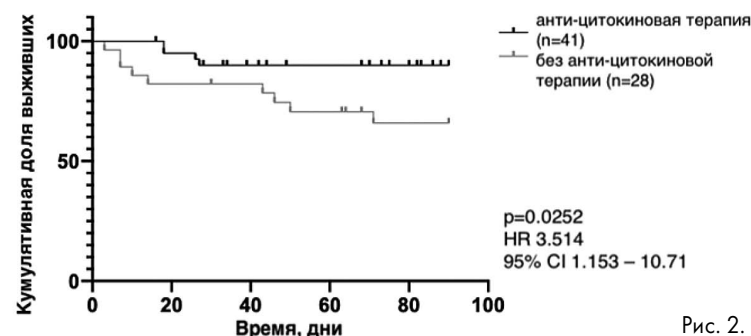


Рис. 2.

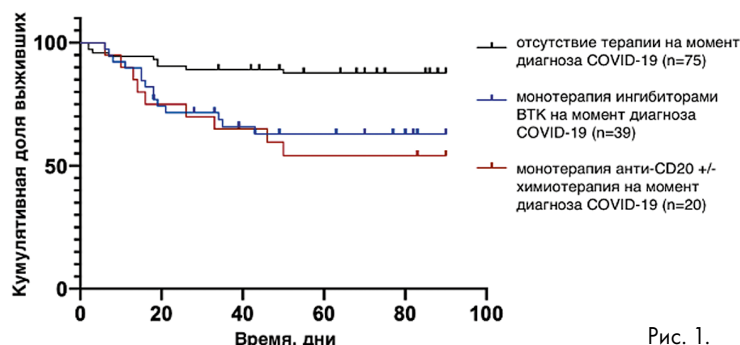


Рис. 1.

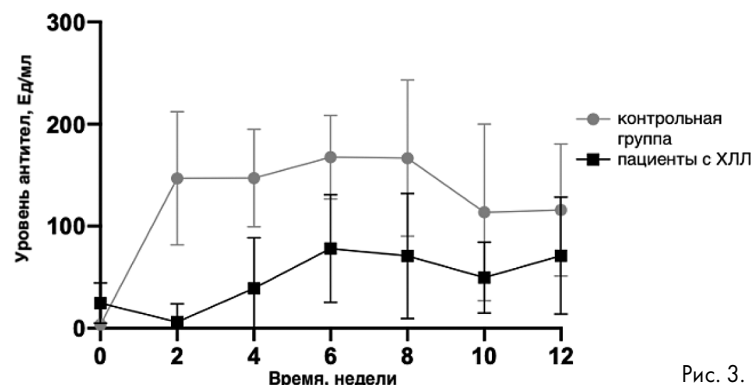


Рис. 3.

Куга П. С., Бакин Е. А., Кучер М. А., Эстрина М. А., Барышев Б. А., Певцов Д. Э., Зубаровская Л. С., Кулагин А. Д.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАЗОВОЙ ДОЗЫ ЭРИТРОЦИТСОДЕРЖАЩИХ КОМПОНЕНТОВ КРОВИ ДЛЯ ТРАНСФУЗИИ У ДЕТЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ, ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ И НАСЛЕДСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

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

Введение. Трансфузии эритроцитсодержащих компонентов крови (ЭСК) — важный элемент заместительной терапии у детей с онкологическими, гематологическими и наследственными заболеваниями на этапе обследования, проведения полихимиотерапии (ПХТ) и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). В трансфузиологическом сообществе нет единого подхода к выбору и оценке эффективности разовой трансфузии ЭСК у детей, что может повышать риск развития посттрансфузионных осложнений и волевических нарушений.

Цель работы. Построение модели прогнозирования прироста гемоглобина (Hb) от разовой трансфузии ЭСК у детей с онкологическими, гематологическими и наследственными заболеваниями.

Материалы и методы. С декабря 2018 по сентябрь 2020 г. в Клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой были оценены 753 трансфузии ЭСК у 175 пациентов в возрасте от 3 месяцев до 11 лет (медиана 4 года), 109 мальчиков и 66 девочек, с массой тела от 5 до 30 кг. Трансфузионная среда — эритроцитная взвесь (ЭРВ) облученная лейкоредуцированная. Показанием к трансфузиям являлась анемия средней и тяжелой степени тяжести, без достоверных признаков геморрагического синдрома в период обследования, ПХТ и ТГСК. При построении регрессионной модели был использован метод LASSO. Для начального множества независимых переменных были выбраны возраст, пол, диагноз, вид терапии, вид органомегалии, день от момента заготовки трансфузионной среды, индекс массы тела, площадь поверхности тела, температура, начальный уровень Hb и объем трансфузии, отнесенный к массе тела. В качестве зависимой переменной использован прирост Hb. Регуляризирующим показателем было

принято максимальное значение, обеспечивающее ошибку, превышающую минимальное значение не более чем на одно стандартное отклонение. В итоговую модель были включены возраст, наличие МДС или ЮММЛ, гепатоспленомегалии, избытка массы тела и фебрильной лихорадки. Среднеквадратическая ошибка предсказания по итогам кросс-валидации при этом составила 5,8 г/л. Расчет проводился средствами пакета glmnet языка программирования R, версии 3.7.

Результаты и обсуждение. В 100% случаев при трансфузии ЭСК не было посттрансфузионных реакций и осложнений. У детей до 1 года в 23,5% (n=16) отмечался избыточный прирост уровня Hb (от 31 г/л). Из них в 62,5% (n=10) после трансфузий отмечалось снижение СКФ максимально на 22% от исходного уровня. В группе старше года в 11,8% (n=81) был выявлен избыточный прирост Hb. В данной группе СКФ уменьшалась в 49,4% случаев (n=40) максимально на 30,6% от исходных значений. Основываясь на полученных данных, был определен коридор «эффективность — безопасность» возможного прироста Hb (10–30 г/л) от разовой трансфузии ЭСК. В настоящее время осуществляется построение прогностической модели прироста Hb от разовой трансфузии ЭСК у детей (86 ЭРВ у 32 пациентов). Создан интерфейс онлайн-калькулятора дозы ЭСК. Предварительные расчетные данные при использовании калькулятора в 94% случаев позволяют спрогнозировать прирост Hb, что создает предпосылки к повышению безопасности трансфузии.

Заключение. Создание прогностической модели прироста Hb позволит эффективно и безопасно осуществлять коррекцию анемии у детей.

Кудинов А. В.¹, Момот А. П.¹, Царигородцева Н. О.²

ИЗУЧЕНИЕ УСЛОВИЙ ПРОБОПОДГОТОВКИ ДЛЯ АНАЛИЗА СОДЕРЖАНИЯ ЭКСТРАКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ (EVs) В ПЛАЗМЕ КРОВИ

¹Алтайский филиал ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России

Введение. Исследования в области гемостаза все чаще обращаются к методу проточной цитофлуориметрии. Это относительно молодой метод, для которого до сих пор проведение пробоподготовки не вполне стандартизировано. При анализе состава экстраклеточных везикул (EVs) в плазме крови исследуют лишенную тромбоцитов плазму. Однако нет данных о том, как меняются показатели оценки EVs в зависимости от способа получения безтромбоцитарной плазмы и особенностей ее замораживания.

Цель работы. Определение оптимальных условий для получения и заморозки безтромбоцитарной плазмы крови при анализе содержания EVs.

Материалы и методы. Кровь 20 добровольцев собирали в пробирки с 0,32% цитратом натрия и обрабатывали в течение 1 часа после ее забора. Обработку образцов проводили в первом случае последовательным центрифугированием в три этапа, каждый по 15 мин при 2500 g, с переносом из этапа в этап верхнего слоя (3/4 объема) после каждой процедуры. Во втором случае кровь центрифугировалась однократно при 3000 g в течение 20 мин. Образцы для оценки влияния режима заморозки делили на 2 части: в первом случае замораживали при -70°C , во втором — при температуре жидкого азота (-176°C), далее все образцы хранили при -70°C . В день анализа образцы размораживали при $+37^{\circ}\text{C}$ с последующим центрифугированием при 3000 g в течение 10 мин. Фенотипирование EVs в полученном супернатанте проводили с помощью смеси конъюгированных с флуорофором антител против маркеров тромбоцитов (анти-CD41-PC7, клон HIP8, Beckman

Coulter) и эритроцитов (анти-CD 235a, клон 6A7M, Biolegend), эндотелия (анти-CD144-APC, клон BV13, eBioscience) и лейкоцитов (анти-CD45-APC-A750, клон J33, Beckman Coulter). События относили к внеклеточным везикулам по размеру (0,1–1,0 мкм). Для этого строили гейт, используя набор микрогранул для калибровки с размером 0,1, 0,2, 0,5 и 1,0 мкм (Flow Cytometry Sub-micron Particle Size Reference Kit, ThermoFisher). Данные представлялись в виде медианы (Q1;Q3), сравнение между группами проводили, используя критерий Манна – Уитни.

Результаты и обсуждение. Однократное центрифугирование давало более высокий уровень EVs в сравнении с центрифугированием в три этапа как для тромбоцитарных EVs (1754 соб/мкл (1195;9) против 328 соб/мкл (178;1048) соответственно, $p=0,01$), так и для EVs эритроцитарного происхождения (154 соб/мкл (80;179) против 58 соб/мкл (31;74), $p<0,05$). Замораживание в жидком азоте давало более низкие концентрации EVs, чем в случае замораживания при -70°C (271 соб/мкл (268;529) против 704 соб/мкл (555;712) $p<0,05$, и 28 соб/мкл (20;36) против 53 соб/мкл (37;123), $p<0,05$) для тромбоцитарных и эритроцитарных EVs соответственно. Аналогичные закономерности были получены и при определении EVs эндотелиального и лейкоцитарного происхождения.

Заключение. Использование трехэтапного центрифугирования при получении безтромбоцитарной плазмы и замораживания в условиях жидкого азота представляется оптимальным и позволяет избежать ложной генерации внеклеточных везикул в ходе пробоподготовки.

Кудяшева О. В., Пирогова О. В., Порунова В. В., Толстова С. В., Смирнова А. Г., Моиссеев И. С., Кулагин А. Д.

СРАВНЕНИЕ БОРТЕЗОМИБ-СОДЕРЖАЩИХ РЕЖИМОВ С ДРУГИМИ ПОДХОДАМИ К ИНДУКЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНЫМ АМИЛОИДОЗОМ ЛЕГКИХ ЦЕПЕЙ

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

Введение. Системный амилоидоз легких цепей (AL) характеризуется гиперпродукцией свободных легких цепей иммуноглобулинов клональными плазматическими клетками и их отложением в органах и тканях в виде нерастворимого фибриллярного белка-амилоида. Терапия на основе бортезомиба, циклофосфамида и дексаметазона (CyBorD) — новый стандарт для пациентов с системным AL-амилоидозом. Мы проанализировали ответ на терапию у 105 впервые выявленных пациентов, не кандидатов на проведение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Терапия была разделена на 3 группы: 1 — CyBorD 26% ($n=28$), 2 — другие схемы на основе бортезомиба 59% ($n=62$), 3 — схемы без бортезомиба 14% ($n=15$).

Цель работы. Сравнить эффективность подходов к индукционной терапии у впервые выявленных пациентов с системным AL-амилоидозом, не кандидатов на проведение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (АТГСК).

Материалы и методы. Медиана возраста пациентов составила 63 года (31–81). Пациенты с изолированным AL-амилоидозом составили 72% ($n=76$), в комбинации с множественной миеломой 27% ($n=29$). Стадии поражения сердца по классификации Клини Майо были установлены у 91 пациента и составляли: I — 22% ($n=20$), II — 52% ($n=47$), IIIa — 10% ($n=9$), IIIb — 16% ($n=15$). Медиана NT-proBNP составила 1892 нг/л (35–34772). Поражение

почек выявлено у 94 пациентов со стадиями: I — 23% ($n=22$), II — 48% ($n=45$), III — 29% ($n=27$).

Результаты и обсуждение. 3-летняя общая выживаемость (ОВ) в общей группе составила 74,3%. Медиана наблюдения 27,8 месяца. Неблагоприятными факторами для ОВ в однофакторном анализе были возраст >70 лет ($p=0,007$), мужской пол ($p=0,015$), IIIb стадия Майо ($p=0,07$) и III стадия поражения почек ($p<0,0001$). Терапия другими режимами, помимо CyBorD, негативно сказывалась на показателях ОВ (4,9, 95% CI 1,4–17,2, $p=0,012$). 3-летняя БПВ на схеме CyBorD составила 82% против 52% и 61% в группах 2 и 3 ($p=0,28$). Общая частота гематологического ответа (ГО) составила 70% ($n=74$). Процент ГО был достоверно выше в группе CyBoRD, 75% против 63% и 33% в группе 2 и 3 ($p=0,033$), как и медиана времени до ответа (9,6, 95% ДИ 5,3–15 месяцев). Процент органного ответа (ОО) в течение 3 лет был выше в группе CyBorD: для сердца — 56% против 37% и 11% ($p=0,050$) в 1, 2, 3-й группах соответственно, для почек 72% против 62% и 50% ($p=0,01$). В общей группе ГО (медиана 10 месяцев) и почечный ответ (медиана 12 месяцев) наблюдались раньше, чем кардиальный (медиана 26 месяцев).

Заключение. Применение схемы CyBorD демонстрирует высокую частоту ГО и ОО, улучшение ОВ в сравнении с другими режимами, тем не менее ОО, за исключением почечного, наблюдаются существенно позже, чем ГО.

Кузьмина Л. А., Васильева В. А., Дроков М. Ю., Довыденко М. В., Королева О. М., Покровская О. С., Старикова О. С.,
Конова З. В., Миронова Д. А., Обухова Т. Н., Хамаганова Е. Г., Паровичникова Е. Н.

РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ ПОСЛЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Хронический миелолейкоз (ХМЛ) — заболевание, при котором в качестве первой линии терапии применяют ингибиторы тирозинкиназ (ИТК), однако у пациентов, резистентных к двум и более линиям ИТК, во второй хронической фазе заболевания/фазе акселерации в качестве этапа терапии необходимо выполнение трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток (алло-ТГСК).

Цель работы. Оценка общей и безрецидивной выживаемости пациентов с ХМЛ после алло-ТГСК в зависимости от предшествующей терапии и фазы заболевания.

Материалы и методы. Нами были проанализированы результаты лечения 34 пациентов с ХМЛ, которым в период с мая 2005 г. по июнь 2021 г. были выполнены алло-ТГСК после терапии ИТК (1 линия — 18, 2 линии — 9, 3 и более линий — 7). Все пациенты были разделены на три группы: 1 — пациенты в первой хронической фазе (ХФ), которые получали только 1 линию ИТК до алло-ТГСК (алло-ТГСК выполнена у большинства пациентов до 2010 г.), 2 — пациенты в первой ХФ, которые получали от 2 до 5 линий ИТК, 3 — пациенты с бластным кризом (БК), фазой акселерации (ФА) или во второй и более ХФ, подробная характеристика больных представлена в табл. 1. Медиана возраста всех больных составила 35 лет (16–57), мужчин — 20, женщин — 14.

Результаты и обсуждение. Общая и безрецидивная выживаемость больных с ХМЛ после алло-ТГСК была выше в группе пациентов с ХФ1 при использовании 1 линии ИТК (рис. 1а, 1б), в то время как в двух других группах результаты терапии хуже (рис. 2а, 2б), что обусловлено более высокой летальностью, связанной с трансплантацией и увеличением числа рецидивов заболевания после алло-ТГСК.

Заключение. Длительная терапия при неудаче лечения ИТК может ухудшить результаты алло-ТГСК, в том числе

за счет увеличения трансплантационных рисков и рисков развития рецидива заболевания. Решение о возможности трансплантации должно приниматься в течение первого года после диагностики заболевания у пациентов моложе 65 лет при наличии показаний к алло-ТГСК или сразу же при их возникновении.

Таблица 1. Характеристика больных

	ХФ 1 + ИТК 1 (n=15)	ХФ 1 + ИТК 2 и более (n=8)	ФА, БК, ХФ 2 и более (n=11)
Медиана времени от диагноза до ТГСК, мес. (разброс)	9 (4–39)	43 (7–96)	17 (6–118)
Медиана возраста, лет (разброс)	31 (16–42)	50 (30–54)	43 (26–51)
группа риска до ТГСК по EBMT	1	8	-
	2	4	2
	3	2	1
	4	1	5
	5	-	-
	6	-	1
мутация T315I	2 (13,3%)	1 (12,5%)	2 (18,2%)
Трансплантат	СКК	-	3
	КМ	15	5
Вид ТГСК	Родственная	15	4
	Неродственная	-	3
	Гаплоидентичная	-	1

Таблица 2. События после алло-ТГСК

	ХФ 1 + ИТК 1 (n=15)	ХФ 1 + ИТК 2 и более (n=8)	ФА, БК, ХФ 2 и более (n=11)
Летальность, связанная с ТГСК	3 (20%)	3 (37,5%)	1 (9,1%)
Рецидив	0	1 (12,5%)	5 (45,5%)
Смерть после алло-ТГСК	3 (20%)	3 (37,5%)	6 (54,5%)

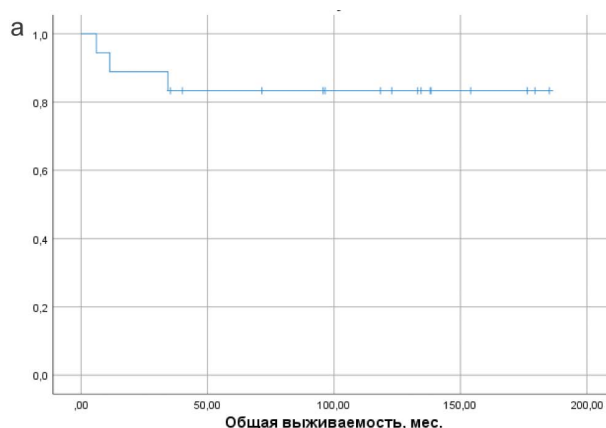


Рис. 1. ОБ (а) и БРВ (б) у пациентов с ХМЛ после алло-ТГСК в качестве второй линии терапии

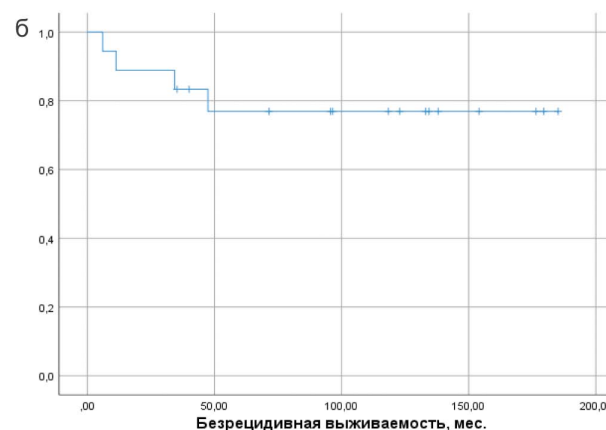


Рис. 2. ОБ (а) и БРВ (б) у пациентов с ХМЛ после множественных линий ИТК и алло-ТГСК

Леонов Е. А., Хижинский С. П., Абдрахимова А. Р., Хамаганова Е. Г., Гапонова Т. В.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДИСТАНЦИИ ПО HLA-ГЕНАМ МЕЖДУ ДОНОРАМИ РЕГИСТРА «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ», ДРУГИМИ РОССИЙСКИМИ И МИРОВЫМИ ПОПУЛЯЦИЯМИ, HLA-ТИПИРОВАННЫМИ НА УРОВНЕ ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Частота HLA-аллелей варьирует у представителей разных этнических групп. В доступной литературе нет сведений о генетических дистанциях, установленных по частотам HLA-аллелей между российскими популяциями, HLA-типированными на уровне высокого разрешения. Не установлено, отвечают ли сведения, полученные ранее на уровне низкого разрешения, данным, основанным на более высоком уровне разрешения.

Цель работы. Изучить генетические дистанции по HLA-генам между донорами регистра «НМИЦ гематологии», самоопределившимися как русские, другими российскими и мировыми популяциями, HLA-типированными на уровне высокого разрешения.

Материалы и методы. В исследование включено 1510 потенциальных доноров ГСК регистра ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, самоопределившиеся как русские, 192 донора-татарина, 120 доноров-башкир. HLA-типирование проводили методом NGS с использованием наборов AllType NGS Amplification Kits (One Lambda, США). Постановка включала в себя локус-специфическую амплификацию, пулирование ампликонов, фрагментацию, лигирование адаптеров, выбор размера полученных фрагментов, индексирующую ПЦР, финальное пулирование и измерение библиотек. Анализ полученных в результате секвенирования последовательностей HLA-генов проводили при помощи компьютерной программы TypeStream Visual Software (TSV) (One Lambda, США). Анализ генетических дистанций проводили с привлечением 8 популяций, включая доноров базы данных регистра «НМИЦ гематологии», которые самоопределились как русские, башкиры и татары, а еще 3 российские популяции (данные ФГБУН «КНИИГиПК ФМБА России») и две зарубежные популяции (поляки и турки). Критериями включения популяции в анализ были численность популяции > 120 индивидуумов и сумма частот по каждому HLA-гену, равная 1. Расчет генетических дистанций и построение филогенетических деревьев проводили по методу Нея с помощью программы Phylip 3.695.

Результаты и обсуждение. Доноры ГСК базы данных регистра «НМИЦ гематологии», самоопределившиеся как русские,

наиболее близки к полякам. Далее отстоят татары и башкиры. Более отдаленными от исследуемой популяции русских были турки и чеченцы. Из российских популяций наибольшее расхождение наблюдалось с бурятами из Иркутской области и калмыками. Ветвь тюркских народов (татары, турки и башкиры) отходит из одного узла филогенетического дерева. Филогенетическая ветвь, на которой располагаются чеченцы, отпочковывается из единого узла с популяциями Европы и Азии. Максимально отдаленная от русских монгольская ветвь берет начало из единого узла дерева и представлена популяциями северных и западных монгольских групп.

Заключение. В основных чертах генетические дистанции и строение филогенетического дерева соответствуют полученным ранее данным, основанным на HLA-типировании по низкому разрешению. Генетическое разнообразие российских популяций говорит о необходимости привлекать в российские регистры доноров различной этнической принадлежности из различных регионов России.

Филогенетическое дерево на основании частот HLA-генов популяций, HLA-типированных на уровне высокого разрешения



Лепик Е. Е.¹, Козлов А. В.¹, Борзенкова Е. С.¹, Лепик К. В.¹, Кондакова Е. В.¹, Байков В. В.¹, Моисеев И. С.¹, Шнейдер Т. В.²,
Успенская О. С.², Демченкова М. В.³, Сергеевичева В. В.⁴, Кеймакин В. М.⁵, Михайлова Н. Б.¹, Кулагин А. Д.¹

МНОГОЦЕНТРОВОЙ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ Т-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМ: МЕСТО ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

¹НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, ²ГБУЗ Ленинградская областная клиническая больница, ³ГБУЗ Областной онкологический диспансер, ⁴НИИ фундаментальной и клинической иммунологии, ⁵Национальный научный онкологический центр

Введение. Периферические Т-клеточные лимфомы (ПТКЛ) представляют собой группу редких, агрессивных неходжкинских лимфом, происходящих из зрелых Т-лимфоцитов и характеризующихся в большинстве случаев рефрактерным или рецидивирующим течением на фоне стандартных методов лечения.

Цель работы. Проведение многоцентрового анализа лечения пациентов с учетом внедрения трансплантации ГСК.

Материалы и методы. В исследование включен 151 пациент с ПТКЛ, проходивший лечение в 5 клинических центрах России и Казахстана с 2005 по 2021 год. Самые распространенные гистологические варианты представлены периферической Т-клеточной лимфомой, неспецифированной (n=51); анапластической крупноклеточной лимфомой, ALK+ (n=21); анапластической крупноклеточной лимфомой, ALK- (n=26); ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомой (n=24). Оставшиеся пациенты (n=29) имели более редкие формы ПТКЛ. Медиана возраста составила 46 лет (от 1 до 76 лет). Из 151 пациента 94 (62%) имели первичное рефрактерное течение, 32 (21%) — рецидив после первой линии терапии. С учетом достижения химиочувствительного ответа (полный ответ или частичный) проведена аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) 39 пациентам. Ауто-ТГСК в 1-й, 2-й и 3-й линии получили 10, 20 и 8 пациентов соответственно. Аллогенная ТГСК выполнена у 19 пациентов при более агрессивном течении, в том числе в 5 случаях при рецидиве после ауто-ТГСК.

Результаты и обсуждение. На момент анализа 77 пациентов живы. Медиана наблюдения за живыми пациентами составила 35 месяцев (2–218). Медиана общей выживаемости (ОВ) не была достигнута, 3-летняя выживаемость составила 54%. Медиана выживаемости без прогрессирования — 4 месяца, 3-летняя выживаемость без прогрессирования всей группы пациентов — 16%. Пациенты, которым не удалось выполнить ТГСК, имели худший прогноз (ОВ 3-летняя 45%) по сравнению с пациентами, которые прошли ауто-ТГСК, алло-ТГСК или ауто-ТГСК с последующей алло-ТГСК (ОВ 3-летняя 61, 76, 100% соответственно). Общая выживаемость в течение 3 лет после ауто-ТГСК и алло-ТГСК составила 55 и 71% соответственно, тогда как выживаемость без прогрессирования — 24 и 55% соответственно. В ходе данного анализа выявлено, что пациенты, получившие ауто-ТГСК в 1-й линии, имели преимущество по сравнению с пациентами, получившими ауто-ТГСК во второй и больше линиях. Также пациенты, которым проведена алло-ТГСК в полном или частичном ответе, имеют преимущество перед пациентами, которым алло-ТГСК была выполнена при достижении стабилизации или прогрессирования заболевания.

Заключение. Ауто- и алло-ТГСК должны рассматриваться как этап лечения больных с ПТКЛ. В случае достижения ремиссии выполнение ауто-ТГСК в 1-й линии является предпочтительной клинической опцией. Проведение алло-ТГСК в полном или частичном ответе при рефрактерном/рецидивирующем течении ПТКЛ сопряжено с лучшим прогнозом для пациентов с ПТКЛ.

Ликольд Е. Б.¹, Бидерман Б. В.¹, Февралева И. С.¹, Северина Н. А.¹, Дмитриева Е. А.², Никитин Е. А.², Птушкин В. В.², Судариков А. Б.¹

МУТАЦИИ УСТОЙЧИВОСТИ К ИБРУТИНИБУ В ГЕНЕ ВТК: ОПРЕДЕЛЕНИЕ АЛЛЕЛЬНОЙ НАГРУЗКИ МЕТОДАМИ АЛЛЕЛЬ-СПЕЦИФИЧНОЙ ПЦР И NGS

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ

Введение. Ибрутиниб — препарат, характеризующийся высокой эффективностью при терапии ХЛЛ. Он инактивирует тирозинкиназу Брутона (ВТК), образуя ковалентную связь в активном центре фермента в положении С481. Рефрактерность к ибрутинибу примерно в 50% случаев связана с мутацией С481S ВТК, что соответствует заменам Т1441А и G1442С, однако встречаются другие варианты мутаций гена в этом положении. Детекция мутаций киназного домена гена ВТК, ассоциированных с рефрактерностью к ибрутинибу, чрезвычайно важна для изучения механизма развития резистентности и прогрессии ХЛЛ при лечении ингибиторами ВТК.

Цель работы. Разработка тест-системы на основе АС-ПЦР в режиме реального времени для оценки относительной аллельной нагрузки мутаций в гене ВТК у пациентов с ХЛЛ при лечении ибрутинибом.

Материалы и методы. В исследование были включены образцы ДНК 99 пациентов с ХЛЛ: 37 пациентов с прогрессией заболевания на фоне терапии ибрутинибом (68% мужчин, 32% женщин); 24 пациента с прогрессией после терапии на протоколах FCR или FCR-lite (62% мужчин, 38% женщин); 38 первичных больных (76% мужчин, 24% женщин). В качестве контрольных образцов было выбрано 70 больных с неопухолевыми гематологическими заболеваниями. Все образцы ДНК были протестированы с помощью разработанной нами тест-системы на базе АС-ПЦР в реальном времени. Все образцы ДНК от пациентов, получавших ибрутиниб, были исследованы методом NGS на генетическом анализаторе MiSeq (Illumina, USA).

Результаты и обсуждение. Первоначально АС-ПЦР проводили только на самые распространенные мутации Т1441А

и G1442С, однако после исследования гена ВТК у больных с прогрессией на фоне терапии ибрутинибом с помощью NGS в тест-систему были добавлены другие варианты. С помощью АС-ПЦР из 37 пациентов с ХЛЛ с прогрессией на фоне терапии ибрутинибом у 19 (51,4%) была выявлена единственная мутация G1442С (в т.ч. в 3 образцах с низкой мутантной нагрузкой); у 2 (5,4%) — единственная мутация G1442Т. У 1 больного (2,7%) были обнаружены одновременно две мутации: Т1441А и G1442С, и еще у 1 (2,7%) — одновременно 3 мутации: G1442С, G1442Т и G1442А. У 14 пациентов (37,8%) мутаций в гене ВТК выявлено не было. В таблице показано хорошее соответствие результатов NGS с АС-ПЦР при секвенировании гена ВТК у данной группы пациентов как при выявлении типа мутации, так и при определении относительной мутационной нагрузки. Для определения наличия или отсутствия мутаций в исследуемых образцах проводилось сравнение кривых амплификаций и значений C_t нормального и мутантных аллелей. Таким образом, мутации гена ВТК, приводящие к аминокислотной замене в позиции С481, были обнаружены у 62,2% пациентов с ХЛЛ при лечении ибрутинибом. В группах пациентов с ХЛЛ без предварительного лечения после режимов FCR/FCR-lite и в контрольной группе пациентов с неопухолевыми заболеваниями мутаций в данной позиции выявлено не было.

Заключение. Разработанный нами подход эффективен для анализа мутаций в гене ВТК, приводящих к аминокислотной замене в позиции С481. В перспективе планируются использование данного подхода для оценки роли мутаций ВТК с низкой нагрузкой в патогенезе рецидива у больных ХЛЛ при терапии ингибиторами ВТК.

Таблица. Определение мутационной нагрузки в гене ВТК методами АС-ПЦР и NGS у пациентов с ХЛЛ при лечении ибрутинибом (* ΔCt -3,1÷3 цикла — высокая нагрузка; 4÷7 — низкая; отрицательные значения означают преобладание мутантного аллеля над нормальным)

Пациент	Мутация	NGS, VAF, %	ΔCt	Пациент	Мутация	NGS, VAF, %	ΔCt
1	p.C481S: c.1442G>C	57,6	-0,53	14	p.C481S: c.1442G>C	40	0,44
2	p.C481S: c.1442G>C	64,4	-1,97	15	p.C481S: c.1442G>C	61	0,2
3	p.C481S: c.1442G>C	47	-0,31	16	p.C481S: c.1442G>C	43	-0,63
4	p.C481S: c.1442G>C	36	-0,85	17	p.C481F: c.1442G>T	57,4	1,37
5	p.C481S: c.1442G>C	72	-2,41	18	p.C481S: c.1442G>C	1,31	5,48
6	p.C481S: c.1442G>C	34	-0,38	19	p.C481S: c.1442G>C	1,3	5,11
7	p.C481S: c.1442G>C	44	-0,57	20	p.C481F: c.1442G>T	2,7	4,68
8	p.C481S: c.1442G>C	32	1,5	21	p.C481S: c.1442G>C	1,67	6,83
9	p.C481S: c.1442G>C	33	1,28	22	p.C481S: c.1441T>A	41,7	-0,06
10	p.C481S: c.1442G>C	95	-3,1		p.C481S: c.1442G>C	1,2	4,12
11	p.C481S: c.1442G>C	25	2,11	23	p.C481S: c.1442G>C	32	2,67
12	p.C481S: c.1442G>C	36	0,64		p.C481Y: c.1442G>A	7	5,9
13	p.C481S: c.1442G>C	33	-0,48		p.C481F: c.1442G>T	17	1,1

Лукина К. А., Зайцев Д. А., Данилина А. М., Пискунова И. С., Смольянинова А. К., Гармаева Т. Ц., Троицкая В. В.

ТЕЛЕМЕДИЦИНА КАК ОДНО ИЗ ПРИОРИТЕТНЫХ НАПРАВЛЕНИЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Организация и оказание медицинской помощи (МП) пациентам с заболеваниями системы крови с применением телемедицинских (ТМ) технологий представляет собой одно из приоритетных направлений деятельности НМИЦ гематологии, нацеленной на повышение качества, эффективности и доступности оказания профильной МП в субъектах РФ.

Цель работы. Представить опыт НМИЦ гематологии по применению ТМ-технологий в рамках реализации федерального проекта «Развитие сети НМИЦ и внедрение инновационных медицинских технологий» — оказание прикрепленным («якорным») медицинским организациям (МО) субъектов РФ профильной консультативной помощи и организационно-методической поддержки.

Материалы и методы. С 2015 г. на базе НМИЦ гематологии функционирует Федеральный телемедицинский консультативный центр (ФТКЦ), специалисты которого осуществляют профильные ТМ-консультации/консилиумы (ТМК) уровня «врач — врач» по запросам, поступающим через федеральную телемедицинскую систему Минздрава России. Также в рамках функционирующих на базе НМИЦ гематологии референсных центров проводятся ТМК данных радиологических исследований и сканированных изображений гистологических и ИГХ-препаратов (гистосканы).

Результаты и обсуждение. На протяжении 6 лет функционирования ФТКЦ НМИЦ гематологии наблюдается прогрессивный рост количества ТМК. Так, в 2016 г. проведено 8 ТМК, в 2019 г. — 1188 ТМК, по итогам 10 месяцев 2021 г. — 2139 ТМК (рис. 1). Востребованность ТМК НМИЦ гематологии в течение 10 месяцев 2021 г. составляет в среднем 10,4 ТМК в день, или 214 ежедневно, что свидетельствует об актуальности данного направления

деятельности. К сравнению, в 2019 г. количество проведенных ТМК в день составляло в среднем 4,8, или 99 ежемесячно (рис. 2). Что касается консультаций данных радиологических исследований и гистосканов профильных пациентов, то в 2019 г. было проведено 17 ТМК радиологических данных и 3 ТМК гистосканов, а за 10 месяцев 2021 г. — 23 и 144 ТМК соответственно. За 10 месяцев 2021 г. наибольшее число ТМК проведено по запросам МО Сибирского (23%), Приволжского (20,6%) и Центрального федеральных округов (19,7%), наименьшее — по запросам МО Северо-Западного федерального округа (2,4%) (рис. 3). Профиль ТМК, проведенных НМИЦ гематологии за 10 месяцев 2021 г., включает все нозологические формы заболеваний системы крови, а также сложные дифференциально-диагностические случаи, требующие мультидисциплинарного подхода. Анализ распределения ТМК по нозологическим формам показал, что преобладали запросы по диагностике и лечению пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови: неходжкинские лимфомы (26,5%), острые лейкозы (16,7%), множественная миелома (10,5%), лимфома Ходжкина (10,3%), Rh-негативные ХМПЗ (5,9%) и др. Из неопухолевых заболеваний системы крови (~15% ТМК) наибольшую долю составили случаи наследственных и приобретенных коагулопатий (5%), а также анемии (4,1%) (рис. 4).

Заключение. ТМ-консультирование является одним из наиболее перспективных направлений современной медицины в РФ, что обусловлено такими факторами, как большая территория и низкая плотность населения во многих регионах, неравномерное развитие здравоохранения и, как следствие, необходимость повышения качества оказания и доступности МП населению.

Динамика количества ТМК за период 2016-30.10.2021

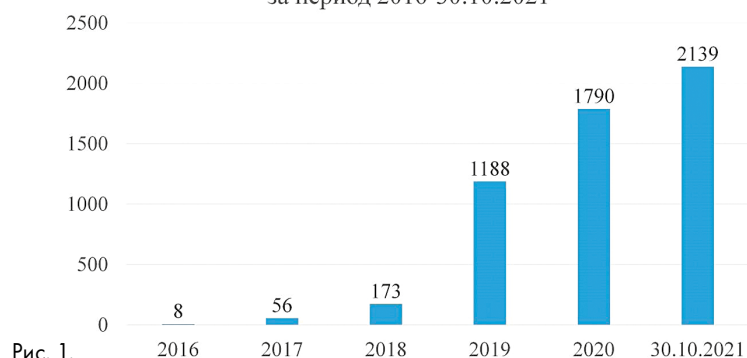


Рис. 1.

Среднее число ТМК/день

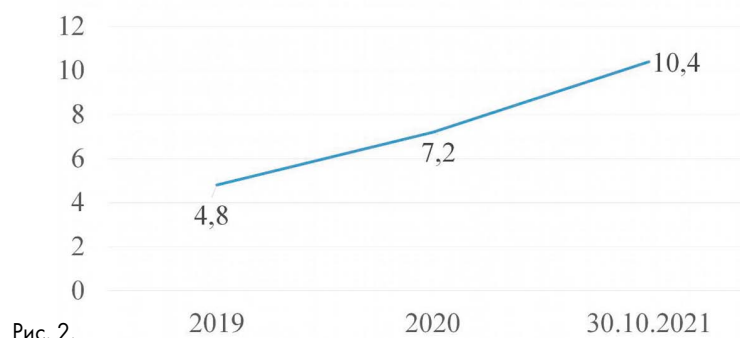


Рис. 2.



Рис. 3.



Рис. 4.

Лукьянова И. А., Фидарова З. Т., Троицкая В. В., Кашлакова А. И., Грибанова Е. О., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ВЕНЕТОКЛАКСОМ В СОЧЕТАНИИ С ГИПОМЕТИЛИРУЮЩИМИ ПРЕПАРАТАМИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Терапия пожилых и коморбидных больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) остается сложной задачей. По мере изучения биологии ОМЛ в практику внедряются новые таргетные препараты, которые демонстрируют свою эффективность у этой группы больных, улучшая при этом качество жизни. Одним из таких препаратов является ингибитор BCL2 — венетоклакс.

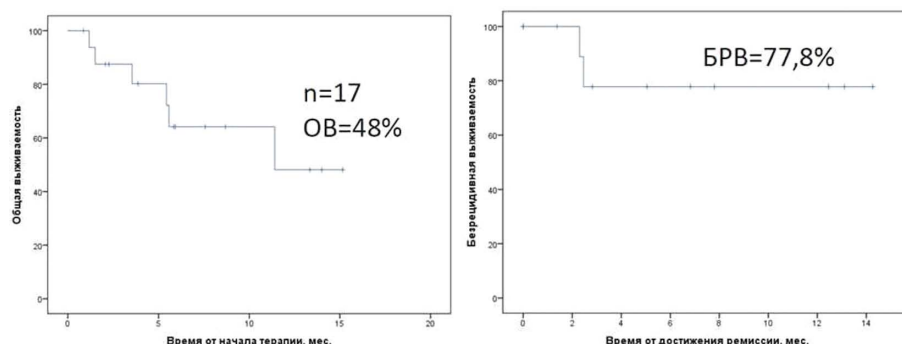
Цель работы. Оценить результаты терапии больных ОМЛ, пролеченных венетоклаксом в сочетании с гипометилирующими препаратами.

Материалы и методы. В исследование включено 18 больных с ОМЛ, поступившие на лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с февраля 2019 г. по ноябрь 2021 г. Медиана (Ме) возраста — 61 год (44–76), женщин — 5, мужчин — 13. Ме наблюдения — 5,7 мес. (8 дней — 15 мес.). 15 больных получили терапию венетоклаксом в сочетании с азациитидином, одному — продолжается аналогичная индукционная терапия, 2 пациента получали терапию МДС азациитидином и при развитии ОМЛ им проведена терапия венетоклаксом в сочетании с децитабином. Постиндукционная терапия проводилась в условиях дневного стационара. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток крови (алло-ТГСКК) в первой полной ремиссии (ПР) выполнена 16,7% больных.

Результаты и обсуждение. Среди 18 включенных в исследование больных у 12 диагностирован *de novo* ОМЛ, у 4 в анамнезе был МДС РАИБ 2, у 2 больных ОМЛ развился после предшествующей химиотерапии по поводу других опухолей. Группы риска по критериям ELN распределялись следующим образом: 5,6% — благоприятный,

50% — промежуточный и 44,4% — неблагоприятный. Медиана лейкоцитов — $4 \times 10^9/\text{л}$ ($1\text{--}137 \times 10^9/\text{л}$). Результаты терапии оценены у 17 пациентов. ПР получена у 70,6% (12/17) больных: у 88,9% (8/9) больных благоприятного и промежуточного риска и 57,1% (4/7) — неблагоприятного. ПР с неполным восстановлением показателей после 1 курса достигли 29,4% (5/17) больных. Рефрактерными к терапии оказались 23,5% (4/17) пациентов, из которых 3 больных относились к группе высокого риска по ELN. Показатель ранней летальности составил 5,9% (1/17). Однолетняя общая выживаемость больных составила 48%, безрецидивная выживаемость — 77,8%.

Заключение. Включение в схемы терапии таргетных препаратов позволяет увеличить эффективность ранее применяемых программ лечения. Остается проблемой достижение ремиссии у больных с неблагоприятной цитогенетикой. Для этой категории больных продолжается изучение альтернативных индукционных подходов.



Малолеткина Е. С., Лазарева О. В., Бузуленков А. А., Туаева А. А., Цыба Н. Н., Паровичникова Е. Н.

АНАЛИЗ КАДРОВОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ВРАЧАМИ-ГЕМАТОЛОГАМИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В рамках реализации федерального проекта «Развитие сети национальных медицинских исследовательских центров и внедрение инновационных медицинских технологий» одним из направлений деятельности ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (НМИЦ гематологии) является анализ кадрового обеспечения медицинских организаций субъектов Российской Федерации (РФ) врачами-гематологами. До утверждения в 2020 г. новой специальности врач — детский онколог-гематолог и по настоящее время предоставление сведений по кадровому обеспечению врачами-гематологами при формировании форм федерального статистического наблюдения (ФФСН) осуществляется суммарно детские и взрослые.

Цель работы. Оценить обеспеченность врачами-гематологами и соответствие имеющихся штатных должностей медицинских организаций РФ требованиям приказа Минздрава России от 15 ноября 2012 г. № 930н (Порядок по гематологии).

Материалы и методы. Данные Росстата, ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, ФФСН № 30 «Сведения о медицинской организации» субъектов РФ за 2012–2020 гг. и результаты выездных мероприятий НМИЦ гематологии.

Результаты и обсуждение. Анализ обеспеченности штатными должностями врачей-гематологов на 10 000 взрослого населения (в динамике) в РФ за 2012–2020 гг. выявил колебания

значений данного показателя от 0,09 до 0,11. Наибольший «привал» обеспеченности врачами-гематологами произошел в 2014 г. практически во всех федеральных округах (ФО) РФ. Только Уральский ФО сохраняет постоянство показателя обеспеченности указанными специалистами. За последние 3 года отмечено увеличение числа штатных должностей врачей-гематологов, при этом укомплектованность физическими лицами снижается ввиду отсутствия (прироста) новых сотрудников и незначительно компенсируется за счет увеличения коэффициента (внутреннего) совместительства. Несмотря на рост штатных должностей, норматив расчета должностей врачей-гематологов амбулаторного звена в соответствии с Порядком по гематологии (1 врач на 200 тыс. населения) остается недостижимым (2020 г. — 0,89 на 200 тыс). В десятку регионов с наименьшей обеспеченностью штатными должностями вошли: Республика Мордовия, Смоленская, Мурманская, Калининградская, Тамбовская, Курганская, Саратовская, Владимирская и Новгородская области, Чеченская Республика. Должность врача-гематолога

не предусмотрена в Еврейской автономной области, Чукотском и Ненецком автономных округах. Соблюдение требований Порядка по гематологии по формированию штатного расписания стационарного звена отмечено в 95% субъектов РФ.

Закключение. Учитывая колоссальный прорыв в диагностике и лечении заболеваний системы крови (ЗСК) за последние десятилетия (молекулярно-генетические исследования, таргетная терапия), рост заболеваемости/выявляемости ЗСК, увеличение продолжительности жизни пациентов и, как следствие, увеличение нагрузки на специалистов, вопрос кадрового дефицита врачей-гематологов, особенно амбулаторного звена, остается крайне актуальным. Дефицит врачей-гематологов в РФ может свидетельствовать в том числе о недостаточной привлекательности оплаты труда специалиста гематолога и указывает на необходимость принятия управленческих решений органами исполнительной власти субъектов РФ, направленных на разработку механизмов сохранения кадрового ресурса врачей-гематологов в системе здравоохранения региона.

Мальчикова А. О., Хрульнова С. А., Клясова Г. А.

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ *ASPERGILLUS FUMIGATUS*, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ЖИДКОСТИ БРОНХО-АЛЬВЕОЛЯРНОГО ЛАВАЖА У БОЛЬНЫХ ОПУХОЛЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Успехи современной программной химиотерапии опухолей системы крови сопряжены с развитием тяжелых инфекционных осложнений, в число которых входит инвазивный аспергиллез легких (ИАЛ). К ведущим возбудителям ИАЛ относят *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus* и *A. niger*. Препаратом выбора для лечения ИАЛ является вориконазол.

Цель работы. Изучить чувствительность к противогрибковым препаратам у *A. fumigatus*, выделенных из жидкости бронхоальвеолярного лаваж (БАЛ) у больных опухолями системы крови.

Материалы и методы. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2016 по 2021 г. было проведено исследование чувствительности штаммов *A. fumigatus*, выделенных из жидкости (БАЛ) от больных с опухолями системы крови и ИАЛ. Все изоляты *A. fumigatus* были идентифицированы морфологически и методом MALDI-TOF MS. Чувствительность *A. fumigatus* к вориконазолу, позаконазолу, итраконазолу, амфотерицину В, каспофунгину и анидулафунгину определяли с помощью тест-системы Sensititre YeastOne Y010 AST Plate (Thermo Scientific, USA). Для интерпретации результатов чувствительности *A. fumigatus* к противогрибковым препаратам использовали рекомендации Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) M59 2020 г. (табл. 1). Идентификация вориконазол-резистентных *A. fumigatus* была дополнительно подтверждена секвенированием фрагментов генов

внутреннего транскрибируемого спейсера (ITS), β -тубулина, кальмодулина и актина. Для изучения механизмов резистентности был секвенирован ген *Cyp51A* среди вориконазол-резистентных изолятов.

Результаты и обсуждение. Было проведено исследование чувствительности к противогрибковым препаратам 37 изолятов *A. fumigatus*, из которых 2 (5,4%) имели значения минимальной подавляющей концентрации (МПК) вориконазола >8 мкг/мл и были интерпретированы как резистентные. Остальные изоляты были чувствительными к протестированным антимикотикам (табл. 2). При секвенировании фрагментов генов ITS, β -тубулина, кальмодулина и актина была верифицирована видовая принадлежность вориконазол-резистентных штаммов как *A. fumigatus sensu stricto*. Первый *A. fumigatus*, резистентный к вориконазолу, был выявлен в 2017 г., второй — в 2020 г. Оба вориконазол-резистентных изолята были чувствительными к другим противогрибковым препаратам. При анализе нуклеотидных последовательностей гена *Cyp51A* у одного вориконазол-резистентного *A. fumigatus* была выявлена мутация, включающая комбинацию tandemного повтора из 46 пары оснований в промоторной области и двух однонуклеотидных замен в позиции 121 тирозина на фенилаланин и в позиции 289 треонина на аланин (TR46/Y121F/T289A), у другого — однонуклеотидная замена в положении 242 изолейцина на валин (I242V). Характеристика больных с ИАЛ, вызванным вориконазол-резистентными изолятами *A. fumigatus*, представлена в табл. 3. Оба пациента были после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Больной, имевший мутацию TR46/Y121F/T289A в гене *Cyp51A*, умер от ИАЛ.

Таблица 1. Критерии интерпретации результатов чувствительности *A. fumigatus* к противогрибковым препаратам

Критерии интерпретации	Антимикотик	Минимальная подавляющая концентрация, мкг/мл	Категория
CLSI M61 (2020 г)	Вориконазол	>1	Нечувствительные
CLSI M59 (2020 г)	Позаконазол	>0,5	«Не дикий тип» — изолят с приобретенными механизмами резистентности
	Итраконазол	>1	
	Амфотерицин-В	>2	
	Каспофунгин	>0,5	
	Анидулафунгин	>0,5	

Таблица 2. Распределение МПК противогрибковых препаратов среди вориконазол-резистентных *A. fumigatus*

№ п/п	<i>A. fumigatus</i> МПК ₉₉ (мкг/мл)					
	VOR	POS	ITZ	AMB	CAS	AND
1	>8	0,12	0,5	2	0,008	0,015
2	>8	0,06	0,5	2	0,008	0,015

Примечание: VOR — вориконазол, POS — позаконазол, ITZ — итраконазол, AMB — амфотерицин В, CAS — каспофунгин, AND — анидулафунгин

Закключение. Впервые в России выявлена резистентность к вориконазолу у 2 (5,4%) штаммов *A. fumigatus*, которая была обусловлена мутациями в TR46/Y121F/T289A и I242V в гене *Cyp51A*.

Таблица 3. Характеристика больных с инвазивным аспергиллезом, вызванным вориконазол-резистентными *Aspergillus fumigatus*

Показатель	Мутация TR ₄₆ /Y121F/T289A	Мутация I242V
Больной с инвазивным аспергиллезом легких	Женщина, 40 лет	Женщина, 61 год
Дата выделения грибов	06.09.2017	13.11.2020
Диагноз	ОЛЛ	ОМЛ
ТГСК	Алло	Алло
Образец	БАЛ	БАЛ
Применение вориконазола на момент выделения грибов	Вориконазол (2 недели)	Нет
Исход	Смерть	Жива

Мамаева Е. А., Фирсова М. В., Соловьев М. В., Абакумова А. В., Старцев А. А., Макунина Э. А., Ковригина А. М., Данилина Т. П., Обухова Т. Н., Абрамова Т. В., Менделеева Л. П.

МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК В КОСТНОМ МОЗГЕ И СУБСТРАТЕ КОСТНОЙ ПЛАЗМОЦИТОМЫ ПРИ ПЛАЗМОКЛЕТОЧНОЙ МИЕЛОМЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Хромосомные aberrации высокого риска t(4;14) и t(14;16) при плазмноклеточной миеломе (ПМ) выявляются у 15% и 5% больных ПМ соответственно и являются фактором неблагоприятного прогноза. t(11;14) встречается в 21% случаев и относится к цитогенетическим аномалиям стандартного риска. Показано, что у 38% больных ПМ с костными плазмноклетками опухолевое поражение костного мозга представлено единичными плазматическими клетками (Фирсова М.В., 2017). Это создает трудности в определении цитогенетических факторов неблагоприятного прогноза. Определение экспрессии белков — продуктов онкогенов NSD2, c-Maf и циклина D1 иммуногистохимическим (ИГХ) методом на биопсийном материале костных плазмноклеток может рассматриваться как косвенный признак наличия хромосомных aberrаций.

Цель работы. Определить частоту экспрессии белков — продуктов онкогенов NSD2, c-Maf и циклина D1 в субстрате костной плазмноклетки с помощью ИГХ-исследования, сопоставить с результатами цитогенетического исследования CD138⁺ клеток костного мозга у больных ПМ.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включен 21 пациент с ПМ (7 мужчин, 14 женщин) в возрасте от 24 до 63 лет (медиана 57 лет), у которых в дебюте заболевания выявлены костные плазмноклетки. Всем пациентам выполнены рутинные лабораторные исследования, низкодозная КТ костей скелета. 7 пациентам выполнено цитогенетическое исследование CD138⁺ клеток костного мозга методом флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH). Всем больным проведено ИГХ-исследование биоптатов костных плазмноклеток с использованием антител к CCND1, NSD2, c-MAF.

Результаты и обсуждение. По результатам ИГХ-исследования биоптатов костных плазмноклеток экспрессия белков — продуктов онкогенов не выявлена в 5 случаях (23,8%). Экспрессия белка NSD2 выявлена у 7 больных (33,4%), экспрессия циклина D1 — у 6 больных (28,6%). При этом сочетанная экспрессия 2 белков (NSD2 и c-Maf) определена в 1 случае (7,1%), 3 белков — в 1 случае (7,1%). У 7 пациентов сопоставлены результаты цитогенетического исследования клеток костного мозга и ИГХ-исследования биоптатов костных плазмноклеток (табл.). В случаях 1–3 выявлена положительная корреляция между двумя методами, что характеризует метод ИГХ как высокочувствительный способ определения маркеров высокого риска у больных ПМ. В случаях 4–5 при отсутствии цитогенетических aberrаций в костном мозге выявлена экспрессия белков NSD2 и циклина D1 в биоптате костной плазмноклетки. В случаях 6–7 в плазматических клетках костного мозга выявлена t(4;14), а в субстрате костной плазмноклетки — сочетанная экспрессия 2 или 3 белков — продуктов онкогенов (рис.), что может свидетельствовать об активации другого опухолевого клона плазматических клеток в костной плазмноклетке.

Таблица. Сопоставление результатов цитогенетического исследования клеток костного мозга методом FISH и иммуногистохимического исследования биоптатов костной плазмноклетки у больных ПМ

№ пациента	Частота выявления цитогенетических aberrаций среди CD138 ⁺ клеток костного мозга (метод FISH)			Наличие экспрессии белков — продуктов онкогенов в биоптате костной плазмноклетки		
	t(4;14)	t(11;14)	t(14;16)	NSD2	Циклин D1	C-Maf
1	0%	70%	0%	-	+	-
2	90%	0%	0%	+	-	-
3	0%	80%	0%	-	+	-
4	0%	0%	0%	+	-	-
5	0%	0%	0%	-	+	-
6	90%	0%	0%	+	-	+
7	70%	0%	0%	+	+	+

Закключение. Частота экспрессии белков NSD2 и циклина D1 в субстрате костной плазмноклетки больных ПМ составила 33,4 и 28,6% соответственно. Проведенное сопоставление хромосомных aberrаций, выявленных методом FISH в костном мозге, и экспрессии белков — продуктов онкогенов в субстрате костной плазмноклетки может свидетельствовать о клональной гетерогенности ПМ и активации разных опухолевых клонов при костных плазмноклетках.

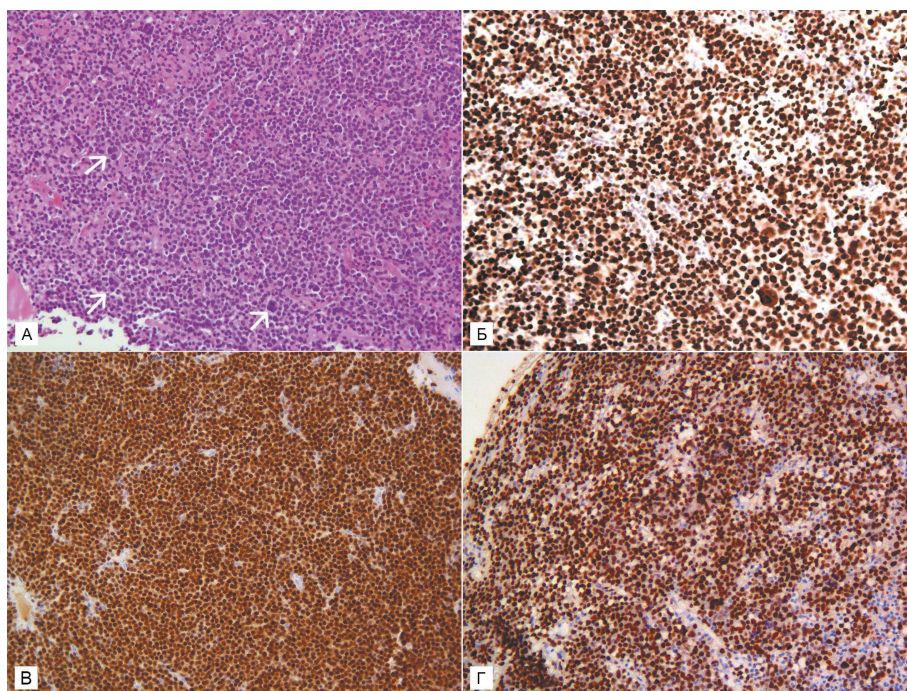


Рис. Пример гистологического и иммуногистохимического исследования биоптата костной плазмноклетки. А. Гистологическая картина биоптата костной плазмноклетки крестца. Инфильтрация зрелыми плазматическими клетками, присутствуют двух- и трехъядерные формы плазматических клеток (указаны стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$.

Иммуногистохимическое исследование. Реакции с антителами к NSD2, cyclin D1 и c-Maf. Иммуноферментный метод. Увеличение $\times 200$.

Б. Ядерная экспрессия NSD2 в 90% опухолевых клеток.

В. Ядерная экспрессия cyclin D1 в $>90\%$ опухолевых клеток.

Г. Ядерная экспрессия c-Maf в 80% опухолевых клеток.

Мангасарова Я. К., Давыдова Ю. О., Гальцева И. В., Тихомиров Д. С., Туполева Т. А., Кравченко С. К.

ВЛИЯНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТА С ЛИМФОМОЙ НА РЕАКТИВАЦИЮ ГЕРПЕС-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Пациенты с лимфомами после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК)

относятся к высокой группе риска по герпес-вирусной инфекции на фоне вторичной иммунной недостаточности. Остаются

неизвестны сроки манифестации герпес-вирусной инфекции в период после ауто-ТГСР и иммунный статус пациентов.

Цель работы. Оценить частоту встречаемости ДНК вирусов герпеса человека (CMV, HSV1, -2, HHV6, EBV) в различных биологических жидкостях на разных этапах ауто-ТГСР (режим кондиционирования СЕАМ), изучить иммунные факторы, влияющие на реактивацию исследуемых вирусов.

Материалы и методы. С 2019 по 2021 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России ауто-ТГСР (режим кондиционирования СЕАМ) в полной ремиссии заболевания выполнена 87 больным с лимфомами. Вирусную репликацию (CMV, HSV1, -2, HHV6 и EBV) определяли ПЦР-РВ в различных биологических жидкостях (кровь, кал, слюна) и субпопуляционный состав лимфоцитов и концентрацию иммуноглобулинов классов М, G, А перед началом режима кондиционирования, на «+5» и «+10» день ауто-ТГСР.

Результаты и обсуждение. На разных этапах ауто-ТГСР в различных биологических жидкостях вирусная репликация была выявлена в 42% случаев:

- до ауто-ТГСР репликация вирусов была выявлена в 9% случаев;
- «+5» день после ауто-ТГСР вирусная репликация в крови не детектировалась при наличии репликации в иных биологических жидкостях (слюна, кал, моча, БАЛ): HSV1, -2 — у 9%, HHV6 — у 13%, CMV — у 1%, EBV — у 3%;
- «+10» день после ауто-ТГСР вирусные ДНК в различных биологических жидкостях определялись у 42% больных: HSV1,

-2 — 16%, HHV6 — 23%, CMV — 2%, EBV — 1%. Оценено влияние таких факторов, как концентрация иммуноглобулинов классов М, G, А и субпопуляционного состава лимфоцитов. Статистически значимыми оказались лишь два фактора — это доля В-клеток от всех лимфоцитов и абсолютное содержание В-клеток в крови, измеренные до выполнения ауто-ТГСР. Медиана доли В-клеток у пациентов, у которых после ауто-ТГСР обнаруживались герпес-вирусы, составила 0,26%, а в группе пациентов без вирусной инфекции — 6,7% (p=0,019). Медиана абсолютного содержания В-клеток до ауто-ТГСР в группе пациентов с выявляемыми вирусами после ауто-ТГСР составила $0,001 \times 10^9/\text{л}$, а в группе пациентов без вирусной инфекции — $0,098 \times 10^9/\text{л}$ (p=0,026). ROC-кривые для этих значимых параметров субпопуляционного состава лимфоцитов показали, если до ауто-ТГСР доля В-клеток была <1,5%, то вероятность обнаружения вирусов составляла 86%, а если доля В-клеток была $\geq 1,5\%$, то вирусы у пациентов не обнаруживались в течение 10 дней после ауто-ТГСР (p=0,0095).

Заключение. Наиболее часто у пациентов с лимфомами после ауто-ТГСР наблюдалась реактивация HSV1, -2 и HHV6 в 16 и 23% соответственно. Частота выявления вирусной репликации увеличивалась с 26 до 42% в период восстановления гранулоцитопоза на «+10» день. В период миелотоксического агранулоцитоза ДНК герпес-вирусов не определялась в крови, но выявлялась в иных биологических жидкостях. Одним из предикторов реактивации вирусной инфекции может служить снижение В-клеток от всех лимфоцитов и абсолютное содержание В-клеток в крови перед ауто-ТГСР.

Мангасарова Я. К.¹, Шмаков Р. Г.², Кравченко С. К.¹

АГРЕССИВНЫЕ ЛИМФОМЫ У БЕРЕМЕННЫХ

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России

Введение. Редкая встречаемость агрессивных лимфом во время беременности, отсутствие единых подходов к лечению данных пациентов и информаций о физическом развитии детей, частоты врожденной и приобретенной патологии новорожденных делает данную проблему актуальной.

Цель работы. Анализ результатов лечения больных агрессивными лимфомами, диагноз которым впервые установили на разных сроках беременности.

Материалы и методы. С 1993 по 2021 г. на лечении в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России находились 82 беременные женщины с лимфомами, из них 22 (27%) с агрессивными: первичная медиастинальная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) (n=14), анапластическая крупноклеточная ALK+ лимфома (n=1), В-клеточная крупноклеточная лимфома (n=7). Медиана

возраста пациенток составила 30 (21–37) лет. Медиана срока беременности на момент диагностики агрессивной лимфомы составила 22 недели (диапазон 11–32), 2 беременности были многоплодными.

Результаты и обсуждение. Химиотерапию в зависимости от варианта лимфомы (R+DA-EPOCH-21, VACOP-B, R+CHOP-21, CHOP-E) во время беременности проводили в 86% случаев, 14% — в послеродовом периоде. Родилось 24 ребенка: 11 мальчиков, 13 девочек.

Заключение. В результате выбранной тактики и работы междисциплинарной команды врачей 21 пациентка завершила лечение и находится в полной ремиссии заболевания. Одна пациентка умерла в прогрессии заболевания. Все рожденные дети, несмотря на химиотерапию и выявленные у них перинатальные осложнения, живут без каких-либо отклонений в развитии.

Масликова У. В., Хамаганова Е. Г., Дроков М. Ю., Урыбин И. Ю., Михальцова Е. Д., Старикова О. С., Попова Н. Н., Конова З. В., Довыденко М. В., Королева О. М., Дубняк Д. С., Дмитрова А. А., Васильева В. А., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н.

ВЛИЯНИЕ «НАИЛУЧШЕГО» ГЕНОТИПА КИЛЛЕРНОГО ИММУНОГЛОБУЛИНОПОДОБНОГО РЕЦЕПТОРА НА РАЗВИТИЕ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ ТРАНСПЛАНТАТА У РЕЦИПИЕНТОВ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕВЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Натуральные киллеры (НК) — клетки врожденной иммунной системы, которые первыми восстанавливаются после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСР) и играют важную роль в контроле над опухолью и защите от инфекций в ранний посттрансплантационный период. Функциональная активность НК-клеток зависит от наличия на их поверхности киллерного иммуноглобулиноподобного рецептора (КИР). В норме ингибирующий КИР распознаёт собственные клетки HLA и не повреждает их. Однако в случае алло-ТГСР имеется mismatch в генах КИР и их лигандах, т.к. HLA и КИР кодируются на разных хромосомах и наследуются не связно. Таким образом, возможно негативное влияние тех или иных КИР реципиента в направлении «хозяин против трансплантата». Условно

гены КИР разделены на три группы — «наилучшая», «лучшая», «нейтральная».

Цель работы. Изучить влияние «наилучшего» иммуноглобулиноподобного рецептора на развитие несостоятельности трансплантата у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток при злокачественных и незлокачественных заболеваниях по сравнению с «лучшими» и «нейтральными» КИР.

Материалы и методы. В исследовании были проанализированы образцы крови 66 реципиентов гемопоэтических стволовых клеток. Генотипирование осуществляли методом полимеразной цепной реакции с сиквентс-специфическими праймерами (PCR-SSP) с использованием наборов KIR Genotyping SSP Kit (IBAG Healthcare, Germany). Оценивалось влияние наличия «наилучшего»

генотипа КИР на развитие несостоятельности трансплантата. Характеристики пациентов представлены в табл. Статистический анализ данных проводился с использованием языка программирования R 4.1. Для оценки статистической значимости различий между двумя независимыми выборками использовался U-критерий Манна – Уитни. Различия признавались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. На рисунке показано влияние генотипа КИР «лучший» на развитие несостоятельности трансплантата. По полученным данным, при наличии генотипа «наилучший» вероятность развития несостоятельности трансплантата значимо выше, чем при «нейтральном» и «лучшем» генотипе.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что при отсутствии у реципиента «наилучшего» генотипа КИР риск развития несостоятельности трансплантата снижается. С учётом небольшого накопленного опыта как в наших наблюдениях, так и в литературе, дальнейшие исследования имеют важное значение.

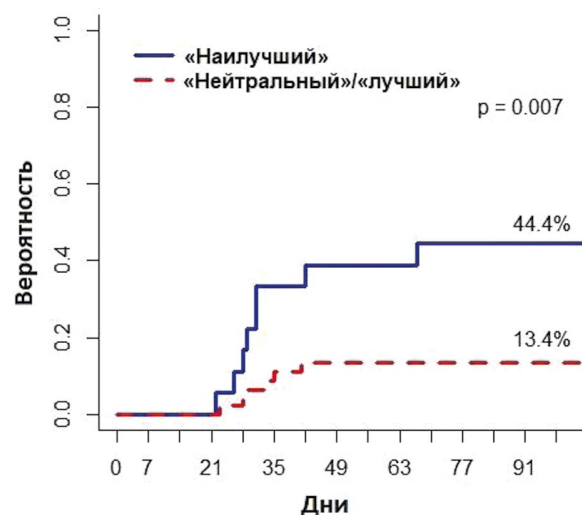


Таблица. Характеристики пациентов, включённых в исследование

Характеристика	«наилучший», N=18	«нейтральный» / «лучший», N=48	p-value
Пол			0,8
Женщина	9 (50%)	22 (46%)	
Мужчина	9 (50%)	26 (54%)	
Диагноз			0,031
Лимфома	1 (5,6%)	4 (8,3%)	
МДС ¹	3 (17%)	3 (6,2%)	
ОЛЛ ²	5 (28%)	16 (33%)	
ОМЛ ³	5 (28%)	24 (50,8%)	
ПМФ ⁴	3 (17%)	0 (0%)	
ХМЛ ⁵	1 (5,6%)	1 (2,1%)	
Тип донора			0,6
Неродственный частично совместимый	9 (50%)	14 (29%)	
Неродственный полностью совместимый	1 (5,6%)	3 (6,2%)	
Родственный частично совместимый	0 (0%)	1 (2,1%)	
Гаплоидентичный	8 (44%)	29 (60%)	
Родственный полностью совместимый	0 (0%)	1 (2,1%)	
Режим кондиционирования			>0,9
МАК ⁶	2 (11%)	7 (15%)	
RIC ⁷	16 (89%)	41 (85%)	
Несостоятельность трансплантата (НТ)			0,059
Нет	7 (39%)	22 (46%)	
Первичная НТ	8 (44%)	7 (15%)	
Вторичная НТ	2 (11%)	4 (8,3%)	
Первичная гипофункция трансплантата	1 (5,6%)	8 (17%)	
Вторичная несостоятельность трансплантата	0 (0%)	7 (15%)	
Смерть	6 (33%)	21 (44%)	0,4

¹ миелодиспластический синдром

² острый лимфобластный лейкоз

³ острый миелобластный лейкоз

⁴ первичный миелофиброз

⁵ хронический миелоидный лейкоз

⁶ миелоаблативное кондиционирование

⁷ кондиционирование пониженной интенсивности

Миронова Д. А., Васильева В. А., Дроков М. Ю., Михальцова Е. Д., Королева О. М., Попова Н. Н., Дубняк Д. С., Дмитрова А. А., Никифорова Н. М., Сайдуллаева И. С., Карасева Л. А., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н.

КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АЛЛО-ТГСК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Вспышка новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванная SARS-CoV-2, приобрела характер пандемии 11 марта 2020 г. [1]. Группа пациентов с онкогематологическими заболеваниями, особенно пациенты после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), представляют особый интерес, учитывая их иммунокомпрометированное состояние, вследствие чего течение заболевания может отличаться более тяжелым характером.

Цель работы. Исследование общей выживаемости у пациентов после алло-ТГСК с разной степенью тяжести COVID-19.

Материалы и методы. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в период с 11 марта 2020 г. по 1 августа 2021 г. у 70 пациентов после алло-ТГСК, наблюдавшихся амбулаторно, была зарегистрирована инфекция COVID-19. Случай считался подтвержденным у пациентов при наличии РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР в мазке со слизистой ротоглотки/носоглотки. Среди этих пациентов 3 заболели на сроке до 6 месяцев, 8 — на сроке 6–12 мес., 59 пациентов — на сроке более 12 месяцев после алло-ТГСК. Иммуносупрессивную терапию (ИСТ) при этом получали 29 человек. Признаки острой/хронической реакции «трансплантат против хозяина» (oРТПХ/хр-РТПХ) наблюдались у 36 человек. Поддерживающую полихимиотерапию, в том числе ингибиторы тирозинкиназ, получали 8 пациентов. Оценка степени тяжести проводилась согласно клиническим рекомендациям по лечению COVID-19 National Institutes of Health (NIH): бессимптомное, легкое, умеренное, тяжелое и критическое течение заболевания [2]. По классификации NIH бессимптомное течение наблюдалось у 7 пациентов. В легкой форме заболевание протекало практически у 32

пациентов. В средней степени тяжести заболевание перенесли 17 человек. Тяжелое и критическое течение COVID-19 было у 14 пациентов, со смертельным исходом — у 4. В госпитализации нуждалось 15 пациентов. В тяжелой и критической форме COVID-19 перенесли пациенты на поздних сроках после алло-ТГСК (> 6 мес. после алло-ТГСК), за исключением 1 пациента, переболевшего критической формой COVID-19 на раннем сроке после алло-ТГСК (< 6 мес. после алло-ТГСК). Среди 4 пациентов, умерших именно во время или от приближенных последствий COVID-19, все пациенты имели признаки РТПХ, 3 пациента получали ИСТ. Кроме того, еще 3 пациента погибли уже после выздоровления от COVID-19, на фоне инфекционных осложнений после алло-ТГСК.

Результаты и обсуждение. Несмотря на такое серьезное заболевание, при котором смертность у соматически здоровых больных составляет 9–10% [3, 4], по ряду работ из гематологических стационаров мира общая выживаемость (ОВ) у пациентов после алло-ТГСК через 6 недель после перенесенного COVID-19 составляет 77,9% [5]. В нашей работе ОВ для всех пациентов составила 89% (рис. 1), худшая ОВ (40%) была в группе больных с критическим течением COVID-19 (рис. 2).

Заключение. Нами была выявлена сопоставимая ОВ в общей группе больных после алло-ТГСК по сравнению со здоровыми лицами, перенесшими COVID-19. Это может быть обусловлено степенью ослабления иммунного ответа, что снижает вероятность цитокинового шторма. Пациентам после алло-ТГСК следует избегать факторов, приводящих к инфицированию SARS-CoV-2, а также рассмотреть возможность ранней вакцинации после алло-ТГСК при отсутствии противопоказаний [6].

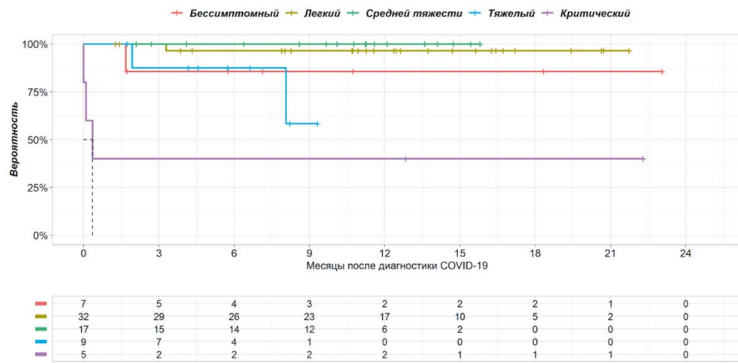


Рис. 1.

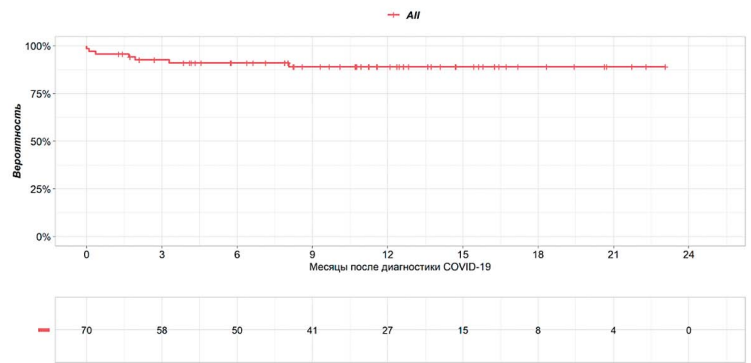


Рис. 2.

Михалева М. А.¹, Мартынкевич И. С.¹, Мотыко Е. В.¹, Булдаков И. А.¹, Петров С. В.¹, Кувшинов А. Ю.¹, Волошин С. В.²

СЕКВЕНИРОВАНИЕ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ В ИЗУЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА

¹ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России»,

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России

Введение. Применение цитогенетических и молекулярных методов в диагностике хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) позволило получить информацию о биологии опухолевого клона, ставшей фундаментальной. Активное использование технологии секвенирования нового поколения (Next-generation sequencing, NGS) создало условия для определения мутационного статуса ХЛЛ — генетической и эпигенетической изменчивости — основы гетерогенного течения заболевания. Выявление драйверных мутаций предоставляет возможность как стратифицировать пациентов на прогностические группы и подбирать оптимальную тактику лечения, так и вести направленный поиск новых мишеней для создания препаратов с большей эффективностью у больных ХЛЛ.

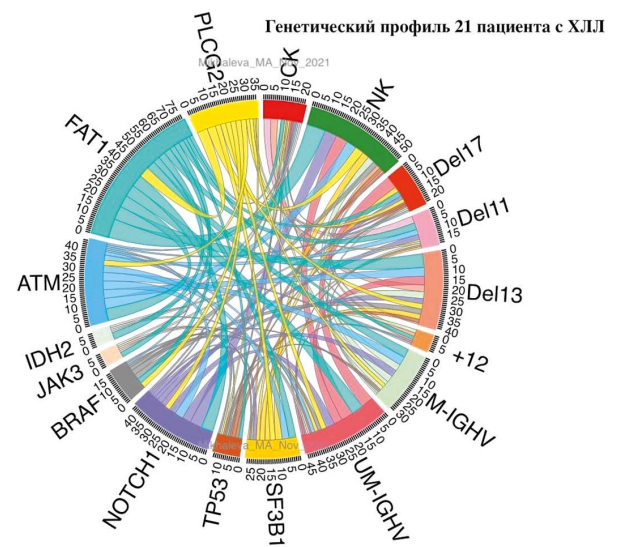
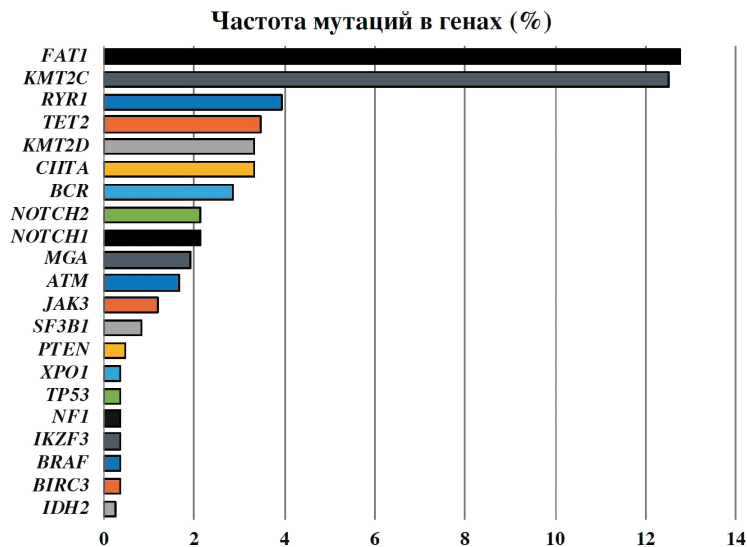
Цель работы. Исследовать мутационный статус у больных ХЛЛ с использованием «Лимфоидной таргетной NGS-панели генов».

Материалы и методы. В исследование было включено 86 пациентов с ХЛЛ: нелеченные (n=62) и рецидивирующие/рефрактерные (n=24). Диагноз ХЛЛ был верифицирован в соответствии с критериями iwCLL (iwCLL, Hallek et al., 2018). Стратификация осуществлялась по результатам молекулярно-генетических исследований (стандартное кариотипирование, FISH-исследование, определение мутационного статуса IGHV). Все пациенты имели показания к началу лечения. Схемы терапии: иммунохимиотерапия с анти-CD20-моноклональными антителами (n=48); монотерапия ингибиторами ВТК (n=18) или Bcl-2 (n=3); комбинации таргетных препаратов (n=17). Секвенирование проводилось на платформе MiSeq (Illumina,

USA) с применением разработанной «Лимфоидной таргетной NGS панели генов» (комплексная панель 117 генов). Образцы ДНК были выделены из В-лимфоцитов крови при помощи стандартного фенол-хлороформного метода. Средняя глубина прочтения — 1000х. Порог частоты встречаемости аллеля (VAF) — 2%. Клиническая значимость выявленных мутаций оценивалась с помощью открытых баз данных с применением *in silico* анализа.

Результаты и обсуждение. Проведено секвенирование 21 образца ДНК пациентов, в которых обнаружены генетические аберрации — 839 вариантов в 89/117 генах. Наиболее частые мутации: FAT1 (12,7%), обуславливающий рефрактерность к терапии; KMT2C (12,5%) и его паралог KMT2D (3,34%), ускоряющие процесс опухолевой пролиферации. В группе с неблагоприятным прогнозом течения заболевания у 14/24 пациентов были выявлены известные патогенные варианты мутаций (SF3B1 K700E, SF3B1 G742D, SF3B1 K666E, TP53 Lys120Glu, TP53 H179R, NOTCH1 P2514fs*4, NOTCH1 Q2404*, NOTCH1 Q2503*, BRAF D594G, BRAF K601N, PTEN (c.1321-2A> T), BIRC3 Q547fsX21, MGA R1246X, MGA F907fsX25, JAK3 V722L, IDH2 T352P, IKZF3 L162R) и у 2/24 — мутации вероятно патогенного характера (ATM Y2080, CNF1 M2217V, XPO1 E571K).

Заключение. Промежуточные данные исследования мутационного статуса с использованием NGS-технологии свидетельствуют о возможности ее применения в клинической практике. Для оценки корреляции с клинико-лабораторными характеристиками заболевания исследование продолжается.



Морозова Е. В., Рудакова Т. А., Власова Ю. Ю., Барабанщикова М. В., Моисеев И. С., Бондаренко С. Н., Кулагин А. Д.

ФАКТОРЫ РИСКА НЕПРИЖИВЛЕНИЯ И ГИПОФУНКЦИИ ТРАНСПЛАНТАТА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

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

Введение. Несмотря на значимые успехи терапии ингибиторами тирозинкиназ, алло-ТГСК остается одним из вариантов лечения хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ). Результаты алло-ТГСК ухудшаются при различных нарушениях функции трансплантата, ассоциированных с риском рецидива и осложнениями цитопении.

Цель работы. Оценить частоту, факторы риска и исходы первичного неприживления трансплантата (ПН) и тяжелой гипофункции трансплантата (тГФТ) после алло-ТГСК у пациентов с ХМЛ.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ вошел 121 пациент (медиана возраста 37 лет, 18–66; М77, Ж44) после алло-ТГСК по поводу ХМЛ от неродственного (78), родственного HLA-совместимого (34) и родственного гаплоидентичного донора (9). Критерии тГФТ: абсолютное число нейтрофилов (АЧН) $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$, и/или тромбоциты (Тр) $< 20 \times 10^9/\text{л}$, и/или гемоглобин (Гем) < 70 г/л после приживления, полный или стабильный смешанный донорский химеризм $> 90\%$, отсутствие рецидива, отторжения трансплантата и острой РТПХ III–IV степени.

Результаты и обсуждение. Приживление зарегистрировано у 106 (88%) пациентов с медианой времени восстановления АЧН более $0,5 \times 10^9/\text{л}$ — 22 (8–58) дня. Приживление трансплантата документировано в 96, 89 и 78% при HLA-совместимых, частично HLA-совместимых и гаплоидентичных ТГСК соответственно ($p=0,05$). Рецидив ХМЛ развился в 31 случае с медианой времени после алло-ТГСК 106 (15–333) дней, в 5 случаях имелся рецидив /

прогрессирование ХМЛ до Д30 после алло-ТГСК. ПН было зарегистрировано в 8 (7%) случаях. У пациентов с дополнительными хромосомными аномалиями (ДХА) частота ПН составила 14% против 2,5% при отсутствии ДХА ($p=0,02$). Тяжелая ГФТ развилась у 11 пациентов с кумулятивной частотой 8% (95% ДИ, 4–14) в течение 1 года после алло-ТГСК. Частота тГФТ составила 40% при использовании кондиционирования с суммарной дозой бусульфана 12 мг/кг, 14% — при 10 мг/кг и 6% — при 8 мг/кг, $p=0,03$. Другие факторы, предшествующие трансплантации, не показали какой-либо статистической корреляции с синдромами недостаточности трансплантата после ТГСК. Однолетняя безрецидивная летальность (БЛ) составила 26% (95% ДИ 18–35). При этом БЛ у пациентов с приживлением трансплантата была 23% (95% ДИ, 15–32) против 71% (95% ДИ, 39–96) у пациентов с ПН ($p < 0,0001$), в то время как БЛ у пациентов с тГФТ составила 20% (95% ДИ, 5–59) по сравнению с 26% (95% ДИ, 18–36) у пациентов без тГФТ ($p=0,74$). Общая выживаемость (ОВ) в течение 1 года составила 60% (95% ДИ, 51–69). У пациентов с ПН ОВ составила 13% (95% ДИ, 0,7–42) против 64% (95% ДИ, 54–72) в случае приживления трансплантата ($p < 0,0001$). Тяжелая ГФТ не имела статистически значимого влияния на ОВ: 73% (95% ДИ, 37–90) против 59% (95% ДИ, 49–69), $p=0,47$.

Заключение. ПН и тГФТ остаются серьезными проблемами при проведении алло-ТГСК при ХМЛ. Требуется дальнейшее изучение роли биологических характеристик ХМЛ в развитии данных состояний, а также оптимизация методов их профилактики.

Нестерова Е. С., Северина Н. А., Бидерман Б. В., Судариков А. Б., Ковригина А. М., Обухова Т. Н., Кравченко С. К., Куликов С. М., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.

НОВОЕ СОЧЕТАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРИ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЕ 1-3А ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО ТИПА (ЦТ) КАК ОСНОВА РИСК-АДАПТИВНОЙ ТЕРАПИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. ФЛ характеризуется клинической и морфологической гетерогенностью. В основе лежат патогенетические механизмы развития опухолевых клеток. Идентификация и оценка факторов риска является важнейшей задачей: позволяет оценивать и прогнозировать эффективность лечения, лежит в основе риск-адаптированных подходов к терапии.

Цель работы. Определить и оценить факторы риска для общей выживаемости (ОВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ) при ФЛ 1-3А цт.

Материалы и методы. В проспективное сравнительное исследование, проведенное с 2010 по 2021 г. в НМИЦ гематологии

(г. Москва), включено 334 пациента с ФЛ 1–3А цт (женщины 209/334 (63%), мужчины 125/334 (37%), медиана возраста — 53 (21–83) г.). В 80/334 случаях (пациенты с доступными образцами биопсии) выполнен молекулярно-генетический анализ. Медиана наблюдения за больными 53 мес. Мутационный статус экзона 16 и интронный полиморфизм rs_2072407 гена EZH2 исследованы методом секвенирования по Сэнгеру. Рearанжировки BCL-2 определялись методом кариотипирования (СЦИ или FISH). Исследования выполнены на биоптатах лу, взятых до начала терапии.

Результаты и обсуждение. В результате проведенного комбинированного анализа в однофакторной и пошаговой

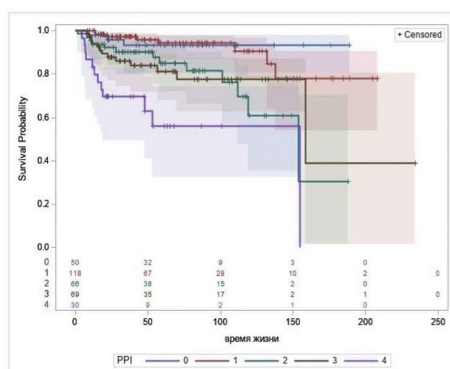


Рис. 1. ОВ больных ФЛ в зависимости от суммы баллов (количества факторов риска).

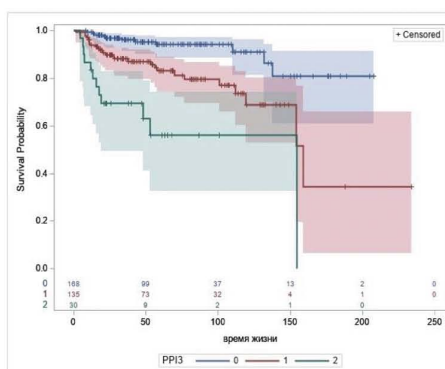


Рис. 2. ОВ больных ФЛ в зависимости от индекса PPI3: 0 — низкий риск (0–1 фактор), 1 — средний риск (2 фактора), 2 — высокий риск (3–4 фактора)

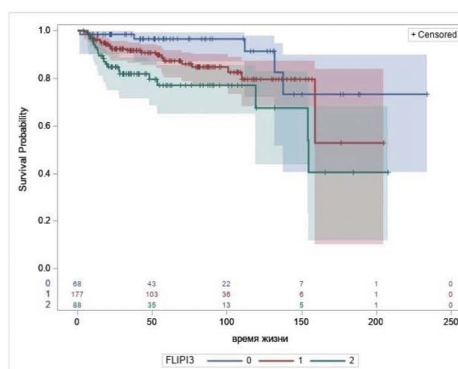


Рис. 3. ОВ больных ФЛ по группам риска FLIPI: 0 — низкий риск (0–1 фактор), 1 — средний риск (2 фактора), 2 — высокий риск (3–5 факторов)

многофакторной модели были отобраны следующие наиболее значимые факторы риска для ОБ и БСВ (события: прогрессия, рецидив, смерть): 3А ц.т vs 1–2 ($p=0,0001$), наличие/отсутствие bulky ($p=0,005$), Ki-67 >35% vs Ki-67 ≤35% ($p=0,0008$), короткий анамнез <7 мес. vs ≥7 мес. ($p=0,14$), генотип GG vs AA/AG по полиморфному аллелю rs_2072407 гена EZH2 ($p=0,06$), наличие/отсутствие реаранжировок BCL-2 ($p=0,0001$). 3А ц.т, bulky, Ki-67 >35%, анамнез <7 мес. объединены нами в новую прогностическую модель PPI (Personalized Predictive Index). PPI распределяет пациентов на 3 группы риска (PPI3): 0–1 — низкий риск, 2 — средний, 3–4 — высокий. 7-летняя ОБ для PPI: при отсутствии факторов риска — 92%, при наличии 1 фактора — 90%, при наличии 2 — 82%, при наличии 3 — 77%, при наличии 4 — 55% ($p=0,0001$) (рис. 1). 7-летняя ОБ больных для группы низкого риска PPI3 — 92%, для среднего риска — 80%, для высокого риска — 55% ($p=0,0001$) (рис. 2). Для сравнения: 7-летняя ОБ

больных для группы низкого риска по FLIPI — 95%, для среднего риска — 86%, для высокого риска — 77% ($p=0,0041$) (рис. 3). PPI3 выглядит более точной для прогноза ОБ больных ФЛ. PPI3 более «контрастно» стратифицирует больных по группам риска при проведении иммунохимиотерапии. Включение в PPI3 биологических маркеров усилит информативность прогностической модели.

Закключение. Прогностическая модель PPI3 по сравнению с FLIPI обладает большей чувствительностью прогнозирования неблагоприятных событий у больных ФЛ, особенно в группе высокого риска. Наиболее значимыми биологическими маркерами, ассоциированными с благоприятным прогнозом при ФЛ, являются реаранжировки BCL-2 в сочетании с генотипом GG rs2072407 гена EZH2. Включение в PPI биологических маркеров увеличивает ее прогностическую ценность и улучшает возможность дифференцированного выбора терапии больных ФЛ.

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

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

¹Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ, ²ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Введение. Согласно имеющимся данным, пандемия COVID-19 оказывает серьезное негативное влияние на качество жизни людей. Влияние пандемии может быть особенно существенным для такой уязвимой группы населения, как пациенты с онкогематологическими заболеваниями.

Цель работы. Цель исследования — изучить качество жизни и психические нарушения у онкогематологических больных, получающих плановое стационарное лечение на фоне пандемии COVID-19.

Материалы и методы. В анализ включены 83 пациента онкогематологического профиля, проходившие плановое лечение в НМХЦ им. Н.И. Пирогова в январе – феврале 2021 года и принимавшие участие в наблюдательном исследовании «Качество жизни на фоне пандемии коронавируса» (КЖ-Ков-21). Пациенты однократно заполняли следующие формы — цифровую оценочную шкалу (ЦОШ) качества жизни, Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS) и специальную анкету, содержащую социо-демографическую информацию и вопросы о связанных с пандемией проблемах в повседневной жизни. Средний возраст пациентов — $47,9 \pm 15,1$ года (20–83); 70,9% — женщины. Из общего числа пациентов 28% указали, что болели COVID-19; 8,5% — не уверены, болели ли они COVID-19.

Результаты и обсуждение. В целом 60,3% пациентов отметили ухудшение своего качества жизни в период пандемии COVID-19. При этом у 37,4% пациентов ухудшение качества жизни было незначительным, а у 22,9% — существенным. Физическое функционирование за время пандемии ухудшилось у 39,5%

пациентов (у 10% существенно); психоэмоциональное функционирование — у 45,7% пациентов (у 16,1% — существенно); негативные изменения взаимоотношений с близкими и в семье были выражены в меньшей степени (13,6 и 7,7%). Согласно ЦОШ качества жизни, 26,9% пациентов имели плохое/очень плохое качество жизни (0–5 баллов из 10), остальные — хорошее качество жизни. Повышенный/пограничный уровень тревоги установлен у 32,1%, повышенный/пограничный уровень депрессии — у 17,3% пациентов. Большинство пациентов (67,9%) отметили, что для них актуальны трудности, связанные с пандемией COVID-19, — возможные ограничения доступности медицинской помощи (50,9%), недостаток личного общения (41,8%), снижение доходов (27,3%), сложности с организацией жизни и работы в удаленном режиме (20%), обеспокоенность снижением уровня образования из-за пандемии (14,5%), потеря работы (10,9%).

Закключение. Более половины больных с онкогематологическими заболеваниями имели ухудшение качества жизни в период пандемии COVID-19. Негативные изменения в большей степени связаны с психоэмоциональным функционированием. У существенной доли пациентов наблюдались повышенные/пограничные уровни тревоги и/или депрессии. Для снижения рисков психических нарушений у данной группы пациентов в условиях пандемии COVID-19 целесообразным представляется скрининг поступающих в стационар на наличие высокого уровня тревоги и депрессии с целью оказания им психологической поддержки и более тщательного сопровождения во время лечебных мероприятий.

Обухова Т. Н., Кислицына М. А., Новикова Т. Ю., Бидерман Б. В., Орлова А. А., Сейдалиева К. Р., Судариков А. Б.

ДЕТЕКЦИЯ ДЕЛЕЦИИ 17p13/TP53 ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ МЕТОДОМ ARRAYCGH

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Делеция 17p13/TP53 (del17p) является фактором самого неблагоприятного прогноза и одним из основных критериев выбора терапии у больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ). FISH-исследование является частью рутинной диагностики del17p. В редких случаях при FISH у больных ХЛЛ отмечается значительное снижение интенсивности флуоресцентного сигнала (diminished, dim) от одного локуса 17p, что не позволяет сделать заключение об утрате гена TP53, так как ДНК-зонд гибридизуется с участком 17p13.1, включающим ген TP53 и около 70 kb за пределами его 5'- и 3'-концов. При arrayCGH выявляются субмикроскопические вариации числа копий (CNV) и потеря гетерозиготности при нормальном количестве копий (CN-LOH) вследствие однородительской дисомии (ОРД).

Цель работы. Определить участки делеции в локусе 17p13.1 и вовлечение гена TP53 при dim-FISH, а также другие CNV и CN-LOH методом arrayCGH.

Материалы и методы. С июня 2020 г. по май 2021 г. в НМИЦ гематологии FISH-исследование на наличие del17p с ДНК-зондом XL TP53/17cen (MetaSystems) выполнено 1384 больным ХЛЛ. 6 больным с dim-TP53 выполнены arrayCGH на микроматрице OGT 8x60k+SNP (Oxford Gene Technology) с использованием платформы Agilent Technology и исследование мутаций в гене TP53 (2–11-й экзоны) методом NGS согласно Pavlova et al.

Результаты и обсуждение. Del17p при FISH выявлена у 176 из 1384 больных (12,7%). У 6/1384 больных (0,4%) выявлен dim-TP53 (2 М, 4 Ж; медиана возраста — 65 лет: 28–73). В 4 случаях

из 6 (66,7%) наблюдались CNV-делеции в локусе гена TP53/17p13 различной длины, в 2 из них — частичная делеция гена TP53 (5–11-й и 2–11-й экзоны). В 1 случае протяженной делеции 17p13.1 (1,02 Mb) ген TP53 не был затронут, но делетирован рядом расположенный ген WRAP53, функционально связанный с TP53. У 1 больного без выявленных CNV в 17p обнаружен протяженный участок ОРД (15,97 Mb) в регионе 17p13.3p11.2, затрагивающий TP53. У 1 пациента не обнаружено CNV в 17p13. У всех больных выявлено ≥3 дополнительных CNV (комплексные нарушения кариотипа): хромотрипсис в 5q, амплификации 2p16.3 и 8q21.3q24.3 с вовлечением гена MYC, делеции 1q24.1q24.2, 9q21.11q34.3, 11q22.1q23.1 с вовлечением гена ATM, 10q23.2q24.1, делеции 13q14 различной протяженности, ОРД в локусах 1p36.11p35.1, 7q11.21q11.22 и 7q21.11q21.3 и другие нарушения. У всех 6 больных также выявлены (вероятно) патогенные мутации в гене TP53,

Таблица. Результаты исследований методами FISH, arrayCGH и NGS

№	Пол	Возраст	FISH (dim TP53)	ArrayCGH		NGS TP53		
				TP53		Другие CNV и CN-LOH	Мутация, значение	VAF
				ISCN	Результат			
1/ETH	ж	73	95%	arr[hg19] 17p13.1(7,591,754-8,616,244)x1	Делеция части локуса 17p13.1, делеция генов TP53 и WRAP53. Размер делеции — 522.16 kb.	Loss: 1q24.1q24.2 (941,2 kb); 4p15.2 (944,2 kb), 4q24 (944,2 kb), 13q14.2q14.3 (4,26 Mb), 17q21.31 (791,23 kb), 17q21.32 (582,97 kb), 17q25.1 (685,84 kb), 17q25.3 (1,07 Mb)	p.C135F, патогенная	92%
2/КТД	ж	71	90%	arr[hg19] 17p13.3p11.2 (1,135,130-17,103,280)x2 hnz	17p в норме, делеции гена TP53 нет. LOH в регионе 17p13.3p11.2 затрагивает ген TP53. Размер LOH — 15.97 Mb.	CN-LOH: 7q11.21q11.22 (8,42 Mb) Loss: 4q24 — (825,9 kb); 13q14.11q21.1 (15,76 Mb) Gain: 8q21.3q24.3 (57,86 Mb) — MYC	p.C242Y, патогенная	90%
3/КФА	ж	28	20%	arr[hg19] 17p13.3p13.1(10,152-7,579,190)x1	Делеция локуса 17p13.1p13.3, делеция части гена TP53 (экзоны 5-11). Размер делеции — 7.57 Mb.	5q хромотрипсис — arr(5q)cth Gain: 4p16.3 (92.68Kb) Loss: 6p21.32p21.2 (6,9 Mb); 6p21.1p11.2 (13,56 Mb); 9q21.11q21.31 (10,87 Mb); 9q22.32q34.3 (40,39 Mb); 10 q23.2q24.1 (8,26 Mb); 11q11q12.1 (24,7 Mb); 13q14.13q34 (68.38Mb); 15q11.2q15.2 (20,07 Mb); 15q21.3q22.2 (14.42Mb); 15q25.2q26.1 (8,63 Mb)	p.R273H патогенная	65%
4/КСВ	м	60	15%	arr(X,Y) x1,(1-22) x2	17p в норме, ген TP53 в норме.	Gain: 2p16.3p16.2 (3.06Mb); 10q15.3q23.1 (86.66Mb); Loss: 11q22.1q23.1 (7,54Mb)- ATM; 13q14.11q14.3 (12,5 Mb)	p.T125T вероятно, патогенная (регион сплайсинга)	12%
5/СТС	ж	70	44%	arr[hg19] 17p13.1(7,202,685-7,590,539)x1	Мозаичная делеция части локуса 17p13.1, Мозаичная делеция части гена TP53 (экзоны 2-11). Размер делеции — 387,87 kb.	CN-LOH: 1p36.11p35.1 (8, 8 Mb); 7q21.11q21.3 — 7,48 Mb Gain: 4p16.3 (55,36 kb); 6p25.3p23 (13.8 Mb) Loss: 13q14.2q14.3 (426, kb)	p.R175H, p.V173L, патогенные	47%, 17%
6/OAB	м	50	91%	arr[hg19] 17p13.1(7,591,754-8,616,244)x1	Делеция части локуса 17p13.1, ген TP53 в норме, рядом делеция гена WRAP53. Размер делеции — 1.02 Mb.	Gain: 2p25.3p14 (68,19 Mb); 12p13.32 (992,36 kb); 13q12.12 (251,53 kb); 16q21q24.3 (27,84 Mb) Loss: 2q22.1q24.2 (22,9 Mb); 12q24.31q24.32 (6,4 Mb); 13q12.11q12.12 (3,26 Mb); 14q11.2 (1,23 Mb); 14q12 (5,03 Mb); 14q13.1q13.3 (2,45 Mb); 17q25.1q25.3 (4.1 Mb)	p.I195T патогенная	49%

Олейник Ю. А.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОРЕЦИДИВНОГО КУРСА ХИМИОТЕРАПИИ BEGEV-BV У ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВАМИ И РЕФРАКТЕРНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

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

Введение. В реальной российской клинической практике до 30% пациентов с лимфомой Ходжкина нуждаются в проведении второй и последующих линий терапии. Стандартная терапия (DHAP/ICE/IGEV + ауто-ТСКК) позволяет достигнуть длительных ответов не более чем у 40% больных. Брентуксимаб ведотин и ингибиторы PD-1 продемонстрировали высокую эффективность в третьей и последующих линиях терапии ЛХ. Это позволяет включить данные препараты во вторую линию терапии.

Цель работы. Оценить ответ на терапию, нежелательные явления, мобилизационную способность противорецидивного курса BeGEV-BV у пациентов с рецидивами и резистентными формами лимфомы Ходжкина после 1–2-й линий терапии.

Материалы и методы. В исследование включались пациенты — кандидаты для ауто-ТСКК после 1–2-й линий предшествующей терапии. Пациентам планировалось проведение 2 курсов по схеме BeGEV-BV (бендамустин 90 мг/кв.м. во 2–3-й дни, гемцитабин 800 мг/кв.м. в 1-й и 4-й дни, винорельбин 20 мг/кв.м. в 1-й день, преднизолон 100 мг в 1–4-й дни, брентуксимаб ведотин 1,8 мг/кг в 1-й день) с оценкой ответа на основании данных ПЭТ-КТ. При дости-

у одного из них — 2. Только у пациента с dim-TP53 15%-я аллельная нагрузка мутации в гене TP53 была невысокой — 12%. Во всех остальных случаях (суммарная) VAF была более 40% (49–92%). Результаты представлены в таблице.

Заключение. Метод arrayCGH позволил нам уточнить структуру нарушений в локусе 17p13.1 при dim-TP53 по результатам FISH. В исследованной группе больных нарушения в 17p13.1 представлены делециями как с потерей гена TP53, так и с потерей рядом расположенного и функционально связанного гена WRAP53, а также ОРД с вовлечением TP53. Все случаи сопровождались (вероятно) патогенными мутациями в гене TP53 и комплексными нарушениями кариотипа. Таким образом, выявлены геномные аберрации в 17p13.1 как с известным клиническим значением (делеции гена TP53), так и с нарушениями, значение которых предстоит изучить.

жении ПЭТ-негативной ремиссии проводился третий курс терапии и выполнялась ауто-ТСКК (BEAM + брентуксимаб ведотин). При достижении частичного ответа после 2 курсов BeGEV-BV проводилось еще 2 курса терапии с оценкой ответа после 4 курсов. При достижении ПР после 4 курсов выполнялась ауто-ТСКК, при отсутствии ПР констатировалась неудача в терапии и пациенту проводилась терапия с включением ингибиторов PD-1.

Результаты и обсуждение. В исследование включены 14 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет, проходившие лечение в ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина в 2020–2021 гг. В исследуемой группе 7 мужчин и 7 женщин. Первично-рефрактерное течение у 8 пациентов (57%), ранний рецидив — у 4 (28%), поздний — у 2 (15%). Полный метаболический ответ после 2 курсов химиотерапии BeGEV-BV достигнут у 8 пациентов (57%). В 13/14 случаях (92%) выполнена эффективная мобилизация периферических стволовых кроветворных клеток (CD34⁺ более 2,0 млн/кг). Нежелательные явления отмечены у 7 пациентов (50%): кожная токсичность — 5 пациентов, сепсис — 2, водно-электролитные нарушения — 1 (гипонатриемия), агранулоцитоз — 5. У 2 пациентов терапия деэскалирована из-за токсичности

до комбинаций бендамустина с брентуксимабом или ниволумабом, но с последующим выполнением ауто-ТСКК.

Заключение. Курс химиотерапии BeGEV-BV обладает высокой эффективностью и мобилизационной способностью,

но у 7 из 14 пациентов отмечались нежелательные явления 3–4-й степени. Таким образом, с целью снижения токсичности была произведена деэскалация дозы бендамустина с 90 до 70 мг/кв.м.

Павлова Д. Е.

ИНТЕГРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ГЕМОСТАЗА У ДЕТЕЙ С ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»

Введение. Хирургические вмешательства на челюстно-лицевой области у детей с сосудистыми мальформациями и воспалением несут дополнительные риски развития тромботических и геморрагических осложнений в интра- и послеоперационном периоде. В работе рассматриваются классические и интегральные методы оценки гемостаза, их возможности в выявлении гипер- и гипокоагуляционных состояний. Обсуждаются различия результатов между группами заболеваний.

Цель работы. Определить эффективность выявления гипер- и гипокоагуляционных состояний при различных нозологических формах заболеваний с помощью классических коагулологических тестов, тромбоэластографии и тромбодинамики.

Материалы и методы. Оцениваются три группы пациентов: имеющие сосудистые мальформации челюстно-лицевой области, имеющие воспалительные заболевания челюстно-лицевой области и группа контроля. Проводится статистическое сравнение показателей коагулограммы, тромбоэластографии и тромбодинамики в трех группах.

Результаты и обсуждение. Классические тесты не выявляют статистически значимых различий в группе мальформации по сравнению с группой контроля. Интегральные тесты, напротив, показывают достоверное смещение баланса свертывающей системы в сторону гиперкоагуляции и гиперагрегации в группе мальформации и воспаления. Отмечается разница в выраженности этих изменений среди этих двух групп.

Заключение. Интегральные тесты могут являться дополнительным инструментом в диагностике нарушений гемостаза у детей с челюстно-лицевой патологией. Интересна возможность их использования в комплексе для подготовки к хирургическому вмешательству, формирования групп риска возникновения тромботических и геморрагических осложнений, индивидуального выбора корректоров гемостаза (антикоагулянтная и дезагрегантная терапия), принятия решения об использовании компонентов донорской крови и лекарственных препаратов.

Пластинина Л. В.¹, Аль-Ради Л. С.¹, Моисеева Т. Н.¹, Барях Е. А.², Желнова Е. И.², Туполева Т. А.¹

ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПРОТИВ SARS-CoV-2 У ПАЦИЕНТОВ С ВОЛОСАТОКЛЕТОЧНЫМ ЛЕЙКОЗОМ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 И/ИЛИ ВАКЦИНАЦИИ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ГКБ № 52 «Департамента здравоохранения города Москвы»

Введение. Гуморальное звено иммунного ответа может быть нарушено у пациентов с гематологическими заболеваниями, в т.ч. после перенесенного иммунохимиотерапевтического лечения. В условиях пандемии COVID-19 оценка гуморального иммунного ответа против SARS-CoV-2 представляется актуальной и важной задачей, особенно у иммунокомпрометированных больных.

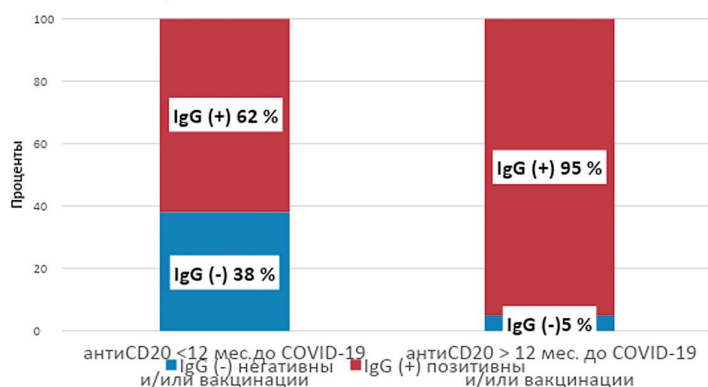
Цель работы. Оценить гуморальный иммунный ответ к SARS-CoV-2 у пациентов с волосатоклеточным лейкозом (ВКЛ), перенесших COVID-19 и/или вакцинированных против SARS-CoV-2.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 118 пациентов с ВКЛ, наблюдающихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, которые перенесли COVID-19 с марта 2020 по октябрь 2021 г. и/или вакцинировались против SARS-CoV-2 с января по октябрь 2021 г. Диагноз ВКЛ устанавливался на основании стандартных лабораторно-инструментальных исследований, включая иммунофенотипирование, определение

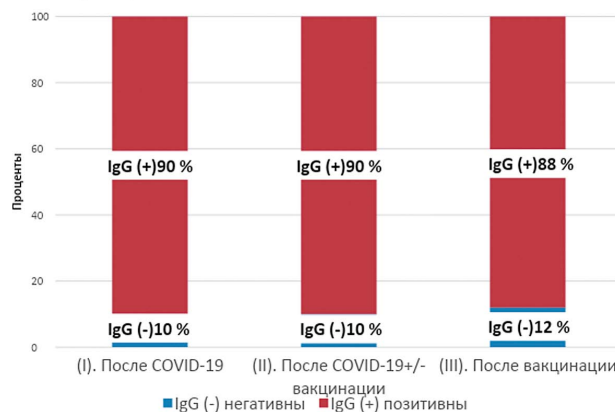
мутации в гене BRAF. Диагноз COVID-19 подтверждался наличием РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР и/или выявлением после перенесенной инфекции антител IgM и/или IgG к SARS-CoV-2 в крови методом иммуноферментного анализа и/или характерной КТ-картиной вирусной пневмонии. Вакцинация в большинстве случаев (89%) проводилась комбинированной векторной вакциной «Гам-КОВИД-Вак». Гуморальный иммунный ответ оценивался по наличию антител (IgG против SARS-CoV-2) у 91 (77%) пациента.

Результаты и обсуждение. Пациенты были разделены на 3 группы: I) 69,5% (n=82) пациентов перенесли COVID-19 и не вакцинировались; II) 14,5% (n=17) пациентов перенесли COVID-19 до или после вакцинации; III) 16% (n=19) пациентов были вакцинированы и не болели COVID-19. В I группе у 90% (n=58/64) пациентов выявлялись антитела IgG против SARS-CoV-2. Сероконверсию имели также 90% (n=9/10) пациентов II группы.

IgG к SARS-CoV-2 после COVID-19 и/или вакцинации в зависимости от давности применения моноклональных антиCD20-антител у пациентов с волосатоклеточным лейкозом



IgG к SARS-CoV-2 после COVID-19 и/или вакцинации у пациентов с волосатоклеточным лейкозом



В III группе положительные результаты на антитела имели 88% (n=15/17) больных. В анамнезе 36% (n=43) пациентов проводилась терапия моноклональными анти-CD20-антителами в период лечения ВКЛ. Иммунный ответ в данной группе оценен у 34 больных, из которых 82% пациентов имели серопозитивные результаты. Сроки введения моноклональных анти-CD20-антител до COVID-19 или вакцинации составили от 9 дней до 146 мес. Пациенты, получившие терапию моноклональными анти-CD20 антителами < 12 мес. до развития COVID-19/вакцинации, в 38% случаях оказались серонегативны по сравнению с 5% пациентов,

которые получали терапию анти-CD20-антителами в срок >12 мес. до COVID-19/вакцинации.

Закключение. Подавляющее большинство пациентов с ВКЛ как после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19, так и после вакцинации имеют сохранный гуморальный иммунный ответ против SARS-CoV-2. При давности применения моноклональных анти-CD20 антител < 12 мес. до развития COVID-19 или вакцинации у пациентов с ВКЛ в 7 раз чаще встречались серонегативные результаты по антителам IgG против SARS-CoV-2, чем в группе больных, получивших иммунотерапию в срок > 12 мес.

Познякова Ю. М., Пшеничникова О. С., Клебанова Е. Е., Мамлеева С. Ю., Галстян Г. М., Суринов В. Л.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА АПШОУШУЛЬМАНА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) — это наследственное или приобретенное заболевание, проявляющееся тромбоцитопенией потребления, микроангиопатической гемолитической анемией и дисфункцией различных органов и систем. Причиной развития ТТП является функциональный или количественный дефицит металлопротеиназы ADAMTS13.

Цель работы. Установление спектра мутаций гена ADAMTS13 в российской популяции больных врожденной ТТП и оптимизация методов ДНК-диагностики ТТП.

Материалы и методы. Проанализировали ген ADAMTS13 у 17 неродственных пациентов с эпизодами ТТП неизвестного происхождения (идиопатического или врожденного). ДНК экстрагировали из клеток периферической крови фенол-хлороформным методом, и все 29 экзонов гена исследовали с помощью секвенирования по методу Сэнгера.

Результаты и обсуждение. У 7 из 17 обследованных пациентов идентифицировано 5 различных нарушений в гене ADAMTS13, обуславливающих развитие врожденной ТТП. Всего найдено 13 мутаций: у 6 пациентов по 2 мутации и у 1 пациента одна мутация (табл.). Среди патогенных вариантов, ассоциированных с врожденной ТТП, обнаружено 2 мутации сдвига рамки считывания, c.3198_3199delCT и c.4143insA (у 4 пациентов), 3 миссенс-мутации — p.Arg1060Trp (4 пациента), p.Arg116Pro и p.Trp387Ser (по одному пациенту). Среди выявленных мутаций гена ADAMTS13 две миссенс-мутации оказались новыми: p.Arg116Pro и p.Trp387Ser. Анализ в программах SIFT, PolyPhen2, Proven и MutationTaster показал их патогенность. Несмотря на ограниченный размер выборки больных с наследственной формой ТТП, исследованных в данной работе, можно сделать вывод

о том, что распространенные во многих европейских популяциях варианты c.4143insA и p.Arg1060Trp являются мажорными и в России. Каждая из них встретилась 5 раз, причем хотя бы одна из них была у всех 7 пациентов (табл.). Необходимо сократить время на проведение дифференциальной диагностики форм ТТП, которая затруднена большими размерами и сложной организацией гена ADAMTS13 (29 экзонов). Наличие мажорных мутаций позволяет разрабатывать методики генетического экспресс-анализа, основанные на использовании аллель-специфичной ПЦР. По результатам проведенного исследования разрабатываются аллель-специфичные ПЦР-системы тестирования патогенных вариантов p.Arg1060Trp и c.4143insA, которые позволят проводить экспресс-диагностику врожденной ТТП в течение суток.

Закключение. Тестирование мутаций в гене ADAMTS13 является важным диагностическим инструментом, позволяющим различить наследственную и приобретенную формы ТТП, для лечения которых применяются принципиально разные терапевтические подходы.

Таблица. Выявленные мутации гена ADAMTS13

Пациент	Пол	Возраст	Мутация	
AD2	М	36	?	c.4143insA
AD4	Ж	21	Arg1060Trp	c.4143insA
AD6-1	М	11	c.3198_3199delCT	c.4143insA
AD8	Ж	31	Trp387Ser	Arg1060Trp
AD22	Ж	23	Arg1060Trp	Arg1060Trp
AD24	Ж	34	Arg116Pro	Arg1060Trp
AD26	Ж	30	c.4143insA	c.4143insA

Рогачева Ю. А., Попова М. О., Синяев А. А., Маркелов В. В., Спиридонова А. А., Власова Ю. Ю., Голощапов О. В., Бондаренко С. Н., Зубаровская Л. С., Кулагин А. Д.

ВЛИЯНИЕ КОЛОНИЗАЦИИ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫМИ БАКТЕРИЯМИ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ НА РАЗВИТИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ РАННЕГО ПЕРИОДА ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА

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

Введение. Бактерии с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), а особенно грамотрицательные (Гр «—») штаммы, являются одной из главных проблем современной онкологии и гематологии.

Цель работы. Изучить влияние колонизации нестерильных сайтов на развитие тяжелых инфекционных осложнений в ранний период после аллогенной трансплантации костного мозга (алло-ТГСК).

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 288 пациентов, которым была выполнена первая алло-ТГСК за период с 2018 по 2019 год в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой (СИС 725). Медиана возраста составила 32 (18–66) года, мужчины — 53% (n=152). Трансплантация была выполнена в большинстве случаев от полностью совместимого неродственного донора — 42% (n=120) и в 26% (n=75) от гаплоидентичного донора. Основное заболевание преимущественно было представлено острыми лейкозами — 62% (n=178).

Результаты и обсуждение. Колонизация нестерильных сайтов перед алло-ТГСК по крайней мере одной Гр «—» бактерией с МЛУ определялась у 28% (n=64). В большинстве случаев резистентность обусловлена бактериями, продуцирующими бета-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС) — 86% (n=55), тогда как карбапенемазы в комбинации с БЛРС определялись у 14% (n=9) пациентов. Этиология колонизации была представлена: *K. pneumoniae* — 55% (n=35), *E. coli* — 21% (n=14), *Pseudomonas spp.* — 11% (n=7), *Citrobacter spp.* — 2,5% (n=2), *Enterobacter spp.* — 1,5% (n=1), *Acinetobacter spp.* — 1,5% (n=1) и 7,5% (n=4) пациентов были колонизированы более чем одной бактерией, включая *K. pneumoniae*. После трансплантации колонизация нестерильных сайтов составила 56% (n=161) и была значительно выше, чем до трансплантации (p=0,001), преимущественно за счет карбапенем- и БЛРС-продуцирующих бактерий — 73% (n=118) (p=0,001). Этиология колонизации после алло-ТГСК была представлена: *K. pneumoniae* — 61,5% (n=99), *E. coli* — 7,4%

(n=12), *Pseudomonas* spp. — 14% (n=23), *Enterobacter* spp. — 0,6% (n=1), *Chryseobacterium indologenes* — 0,6% (n=1), *Proteus* spp. — 1,9% (n=3) *Acinetobacter* spp. — 3,7% (n=6) и 10,3% (n=16) пациентов были колонизированы более чем одной бактерией, включая *K. pneumoniae*. Инфекция кровотока в раннем периоде после трансплантации развилась в 26% (n=76), и в 56% (n=43) была обусловлена Гр «—» бактерией с МЛУ. Этиология инфекции кровотока включала *K. pneumoniae* — 51%, *E. coli* — 26,5%, *Pseudomonas* spp. — 11,6%, *Acinetobacter* spp. — 4,6%, а также *K. pneumoniae* в комбинации с другими бактериями — 6,3%. Инфекции кровотока были вызваны

бактериями, идентичными колонизации, которая определялась за 2 недели до развития инфекции у 69% (n=30) пациентов. Колонизация Гр «—» бактериями была ассоциирована с развитием инфекции кровотока ($p < 0,0001$). ОВ 100 дней составила 85,1% и была значимо ниже у пациентов с колонизацией нестерильных сайтов Гр «—» бактериями с МЛУ по сравнению с пациентами без колонизации: 60,6% vs 88,2% ($p=0,001$).

Заключение. Колонизация Гр «—» бактериями с МЛУ значимо ассоциирована с развитием инфекций кровотока в раннем периоде после ТГСК.

Романенко Н. А.

ЧАСТОТА ОСЛОЖНЕНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ЦЕНТРАЛЬНЫМ ВЕНОЗНЫМ КАТЕТЕРОМ У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России

Введение. Центральным венозным катетером (ЦВК) обеспечивается сосудистый доступ для проведения инфузионной, аферентной терапии, заготовки кроветворных клеток у онкогематологических больных.

Цель работы. Изучить частоту осложнений, ассоциированных с ЦВК.

Материалы и методы. Проведен анализ катетеризаций центральных вен у 2856 больных с заболеваниями системы крови в возрасте 21–89 лет (Me=51,5 года) в гематологической клинике с 2003 по 2021 г. Правая подключичная вена катетеризована у 82,1%, пациентов, левая — у 17,6%, яремная — у 0,3%.

Результаты и обсуждение. Непосредственно ассоциированные с постановкой ЦВК осложнения выявлены в виде гематомы у 117 (4,1%) пациентов, пункции артерии — у 79 (2,8%), в одном случае катетеризована *a. Subclavia dextra*, кровотечение из катетерного хода — у 78 (2,7%), из которых 54 (1,9%) кровотечения — непосредственно после процедуры, а 24 (0,8%) — спустя 2–4 часа, при этом

у 24 (0,8%) больных для остановки кровотечения потребовалось удалить ЦВК; выраженная лимфорея из катетерного хода — у 41 (1,4%), у 4 — пневмоторакс и у 2 — кровохарканье (в течение 1–4 часов) с клинически незначимым пневмотораксом (0,2%), а также локальная боль, парестезии и слабость верхней конечности (продолжительностью 1–2 суток) документированы у 45 (1,6%) больных, общая слабость, коллапс — у 32 (1,1%) и аллергическая реакция (на анестетик) в виде отека Квинке — у 2 (0,1%). Отсроченные осложнения (на 1–21 сутки): инфильтрат с тромбозом, тромбозом и флебитом *v. Subclavia* — у 74 (2,6%) пациентов; катетер-ассоциированные инфекции — у 71 (2,5%) больного: грамположительная культура определена в 61,8% случаев, грамотрицательная — в 30,4%. При этом у 12 пациентов определено 2 и более культур микроорганизмов.

Заключение. Среди катетер-ассоциированных нежелательных явлений и осложнений более частыми являются геморрагические (гематома), пункция артерии; среди инфекционных осложнений преобладала грамположительная микрофлора.

Рубаненко О. А., Рубаненко А. О., Давыдкин И. Л.

ЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ И ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА СМЕРТИ ОТ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БОЛЬНЫХ С КАРОТИДНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

Введение. Развитие атеросклероза наряду с изменениями липидного профиля тесно связано с нарушениями в системе гемостаза. В настоящее время не вызывает сомнения, что тромбоз, возникающий на месте атеросклеротической бляшки с поврежденной поверхностью, является решающим патогенетическим фактором прогрессирования ИБС и возникновения острых коронарных событий.

Цель работы. Выявить взаимосвязь между показателями липидного обмена, гемостаза и риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с атеросклерозом каротидных артерий.

Материалы и методы. В исследование включено 104 пациента с каротидным атеросклерозом, средний возраст составил $47,5 \pm 6,7$ года. Всем больным исследовали липидный спектр крови с определением уровня общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицеридов (ТГ). Для оценки состояния системы гемостаза определяли уровень фибриногена, АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (АДФ-ИАТ), D-димера, фактора Виллебранда (фВ). Для выявления характера и степени выраженности атеросклеротического поражения экстракраниальных отделов артерий брахиоцефального ствола использовали ультразвуковое триплексное сканирование. Все пациенты разделены на 2 группы: 1-ю группу составил 51 пациент категории высокого риска, 2-ю группу, сопоставимую

по полу, возрасту и частоте сопутствующих заболеваний, — 53 пациента категории очень высокого риска смерти от ССЗ.

Результаты и обсуждение. У больных 2-й группы средний уровень ТГ оказался на 19% ($p=0,03$), фВ — на 12,7% ($p<0,001$), D-димера — на 21,8% ($p=0,04$) соответственно выше, а время начала АДФ-ИАТ — на 6,8% меньше ($p=0,002$) по сравнению с пациентами 1-й группы. При проведении корреляционного анализа были выявлены ассоциации между уровнем фВ ($R=0,36$, $p=0,001$), АДФ-ИАТ ($R=-0,28$, $p=0,002$), ТГ ($R=0,2$, $p=0,03$), D-димера ($R=0,2$, $p=0,04$), а также наличием стенозов ВСА ($R=0,28$, $p=0,02$) и риском смерти от ССЗ у больных с каротидным атеросклерозом. Чувствительность и специфичность вышеуказанных показателей в прогнозировании риска смерти от ССЗ у больных с каротидным атеросклерозом составила: для уровня ТГ > 2 ммоль/л — 33,3 и 86,7%; фВ $> 140\%$ — 95 и 53,3%; D — димера > 1 мкг/мл — 43,3 и 71,7%; АДФ-ИАТ $< 13,5$ сек — 75 и 53,3%; для наличия стенозов ВСА — 61,7 и 66,7% соответственно.

Заключение. У больных категории очень высокого риска наряду с нарушениями липидного обмена отмечается более выраженная эндотелиальная дисфункция, активация тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза и более частое развитие гемодинамически значимых стенозов ВСА. Вышеуказанные показатели могут использоваться для стратификации риска смерти от ССЗ у больных с каротидным атеросклерозом.

Саломашкина В. В., Сурин В. Л., Пшеничникова О. С.

МАНИФЕСТАЦИЯ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ ГА У ДЕВОЧКИ И ВОЗНИКНОВЕНИЕ АСИММЕТРИЧНОЙ ИНАКТИВАЦИИ Х-ХРОМОСОМЫ В ПРЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В клетках самок млекопитающих в эмбриогенезе происходит случайная инактивация одной из двух Х-хромосом. Иногда происходит асимметричная инактивация Х-хромосомы (АИХ), когда в большинстве или во всех клетках организма инактивированной оказывается одна и та же Х-хромосома. У человека полная АИХ является причиной манифестации Х-сцепленных заболеваний у женщин, в частности гемофилии А (ГА). Существует наследственная форма, при которой АИХ передается от матери к дочери, но анализ популяции в целом показывает, что вероятность рождения дочери с АИХ не зависит от Х-инактивации у матери. Показана АИХ хромосомы, унаследованной от отца. В ходе рутинного мутационного анализа семьи облигатной носительницы ГА с целью планирования ею беременности мы выявили мутацию в гене F8, ведущую к сдвигу рамки считывания и тяжелой форме ГА. Анализ плода показал, что плод является девочкой — гетерозиготной носительницей мутации; оснований для прерывания беременности не было выявлено. Однако практически сразу после рождения у девочки проявились симптомы тяжелой ГА и FVIII:C 1%.

Цель работы. Определение причины манифестации тяжелой формы ГА у девочки с носительством мутации в гене F8 и сопоставление результатов с литературными данными.

Материалы и методы. Материал пациентов был представлен цельной кровью и ворсинами хориона (плод). Мутационный и гаплотипический анализы описаны в работе Salomashkina et al., 2021; анализ АИХ на основе гена AR (HUMARA) — в работе Сурин и др., 2018. Семейный анализ и анализ АИХ проводились с помощью электрофореза в ПААГ.

Результаты и обсуждение. Дополнительный анализ метилирования в плодном материале (11-я неделя беременности) показал практически полную АИХ (рис. А). Инактивированная Х-хромосома была унаследована от папы девочки; у ее матери и сестры

не было выявлено АИХ (спорадическая АИХ). Показано расхождение между результатами семейного анализа по маркерам в генах F8 и AR (рис. Б). Поскольку расстояние между F8 и AR ≈ 87 млн п.н., это может объясняться кроссинговером между Х-хромосомами матери. Ранее описано выявление АИХ на 18–20-й неделе беременности в амниотической жидкости, но т.к. биопсия хориона и амниоцентез являются инвазивными процедурами, прямых данных о времени формирования АИХ мало. Поскольку все генетические маркеры, используемые для диагностики метилирования Х-хромосомы, находятся недалеко от гена AR, при диагностике ГА существует вероятность кроссинговера. В целом, несмотря на представление о роли АИХ в манифестации Х-хромосомных болезней у женщин, в пренатальной диагностике она не учитывается.

Заключение. Хотя явление АИХ широко известно, в нашей лаборатории этот случай стал первым за практически 30 лет. Тяжесть проявлений ГА у девочки-носительницы заставляет задуматься о включении анализа АИХ в пренатальную диагностику. Аргументами против такого шага являются противоречивые литературные данные, несовершенство методики и этические соображения. Примечателен сам факт того, что диагностика АИХ возможна уже на 11-й неделе беременности. Насколько нам известно, это самая ранняя регистрация АИХ в онтогенезе.

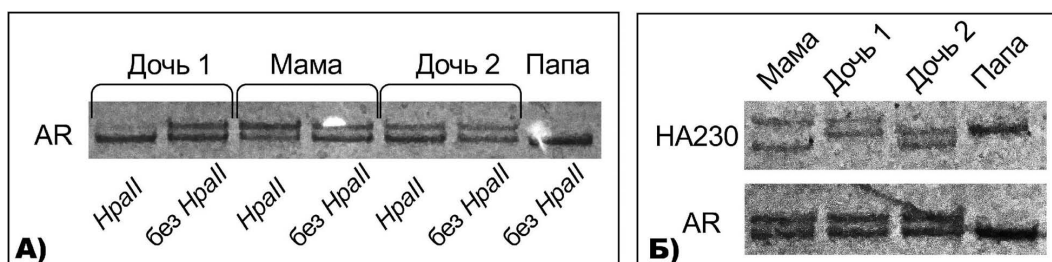


Рисунок. А) Результат проверки инактивации Х-хромосомы с использованием локуса AR; "HpaII", "без HpaII" — ПЦР с ДНК, предварительно обработанной и не обработанной рестриктазой HpaII, соответственно. Аллель, амплифицирующаяся после обработки HpaII, считается метилированной и инактивированной. Б) Иллюстрация расхождения в результатах анализа микросателлитных локусов: локус HA230 расположен в непосредственной близости от гена F8, локус AR расположен в гене AR (расстояние около 87 млн п.н.).

Селиванова Д. С.¹, Гончарова М. В.², Лучинина Ю. А.², Пшеничникова О. С.¹, Карпова И. В.¹, Чернецкая Д. М.¹, Пустовойт Я. С.³, Соловьева Т. И.¹, Пономарев Р. В.¹, Лукина Е. А.¹, Пивник А. В.⁴, Сурин В. Л.¹

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОСТРОЙ ПЕРЕМЕЖАЮЩЕЙСЯ ПОРФИРИИ В РОССИИ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²Институт психолингвистики им. Макса Планка, Нидерланды, ³не работает в науке, ⁴Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы

Введение. Острая перемежающаяся порфирия (ОПП; OMIM#176000) является наиболее распространенной и тяжелой формой порфирии. Это доминантное наследственное заболевание с низкой пенетрантностью, вызванное мутациями в гене, кодирующем гидроксиметилбилансинтазу (HMBS), третий фермент цикла биосинтеза гема.

Цель работы. Представлены результаты многолетнего генетического исследования по диагностике ОПП в России.

Материалы и методы. В исследование были включены 211 неродственных пациентов, направленных в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с предположительным диагнозом ОПП в период с 1997 по 2021 г. Проводился анализ ДНК, выделенной из ядерных клеток периферической крови. Первичную структуру всех функционально важных фрагментов гена гидроксиметилбилансинтазы (HMBS), включающих промоторную область, четырнадцать экзонов, экзон-интронные сочленения и сигнал полиаденилирования, определяли методом секвенирования по Сэнгеру.

Результаты и обсуждение. Мутации в гене HMBS были обнаружены у 190 из 211 пациентов. Таким образом, диагноз ОПП не был подтвержден у 10% направленных на ДНК-диагностику пациентов. Всего было выявлено 107 различных мутаций, из них 63 оказались уникальными для российской популяции. Сведения о 49 из них были опубликованы нами ранее. Спектр мутаций гена HMBS неоднороден, в нем есть мажорные составляющие, на долю которых суммарно приходится 1/3 всех случаев. Это 6 превалярующих в российской популяции генетических дефектов: p.Arg173Trp (N=17), p.Met18ArgfsX3 (N=16), p.Gly111Arg (N=9), p.Arg149Term (N=9), p.Arg225Term (N=8), p.Arg26Cys (N=6). При этом оставшиеся мутации (101) распределились между 125 пациентами (66%), то есть в большинстве случаев оказались уникальными. Обнаруженные мутации представляют собой как точечные нуклеотидные замены в экзонах (нонсенс- и миссенс-мутации) или сайтах сплайсинга, так и делеции или инсерции, приводящие к нарушению белковой рамки считывания (frameshift-мутации), без такового (inframe-мутации)

или к нарушению сплайсинга. Наиболее часто патогенные дефекты встречаются в экзонах 12 (N=31), 3 (N=29), 10 (N=27), 15 (N=12) и 9 (N=10) и прилегающих к ним интронных участках гена HMBS. В соответствии с этим при ДНК-диагностике ОПП целесообразно в первую очередь осуществлять поиск мутаций именно в этих частях гена. Также проведен ДНК-анализ 316 родственников из 108 семей больных ОПП с установленными мутациями. У 125 (39,5%) из них было подтверждено носительство

генетического нарушения. Родственники пациентов, являющиеся на момент диагностики бессимптомными носителями патогенного варианта гена HMBS, проинформированы лечащими врачами о факторах риска развития ОПП.

Заключение. На представительной выборке пациентов с ОПП описан спектр мутаций в гене HMBS, характерный для отечественной популяции, на основе которого разработан оптимальный алгоритм ДНК-диагностики данного заболевания.

Семенова А. А., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н., Фидарова З. Т., Лукьянова И. А., Соколов А. Н.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ТРИОКСИДОМ МЫШЬЯКА (АТО) И ПОЛНОСТЬЮ ТРАНСРЕТИНОВОЙ КИСЛОТЫ (АТРА) У БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВОМ ОСТРОГО ПРОМИЕЛОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Рекомендуемым вариантом лечения больных с рецидивом ОПЛ, развившимся после химиотерапии (ХТ), является использование нецитостатических препаратов АТО и АТРА. Согласно литературным данным этот вид терапии является высокоэффективным и малотоксичным методом лечения рецидивов ОПЛ.

Цель работы. Оценка эффективности и токсичности терапии АТО+АТРА у больных с рецидивом ОПЛ.

Материалы и методы. С июля 2004 г. по ноябрь 2021 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» проведена терапия АТО+АТРА 26 больным с рецидивом ОПЛ, м/ж — 12/14. Медиана возраста — 37 (25–75) лет. Морфологический рецидив ОПЛ подтвержден у 19 (73,1%), цитогенетический — у 3 (11,5%), молекулярный — у 2 (7,7%) и экстрамедуллярный — у 2 больных (7,7%). Медиана длительности первой ремиссии составила — 25,5 (3–144) мес. У 17 (65,4%) рецидив развился после ХТ по программе AIDA, у 8 (30,7%) — после «7+3» с АТРА и у 1 больного (3,9%) — после непрограммной терапии различными цитостатическими препаратами. bcr-1-вариант транскрипта PML-RARα определен у 14 (53,8%), bcr-2 — у 2 (7,7%), bcr-3 — у 9 (34,6%), у 1 больного (3,9%) вариант не определялся. Протокол АТО+АТРА включает в себя 60-дневный курс индукции и 5 курсов консолидации в условиях дневного стационара. Больным с 1 морфологическим рецидивом ОПЛ в возрасте моложе 45 лет после завершения программы консолидации, при достижении молекулярной ремиссии, запланировано выполнение трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) предусмотрена у больных в 3-й и последующих ремиссиях. Всем больным с рецидивом, в том числе после ауто-ТГСК, была выполнена поддерживающая ХТ (АТРА+6-MP+Mtx).

Результаты и обсуждение. Медиана максимального количества лейкоцитов на фоне индукционной терапии АТРА+АТО составила $6,1 \times 10^9/\text{л}$ (2,4–187). С целью циторедукции 3 больным

(11,5%) вводили цитарабин (1–5 введений по $100 \text{ мг}/\text{м}^2$), 1 (3,9%) — идарубицин (2 введения по $12 \text{ мг}/\text{м}^2$). Развитие ДС отмечалось у 4 больных (15,4%): во всех случаях проводили терапию дексаметазоном ($40 \text{ мг}/\text{сут}$), у 2 больных (7,7%) тяжелое течение ДС потребовало прерывания терапии АТРА+АТО (на 6 дн.) с последующим возобновлением. Инфекционные осложнения в течение индукции наблюдались у 3 (11,5%), признаки кардиотоксичности (удлинение QTc) у 12 (46,1%), гепатотоксичности у 18 (69,2%), токсический панкреатит у 2 больных (7,7%). После индукционного курса морфологическая и цитогенетическая ремиссии достигнуты у всех больных, молекулярная — у 22 (84,6%), у 2 (7,7%) молекулярная ремиссия была достигнута после 1-го курса консолидации. У 2 больных молекулярная ремиссия не была достигнута: в дальнейшем у них отмечалось развитие 2-го морфологического рецидива. Всем больным проведены курсы консолидации (2–5 курсов). 6 больным (23,1%) в качестве высокодозной консолидации была выполнена ауто-ТГСК и 6 алло-ТГСК: 4 больным (15,4%) в связи с достижением 3-й молекулярной ремиссии, 2 (7,7%) в связи с развитием вторичного МДС. Планируется выполнение ауто-ТГСК еще 2 больным после завершения терапии. 5 больным (19,2%) старше 45 лет ауто-ТГСК не была выполнена: им проведены курсы поддерживающей ХТ. У 7 больных (26,9%) констатировано развитие 2-го и последующих рецидивов: 4 (15,4%) умерли от прогрессии заболевания, 3 (11,5%) проведен противорецидивный курс с бортезомибом и гентузумабом озогамидином с последующей алло-ТГСК. ОВ составила 83,7%, БРВ — 69%, медиана длительности ПР — 20,2 мес. (4,1–51,6 мес.).

Заклучение. Терапия рецидивов ОПЛ с использованием АТО и АТРА позволяет достичь повторной молекулярной ремиссии у большинства больных и характеризуется приемлемой токсичностью. Больным во 2-й молекулярной ремиссии после развернутого рецидива целесообразно выполнить ауто-ТГСК. Алло-ТГСК может быть предусмотрена больным в 3-й и последующих ремиссиях.

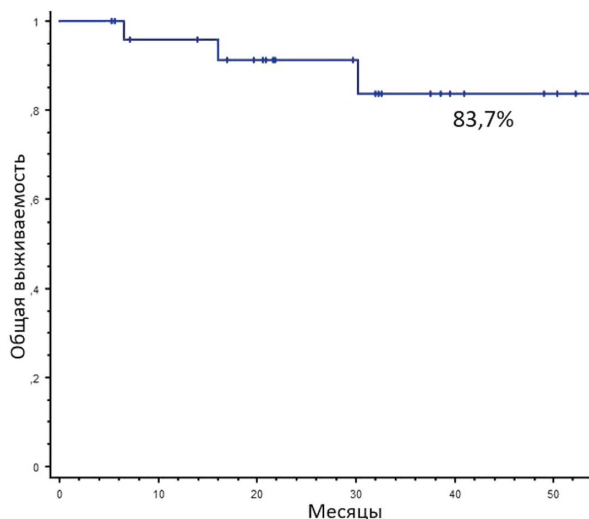


Рис. 1.

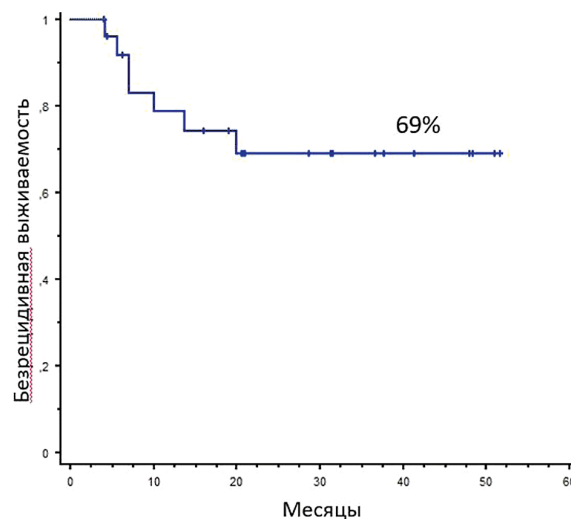


Рис. 2.

Сергеева А. М., Сурин В. Л., Соловьев М. В., Крайзман А. А., Чабаяева Ю. А., Куликов С. М., Менделеева Л. П.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РАЗЛИЧИЯ МУТАЦИЙ ГЕНОВ KRAS И NRAS В ОПУХОЛИ У ПАЦИЕНТОВ В ДЕБЮТЕ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ (ММ)

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Прогностическая значимость мутаций генов KRAS и NRAS в опухолевых клетках ММ оценивалась в серии работ, однако окончательного решения по этому вопросу не существует на сегодня. Наличие мутации в гене KRAS коррелирует с низкими значениями ВБП и ОВ по сравнению с группой без мутаций у пациентов в дебюте заболевания. По данным других авторов, наличие мутации не влияет на течение ММ. В то же время есть работы, показывающие, что эффект от наличия мутаций RAS может быть благоприятным. Результаты изучения биологических свойств типов мутаций на модельных организмах показали, что появление мутации может привести как к преднеопластической, так и к агрессивной форме заболевания. Установление функциональных различий мутаций генов NRAS и KRAS может иметь важное прогностическое значение и в дальнейшем влиять на выбор терапии.

Цель работы. Провести функциональный анализ мутаций генов KRAS и NRAS у пациентов в дебюте ММ, используя современные подходы *in silico* и данные о глубине ответа на бортезомиб-содержащие схемы лечения.

Материалы и методы. В исследование включено 89 больных с ММ до начала лечения с медианой возраста 58,5 года. Последовательность интересующих фрагментов ДНК плазматических клеток (CD138⁺) костного мозга пациентов с ММ определяли методом секвенирования по Сэнгеру. Для определения уровня онкогенности мутаций *in silico* использовали программы Mutation Taster, Polyphen2, FATHMM-XF. Статистический анализ проводили с помощью процедур пакета SAS 9.4.

Результаты и обсуждение. Анализ *in silico* показал, что все выявленные мутации являются онкогенными. Уровень онко-

генности варьировал. На основании анализа выделена группа мутаций «высокого риска»: в гене NRAS Gly13Arg и Gln61Lys; в гене KRAS Gly12Val, Gly12Asp, Gly12Ala, Gly13Asp, Leu19Phe, Gln61Arg, Tyr64Asn, Lys104Arg, Ala146Pro, Ala146Val. Для дальнейшего поиска мутаций, имеющих прогностическое значение при ММ, был сформирован синтетический риск-фактор. В эту группу вошли пациенты, не достигшие ПР или ОХЧР на бортезомиб-содержащие курсы и имеющие мутацию из группы, которая сформировалась на основании многофакторного анализа с целевым признаком — ответом на бортезомиб. В результате была сформирована группа пациентов с одной из 5 видов мутаций гена KRAS, относящихся к группе высокого риска по прогнозу *in silico* (Gly12Val, Gly12Asp, Gly12Ala, Gln61Arg, Ala146Val), одной «неопасной мутацией» Gln61His и 2 мутациями NRAS (Gly13Asp, Gln61His). В группе с риск-фактором доля пациентов, достигших ПР или ОХЧР, составила 10,53% (n=19), в стандартной группе — 63,64% (n=55) (p<0,00007, ОШ 14,87). Статистический анализ группы из 33 пациентов, которым была выполнена ауто-ТКМ, показал взаимосвязь между наличием риск-мутации RAS и глубины ответа перед ауто-ТКМ или на 100-й день после ТКМ (p=0,006 и 0,002, ОШ 17,5 и 36,67).

Заключение. Мутации генов KRAS и NRAS в опухоли у пациентов в дебюте ММ функционально неодинаковы. Анализ *in silico* позволяет найти большую часть мутаций, имеющих прогностическую значимость при ММ. Нами выделена группа мутаций, которая имеет статистически достоверное влияние на эффективность лечения при введении бортезомиб-содержащих схем больным в дебюте ММ.

Сидорова Ю. В., Горенкова Л. Г., Бидерман Б. В., Рыжикова Н. В., Судариков А. Б.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА NGS ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КЛОНАЛЬНОСТИ В ДИАГНОСТИКЕ ГРИБОВИДНОГО МИКОЗА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Грибовидный микоз (ГМ) — наиболее часто встречающаяся Т-клеточная лимфома кожи. Диагностика ГМ в начальной стадии (Ia–Ib; IIa) или его эритродермических форм (ЭГМ) — сложная задача. В большинстве случаев ни гистологическое/иммуногистохимическое исследование, ни ПЦР-методы определения клональности не дают однозначного заключения. Исследование клональности методом ПЦР по генам TCRG и TCRB с последующим фрагментным анализом (ФА) используется как стандартный диагностический метод, необходимый при дифференциальной диагностике лимфом кожи с другими дерматозами. Чувствительность определения опухолевых клеток методом ПЦР-ФА достаточно высока (1–10%), но количество ложноотрицательных результатов при начальных стадиях ГМ достигает 25%. Кроме того, выявление клональных продуктов (ложноположительный результат) возможно при неопухолевых дерматозах и достигает 10–15%. Секвенирование нового поколения (NGS) генов TCRG и TCRB обеспечивает более точную идентификацию клона Т-клеток и обеспечивает количественную оценку клонального продукта в пораженном участке. В данной работе мы публикуем первые результаты NGS тестирования клональности при ГМ.

Цель работы. Сравнить методы NGS и ПЦР-ФА выявления клональности по генам TCRG и TCRB при ГМ.

Материалы и методы. В работе исследованы биоптаты кожи пациентов с ГМ (n=7) и неопухолевыми дерматозами (n=6), наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2011 г. Оценку клональности по генам TCRG и TCRB методом ПЦР-ФА проводили по протоколу Biomed-2 на генетическом анализаторе «Нанофор05» (ИАП РАН, Россия) и методом NGS

при помощи коммерческих наборов Lymphotrack (Invivoscribe, США) по протоколам производителя на генетическом анализаторе MiSeq (Illumina, США).

Результаты и обсуждение. Результаты ПЦР-ФА и NGS совпали в 92% исследованных образцов (табл.), при этом доминирующий клональный продукт в количестве более 2,5% методом NGS был выявлен у всех пациентов с ГМ, за исключением 2 пациентов с эритродермической формой. У пациента № 1 с начальной стадией ГМ методом ПЦР-ФА клональность не была выявлена, однако при NGS-TCRB исследовании был выявлен преобладающий клональный продукт, аллельная нагрузка которого составила 9,1%. Интересно, что преобладающий продукт NGS-TCRG в данном образце, по всей видимости, имел реактивную природу, так как не выявлялся в биоптате кожи, взятом через 10 лет в развернутой стадии заболевания. Еще одно возможное объяснение — клональный дрейф. Также у пациента № 4 обоими методами по генам TCRG было обнаружено несколько доминирующих клональных продуктов (олигоклональная картина). У всех пациентов с ЭГМ (2 из 2) не было выявлено клональности ни одним из методов. Это подтверждает, что при эритродермической форме опухолевой клон имеет незначительный размер и создает объективную сложность в диагностике данной формы ГМ. У всех пациентов с реактивными дерматозами (n=6) клональность методами ПЦР-ФА и NGS не выявлялась, а аллельная нагрузка клональных продуктов составляла менее 2,5%.

Заключение. Метод NGS демонстрирует несколько большую чувствительность при выявлении начальных стадий ГМ, однако для окончательных выводов требуется исследование большего количества пациентов.

Таблица. Результаты ПЦР и NGS исследований генов TCRG/TCRB образцов кожи при грибовидном микозе (ГМ), эритродермической форме ГМ (ЭГМ) и неопухолевых дерматозах (Д). *Результаты обследования пациента через 10 лет после постановки диагноза, выделены совпадающие клональные продукты

№	Диагноз	ПЦР / TCRG	NGS TCRG (аллельная нагрузка основных клонов, %)	ПЦР TCRB	NGS TCRB (аллельная нагрузка основных клонов, %)
1	ГМ IB	Tg-	2.5; 2.4; 1.0; 0.9	Tb-	9.1; 1.0; 0.3; 0.25
1	ГМ* IVa	Tg+	30.5; 4.4; 0.2; 6x10-6	Tb+	41.8; 10.2; 4x10-6
2	ГМ IVa	Tg+	18.4; 1.1; 0.95; 0.8	Tb+	нд
3	ГМ IIb	Tg+	23.4; 14.1; 1.0; 0.4	Tb+	9.0; 3.2; 0.96; 0.7
4	ГМ Ia	Tg+	5.5; 5.1; 4.6; 4.2	Tb+	11.2; 2.3; 1.3; 1.2
5	ГМ IIa	Tg+	68.2; 0.2; 0.2; 0.1	Tb+	32.4; 10.1; 0.2; 0.04
6	ЭГМ IIIa	Tg-	1.4; 1.2; 1.1; 0.7	Tb-	1.3; 1.1; 0.7; 0.6
7	ЭГМ IIIb	Tg-	1.1; 0.98; 0.9; 0.8	Tb-	1.3; 0.34; 0.32; 0.3
8	Д	Tg-	0.6; 0.5; 0.4; 0.4	Tb-	0.5; 0.3; 0.3; 0.3
9	Д	Tg-	1.2; 0.8; 0.8; 0.6	Tb-	1.1; 0.7; 0.7; 0.6
10	Д	Tg-	1.3; 0.95; 0.6; 0.6	Tb-	0.9; 0.7; 0.4; 0.4
11	Д	Tg-	2.4; 1.6; 0.8; 0.7	Tb-	1.2; 0.85; 0.4; 0.3
12	Д	Tg-	0.8; 0.7; 0.5; 0.5	Tb-	0.9; 0.6; 0.4; 0.3
13	Д	Tg-	1.1; 0.47; 0.4; 0.4	Tb-	0.4; 0.3; 0.3; 0.2

Сиordia Н. Т.¹, Матвиенко Ю. Д.¹, Сендерова О. М.², Очинова О. Е.³, Жалсанова Э. Б.³, Димов Г. П.⁴, Ли О. Ю.⁵, Тризна К. Б.⁶, Михалев М. А.⁷, Сокурова Е. В.⁸, Отморская А. А.⁹, Хазиева А. С.¹⁰, Фуртовская А. Ю.¹, Алексеева Ю. А.¹, Зарицкий А. Ю.¹, Ломаиа Е. Г.¹

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ РУКСОЛИТИНИБОМ У ПАЦИЕНТОВ С ПРОМЕЖУТОЧНОЙ-1 ГРУППОЙ РИСКА ПО ШКАЛЕ DIPSS ПРИ МИЕЛОФИБРОЗЕ

¹ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ²ГБУЗ «Иркутская орден «Знак Почета» ОКБ», ³ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», ⁴ГБУЗ «Челябинская областная больница», ⁵ГБУЗ «Сахалинская областная клиническая больница», ⁶ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница», ⁷КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 7», ⁸КГБУЗ «Владивостокская поликлиника № 4», ⁹КГБУЗ «Красная клиническая больница», ¹⁰Красноярская краевая клиническая больница

Введение. Ингибитор JAK1/2 тирозинкиназы руксолитиниб имеет высокую эффективность у пациентов с миелофиброзом — препарат приводит к быстрому купированию симптомов заболевания и редукции размеров селезенки. Длительные наблюдения показали, что руксолитиниб не только повышает качество жизни пациентов с миелофиброзом, но и увеличивает общую выживаемость (ОВ) в неблагоприятных группах риска.

Цель работы. Оценить эффективность и отдаленные результаты терапии руксолитинибом у пациентов с миелофиброзом, относящихся к промежуточной-1 группе риска по шкале DIPSS, с неудачей терапии гидроксикарбамидом, в реальной клинической практике в России.

Материалы и методы. Было проведено ретроспективное исследование на базе 10 центров РФ. В исследование были включены 56 пациентов с ПМФ, пост-ИП или пост-ЭТ миелофиброзом,

когда-либо получавших терапию руксолитинибом. Из них 33 пациента имели группу риска промежуточная-1. Мужчин было 13 (39%). Медиана возраста (на момент начала терапии руксолитинибом) составила 55 (25–75) лет. Все пациенты ранее получали гидроксимочевину и были резистентны к препарату.

Результаты и обсуждение. Медиана времени наблюдения от начала приема препарата до сбора данных составила 24 (1–81) мес. Медиана размеров селезенки исходно составляла 12 см (разброс 0–40 см) и уменьшилась до 9 (0–36) см и 8 (0–31) см через 3 и 6 мес. лечения соответственно. Для оценки динамики размеров селезенки были доступны 23 пациента. Редукция размеров селезенки >50% отмечалась у 9/23 (39%) и 13/23 (56%) пациентов на 3-й и 6-й мес. терапии руксолитинибом соответственно. У всех остальных пациентов ответ по селезенке соответствовал

Таблица. Исходные клинико-демографические характеристики пациентов

Параметры		Все пациенты, n=33
Возраст	Медиана (разброс), лет	55 (25–75)
	>65 лет, n (%)	6 (18%)
Мужчин, n (%)		13 (39%)
Время от диагноза МФ до РУКСО, медиана (мес. и разброс)		24 (1–80)
Уровень гемоглобина	Медиана (разброс), г/л	125 (95–184)
	<100 г/л, n (%)	1 (3%)
Уровень тромбоцитов	Медиана (разброс), x10 ⁹ /л	283 (26–1002)
	<100 x10 ⁹ /л, n (%)	3 (9%)
	100–200x10 ⁹ /л, n (%)	9 (27%)
	≥200x10 ⁹ /л, n (%)	21 (64%)
Уровень лейкоцитов	Медиана (разброс)x10 ⁹ /л	9 (3–45)
	≥25x10 ⁹ /л, n (%)	2 (6%)
Бласты в ПК		6 (18%)
Терапия гидроксимочевинной в анамнезе		33/33 (100%)
Пальпируемая селезенка, длина	Медиана (разброс), n (%)	12 (0–40)
	<5 см	4 (12%)
	5–9 см	5 (15%)
Конституциональные симптомы, n (%)	≥10 см	24 (73%)
	20 мг x 2 р/д	7 (21%)
	15 мг x 2 р/д	21 (64%)
	10 мг x 2 р/д	2 (6%)
	5 мг x 2 р/д	2 (6%)
Исходная доза руксолитиниба, n (%)	7,5 мг x 1 р/д	1 (3%)

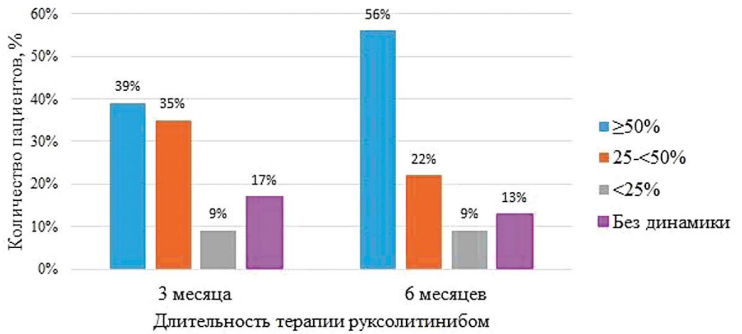


Рис. 1. Показатели редукции размеров селезенки на фоне терапии руксолитинибом

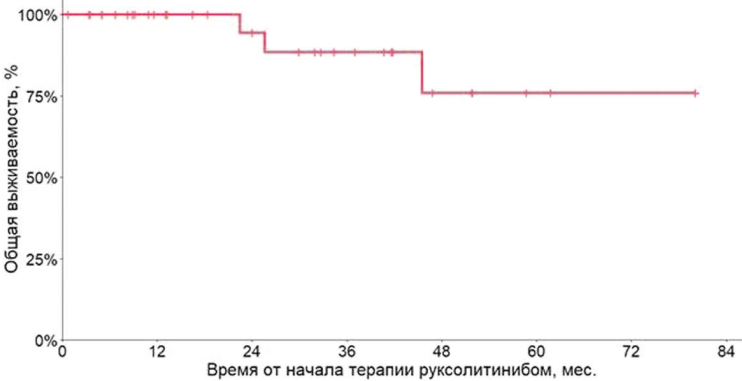


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов, получавших терапию руксолитинибом

критериям стабилизации как на 3 мес., так и на 6 мес. терапии (рис. 1). Конституциональные симптомы на момент начала терапии отмечались у 29/33 (88%) пациентов. После 3 и 6 мес. приема руксолитиниба симптомы разрешились у 25/29 (86%) и 28/29 (97%) пациентов соответственно. За время наблюдения всего умерли 3/33 (9%) пациента. Медиана ОВ не была достигнута. Вероятность ОВ к 12 и 36 мес. терапии составила соответственно 100 и 89% (рис. 2).

Смирнова А. Г., Бондаренко С. Н., Моисеев И. С., Морозова Е. В., Власова Ю. Ю., Смыкова О. Г., Цветков Н. Ю., Юровская К. С., Абдулхаликова З. К., Гиндина Т. Л., Бархатов И. М., Эстрина М. А., Бабенко Е. В., Кулагин А. Д.

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ РЕЦИДИВОВ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗОВ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК КРОВИ

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

Введение. ОМЛ — наиболее частое показание к алло-ТГСК. Выживаемость после алло-ТГСК в последние годы значительно увеличилась в первую очередь за счет снижения трансплантационной летальности, однако рецидивы (рец) заболевания являются основной причиной неудач данного метода терапии.

Цель работы. Проанализировать частоту, время развития и характер рецидивов ОМЛ после алло-ТГСК, определить факторы, влияющие на ОВ.

Материалы и методы. В период с 2014 по 2021 г. алло-ТГСК получили 439 пациентов с ОМЛ, медиана возраста 36 (18–70) лет, медиана наблюдения 21 (1–94) мес. У 95 из них развился рец ОМЛ, у 71 пациента до 2 лет после алло-ТГСК, в том числе у 49 до года, медиана 6 (2–51) мес. ХТ средними и низкими дозами проводилась 43, ВДХТ — 36 пациентам. ИДЛ получили 29 пациентов, выполнены 14 повторных алло-ТГСК, в том числе 4 со сменой донора.

Результаты и обсуждение. ОВ после рец составила 4% (95%ДИ 0–10), медиана 11 мес. На момент проведения анализа живы в ремиссии (рем) 9 (9,5%) пациентов, медиана продолжительности рем 34 мес. При развитии рец до 12 мес. (ранний) ОВ 5% (95%ДИ 0–10), медиана 2,2 мес., после 12 мес. (поздний) 17% (95%ДИ 1–35), медиана 6,7 мес., $p=0,001$. В благоприятной группе ELN2017 ЧР составила 17% (живы 13%), в промежуточной 38% (живы 17%), в неблагоприятной 45% (живы 9%). КМ рец диагностирован у 73 (77%) пациентов, из них живы в рем 9 (12%) пациентов. У 22 (23%) имелся ЭМ, из них 5 в сочетании с КМ, 6 ЦНС, 11 мягкие ткани. Все они умерли. ХрРТПХ была у 25/95, из них 7 живы в рем. У 70/95 не было хрРТПХ, из них у 49 не было оРТПХ в анамнезе, в этой группе 17 пациентов получа-

Заключение. Руксолитиниб продемонстрировал высокую эффективность у пациентов с миелофиброзом в группе риска промежуточная-1 после неудачи терапией гидроксикарбамидом, о чем свидетельствуют как высокие показатели степени редукции размеров селезенки и купирования конституциональных симптомов в ранние сроки (через 3 и 6 мес. терапии), так и отдаленные показатели общей выживаемости.

ли ИДЛ, из них живы в рем 2. При выполнении алло-ТГСК в I рем рец развился у 16% (43/265) пациентов, медиана 12 (2–51) мес. Живы в рем 5 (12%) пациентов: 1 с ранним рец после ХТ+ИДЛ, 4 с поздним после ХТ FLAG+ИДЛ, из них 2 получают таргетную терапию гилтеритинибом и 1 с ОМЛ (PML-RAR) проводилась терапия АТО. После алло-ТГСК во II рем рец развился у 16% (20/90) пациентов, медиана 6 мес. (3–28). Живы в рем: 2 (10%) пациента с ранним рец, 1 после повторной алло-ТГСК от того же донора со сменой РК и профилактики РТПХ на протокол с бендамустином, 1 после FLAG. При выполнении алло-ТГСК вне рем 75% (63/84) достигли ремиссии, впоследствии рец развился у 51% (32/63) пациентов, медиана 4 (3–50) мес. Живы в рем: 2 (6%) пациента с поздним рец, 1 после повторной алло-ТГСК от того же донора, 1 после повторной алло-ТГСК от того же донора со сменой режима кондиционирования и профилактики РТПХ на бендамустин-содержащие.

Заключение. При развитии рец ОМЛ после алло-ТГСК ОВ крайне низкая и не превышает 4%. Результаты несколько лучше при развитии изолированного костномозгового рецидива, при отсутствии неблагоприятных молекулярно-генетических аномалий, в поздние сроки после алло-ТГСК, при наличии хрРТПХ и у пациентов, получивших алло-ТГСК в ремиссии. Появившаяся в недавнее время возможность назначения препаратов направленного действия ряду пациентов, имеющих соответствующие мишени, и проведения повторной алло-ТГСК с использованием посттрансплантационного бендамустина в остальных случаях позволяет рассчитывать на улучшение результатов терапии этой крайне неблагоприятной группы больных.

Смолянинова А. К., Габева Н. Г., Татарникова С. А., Беляева А. В., Королева Д. А., Звонков Е. Е.

РОТИРУЮЩАЯ СХЕМА R-EPOCH\R-BAC – ЭФФЕКТИВНАЯ И БЕЗОПАСНАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ БОЛЬНЫХ МАЛТ-ЛИМФОМЫ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. 5–10% случаев MALT-лимфомы оказываются резистентными к низкоинтенсивному лечению. Значимыми факторами, влияющими на эффективность стандартной терапии у больных MALT-лимфомой, являются группа риска по шкале MALT-IPI (повышение ЛДГ, стадия III–IV, возраст >70 лет), а также SUV>5,2 по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Большинство рецидивов в группе высокого риска происходит в первые 4 года. Можно предположить, что раннее прогрессирование MALT-лимфомы связано с наличием трансформированного субклона в исходной опухоли. Поэтому первичная эскалация ХТ может позволить преодолеть химиорезистентность в таких случаях.

Цель работы. Оценить эффективность эскалированной ПХТ по схеме R-EPOCH\R-BAC у больных MALT-лимфомой с факторами риска.

Материалы и методы. 7 пациентов с MALT-лимфомой было включено в исследование, из них 2 пациента с ранним рецидивом после хирургического лечения и 5 первичных больных. Средний возраст 45 лет (от 31 до 66 лет), 2 мужчин и 5 женщин. У 6 из 7 больных выявлялось мультиорганное поражение. Течение опухоли сопровождалось развитием массивного плеврального выпота у 2 больных, кровотечением из мочевого пузыря у 1 пациентки

и патологическими переломами позвонков еще у одной больной. ПЭТ до начала терапии была проведена 6 больным: средний SUVmax в опухоли составил 8,53. Трое пациентов относились к высокой и еще 4 — к промежуточной группе риска по шкале MALT-IPI. Все пациенты получили 4 курса ПХТ по ротирующей схеме R-EPOCH\R-BAC.

Результаты и обсуждение. У всех 7 больных установлены полные ремиссии, подтвержденные результатами гистологического исследования и/или ПЭТ. Полный противоопухолевый ответ сохраняется у всех больных при среднем сроке наблюдения 45 мес. Переносимость лечения была удовлетворительной, тяжелых проявлений ранней или поздней токсичности не наблюдалось.

Заключение. Для больных MALT-лимфомой необходима комплексная оценка всех прогностических факторов для выявления пациентов группы высокого риска и с показаниями к эскалации ПХТ уже в первой линии. В первые 3 года наблюдения ни одного случая рецидива мы не зафиксировали, что позволяет сделать первые выводы об эффективности схемы R-EPOCH\R-BAC у пациентов MALT-лимфомой с факторами риска. Приемлемая токсичность данной схемы ПХТ позволяет применять ее в том числе и у пациентов старшей возрастной группы.

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.

МОНИТОРИНГ КОЛОНИЗАЦИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ КИШЕЧНИКА *ENTEROBACTERALES* С ПРОДУКЦИЕЙ КАРБАПЕНЕМАЗ У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Ведущим предиктором возникновения инфекции, вызванной *Enterobacteriales* с продукцией карбапенемаз, является колонизация слизистой оболочки кишечника данными бактериями. Отсутствуют данные по мониторингу колонизации микроорганизмами с продукцией карбапенемаз.

Цель работы. Изучить колонизацию *Enterobacteriales* с продукцией карбапенемаз в течение 6 месяцев.

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 (2018–2019 гг.). Ректальные мазки повторяли еженедельно в течение 6 месяцев. Наличие генов карбапенемаз blaOXA-48, blaKPC, blaNDM, blaVIM, blaIMP определяли методом ПЦР в режиме реального времени (АмплиСенс©, Россия) каждые 2 недели.

Результаты и обсуждение. В проспективное исследование были включены 60 больных с колонизацией слизистой оболочки прямой кишки *Enterobacteriales* с продукцией карбапенемаз (33 мужчины, 27 женщин, медиана возраста — 40,5 года, острый лейкоз — 51,7%, неходжкинские лимфомы — 15%, противоопухолевая терапия — 41 (68,3%), трансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови — 15 (25%). Всего было выполнено 530 ректальных мазков. Медиана исследований у одного больного составила 8 мазков (разброс 2–27). У 60 больных с колонизацией слизистой оболочки кишечника *Enterobacteriales* с продукцией карбапенемаз было выделено 62 микроорганизма со слизистой оболочки кишечника: *K. pneumoniae* — 52 (83,9%), *E. coli* — 8 (12,9%), *E. cloacae* — 2 (3,2%). У микроорганизмов были детектированы следующие гены карбапенемаз: blaOXA-48 40 (64,5%), blaNDM 13 (21%), blaOXA-48+blaNDM 6 (9,7%), blaKPC 3 (4,8%). Вероятность сохранения колонизации *Enterobacteriales* с продукцией карбапенемаз составила

24,5% (рис. А) и была выше среди больных, у которых инфекция, вызванная данными микроорганизмами, не развивалась (47% против 21%), рис. Б. Вероятность сохранения колонизации была статистически значимо выше при терапии цефтазидимом/авибактамом (15,8% против 62,1%; $p=0,008$), рис В. Вероятность реколонизации составила 42% (рис. Г). Во всех случаях отмечалась реколонизация тем же микроорганизмом с продукцией аналогичного типа карбапенемаз.

Заключение. Наиболее часто со слизистой оболочки кишечника детектировали *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз группы OXA-48. Вероятность сохранения колонизации слизистой оболочки кишечника *Enterobacteriales* с продукцией карбапенемаз составила 24,5% и была статистически значимо ниже у больных с инфекцией, для лечения которых использовали сочетание с цефтазидимом/авибактамом. Вероятность реколонизации слизистой оболочки кишечника *Enterobacteriales* с продукцией карбапенемаз составила 42%.

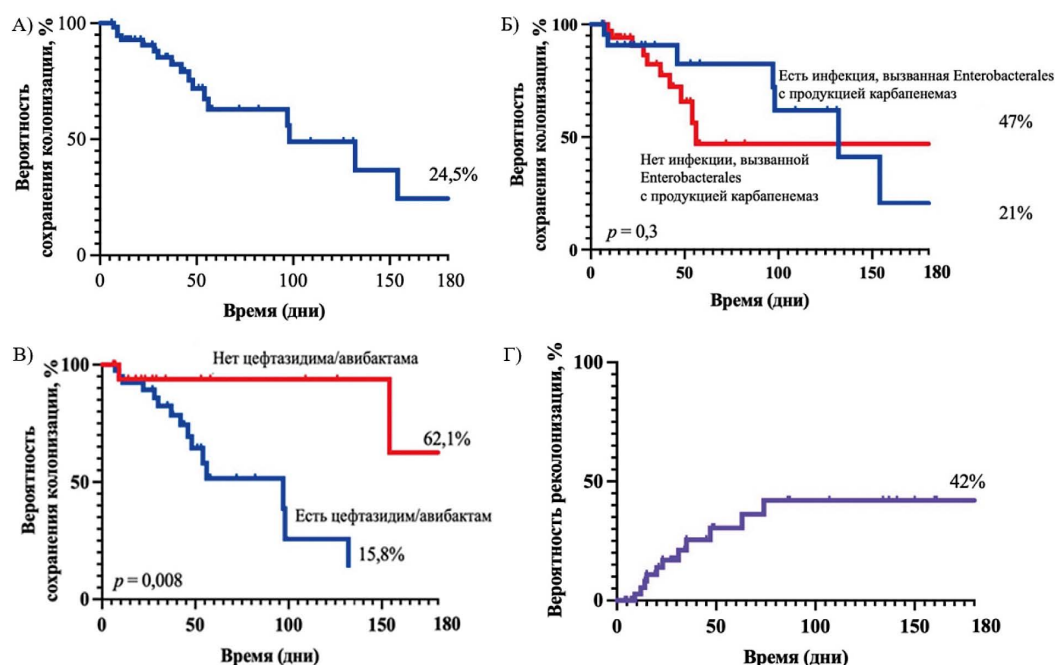


Рис. Вероятность сохранения колонизации *Enterobacteriales* с продукцией карбапенемаз А) общая, Б) среди больных с инфекцией и без инфекции, вызванной *Enterobacteriales* с продукцией карбапенемаз, В) среди пациентов, получавших для лечения инфекции цефтазидим/авибактам, и больных, которые не получали данный антибиотик; Г) вероятность реколонизации

Туркина А. Г.¹, Виноградова О. Ю.², Ломая Е. Г.³, Шатохина Е. А.¹, Шухов О. А.¹, Чельшева Е. Ю.¹, Шихбабаева Д. И.², Немченко И. С.¹, Петрова А. Н.¹, Быкова А. В.¹, Сиordia Н. Т.³, Шуваев В. А.⁴, Михайлов И. А.⁵, Чиров Г. Г.⁵

ИТОГОВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ 1-Й ФАЗЫ ВАМОТИНИБА (PF-114) У ПАЦИЕНТОВ С ХМЛ С РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ И НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ ИНГИБИТОРОВ 2-ГО ПОКОЛЕНИЯ ИЛИ С МУТАЦИЕЙ T315I

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ГБУЗ Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы, ³ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ⁴ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева» ДЗМ, ⁵«Фьюжн Фарма»

Введение. Вомотиниб (PF-114) представляет собой пероральный ингибитор тирозинкиназы (ИТК) 4-го поколения, активный в отношении BCR::ABL1 дикого типа и мутантных форм, включая мутацию T315I.

Цель работы. Представить итоговые результаты клинического исследования 1-й фазы вомотиниба в пациентах с Rh+ ХМЛ в хронической (ХФ) или фазе акселерации (ФА) с резистентностью к ≥ 1 ингибитору Bcr-Abl 2-го поколения, с непереносимостью одобренных ингибиторов или с наличием мутации T315I в гене BCR-ABL (NCT02885766).

Материалы и методы. Исследование имеет классический 3+3 дизайн увеличения дозы препарата; основная задача — достижение максимально переносимой дозы (МПД) и изучение дозотоксичности (ДЛТ) в ходе первого (28-дневного) цикла терапии с последующим изучением ряда доз ниже уровня МПД. Вторичные задачи — изучение нежелательных явлений (НЯ), фармакокинетики и эффективности. НЯ оценивали согласно критериям NCI-CTCAE v4.03.

Результаты и обсуждение. В исследование был включен 51 пациент (5 — с ХМЛ в ФА, 46 — в ХФ), 23 мужчины. Исследованы

дозы вомотиниба в диапазоне 50–750 мг один раз в сутки непрерывно. Средний возраст пациентов составил 50 лет (от 29 до 82 лет). Медиана длительности ХМЛ до включения в исследование составила 10 лет (диапазон 0,3–23 года). У 16 (31%) пациентов выявлена мутация T315I в гене BCR::ABL1. 25 (49%) пациентов получали 3 или более предшествующих ИТК. Медиана последнего наблюдения превысила 31 месяц, медиана лечения — 6 месяцев (диапазон 0,4–52 месяца). На момент закрытия исследования терапия вомотинибом продолжалась у 7 (14%) пациентов. Остальные пациенты прекратили участие в исследовании из-за прогрессирования (n=20), НЯ (n=2), отзыва согласия (n=5), включения в другое исследование (n=3) или по другим причинам (n=14). МПД составила 600 мг с кожной токсичностью степени 3 в качестве ДЛТ. За все исследование не наблюдалось окклюзий сосудов или клинически значимых отклонений лодыжечно-плечевого индекса. Полный гематологический ответ (ПГО) был достигнут у 14 (47%) из 30 пациентов, большой цитогенетический ответ (БЦО) — у 15 (34%) из 44 пациентов, полный

цитогенетический ответ (ПЦО) — у 11 (22%) из 50 пациентов и большой молекулярный ответ (БМО) — у 8 (16%) из 51 пациентов, не имевших соответствующего ответа (ПГО, БЦО, ПЦО или БМО) на момент включения в исследование. Средняя длительность ПГО составила 12 месяцев и не была достигнута для БЦО, ПЦО и БМО. С точки зрения соотношения безопасности и эффективности оптимальной была доза вомотиниба 300 мг; 6 из 9 пациентов, включенных в дозовую когорту 300 мг, достигли БЦО, 5 — ПЦО и 4 — БМО. Ответы на терапию вомотинибом наблюдались у 5 из 16 пациентов с T315I, в том числе 4 достигли БЦО, 2 — ПЦО и 1 — БМО. 3 из 5 пациентов с предыдущей неудачей терапией понатинибом достигли ответов (2 — ПГО, 1 — БМО) при терапии вомотинибом.

Закключение. Вомотиниб (PF-114) был безопасным и эффективным у пациентов с резистентными формами ХМЛ и мутацией T315I. Доза 300 мг вомотиниба продемонстрировала оптимальное соотношение эффективности и безопасности и будет изучена в клиническом исследовании 3-й фазы.

Ульянова М. А., Воробьев В. И., Жеребцова В. А., Черников М. В., Кочкарева Ю. Б., Бутаев Л. С., Урнова Е. С., Олейник Ю. А., Птушкин В. В.

ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНАЦИИ КАРФИЛЗОМИБА, ЛЕНАЛИДОМИДА И ДЕКСАМЕТАЗОНА ПРИ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ У КАНДИДАТОВ ДЛЯ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

ГБУЗ Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы

Введение. Индукционная терапия, ауто-ТСКК, консолидация и поддерживающая терапия стали стандартом терапии у соматически сохраненных пациентов с ММ. Основной целью является достижение МОБ-негативного статуса, что коррелирует с увеличением общей выживаемости (ОВ). Стандартная индукционная терапия (VCD, PAD) позволяет достигнуть ОХЧО и более только в половине случаев. Отсутствие удовлетворительного ответа приводит к отказу от ауто-ТСКК и неудовлетворительным результатам ОВ. Для реализации стратегии высокодозной химиотерапии возможна ранняя смена терапии с использованием комбинации карфилзомиба и леналидомида (KRd).

Цель работы. Оценка эффективности и безопасности режима KRd при недостаточной эффективности индукционной терапии бортезомиб-содержащими курсами.

Материалы и методы. При отсутствии ЧО после 2 и более курсов или ОХЧО после 4 и более курсов индукционной бортезомиб-содержащей терапии проводилась смена терапии на KRd. С октября 2019 г. карфилзомиб вводится в дозе 56 мг/кв. м в 1, 8 и 15-й дни каждого цикла. Мобилизация и сбор клеток осуществлялись после 2–4 циклов KRd с применением цитарабина 1,6 г/кв. м. После ауто-ТСКК терапия KRd продолжалась до достижения МОБ-негативного статуса (8-цветная ИФТ) или до отсутствия клиренса остаточной болезни. Далее продолжалась терапия леналидомидом до прогрессии.

Результаты и обсуждение. С октября 2016 г. по октябрь 2021 г. в исследование включено 49 пациентов, М/Ж: 51%/49%, медиана возраста 57 лет (40–69), IgG — 73,6%, IgA — 18,3%, BJ — 4,1%,

IgD — 2%, несекретирующая — 2%. ISS (оценен у 36/49): I — 31%, II — 38%, III — 31%. R-ISS (14/49): I стадия — 14%, II стадия — 57%, III стадия — 29%. Предшествующая терапия: VCD/PAD — 98%, VRD — 2%. Медиана циклов предшествующей бортезомиб-содержащей терапии — 5 (2–8). Показаниями для смены терапии являлись: резистентность 8/49 (16,3%) и недостаточный ответ 41/49 (83,7%). Мобилизация и сбор ауто-СКК проведены 41 пациенту, ауто-ТСКК — 37/49 пациентам. Максимальный ответ оценен у 46/49: ПР — 43% (21/49), ОХЧР — 45% (19/49), ЧР — 10% (5/49), прогрессия 2% (1/49), ответ не оценен у 3/49. После ауто-ТСКК МОБ-статус оценен у 15 пациентов: у 9 достигнут МОБ-отрицательный статус (чувствительность 10в4). За период наблюдения зарегистрировано 5 летальных исходов (ТЭЛА — 1, септический шок — 1, COVID-19 пневмония — 1, прогрессия — 1, неизвестные причины — 1). При медиане наблюдения 11 месяцев 3-летняя БПВ составила 71%, медиана БПВ — 60 месяцев, медиана ОВ не достигнута (1–61 месяц).

Закключение. Представленные данные демонстрируют высокую эффективность ранней смены терапии у кандидатов для выполнения ауто-ТСКК при неэффективности или недостаточном ответе на первую линию терапии. Благодаря своевременной смене бортезомиб-содержащих режимов на KRd практически всем пациентам удалось значительно углубить ответ, 76% выполнить ауто-ТСКК, достигнуть ПР и ОО не менее чем в 43 и 92% случаев соответственно. Отдельного внимания заслуживает оценка МОБ-статуса как возможного предиктора для деэскалации поддерживающей терапии.

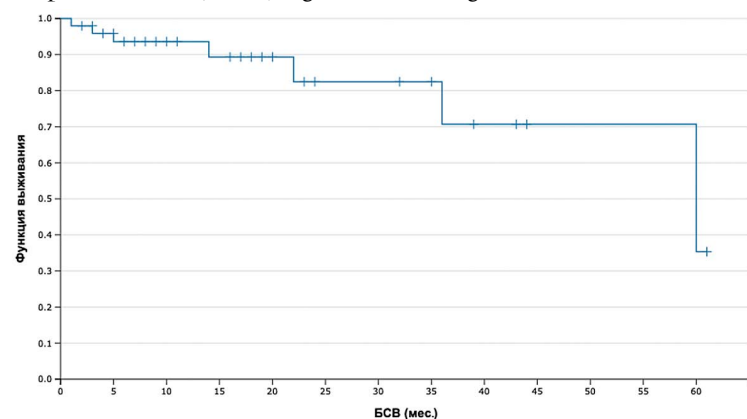


Рис. 1

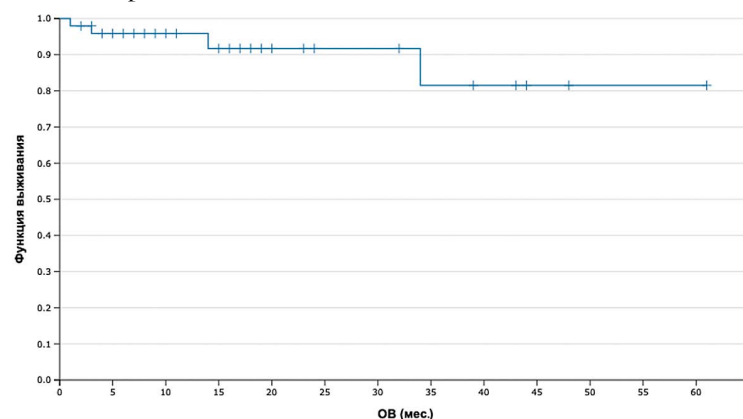


Рис. 2

Устинова М.В., Федорова Д.В., Пшонкин А.В., Полетаев А.В., Серегина Е.А., Полохов Д.М., Игнатова А.А., Жарков П.А.

РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ОЦЕНКЕ ПРОЯВЛЕНИЙ И ВЫРАЖЕННОСТИ ГЕМОРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ С ТРОМБАСТЕНИЕЙ ГЛАНЦМАНА

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

Введение. Тромбастения Гланцмана (ТГ) относится к редкой и тяжелой патологии тромбоцитов и является причиной частых эпизодов кровоточивости у детей и взрослых, а также служит причиной невынашивания беременности и внутричерепных кровоизлияний у плодов и новорожденных, рожденных от матерей с ТГ.

Цель работы. Оценить выраженность геморагического синдрома у детей с диагнозом ТГ и провести сравнительную оценку кровоточивости пациентов с другими наследственными тромбоцитопатиями и болезнью Виллебранда (БВ).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 25 клинических наблюдений детей с диагнозом ТГ (8 мальчиков и 17 девочек), медиана возраста на момент обращения составила 5 лет, которые наблюдались в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в 2015–2020 гг. Проявления кровоточивости были оценены по стандартным шкалам кровоточивости Pediatric Bleeding Questionnaire (PBQ) и International Society on Thrombosis and Haemostasis Bleeding Assessment Tool (ISTH BAT), статистический анализ был выполнен с помощью Microsoft Excel (2016, Microsoft, США) и SPSS Statistics (20.0, IBM, США).

Результаты и обсуждение. Диагноз ТГ был установлен у 25 детей, медиана оценки по шкале PBQ составила 7 (IQR 5,5; 10,5) баллов по сравнению с группой детей с тромбоцитопатиями 3 (IQR 2; 5) балла ($p < 0,00001$) и БВ 4 (IQR 2; 5,25) балла ($p < 0,00001$). По шкале ISTH BAT у детей с ТГ 8 (IQR 6,5; 11,5) баллов, в группах с тромбоцитопатиями 3 (IQR 2; 5) балла ($p < 0,00001$) и БВ 4 (IQR 2; 5,25) балла ($p < 0,00001$). У 23 (92%) детей эпизоды кровотечений требовали периодических обращений за экстренной медицинской помощью, у 17 (68%) приводили к анемизации и дефициту железа. По сравнению с группой детей с наследственными тромбоцитопатиями и БВ пациенты с ТГ имели более тяжелые и частые проявления кровоточивости, которые потребовали обращения за медицинской помощью.

Заключение. ТГ является редким, но тяжелым заболеванием, при котором кровотечения имеют системный характер, приводят к анемизации, служат причиной частых госпитализаций в стационар, что сильно снижает качество жизни таких пациентов.

Фёдорова А. В.¹, Клясова Г. А.¹, Хрульнова С. А.¹, Фролова И. Н.¹, Молчанова И. В.², Ветохина А. В.³, Капорская Т. С.³ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ *ENTEROCOCCUS* SPP. – ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИЙ КРОВОТОКА¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», ³ГБУЗ «Иркутская областного «Знак Почета» областная клиническая больница»

Введение. Энтерококки входят в число ведущих возбудителей сепсиса у больных гемобластомами.

Цель работы. Изучить чувствительность к антимикробным препаратам и генотипы резистентности к ванкомицину и линезолиду у *Enterococcus* spp., выделенных из гемокультуры от больных опухолями системы крови.

Материалы и методы. Материалом многоцентрового проспективного исследования являлись энтерококки, выделенные из гемокультуры от больных с заболеваниями системы крови и симптомами сепсиса, находившихся на стационарном лечении в 6 лечебных учреждениях России (2002–2020 гг). Для исследования брали первый изолят. Чувствительность *Enterococcus* spp. к антимикробным препаратам проводили методом серийных микроразведений в бульоне (CLSI, 2020 г.). У ванкомицин-резистентных *E. faecium* (VREF) исследовали чувствительность к даптомицину с помощью E-тестов (bioMérieux, Франция). Генотипы резистентности к гликопептидам у *Enterococcus* spp. определяли методом ПЦР. У линезолид-резистентных *E. faecium* (LREF) наличие мутаций в гене 23S rPHK и в гене L4 определяли с помощью секвенирования по Сэнгеру, наличие *orfA* и *cfr* генов исследовали с помощью ПЦР.

Результаты и обсуждение. Всего было исследовано 560 *Enterococcus* spp., из которых 440 (78,6%) *E. faecium*, 111 (19,8%) *E. faecalis* и 1,6% *Enterococcus* spp. (5 — *E. gallinarum*, 2 — *E. durans*, 1 — *E. avium*, 1 — *E. hirae*). Среди *E. faecium* были резистентными к ванкомицину 86 (19,5%) изолятов и к линезолиду — 3 (0,9%). Среди VREF 62 (72,1%) имели гены *vanA* устойчивости к ванкомицину, а 24 (33,8%) — гены *vanB*. Один (0,9%) штамм из 111 *E. faecalis* был

умеренно резистентным к ванкомицину (МПК 16 мкг/мл) и имел гены *vanD*. Частота детекции VREF возросла с 10,4% до 26,1% ($p < 0,0001$) при сравнении 2002–2010 и 2011–2020 гг. Все VREF были чувствительными к тигециклину (МПК90 0,125 мкг/мл) и чувствительными-дозозависимыми к даптомицину (МПК90 3 мкг/мл). Значение минимальной подавляющей концентрации (МПК) даптомицина, равные 3–4 мкг/мл, имели 17,4% (15 из 86) VREF. Все три линезолид-резистентных *E. faecium* были чувствительными к тигециклину (0,064–0,25 мкг/мл), хлорамфениколу (МПК 8–16 мкг/мл), чувствительными-дозозависимыми к даптомицину (МПК 0,5–2 мкг/мл), а два изолята сохраняли чувствительность к ванкомицину (МПК 0,5 мкг/мл). При секвенировании LREF-штаммов у всех были определены мутации в генах, кодирующих 23S rPHK. Все изоляты *E. faecalis* были чувствительными к линезолиду (МПК90 2 мкг/мл), тигециклину (МПК90 0,125 мкг/мл) и тейкопланину (МПК90 0,125 мкг/мл), а 96,4% — к ампициллину (МПК90 1 мкг/мл) и 84,7% — к пенициллину (МПК90 16 мкг/мл). У *E. faecalis* было отмечено увеличение резистентности к пенициллину с 3,9% до 25% при сравнении 2002–2010 гг и 2011–2020 гг.

Заключение. При бактериемии было выявлено преобладание *E. faecium* (78,6%). Резистентность к ванкомицину среди *E. faecium* составила 19,5% с тенденцией к увеличению до 26,1% в последние годы. К линезолиду были устойчивы три штамма *E. faecium*, имеющие мутации в генах, кодирующих 23S rPHK. Только тигециклин и даптомицин были активны в отношении всех энтерококков, включая ванкомицин- и линезолид-резистентные изоляты. Чувствительными к ампициллину были 98,5% изолятов *E. faecalis*.

Фирсова М. В., Соловьев М. В., Двирнык В. Н., Обухова Т. Н., Абрамова Т. В., Костина И. Э., Менделеева Л. П.

ПОЯВЛЕНИЕ ПЛАЗМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК В КРОВИ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ – ФАКТОР КРАЙНЕ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Критерием диагностики плазмноклеточного лейкоза является обнаружение более 20% плазматических клеток (ПК) в гемограмме (Noel и Kyle, 1974 г.). Различные исследования

показывают, что результаты терапии больных ММ с наличием в крови любого количества ПК сопоставимы с таковыми при плазмноклеточном лейкозе (Granell M., 2017, Ravi R., 2018).

Цель работы. Определить частоту встречаемости ПК в периферической крови в дебюте ММ, а также проанализировать клинико-лабораторные параметры и результаты лечения больных ММ при циркуляции плазматических клеток в крови.

Материалы и методы. С января 2019 по сентябрь 2021 г. в ретроспективное исследование включено 80 пациентов (34 муж., 46 жен.) с впервые диагностированной ММ в возрасте от 27 до 83 лет (медиана — 58,5). Диагноз устанавливали в соответствии с критериями IMWG-2014. Выполнялись общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, биохимический анализ, иммунохимия крови и мочи, цитологическое, гистологическое, цитогенетическое исследования костного мозга, инструментальные методы исследования (низкодозная КТ). Анализировали различные клинико-лабораторные параметры, результаты терапии больных ММ при выявлении ПК в гемограмме в дебюте заболевания (табл.).

Результаты и обсуждение. У 9 из 80 больных (11%) при диагностике ММ в гемограмме выявлены плазматические клетки. В одном случае ПК в крови определялись в количестве 22%, что позволило диагностировать плазмноклеточный лейкоз, в остальных наблюдениях разброс циркулирующих ПК составил от 1 до 16% (медиана ПК — 1%). У 78% больных (7/9) заболевание протекало с плазмцитомой. Цитогенетические аномалии высокого риска отмечены у 5 больных, наиболее часто встречалась t(4;14). У всех больных диагностирована III стадия по D-S, у 4 пациентов — III стадия по R-ISS. Секретция парапротеина G наблюдалась у 5 больных, A — у 2 пациентов, в единичных случаях отмечалась секретция парапротеина D и белка Бенс-Джонса. У большинства больных (8/9) выявлена секретция к-свободной легкой цепи иммуноглобулина. Больным проведено от 1 до 3 линий индукционной терапии с включением ингибиторов протеасом и иммуномодулирующих препаратов. Выполнить трансплантацию удалось только 2 больным, достигшим полной и частичной ремиссии после индукционного этапа. У остальных 7 больных наблюдалась прогрессия заболевания уже на фоне лечения. При этом даже высокодозная методика с выполнением трансплантации аутологических

гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) не привнесла дополнительного противоопухолевого эффекта — ремиссия была непродолжительной (4 и 10 мес.). 5 пациентов погибли вследствие прогрессии в течение 1–23 мес. (медиана — 10 мес.) после диагностики ММ.

Заключение. Частота встречаемости ПК в периферической крови в дебюте ММ составляет 11%. У этой категории больных заболевание часто ассоциировано с t(4;14), плазмцитомой, секретцией к-СЛЦ иммуноглобулина. Появление ПК в гемограмме является фактором неблагоприятного прогноза и предиктором отсутствия стойкого глубокого противоопухолевого ответа.

Таблица. Клинико-лабораторные параметры и результаты лечения больных ММ с наличием ПК в крови (n=9)

Клинико-лабораторные параметры	Медиана и разброс значений
Возраст, годы	54 (40–63)
Гемоглобин, г/л	81 (57–126)
Процент ПК в миелограмме	36 (12,2–60,8)
Процент ПК в гемограмме	1 (1–22)
Цитогенетические аномалии	
Высокий риск, в т.ч.	5
t(4;14)	4
del 17p	2
Стандартный риск	4
Плазмцитомы (n=7)	
Костные	5
Экстрамедуллярные	2
Результаты терапии	
Количество линий индукционной терапии	
1	4
2	3
3	2
Ауто-ТГСК	2
Ответ на индукцию	
Полная ремиссия	1
Частичная ремиссия	1
Прогрессия	7
Смерть вследствие прогрессии	5

Флоринский Д. Б.¹ Пшонкин А. В.¹, Федорова Д. В.¹, Полетаев А. В.¹, Серегина Е. А.^{1,2}, Жарков П. А.¹

ДЕФИЦИТ XII ФАКТОРА У ДЕТЕЙ. КОАГУЛОПАТИЯ ИЛИ ЛАБОРАТОРНАЯ НАХОДКА?

¹ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ²ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук», Москва

Введение. Дефицит XII фактора является негеморрагической коагулопатией, приводящей к удлинению времени свертываемости *in vitro*. Известно, что данный дефицит не требует гемостатической терапии. При этом в нашей стране наблюдаются случаи, когда пациенты с дефицитом XII фактора превентивно получают свежезамороженную плазму.

Цель работы. Анализ медицинских данных детей с дефицитом XII фактора, наблюдавшихся в нашем центре на базе консультативного отделения и стационара кратковременного лечения за 2016–2021 годы.

Материалы и методы. Были проанализированы геморагический анамнез, количество и тяжесть операций, необходимость в гемостатической поддержке, оценка по детской шкале кровоточивости, тромботический анамнез у пациентов

с дефицитом XII фактора в период с января 2016 года по октябрь 2021 года.

Результаты и обсуждение. За 2016–2021 годы в центре ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва) в консультативном и отделении стационара кратковременного лечения наблюдались 92 пациента с дефицитом XII фактора. Из них 22 пациента перенесли различные оперативные вмешательства. Ни у одного из пациентов не было эпизодов пери- и постоперативной кровоточивости. Также ни у одного из пациентов не было эпизодов тромботических осложнений.

Заключение. Дефицит XII фактора, наиболее вероятно, является лабораторной находкой и не увеличивает частоту кровотечений или тромбозов и в связи с этим не требует рутинной медикаментозной терапии.

Хамаганова Е. Г., Леонов Е. А., Абдрахимова А. Р., Хижинский С. П., Гапонова Т. В., Паровичникова Е. Н.

HLA-ГАПЛОТИПЫ У ДОНОРОВ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК РЕГИСТРА ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Данные о частотах HLA-гаплотипов используются при анализе результатов типирования с целью верификации возможных HLA-гаплотипов при выборе оптимально совместимого донора при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Цель работы. Изучить частоты и распределение HLA-гаплотипов у доноров регистра «НМИЦ гематологии», которые были HLA-типированы методом секвенирования следующего

поколения (NGS — next-generation sequencing), а также неравномерное сцепление генов в гаплотипах.

Материалы и методы. Исследовано 1512 доноров регистра «НМИЦ гематологии», HLA-типированных с помощью AllType NGS Amplification Kits (One Lambda, США) и платформы MiSeq (Illumina, США). Анализ полученных последовательностей HLA-генов проводили при помощи программы TypeStream Visual Software (TSV) (One Lambda, США). Частоты гаплотипов рассчитывали

с помощью компьютерной программы Arlequin 3.5, как и стандартизованное значение неравновесного сцепления генов (D').

Результаты и обсуждение. Определено 565 различных гаплотипов HLA-A-C, 765 гаплотипов HLA-A-B, 345 гаплотипов HLA-B-C, 744 гаплотипа HLA-B-DRB1, 99 гаплотипов HLA-DRB1-DQB1. Разнообразие HLA-гаплотипов связано со значительным числом гаплотипов с низкой частотой встречаемости, однако большая часть доноров являлась носителями относительно небольшого числа распространенных гаплотипов (см. рис.). Кумулятивная частота наиболее распространенных (с частотой $>1\%$) гаплотипов HLA-A-B составила 36%; наиболее распространенных гаплотипов HLA-A-C — 45%; гаплотипов HLA-B-C — 62%; гаплотипов HLA-B-DRB1 — 35%; DRB1-DQB1 — 87%. Самый распространенный среди гаплотипов HLA-A-B — гаплотип A*01:01:01:01-B*08:01:01:01 (5,4%) с высоким неравновесным сцеплением генов ($D'=0,81$); среди гаплотипов HLA-A-C — гаплотип A*01:01:01:01-C*07:01:01:01/16 с незначительным сцеплением генов ($D'=0,43$); среди гаплотипов HLA-B-C — гаплотип B*07:02:01:01-C*07:02:01:03 ($D'=0,92$); среди гаплотипов HLA-B-DRB1 — B*07:02:01:01-DRB1*15:01:01 ($D'=0,51$); среди гаплотипов DRB1-DQB1 — DRB1*15:01:01-DQB1*06:02:01 ($D'=0,98$). Конкретные пары аллелей, составляющие HLA-гаплотипы, значительно различались между собой по силе сцепления. Сцепление генов было наиболее сильно выражено для гаплотипов, входящих в основные блоки HLA-гаплотипов — HLA-DRB1-DQB1 (гены блока дельта) и HLA-B-C (гены блока бета). Хотя гены в гаплотипе HLA-A-C находятся ближе друг к другу по расположению на хромосоме, чем в гаплотипе HLA-A-B, однако неравновесное сцепление в последней паре генов было более выражено.

Хрульнова С. А., Клясова Г. А., Фёдорова А. В., Фролова И. Н., Ликольд Е. Б.

ГЕНОТИПИРОВАНИЕ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* С ПРОДУКЦИЕЙ МЕТАЛЛО- β -ЛАКТАМАЗ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ГЕМОКУЛЬТУРЫ БОЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ, МЕТОДОМ МУЛЬТИЛОКУСНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ-ТИПИРОВАНИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. *Pseudomonas aeruginosa* — один из наиболее значимых внутрибольничных патогенов, вызывающих инфекции кровотока с высокой летальностью. В настоящее время наибольшее клиническое и эпидемиологическое значение имеет способность *P. aeruginosa* продуцировать приобретенные металло- β -лактамазы (МБЛ). Также среди *P. aeruginosa* выделяют клоны «высокого риска», такие как ST235, ST111, ST175, ST654 и другие. Штаммы, принадлежащие к клонам «высокого риска», чаще характеризуются фенотипом множественной и экстремальной устойчивости вследствие приобретения разнообразных генов антибиотикорезистентности, в том числе генов МБЛ.

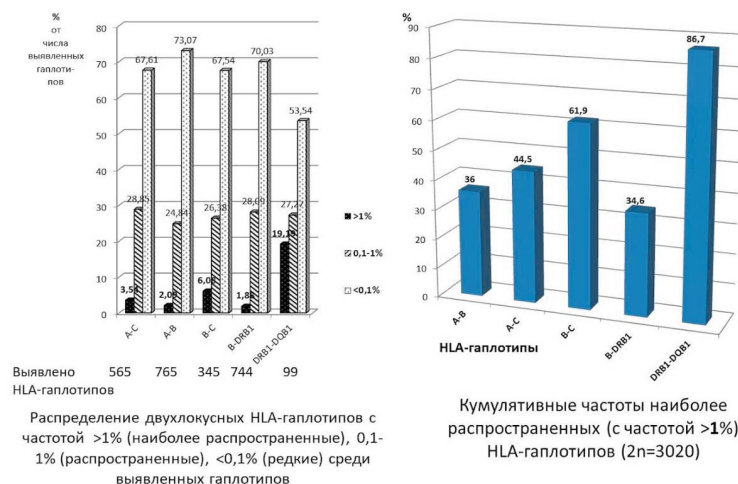
Цель работы. Изучить генетическое разнообразие МБЛ-продуцирующих *P. aeruginosa*, выделенных из крови больных заболеваниями системы крови.

Материалы и методы. Материалом исследования были изоляты *P. aeruginosa*, выделенные из гемокультуры больных, находившихся на стационарном лечении в 11 лечебных учреждениях России (2003–2020 гг.). Чувствительность изолятов *P. aeruginosa* к карбапенемам оценивали согласно критериям CLSI (2021). Наличие генов МБЛ класса В (групп *bla*IMP, *bla*VIM и *bla*NDM) определяли методом ПЦР в режиме реального времени с использованием коммерческих наборов. Для характеристики клональной структуры популяции был использован метод мультилокусного секвенирования-типирования (МЛСТ) (<https://pubmlst.org/organisms/pseudomonas-aeruginosa/>).

Результаты и обсуждение. Всего было исследовано 394 изолята *P. aeruginosa*, из которых 166 (42,1%) были нечувствительными к меропенему и/или имипенему. Гены приобретенных МБЛ были обнаружены у 41,6% (69 из 166) карбапенем-нечувствительных изолятов. Гены группы *bla*VIM были доминирующими, их доля составила 98,6% (68 из 69). В геноме одного изолята были обнаружены гены группы *bla*IMP (1,7%). Гены группы *bla*NDM не были выявлены. При генотипировании 69 карбапенемазопро-дуцирующих *P. aeruginosa* было выявлено 9 сиквенс-типов (ST).

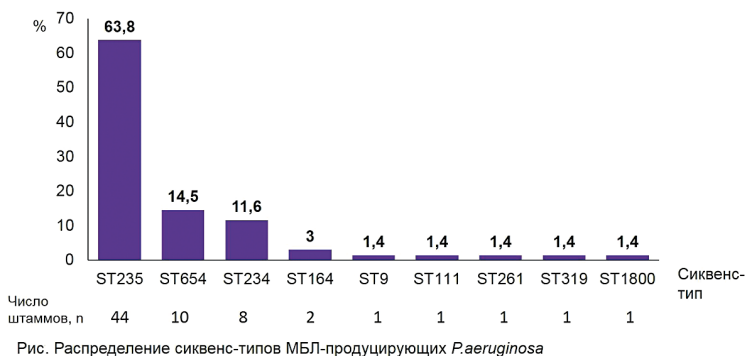
Заключение. Распределение двухлокусных HLA-гаплотипов соответствует распределению с «длинным хвостом» (heavy-tail distribution), при котором за компактной группой распространенных гаплотипов, носителями которых является значительная часть доноров, тянется «длинный хвост» из редких гаплотипов. Присутствие редких гаплотипов в популяции создает проблему с подбором полностью HLA-совместимого донора для их носителей, если им показана алло-ТГСК от неродственного донора.

Разнообразие HLA-гаплотипов связано с гаплотипами с низкой частотой встречаемости



Подавляющее большинство исследуемых штаммов (89,9%) принадлежало к трем сиквенс-типам — ST235 (n=44; 63,8%), ST654 (n=10; 14,5%) и ST234 (n=8; 11,6%) (рис.). В первый период исследования (2003–2011 гг.) было выделено 33 МБЛ-продуцирующих *P. aeruginosa*, во второй (2012–2020 гг.) — 36 штаммов. *P. aeruginosa* ST235 были доминирующими в течение обоих периодов исследования, и их доля осталась неизменной (63,6 и 63,9% соответственно), в то время как доля других сиквенс-типов претерпевала изменения. Так, *P. aeruginosa* ST234 не были выявлены в 2012–2020 гг. (p=0,0017), в то время как доля ST654 значительно увеличилась до 27,8% (10/36) (p=0,001).

Заключение. Почти половина (42,1%) всех *P. aeruginosa*, выделенных из гемокультуры, были карбапенем-нечувствительными, среди которых гены приобретенных МБЛ были выявлены у 41,6%. Большинство МБЛ-продуцирующих *P. aeruginosa* (63,8%) относились к международному клону «высокого риска» ST235. В ходе исследования клональный состав *P. aeruginosa* с продукцией карбапенемаз претерпел изменения, но клон «высокого риска» ST235 был наиболее распространенным в течение всего периода исследования, и его можно рассматривать как эндемичный для гематологических отделений России.



Чеботарев Д. И., Ковригина А. М., Меликян А. Л.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕГАКАРИОЦИТАРНОГО РОСТКА, СТЕПЕНИ ФИБРОЗА СТРОМЫ И СОСТОЯНИЯ ТРАБЕКУЛЯРНОЙ КОСТИ ПРИ ПЕРВИЧНОМ МИЕЛОФИБРОЗЕ И ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ТРОМБОЦИТЕМИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Дифференциальная диагностика ранней стадии первичного миелофиброза (ПМФ) и эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ) вызывает объективные трудности. ПМФ характеризуется высоким риском прогрессии фиброза стромы и остеосклероза, что отличает его от ЭТ. В качестве одного из факторов, влияющих на потенциал и скорость прогрессии остеосклероза и миелофиброза, рассматривается трансформирующий фактор роста TGF- β F1. Характеристика экспрессии TGF- β F1 клетками опухолевого клона и изучение роли атипичных клональных мегакариоцитов в формировании фиброза стромы и остеосклероза представляет несомненный интерес.

Цель работы. Составить экспрессию TGF- β F1 мегакариоцитами и иммуногистоархитектонику мегакариоцитарного ростка со степенью фиброза стромы костного мозга и остеосклероза в трепанобиоптатах костного мозга пациентов с разными стадиями первичного миелофиброза и эссенциальной тромбоцитемией.

Материалы и методы. В исследование включен материал трепанобиоптатов костного мозга (КМ) трех ретроспективно сформированных групп пациентов с клиническим и патоморфологическим диагнозом, удовлетворяющим критериям ВОЗ редакции 2017 года: пре-ПМФ (20 трепанобиоптатов), фиброзной стадии ПМФ (ф-ПМФ, 10 трепанобиоптатов), ЭТ (20 трепанобиоптатов). Проведены гистологическое, гистохимическое и иммуногистохимическое исследования с использованием антител к TGF- β F1, окрасок по Гомори и «Трихром по Массону».

Результаты и обсуждение. При реакции с антителами к TGF- β F1 в трепанобиоптатах КМ всех групп пациентов наблюдалась интенсивная цитоплазматическая реакция в части мегакариоцитов с атипичной морфологией. Доля МКЦ с экспрессией TGF- β F1 составляла 1,7% у пациентов с ЭТ, 9,4% у пациентов с пре-ПМФ,

23,5% у пациентов с ф-ПМФ. В трепанобиоптатах КМ с наличием рыхлых и плотных кластеров МКЦ отмечался вариант экспрессии TGF β F1 лишь частью МКЦ в составе кластера. Результаты анализа степени миелофиброза и остеосклероза в трепанобиоптатах КМ исследуемых групп приведены в таблицах 1 и 2 соответственно. При проведении анализа корреляции количества МКЦ с экспрессией TGF- β F1 и полуколичественных оценок степени миелофиброза и остеосклероза без учета нозологической принадлежности обнаружена достоверная умеренная корреляция: $r=0,431$, $p<0,001$ для степени миелофиброза, и достоверная умеренная корреляция $r=0,499$, $p<0,001$ для степени остеосклероза.

Заключение. Обнаружение взаимосвязи между количеством мегакариоцитов с экспрессией TGF- β F1 и степенью миелофиброза и остеосклероза свидетельствует в пользу активирующего влияния атипичных клональных мегакариоцитов на процессы миелофиброза и остеосклероза при ЭТ и ПМФ.

Таблица 1. Сравнительная характеристика степени фиброза стромы в трепанобиоптатах КМ исследуемых групп

Количество трепанобиоптатов	MF-0	MF-1	MF-2	MF-3
ЭТ	11/20 (55%)	9/20 (45%)	0	0
Пре-ПМФ	2/20 (10%)	18/20 (90%)	0	0
Ф-ПМФ	0	0	6/10 (60%)	4/10 (40%)

Таблица 2. Сравнительная характеристика степени остеосклероза в трепанобиоптатах КМ исследуемых групп

Количество трепанобиоптатов	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3
ЭТ	20/20 (100%)	0	0	0
Пре-ПМФ	9/20 (45%)	11/20 (55%)	0	0
Ф-ПМФ	0	0	3/10 (30%)	7/10 (70%)

Чернецкая Д. М.¹, Сурин В. Л.¹, Саломашкина В. В.¹, Пшеничникова О. С.¹, Яковлева Е. В.¹, Зозуля Н. И.¹, Сударики А. Б.¹, Лихачева Е. А.¹, Перина Ф. Г.², Шабанова Е. С.³, Андреев Н. В.¹

СПЕКТР ПАТОГЕННЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА VWF У РОССИЙСКИХ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ВИЛЛЕБРАНДА

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ГАУЗ СО «Центр детской онкологии и гематологии», ³ФГБОУ ВО «СЗГМУ им И.И. Мечникова» Минздрава России

Введение. Болезнь Виллебранда (БВ) — это наследственное моногенное аутосомное заболевание. Оно обусловлено патогенными изменениями в гене VWF, расположенном на хромосоме 12. Различные типы БВ могут наследоваться как доминантно (типы 1, 2А, 2В, 2М), так и рецессивно (типы 3 и 2N). Ген VWF состоит из 52 экзонов. Экзоны 23–34 и интроны между ними имеют соответствующую им копию — псевдоген на хромосоме 22.

Цель работы. Проанализировать ген VWF для пациентов с диагнозом БВ и описать спектр его патогенных вариантов, характерный для отечественной популяции.

Материалы и методы. Было проанализировано 40 неродственных пациентов из Москвы, Екатеринбург и Санкт-Петербурга.

Таблица. Распределение найденных патогенных вариантов по экзонам. Новые патогенные варианты выделены жирным шрифтом. Если не указано обратное, то подразумевается, что вариант найден в гетерозиготном состоянии

Экзон	Найденные патогенные варианты	Сколько раз найден патогенный вариант
7	R273W	2
10	R373Term	2
14	M576I	1
16	c.2099insG	1
18	T791M	2
	c.2435delC	3 в гомозиготном состоянии, 10 — в гетерозиготном
19	R816W	1
20	D853N	1
	R854Q	1 раз в гомозиготном состоянии.
21	R924Q	1

Экзон	Найденные патогенные варианты	Сколько раз найден патогенный вариант
23	c.2968-2 A>G	1
25	C1101R	1
26	Y1146C	2 раза в гомозиготном состоянии
27	R1205H	1
28	P1266L	1
	Y1271Stop	1
	V1279I	1
	F1293S	1
	R1306W	1
	R1308P	1
	R1308C	1
	V1316M	1
	R1341Q	1
	R1374C	2
	R1399H	1
	S1506L	2
	V1565L	2
	R1597Q	1
	G1609R	1
	R1659Stop	1
35	c.6029delC	1
37	c.6457insA	1
40	c.6970delG	1
44	c.7482delC	1
45	P2527H	1

В гене VWF были изучены функционально значимые участки методом секвенирования по Сэнгеру с помощью специально разработанных систем праймеров. Чтобы подтвердить диагноз, было необходимо найти два патогенных варианта в случае рецессивно наследуемых типов БВ и один патогенный вариант — в случае доминантно наследуемых типов.

Результаты и обсуждение. Результаты представлены в таблице. Было обнаружено 35 разных патогенных вариантов. Среди них две инсерции, четыре делеции, одна мутация сплайсинга, 3 нонсенс-мутации и 25 миссенс-мутаций. У всех пациентов были обнаружены патогенные варианты в гене VWF. Из 35 выявленных

нарушений 11 не были описаны ранее в литературе и базах данных. Патогенность 4 новых миссенс-мутаций подтверждена анализом с использованием протеомных программ (PolyPhen-2 v2.2.2, PROVEAN v.1.1.5, SIFT v.6.2.1, MutationTaster). В основном нарушения были локализованы в экзоне 28 (16 разных мутаций) и в экзоне 18 (преимущественно делеция с.2435delC). В большинстве случаев тип БВ подтверждался в результате молекулярно-генетического исследования.

Заключение. Распределение патогенных вариантов по гену VWF в отечественной популяции в целом согласуется с мировыми данными (Goodeve, 2010).

Черных Ю. Б., Митина Т. А., Контиевский И. Н.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ РУКСОЛИТИНИБА В НЕСЕЛЕКТИВНОЙ ГРУППЕ АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ С РЕЗИСТЕНТНЫМ ТЕЧЕНИЕМ Rh-НЕГАТИВНЫХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Введение. В настоящее время достоверные сведения о заболеваемости и распространенности Rh-негативных миелопролиферативных неоплазий (МПН) в Российской Федерации отсутствуют. Но, несмотря на невысокие цифры заболеваемости, по данным зарубежных регистров, пациенты данной нозологической группы составляют значимую когорту в рутинной практике врача-гематолога. Применение руксолитиниба для лечения резистентных к гидроксикарбамиду форм МПН показало эффективность и безопасность в клинических исследованиях. Однако опыт длительного применения препарата в рутинной практике гематологов только накапливается.

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность длительного применения руксолитиниба в неселективной группе амбулаторных пациентов с резистентным течением Rh-негативных миелопролиферативных заболеваний в условиях одного центра Московской области.

Материалы и методы. Клинико-диагностический центр Московского областного научно-исследовательского клинического института за 12 месяцев (с марта 2020 по март 2021 г.) посетили 845 пациентов с наиболее распространенными формами МПН: истинной полицитемией (ИП) и постполицитемическим миелофиброзом — 351 пациент (42%), эссенциальной тромбоцитемией и посттромбоцитемическим миелофиброзом — 271 человек (32%), первичным миелофиброзом (ПМФ) — 223 (26%). Из них терапия руксолитинибом проводилась у 68 пациентов с истинной полицитемией и миелофиброзом (первичным и в исходе ИП) — 8%. Длительное лечение руксолитинибом (более 24 месяцев) на момент анализа данных получал 31 пациент (характеристика пациентов представлена в таблице 1). Одному пациенту с ПМФ высокого риска руксолитиниб применялся в 1-й линии терапии. У 30 пациентов отмечено прогрессирование заболевания на фоне терапии гидроксикарбамидом и руксолитиниб применялся во 2-й линии у 17 (57%) пациентов, в 3-й линии у 10 пациентов (33%), у 3 пациентов (10%) руксолитиниб был назначен после 3 различных линий лечения.

Результаты и обсуждение. Через 2 года терапии руксолитинибом медиана показателей гемоглобина, тромбоцитов и лейкоцитов была ниже соответствующих показателей до начала лечения (табл. 2). Медиана пальпируемого размера селезенки ниже края левой реберной дуги также была меньше, чем показатель до начала лечения (12 см против 20 см). Не наблюдалось появлений

гематологической и негематологической токсичности 3–4-й степени. У 2 пациентов диагностирована новая коронавирусная инфекция без признаков дыхательной недостаточности. 14 пациентов из 31 (45%) в течение года контролировали самочувствие при помощи валидированной версии опросника МПН 10. За время наблюдения не отмечено отклонений индекса МПН более чем на 10 баллов от базового показателя — 20 баллов.

Заключение. Длительное лечение руксолитинибом показало приемлемую эффективность и безопасность в неселективной группе предлеченных пациентов с выраженной спленомегалией. Сокращение размеров селезенки, стабилизация самочувствия пациентов, отсутствие гематологических и негематологических осложнений 3–4-й степени позволяют широко применять препарат в рутинной амбулаторной практике гематолога.

Таблица 1. Характеристика пациентов, получающих длительную терапию руксолитинибом (n= 31)

Параметры	Медиана (диапазон)/n, (%)
Возраст (годы)	64 (35–75)
Мужской пол	7 (23%)
ПМФ	15 (48%)
Пост ИП-МФ	14 (46%)
ИП	2 (6%)
Длительность терапии руксолитинибом (месяцы)	24 (18–42)
Исследование наличия мутации гена Jak2V617F выполнено 19 (61%)	
JAK2V617F +	16 (84%) из 19 пациентов
Гемоглобин (г/л)	115 (54–165)
Лейкоциты (x10 ⁹ /л)	8,15 (2,6–37,4)
Тромбоциты (x10 ⁹ /л)	222 (56–670)
Риск по DIPSS для 15 пациентов с ПМФ	
Промежуточный -1	7 (47%)
Промежуточный -2	8 (53%)
Время от момента постановки диагноза до начала терапии руксолитинибом (годы)	7 (0–41)
Риск по MYSEC-PM для 14 пациентов с пост ИП-МФ	
Низкий	9 (64%)
Промежуточный -1	4 (29%)
Промежуточный -2	1 (7%)
Время от момента верификации МФ до начала терапии руксолитинибом, годы	1 (0–3)
Пальпируемая спленомегалия для всех пациентов с фиброзом (см из-под края левой реберной дуги)	20 (0–32)

Таблица 2. Динамика показателей гемограммы после 24 месяцев терапии руксолитинибом

Медиана показателей	До лечения	12 месяцев терапии	18 месяцев терапии	24 месяца терапии
Гемоглобин (г/л)	115 (54–165)	115 (67–171)	115 (69–162)	107 (72–132)
Лейкоциты (x10 ⁹ /л)	8,15 (2,6–37,4)	7,17 (2,0–27,7)	7,6 (2,5–49,6)	5,2 (2,1–34,6)
Тромбоциты (x10 ⁹ /л)	222 (56–670)	219 (41–524)	259 (59–537)	183 (41–543)
Пальпируемая спленомегалия (см из-под края левой реберной дуги)	20 (0–32)	19 (0–30)	14 (0–28)	12 (0–31)

Читанова Т. В., Власик Р. А., Макарова Т. А., Казанская Н. С., Кудрявцева Е. С., Богданов К. В., Мерзликина О. В., Никулина Т. С., Сиordia Н. Т., Кулемина О. В., Заммеева Д. Б., Точеная Е. Н., Лазорко Н. С., Сбитякова Е. И., Шналиева Н. А., Ломаи Е. Г.

ЧАСТОТА МУТАЦИЙ В ХРОНИЧЕСКОЙ ФАЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА У ПАЦИЕНТОВ С РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ К ИНГИБИТОРАМ ТИРОЗИНКИНАЗ

ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова» Минздрава России

Введение. Наиболее распространенной причиной резистентности больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) к терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) являются мутации киназного домена гена BCR-ABL. Согласно рекомендациям European Leukemia Net (ELN) 2020 определение мутационного статуса BCR-ABL является обязательным видом анализа для всех больных ХМЛ в дебюте фазы акселерации или бластного криза, а также у пациентов с недостаточным первичным ответом на терапию первой и последующих линий.

Цель работы. Определить частоту выявления мутаций киназного домена BCR-ABL на различных линиях терапии у резистентных пациентов в хронической фазе ХМЛ.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 118 пациентов (мужчин n=52 (44%)) в ХФ ХМЛ с резистентностью к ингибиторам тирозинкиназ, наблюдающихся в период с 2009 по 2021 г. в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Точечные мутации гена BCR-ABL в образцах мРНК анализировали с помощью полимеразной цепной реакции и последующего секвенирования по Сэнгеру. На момент диагностики заболевания, на момент начала ИТК, на момент выполнения первого мутационного анализа медиана возраста составила 42 (12–81), 44 (13–81), 47 (19–85) лет соответственно. Медиана длительности ХМЛ от момента установления диагноза до ИТК в первой линии, от постановки диагноза до выполнения мутационного анализа, от ИТК в первой линии до мутационного анализа составила 2 (0–232), 51 (4–303) и 44 (1–168) мес. соответственно. Статистический анализ частот обнаружения мутаций на каждой линии, достижений ответа и общей выживаемости

выполнен с использованием метода χ^2 с помощью программного обеспечения SPSS 23.0.

Результаты и обсуждение. Мутационный анализ был выполнен у всех пациентов: после 1, 2, 3-й, последующих линий терапии у 36 (31%), 69 (58%), 11 (9%), 2 (2%) пациентов соответственно. Мутации выявлены у 58/118 (49%). Из них у 8/58 (14%) было выявлено более 2 мутаций. Клинически значимые мутации были выявлены у 38/58 (65%). Среди них мутация T315I у 23/58 (40%) резистентных пациентов. Выбор ИТК осуществляли на основании мутационного статуса. Пациенты с мутациями T315I получали терапию ИТК 3-го поколения. Наилучшими цитогенетическими ответами (ЦГО), достигнутыми когда-либо на ИТК среди пациентов с мутациями, были: минимальный/малый ЦГО (мин/малЦГО) 9/58 (15%), частичный ЦГО (ЧЦГО) 9/58 (15%), полный ЦГО (ПЦГО) 24/58 (42%), 16/58 (28%) не достигли ЦГО на ИТК. Схожие результаты были достигнуты у резистентных пациентов без мутаций: мин/малЦГО 6/60 (10%), ЧЦГО 11/60 (18%), ПЦГО 32/60 (54%), не достигли ЦГО на ИТК 11/60 (18%). Достижение ПЦГО когда-либо в обеих группах составило 24/58 (42%) в группе с мутациями, 32/60 (54%) в группе без мутаций ($p>0,05$). Общая выживаемость (ОВ) в группе с мутациями, в группе без мутаций составила 14/58 (24%) и 10/60 (16%) соответственно ($p>0,05$).

Заключение. На настоящий момент, согласно результатам нашего исследования, достижение ПЦГО, данные ОВ среди пациентов с мутациями и без них были схожими, соответственно своевременное выполнение мутационного анализа и выбор оптимального ИТК может иметь большое значение для долговременного успешного планирования терапии.

Чумак А. А., Белякова В. В., Майорова О. А., Пухликова Т. В., Кравчук О. А., Мишакина С. В., Донская О. В.

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ОПРЕДЕЛЕНИЮ ГРУППОВОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОЛОГИИ

ГБУЗ «Центр крови им. О.К. Гаврилова ДЗМ»

Введение. Внедрение новейших технологий иммунологического типирования групп крови значительно улучшило качество трансфузиологической помощи. Тем не менее встречаются ситуации, когда определение групповой принадлежности невозможно. Во многих учреждениях службы крови по всему миру в сложно диагностируемых случаях стандартные серологические тесты дополняют методами генотипирования.

Цель работы. Оценить опыт использования различных молекулярно-биологических методов для определения групповой принадлежности.

Материалы и методы. Исследовали 220 236 образцов крови доноров и 6138 образцов крови пациентов. Серологические тесты выполнены на гелевых картах (Bio-Rad, Швейцария). В 25 случаях дополнительно потребовалось генотипирование по системе ABO методом аллель-специфичной ПЦР (PCR-SSP) на коммерческих реагентах (BAG, Германия). Также некоторым образцам выполнили секвенирование 6-го и 7-го экзона гена ABO по Сэнгеру. Обозначение аллелей проведено согласно номенклатуре Международного общества переливания крови (ISBT).

Результаты и обсуждение. У 11 человек (6 доноров и 5 пациентов) серологически установлен фенотип Аслабый. В этой группе методом PCR-SSP были обнаружены аллели ABO*A1.01 (n=1), *A2.01 (n=4, с.467C>T; с.1061delC), *AW.30.01 (n=1, с.646T>A) и *AW.06 (n=5, с.502C>G). В двух других случаях не удалось верифицировать О и А группу, несмотря на тестирование на разных аналитических системах. В первом из них методом PCR-SSP определены аллели ABO*O.01.01 и ABO*A1.01, т.е. фенотип А1. При этом секвенирование выявило делецию с.261delG в гетерозиготном

состоянии, которая характерна для группы О, а также ранее не описанную нуклеотидную замену в 7-м экзоне (с.677C>T, р.Thr226Ile). Похожую ситуацию наблюдали у пациентки с посттрансфузионным химеризмом. Секвенирование также показало делецию с.261delG и полиморфизм в 7-м экзоне с.848C>T (SNP rs34163698), соответствующий замене Аланина на Валин в 283-й позиции полипептидной цепи. Основываясь на данных серологического и генетического исследований, у этих лиц определена группа А. Однако идентифицировать аллели не представляется возможным, так как в номенклатуре ISBT нет информации о выявленных нами вариантах. Предположительно указанные замены вызывают ослабление активности GTA и экспрессии антигена А. В двух случаях фенотипа АВслабый генотипирование методом PCR-SSP определило аллели групп А и В. При этом В, вопреки ожиданиям, оказался обычным аллелем ABO*B.01. Секвенирование выявило в обоих случаях редкий аллель ABO*BW.15. Как и в предыдущем примере, групповая принадлежность при генотипировании методом PCR-SSP была успешно определена, но секвенирование позволило объяснить причину неоднозначностей и понять закономерности ослабления экспрессии групповых антигенов. В 7 случаях посттрансфузионного химеризма и 3 случаях панагглютинации группа крови верифицирована благодаря PCR-SSP.

Заключение. Возникновение спорных ситуаций при определении групповой принадлежности требует использования генотипирования как дополнительного диагностического критерия. Наш опыт позволяет сделать вывод о необходимости комплексного применения различных методов молекулярной биологии в данной области исследований.

Шатохин Ю. В.¹, Снежко И. В.¹, Мацуга А. А.¹, Бурнашева Е. В.¹, Рябикина Е. В.¹, Дегтерева Е. В.¹, Комарцева Е. Ю.², Каплина А. А.²,
Асланян К. С.³, Васильева Е. В.³, Яценко И. В.³, Орешкина Л. Д.³, Головина Е. М.³, Погосян М. Р.³, Ягозинская Н. В.³

АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА ТРОМБОПОЭТИНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ В РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

¹ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, ²ГБУ РО «РОКБ», ³ГБУ РО «ОДБ»

Введение. Агонисты рецептора тромбопоэтина (аТПО-р) — ромиплостим (Romiplostim, R) и элтромбопаг (Eltrombopagum, E) имитируют биологический эффект ТПО путем взаимодействия с рецепторами тромбопоэтина cMPL, способствуя дифференцировке и пролиферации мегакариоцитов.

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность применения аТПО-р при лечении пациентов с иммунной тромбоцитопенией (ИТП).

Материалы и методы. Пролечено 50 пациентов с хронической рецидивирующей и рефрактерной формами ИТП, 15 детей от 7 до 16 лет (R — у 10, E — у 5) и 35 взрослых от 18 до 64 лет (R — у 10, E — у 25) с геморрагическим синдромом II и III степени тяжести. Отслежены показания к назначению миметиков тромбопоэтина, сроки купирования геморрагического синдрома, время достижения частичного (ЧО) или полного (ПО) тромбоцитарного ответа, длительность его сохранения, использованные дозы (время повышения и доза максимально эффективной, длительность применения), тактика при достижении ПО, побочные эффекты.

Результаты и обсуждение. В 1-й линии терапии использованы ГКС — у 48 (96%) больных, ВВИГ — у 40 (80%), во 2-й линии терапии спленэктомия проведена у 5 (10%) взрослых, у 1 (2%) ребенка. аТПО-р назначались при: неэффективности 1-й линии (стандартной и/или ритуксимаб — у 35 (70%); осложнениях от ГКС — у 13 (26%); осложнениях от ВВИГ — у 6 (12%); противопоказаниях к спленэктомии — у 5 (10%); отказе от спленэктомии — у 33 (66%); перед плановым хирургическим вмешательством, в том числе спленэктомией — у 12 (24%). Геморрагический

синдром купирован в сроки от 1 дня до 1 недели — у 26 (52%) больных, от 1 недели до 2 — у 18 (36%), более 2 недель — у 6 (12%) больных. На фоне введения R в дозе 1–3 мкг/кг при повторных тромбоцитах менее $50,0 \times 10^9/\text{л}$ повышение дозы на 1 мкг/кг проводилось всем пациентам, уровень тромбоцитов от $50,0 \times 10^9/\text{л}$ до $200,0 \times 10^9/\text{л}$ был достигнут у взрослых при дозе 2 мкг/кг — у 2 (4%), 3 мкг/кг — у 4 (8%), 4 мкг/кг — у 2 (4%), от 5 до 8 мкг/кг — у 4 (10%) пациентов, причем у 3 из последних при сочетании с преднизолоном в дозе 1 мг/кг. ПО отмечен у 4, ЧО — у 5, отсутствие ответа — у 1, эффективность 90%. При рефрактерной форме у 8 детей использовали 250 мкг, у 2 — 500 мкг в сутки: ПО — у 5, частичный — у 3, отсутствие ответа — у 2 пациентов, эффективность 80%. Длительность приема составила от 10 до 28 мес. При достижении ПО в 2 случаях препарат отменен в связи с проведением спленэктомии. У остальных пациентов продолжено введение препарата. Наиболее часто встречались преходящие артралгии — у 18 (36%), миалгии — у 16 (32%), головные боли — у 15 (30%). Прием E у взрослых проводили начиная с дозы 50 мг при ежедневном контроле тромбоцитов, у 8 пациентов она составила 75 мг. ПО достигнут у 9 (36% от 25 человек), ЧО — у 10 (40%), отсутствие ответа — у 6 (24%). У детей доза составила: у 1 — 25 мг, у 2 — 50 мг, у 2 — 75 мг. ПО достигнут у 2, ЧО — у 1, отсутствие ответа — у 3, из последних у 2 выявлено отсутствие ответа на оба препарата. Эффективность составила 50%.

Заключение. Применение аТПО-р показало высокую эффективность (ПО 50–90%), снижение частоты геморрагических осложнений и благоприятный профиль безопасности.

Шерстнев А. А., Горенкова Л. Г., Ковригина А. М.

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БИОПТАТОВ КОЖИ У ПАЦИЕНТОВ С ГРИБОВИДНЫМ МИКОЗОМ В ПРОЦЕССЕ ТЕРАПИИ ИНТЕРФЕРОНОМ-АЛЬФА: ОЦЕНКА ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ОТВЕТА И ПРЕДПОСЫЛКИ К НОВЫМ ВАРИАНТАМ ЛЕЧЕНИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Грибовидный микоз — наиболее часто встречающийся вариант первичной кожной Т-клеточной лимфомы, при котором прогноз напрямую коррелирует со стадией заболевания. В большинстве случаев грибовидный микоз обладает индолентным течением, однако около 50% поздних стадий оказываются резистентными к стандартной терапии. Применение биологического воздействия как одного из основных вариантов системной терапии (препаратами интерферона-альфа) у пациентов с ГМ/синдромом Сезари позволяет получить эффект у 40–60% больных, но лишь у 10% удается достичь полной ремиссии. Современные возможности лечения, такие как таргетная терапия, в монорежиме увеличивают медиану беспрогрессивной выживаемости, однако процент противоопухолевого ответа не превышает 60%. Использование сочетанной иммунотаргетной терапии является перспективным направлением.

Цель работы. Охарактеризовать гистологические изменения в биоптатах кожи, оценить экспрессию CD30 у пациентов с грибовидным микозом в процессе терапии интерфероном-альфа (IFN-α).

Материалы и методы. В проспективное исследование включено 6 больных с верифицированным диагнозом грибовидного микоза. Было проведено гистологическое и иммуногистохимическое

исследование (оценка экспрессии CD30) перед началом терапии, на контрольных точках лечения (3, 6, 9, 12 месяцев).

Результаты и обсуждение. В 3 случаях (50%) отмечен регресс выраженности лимфоидного инфильтрата как в дерме, так и интраэпидермально. У одного пациента (17%) инфильтрат стал более рыхлым. Вместе с тем определяется увеличение количества средних и крупных клеток в составе лимфоидного инфильтрата у 3 пациентов (50%). Только у одного пациента (17%) размер клеток уменьшился до небольшого размера. В одном случае (17%) — без существенной динамики гистологических изменений после проведенной терапии. В исследованных случаях фиброз стромы без существенной динамики в процессе терапии. В 50% случаев (3/6) отмечено увеличение CD30-позитивных клеток лимфоидного инфильтрата и укрупнение размеров. Лишь у одного пациента число клеток, экспрессирующих CD30, уменьшилось. При оценке экспрессии CD30 клетками реактивного микроокружения существенного различия в динамике не обнаружено.

Заключение. Таким образом, у части пациентов отмечены морфологические признаки противоопухолевого ответа. Увеличение количества CD30-позитивных активированных клеток в результате применения интерферона позволяет предположить возможное успешное сочетание иммунотаргетной терапии (IFN-α и анти-CD30 терапии).

Щекина А. Е., Галстян Г. М., Дроков М. Ю., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н.

ТРОМБОТИЧЕСКАЯ МИКРОАНГИОПАТИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Тромботическая микроангиопатия (ТА-ТМА) является малоизученным и серьезным осложнением трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), общепринятые подходы к диагностике и лечению которого отсутствуют.

Цель работы. Оценить инцидентность, характер развития, результаты лечения ТА-ТМА у больных после алло-ТГСК.

Материалы и методы. В проспективное исследование включено 98 больных (медиана возраста — 37 лет), которым в период с 1 июля 2020 г. по 1 июля 2021 г. была выполнена алло-ТГСК. У всех больных в контрольные сроки (+7, +14, +28 сутки, +2, +3, +6, +12 месяц после алло-ТГСК) определяли концентрации тромбоцитов, гемоглобина, свободного гемоглобина, гаптоглобина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), фракций билирубина, креатинина, шистоциты. При выявлении гемолиза (ЛДГ > 300 Ед/л в сочетании с истощением гаптоглобина) исключали аутоиммунный характер анемии путем прямого антиглобулинового теста. При подозрении на развитие ТА-ТМА (сочетание гемолиза и шистоцитоза) обследование, направление на оценку вовлечения органов-мишеней. При установке диагноза ТМА (сочетание гемолиза, шистоцитоза, тромбоцитопении *de novo*, органной дисфункции *de novo*) исключали тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру путем определения активности ADAMTS13.

Результаты и обсуждение. У больных после алло-ТГСК на разных сроках (от +7 дня до +12 мес.) выявляли гемолиз с частотой 4,3–26,9%, субнормальный шистоцитоз (более 0,2% и менее 1%) с частотой 2,1–27,3%. Шистоцитоз > 2% регистрировали в единичных случаях. У 2,5–19% больных гемолиз сочетался с микроангиопатией, в то время как шистоцитоз не всегда сопровождался гемолизом и/или органной дисфункцией и оставался лабораторным феноменом. Диагноз ТА-ТМА достоверно был установлен 4 из 98 больных после алло-ТГСК, медиана развития +39 сут. (табл.). У всех больных ТА-ТМА выявляли шистоциты > 4%, повышение концентраций ЛДГ (медиана 1255 Ед/л) и свободного гемоглобина (медиана 0,9 г/л), истощение гаптоглобина, усугубление анемии (медиана 44 г/л) и тромбоцитопении до единичных значений, прогрессировал геморрагический синдром, развивалось острое почечное повреждение (2 больным проводился гемодиализ), неврологическая дисфункция, у 3 больных было диагностировано повреждение миокарда. Все больные на момент развития ТА-ТМА получали циклоспорин А. Среди факторов риска были несостоятельность трансплантата, повторная ТГСК, обострение реакции «трансплантат против хозяина», тяжелые инфекционные осложнения. Проводилась сочетанная терапия, включающая плазмообмен с последующим введением экулизумаба. У 1 больного достигнут «почечный ответ», у 2 больных наблюдалось уменьшение проявлений гемолиза. 1 больной скончался от прогрессии неходжкинской лимфомы, 2 больных — от септического шока, 1 больная жива.

Заключение. ТА-ТМА является довольно редким осложнением (4%) и может служить маркером неблагоприятного исхода алло-ТГСК.

Таблица. Характеристика больных с ТА-ТМА

Показатели	Больные			
	1	2	3	4
Возраст, годы	47	65	24	34
Пол	м	м	ж	м
Заболевание	ОМЛ	Лимфома	ОЛЛ	ОМЛ
Статус заболевания	ремиссия	прогрессия	ремиссия	ремиссия
Количество алло-ТГСК	2	1	2	1
Режим кондиционирования	RIC Flu+Bu	RIC Flu+Bu	MAC Bu+ЦФ	RIC Flu+Bu
Донор алло-ТГСК	MMUD	Haplo	MRD	Haplo
Профилактика РТПХ	ЦФ 50+50 мг/кг; ЦСА; ММФ	ЦФ 50+50 мг/кг; ЦСА; ММФ	ЦСА; МТХ	ЦФ 25+25 мг/кг; ЦСА; ММФ
Срок от I алло-ТГСК до развития ТА-ТМА, дни	59	29	225	186
Причина повторной алло-ТГСК	несостоятельность трансплантата	-	несостоятельность трансплантата	-
Срок от II алло-ТГСК до развития ТА-ТМА, дни	10	-	48	-
Обострение РТПХ на момент развития ТА-ТМА	нет	нет	да	да
Инфекция перед развитием ТА-ТМА	нет	нет	да	да
Иммуносупрессия при развитии ТА-ТМА	ЦСА	ЦСА	ЦСА	ЦСА
Вовлечение органов-мишеней				
Гематологические проявления	++	+++	++++	+++
Геморрагический синдром	+	+	++++	+++
Почки	++	++	++	+
Нервная система	+	++	++	+++
Сердце	+	+++	+	+
Кишечник	-	-	+++	+
Показатели при развитии ТА-ТМА				
Шистоциты (мин-макс), %	0,3-1,8	1,9-5,6	1-19	0,3-4,4
ЛДГ (мин-макс), ед/л	935-1016	1064-1493	654-4201	508-580
Hb, г/л	40	56	44	43
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	3	7	1	3
ADAMTS13, %	61	48	59	50
Количество сеансов плазмообмена	2	4	2	3
Доза экулизумаба, мг x количество введений	900 x 1	900 x 4	900 x 5	900 x 1
Длительность ТА-ТМА, дни	8	53	31	17
Ответ на терапию	нет	частичный	частичный	нет
Причина смерти	септический шок	прогрессия заболевания	-	септический шок

Примечания. RIC — режим кондиционирования с пониженной интенсивностью, MAC — миелоаблативный режим кондиционирования, Flu — флударабин, Bu — бусульфид, ЦФ — циклофосфамид, ЦСА — циклоспорин А, ММФ — микрофенол мифепристон, МТХ — метотрексат, MMUD — неродственный несовместимый донор, MRD — родственный совместимый донор, Haplo — гаплоидентичный донор.

Эль-Хатиб М. А.

ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ЛЕТАЛЬНОСТЬ И/ИЛИ РАЗВИТИЕ АНТРАЦИКЛИНОВОЙ КАРДИОМИОПАТИИ, ПО ДАННЫМ 5-ЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

ГОО ВПО «ДОННМУ им. М. Горького»

Введение. Антрациклины широко применяются в лечении онкогематологических заболеваний. Однако кардиотоксичность (КТ), обусловленная их применением, ограничивает их использование.

Цель работы. Оценка вероятности исхода (HR) в зависимости от возраста и профилактической терапии у пациентов различных возрастных групп, получающих антрациклины, по данным 5-летнего наблюдения.

Материалы и методы. В исследование включены 155 пациентов, не имевших патологии сердечно-сосудистой системы,

получавших антрациклины в составе схем полихимиотерапии по поводу онкогематологических заболеваний. Больные разделены на две группы — 1-ю составили 67 больных в возрасте от 21 года до 44 лет, 2-ю — 88 пациентов в возрасте от 45 до 74 лет. После достижения пациентами кумулятивной дозы 250 мг/м² по доксорубину пациенты каждой из групп случайно поделены на две подгруппы — 1а и 1б, 2а и 2б. Подгруппе 1а с целью профилактики антрациклиновой кардиомиопатии (АКМП) был назначен биспролол в дозе 2,5 мг с титрованием до максимально переносимой, подгруппе 2а — этилметилгидроксиперидина сукцинат

(ЭМГПС) внутрь по 250 мг трижды в сутки курсами в течение 2 месяцев с последующим 2-месячным перерывом; пациенты подгрупп 1b и 2b профилактики не получали. Каждые 6 месяцев (в течение 5 лет) после окончания химиотерапии выполнялась трансторакальная Эхо-КТ с оценкой структурно-функциональных параметров сердца. Далее был использован метод построения кривых выживаемости Каплана – Мейера с целью оценки HR.

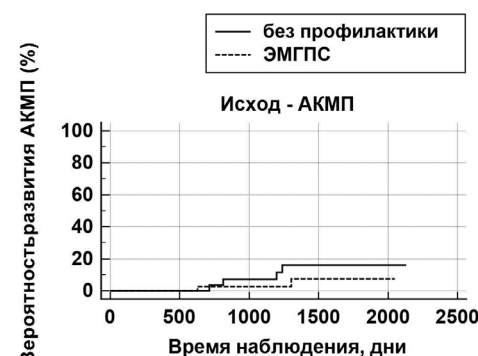
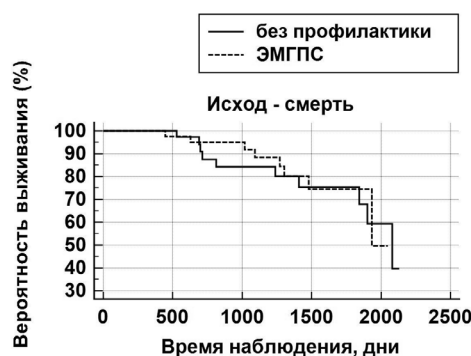
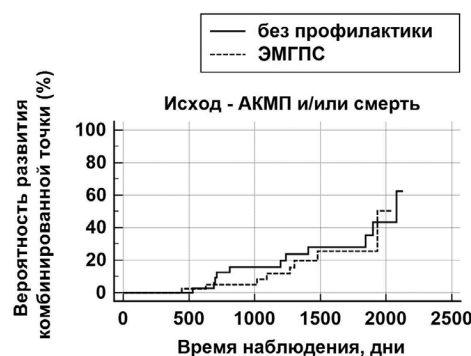
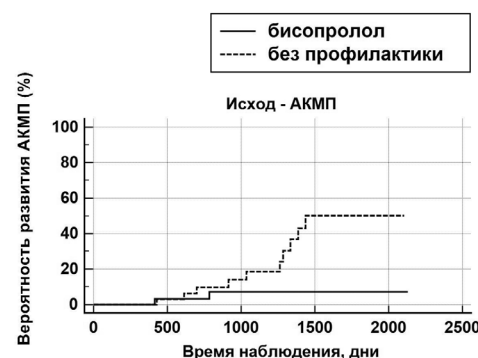
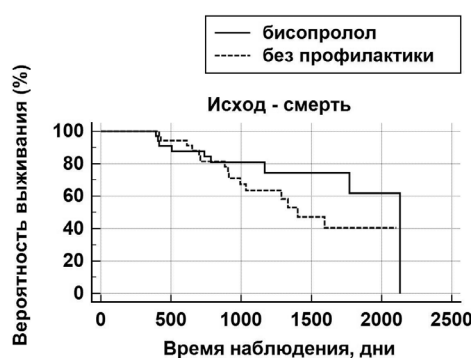
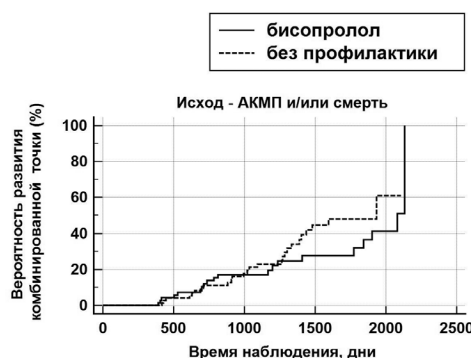
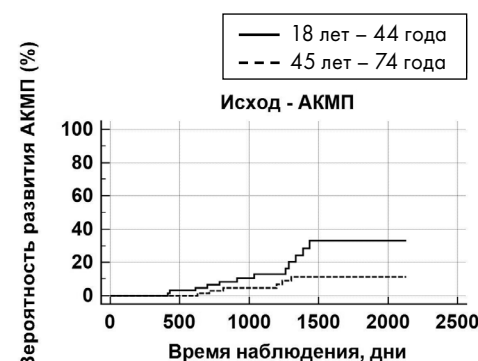
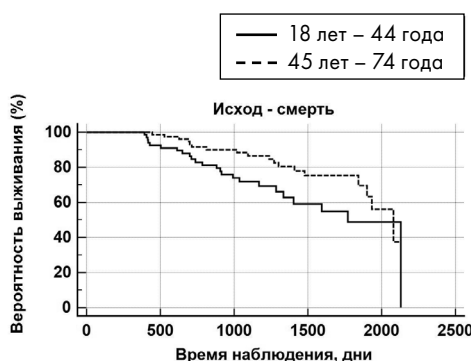
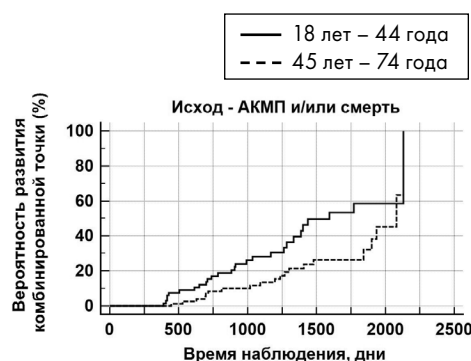
Результаты и обсуждение. По данным 5-летнего наблюдения, от разных причин умерло 40 человек (25,8%), из них 24 (15,5%) пациента молодого возраста, 16 (10,3%) — пожилого. У 18 пациентов диагностирована АКМП (11,6%), среди них 12 — молодого возраста, 6 — старшей возрастной группы. Среди молодых лиц с диагностированной АКМП в течение времени наблюдения от разных причин умерло 9 человек (75,0%), среди пожилых — 5 (83,3%). Проведенный анализ частоты достижения комбинированной точки (развитие АКМП и/или смерти) показал, что частота ее достижения у пациентов пожилого возраста на 48% ниже (HR=0,52 (95% CI 0,29–0,93; $p=0,026$)), чем у молодых лиц, при этом вероятность наступления летального исхода среди пациентов разного возраста не отличалась (HR 0,57, 95% CI 0,31–1,05; $p=0,065$). Частота развития КТ у молодых больных в 2,95 раза выше (HR 2,95 95% CI 1,15–7,59, $p=0,025$), чем у пожилых. При анализе летальности в зависимости от наличия или отсутствия профилактики значимого расхождения кривых не отмечено ни у молодых

(HR 0,58 95% CI 0,26–1,29, $p=0,19$), ни у пожилых пациентов (HR 1,06 95% CI 0,41–2,81, $p=0,91$). У молодых пациентов, принимающих бисопролол, частота развития АКМП была на 71% ниже (HR 0,29 95% CI 0,09–0,91, $p=0,03$), чем у пациентов, не получающих профилактики. В группе пожилых больных назначение ЭМГПС не оказало влияния на частоту развития КТ (HR 2,26 95% CI 0,45–11,20, $p=0,32$).

Закключение. Частота развития КТ у молодых больных в 2,95 раза выше, чем у лиц пожилого возраста. При этом у молодых пациентов, принимающих бисопролол, частота развития АКМП на 71% ниже, чем у пациентов, не получающих профилактическую терапию.

Таблица. Частота различных причин летальных исходов среди пациентов, получающих антрациклины, в зависимости от возраста и способа профилактики (по данным 5-летнего наблюдения)

Причины летального исхода	18–44 года		45–74 года		P
	1a группа (n=33)	1b группа (n=34)	2a группа (n=44)	2b группа (n=44)	
АКМП, n (%)	2 (2,99)	6 (8,96)	2 (2,28)	2 (2,28)	0,11
Прогрессия основного заболевания, n (%)	3 (4,48)	1 (1,49)	3 (3,41)	2 (2,28)	0,71
Сепсис, n (%)	5 (7,46)	4 (5,97)	1 (1,14)	1 (1,14)	0,12
Острые сердечно-сосудистые события, n (%) *	-	1 (1,49)	2 (2,28)	2 (2,28)	0,47
Геморрагические осложнения, n (%)	1 (1,49)	1 (1,49)	-	1 (1,14)	0,73



Юровская К. С., Морозова Е. В., Барabanщикова М. В., Цветков Н. Ю., Власова Ю. Ю., Абдулхаликова З. К., Гиндина Т. Л.,
Бархатов И. М., Моисеев И. С., Кулагин А. Д.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРЕДИКТОРОВ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ НИЗКОГО И ПРОМЕЖУТОЧНОГО РИСКА

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

Введение. Прогноз пациентов с миелодиспластическим синдромом (МДС) низкого и промежуточного риска не всегда благоприятен, как ожидается в соответствии с прогностической шкалой IPSS (IPSS-R). Согласно литературным данным ухудшение прогноза связано с такими факторами, как отсутствие ответа на терапию, инфекционные осложнения на фоне нейтропении, перегрузка железом на фоне гемотрансфузий, наличия фиброза в костном мозге, развитие вторичного МДС после предшествующей химиолучевой терапии. Возможна трансформация в рефрактерную анемию с избытком бластов 1–2 и острый миелоидный лейкоз, предикторы которой недостаточно изучены.

Цель работы. Исследование выполнено с целью определения предикторов неблагоприятного течения миелодиспластического синдрома, оценки общей выживаемости у пациентов низкого и промежуточного риска IPSS-R.

Материалы и методы. Мы проанализировали когорту из 112 пациентов, которые относились к группе очень низкого/низкого/промежуточного риска согласно IPSS-R. Медиана возраста составила 48 лет (18–76), медиана наблюдения — 1016 дней (42–9740). Соотношение мужчин и женщин 49:63. Характеристика пациентов представлена в таблице. Оценка эффективности терапии проводилась согласно критериям International Working Group 2006. Р-значение менее 0,05 принималось как статистически значимое.

Результаты и обсуждение. Пятилетняя общая выживаемость составила 64,5% (95% ДИ: 51,5–74,9, медиана не достигнута), 5-летняя выживаемость без прогрессирования — 48,2% (95% ДИ: 35,7–59,5, медиана 1591 день). Пятилетняя кумулятивная частота прогрессирования составила 37,7% (95% ДИ: 26,4–49,0, медиана не достигнута), летальность без прогрессирования — 14,1% (95% ДИ: 7,3–23,2). По результатам однофакторного анализа пятилетней общей выживаемости были отобраны факторы с р-значением менее 0,15: уровни тромбоцитов и бластов в костном мозге на момент постановки диагноза, факт выполнения аллогенной трансплантации костного мозга (алло-ТКМ). Эти факторы далее были включены в модель пропорциональных рисков. По результатам многофакторного анализа ни один из включенных факторов не имел статистически значимого влияния на пятилетнюю общую выживаемость: уровни тромбоцитов ($p=0,709$), бластов в костном мозге ($p=0,322$) на момент постановки диагноза, факт выполнения алло-ТКМ ($p=0,996$). В однофакторном анализе не было выявлено значимого влияния наличия и вида ответа на проводимую терапию

на показатели пятилетней общей выживаемости ($p=0,309$). Также группа риска (очень низкий/низкий/промежуточный) IPSS-R на момент постановки диагноза не влияла на частоту прогрессирования МДС ($p=0,459$).

Заключение. Сопоставимые общая и беспрогрессивная выживаемости свидетельствуют о преимущественном влиянии летальности без прогрессирования на клинические исходы терапии пациентов с МДС низкого риска. Полученные данные говорят о гетерогенности группы пациентов с МДС очень низкого/низкого/промежуточного риска, отсутствии убедительных клинических предикторов прогрессирования. Для выявления пациентов с МДС низкого и промежуточного риска с более высокой вероятностью прогрессирования заболевания необходим поиск дополнительных молекулярно-биологических факторов прогноза.

Таблица. Характеристика пациентов

Характеристика	Группа пациентов с прогрессированием МДС (n=36)	Без прогрессирования МДС (n=76)	P
Пол			
Мужчина	20 (56%)	29 (38%)	
Женщина	16 (44%)	47 (62%)	
Возраст на момент диагноза (медиана (диапазон)):	47 лет (18–67)	48 лет (18–76)	$p=0,959$
Группа IPSS-R на момент диагноза:			
Очень низкий	12 (33%)	8 (10%)	
Низкий	12 (33%)	46 (61%)	
Промежуточный	12 (34%)	22 (29%)	
Уровень показателей на момент диагноза (медиана (диапазон)):			
Бласты в костном мозге	2,4 (0,4–9,6)	1,8 (0–11,2)	$p=0,226$
Гемоглобин	78 (31–116)	77,5 (30–160)	$p=0,861$
Нейтрофилы	1,5 (0,04–2,88)	1,1 (0,2–4,93)	$p=0,573$
Тромбоциты	137 (20–695)	150 (6–419)	$p=0,614$
Ферритин	1220 (52–4496)	1024 (13,5–13400)	$p=0,475$
Фиброз в костном мозге на момент диагноза	11 (31%)	19 (25%)	$p=0,372$
Цитогенетическое исследование на момент диагноза:			
Нормальный кариотип	18/36 (50%)	56/76 (74%)	
Делеция 5q	13/36 (36%)	9/76 (12%)	
Другие цитогенетические аномалии	5/36 (14%)	11/76 (14%)	
Получали терапию по поводу МДС	28/36 (78%)	47/76 (62%)	
Терапия МДС первой линии:			
Циклоспорин	10/28 (36%)	24/47 (51%)	
Леналидомид	9/28 (32%)	9/47 (19%)	
Эритропоэтин	8/28 (29%)	10/47 (21%)	
Гипометилирующие агенты	1/28 (3%)	4/47 (9%)	
Алло-ТКМ	14/36 (39%)	19/76 (25%)	
Ответ на первую линию терапии МДС (полный, частичный, стабилизация)	11/28 (40%)	29/47 (62%)	