

ТЕЗИСЫ VI КОНГРЕССА ГЕМАТОЛОГОВ И III КОНГРЕССА ТРАНСФУЗИОЛОГОВ РОССИИ

Абдуллаев А. О., Тихомиров Д. С., Адышаа Ч. М., Туполева Т. А., Гаврилина О. А., Сударииков А. Б.

НОВЫЕ МУТАЦИИ В ГЕНЕ SPIKE КОРОНАВИРУСА SARS-COV-2 У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Рецепторный белок Spike коронавируса SARS-CoV-2, взаимодействуя с рецептором ACE2, обеспечивает вхождение вируса в клетку. Многие вакцины, включая Спутник V, в качестве антигена содержат полноразмерный ген Spike SARS-CoV-2. Мутации в гене Spike приводят к изменению биологии SARS-CoV-2, делая его более вирулентным и устойчивым к вируснейтрализующему эффекту антител, выработанных после вакцинаций. Сравнительный анализ спектра мутаций гена Spike SARS-CoV-2 в начале и конце пика второй волны пандемии COVID-19, позволит выявить появление новых изолятов с характерными им мутациями в гене Spike SARS-CoV-2.

Цель работы. Изучить спектр мутаций гена Spike SARS-CoV-2, выявленных в период второй волны пандемии COVID-19 в РФ.

Материалы и методы. В качестве материала использованы ПНК SARS-CoV-2 от 51 пациента с COVID-19, диагностированной в периоды подъема (11–17 ноября 2020 г.) и угасания (с 19 февраля по 17 марта 2021 г.) второй волны распространения COVID-19 в РФ. Для секвенирования всего гена Spike были синтезированы олигонуклеотиды со следующей последовательностью:

5'-CAACAGAGTTGTTATTTCTAGTGATGT-3'
и 5'-TCTGAACCTCACTTTCCATCCA-3';
5'-TGATCCATTTTGGGTGTTT-3'
и 5'-CAGTGAAGGATTTCAACGTACA-3';
5'-TGTGCACTTGACCCTCTCTC-3' и 5'-TCAAAAAGGTTTGAGATTAGACTTCC-3';
5'-TCTTGATTCTAAGGTTGGTGGT-3'
и 5'-AACAGGGACTTCTGTGCAGTT-3';
5'-TCTTTTGGTGGTGTCACTGTT-3'
и 5'-CTGCCATATTGCAACAAAGA-3';
5'-GTACATTTGTGGTGTATCAACTG-3'
и 5'-CATTAACSTATAAGCCATTTGC-3';
5'-GCAGGTGCTGCATTACAAAT-3'
и 5'-ACCATGAGGTGCTGACTGAG-3';
5'-CAAAAAGAGTTGATTTTGTGGA-3'
и 5'-ATTGAGGCGGTCAATTTCTT-3';
5'-ATGATCCTTTGCAACCTGAA-3'
и 5'-TGAAGATTCTCATAAACAAATCCA-3'.

Результаты и обсуждение. Схематическая структура гена Spike и расположение найденных мутаций представлены на рис. Как представлено на рис., в зависимости от времени сбора образцов ПНК SARS-CoV-2 все пациенты разделены на две группы. В первую группу вошли 36 пациентов с COVID-19, диагностированной в период подъема второй волны (11–17 ноября 2020 г.). Частота мутаций в гене Spike данной группы пациентов составила

11% (4/36), не считая известную мутацию p.D614G субъединицы S2. Почти все найденные мутации (p.C361S; p.A522S; S477N+ p.A522S) в основном располагались в рецептор-связывающем домене (Receptor Binding Domain, RBD) гена Spike. Вторую группу составили 15 пациентов с COVID-19, диагностированной в период угасания второй волны (с 19 февраля по 17 марта 2021 г.). Частота мутаций в гене Spike составила 53% (8/15). Мутации в RBD-домене гена Spike в этой группе были представлены p.S477N; p.E484K; p.S477N+A522S; p.E484A+S494P; p.K417N+E484K+N501Y; p.F306L+E484K+S494P. В образце ПНК с комбинацией мутаций RBD-домена гена Spike p.K417N+E484K+N501Y далее были выявлены все мутации, характерные для южноафриканского штамма B.1.351. Это был один из первых случаев выявления данного штамма в России еще до официального объявления Роспотребнадзором его появления в РФ.

Заключение. Молекулярно-генетический мониторинг мутационного статуса гена Spike у пациентов с COVID-19 позволяет своевременно выявить появление и эпидемиологическое доминирование новых штаммов SARS-CoV-2, возможно, устойчивых к воздействию поствакцинационных антител.

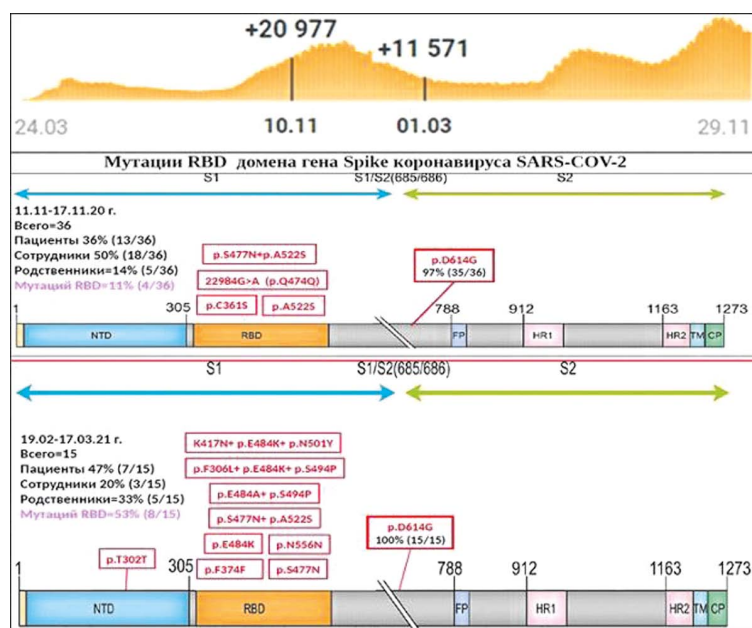


Рис. Мутации в гене Spike SARS-CoV-2 в период второй волны пандемии в РФ

Александрова Т. Н.¹, Терехова Л. Д.¹, Соловьева И. Е.¹, Мулина И. И.¹, Парфенова С. Н.¹, Прядезникова А. М.¹, Ядрихинская В. Н.²

МНОГОЛЕТНИЙ ОПЫТ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

¹ГАУ РС(Я) «Республиканская больница № 1 — Национальный центр медицины», Клинический центр, отделение гематологии, ²ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», Медицинский институт, кафедра «Госпитальная терапия, профессиональные болезни и клиническая фармакология»

Введение. Открытие химерного гена BCR/ABL и последующее активное внедрение в клиническую практику ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) кардинально изменило прогноз заболевания, сопоставив среднюю продолжительность жизни больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) с общепопуляционными показателями, а также значительно улучшило качество жизни пациентов. Однако, несмотря на достигнутый прогресс, у 5% пациентов наблюдается прогрессирование хронической фазы (ХФ) в фазу бластного криза (БК), при котором прогноз заболевания

остается крайне неблагоприятным, а у 37–50% больных, получающих терапию первой линии иматинибом, появляется необходимость смены препарата.

Цель работы. Проанализировать эффективность терапии ХМЛ в Республике Саха (Якутия).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинских карт взрослых пациентов с ХМЛ, наблюдавшихся у гематологов клиничко-консультативного отдела клиничко-диагностического центра ГАУ РС(Я) «РБ № 1 — НЦМ» г. Якутска Республики

Саха (Якутия) в период с 2005 по ноябрь 2021 г. Диагноз во всех случаях верифицирован определением экспрессии мРНК BCR-ABLp210 методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ). Статистическая обработка материала проводилась при помощи пакета программ Microsoft Office 2020.

Результаты и обсуждение. Всего за анализируемый период в клинко-диагностическом центре ГАУ РС(Я) «РБ № 1 — НЦМ» г. Якутска наблюдались 84 взрослых пациента с ХМЛ. Средний возраст в дебюте заболевания составил $47,08 \pm 14,29$ года, количество мужчин несколько преобладало над количеством женщин (52,4 и 47,6%). ХМЛ у подавляющего большинства пациентов (97,62%) манифестировал с ХФ. В единичных случаях наблюдался дебют с фазы акселерации (ФА) и БК. В качестве терапии первой линии ИТК назначались 91,67% пациентов. Остальные 8,33% пациентов, диагноз которых выставлен до эры тирозинкиназ, получали гидроксикарбамид, затем были переведены на ИТК. В 98,8% случаев в первую линию назначался иматиниб в дозе 400–800 мг в зависимости от фазы заболевания, а в 1,2% — дазатиниб 140 мг при дебюте ХМЛ с фазы БК. В анализ эффективности терапии ИТК включены

пациенты, получавшие ИТК в первую линию более 12 месяцев ($n=70$). Полный гематологический ответ (ПГО) достигнут у 85,7% пациентов, полный цитогенетический ответ (ПЦО) — у 74,29%, большой молекулярный ответ (БМО) — у 45,7%. За весь период наблюдения летальность составила 19%, из них в 10,71% случаев причиной смерти являлось прогрессирование основного заболевания с исходом в бластный криз. Общая 15-летняя выживаемость составила 79,2%. В различные периоды наблюдения необходимость смены терапии на препарат II поколения (нилотиниб, дазатиниб, бозутиниб) зарегистрирована у 30% пациентов, из них в 18,9% случаев причиной перевода являлась первичная или вторичная резистентность к иматинибу, а в 11,9% — непереносимость препарата.

Закключение. Опыт применения ИТК в лечении ХМЛ подтверждает их высокую эффективность в достижении молекулярного ответа. Однако в условиях Республики Саха (Якутия) более чем у половины пациентов достигнуть БМО не удастся. Для улучшения результатов терапии необходимо повышение комплаентности пациентов, своевременные коррекция нежелательных явлений и перевод на препараты II поколения.

Алексеева А. Н., Очирова О. Е., Жалсанова Э. Б., Уланова И. С.

УСПЕШНЫЙ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С РОЕМС-СИНДРОМОМ

ГАУЗ «РКБ им. Н. А. Семашко», г. Улан-Удэ

Введение. Многообразие симптомокомплекса РОЕМС-синдрома и отсутствие специфических методов диагностики затрудняет диагностику данной нозологии.

Цель работы. Описание успешного опыта лечения пациента с РОЕМС-синдромом в ГАУЗ «РКБ им. Н. А. Семашко».

Материалы и методы. Ретроспективный анализ медицинской документации и результатов обследования до установления диагноза пациента А., 1976 г.р.

Результаты и обсуждение. В октябре 2015 г. — клиника полинейропатии и боли в поясничном отделе позвоночника. С апреля 2016 года отмечалось нарастание полинейропатии, появились отеки нижних конечностей, снижение веса на 10 кг, медиастинальная и подмышечная лимфаденопатия, гидроперикард, тромбоцитоз до $650 \times 10^9/\text{л}$, повышение РФ. Ревматологом выставлялся диагноз системной склеродермии, синдром Шегрена. В лечении получал пульс-терапию преднизолоном, введение циклофосфамида с незначительным улучшением. В октябре 2016 года находился на обследовании в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», системные ревматологические заболевания были исключены. В сентябре 2017 г. гематологом РКБ, выполнялась трепанобиопсия — трепан нормоклеточный, трехростковый, гиперплазия мегакариоцитов, часть мегакариоцитов крупные с гиперглобулярными ядрами, иммунофиксация белков сыворотки крови-моноклональная секрция IgG лямбда-тип 9,39 г/л, белок сывороточного амилоида повышен 340 мг/л при норме до 6,4 мг/л. Проведена биопсия ПЖК передней брюшной стенки — данных за амилоидоз нет. По ЭНМГ (18.12.17) грубое поражение моторных волокон диафрагмальных нервов с 2 сторон (парез диафрагмы). В декабре

2017 года проведен курс пульс-терапии метипредом, отмечалось уменьшение отеочного синдрома, дыхательной недостаточности, нормализация температуры тела. Таким образом, на основании 3 больших симптомов (полинейропатия, моноклональная секрция IgG лямбда-типа, очаги остеосклероза) и 3 малых критериев (гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, генерализованный отеочный синдром, преходящий тромбоцитоз), а также результатов миелограммы и МРТ позвоночника выставлен диагноз — РОЕМС-синдром в рамках остеосклеротической миеломы. С декабря 2017 по март 2018 г. проведены 3 курса ПХТ в режиме «CD» с положительной динамикой в виде уменьшения явлений полинейропатии, дыхательной недостаточности. В апреле 2018 г. пациент консультирован в ФГБУ «НМИЦ им. Н.А. Алмазова», рекомендовано введение Бортезомиба 1 раз в неделю, п/к. С апреля по декабрь 2018 г. проведены 8 курсов ПХТ в режиме «VCD», перенес удовлетворительно, постцитостатические периоды осложнялись тяжелыми пневмониями с клиникой ТЭЛА. В мае 2019 г. консультирован в ФГБУ «НМИЦ гематологии», г. Москва, рекомендован ленолидомид и ауто-ТГСК. С мая 2021 г. пациенту проводятся курсы ПХТ по схеме «RD» с положительным эффектом в виде купирования астенического, болевого и отеочно-асцитического синдромов.

Закключение. Данная нозология очень редкая и сложная в диагностическом плане из-за большого количества симптомокомплексов и отсутствия специфических методов диагностики, однако при общем неблагоприятном прогнозе при РОЕМС-синдроме проведение адекватной терапии позволяет достичь положительных результатов.

Алексеева А. Н.¹, Очирова О. Е.¹, Жалсанова Э. Б.¹, Карпова А. Г.¹, Хажеева А. А.¹, Уланова И. С.²

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТКИ С МПЗ, МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ И ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМ ОБЪЕМНЫМ ОБРАЗОВАНИЕМ СРЕДОСТЕНИЯ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

¹ГАУЗ «РКБ им. Н. А. Семашко», ²БГУ медицинский университет, Улан-Удэ

Введение. Хронические лимфопролиферативные заболевания (ХЛПЗ) наиболее часто диагностируются у взрослого населения. Важной особенностью этих болезней является высокая частота возникновения вторичных солидных и гематологических неоплазий, индуцированных цитостатическими препаратами, использованными для терапии при ХЛПЗ. По данным исследований, в основе развития могут лежать механизмы нарушения иммунитета вследствие собственно заболевания или его лечения.

Цель работы. Показать клинический случай сочетания МПЗ и множественной миеломы, а также доброкачественного объемного образования верхне-заднего средостения.

Материалы и методы. Пациентка 72 лет, с 2014 г. наблюдается у гематолога с диагнозом истинная полицитемия. В январе 2019 г. впервые отмечается азотемия — креатинин 178 мкм/л. Диагностирован вторичный нефроангиосклероз сочетанного генеза (диабетического, гипертонического). Программный диализ

с 28.05.19, КТ ОГК от 06.2019 — обнаружены признаки диффузного остеопороза, множественных мягкотканых очагов в костях грудной клетки и поясе верхних конечностей (очаги миеломы). На R-графии черепа — множественные очаги остеодеструкции. При МРТ-обследовании грудного отдела обнаружены признаки двухузлового объемного образования в верхнем средостении. Многочисленные очаговые инфильтраты в телах позвонков. МСКТ ОГК от 20.06.2019 — КТ-признаки объемного образования в верхнем заднем средостении (mts?). КТ-признаки очагов деструкции в грудине, в позвонках Th1, -2. По пунктату костного мозга — инфильтрация плазматическими клетками 16%, диагностирована миеломная болезнь III Б стадии. В период с июня 2019 г. по март 2020 г. проведено 7 курсов полихимиотерапии в режиме VCD. Учитывая наличие объемного образования средостения, была выполнена биопсия образования, 26.11.19 г. операция — торакоскопия справа, трансторакальная тонкоигльная пункционная биопсия образования средостения. Гистологический материал представлен мелкими фрагментами щитовидной железы, диагностирован: узловой загрудинный зоб. Консультирована в НМИЦ гематологии с целью уточнения генеза объемного образования в верхнем заднем

средостении, заключение: эктопированная правая доля щитовидной железы. Объемное образование верхнего и среднего средостения сзади от эктопированной правой доли щитовидной железы, с большей долей вероятности обусловлено загрудинным зобом.

Результаты и обсуждение. У пациентки имеется синхронное новообразование:

1) Миеломная болезнь III Б Durie-Salmon, множественно-очаговая форма, с поражением черепа, таза, грудной отдела позвоночника, почек.

2) ХМПЗ, истинная полицитемия II ст., Як 2+. Гиперкоагуляционный синдром с трансформацией в миелопролиферативное заболевание.

3) Объемное образование средостения с большей степенью вероятности обусловлено загрудинным зобом.

Заключение. У пациентки достигнута ремиссия основного заболевания: электрофорез белков — М-градиент не обнаружен, по миелограмме плазматических клеток нет. Данный случай демонстрирует крайне редкое сочетание, когда МПЗ возникло первично по отношению к лимфопролиферативному заболеванию, что подтверждает синхронность этих двух гемобластозов.

Алексеева А. Н., Очирова О. Е., Жалсанова Э. Б., Карпова А. Г., Хажеева А. А.

СЛУЧАЙ УСПЕШНОЙ ПОВТОРНОЙ ТГСК ПАЦИЕНТКИ С ОМЛ, ПЕРЕНЕСШЕЙ НКВИ

ГАУЗ «РКБ им. Н. А. Семашко», г. Улан-Удэ

Введение. Миелодиспластические синдромы (МДС) представляют собой гетерогенную группу клональных заболеваний системы крови, характеризующихся цитопенией, признаками дисмиелопоэза и высоким риском трансформации в острые миелоидные лейкозы (ОМЛ).

Цель работы. Представление случая успешной повторной ТГСК пациентки с ОМЛ в ПР, перенесшей новую коронавирусную инфекцию в виде полисегментарной пневмонии.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ медицинской документации пациентки

Результаты и обсуждение. Пациентка 45 лет. С 2017 г. наблюдалась с диагнозом МДС РАИБ 2 с частичной коэкспрессией CD17. Клинически — цитопения и морфологически — дизэритропоэз и дисмегакариоцитопоэз. В 2018 г. трансформация в ОМЛ, М-4 по FAB с последующей клинико-гематологической ремиссией. В период с ноября 2018 по июль 2020 г. проведено 12 курсов ХТ азацитидином — 75 мг/м², п/к, 7 дн. Проводилось HLA-типирование брата в мае 2018 и марте 2019 г. В сентябре 2019 г. зарегистрирован рецидив заболевания: в пунктате костного мозга 28,3% бластных клеток, в периферической крови — 8%. Было решено провести ХТ в режиме азацитидин + венетоклакс с последующей алло-ТКМ, в связи с отсутствием последнего проведен режим монотерапии азацитидином в октябре 2020 г. В октябре 2020 г. перенесла НКВИ, двустороннюю полисегментарную пневмонию, терапия амбулаторно. В ноябре проведен курс ПХТ FLAV, в результате чего достигнута полная редукция бластоза от 01.12.2020. С учетом достижения полной ремиссии прогностически неблагоприятного варианта ОМЛ решено проведение алло-ТКМ, в качестве

донора — гаплоидентичный сиблинг (брат). С 03.12 по 07.12.2020 г. проведен режим кондиционирования FLuBu8. 09.12.2020 проведена инфузия ГСППК в объеме 11,06 млн CD34⁺ CD45⁺ кл/кг. В раннем посттрансплантационном периоде развитие: инфаркта миокарда ПЖ, МЖП от 09.12.2020, с разрешением в динамике. По данным стадирования на Д +35 (13.12.2021) достижение МОБ-негативной ремиссии, выявлено отсутствие донорского химеризма. Верифицировано неприжизненное трансплантата с восстановлением аутогемопоэза. С 12.02.2021 начат курс кондиционирования в режиме FLu/Bu8. В феврале 2021 г. аллогенная родственная гаплоидентичная ТГСК от брата. Посттрансплантационный период осложнился гематологической токсичностью: анемия 3 ст., тромбоцитопения 4 ст., нейтропения 4 ст. и негематологическая токсичность в виде инфекционных осложнений (рецидивирующая фебрильная нейтропения без верифицированного очага инфекции, а также химиоиндуцированный мукозит рта 2 ст., острый некалькулезный холецистит от 03.03.2021, острая РТПХ 1 ст. (кожа 2, печень 0, кишечник)) от 13.03.2021 разрешение на фоне повышения циклоспорина. Восстановление гранулоцитопоэза (АЧН >0,5) на Д +12, тромбоцитопоэза Д +14. . Выполнено стадирование на +1 мес. после ТКМ. Сохраняется МОБ-негативная ремиссия заболевания. Миелограмма (18.03.2021) бласты 2,4%, ИФТ-МОБ при ОМЛ не обнаружено. Химеризм полный донорский. WT 1 (к.м) — 5,1 копии.

Заключение. Комплексный подход к терапии, проведение алло-ТГСК от гаплоидентичного сиблинга позволили достичь и сохранить ПР у пациентки с прогностически неблагоприятным вариантом ОМЛ.

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

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С ВОЛОСАТОКЛЕТОЧНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²БК №52 ДЗ города Москвы

Введение. У пациентов с онкогематологическими заболеваниями новая коронавирусная инфекция может характеризоваться более тяжелым течением. Инфекционные осложнения являются одной из наиболее частых жизнеугрожающих проблем при волосатоклеточном лейкозе (ВКЛ).

Цель работы. Проанализировать тяжесть течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с ВКЛ.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 99 пациентов с ВКЛ, наблюдающихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России и заболевших COVID-19

в период с мая 2020 года по октябрь 2021 года. Диагноз ВКЛ устанавливался в соответствии с рекомендациями ВОЗ 2017. 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 ИФА и/или характерной КТ-картиной вирусной пневмонии

Результаты и обсуждение. Тяжелая степень поражения легких по КТ диагностирована у 22% пациентов, у 9% пациентов развилась дыхательная недостаточность 3–4 ст. Абсолютная нейтропения (<1,0×10⁹/л) в период диагностики COVID-19 выявлена

у 16% пациентов. Во время выявления COVID-19 ремиссия ВКЛ была у 70% пациентов, у 30% больных COVID-19 был диагностирован в развернутой фазе ВКЛ (22% дебют; 8% рецидив). COVID-19 диагностирован в развернутой фазе ВКЛ до начала специфического лечения у 18% пациентов, у 12% — в период проведения специфического лечения интерфероном-альфа, вемурафенибом. Тяжелое поражение легких (КТ 3–4) чаще (55,5%) наблюдалось у больных без специфического лечения в развернутой фазе ВКЛ (против 17% у пациентов, получавших специфическое лечение; и 17% у пациентов в ремиссии ВКЛ). Стационарное лечение COVID-19 проведено 49% пациентов: из них в кислородной поддержке нуждались 67% пациентов; ИВЛ и терапия вазопрессорами проводились 6 пациентам (без эффекта). Летальность в общей группе составила 6%; летальность в ремиссии ВКЛ — 3%. Терапию ритуксимабом в сроки от 9 дней до 109 мес. (медиана 19 мес.) до заболевания COVID-19 получили 36% пациентов. Разницы по тяжести течения COVID-19 в зависимости от наличия или отсутствия в анамнезе терапии ритуксимабом не было. Однако пациенты, получавшие терапию моноклональными анти-CD20 антителами < 12 мес. до развития COVID-19, в 42% случаев оказались серонегативны по сравнению с 6% пациентов, которые получали терапию анти-CD20 антителами в срок > 12 мес. до заболевания COVID-19.

Диагностика COVID-19 на основании следующих лабораторно-инструментальных данных (n=99):

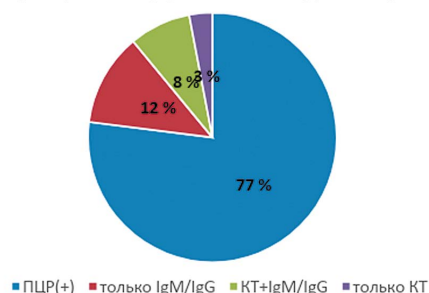


Рис. 1

Тяжесть течения COVID-19 (КТ 3-4) на разных этапах терапии волосатоклеточного лейкоза

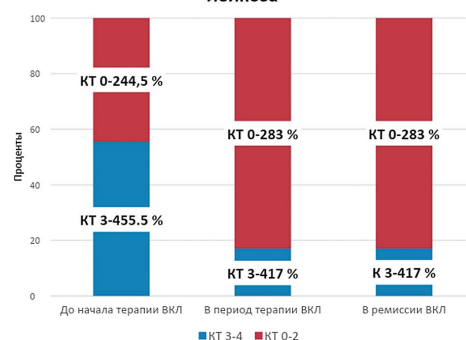


Рис. 2

IgG к SARS-CoV2 после COVID-19 и/или вакцинации в зависимости от давности применения моноклональных анти-CD20-антител у пациентов с волосатоклеточным лейкозом

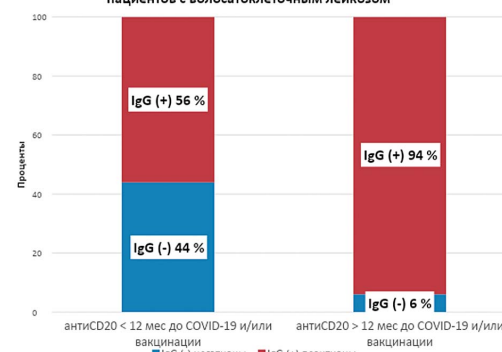


Рис. 3

Аль-Ради Л. С., Моисеева Т. Н., Смирнова С. Ю., Пискунова И. С., Горячева С. Р., Якутик И. А., Киреева А. А., Костина И. Э., Двирнык В. Н.

АТИПИЧНАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ ПОРАЖЕНИЯ ПРИ ВОЛОСАТОКЛЕТОЧНОМ ЛЕЙКОЗЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Типичными локализациями специфического поражения при волосатоклеточном лейкозе (ВКЛ) являются костный мозг и селезенка. При наличии других, нетипичных областей поражения возникают трудности в установлении диагноза ВКЛ и определении тактики лечения.

Цель работы. Оценить частоту и особенности лечения ВКЛ с наличием очагов атипичной локализации поражения.

Материалы и методы. Диагноз ВКЛ был установлен в соответствии со стандартными диагностическими критериями, включающими морфологическое исследование костного мозга, иммунофенотипирование лимфоцитов крови / костного мозга и субстрата из очага поражения методом многоцветной проточной цитометрии, молекулярное исследование мутации BRAFV600E методом полимеразной цепной реакции. Дополнительные очаги поражения визуализировали при исследовании с применением ультразвуковой визуализации, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, ПЭТ/КТ.

Результаты и обсуждение. У 8 (1%) пациентов из 758 пациентов с ВКЛ, наблюдающихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» с 1991 г. по настоящее время, были выявлены атипичные очаги специфического поражения (могло быть > 1 атипичного очага у пациента). Из этих 8 пациентов было 5 женщин и 3 мужчин (м:ж=1:1,6) с медианой возраста на момент установления диагноза ВКЛ 36 лет (диапазон 32–45). У 3 пациентов атипичная локализация ВКЛ была выявлена при первичной диагностике, у 5 пациентов — в рецидиве на фоне длительно существующего ВКЛ с медианой длительности заболевания

Заключение. Более тяжелое течение COVID-19 отмечено у пациентов с развернутой фазой ВКЛ, которым не проводилось специфического лечения, по сравнению с пациентами, получавшими специфическое лечение, а также пациентами в ремиссии ВКЛ. Тяжесть течения COVID-19 в нашей группе пациентов не зависела от наличия/отсутствия терапии ритуксимабом в анамнезе, однако при давности применения моноклональных анти-CD20 антител < 12 мес. до развития COVID-19 в 7 раз чаще встречались случаи негативных результатов на антитела IgG против SARS-CoV-2. Летальность больных ВКЛ при развитии COVID-19 составила 6%.

Таблица. Характеристика течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с волосатоклеточным лейкозом (ВКЛ) (n=99)

Признак	Развернутая фаза ВКЛ		Ремиссия ВКЛ n (%)
	до начала терапии ВКЛ, n (%)	в период терапии ВКЛ, n (%)	
Количество пациентов	18 (18%)	12 (12%)	69 (70%)
Тяжелое поражение легких (КТ 3–4)	10 (55,5%)	2 (17%)	2 (17%)
Дыхательная недостаточность 3–4 степени	5 (28%)	2 (17%)	2 (3%)
Абсолютная нейтропения (нейтрофилы <1,0x10 ⁹ /л)	10 (55,5%)	5 (42%)	1 (1,5%)
Летальные исходы	2 (11%)	2 (17%)	2 (3%)

28 лет (диапазон 19–29). Основными зонами атипичного поражения ВКЛ являлись массивное забрюшинное поражение клетчатки и лимфоузлов (4 пациента), массивное поражение абдоминальных лимфоузлов (2 пациента), специфический плеврит (2 пациента), кости с мягкотканым экстраоссальным компонентом (2 пациента). У 7 пациентов атипичные очаги вовлечения выявлялись дополнительно к типичному для ВКЛ поражению костного мозга и селезенки; у 1 пациентки атипичный очаг в кости с мягкотканым экстраоссальным компонентом был единственным проявлением ВКЛ. Монотерапия кладрибином (после предфазы интерфероном-α) у 3 пациентов привела к короткой ремиссии ВКЛ (длительность ремиссии 2–3 года), с последующим ранним рецидивом. Комбинированная терапия кладрибин + ритуксимаб (после предфазы интерферон-α или вемурафениб) у 8 пациентов (в том числе у 3 после раннего рецидива) привела к ремиссии заболевания у всех пациентов с медианой длительности ремиссии 5 лет (диапазон 0,5–12 лет). Рецидив после терапии кладрибин + ритуксимаб развился у 2 пациентов через 5 лет ремиссии, купирован повторным назначением комбинации кладрибин + обинутузумаб / кладрибин + ритуксимаб.

Заключение. Атипичная локализация поражения встречается, по нашему опыту, примерно в 1% случаев ВКЛ, преимущественно вовлекает забрюшинную область, плевру, кости и в крайне редких случаях (0,1%) может быть единственным проявлением ВКЛ. Для уточнения диагноза необходимо исследование субстрата из зоны поражения. Для достижения длительной ремиссии рекомендуется проведение комбинированного лечения кладрибин + анти-CD20.

Амосов М. С., Липатов И. С., Тезиков Ю. В., Калинкина О. Б.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У БЕРЕМЕННЫХ С АДЕНОМИОЗОМ

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Введение. Современные достижения фармакологии, хирургии и репродуктологии определили увеличение частоты деторождения при эндометриозе различной локализации. Течение беременности при эндометриозе тела матки (аденомиозе (А)) на фоне провоспалительного, протромботического статусов, аномального функционирования иммунной системы, накопления дефицита железа (ДЖ) вследствие многолетней гиперполименореи сопряжено с усугублением данных системных нарушений и чревато неблагоприятными гестационными и перинатальными исходами. Для выработки адекватной врачебной тактики ведения беременных с А необходимо знать клинико-лабораторную характеристику ДЖ.

Цель работы. Оценить частоту и выраженность железодефицитных состояний у беременных с аденомиозом.

Материалы и методы. Проведено проспективное сравнительное исследование 100 беременных с А, отказавшихся от медикаментозной коррекции при выявлении ДЖ (I группа), и 100 здоровых до беременности женщин без ДЖ (II группа). Обследование в сроки 11–14, 18–21, 32–34 недель включало определение в венозной крови Hb, MCH, MCV, RDW, сывороточных железа (СЖ), ферритина (СФ), трансферрина (ТФ), насыщения трансферрина железом (НТФ). Статистическая обработка осуществлялась при помощи программы IBM SPSS Statistics 25 PS, лицензия № 5725-A54. Для всех показателей вычислялись средняя арифметическая величина (М) и стандартное отклонение (SD).

Результаты и обсуждение. В ранние сроки гестации (11–14 нед) у женщин I и II групп частота ДЖ составила 40% (латентного

ДЖ (ЛДЖ) — 30%; железодефицитной анемии (ЖДА) легкой степени — 10%) и 0% — соответственно ($\chi^2=47,53$, $p<0,001$). В третьем триместре гестации ДЖ соответственно I и II группам выявлен у 87% беременных (ЛДЖ — у 34%; ЖДА — у 53%, из них легкой степени — у 49%, средней степени — у 4%) и 38% беременных (ЛДЖ — у 21%; ЖДА легкой степени — у 17%) — $\chi^2=49,15$, $p<0,001$. Результаты лабораторного обследования беременных I группы с ДЖ в 11–14 нед и 32–34 нед соответственно составили: Hb 115 (7) и 102 (10) г/л, MCH 31 (4) и 22 (5) пкг, MCV 87 (8) и 71 (12) фл, RDW 12,8 (3,7) и 18,3 (4,5)%, СЖ 10,7 (3,6) и 6,4 (4,2) мкмоль/л, СФ 13,1 (3,9) и 9,3 (6,7) нг/мл, ТФ 85 (7) и 96 (17) мкмоль/л, НТФ 17 (5) и 14 (7)%. Данные лабораторного обследования исходно здоровых беременных женщин II группы в 11–14 нед гестации соответствовали «норме беременности». Результаты обследования беременных с ДЖ II группы в 32–34 нед. статистически не различались с данными беременных с ДЖ I группы аналогичного срока гестации.

Заключение. Беременность — фактор формирования и прогрессирования ДЖ. Полученные данные сравнительного обследования в динамике гестации свидетельствуют об увеличении у женщин с А частоты ДЖ в 2,3 раза, ЖДА — в 3 раза по сравнению со здоровыми до беременности женщинами. Почти каждая 2-я женщина с А вступает в беременность с ДЖ, нарастающим к концу гестации и диагностируемом в третьем триместре у 9 из 10 беременных. Беременных с А следует относить к группе высокого риска анемического синдрома, требующего направленной коррекции, начиная с догравидарного этапа.

Андреева Я. С.¹, Ватагина Е. А.¹, Богатырева О. В.¹, Савина Т. С.¹, Трифонова Т. А.¹, Бинеева Э. Н.¹, Бадокина Г. И.¹, Кулькова Д. М.¹, Курбанова Н. Т.¹, Белякова В. В.¹, Домбровский Е. А.², Момотюк К. С.¹, Майорова О. А.¹

КАЧЕСТВЕННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ДОНОРОВ АНТИКОВИДНОЙ ПЛАЗМЫ ГБУЗ «ЦЕНТР КРОВИ ИМ. О.К. ГАВРИЛОВА ДЗМ» (ЦК)

¹ГБУЗ «Центр крови имени О.К. Гаврилова ДЗМ», ²АНО «Центр аналитического развития социального сектора» Департамент развития первичного медицинского звена

Введение. Отсутствие этиотропного лечения COVID-19 с доказательной эффективностью делает применение плазмы, полученной от выздоровевших пациентов, перспективным методом терапии. Заготовка плазмы реконвалесцентов COVID-19 Службой крови Департамента здравоохранения города Москвы начата в апреле 2020 года.

Цель работы. Оценить качественные характеристики доноров антиковидной плазмы ЦК, а также сравнить распределение по полу и возрасту с показателями всей донорской популяции ЦК за 2020 год.

Материалы и методы. Анализировали распределение доноров по полу, возрасту, группам крови, частоте выполненных донаций, с учетом распределения показателей вирус-нейтрализующей активности (ВНА), содержания иммуноглобулинов G и M в донорской популяции реконвалесцентов. Тестирование образцов плазмы на титр ВНА проводилось в ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России. Качественный анализ анти-COVID-19 IgG и IgM осуществлялся в ЦКДЛ ЦК на тест системах DIALAB и BIOZEK, а количественный — на Mindray. Статистическая обработка выполнена в SigmaPlot 14.0. Применялся метод описательной статистики.

Результаты и обсуждение. За период с апреля 2020 по сентябрь 2021 года в ЦК было проведено 15 224 процедуры плазмафереза от 9946 доноров-реконвалесцентов COVID-19, из них мужчинами выполнено 64%, а женщинами — 36%. Было заготовлено 9063,5 литра плазмы. Распределение по группам крови всех донаций было следующее: 0(I) 32,4%, A(II) 36,9%, B(III) 21,1%, AB(IV)

9,6%, что не имеет достоверных отличий от аналогичного распределения всех видов кроводач, выполненных донорской популяцией ЦК за 2020 год. Средний возраст доноров составил 35,7 (9,1) года, а медиана — 35,0 года (интерквартильная широта — от 29 до 43 лет), что несколько выше, чем средний возраст донорского контингента за 2020 год (30,9 года). Распределение по возрастным группам всех доноров-реконвалесцентов: 18–24 года — 12,7%, 26–34 года — 33,9%, 35–44 года — 33,7%, 45 лет и более — 19,7%. По титру ВНА: <1:20 — 1,5%, 1:20 — 2,6%, <1:40 — 32,5%, 1:40 — 29,5%, 1:80 — 17%, 1:160 — 9,7%, 1:320 — 3,4%, ≥ 1:320 — 3,8%. Средняя концентрация IgG 209,8 МЕ/мл (212,4), с медианой 153,2 МЕ/мл (от 101,4 до 250,7 МЕ/мл), IgM — 1,3 МЕ/мл (1,9), с медианой 0,8 МЕ/мл (от 0,4 до 1,5 МЕ/мл). Среди доноров-мужчин среднее содержание IgG составило 213,8 МЕ/мл (216,1), с медианой 156,6 МЕ/мл (от 104,0 до 254,8 МЕ/мл), что несколько выше, чем у доноров-женщин: 196,2 МЕ/мл (191,8), с медианой 145,3 МЕ/мл (от 94,9 до 235,5 МЕ/мл). По частоте выполнения процедур все доноры антиковидной плазмы распределились на следующие группы: 1 — 46,5%, 2 — 14%, 3 — 13%, 4 — 8%, 5 и более плазмаферезов — 18,5%.

Заключение. Распределение по группам крови среди доноров антиковидной плазмы имеет незначительные отличия от аналогичных показателей всех доноров ЦК за 2020 год. Высокие титры ВНА (1:160 и более) выявлены у 16,9%, средние (1:80) — у 17%. Низкие титры ВНА (от 1:20 до 1:40) подтверждены у 66,1% доноров, что, вероятно, связано с бессимптомно перенесенным COVID-19. Большинство доноров (46,5%) сдавали плазму однократно, что обусловлено низкими уровнями ВНА.

Анисимова А. В.

ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ТРАНСФУЗИОННО-ЗАВИСИМЫХ ДЕТЕЙ НА ФОНЕ СОВРЕМЕННОЙ ХЕЛАТОРНОЙ ТЕРАПИИ

Кафедра госпитальной педиатрии ФБГОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

Введение. Несмотря на применение современной хелаторной терапии в педиатрии, среди детей, получающих регулярные гемотрансфузии, по-прежнему остаётся актуальной проблема нарушений роста.

Цель работы. Анализ клинико-лабораторных показателей детей с трансфузионно-зависимыми заболеваниями и оценка физического развития в зависимости от проводимой хелаторной терапии (ХТ).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезней 23 трансфузионно-зависимых детей (мальчики — 39%), проходивших лечение в отделении онкогематологии ГБУЗ «СОДКБ им. Н.Н. Ивановой» в период 2017–2021 гг. Из них 10 человек страдали наследственной гемолитической анемией (ГА), 13 — апластической анемией (АА) (врожденная — 9). Средний объем заместительной гемотрансфузии — 310; 40 мл за 1 госпитализацию. Возраст детей варьируется от 2–17 лет, средний возраст 9,5 года. Средняя продолжительность заболевания в группе ГА составила 5 лет 3 мес., АА — 4 года 4 мес. Средний уровень Hb в группе ГА составляет 75,5; 11,0 г/л, в группе АА — 80,0; 17,5 г/л. У абсолютного большинства детей с АА отмечается тромбоцитопения (61,5%). Средний уровень сывороточного ферритина (СФ) в группе ГА — 1413,4; 1825,1 мкг/л, в группе АА — 1059,8; 519,0 мкг/л, при этом уровень СФ, соответствующий перегрузке железом, выявлен у 40% (из них у 3 детей — крайне высокий уровень СФ >2500 мкг/л) и 23,1% детей соответственно. ХТ получали 34,8% детей.

Результаты и обсуждение. Антропометрические показатели оценивались центильным методом в соответствии с критериями ВОЗ, соответствующими норме считались показатели в пределах

1SD. В группе ГА нормальные показатели роста были у 60%. Рост ниже среднего выявлен у 30%, а у 20% обнаружена низкорослость. ИМТ в группе соответствовал норме у 60%, у двух детей (20%) — снижение массы тела и еще у 2 — тяжелый дефицит. В группе с АА росто-весовые показатели соответствовали норме у 38,5% детей. ИМТ был ниже нормы у 1/3 детей, у 15,4% наблюдался тяжелый дефицит массы тела и еще у 15,4% — ожирение. Низкорослость выявлена у 23% детей. При изучении возможной корреляции росто-весовых показателей с уровнем СФ обнаружено отсутствие четкой взаимосвязи. Для уровня СФ выявлена положительная корреляция только с продолжительностью терапии ($r_s=0,633$, $p(2\text{-tailed})=0,027$). Дополнительное проявление отставания в ФР в группе ГА является сниженный уровень креатинина (53,8%) — показатель низкой мышечной массы. Также для детей с ГА характерна склонность к гипергликемии — выявлена у 30,1% детей. Во II группе данные закономерности не наблюдались. Несмотря на более высокие показатели СФ в группе ГА, по результатам ЭКГ функциональные нарушения обнаружены только у 20% детей, тогда как в группе АА — у 46,1%. Для детей с ГА менее характерно повышение печеночных трансаминаз: обнаружено только у 1 ребенка с ГА против 4 — с АА.

Заключение. Физическое развитие детей страдает почти в половине случаев, несмотря на проведение хелаторной терапии. Для детей с АА характерны более выраженные нарушения, очевидно, связанные с патогенетической терапией основного заболевания. Выявление биохимических изменений может свидетельствовать о недостаточно агрессивной ХТ и требует внедрения новых диагностических методов (МРТ T2*), способных выявлять изменения органов-мишеней на ранних стадиях.

Аравина О. Р., Тезиков Ю. В., Липатов И. С.

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ СВЯЗЬ АЛЛЕЛЕЙ HLA КЛАССА I И КЛАССА II, ФАКТОРОВ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА

ФБГОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

Введение. Актуальность. Хотя точная этиология эндометриоза неясна, несколько линий доказательств подтверждают роль как клеточноопосредованного, так и гуморального иммунитета в его патогенезе (1).

Цель работы. Оценить связь между генотипами HLA и эндометриозом, мы исследовали частоты антигенов или аллелей HLA-A, -B, -C и -DRB1 с развитием эндометриоза.

Материалы и методы. Чтобы оценить связь между генотипами HLA и эндометриозом, мы исследовали частоты антигенов или аллелей HLA-A, -B, -C и -DRB1 у 145 пациенток с лапароскопически подтвержденным диагнозом эндометриоз и 150 здоровых женщин в качестве контроля.

Результаты и обсуждение. Значимая положительная связь с эндометриозом наблюдалась для HLA-B7 (ОШ=2,7, 95% ДИ=1,5–5,1, $p=0,0022$, $p=0,0440$) и для Cw * 0702 (ОШ=2,1, 95%

ДИ=1,2–3,3, $p=0,0026$, $p=0,0398$). Повышенная частота DRB1 * 0101 наблюдалась у пациентов с эндометриозом по сравнению с контрольными субъектами (ОШ=2,3, 95% ДИ=1,2–4,4, $p=0,0143$), но не была статистически значимой после поправки на множественные сравнения. Двухлокусный анализ показал, что предрасположенность к эндометриозу была в первую очередь связана с B7 и что повышенная частота Cw * 0702 и DRB1 * 0101 у пациентов отражала неравновесие по сцеплению между B7 и Cw * 0702 и DRB1 * 0101. Большинство антигенов B7 кодируется аллелем B * 0702, который находится в полном неравновесном сцеплении с A24, Cw * 0702 и DRB1 * 0101. Таким образом, наши результаты показали, что гаплотип HLA-A24-B * 0702-Cw * 0702-DRB1 * 0101 был связан с предрасположенностью к эндометриозу.

Заключение. Наши результаты могут дать важный ключ к выяснению патогенеза эндометриоза.

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 ПАЦИЕНТОВ АККЛ, ALK-НЕГАТИВНОЙ, ПО ПРОГРАММЕ «BV-MNHL-BFM-90» С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ВЫСОКОДОЗНОЙ КОНСОЛИДАЦИЕЙ СЕАМ С АУТО-ТГСК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-негативная (АККЛ, ALK-) — Т-клеточная лимфома, которая характеризуется агрессивным клиническим течением и низкой химиочувствительностью к СНОР-подобным курсам. Применение высокодозной консолидации с ауто-ТГСК в первой ремиссии ассоциировано с достижением 5-летней БПВ

до 64%. Исследование ECHELON-2 продемонстрировало статистически и клинически значимое улучшение ВБП до 57% при интеграции брентуксимаб ведотина (BV) в стандартный курс СНОР. Особый интерес представляет интенсификация терапии в виде модифицированной программы NHL-BFM-90 в сочетании с BV. Однако роль высокодозной химиотерапии,

консолидируемой ауто-ТГСК, не исследовалась у пациентов с АККЛ, ALK-.

Цель работы. Оценить эффективность программы BV-mNHL-BFM-90 с последующей высокодозной консолидацией с ауто-ТГСК у пациентов с АККЛ, ALK-.

Материалы и методы. За период с 2016 по 2021 г. в отделении химиотерапии лимфом было пролечено 2 пациента с АККЛ, ALK- по программе BV-mNHL-BFM-90 № 2 с последующей высокодозной консолидацией CEAM с ауто-ТГСК.

Результаты и обсуждение. Пациент № 1, 41 год. В декабре 2016 года в связи с пахово-подвздошной лимфаденопатией справа пациенту была выполнена биопсия пахового лимфоузла. На основании комплексного исследования был установлен диагноз АККЛ, ALK-, II стадия по Ann Arbor, DUSP22-, TP63-. Пациенту была проведена терапия BV-mNHL-BFM-90, после 1-го курса была выполнена мобилизация и сбор СКК. После 2-го курса ПХТ выполнено ПЭТ/КТ-исследование, по данным которого достигнута полная ремиссия заболевания. Далее выполнена высокодозная консолидация по программе CEAM с ауто-ТГСК. В настоящее время срок наблюдения составляет 4,5 года. Пациент № 2, 39 лет. В марте 2021 года у пациента было обнаружено мягкотканное образование в левой подмышечной области и увеличение левого подмышечного лимфоузла. По данным

core-биопсии была заподозрена липосаркома, в связи с чем в апреле 2021 года пациенту было выполнено широкое иссечение опухоли мягких тканей левой подмышечной области с лимфодиссекцией первого уровня. По данным гистологического, ИГХ, цитогенетического и молекулярно-генетического исследований был установлен диагноз АККЛ, ALK-негативная, с транслокацией 6p25.3 (DUSP22/IRF4) с поражением мягких тканей левой подмышечной области, подмышечного л/у слева. Обнаружение транслокации 6p25.3 (DUSP22/IRF4) при АККЛ, ALK- является фактором благоприятного прогноза по данным исследования Castellar et al., 2014. Однако, по данным многоцентрового исследования 2019 (Hargood et al.), транслокация 6p25.3 (DUSP22/IRF4) как прогностический фактор требует дальнейшего изучения. Поэтому пациенту было проведено лечение по программе BV-mNHL-BFM-90, после 1-го курса была выполнена мобилизация и сбор СКК. Далее выполнена высокодозная консолидация по программе CEAM с ауто-ТГСК. В настоящее время срок наблюдения составляет 4 месяца.

Заключение. Интеграция BV в блоковую терапию mNHL-BFM-90 с последующей высокодозной консолидацией CEAM с ауто-ТГСК продемонстрировала высокую эффективность у пациентов с АККЛ, ALK-. Данная терапия является перспективным методом терапии для молодых пациентов АККЛ, ALK-.

Балашова В. А., Семенова Н. Ю., Чубукина Ж. В., Кострома И. И., Сабитова Р. Р., Грицаев С. В.

ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ И ПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК АУТОТРАНСПЛАНТАТА БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКОВ ИХ КРИОХРАНЕНИЯ

ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России»

Введение. Клеточность аутоотрансплантата — принципиальное условие для сроков восстановления кроветворения у больных множественной миеломой (ММ) после выполнения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Принимая количество CD34⁺ клеток в объеме 2x10⁶/кг веса больного в качестве субоптимальной величины, обеспечивающей быстрое и надежное приживание трансплантата, остается неясным, будет ли этого числа достаточно для проведения последующей трансплантации, если тандемная ауто-ТГСК предполагает длительность интервала в 6 месяцев, а повторная — не ранее 36 месяцев.

Цель работы. Определение сохранности колониеобразующих (КОЕ) и CD34⁺ клеток в аутоотрансплантате больных ММ в зависимости от сроков их криохранения.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ результатов исследования 127 образцов продукта лейкоцитафереза. Заготовленную клеточную взвесь помещали в разовые пластиковые пакеты CryoMacs Freezing bag (Myltenyl Biotec) и смешивали с диметилсульфоксидом до его конечной концентрации 7,5%. Замораживание осуществляли в аппарате программного замораживания Cryo 560-16 Planer RLC. Для оценки влияния длительности периода криохранения на КОЕ числовые значения каждого образца были переведены в проценты: за 100% были взяты первичные значения КОЕ от каждого образца, а значения КОЕ после периода криохранения сравнивались с ними.

Результаты и обсуждение. В зависимости от сроков криохранения были сформированы 3 группы. Группа 1: 83 образца, сроки

хранения от 1 до 5,9 месяца. Группа 2: 34 образца, сроки хранения от 6 до 10 месяцев. Группа 3: 10 образцов, сроки хранения более 10 месяцев. Выявлена тенденция к снижению числа колоний по мере увеличения длительности периода криохранения. Так, количество КОЕ-общие снизилось с 66%, зафиксированных после 1–5,9 месяца хранения, до 60% после 6–10 месяцев и до 44% от исходного числа при хранении более 10 месяцев; $p=0,131$. Уменьшение количества колониеобразующих клеток грануломоноцитопоза было отчетливым в образцах клеточной взвеси, хранившихся более 10 месяцев, но также не достигало значимых величин: 58, 64 и 37% соответственно; $p=0,451$. Напротив, снижение числа бурстобразующих клеток эритроцитопоза (БОЕ-Э) после 10 месяцев криохранения было значимо ниже, чем на более ранних сроках размораживания клеточной взвеси. Так если содержание БОЕ-Э после 1–5,9 и 6–10 месяцев хранения было 65 и 57% от исходного количества соответственно, то после 10 месяцев составляло всего 26%; $p=0,01$. При анализе сохранности CD34⁺ клеток также обнаружена тенденция к уменьшению их процентного содержания по мере увеличения сроков криохранения, но различие не достигало значимой величины: 77% при размораживании после 1–5,9 месяца криохранения, 49% после 5–10 месяцев и 39% в случае размораживания клеточной взвеси после 10 месяцев хранения; $p=0,465$.

Заключение. При планировании у больных ММ первой и последующей, повторной, ауто-ТГСК целесообразно заготавливать аутоотрансплантат с большей, нежели субоптимальной, клеточностью из-за возможного снижения числа КОЕ при длительном криохранении клеточной взвеси.

Балашова Е. А., Мазур Л. И., Тезиков Ю. В., Липатов И. С.

ВЛИЯНИЕ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ЖЕЛЕЗОМ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА РИСК РЕАЛИЗАЦИИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Введение. Анемия во время беременности считается традиционным фактором риска железодефицитной анемии (ЖДА) у детей на первом году жизни. Тем не менее современные исследования показывают отсутствие прямой зависимости содержания железа в грудном молоке и запасов железа у ребенка от уровня железа у матери.

Цель работы. Выявить возможное влияние обеспеченности железом женщин во время беременности и лактации на риск реализации дефицита железа у детей на первом году жизни.

Материалы и методы. Течение беременности проанализировано ретроспективно, возникновение ЖДА во время беременности, факт и способ ее коррекции установлено по данным

Ф № 113/у-20. Общий анализ крови и оценка запаса железа (уровень сывороточного ферритина (СФ) и С-реактивного белка) определены у матерей через 6 мес. после родов, у детей — в возрасте 6 и 12 мес. ЖДА диагностировалась при уровне Hb <110 г/л у детей и Hb <120 г/л — у женщин, дефицит железа (ДЖ) определялся при снижении СФ <30 нг/мл у детей и СФ <15 нг/мл при уровне С-реактивного белка <5 мг/л у женщин. Через 6 мес. после родов обследование прошли 306 пар «мать-ребенок», через 12 мес. — 234 ребенка. Использовался гематологический анализатор DxH 500. СФ определялся методом ИФА.

Результаты и обсуждение. Частота гестационной ЖДА составила 45,8% (140/306), у всех беременных анемия была легкой степени, во всех случаях проведена терапия препаратами железа. Гестационная анемия ассоциирована с неблагоприятным течением беременности: повышенной частотой угрозы прерывания беременности (ОШ 3,496 (95% ДИ 2,013–6,072)), плацентарной недостаточности (ОШ 1,907 (95% ДИ 1,025–3,548)), оперативным родоразрешением (ОШ 2,729 (95% ДИ 1,651–4,502)), повышенной инфекционной заболеваемостью у беременных (ОШ 1,079 (95%

ДИ 1,025–3,548)) и нарушением становления и продолжительности лактации (ОШ 1,990 (95% ДИ 1,209–3,277)). В 6 мес. анемия выявлена у 20,7% (29/140) детей в диаде «мать-ребенок» с гестационной анемией и у 25,3% (42/166) детей в группе без гестационной анемии ($p=0,45$), ДЖ выявлен у 34,3% (48/140) и 40,4% (67/166) детей соответственно группам ($p=0,27$). Средний уровень СФ у детей в 6 мес. в группе с гестационной анемией составил $59,5 \pm 52$ нг/мл, в группе без гестационной анемии — $65,8 \pm 64$ нг/мл ($p=0,23$). В возрасте 12 мес. частота ЖДА у детей также не отличалась от частоты ДЖ ($p=0,55$): уровень СФ в группе с гестационной анемией — $31,6 \pm 30$ нг/мл, в группе без гестационной анемии — $32,7 \pm 28$ нг/мл ($p=0,88$). Через 6 мес. после родов ЖДА диагностирована у 5,9% (18/306) женщин, ДЖ — у 16,9% (52/306); уровень СФ матери не коррелировал с уровнем СФ детей ($k=-0,027$ при $p=0,51$).

Закключение. Гестационная анемия после медикаментозной коррекции сохраняет негативное влияние на течение беременности, становление и продолжительность лактации, однако прямо не ассоциирована с реализацией риска ЖДА и ДЖ у детей на первом году жизни.

Бальжанова Я. Б., Соркина О. М., Грачев А. Е., Канаева М. Л., Накостоев И. М., Рыжко В. В., Гаврилина О. А., Соколов А. Н., Костина И. Э., Яцык Г. А., Двирнык В. Н., Ковригина А. М., Грибанова Е. О.

ПОРАЖЕНИЕ КОСТЕЙ ПРИ В-КЛЕТОЧНОМ ОСТРОМ ЛИМФОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Поражение костей является редким симптомом опухолевых заболеваний системы крови у взрослых, за исключением множественной миеломы. У детей с ОЛЛ рентгенологические изменения костно-суставной системы встречаются в 40%, при этом у 93% из них определяется В-клеточный вариант. Случаи поражения костей у взрослых с В-ОЛЛ в литературе представлены очень редко.

Цель работы. Охарактеризовать редкие случаи поражения костей при В-ОЛЛ.

Материалы и методы. Проанализировано и представлено 4 клинических случая пациентов В-ОЛЛ с поражением костей, госпитализированных в НМИЦ гематологии с 2016 по 2020 г.

Результаты и обсуждение. Медиана возраста пациентов составила 47,5 года (47–54 лет). 3 мужчин, 1 женщина. У всех больных заболевание дебютировало с болей в костях различной локализации. Время от первых симптомов до установления диагноза в среднем составило 5 мес. (2–7 мес.). Анемия была от 88–115 г/л; глубокая тромбоцитопения была у 1 пациента ($6 \times 10^9/\text{л}$); число лейкоцитов было нормальным или сниженным ($(1,8–6,5) \times 10^9/\text{л}$). У всех пациентов концентрация общего Ca^{2+} была в пределах нормы ($2,23–2,6$ ммоль/л). Содержание ЛДГ (495–1437 Е/л) и ЩФ (121–303 Е/л) было повышено у 3 пациентов. Бластемия составляла 1 и 10% у 2 больных, у 2 — отсутствовала. В миелограмме бластные клетки в 1 случае составили 6%, в остальных — от 30 до 86,4%. Все В-ОЛЛ были Rh-негативными. В 1 случае обнаружена $t(6;11)$, в 1 — по 2 дополнительных сигнала от локусов генов ABL/9q34 и BCR/22q12 в 10% ядер. Гепатоспленомегалия была у 3 пациентов. Поражение костей оценивали методами ПЭТ/КТ, КТ и МРТ. Диффузное разрежение структуры всех костей с очагами остеодеструкции, заполненными мягкотканым содержимым, отмечали у всех больных. Множественные очаги остеосклероза были выявлены у 2 пациентов и у 2 — компрессионные переломы тел позвонков (Th6, Th8, Th11 и Th7, Th9). При МРТ были выявлены признаки инфильтрации костного мозга различной степени, медуллярные инфаркты. Одному пациенту проведена терапия по протоколу ОЛЛ-2009, 3 — ОЛЛ-2016. В 3 случаях

была достигнута МОБ-негативная ремиссия, подтвержденная результатами ПЭТ/КТ и МРТ. Одна пациентка отказалась от лечения на этапе индукции, жива. У 3 был диагностирован рецидив через 36, 32 и 9 мес. соответственно. Одному пациенту проведена терапия с включением бортезомиба и алло-ТГСК с эффектом. Второму в связи с изолированным экстрамедуллярным рецидивом (очаг в области Th7–Th9, CD20⁺ и BCL-2⁺) проведено 2 курса по схеме R-DHAP с венетоклаксом и лучевая терапия (40 Гр) с эффектом. Третьему пациенту проведена терапия блинатумомабом и бортезомибом, эффекта нет.

Закключение. Представлено четыре случая В-ОЛЛ, Rh-негативных, протекающих с распространенным поражением костей. У большей части пациентов время диагностического поиска составило около полугода ввиду нетипичной клинической картины, что могло отразиться на результатах лечения (у 3 из 4 диагностирован рецидив). Представленные случаи характеризуются отсутствием лейкоцитоза и высокой бластемии при распространенном опухолевом поражении костей. Оценка состояния костей имела ключевое значение при определении объема опухолевого поражения ОЛЛ и мониторинге ответа на лечение.



Рис. 1. Множественные очаги остеодеструкции в ребрах, компрессионные переломы тел Th7, Th9 у пациентки с В-ОЛЛ.



Рис. 2. Очаги остеодеструкции в крестце, в тазовых и бедренных костях с нарушением коркового слоя

Бартель Е. А., Костина И. Э., Соловьев М. В., Фирсова М. В., Грибанова Е. О., Грачев А. Е., Мамонов В. Е., Менделеева Л. П.

ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ КОСТНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ММ, ОСЛОЖНЕННОЙ ВНУТРИКОСТНОЙ ПЛАЗМОЦИТОМОЙ ПОЗВОНОЧНИКА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Внутрикостные плазмцитомы при множественной миеломе (ММ), локализуясь в позвоночнике, могут приводить к таким костным осложнениям, как патологический перелом тел позвонков и дугоотростчатого аппарата с прогрессирующей кифотической деформацией позвоночника, компрессией структур спинномозгового канала костным отломком, развитием болевого синдрома и глубокого неврологического дефицита. Это приводит к частым госпитализациям и значительному снижению качества жизни пациентов.

Цель работы. Проанализировать локализацию внутрикостных плазмцитом позвоночника у пациентов с первичной ММ с оценкой риска развития костных осложнений.

Материалы и методы. В исследование включены 34 пациента с первичной ММ, осложненной внутрикостной плазмцитомой позвонка. Всем пациентам выполнялась низкодозовая КТ всего скелета. Пациенты распределены на 4 типа с учетом локализации внутрикостных плазмцитом по колоннам согласно анатомическому строению позвонка.

- I. передняя колонна;
- II. средняя колонна;
- III. задняя колонна;
- IV. тотальное разрушение позвонка.

У этих пациентов оценивалось наличие костных осложнений:

- A. клиновидная деформация позвонка;
- Б. патологический перелом со стенозом спинномозгового канала костным фрагментом;
- В. кифотическая деформация позвоночника на уровне патологического перелома.

Результаты и обсуждение. У 34 пациентов с ММ суммарно было выявлено 48 внутрикостных плазмцитом позвоночника,

из них в шейном отделе — 8 (16%) в грудном отделе — 26 (54%), в поясничном отделе — 14 (30%). У 9 пациентов (26%) внутрикостная плазмцитома локализовалась в передней колонне позвонка (I тип), у 12 пациентов (35%) — в средней колонне (II тип), у 5 пациентов (15%) — в задней колонне (III тип), у 8 пациентов (24%) отмечалось тотальное разрушение позвонка (IV тип). У 32 пациентов (94%) отмечалось снижение высоты тела пораженного позвонка, от небольшой клиновидной деформации до тотальной компрессии. У 7 пациентов (77%) с I типа определялась клиновидная деформация, из них у 5 пациентов (55%) отмечалось формирование кифотической деформации на уровне патологического перелома. Группу высокого риска развития костных осложнений составили 25 пациентов (73%) с локализацией внутрикостной плазмцитомы II–IV типа. В этой группе в 100% случаев определялась клиновидная деформация тела позвонка (A). Патологический перелом тела позвонка со смещением костного отломка в просвет спинномозгового канала (Б) отмечался у 9 пациентов (23%), формирование кифотической деформации на уровне патологического перелома (В) в грудном отделе отмечалось у 7 пациентов (20%). Компрессия структур спинномозгового канала развилась у 15 пациентов, что составило 60% в данной группе и 44% от общего количества пациентов.

Заключение. Установление точной локализации внутрикостной плазмцитомы позвонка при низкодозовой КТ всего скелета позволяет оценить риск развития костных осложнений у пациентов с первичной ММ. Наиболее часто из костных осложнений отмечались патологические компрессионные переломы тел позвонков с их клиновидной деформацией и нарушением статики в виде патологического кифоза. Риск развития компрессии структур спинномозгового канала у пациентов с II–IV типом локализации внутрикостной плазмцитомы достигает 60%.

Бахтина В. И.^{1–3}, Демко И. В.^{1,2}, Кочеткова К. А.¹, Орлова К. Э.^{1,2}, Гущин Д. С.⁴, Хоржевский В. А.^{2,5}, Ольховик Т. И.⁶

АНАЛИЗ ДАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С В-КЛЕТОЧНЫМ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ, ПРОХОДИВШИХ ЛЕЧЕНИЕ В ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ СТАЦИОНАРАХ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ

¹КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск, ²ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, ³Красноярский филиал ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ⁴КГБУЗ «Норильская межрайонная больница № 1», ⁵КГБУЗ «Красноярское краевое патолого-анатомическое бюро», ⁶КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 7»

Введение. В-клеточный хронический лимфолейкоз (В-ХЛЛ) является наиболее распространённым лейкозом в мире. Средний возраст заболевших составляет 70 лет. Летальный исход приходится на возраст 79 лет. Целью терапии В-ХЛЛ является не только увеличение выживаемости, но и сохранение качества жизни. Отсутствие предлеченности, назначение эффективной терапии в первой линии позволяет достичь общего ответа более чем в 85% случаев.

Цель работы. Выполнить анализ данных пациентов с В-ХЛЛ, проходивших лечение в гематологических стационарах Красноярского края, и провести сравнение с литературными данными.

Материалы и методы. Нами проведён ретроспективный анализ данных пациентов с В-ХЛЛ, проходивших лечение в гематологических стационарах Красноярского края в период с 2009 по 2018 год, конечный срок наблюдения за данными больными 31 декабря 2019 года. Подробная информация о пациентах была получена из 3 медицинских учреждений, оказывающих стационарную помощь пациентам гематологического профиля на территории Красноярского края.

Результаты и обсуждение. Общее количество пациентов, находившихся на лечении в период с 2009 по 2018 г., составило 569 человек: 360 (63,3±2,02%) мужчины, 209 (36,7±2,02%) женщины. Медиана возраста диагностики заболевания пациентов в общей когорте составила 60 [29; 84] лет, среди женщин — 61 [29; 84] год,

среди мужчин — 59 [29; 84] лет. У большинства пациентов — 322 (56,6±2,08%) человека — на момент верификации диагноза была указана стадия В по классификации J. Binet. Основными жалобами на момент поступления стали В-симптомы — 191 (33,6±1,98%) случай. Из 569 пациентов получили терапию по поводу основного заболевания 563 человека. Химиотерапия не была проведена 6 пациентам по причине тяжести состояния. В качестве сопутствующих заболеваний наиболее часто регистрировалась артериальная гипертония — 169 больных (29,7±2,08%). Наиболее частой органной патологией стали заболевания сосудов — 203 пациента (35,7±2,01%). Максимальное количество больных получили только 1 линию терапии — 206 человек (36,2±2,01%), 5 и более линий терапии получили 44 (7,8±1,11%) больных. Наиболее часто в первую линию использовали RFC — 187 (33,2±1,98%) больных, 376 (66,8±1,98%) пациентов получили иные схемы терапии. Общий ответ (ОО) среди пациентов, получивших схему RFC, достигнут у 166 (88,8±2,31%) человек, прогрессия была констатирована у 21 пациента. В когорте пациентов, которые не получили схему, RFC в первую линию ОО достигнут всего у 128 (34±2,31%) пациентов. К моменту завершения наблюдения количество умерших больных составило 314 человек (55,2±2,08%), непосредственно в стационарах погибло 58 человек. Медиана возраста смерти составила 66 лет [46; 88].

Заключение. В исследуемой когорте пациентов возраст на момент верификации диагноза и возраст смерти значительно моложе в сравнении с данными литературы. Сердечно-сосудистые

заболевания являются основной сопутствующей патологией, в том числе и у больных с В-ХЛЛ. Использование малоэффективного

лечения в первую линию терапии не позволило добиться максимально возможного эффекта по сравнению с данными литературы.

Белозерская Г. Г.¹, Момот А. П.², Неведрова О. Е.¹, Логвинова Ю. С.¹, Бычичко Д. Ю.¹, Кабак В. А.¹, Лемперт А. Р.¹, Миронов М. С.¹, Голубев Е. М.¹, Широкова Т. И.¹, Баранникова Л. В.³

ОЦЕНКА ГЕМОСТАТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПОЛИМЕРНЫХ ПОКРЫТИЙ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²Алтайский филиал ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ³МГУ им. М.В. Ломоносова

Введение. Для широкой клинической практики важными представляются данные не только по исследованию гемостатической активности (ГА) *in vivo*, но и изучение интегральных методов оценки функционального состояния системы гемостаза в целом: подсчёта количества тромбоцитов в крови, определения концентрации плазменного фибриногена, теста генерации тромбина (ТГТ) и тромбоэластометрии (ТЭМ), которые позволяют понять механизмы образования первичного тромба на раневой поверхности и на контактной поверхности местных гемостатических средств в зависимости от количества активных компонентов.

Цель работы. Поиск новых полимерных соединений и изучение их гемостатической активности *in vivo* и *in vitro*.

Материалы и методы. Исследование ГА *in vivo* выполняли на экспериментальных животных, кроликах породы «Шиншилла». Исследования *in vitro* проводили с использованием ТГТ и ТЭМ, подсчёта количества тромбоцитов в крови, определения концентрации фибриногена в плазме крови.

Результаты и обсуждение. Нами были выбраны природные биологически безопасные полимеры: альгинат натрия (А), хитозан (Х) и впервые использованные в качестве гемостатиков каппа-карагинан (К) и бактериальная целлюлоза (БЦ), которые служили матрицей для создания новых гемостатических покрытий в форме губки. Доказано, что покрытие на основе 1% А может быть использовано в качестве «донора» для быстрой доставки лечебных пре-

паратов в зону травмы. Усиление гиперкоагуляционных свойств крови после взаимодействия с губкой было более характерным для губок на основе К, А и Х. Добавление в состав покрытий микро- и наночастиц и других соединений железа, меди или титана стимулировало гиперкоагуляционный сдвиг. Фибрин-мономер в составе всех полимерных соединений (кроме БЦ) снижал количество тромбоцитов и концентрацию фибриногена совместно со слабо выраженной активацией коагуляционных реакций. Тромбин в составе покрытий активировал коагуляционные реакции в крови и эффективно снижал количество тромбоцитов и концентрацию фибриногена. Данные, полученные в исследованиях *in vitro*, полностью подтвердили результаты экспериментов *in vivo*.

Заключение. Совместно с НИТПУ (г. Томск) создана и запатентована импортозамещающая технология получения недорогого полимерного покрытия с добавлением микро- и наночастиц оксидов железа, которые синтезируются с помощью электро-разрядной плазмы, разрабатываются способы введения микро- и наночастиц для максимально эффективного воздействия на локальный гемостаз и масштабирование технологии. С Алтайским филиалом Центра (г. Барнаул) разработано соединение на основе фибрин-мономера, которое является эффективной гемостатической добавкой в полимерное покрытие на основе А. На основе БЦ, полученной в АлтГТУ (г. Барнаул), разработано монокомпонентное покрытие, обладающее высоким гемостатическим эффектом.

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

ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЫ (ФЛ) ПО ПРОТОКОЛУ «ФЛ-2015»

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Несмотря на высокую общую выживаемость ФЛ, у 20% больных наблюдается раннее прогрессирование опухоли в течение первых 24 месяцев (РП24) и в этой группе 5-летняя общая выживаемость (ОВ) не превышает 50%. Риск возникновения РП24 выше у больных ФЛ с такими факторами неблагоприятного прогноза (ФНП), как III–IV стадия, повышенная концентрация ЛДГ, лейкемизация, В-симптомы, bulky, поражение костного мозга. Биологические причины РП24 до сих пор не известны, оптимальная программа лечения не разработана, а оценка риска осуществляется только *a posteriori*. Эффективность первичной интенсификации терапии, в т.ч. влияние на РП24, у пациентов ФЛ пока подтверждается только единичными сообщениями (Metzner В., 2021). Для самостоятельной оценки этого подхода нами была разработан новый протокол терапии ФЛ («ФЛ-2015»), который включает высокодозную ПХТ с ауто-ТГСК в первой линии терапии (4 R-СНОР, 2 R-ДНАР, BeEAM (бендамустин, этопозид, цитарабин, мелфалан) + ауто-ТГСК).

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность ПХТ по протоколу «ФЛ-2015» у первичных больных ФЛ с ФНП.

Материалы и методы. Включались первичные больные с подтвержденной t(14;18) + ФЛ II–IV ст., которым проводилась ПХТ по протоколу «ФЛ-2015». Медиана возраста 23 включенных пациентов 42 года, в т.ч. 3 больных старше 60 лет, 11 ж/12 м. У 21 (93%) был промежуточный/высокий риск по FLIPI. У большинства больных выявлялось поражение костного мозга и большие (> 6 см) размеры опухоли (табл.). У 9 (39%) и 6 (26%) пациентов было экстранодальное поражение и лейкемизация. Первичными конечными точками были общий ответ (ОО), полная/частичная ремиссия (ПР/ЧР), 3-летняя общая и беспрогрессивная выживаемость (ОВ, БПВ). Оценка минимальной

резидуальной болезни (МРД) в крови и костном мозге проводилась методом IGH-PCR.

Таблица. Характеристика пациентов

возраст	30-66 (медиана 42 года)
пол	11 женщин, 12 мужчин
стадия Ann Arbor	IV - 22 пациента III – 1 пациент
ЛДГ	N – 12 пациентов, ↑N – 11 пациентов
В-симптомы	11 пациентов
Bulky disease	18 пациентов
FLIPI	1-2 пациента, 2-7 пациента, 3-12 пациентов, 4-2 пациент
FLIPI 2	1-2 пациента, 2-10 пациента, 3-8 пациентов, 4-3 пациента
Поражение лимфоузлов	23 пациента
Поражение костного мозга	20 пациентов
Лейкемизация	6 пациентов
Экстранодальная локализация	Желудок, толстая кишка – 1 пациент, Тошая кишка – 1 пациент, Печень – 4 пациента, Слюнные железы – 2 пациента, Щитовидная железа – 1 пациент, Миндалины – 1 пациент, Плеврит – 3 пациента, Кости – 1 пациент Мышцы – 1 пациент
Моноклональная секреция	1 пациент

Результаты и обсуждение. На момент анализа лечение закончено у 16 из 23 больных. После индукции (4 R-CHOP) МРД-ПР были у 10 (63%) больных, а после завершения протокола — у 15 (94%) пациентов. Трехлетняя ОВ и БСВ составили 95,6% и 91,3% (рис.). Случаев РП24 не было. Переносимость терапии была удовлетворительной. Наиболее частыми осложнениями были инфекции (I–II град.) и гематологическая токсичность (III–IV град.). Один пациент 66 лет умер от COVID-19 через 12 мес. после окончания терапии.

Заключение. Первичная интенсификация терапии у больных ФЛ позволяет предотвратить РП24 и раннюю смертность от опухоли. Ни один из известных прогностических факторов не оказал значимого влияния на эффективность данной терапии. Протокол «ФЛ-2015» отличается приемлемой токсичностью, в том числе и у пациентов старше 60 лет. На основании полученных данных делать заключение об излечимости ФЛ пока преждевременно, однако достижение длительной БСВ улучшает качество жизни больных ФЛ, а также целесообразно с финансовой и экономической точки зрения.

Беляева Е. В.¹, Шапошникова Е. В.², Лапшина Л. В.¹

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПАЦИЕНТКИ С ПЕРЕНЕСЕННЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ НА ФОНЕ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА

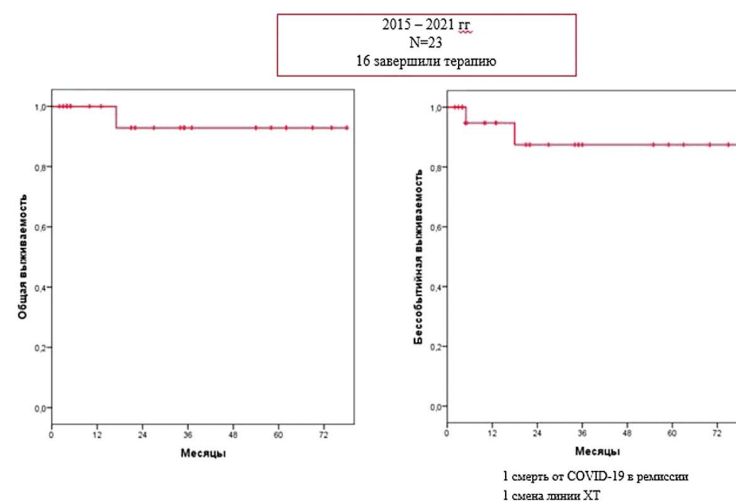
¹КГБУЗ «Красноярский межрайонный родильный дом №4», ²Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого

Введение. Особую группу среди беременных с экстрагени- тальными заболеваниями составляют пациентки с цереброваску- лярной патологией. Частота инсультов у женщин в возрасте 20–24 года составляет 2, а у пациенток старше 35 лет увеличивается до 30 случаев на 100 000 населения. Инсульт, диагностированный во время гестации, — достаточно редкое явление, отмечено повы- шение риска развития ишемических поражений головного мозга в третьем триместре и в первые четыре недели после родов.

Цель работы. Представить клинический случай наблюдения за течением беременности у пациентки с перенесенным ишеми- ческим инсультом в бассейне левой СМА.

Материалы и методы. Под наблюдением невролога, акуше- ра-гинеколога находилась пациентка К., 34 лет.

Результаты и обсуждение. Встала на учет в женскую кон- сультацию в сроке 7–8 недель. В анамнезе 5 лет назад — срочные оперативные роды по поводу тяжелой преэклампсии. Послеродовой период — без осложнений. Спустя 2 года перене- сла ишемический инсульт в бассейне левой СМА с легким пра- восторонним гемипарезом, дизартрией. Пациентка обследова- на в соответствии с порядком оказания медицинской помощи с учетом беременности высокой группы риска. Учитывая анамнез, предложено обследование на врожденные и приобретенные тром- бофилии. Полученные результаты (при сроке 10 недель) выявили наличие приобретенной тромбофилии высокого риска — антители- ла к в2-гликопротеину (65,8 МЕ/мл) и волчаночный антикоагу- лянт. Концентрация антитромбина — 93%, протеин С — 122%, протеин S 65%. Врожденная тромбофилия по FII и FV не выяв- лена. Учитывая перенесенный ишемический инсульт и наличие



тяжелой преэклампсии в анамнезе, несмотря на однократно под- твержденный лабораторный критерий АФС, пациентка велась как беременная с АФС. С ранних сроков предложена тромбо- профилактика низкомолекулярными гепаринами в профилакти- ческой дозе и низкие дозы ацетилсалициловой кислоты. Течение настоящей беременности осложнилось наличием плацентарной недостаточности — диагностированным многоводием в 22 недели и гемодинамическими нарушениями 1А в 28 недель. В 30 недель присоединилась умеренная преэклампсия. Со стороны нервной системы состояние пациентки оставалось стабильным, дополни- тельное медикаментозное лечение не требовалось. При доношен- ном сроке беременности пациентка родоразрешена в плановом порядке путем операции кесарева сечения в условиях многопро- фильного стационара. Родилась девочка массой 3020 г, рост 49 см. Родоразрешение и послеродовой период протекали без осложне- ний. Низкомолекулярные гепарины были назначены до 6 недель послеродового периода.

Заключение. Особенность данного клинического случая состоит в том, что дебют заболевания в виде тромботического инсульта произошел вне беременности, однако предшествую- щая инсульту беременность и роды протекали на фоне тяжелой преэклампсии. Вторая беременность наступила без обследо- вания и предгравидарной подготовки, что повышало риск разви- тия повторного острого нарушения мозгового кровообращения с неблагоприятным исходом. Комплексный подход, оптималь- ный объем обследования и динамическое наблюдение позволило пролонгировать беременность до доношенного срока и получить благоприятный исход беременности.

Бибиков Ж. Ж.¹, Абдрахманова С. А.¹, Жибурт Е. Б.²

ОСОБЕННОСТИ ЗАГОТОВКИ АНТИКОВИДНОЙ ПЛАЗМЫ В НУР-СУЛТАНЕ

¹Научно-производственный центр трансфузиологии Минздрава Казахстана, ²Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова

Введение. В связи с отсутствием средств специфической про- тивовирусной терапии для лечения новой коронавирусной ин- фекции, вызванной SARS-CoV-2, в мире сохраняется интерес к применению плазмы доноров-реконвалесцентов. Считается це- лесообразным проводить инактивацию патогенов в плазме рекон- валесцентов, при этом влияние инактивации патогенов на уровень защитных антител изучено недостаточно.

Цель работы. Выявить динамику содержания антиковидных антител у доноров-реконвалесцентов, а также влияние инактива- ции патогенов на уровень защитных антител.

Материалы и методы. Изучили характеристики доноров-ре- конвалесцентов: пол, возраст, динамику содержания антител при первой и второй донациях, а также до и после проведения про- цедуры инактивации патогенов (Церус, США). Скрининг антител проводили с помощью иммунохемилюминисцентного анализа ан- титела класса IgG к нуклеокапсидному белку нового коронави- руса (SARS-CoV-2-IgG, Эбботт, США). Результат иммунохими- ческих исследований учитывали как коэффициент позитивности (КП) — отношение величины сигнала образца к критерию по- зитивности. Результаты исследования оценили с использованием

описательной статистики и корреляционного анализа при уровне значимости 0,05.

Результаты и обсуждение. В 2020–2021 гг. дважды сдали плазму 52 донора-реконвалесцента в возрасте от 27 до 64 лет. Перерыв между донациями составил от 80 до 204 дней.

Коэффициент позитивности (КП):

- при первой донации — $5,83 \pm 0,46$,
- при второй донации — $2,22 \pm 0,44$.

При второй донации у 2 доноров КП увеличился на 4–6%, у остальных — сократился на 20–96%. При этом у 14 человек результат повторного скрининга антител — отрицательный. Возраст донора прямо коррелирует с КП при повторной донации ($r=0,383$, $p=0,013$). Снижение КП прямо коррелирует с количеством дней между донациями ($r=0,515$, $p<0,001$). У 20 доноров исследовали уровень антиковидных антител в плазме крови,

в гемоконтейнере с плазмой и в патогенредуцированной плазме. КП составил $5,23 \pm 0,79$, $4,93 \pm 0,92$ и $4,45 \pm 0,83$ соответственно. При этом не выявлено изменения КП как при приготовлении плазмы ($p=0,614$), так и при инаktivации патогенов ($p=0,42$), а также между исходным уровнем антиковидных антител в крови донора и уровнем в патогенредуцированной антиковидной плазме ($p=0,163$).

Закключение. Установлено, что в течение полугодового наблюдения по результатам ИХЛА уровень антиковидных антител у доноров-реконвалесцентов снизился на 60%. Возраст донора прямо коррелирует с КП при повторной донации ($r=0,383$, $p=0,013$). Снижение КП прямо коррелирует с количеством дней между донациями ($r=0,515$, $p<0,001$). Инаktivация патогенов амотосаленом и УФА не влияет на уровень антиковидных антител в плазме доноров-реконвалесцентов.

Бидерман Б. В., Северина Н. А., Королева Д. А., Габеева Н. Г., Беляева А. В., Татарникова С. А., Бабаева Ф. Э., Нестерова Е. С., Мангасарова Я. К., Марголин О. В., Багова М. О., Магомедова А. У., Кравченко С. К., Обухова Т. Н., Звонков Е. Е., Судариков А. Б.

СПЕКТР МУТАЦИЙ В ГЕНЕ TP53 У БОЛЬНЫХ В-КЛЕТОЧНЫМИ ЛИМФОМАМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Ген TP53 играет ключевую роль в контроле клеточного цикла, репарации ДНК, запуска апоптоза и других важнейших клеточных процессов. Мутации в гене TP53 обнаруживаются практически при всех типах злокачественных новообразований и в большинстве случаев являются маркером неблагоприятного прогноза. Среди онкогематологических заболеваний нарушения в этом гене наиболее активно исследуются при ХЛЛ, в то время как при лимфомах эта проблема изучена гораздо меньше.

Цель работы. Исследовать частоту, спектр и аллельную нагрузку мутаций в гене TP53 у больных В-клеточными лимфомами.

Материалы и методы. В исследование были включены образцы ДНК 112 пациентов с В-клеточными лимфомами, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в 2020–2021 гг.: 38 пациентов с ДВККЛ (23Ж, 15М, медиана возраста 56 лет), 39 пациентов с МКЛ (16Ж, 23М, медиана возраста 58 лет) и 35 пациентов с ФЛ (21Ж, 14М, медиана возраста 48 лет), из них 14 — с трансформацией в ДВККЛ. Мутации в гене TP53 (4–10-й экзоны) исследовали с помощью NGS согласно Pavlova et al. либо методом секвенирования по Сэнгеру (6 пациентов). Клиническое значение обнаруженных вариантов определяли с помощью базы данных UMD TP53. Исследование на наличие делеции 17p13/TP53 выполняли методом FISH.

Результаты и обсуждение. В группе пациентов с ДВККЛ мутации в гене TP53 были выявлены у 17 (44,7%). При этом было обнаружено 14 миссенс-мутаций (в двух случаях — в «горячих точках» p.R249M и p.R282W), 2 мутации зоны сплайсинга и 1 инсерция. 12 вариантов были определены как (вероятно)

патогенные, у 10 из них мутационная нагрузка (VAF) была более 15%. Из 5 мутаций неясного значения 4 имели VAF<10%. У 7 пациентов с мутациями TP53 одновременно выявлялась del17p (из 11 обследованных). В группе МКЛ мутации были обнаружены у 15 пациентов (38,5%). 14 из них — миссенс-мутации (3 — в одном положении p.R248) и 1 сплайсинг-мутация. 12 вариантов определялись как (вероятно) патогенные и имели VAF>14%. Все три варианта неясного значения были минорными. Нарушения 17-й хромосомы обнаружены у 7 пациентов МКЛ с мутациями TP53 из 11 исследованных. В группе с ФЛ мутации TP53 были выявлены у 9 пациентов (25,7%). Из 7 миссенс-мутаций две были в горячих точках p.R248Q и p.R175H. Также в этой группе наблюдалась 1 сплайсинг-мутация и 1 делеция. Из 8 вариантов, признанных (вероятно) патогенными, только 1 был минорным, как и 1 вариант неясного значения. Только у 1 пациента из 6 обследованных выявлена del17p.

Закключение. Полученные результаты показывают, что частота мутаций в гене TP53 у пациентов с В-клеточными лимфомами в нашей выборке значительно выше, чем по литературным данным. Отчасти этот факт можно объяснить предварительной селекцией пациентов. В группах ДВККЛ и ФЛ в значительной части случаев исследовался материал пациентов в состоянии прогрессии или рецидива. В группе МКЛ большинство пациентов были первичными, однако в НМИЦ гематологии чаще поступают пациенты с развернутыми стадиями заболевания. При этом встречаемость мутаций в «горячих точках» в среднем соответствует ожидаемой. Планируются дальнейшие исследования влияния вида мутаций, их аллельной нагрузки и сочетания с нарушениями 17-й хромосомы на течение лимфом.

Блудова А. Е., Кохно А. В., Фидарова З. Т., Троицкая В. В., Соколов А. Н., Двирник В. Н., Дрокова Д. Г., Обухова Т. Н., Ковригина А. М., Паровичникова Е. Н.

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛИ ИЗ БЛАСТНЫХ ПЛАЗМОЦИТОИДНЫХ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Опухоль из бластных плазмоцитоидных дендритных клеток (ОБПДК) является редким онкогематологическим заболеванием с агрессивным течением, развивающимся из предшественников плазмоцитоидных дендритных клеток. Общая заболеваемость крайне низка и составляет 0,44% от всех онкогематологических новообразований. Медиана возраста — 65–67 лет. Наиболее частым клиническим проявлением является специфическое поражение кожи. Лимфаденопатия, спленомегалия, поражение костного мозга и ЦНС могут присутствовать в дебюте заболевания или возникать при его прогрессировании. Диагноз ОБПДК может быть установлен на основании наличия как минимум 4 из 6 антигенов: CD123, CD4, CD56, TCL-1, CD2AP и CD303, при условии

отсутствия маркеров других клеточных линий. Единых подходов в терапии данного заболевания нет, как правило, лечение проводится по программам терапии ОМЛ, ОЛЛ, НХЛ. При достижении первой полной ремиссии целесообразно выполнение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Цель работы. Описание клинико-лабораторных особенностей течения ОБПДК и эффективности проводимой химиотерапии.

Материалы и методы. С марта 2017 года по июль 2021 года в отделении интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» наблюдались 3 пациента с ОБПДК (2 мужчин, 1 женщина), в возрасте 56–67 лет (Me — 65).

Результаты и обсуждение. Во всех случаях наблюдались генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия. Специфическое поражение кожи выявлялось у 2. В анализе крови у всех пациентов отмечалась анемия — 57–110 г/л (Ме — 93 г/л), тромбоцитопения — (82–166)х10⁹/л (Ме — 123х10⁹/л), лейкоцитоз — (15–162)х10⁹/л (Ме — 24х10⁹/л), с бластемией от 42 до 62% в 2 случаях. Повышение уровня лактатдегидрогеназы было до 528–5225 Е/л (Ме — 914 Е/л). Бластные клетки в костном мозге составили от 22 до 88% (Ме — 77%), при цитохимическом исследовании реакция на миелопероксидазу была отрицательная во всех случаях. При иммунофенотипировании костного мозга бластные клетки были с иммунофенотипом CD4⁺CD123⁺HLA-DR⁺CD303⁺CD56⁺/TCL-1⁺. Аномалии кариотипа были выявлены у 2: в 1 случае — комплексный кариотип и во втором — del(13)(q12q22). Индукционная терапия проводилась по программам лечения: BVMD (бортезомиб, винкристин, метотрексат, дексаметазон, аспарагиназа), малые дозы цитарабина. От тяжелых инфекционных осложнений в период индукции умерли 2 пациента. У 1 пациентки после 2 курсов BVMD был достигнут частичный ответ, в связи с увеличением количества бластных клеток миелоидной направленности дальнейшая терапия проводилась по программе Aza-Ida-Ara-C. Пациентка скончалась после 3 курсов Aza-Ida-Ara-C в период миелотоксического агранулоцитоза от инфекционных осложнений. Продолжительность жизни от момента верификации диагноза составила 3, 48, 487 дней.

Заключение. Проведенный анализ свидетельствует о крайне неблагоприятном прогнозе у пациентов с ОБПДК, что диктует необходимость разработки новых программ терапии данной редкой нозологической формы гемобластозов.

Таблица. Спектр мутаций в гене TP53 у больных В-клеточными лимфомами

Диагноз	Число пациентов	Из них с мутациями	Мутация	Значение мутации	VAF %	Нарушения 17-й хромосомы
ДВККЛ	38	17	p.R337C	ВП	20	да
			p.R249M*	П	44	да
			p.C176S	П	>15*	не опр.
			p.V216L	П	>15*	не опр.
			p.G266E	П	53	да
			p.I195T	П	73	да
			p.C277F	П	80	не опр.

Диагноз	Число пациентов	Из них с мутациями	Мутация	Значение мутации	VAF %	Нарушения 17-й хромосомы
ДВККЛ	38	17	p.E286K	П	36	не опр.
			p.R282W*	П	63,5	да
			p.R267W	П	3	нет
			c.559+2T>A	ВП	7,5	нет
			p.N247N	ВНЗ	5,5	нет
			p.P316L	ВНЗ	10	не опр.
			p.G262D	ВНЗ	9	да
			c.783-4G>A	ВНЗ	6	нет
			c.729_730ins	ВП	32	да
МКЛ	39	15	p.A76V	ВНЗ	16	нет
			p.R248W*	П	>15*	да
			p.R248Q*	П	>15*	да
			p.V173M	П	14	да
			p.E287G	ВНЗ	5	нет
			p.H296Y	ВНЗ	3	да
			p.C277X	П	84	нет
			p.E286K	П	49	не опр.
			p.I255N	П	70	нет
			p.R290H	ВНЗ	4	нет
			p.E271K	П	46	да
			p.H214R	П	49	нет
			p.S215R	П	74	нет
			c.560-2A>G	ВП	>15*	нет
			p.T126C	П	>15*	да
			p.R248W*	П	>15*	да
ФЛ	35	9	p.C238Y	П	8	нет
			c.920-1G>A	ВП	7	нет
			p.G331Q	ВП	56	да
			p.R175H*	П	15	не опр.
			p.E62Kfs*61	ВП	65	не опр.
			p.R342X	П	20	нет
			p.R248Q*	П	32	нет
			p.W53X	П	95	не опр.
			p.K321E	ВНЗ	5	нет

— мутации в «горячих точках»; * — мутации, определенные методом секвенирования по Сэнгеру, определение мутационной нагрузки данным методом недостаточно; П — патогенная, ВП — вероятно, патогенная, ВНЗ — вариант неясного значения.

Бондаренко С. Н.¹, Аюбова Б. И.¹, Смирнова А. Г.¹, Власова Ю. Ю.¹, Карягина Е. В.², Ильясов Р. К.³, Зорина Н. А.⁴, Беляева С. С.⁵, Нередько Ю. С.⁶, Самородова И. А.⁷, Черных Ю. Б.⁸, Лазарев М. Ю.⁹, Кочергина А. П.¹⁰, Симавонян З. К.¹¹, Украинченко Е. А.¹², Шатохин Ю. В.¹³, Усанкин И. С.¹⁴, Черныш С. А.¹⁵, Терехова А. Ю.¹⁶, Мисюрин Е. Н.¹⁷, Павлюченко Е. С.¹⁸, Смыкова О. Г.¹, Цветков Н. Ю.¹, Канунников М. М.¹, Олейникова Ю. Д.¹, Жоголев Д. К.¹, Бархатов И. М.¹, Гиндина Т. Л.¹, Моисеев И. С.¹, Кулагин А. Д.¹

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГИЛТЕРИТИНИБА ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ ИЛИ РЕФРАКТЕРНОМ ОСТРОМ МИЕЛОИДНОМ ЛЕЙКОЗЕ FLT3+ У ВЗРОСЛЫХ

¹НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, ²Городская больница № 15 г. Санкт-Петербург, ³Крымский республиканский онкологический клинический диспансер имени В.М. Ефетова, ⁴ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА», ⁵Белгородская областная клиническая больница святителя Иоасафа, ⁶Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер, ⁷Городская клиническая больница № 31 г. Санкт-Петербург, ⁸Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, ⁹Городская клиническая больница № 40 г. Москва, ¹⁰Краевая Клиническая больница г. Барнаул, ¹¹ФГБУ «НЦ ФМБЦ им. А.И. Бунаряева ФМБА России», ¹²Городская больница № 17 г. Санкт-Петербург, ¹³Ростовский государственный медицинский университет, ¹⁴Центральная городская больница № 7, г. Екатеринбург, ¹⁵Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗ города Москвы, ¹⁶Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба, г. Обнинск, ¹⁷Городская клиническая больница № 52 ДЗ города Москвы, ¹⁸ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Введение. Около 20–30% пациентов с ОМЛ имеют мутации гена FMS-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3). Эти мутации чаще всего наблюдаются и имеют прогностическое значение у пациентов с нормальным кариотипом. В случае рецидива (Рец) ремиссии редко достигаются с помощью химиотерапии и обычно бывают очень короткими. В 2021 г. в РФ зарегистрирован гилтеритиниб (Гилт), ингибитор FLT3 второго поколения, для лечения рецидивирующего и рефрактерного (р/р) AML FLT3+.

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность Гилт у взрослых р/р ОМЛ до и после алло-ТГСК.

Материалы и методы. В исследование были включены 54 пациента (медиана возраста 49 (18–79) лет) с р/р ОМЛ, получавших терапию Гилт в дозе 120 мг/сут. Медиана наблюдения составила 10 (1–29) мес. Мутация FLT3-ITD обнаружена у 49 (91%), FLT3-TKD — у 4 (7%), (Leu601del) (Lys602Arg) — у 1 (2%) пациента. Кроме того, NPM1 и KMT2A были обнаружены у 10 и 1,

гиперэкспрессия WT1 и BAALC у 19 и 2 пациентов соответственно. В промежуточную прогностическую группу ELN2017 (ПГ-ELN2017) вошли 39 (72%) пациентов, из них 25 с нормальным кариотипом. В неблагоприятную группу вошли 15 (28%) пациентов, из них 4 — со сложным кариотипом, 5 — с t(6;9)(p23;q34). Восемнадцать (33%), 29 (54%) и 7 (13%) пациентов имели первичную рефрактерность (ПервРефр), Рец1 и Рец≥2 соответственно. Средняя продолжительность терапии составила 5 (1–18) циклов. Алло-ТГСК после терапии Гилт выполнена 12 (39%) пациентам в общем положительном ответе (ОПО). В качестве поддерживающей терапии после алло-ТГСК Гилт получили 13 пациентов, медиана назначения 61 (34–173) день.

Результаты и обсуждение. ОВ и БСВ составила 39% (95%ДИ 24–54) и 32% (95%ДИ 15–49). ПР достигнуто у 16 (34%), полная ремиссия с неполным гематологическим восстановлением (нПР) — у 15 (32%) пациентов. ОПО составил 64% (31/54). Все,

кроме пяти пациентов, достигших ПР, ответили на первый цикл. Достигли нПР после 1-го 10 и 5 пациентов после 2-го цикла. ОПО не зависел от ПГ-ELN2017 и количества blasts. ОПО составлял 61% (11/18) для ПервРефр, 57% (17/29) для Рец1 и только 43% (3/7) для Рец $\geq$ 2. Средняя длительность ПР составила 14,6 (1,3–27) мес., а нПР — 4,1 (1–7,7) месяца. ОВ и безрецидивная выживаемость (БРВ) пациентов с ОПО составляли 54% (95%ДИ 34–74) и 38% (95%ДИ 17–59), частота Рец 23% (7/31), среднее время возникновения Рец 6,9 (1,5–19,3) мес. Причинами смерти были прогрессирование ОМЛ (n=15), в том числе у двух пациентов после алло-ТГСК на фоне приема Гилт, инфекции (n=11), тромбоэмболия легочной артерии и кровоизлияние в мозг по (n=1). Побочные

эффекты: одышка 5% (3/54), повышение артериального давления 3% (2/54), повышение АЛТ/АСТ 2–3 ст. и тошнота по 13% (7/54), боли в костях/суставах и отеки по 9% (5/54), кожный зуд 11% (6/54), фебрильная нейтропения 39% (21/54), нейтропения 3–4 ст. 72% (39/54), тромбоцитопения 3–4 ст. 44% (24/54), инфекционные осложнения 33% (18/54), из них 6 пневмоний, 4 COVID-19, 8 сепсисов. Случаев синдрома дифференцировки не наблюдалось. Отмены препарата не потребовалось.

Заключение. Это исследование продемонстрировало эффективность и приемлемый профиль токсичности Гилт в терапии пациентов р/р ОМЛ до и после алло-ТГСК.

*Гилт предоставлялся в рамках программы раннего доступа.

Бондаренко С. Н.¹, Смирнова А. Г.¹, Аюбова Б. И.¹, Карягина Е. В.², Успенская О. С.³, Нередько Ю. С.⁴, Пашнева Е. А.⁵, Кочергина А. П.⁶, Есефьева Н. Б.⁷, Бражкина Т. И.⁸, Ильясов Р. К.⁹, Черных Ю. Б.¹⁰, Дунаев Ю. А.¹¹, Самородова И. А.¹², Смыкова О. Г.¹, Юровская К. С.¹, Цветков Н. Ю.¹, Канунников М. М.¹, Олейникова Ю. Д.¹, Бархатов И. М.¹, Гиндина Т. Л.¹, Моисеев И. С.¹, Кулагин А. Д.¹

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ МИДОСТАУРИНА У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ С МУТАЦИЕЙ FLT3

¹НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, ²Городская больница № 15, г. Санкт-Петербург, ³Ленинградская областная клиническая больница, ⁴Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер, ⁵Волгоградский областной клинический онкологический диспансер, ⁶Краевая клиническая больница г. Барнаул, ⁷Областная больница, г. Ульяновск, ⁸Областная больница, г. Иваново, ⁹Крымский республиканский онкологический клинический диспансер имени В.М. Ефетова, ¹⁰Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, ¹¹Областная клиническая больница, г. Архангельск, ¹²Городская клиническая больница № 31, г. Санкт-Петербург

Введение. Мутации генов FMS-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3) встречаются у 20–30% взрослых ОМЛ. Выявление мутации FLT3 ассоциировано с более низкой частотой достижения ПР и высокой частотой рецидивов, что приводит к ухудшению ОВ и БСВ данной группы пациентов. В 2019 г. в РФ зарегистрирован первый ингибитор FLT3-киназы мидостаурин (Мидо) для терапии впервые выявленных ОМЛ FLT3+ в сочетании с ХТ.

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность Мидо в рамках программной ХТ у взрослых ОМЛ.

Материалы и методы. В исследование включено 35 пациентов, которые получали ХТ по схеме «7+3» с Мидо. Медиана возраста 46 (18–72) лет. Медиана наблюдения 12,4 (1,1–27,8) мес. Медиана уровня лейкоцитов 89,9 (3,7–448,7)×10⁹/л. Мутация FLT3-ITD была выявлена у 30 (86%) пациентов. Также были выявлены следующие дополнительные мутации: NPM1 у 6 и IDH1 у 1 пациента. Промежуточной прогностической группы риска согласно Классификации ELN 2017 относились 27 (77%) пациентов.

Результаты и обсуждение. ПР достигнута у 21 (60%) пациента. Ранняя летальность составила 14% (5 пациентов)

(инфекционные осложнения (сепсис, инфекционно-токсический шок, нейтропеническая энтеропатия)). Первично-рефрактерными (без ответа на 2 курса ХТ в сочетании с Мидо) оказались 9 (26%) пациентов. Алло-ТГСК проведена 11 (31%) пациентам, 6 из них Мидо был назначен в поддерживающей терапии для профилактики рецидива с медианой начала 70 (32–216) день. Медиана продолжительности ПР составила 12,1 (3–26,9) мес. ОВ 50 (95%ДИ 28–73) и БСВ 49 (95%ДИ 29–68). У 6 (29%) пациентов в последствие развился рецидив с медианой 7,2 (3–13) мес. Фебрильная нейтропения отмечалась у 33 (94%) пациентов, сепсис — у 6 (17%), энтеропатия на фоне нейтропении у 2 (6%) пациентов. Диспептические расстройства на фоне приема Мидо: тошнота и рвота у 8 пациентов, диарея — у 5 пациентов. По 2 пациента имели головные боли, боли в суставах, сыпь на коже и повышение артериального давления. Отмена препарата потребовалась одному пациенту в связи с развитием наджелудочковой тахикардии.

Заключение. Это исследование продемонстрировало эффективность и приемлемый профиль токсичности при назначении ингибиторов FLT3 как в комбинации с ХТ, так и после алло-ТГСК.

Борт Д. В., Скланная Е. В., Ватулин Н. Т.

ВЛИЯНИЕ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ НА ТЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

Введение. Влияние тромбоцитопении на прогноз у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) остается малоизученным, поскольку таких пациентов обычно не включают в крупные клинические исследования. В немногочисленных проведенных исследованиях были получены противоречивые результаты.

Цель работы. Оценить влияние тромбоцитопении на частоту геморрагических и ишемических осложнений у пациентов, госпитализированных по поводу ОИМ.

Материалы и методы. Был обследован 241 пациент, госпитализированный с диагнозом ОИМ в отделение неотложной кардиологии и тромболизиса Института неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака с января 2018 по январь 2021 г. В зависимости от уровня тромбоцитов пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 23 пациента с тромбоцитопенией, во 2-ю — 218 пациентов с нормальным уровнем тромбоцитов. Сравнивалась частота развития геморрагических и ишемических осложнений в обеих группах. Статистическая обработка полученных результатов выполнялась при помощи статистической программы MedCalc.

Результаты и обсуждение. Пациенты обеих групп не отличались по возрасту (64,5217±10,5 года в 1-й группе и 62,2615±

11,0 года во 2-й, p>0,05), частоте выполнения первичного ЧКВ (82,61% в 1-й группе и 74,31% во 2-й, p>0,05). Пациенты с тромбоцитопенией чаще имели сопутствующие заболевания и факторы риска ишемической болезни сердца (60,87% в 1-й группе и 41,28% во 2-й, p<0,001). Тромбоцитопения была независимым фактором риска (с почти трёхкратным увеличением шансов) развития ишемических осложнений, таких как тромбозы стентов коронарных артерий, тромбозы периферических артерий, ишемический инсульт (отношение шансов (ОШ) 3,042, 95% ДИ 1,251–7,395). Тромбоцитопения также была независимо связана с четырехкратным увеличением шансов развития геморрагических осложнений, таких как желудочно-кишечные кровотечения, постпункционные гематомы бедренной и лучевой артерий, требующих хирургического вмешательства (ОШ 4,379; 95% ДИ 1,253–15,301).

Заключение. Тромбоцитопения у пациентов с ОИМ является независимым фактором риска развития ишемических и геморрагических осложнений. Необходимы дальнейшие исследования для разработки способов лечения таких пациентов с целью улучшения прогноза ОИМ на фоне тромбоцитопении.

Боякова Е. В., Мамлеева С. Э., Любушкина Т. Д., Воронин К. А., Майорова О. А.

ВЛИЯНИЕ ТЕМПЕРАТУРНОГО РЕЖИМА ОТТАИВАНИЯ НА КАЧЕСТВО РАЗМОРОЖЕННОЙ ОТМЫТОЙ ЭРИТРОЦИТНОЙ ВЗВЕСИ

ГБУЗ «Центр крови им. О.К. Гаврилова ДЗМ»

Введение. Клиническая эффективность криоконсервированных эритроцитов (ККЭ) во многом зависит от сохранения их полноценного качества в процессах замораживания и размораживания. Для термозащиты применяют криопротектор глицерин, который способен легко проникать в клетку, замедляя внутри- и внеклеточное образование льда. Стрессовые воздействия при размораживании, в том числе термический и гипотонический шок, проявляются образованием микропор в мембранах. В ККЭ, полностью освободившихся от глицерина, «открываются» мембранные поры и увеличивается скорость трансмембранного обмена, что способствует нормализации физиологических функций клеток. Обеспечение приемлемого количества функционально активных эритроцитов достигается поэтапным оттаиванием, а также последовательным введением отмывающих (с понижением осмолярности) и взвешивающих растворов (SAGM).

Цель работы. Изучение влияния температурного режима оттаивания на качественные и количественные характеристики деглицеролизованных эритроцитов (ДГЭ).

Материалы и методы. Для изучения влияния температурного режима оттаивания на качественные и количественные характеристики деглицеролизованных эритроцитов (ДГЭ) было разморожено 38 единиц с ККЭ. Замораживанию подвергалась эритроцитная взвесь лейкоредуцированная или с удаленным лейкоцитомбоцитным слоем с добавлением криопротектора (Glicerol 57,1%) в конечной концентрации 40%. Продолжительность хранения составляла от 3 до 6 лет, при температурном режиме -80°C . Морфофункциональное состояние ДГЭ оценивалось с помощью комплекса лабораторных тестов: определение гемоглобина, гема-

токрита, гемоглобина в надосадочной жидкости, осмолярности. Все исследованные единицы соответствовали требованиям качества согласно ПП РФ от 22.06.2019 г № 797. Оттаивание контейнеров с ККЭ проводилось двумя способами. В первом случае, сразу после изъятия из низкотемпературного морозильника, контейнеры погружали на 4 минуты в водяную баню при $38-40^{\circ}\text{C}$ при постоянном ручном покачивании, а во втором случае контейнеры сначала помещали в медицинский холодильник при 4°C не менее чем на час, а затем погружали на 1,5–2 минуты в водяную баню при тех же условиях. Первым способом разморожено 12 контейнеров, вторым — 26. Процедуру деглицеролизации проводили с использованием аппарата Haemonetics ACP 215. Количественные данные представлены в виде медианы (разброс). Для сравнения групп использовался тест Манна–Уитни с поправкой Холма.

Результаты и обсуждение. При анализе данных выявлено, что значение уровня гематокрита после стандартной процедуры оттаивания (1-й способ) достоверно ниже, чем при втором способе оттаивания — 47 (41–50)% и 54 (47–63)%, соответственно. Также отмечено достоверное снижение показателя осмолярности с 350 (345–351) до 342 (340–351) мОсм/л. Значимых изменений содержания гемоглобина в ДГЭ и гемоглобина в надосадочной жидкости отмечено не было: 45,3 (39,1–50) и 48 (44,3–52,4) г/ед; 0,03 (0,0–0,09) и 0,03 (0,0–0,06) г/л соответственно.

Закключение. Применение поэтапного повышения температуры в процессе размораживания ККЭ позволяет снизить риски возникновения процессов, повреждающих мембраны клеток: рекристаллизацию льда, а также термический и гипотонический шок.

Брагина А. С., Байбулатова А. Ф., Панова М. В., Ахметова В. Л., Багаутдинова Э. Г., Хусаинова Р. И., Миннихметов И. Р.

РЕЗУЛЬТАТЫ МОЛЕКУЛЯРНОГО МОНИТОРИНГА ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН

ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр Республики Башкортостан»

Введение. В связи со значительным увеличением продолжительности жизни и улучшением ее качества при хроническом миелоидном лейкозе (ХМЛ), ростом потребности в лекарственном обеспечении дорогостоящими препаратами из группы ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) большое значение приобретает система контроля эффективности лечения у данной группы пациентов.

Цель работы. Охарактеризовать мониторинг минимальной остаточной болезни (МОБ) у пациентов ХМЛ, получавших лечение ИТК 1–2-й линии в клинической практике в Республике Башкортостан.

Материалы и методы. Анализируемая когорта больных ХМЛ наблюдается в Центре орфанных заболеваний на базе Республиканского медико-генетического центра (РМГЦ). Медиана возраста (Ме) пациентов составила 48 лет (18–81), пациенты, проживающие в городе, составили 64% (83), сельской местности — 36% (47). Соотношение мужчин и женщин составило 42:58%. Иматиниб в качестве 1-й линии терапии получали 93% (121) пациентов, ИТК в качестве 2–3-й линии — 7% (9) пациентов: нилотиниб 3,8% (5) дазатиниб 3% (4). Большой молекулярный ответ (БМО) определяли как BCR-ABL менее 0,1%.

Результаты и обсуждение. Проведен анализ показателей BCR-ABL у 82 пациентов из 130 (7 пациентов не мониторируют МОБ),

наблюдающихся в РМГЦ, которые живы и получают лечение ИТК. Заболевание диагностировано в хронической фазе (ХФ) и фазе акселерации у 126 (97%) и 4 (3%) больных соответственно. У 78% (101) больных отсутствуют данные определения МОБ в первые 3, 6, 12 месяцев терапии. БМО на терапию ИТК отмечен у 76% (62) больных со сроком лечения более 12 месяцев, потеря БМО зафиксирована у 21% (18) больных. БМО у больных со сроком терапии ИТК 1-й линии (иматиниб в дозе 400 мг) менее 12 месяцев достигнут у 4 из 6 пациентов с впервые выявленным ХМЛ.

Закключение. У большинства пациентов отмечается высокая эффективность терапии ИТК с возможностью достижения низкого уровня минимальной остаточной болезни. Выявлены проблемы, связанные со своевременным мониторингом, недостаточным использованием возможностей переключения на вторую линию лечения. Мониторинг МОБ при ХМЛ позволяет контролировать терапию пациентов, способствует выявлению всех нуждающихся в необходимом лечении, помогает решать не только научно-практические, но и административные, экономические задачи. Планируется дальнейшее включение пациентов ХМЛ в данное наблюдение для своевременного мониторинга и оценки эффективности терапии. Пациентам с потерей БМО проводится смена терапии на ИТК 2-3-й линии.

Будаева И. Г., Шатилова А. А., Зайцев Д. В., Точеная Е. Н., Петров А. В., Вабищевич Р. И., Моторин Д. В., Бадаев Р. Ш., Иванов В. В., Богданов К. В., Миролубова Ю. В., Никулина Т. С., Алексеева Ю. А., Зарицкий А. Ю., Гиршова Л. Л.

КОМБИНАЦИЯ ГЕМТУЗУМАБА ОЗОГАМИЦИНА И АЗАЦИТИДИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВНЫМ И РЕФРАКТЕРНЫМ ОСТРЫМ МИЕЛОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

Введение. Лечение пациентов с рецидивным и рефрактерным острым миелобластным лейкозом (ОМЛ), не являющихся кандидатами к интенсивной терапии ввиду низкого соматического статуса, пожилого возраста, предшествующей высокодозной терапии в анамнезе, остается актуальной проблемой. Включение новых таргетных препаратов в стандартные режимы терапии у данной группы пациентов представляет собой особый интерес.

Цель работы. Оценить эффективность, безопасность и переносимость комбинации гемтузумаба озогамицина (ГО) и азациитидина у пациентов с рецидивным и рефрактерным ОМЛ, не являющихся кандидатами к интенсивной терапии.

Материалы и методы. В исследование включен 21 пациент (11 женщин, 12 мужчин) с медианой возраста 49 лет (22–83 года). Среди них 10 пациентов (47,6%) имели рефрактерное течение, 11 пациентов (52,4%) — рецидив ОМЛ. Согласно молекулярно-генетической классификации ELN2017, 6 пациентов (28,6%) отнесены к благоприятному, 5 пациентов (23,8%) к промежуточному, 10 пациентов (47,6%) к неблагоприятной группе риска. Медиана количества предшествующих линий — 1 (1–3). Все пациенты получили ГО в комбинации с азациитидином (азациитидин 75 мг/м² 1–7-й дни, ГО 3 мг/м² 8-й день). Все пациенты являлись не пригодными к интенсивному лечению вследствие: пожилого возраста — 5 (23,8%), низкого соматического статуса — 7 (33,3%), предшествующей высокодозной химиотерапии — 4 (19,1%), рефрактерность к «FLAG» — 5 пациентов (23,8%). Оценка эффективности проводилась на 28-й день терапии (критерии ELN2017). Безопасность оценивалась согласно шкале CTCAE v. 5.0.

Результаты и обсуждение. Частота общего ответа (ПР, ПРН, ПР МОБ(–), МСЛС) составила 71,4% (15/21), рефрактерность

наблюдалась у 23,8% (5/21), ранняя летальность — 4,8 (1/21). В группе пациентов, рефрактерных к предшествующей терапии «FLAG», процент ответа составил 80% (4/5). Частота общего ответа не зависела от уровня экспрессии CD33 ($p>0,5$), возраста ($p>0,5$), прогностической группы риска ($p>0,5$), числа предшествующих линий терапии ($p>0,5$). В группе рецидивных ОМЛ общий ответ не зависел от количества рецидивов ($p>0,5$). Медиана нейтропении 3-й степени — 23,5 дня (8–32), нейтропении 4-й степени составила 21,5 дня (5–29), тромбоцитопении 1–2-й степени — 22,5 дня (13–28), тромбоцитопении 3-й степени — 21,5 дня (7–45), тромбоцитопении 4-й степени — 19 дней (4–38). Инфузионные осложнения наблюдались у 33,3% (7/21), из них у одного пациента — 4-й степени. Серьезных нежелательных явления зарегистрированы у 28,6% (6/21), из них 66,6% (4/6) — сепсис, 16,7% — сердечная недостаточность (1/21), 16,7% — дыхательная недостаточность (1/21). Случаев веноокклюзионной болезни печени не зарегистрировано, в том числе после аллогенной трансплантации костного мозга (алло-ТКМ). Алло-ТКМ планировалась у 76,2% (16/21), из них удалось выполнить 68,7% пациентов (11/16) (одному пациенту планируется выполнить в течение месяца). Медиана общей выживаемости составила 20,4 мес., безрецидивной выживаемости — 1,2 мес.

Заключение. Комбинация ГО и азациитидина показала себя эффективной и переносимой в группе пациентов с рецидивным и рефрактерным ОМЛ, не пригодных к интенсивной химиотерапии. Вследствие достижения общего ответа и улучшения соматического статуса данная комбинация позволила большему количеству пациентов перейти на этап ТКМ.

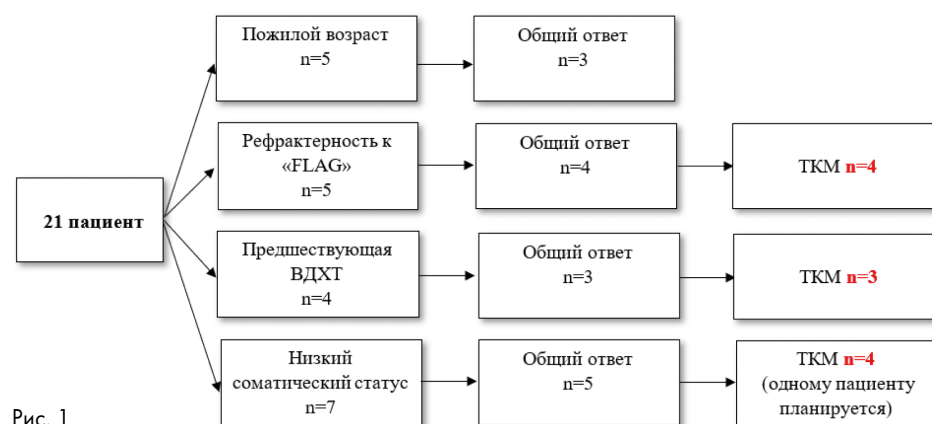


Рис. 1

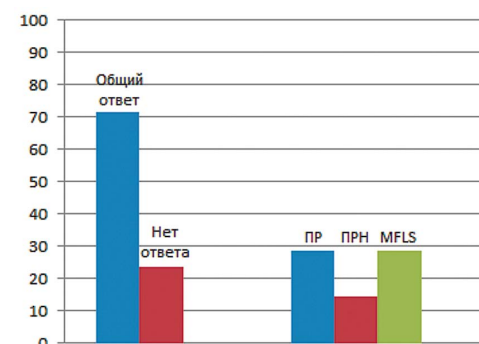


Рис. 2

Уровень ответа пациентов, получивших терапию «Азациитидин+гемтузумаб»

Буланов А. Ю.¹, Симарова И. Б.², Костин А. И.¹, Кулькова Д. М.³, Данилец В. В.⁴, Крутилина О. В.⁵, Страдымова Е. А.⁶

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АНТИКОВИДНОЙ ПЛАЗМЫ КАК ПРАКТИЧЕСКАЯ РЕАЛИЗАЦИЯ СТРАТЕГИИ МЕНЕДЖМЕНТ КРОВИ ПАЦИЕНТА

¹НИИ Скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗ города Москвы, ²Городская клиническая больница им. В.П. Демикова ДЗ города Москвы, ³Центр крови им. О.К. Гаврилова, ⁴Городская клиническая больница им. М.П. Кончаловского ДЗ города Москвы, ⁵Городская клиническая больница им. Л.А. Ворохобова, ⁶Городская клиническая больница им. О.М. Филатова

Введение. Одним из эффективных элементов комплекса терапии COVID-19 является антиковидная плазма (АП). Данный компонент крови внедрен в клиническую практику государственной системы здравоохранения г. Москвы с апреля 2020 г. Учитывая наличие принципиально новых характеристик у АП, непрерывное обновление научной информации и рекомендаций по применению АП была сформирована система логики клинического использования данного компонента крови.

Цель работы. Анализ эффективности организации клинического использования АП в медицинских организациях государственной системы здравоохранения крупного мегаполиса.

Материалы и методы. За 18 месяцев в медицинских организациях государственной системы здравоохранения г. Москвы выполнено 20 250 трансфузий АП 19 200 реципиентам.

Результаты и обсуждение. Участники процесса использования АП: заготовка, переработка и хранение — 7 медицинских организаций, клиническое использование — 25 медицинских организаций. Алгоритм маршрутизации включает назначение трансфузии консилиумом у постели больного, согласование трансфузии с дежурным администратором Службы крови, подбор компонента в хранилище одного из организаций-заготовщиков с учетом группы крови, состояния специфического иммунитета

реципиента и характеристик компонента, логистики компонента. Ключевые инструменты взаимодействия — служебный чат и закрытый IT ресурс «ПлазмаДонор».

Заключение. Организация логистики клинического использования АП в г. Москве позволила эффективно и безопасно применять новый компонент крови. Используемые

принципы построения такой системы могут явиться основой для организации внедрения новых трансфузионных технологий, в том числе в условиях пандемии или иных критических ситуациях.

Благодарности: Евгению Домбровскому, Владимиру Ганчину, Евгению Осминову, Александру Чибисову.

Бурнашева Е. В.¹, Мацуга А. А.², Шатохин Ю. В.¹, Снежко И. В.¹

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОГРАММЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ (ЭКО) У ПАЦИЕНТКИ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ТРОМБОЦИТЕМИЕЙ

¹ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, ²МЛПУЗ КДЦ «Здоровье»

Введение. В последние годы совершенствование алгоритмов лечения, принципов ведения беременности при миелопролиферативных заболеваниях (МПЗ) и своевременная коррекция возникших осложнений способствуют росту числа успешных беременностей и родов у данной категории пациенток. Однако данные о наступлении беременности с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у женщин с МПЗ и бесплодием практически отсутствуют.

Цель работы. Продемонстрировать успешный опыт экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у пациентки с эссенциальной тромбоцитемией и бесплодием.

Материалы и методы. Пациентка Р., 1971 г.р. наблюдается по поводу эссенциальной тромбоцитемии с 2012 г. Диагноз подтвержден результатами гистологического исследования костного мозга. Мутации генов JAK2 V617F, MPL не обнаружены. В 2013 г. проводилась терапия гидроксикарбамидом, с 2014 г. начато лечение рекомбинантным интерфероном-α п/к в дозе 2–3 млн МЕ х 3 раза в неделю, далее перерыв в терапии в течение года по желанию пациентки. С 2016 г. терапия пегасисом п/к 50–60 мкг 1 раз в 3 недели. Достигнута клиничко-гематологическая ремиссия заболевания. Пациентка планировала беременность, однако при обследовании у гинеколога установлен диагноз первичное бесплодие, сочетанный фактор (мужской и трубный).

Результаты и обсуждение. Обращение к гематологу в марте 2018 г. с беременностью, наступившей при ЭКО-ИКСИ, ПИКСИ (5-й криоперенос от 22.02.2018 г., беременность 18 дней, многоплодная). Стимуляция суперовуляции и пункция фолликулов

яичника — без осложнений. В ОАК от 2.03.21 г. — Нб 118 г/л, эритроциты $4,3 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $5,6 \times 10^9/л$, тромбоциты $460 \times 10^9/л$. Показатели коагулограммы в пределах референтных значений. С 5.03.2018 г. начат прием тромбо-АСС 100 мг на ночь. Через 2 недели препарат был отменен в связи с появлением повышенной кровоточивости. В апреле 2018 г. (12 недель беременности) в связи с ростом числа тромбоцитов до $620 \times 10^9/л$ возобновлена терапия рекомбинантным интерфероном-α 1 млн МЕ п/к х 3 раза в неделю. Прием тромбо-АСС в дозе 100 мг в сутки возобновлен с 14-й недели беременности. На сроке 18 недель проведена коррекция истмико-цервикальной недостаточности. На сроке 25 недель отмена инъекций интерферона в связи с появлением выраженного кожного зуда, повышением уровня трансаминаз 1–2-й степени тяжести. 7.09.18 г. в связи с развитием преэклампсии умеренной степени выполнено экстренное кесарево сечение на сроке 30 недель, 6 дней. Вес детей при рождении 1400 и 1500 г (7 и 6 по шкале Апгар). Пациентка выписана на 6-е сутки. В ОАК от 29.09.18 г. Нб 111 г/л, лейкоциты $6,72 \times 10^9/л$, тромбоциты $934 \times 10^9/л$. Инъекции пегасиса в дозе 60 мкг п/к возобновлены 1.10.18 г.

Заключение. Представленный клинический случай демонстрирует возможность успешного лечения бесплодия у пациенток с МПЗ. Однако планирование и ведение беременности у данной категории больных должно осуществляться совместно гематологом, акушером-гинекологом и репродуктологом. Тактика ведения пациенток с МПЗ и бесплодием в настоящее время не определена и требует взвешенного подхода для минимизации осложнений с учетом всех возможных факторов риска.

Васильев С. А., Моисеева Т. Н., Аль-Ради Л. С., Марголин О. В., Зозуля Н. И., Гемджян Э. Г., Соколова М. А.

HELICOBACTER PYLORI И ТРОМБОЗЫ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. *H. pylori* — самая распространенная инфекция человека, уровень её распространенности в развивающихся странах несравнимо выше уровня распространенности в развитых странах. В 1983 году обнаружено, что бактерии могут проникать в слизистую желудка. В последующем было описано свыше 50 случаев вне желудочных неблагоприятных проявлений *H. pylori*, связывая эту инфекцию с развитием болезней, имеющих отношение к кардиологии, дерматологии, эндокринологии, акушерству и гинекологии, гематологии, пульмонологии, неврологии, стоматологии, офтальмологии, оториноларингологии и педиатрии. Роль инфекции *H. pylori* в патогенезе тромботических нарушений и тромбофилий нуждается в изучении.

Цель работы. Изучение роли *H. pylori* при тромбозах и тромбофилиях.

Материалы и методы. Исследовано 160 пациентов с тромбозами глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболией легочной артерии, ишемическими инсультами и другими тромбогенными состояниями: мужчин 73 — средний возраст 38,5 года; женщин 87 — средний возраст 44 года. Верификация *H. pylori* проводили исследованием IgG антител к *H. pylori* и изотопным C^{13} -уреазным дыхательным тестом. Исследование полиморфизмов генов факторов гемостаза осуществляли ПЦР-методами.

Результаты и обсуждение. Наиболее распространенными видами генетических полиморфизмов генов тромботической

направленности у больных выявлены: МТРР — 19%; МТГФР — 10%; ГП Ia (гетерозиготный вариант) — 11%. Более 60% обследованных с тромбоэмболическими нарушениями имели положительный результат по тесту *H. pylori* IgG. Профилактику и лечение тромбоэмболических нарушений, ассоциированных с *H. pylori*, при обязательной антикоагулянтной, антиагрегантной, сосудистотропной терапии, осуществляли назначением препаратов, эффективных в эрадикации этой инфекции. Излечение пациентов с тромбофилиями от *H. pylori* констатировали по изотопному C^{13} -уреазному дыхательному тесту, которое составило 87%. Наблюдение в течение до 7 лет за пациентами, у которых была констатирована в период противосвертывающей терапии практически полная реканализация тромбозов (больные с тромбозами вен нижних конечностей), и при этом также эффективно пролеченными от *H. pylori*, практически не выявило у них рецидивов тромбоэмболических нарушений.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что *H. pylori* часто встречается у пациентов с тромботическими нарушениями и тромбофилиями. Мы предполагаем, что *H. pylori* способны стимулировать и поддерживать тромбозы при различных формах тромбофилий. Медикаментозная эрадикация *H. pylori* при тромбофилиях не только возможна, но и, на наш взгляд, обоснована.

Васильев С. А.¹, Марголин О. В.¹, Моисеева Т. Н.¹, Аль-Ради Л. С.¹, Галузяк В. С.¹, Соколова М. А.¹, Гурия Г. Т.¹, Зозуля Н. И.¹, Авдонин П. В.²

ПЛАЗМАФЕРЕЗ И КРИОСУПЕРНАТАНТ В ЛЕЧЕНИИ ТРОМБОФИЛИИ (ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ)

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН

Введение. Разработка диагностики и терапии тяжелых комбинированных форм тромбофилий остается актуальной сегодня. Неясна эффективность при тромбофилиях использования лечебного плазмафереза и достаточно редко применяющихся сред свежзамороженной плазмы.

Цель работы. Изучение комплексного определения различных коагулологических показателей в диагностике тяжелой формы тромбофилии, и использования плазмафереза и криосупернатанта в её лечении

Материалы и методы. Исследована больная с тяжелой комбинированной формой тромбофилии. Диагностику нарушений гемостаза осуществляли стандартизованными коагуляционными тестами, включая определение протеина С, активности фактора Виллебранда и VIII фактора. Определение полиморфизмов генов свертывания крови осуществляли ПЦР-анализом. Лечебный плазмаферез осуществлялся прерывистым методом.

Результаты и обсуждение. Больная Т.В.С., 51 года, поступила в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с тромбозом яремной и подключичной вен слева, неокклюзивным тромбозом супраренального отдела нижней полой вены. В возрасте 25 лет больная перенесла тромбоз вен тонкого кишечника; в 43 года в связи с тромбозом селезеночной вены осуществлена спленэктомия; тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии, тромбоз бедренных вен в 47 лет. При обследовании у пациентки выявлено увеличение уровня VIII фактора до 280% (норма до 150%), активности фактора Виллебранда до 512% (норма до 160%), дефицит протеина С 0,5 НО (норма 0,7–1,3НО). Методами ПЦР выявлены: гомозиготный полиморфизм (мутация) гена

протромбина G20210A; гетерозиготные полиморфизмы (мутации) генов-V фактор Лейден и МТГФР. При КТ грудной клетки обнаружены признаки тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии. Проводилась терапия: гепарин в дозе 24 тыс. МЕ в сутки в/в инфузоматом; аспирин 100 мг в сутки; плавикс 75 мг в сутки; коринфар 30 мг в сутки; вазопростан 2 мл в/в в течение 30 дней; повторные трансфузии криосупернатанта. Через 7 дней после госпитализации к комплексной терапии добавлены сеансы лечебного плазмафереза. Всего за один месяц проведено 8 сеансов плазмафереза с объемами удаленной плазмы 500–600 мл за одну процедуру и замещением плазмопотери криосупернатантом. Процедуры ПФ перенесла удовлетворительно, осложнений не было. На фоне лечения плазмаферезом и криосупернатантом отмечено снижение активности фактора Виллебранда до 155% и VIII фактора до 95%, уровень протеина С повысился и составил 0,73 НО. При контрольном КТ признаков тромбоэмболии легочной артерии не выявлено. Доплерографически обнаружена практически полная реканализация подключичной, яремной и нижней полой вен. В результате комплексной терапии состояние больной стабильное.

Закключение. Представленный случай демонстрирует настоятельную целесообразность при тромбофилиях и тромбозах определять не только коагуляционные маркеры и генетические маркеры тромбофилий, но и исследовать активности фактора Виллебранда и VIII фактора, уровень которых возможно эффективно корректировать лечебным плазмаферезом и трансфузиями криосупернатанта, которые, в свою очередь, существенно повышают эффективность комплексной терапии тяжелых форм тромбофилий.

Васильева А. Н., Семенова А. А., Троицкая В. В., Галстян Г. М., Кесельман С. А., Клебанова Е. Е., Бессмертный Д. К., Фидарова З. Т., Гаврилина О. А., Паровичникова Е. Н.

ПРИМЕНЕНИЕ ТРИОКСИДА МЫШЬЯКА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫМ ЛЕЙКОЗОМ НА ФОНЕ ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Терапия острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ) триоксидом мышьяка (АТО) и третионином (АТРА) позволяет достичь 92% общей выживаемости больных впервые диагностированным ОПЛ, однако может осложниться развитием дифференцировочного синдрома (ДС), который является жизнеугрожающим состоянием.

Цель работы. Разработать модификацию индукционной терапии (ИТ) при развитии угрожающего жизни ДС.

Материалы и методы. Наблюдались 2 больных ОПЛ из группы низкого риска по ELN, у которых ИТ по схеме АТРА+АТО осложнилась развитием ДС. Диагноз ОПЛ установлен на основании миелограммы, FISH-исследования и выявления химерного транскрипта. До начала ИТ количество лейкоцитов у обоих больных было $<10 \times 10^9/\text{л}$. Из сопутствующей патологии у обоих больных была хроническая сердечная недостаточность, у 1-й больной была хроническая болезнь почек (ХБП) 4-й стадии, метаболический синдром.

Результаты и обсуждение. Модификация ИТ заключалась в редукции дозы АТО до 0,1 мг/кг больным, учитывая коморбидность. У них было отмечено повышение лейкоцитов до $107 \times 10^9/\text{л}$ у 1-й больной и $60 \times 10^9/\text{л}$ у 2-го, развития острой почечной недостаточности (ОПП) — анурия, нарастания концентрации креатинина, потребовавшей проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ). ИТ АТРА+АТО была приостановлена

у 1-й больной на 5 дней (АТРА возобновлен на 5 день перерыва, АТО — на 6), у 2-го на 6 дней (АТО возобновлен на 6 день перерыва, АТРА — на 13). В связи с развитием ДС была начата терапия дексаметазоном 60 мг/сут 1-й больной и 40 мг/сут 2-му больному с постепенной отменой. У 1-й больной проводилась циторедуктивная терапия цитарабином ($100 \text{ мг}/\text{м}^2$ в течение 2 дней), обоим больным проведены 2 сеанса лейкоцитафереза и плазмафереза. Была модифицирована доза АТО: у 1-й больной в дни ЗПТ доза АТО составляла 10 мг, без ЗПТ — 5 мг, учитывая уменьшение клиренса АТО на 40% у больных ХБП, у 2-го больного АТО вводился 3 раза в неделю в дни ЗПТ в дозе 10 мг. В связи с разрешением ОПП процедуры ЗПТ были прерваны через 3 и 2 недели у 1-й и 2-го больного соответственно, продолжена терапия АТО в дозе 5 мг/сут больной ХБП и в дозе 0,1 мг/кг 2-му больному. На 30-й день терапии у больных была констатирована молекулярная ремиссия ОПЛ. В дальнейшем им продолжено проведение программы консолидации с редукцией доз препарата.

Закключение. ДС может носить угрожающий жизни характер. При развитии ДС необходима модификация терапии, включение циторедуктивной терапии, проведение сеансов лейкоцитафереза и плазмафереза. Развитие ОПП и проведение ЗПТ требует изменения режима введения АТО и редукции дозы: 10 мг в дни ЗПТ и 5 мг в дни без ЗПТ.

Васильева В. А., Кузьмина Л. А., Дроков М. Ю., Довыденко М. В., Королева О. М., Старикова О. С., Дубняк Д. С., Дмитрова А. А., Масликова У. В., Омарова Ф. А., Паровичникова Е. Н.

ОРГАН-СПЕЦИФИЧЕСКИЙ ОТВЕТ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ РЕАКЦИЕЙ ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА С ВОВЛЕЧЕНИЕМ ЛЕГКИХ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Хроническая реакция трансплантат против хозяина (хрРТПХ) — частое осложнение после трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток (алло-ТГСК), которое значимо снижает общую выживаемость и качество жизни больных.

Цель работы. Определение орган-специфического ответа у пациентов с хронической реакцией трансплантат против хозяина с вовлечением легких.

Материалы и методы. Нами было проанализировано 50 пациентов с хрРТПХ с вовлечением легких, которым алло-ТГСК выполнили с января 2010 г. по декабрь 2020 г. Для оценки тяжести хрРТПХ использовали балльную систему, разработанную Национальным институтом здоровья США (National Institutes of Health (NIH) [1]. Умеренная степень поражения выявлена у 11 больных, тяжелая — 39. Характеристика больных с хрРТПХ с вовлечением легких представлена в таблице 1. 48 пациентам проводилась системная иммуносупрессивная терапия (ИСТ), двоим больным проводили терапию только ингаляционными глюкокортикоидами (ГКС). 43 из 48 пациентов системные ГКС использовали в качестве первой (35 больных) или иной линии терапии,

при этом 12 пациентов ГКС получали на предшествующих этапах по поводу острой или хронической РТПХ (и коррекцию дозу ГКС этим больным не проводили, или проводили отсрочено), 31 больному ГКС были назначены именно на хрРТПХ с поражением легких (при этом стартовую дозу 1 мг/кг/сут получали 24 пациента, а 0,5 мг/кг/сут — 7 пациентов). Пяти пациентам из 48 в схему терапии хрРТПХ с вовлечением легких не были включены системные ГКС, по разным причинам, а терапия проводилась другой системной ИСТ (циклоsporин А, микофенолата мофетил, экстракорпоральный фотоферез). Оценку орган-специфического ответа проводили по 3 категориям: полный ответ (ПО) — нормальный ОФВ1 и оценка 0 баллов; частичный ответ (ЧО) — увеличение ОФВ1 на 10% и снижение оценки на 1 балл и более, частичный и полный ответ — составляют общий ответ (ОО) на лечение; отсутствие ответа (НО) включало в себя «отсутствие каких-либо изменений=стабилизация» и НО, прогрессия хрРТПХ — снижение ОФВ1 на 10% и увеличение оценки на 1 балл и более 4 [2].

Результаты и обсуждение. Общий ответ на терапию у пациентов с хрРТПХ с поражением легких составил 26%, у 30% больных — НО, стабилизация и у большинства 44% НО, прогрессия. Мы проанализировали вероятность достижения орган-специфического ответа в зависимости от использования системных ГКС (табл. 2), проявления хрРТПХ (дебют или прогрессия) (табл. 3), а также в зависимости от отсрочки терапии (табл. 4). При использовании критерия хи-квадрат Пирсона нами не было получено достоверной разницы по данным параметрам, однако это требует дальнейшего исследования, с использованием многофакторного анализа.

Заключение. Ранее мы сообщали, что общая выживаемость больных с хрРТПХ с поражением легких значимо различается по сравнению с другим органом поражением при хрРТПХ [3]. Общий ответ в данной группе больных был достигнут только у 26% больных. Диагноз хрРТПХ с вовлечением легких является тяжелокурабельным состоянием и требует прецизионной диагностики (исключения сопутствующих инфекционных проблем, оценка статуса легочной функции до алло-ТГСК и др.), и комплексного подхода в лечении.

Таблица 2. Достижение орган-специфического ответа в зависимости от использования системных ГКС при терапии хрРТПХ с поражением легких

Вариант ответа орган специфического (только легкие)	ОО	НО, стабилизация	НО, прогрессия
Только ингаляционные ГКС (n=2)	-	50%	50%
Системная ИСТ, не ГКС (n=5)	60%	40%	-
Назначение ГКС ранее на предшествующих этапах для терапии оРТПХ или хрРТПХ (n=12)	16,7%	16,7%	66,6%
ГКС для лечения хрРТПХ легких (n=31)	25,8%	32,3%	41,9%

Таблица 3. Достижение орган-специфического ответа в зависимости от проявления хрРТПХ с поражением легких: дебют или прогрессия

Вариант ответа орган специфического (только легкие)	ОО	НО, стабилизация	НО, прогрессия
хрРТПХ легких в дебюте (n=32)	25%	34,4%	40,6%
хрРТПХ легких, как прогрессия хрРТПХ (n=18)	27,8%	22,2%	50%

Таблица 4. Достижение орган-специфического ответа в зависимости от отсрочки терапии на проявления хрРТПХ с поражением легких

Вариант ответа орган специфического (только легкие)	ОО	НО, стабилизация	НО, прогрессия
Системная ИСТ отсрочена (n=22)	22,7%	40,9%	36,4%
Системная ИСТ не отсрочена (n=28)	28,6%	21,4%	50%

Таблица 1. Характеристика больных с хрРТПХ с вовлечением легких

		Умеренная степень (n=11)	Тяжелая (n=39)
Пол	женский	5	17
	мужской	6	22
Медиана возраста (от-до)		33 (19-59)	36 (19-53)
Диагноз	ОМЛ	6	13
	ОЛЛ	4	14
	МДС/МПЗ	1	4
	ЛПЗ		5
	ХМЛ		3
Вид алло-ТГСК	Родственная совместимая	2	10
	Неродственная совместимая	4	19
	Неродственная частично-совместимая	4	7
	Гаплоидентичная	1	3
Источник трансплантата и среднее количество перелитых клеток	СКК	6; 4,9*10 ⁶ /кг CD34+ клеток	23; 5,77*10 ⁶ /кг CD34+ клеток
	КМ	5; 3,01*10 ⁹ /кг м.к.ц.	16; 3,23*10 ⁹ /кг м.к.ц.
Режим кондиционирования	RIC	7	27
	MAC	4	12
Предшествующая острая РТПХ		5 (45,5%)	22 (56,4%)
Хроническая РТПХ	Только вовлечение легких	1	7
	Сочетанное поражение	10	32
хрРТПХ легких	Как дебют хрРТПХ	4	27
	Как прогрессия хрРТПХ	7	11
Отсроченное назначение ИСТ		7	15
Системные ГКС	Не были назначены	5	2
	Назначены на хрРТПХ с вовлечением легких	5	26
	Были назначены ранее на острую или хроническую РТПХ	1	11
Орган-специфический ответ (легкие)	НО, прогрессия	3	19
	НО, стабилизация	5	10
	ПО	1	4
	ЧО	2	6

Вдовин В. М.¹, Шахматов И. И.¹, Момот А. П.²

ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ЭКЗОГЕННОГО ФИБРИН-МОНОМЕРА ПРИ ДОЗИРОВАННОЙ ТРАВМЕ ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ ГЕПАРИНИЗАЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

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

Введение. Нефракционированный гепарин (НГ) относится к распространенным антикоагулянтам, применение которого сопряжено с риском развития кровотечений при его передозировке или при экстренных хирургических вмешательствах. В этих случаях актуальна проблема обращения антикоагулянтного действия гепарина. Ранее нами установлен системный гемостатический эффект низкодозированного фибрин-мономера (ФМ), минимизировавшего посттравматическую кровопотерю в эксперименте без предварительного фармакологически обусловленного подавления гемостатических свойств крови.

Цель работы. Оценить гемостатические, гемостазиологические и морфологические эффекты ФМ при его введении у гепаринизированных животных после дозированной травмы печени.

Материалы и методы. Плацебоконтролируемое исследование выполнено на 77 кроликах породы «Шиншилла». Гипокоагуляцию обеспечивали в/в введением НГ в дозе 150 ед/кг. Для снижения выраженности интраоперационного кровотечения использовали классический антидот НГ — протамина сульфата (ПС) в дозе 1,5 мг/кг за 10 мин до травмы печени или в/в введение ФМ в дозе 0,25 мг/кг за 1 час до травматического воздействия. Кровопотерю оценивали в% от объема циркулирующей крови. Учитывались также содержание тромбоцитов в крови, активированное парциальное тромбопластиновое время, уровень фибриногена, уровень D-димера, данные калиброванной тромбографии и тромбоэластометрии. После спонтанной остановки кровотечения забирались ткань печени для гистологических исследований.

Результаты и обсуждение. У гепаринизированных животных после введения плацебо и последующей травмы наблюдался повышенный объем кровопотери на фоне гипокоагуляции и снижении генерации тромбина. Введение ПС или ФМ односторонне снижало кровопотерю (по сравнению с группой плацебо в 4,0 и 5,1 раза соответственно). При этом толщина фибрина в зоне повреждения без использования гемостатиков составила в среднем 18,9 мкм. Использование ПС приводило к восстановлению гемостатического потенциала крови, параметров тромбографии и тромбоэластографии. При этом гемостатический эффект ПС вероятно был связан с увеличением толщины тромбоцитарных масс в ране в 15,1 раза по сравнению с плацебо). Напротив, применение ФМ не сопровождалось коррекцией гипокоагуляционного сдвига, восстановлением генерации тромбина и показателей тромбоэластографии. Гистологически в данной группе определялось сравнительно меньшая интенсивность фибринообразования в области травмы (толщина фибрина в среднем 55,2 мкм против 201,8 мкм в случае применения ПС; $p < 0,0001$) при отсутствии фибриллярной структуры фибрина с включением в тромбоцитарные массы многочисленных тромбоцитов.

Заключение. Проведенные исследования позволяют оценить возможности применения ФМ для минимизации посттравматического кровотечения в условиях гепаринизации и получить дополнительную информацию для объяснения механизмов системного гемостатического действия данного производного фибриногена.

Векуа А. Р.¹, Шуваев В. А.¹, Ковригина А. М.²

ПРИМЕНЕНИЕ АГОНИСТОВ ТРОМБОПОЭТИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПРИ В-ХЛЛ С ИЗОЛИРОВАННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ

¹ГКБ им. В.В. Вересаева, ²ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Изолированная тромбоцитопения при В-ХЛЛ встречается всего в 2–3% случаев и является опасным осложнением вследствие риска развития массивных кровотечений и кровоизлияний в головной мозг.

Цель работы. Показать на клиническом случае эффективность применения ромиплостима при В-ХЛЛ с изолированной тромбоцитопенией.

Материалы и методы. Пациентка Л, 69 лет, с жалобами на слабость, утомляемость, кровоточивость десен, высыпания на коже рук и ног, синяки на теле, обратилась в поликлинику в сентябре 2021 г. При обследовании в кл. ан. крови выявлены: (Тг $33 \times 10^9/\text{л}$), (Le $31 \times 10^9/\text{л}$), абс. кол. лимф. 24,4. Госпитализирована 23.09.21 г. в ГКБ им. В.В. Вересаева в отделение гематологии (гематологии и химиотерапии). В кл. ан. крови 23.09.21 г.: Le $20,5 \times 10^9/\text{л}$, Hb 101 г/л, Тг $0 \times 10^9/\text{л}$, абс. количество лимфоцитов 15,75. ИФТ клеток крови и костного мозга. Заключение: иммунофенотип клеток лимфоидного ряда соответствует В-ХЛЛ. Миелограмма 22.09.21: тотальная (86,0%) лимфоидная инфильтрация костного мозга из малых лимфоцитов. Выполнена трепанобиопсия костного мозга. Диагноз:

хронический лимфоцитарный лейкоз IV ст. по Rai, С ст. по Binet. Проводилась монотерапия ритуксимабом, трансфузия тромбоконцентратом. При повторном анализе крови выявлена Тг 6 тыс. по Фонию, Le $14,3 \times 10^9/\text{л}$, абс. кол. лимф. 6,89. Принято решение о введении ромиплостима. Отмечена динамика в виде снижения Le до $17,9 \times 10^9/\text{л}$, повышение Тг 60 тыс по Фонию. При 2-й госпитализации наблюдалась изолированная тромбоцитопения 8 тыс по Фонию. Было решено продолжить терапию ритуксимабом, трансфузии тромбоконцентратом, введение ромиплостима. В кл. ан. крови после проведенной терапии отмечалось повышение Тг до 60 тыс.

Результаты и обсуждение. По последним лабораторным исследованиям: как 12.11.21 г.: Le $7,1 \times 10^9/\text{л}$, Hb 121 г/л, Тг $60 \times 10^9/\text{л}$, абс. кол. лимф. 3,2; наблюдается клинико-гематологическое улучшение, качество жизни удовлетворительное, жалоб не предъявляет.

Заключение. Клинический случай демонстрирует эффективность применения ромиплостима при рисках геморрагических осложнений. Несмотря на проведенную терапию, у пациентки сохранялась изолированная тромбоцитопения при повторной госпитализации.

Виноградов А. В.¹, Литвинова Д. В.², Хамидулина Л. А.³, Сазонов С. В.⁴

МОДЕЛИРОВАНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ FLT3-ПОЗИТИВНЫХ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗОВ ВЗРОСЛЫХ К ИНГИБИТОРАМ ТИРОЗИНКИНАЗ

¹ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», ²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ³ФГАУ ВО «Уральский федеральный университет имени Первого Президента России Б.Н. Ельцина», ⁴ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ГБУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий»

Введение. Таргетная терапия в онкогематологии является одним из активно развивающихся перспективных направлений. Это обусловлено значительным прогрессом в области генетического типирования гемобластов за счет определения генных мутаций,

имеющих различное значение в их молекулярном онкогенезе. Одним из наиболее часто мутирующих при острых миелоидных лейкозах (ОМЛ) взрослых является ген FLT3, который кодирует биосинтез одноименной рецепторной тирозинкиназы. В норме ее

активация индуцирует каскад реакций, контролируемых внутриклеточные процессы. Однако при возникновении активирующих мутаций в гене FLT3 происходит их сбой, что приводит к нарушению процессов пролиферации. Согласно клиническим данным, взрослые пациенты с ОМЛ, у которых выявлены мутации FLT3, имели плохой ответ на стандартную полихимиотерапию, что требовало применения таргетных препаратов — ингибиторов тирозинкиназ. По своей структуре ингибиторы тирозинкиназ классифицируются на 5 типов, в зависимости от характера их взаимодействия с молекулярной мишенью.

Цель работы. Цель исследования — определение чувствительности FLT3-положительных ОМЛ к ингибиторам тирозинкиназ у взрослых пациентов

Материалы и методы. Методом прямого автоматического секвенирования и полимеразной цепной реакции с последующим фрагментным анализом определен мутационный статус гена FLT3 у 100 взрослых пациентов с диагнозом ОМЛ в возрасте 18–60 лет, проходивших лечение на базе ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1» и ГБУЗ СО «Центральная городская больница №7 город Екатеринбург». Для оценки чувствительности тирозинкиназ к различным типам мутаций была

построена модель третичной структуры тирозинкиназы FLT3 при помощи компьютерной программы Protein Homology/AnalogY Recognition Engine 2.0.

Результаты и обсуждение. В результате исследования онкогенетически значимые мутации FLT3 определены в 20 наблюдениях, в большинстве из которых они оказались представлены внутренними tandemными дупликациями (85%). Во всех случаях с внутренними tandemными дупликациями и в одном — с несинонимичной заменой в тирозинкиназном домене (TKD) FLT3 при компьютерном моделировании была установлена чувствительность к ингибиторам тирозинкиназ типа I. В двух пробах с мутациями FLT3-TKD по позициям I827 и D835 аминокислотной последовательности, была установлена резистентность к ингибиторам тирозинкиназ типа I и чувствительность к ингибиторам типа II. При этом разница между ингибиторами I и II типа определялась структурными особенностями гибкой активационной петли, а именно — положением остатка аспартата DFG-мотива.

Заключение. Таким образом, компьютерное моделирование мутаций FLT3 при ОМЛ взрослых позволяет прогнозировать различную химиочувствительность опухолевых клеток к таргетным ингибиторам.

Виноградов А. В.¹, Зубарева А. С.², Резайкин А. В.³, Константинова Т. С.⁴, Сазонов С. В.³

ОЦЕНКА МУТАЦИОННОГО СТАТУСА ГЕНА TET2 У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ МЕТОДОМ ПРЯМОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ

¹ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», ²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ³ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», ⁴ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Введение. Ген TET2 картирован в регионе 4q24, состоит из 11 экзонов и имеет открытую рамку считывания 6009 нуклеотидов. TET2 занимает ключевую роль в эпигенетической регуляции нормального и злокачественного кроветворения. Этот ген является одним из наиболее часто мутирующих при злокачественных опухолях миелоидной дифференцировки. Мутации в гене TET2 происходят в стволовых кроветворных клетках и выявляются при хроническом миеломоноцитарном лейкозе, миелодиспластических синдромах и острых лейкозах.

Цель работы. Провести оценку мутационного статуса гена TET2 у взрослых больных гемобластомами методом прямого секвенирования.

Материалы и методы. Исследовали 20 проб костного мозга и периферической крови больных гемобластомами, проходивших лечение в ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1» и ГБУЗ СО «Центральная городская больница №7 города Екатеринбурга» и 10 проб периферической крови здоровых доноров. Возраст обследуемых варьировал от 21 года до 59 лет. Среди пациентов в 18 случаях диагноз соответствовал острому миелоидному лейкозу (ОМЛ), по 1 наблюдению — миелодиспластический синдром (рефрактерная анемия с избытком бластов — 2) и острый лимфобластный лейкоз (В II). Из лейкозных клеток выделяли тотальную РНК с последующей обратной транскрипцией и полимеразной цепной реакцией для получения кДНК. Участок кДНК, соответствующий кодирующей последовательности экзона

11-го гена TET2 с прилегающими областями длиной 1590 п.н. исследовали на автоматическом генетическом анализаторе с использованием специально синтезированных праймеров по прямой и обратной последовательностям. Для обработки результатов прямого секвенирования использовалась программа MEGA X.

Результаты и обсуждение. В соответствии с разработанной методикой удалось определить первичную структуру кодирующей части экзона 11 гена TET2 во всех пробах. Первичная структура гена у исследованных доноров полностью совпадала с «диким типом» (GeneBank NM_001127208). В результате исследования пациентов были обнаружены два вида генетических изменений в TET2, представленных несинонимичными заменами A5284G и T5162G (во всех случаях — при ОМЛ), частота соответствовала 45,0 и 25,0%. Согласно данным литературы, транзигация A5284G, выявляется при ОМЛ, хроническом миеломоноцитарном лейкозе и других миелоидных опухолях. Трансверсия T5162G описана при Т-клеточном пролимфоцитарном лейкозе и гемангиобластоме. При этом однозначной оценки прогностического значения указанных аномалий в доступных нам источниках литературы не приводится.

Заключение. Таким образом, разработана методика и проведена оценка мутационного статуса гена TET2 на пилотной выборке образцов периферической крови больных гемобластомами и здоровых доноров методом прямого секвенирования. Необходимо проведение дальнейших исследований для оценки частоты и прогностического значения выявленных генетических изменений.

Винокурова А. Н., Ксензова Т. И., Аникина Е. В.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЫ С АТИПИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИЕЙ ПОРАЖЕНИЯ

ГБУЗ ТО ОКБ №1, г. Тюмень

Введение. В статье представлен клинический случай фолликулярной лимфомы с атипичной локализацией поражения, описан этап дифференциальной диагностики, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования, результатов проведенной терапии.

Цель работы. Описать клинический случай фолликулярной лимфомы с нетипичной локализацией поражения.

Материалы и методы. Анализ медицинской документации.

Результаты и обсуждение. Мужчина 38 лет, считает себя больным с июня 2020 г., когда появилось небольшое образование в затылочной области с медленным темпом роста, в последующем присоединилась шейная лимфаденопатия. В январе 2021 г. выполнена биопсия шейного лимфоузла. По данным ИГХ-исследования от 02.2021 (г. Тюмень): картина диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы с иммунофенотипом первичной медиастиальной лимфомы. ПЭТ/КТ: картина повышения метаболической

активности РФП во множественных конгломератах лимфоузлов на исследованном уровне, костях скелета, в костальной плевре, правой почке, спленомегалия. Референс материала в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России от 04.2021 г. по ИГХ-исследованию: клетки диффузно-нодулярного лимфоидного инфильтрата с формированием фолликулоподобных структур экспрессируют CD20, CD10, BCL2, BCL6, HGAL, IgM, CD38. Часть клеток инфильтрата коэкспрессирует CD23. С-Мус-позитивны менее 20% опухолевых клеток. При реакции с антителами к MUM1 — позитивны разрозненно расположенные крупные лимфоидные клетки с морфологией центробластов. Индекс пролиферативной активности Ki-67 30–40%. Cyclin D1-позитивны гистиоциты, лимфоидные клетки негативны. Реакция с антителами визуализирует единичные TdT-позитивные клетки. Заключение: Морфологическая картина и иммунофенотип характеризуют субстрат фолликулярной лимфомы 3А цитологический тип с диффузно-нодулярным характером роста. Госпитализирован в отделение гематологии и химиотерапии с большим опухолевым объемом с отсутствием В-симптомов. При осмотре на волосистой части головы множественные подкожные опухолевидные образования от 5 до 12 см в диаметре, плотные, безболезненные, неподвижные, синюшно-багрового цвета, деформирующие контуры головы и лица (рис. 1). В остальном без особенностей. Лабораторные данные без значимых изменений, вне поражения костного мозга. На основании полученных данных, выставлен диагноз: Фолликулярная лимфома 3А цитологический тип с поражением мягких тканей



Рис. 1

головы, лимфоузлов шейных, подмышечных, паховых, брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства, костей, костальной плевры справа, правой почки, IVA стадия, промежуточный риск по FLIPI-2. Проведено лечение: 1 R-CHOP, 5 G-CHOP с хорошим клиническим и рентгенологическим ответом в виде полной редукции опухолевого объема на коже (рис. 2). ПЭТ-КТ от 09.2021 г. — картина полного метаболического ответа.

Заключение. Таким образом, на фоне стандартной химиотерапии получен регресс множественных конгломератов с атипичной локализацией поражения, полный метаболический ответ с отсутствием очагов патологической гиперфиксации в костях скелета, костальной плевре справа, правой почке по ПЭТ/КТ. Пациент находится на динамическом наблюдении.



Рис. 2

Войтко М. С.¹, Поспелова Т. И.², Климонтов В. В.³, Шебуняева Я. Ю.², Фазуллина О. Н.³

ЗНАЧИМЫЕ ПРЕДИКТОРЫ СНИЖЕНИЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМой ХОДЖКИНА

¹Новосибирский государственный медицинский университет; ГБУЗ НСО ГКБ №2, ²Новосибирский государственный медицинский университет,

³Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии (филиал ИЦиГ СО РАН)

Введение. В последние годы достигнуто существенное улучшение результатов лечения пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ). Становится все более актуальным изучение осложнений химиолучевой терапии, которые могут регистрироваться не только во время лечения пациента, но и через многие годы после его окончания. Поздние осложнения противоопухолевой терапии могут затрагивать эндокринную систему. Функциональные нарушения желез внутренней секреции способны оказывать влияние и на снижение минеральной плотности костной ткани (МПК), способствовать развитию остеопороза и переломов костей. В настоящее время отсутствуют данные о структуре факторов риска формирования остеопороза у больных ЛХ.

Цель работы. Выделить значимые предикторы снижения МПК у пациентов с ЛХ в дебюте заболевания и после лечения.

Материалы и методы. В исследование включено 160 больных ЛХ после химиолучевой терапии, 60 из них были обследованы проспективно. Медиана возраста пациентов — 41 (34; 54,5) год. Контрольную группу составили 40 условно здоровых человек. Оценка МПК проводилась с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA). Концентрацию гормонов в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Выявление количественных факторов, ассоциированных с развитием остеопороза у больных лимфомой Ходжкина, проведено с помощью построения ROC-кривых с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM, США).

Результаты и обсуждение. Снижение МПК выявлено у 40,6% обследуемых пациентов с ЛХ. Определены наиболее важные

и информативные клинико-гематологические и эндокринные предикторы снижения МПК у больных ЛХ: использование > 8 курсов полихимиотерапии (ОШ=7,92 (3,49–18,0), $p<0,001$), суммарная доза алкилирующих цитостатических препаратов ≥ 7500 мг (ОШ=2,34 (1,09–5,01), $p=0,03$), кумулятивная доза глюкокортикостероидов ≥ 6250 мг (ОШ=2,96 (1,15–7,62), $p=0,025$), суммарная доза циклофосфамида ≥ 7000 мг (ОШ=2,62 (1,01–6,80), $p=0,047$), возраст старше 52 лет (ОШ=114 (10,4–1277), $p<0,001$), концентрация ТТГ $\geq 1,95$ мМЕ/л (ОШ=3,11 (1,44–6,72), $p=0,004$), уровень паратгормона $\geq 78,6$ пг/мл (ОШ=3,95 (1,61–9,69), $p=0,003$), концентрация свободного Т4 < 11 пмоль/л (ОШ=3,30 (1,53–7,12), $p=0,002$), прогестерона в сыворотке крови $\leq 0,90$ нмоль/л (ОШ=3,67 (1,46–9,24), $p=0,006$), ФСГ $\geq 6,95$ мМЕ/мл (ОШ=3,39 (1,35–8,53), $p=0,009$). У больных с впервые выявленной ЛХ наиболее значимыми предикторами формирования остеопороза являются концентрация ЛДГ в сыворотке крови ≥ 593 Ед/л (ОШ=12,6 (2,21–72,0), $p=0,004$), СОЭ ≥ 28 мм/ч (ОШ=10,0 (1,78–51,2), $p=0,009$), количество лимфоцитов $\leq 21,5\%$ (ОШ=53,7 (5,59–515), $p=0,001$), СРБ $\geq 7,95$ мг/л (ОШ=10,0 (1,78–56,1), $p=0,009$), количество лейкоцитов $\geq 8,90$ тыс/мкл (ОШ=38,5 (4,15–356), $p=0,001$), концентрация гемоглобина ≤ 122 г/л (ОШ=8,14 (1,47–45,2), $p=0,02$).

Заключение. Высокая распространенность остеопороза у пациентов с ЛХ диктует необходимость усовершенствования подхода к раннему скринингу и прогнозированию нарушений костного ремоделирования, что является решением важной задачи в рамках медико-социальной адаптации пациентов после химиолучевой терапии ЛХ.

Волков Н. В., Семенова А. А., Фидарова З. Т., Данишян К. И., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н.

ОСТРЫЙ ПАНКРЕАТИТ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ АТРА + АТО У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ОПЛ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Терапия острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ) третиноином и триоксидом мышьяка (АТРА-АТО) является предпочтительной в качестве первой линии терапии. Одним из специфических осложнений терапии АТРА-АТО является токсический острый панкреатит (ОП).

Цель работы. Определение предикторов развития острого панкреатита у больных ОПЛ на фоне терапии АТРА-АТО.

Материалы и методы. В исследование включено 70 больных (С 2016 по 2021 г.) с *de novo* ОПЛ, которым проводилась терапия по протоколу АТРА-АТО (НМИЦ гематологии). Среди больных — 29 мужчин и 41 женщина; медиана возраста 43 года (18–78 лет). В соответствии с классификацией ELN больные были отнесены к группе низкого ($n=48$, $WBC < 10 \times 10^9/\text{л}$) и высокого риска ($n=22$, $WBC > 10 \times 10^9/\text{л}$). В течение терапии скончалось 7 (10%), 6 пациентов умерло в индукции, все они исходно были отнесены к группе высокого риска. Дифференцировочный синдром (ДС) диагностирован в соответствии с клиническими рекомендациями лечения ОПЛ от 2020 г. Острый панкреатит диагностировали на основании наличия двух из трех критериев: клинические проявления, увеличение активности панкреатических ферментов (α -амилаза, липаза, диастаза) более чем в 3 раза от лабораторной нормы, наличия характерных изменений методами визуализации (УЗ, КТ, МРТ).

Результаты и обсуждение. У 17 (24,3%) пациентов в течение терапии развился острый панкреатит, 3 (17,6%) пациентов умерли, при этом ОП не являлся причиной смерти. Все случаи острого панкреатита были диагностированы на индукционном этапе. Медиана сроков развития ОП составила 10 (0–35) дней. Наиболее часто ОП развивался с 7 по 13-й день терапии ($n=11$, 64,7%). У 10 (58,8%) из 17 пациентов в связи с ОП проводилась коррекция терапии АТРА-АТО: снижение доз АТО ($n=4$), отмена АТО ($n=1$), отмена АТРА ($n=2$), снижение доз АТРА и отмена АТРА ($n=1$), приостановление терапии АТРА-АТО ($n=2$). Все 10 пациентов живы и у них достигнута ремиссия. У 3 умерших пациентов с ОП коррекция терапии не проводилась. У женщин вероятность развития ОП на фоне терапии АТРА + АТО выше, чем у мужчин (ОШ 2,904; ДИ95% 0,8682–8,869). В группе высокого

риска ОП развился у 8 (36,4%) из 22 больных, в группе низкого риска 9 (18,75%) из 48. Кумулятивная частота развития ОП в группе ОПЛ высокого риска составила $41,1 \pm 11,2\%$, в группе низкого риска $18,8 \pm 5,6\%$ (рис.). Полученные различия статистически достоверны ($p=0,04$). Вероятность развития ОП в группе высокого риска выше в 2,5 раза (ОШ 2,476; ДИ 95% 0,8423–7,203). В группе больных с диагностируемым ДС ($n=21$ (70%)) риск возникновения панкреатита в 2,1 раза выше, чем без ДС (ОР 2,074; ДИ 95% 0,9232–4,496). У 3 из 6 умерших на этапе индукции пациентов присутствовали клинико-лабораторные признаки ОП. Таким образом, риск смерти в индукции у больных ОПЛ высокого риска с ОП выше в 1,75 раза, чем у пациентов без ОП (ОР 1,75; ДИ 95% 0,4741–6,181, $p=0,42$).

Заключение. Предикторами развития ОП у пациентов с ОПЛ на фоне терапии АТРА + АТО являются женский пол, группа высокого риска, развитие ДС. В свою очередь, развитие ОП у пациентов с ОПЛ высокого риска является неблагоприятным фактором ранней летальности.

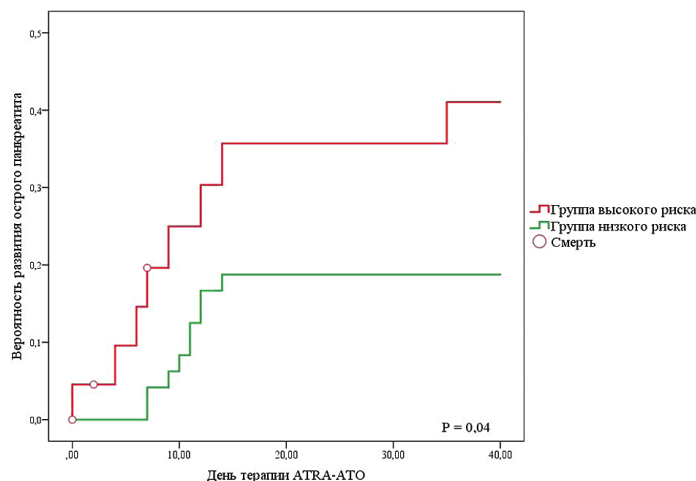


Рис. Вероятность развития ОП в зависимости от группы риска ОПЛ

Волкова С. А.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДАРАТУМУМАБА ПО ПРОГРАММЕ 14 ВЗН В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНО/РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ (РРММ) В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ В НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ

ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Введение. В лечении РРММ достигнут значительный прогресс благодаря разработке и внедрению различных классов противоопухолевых препаратов и трансплантационных технологий. Включение с 2020 г. моноклонального антитела анти-CD38 в перечень препаратов программы 14 ВЗН дало возможность «нового» лечения для пациентов с рефрактерностью к бортезомибу и леналидомиду в амбулаторных условиях, максимально приближенных к дому. Это стало актуально в новых условиях пандемии ковид-19.

Цель работы. Представить опыт и результаты применения даратумумаба в реальной клинической практике по программе 14 ВЗН с апреля 2020 г. в Нижегородской области.

Материалы и методы. Данные о применении даратумумаба получены в процессе работы в комиссии министерства здравоохранения Нижегородской области по систематизации обеспечения граждан с заболеваниями крови лекарственными препаратами, а также при непосредственном ведении и консультировании пациентов, получающих лечение данным препаратом. Даратумумаб был применен у 27 пациентов: М — 4, Ж — 23 — с двойной рефрактерностью к бортезомибу и леналидомиду. Характеристика пациентов на момент установления диагноза ММ: возраст от 39 до 69 лет, медиана 59 лет, тип секреции: IgG у 15 (k-11, λ-4), IgA

у 6 (k-3, λ-3), белок Бенс Джонса у 4, СЛЦ — у 1, не секретирующей — у 1. Стадия заболевания 2А была у 15, 3А у 5, 3Б — у 7 пациентов, четверо пациентов получали хронический гемодиализ с момента установления диагноза. Количество линий терапии до даратумумаба было от 2 до 7, медиана 4. У 5 пациентов в анамнезе имела место ауто-ТГСК.

Результаты и обсуждение. Лечение даратумумабом по программе 14 ВЗН было начато с апреля 2020 г. с постепенным включением 27 пациентов: М — 4, Ж — 23, в возрасте на момент начала терапии данным препаратом от 40 до 74 лет, медиана 64 года. Длительность заболевания с начала первой линии терапии была от 6 до 155 мес., медиана 52 мес. В условиях дневного стационара лечение получили 11 из 27 человек. Оставшиеся 16 пациентов вводили препарат в круглосуточном стационаре. У 12 человек госпитализация в круглосуточный стационар осложнилась развитием инфекции SARS-CoV-2, закончившейся летальным исходом у 4 пациентов. Длительность лечения даратумумабом составила от 1,5 до 19,5 мес., медиана 10 мес. На момент анализа терапии даратумумабом продолжают 16 пациентов с достижением ПО у 4, частичного ответа у 12 пациентов. Завершили лечение 11 человек: 1 — вследствие трансфузионной реакции на первом введении,

3 — по причине прогрессии заболевания с переводом на другое лечение, 3 — умерли от активной миеломы до получения значимого ответа на даратумумаб и 4 — умерли на фоне ковид-19.

Заключение. Лечение даратумумабом оказалась эффективным в увеличении продолжительности жизни с достижением

значимого ответа на лечение у тяжелой, сильно предлеченной категории пациентов. Доступность препарата в рамках программы 14 ВЗН позволила проводить лечение, в том числе и на койках дневного стационара, максимально приближенного к месту жительства пациента.

Волкова С. А.

ИБРУТИНИБ В ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С В-ХЛЛ/ЛМЛ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ В НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ

ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Введение. Ибрутиниб — первый зарегистрированный в РФ в 2015 г. и единственный иТКБ, доступный для приема 1 раз в день в амбулаторных условиях, показавший преимущества по сравнению с иммунохимиотерапией (ИХТ) у пациентов с рефрактерно рецидивирующим (Р/Р) В-ХЛЛ/ЛМЛ, а также при назначении его в первой линии у пациентов с критериями для начала лечения при наличии и без неблагоприятных генетических маркеров заболевания.

Цель работы. Представить опыт применения ибрутиниба в реальной клинической практике в амбулаторных условиях с 2015 г. в Нижегородской области

Материалы и методы. Данные о применении ибрутиниба представлены на основании сведений о пациентах, получаемых при работе комиссии министерства здравоохранения Нижегородской области по систематизации обеспечения граждан с заболеваниями крови лекарственными препаратами, а также по результатам лечения и консультировании пациентов, получающих лечение ибрутинибом. С 2015 по 11.2021 г. ибрутиниб для амбулаторного лечения был назначен 24 пациентам (М — 15, Ж — 9) в возрасте на момент начала терапии от 49 до 72 лет, медиана возраста 61 год. У 10 (42%) имела место del17p. Один пациент с del17p начал лечение в 1-й линии, 23 (96%) получили лечение при Р/Р течении В-ХЛЛ/ЛМЛ. Длительность с момента установления диагноза до начала терапии ибрутинибом составила от 9 до 191 мес., медиана 84 мес. Количество предшествующих линий терапии (ритуксимаб, флударабин, бендамустин содержащих) у 22 и лейкогран у 1-й пациентки: от 1 до 7, медиана — 3 линии терапии. В таблице представлены данные о пациентах, начавших и завершивших лечение ибрутинибом с 2015 по 11.2021.

Результаты и обсуждение. Длительность обеспечения ибрутинибом составила от 1 до 67 мес., медиана 17 мес. Никому препарат не был отменен по причине непереносимости или токсичности. Полный ответ получен у 7 пациентов без del 17p, терапия от 31 до 67 мес., медиана 46 мес., частичный ответ — у 6 (4 с del17p), терапия от 5 до 28 мес., медиана — 22 мес., улучшение у 5 (3 с del 17p) терапия от 4 до 12 мес., медиана 7 мес. У 4 (3 с del17p) ответ оценить невозможно из-за короткого периода лечения от 1 до 4 мес., медиана — 2 мес. На момент анализа живы 15 (62,5%) человек,

из них 6 (42%) с del17p: 14 продолжают лечение ибрутинибом, 1 — венетоклаксом. Причины завершения терапии ибрутинибом: прогрессия заболевания — 4 (3 из них были переключены на венетоклак), смерть в период терапии — 2, смерть от 2-й опухоли — 1, смерть, ассоциированная с COVID-19 инфекцией — 3.

Заключение. Терапия ибрутинибом показала себя, как терапия «спасения» у пациентов с неблагоприятными вариантами заболевания и крайне предлеченных. Несмотря на некоторое увеличение применения ибрутиниба в 2021 г., региональные ресурсы имеют ограниченные возможности назначения препарата для «спасения», продления жизни относительно молодым пациентам, имеющим прямые противопоказания к ИХТ. Реальный прогресс в доступности терапии ибрутинибом, а следовательно, и в общей выживаемости больных с В-ХЛЛ/ЛМЛ представляется возможным при включении иТКБ в программы федерального финансирования.

Таблица. Данные о пациентах, получивших лечение ибрутинибом с 2015 по 11.2021

Год	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Включены на лечение, п /с del17p, п (%)	2/1 (50)	3	1	2	5/2 (40)	3/2 (67)	8/4 (50)
Продолжают лечение на 25.11.2021 п/с del 17p, п (%)	0	0	1	1	3/0	1/1 (100)	8/4 (50)
Завершили лечение из числа включенных, п	2	3	0	1	0/2		
Причины:							
Прогрессия заболевания (ПЗ), п (дата)	0/1 (12.2016)						
ПЗ, перевод на венетоклак п (дата)		1 (03.2019)			2 (05.2020, 07.2021)		
Смерть, связанная с COVID-19, п (дата)	1/0 (10.2020)	1 (06.2021)		1 (12.2020)			
Смерть от 2-й опухоли п (дата)		1 (05.2017)					
Смерть в период терапии п (дата)						1/1 (12.2020 /04.2020)	

Волчёнков С. А., Филатова Л. В., Зюзгин И. С., Любимов С. В., Ишматова И. В., Зверькова А. А., Елхова С. С.

ВЛИЯНИЕ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТА НА УСПЕХ МОБИЛИЗАЦИИ CD34⁺ У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМой ХОДЖКИНА

НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова

Введение. Высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток (ауто-ТГСК) является эффективным методом лечения рецидивов и первично-рефрактерных форм лимфомы Ходжкина. По данным Европейского общества трансплантации костного мозга (ЕВМТ), в 2018 году выполнены 22 806 ауто-ТГСК, а в 2019 году — уже 23 945 ауто-ТГСК. Адекватная мобилизация стволовых клеток крови (СКК) и сбор имеют важное значение для успешной ауто-ТГСК. Одним из возможных факторов, влияющих на мобилизацию СКК в периферическую кровь, является нутритивный статус пациента.

Цель работы. Оценить влияние нутритивного статуса пациента на успех мобилизации CD34⁺ в периферическую кровь.

Материалы и методы. В рамках исследования проанализированы данные историй болезни 88 пациентов с лимфомой Ходжкина, которые в период с 2018 по 2020 год получили

высокодозную химиотерапию с ауто-ТГСК. Пациенты были разделены на 3 группы: с нутритивной недостаточностью (индекс массы тела (ИМТ) менее 20), пациенты с нормальным ИМТ (20–25) и пациенты с избыточной массой тела (ИМТ более 25). Основными оценочными точками стали: медиана продолжительности мобилизации СКК, количество CD34⁺ в периферической крови до процедуры лейкоцитафереза, количество CD34⁺ в лейкоконцентрате. Для определения статистической значимости различий между группами пациентов был использован t-тест.

Результаты и обсуждение. В группе пациентов с недостаточностью оказалось 27 пациента, медиана продолжительности мобилизации составила 13 дней, среднее количество CD34⁺ в периферической крови составило 56,8x10⁶/л, среднее количество собранных CD34⁺ клеток составило 6,7 млн/кг. Среди 36 пациентов без дефицита массы тела и в отсутствие избыточной массы тела

медиана мобилизации составила 13 дней, среднее количество CD34⁺ в периферической крови составило $72,8 \times 10^6/\text{л}$, среднее количество собранных CD34⁺ клеток составило 6,9 млн/кг. Также в исследовании были проанализированы пациенты с избыточной массой тела ($n=25$): медиана продолжительности мобилизации составила 14 дней, среднее количество CD34⁺ в периферической крови составило $105,4 \times 10^6/\text{л}$, среднее количество собранных CD34⁺ клеток составило 8,5 млн/кг МТ. При сравнительном анализе

с использованием t-теста Стьюдента, достоверной статистически значимой разницы между показателями выявлено не было ($p>0.05$).

Заключение. Полученные данные показывают, что нутритивный статус пациента не может быть предиктивным фактором плохой мобилизации СКК в периферическую кровь у пациентов с лимфомой Ходжкина и не является лимитирующим фактором при подготовке к лейкоцитаферезу СКК.

Воронцова А. А., Жилова М. Б.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФОТОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ГРИБОВИДНЫМ МИКОЗОМ: ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОГО НЕРАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России

Введение. Существует необходимость оптимизации применения УФВ-311 нм и ПУВА-терапии у больных грибовидным микозом — определение продолжительности курса, количества сеансов в неделю и режима дозирования облучения.

Цель работы. Оценить влияние продолжительности курса фототерапии на ее эффективность у больных грибовидным микозом.

Материалы и методы. Сравнительное, нерандомизированное исследование эффективности фототерапии у больных грибовидным микозом на ранних стадиях. Оценка эффективности УФВ-311 нм и ПУВА-терапии проводилась с использованием индекса BSA (площадь поражения кожных покровов) и модифицированной шкалы оценки тяжести поражения кожи mSWAT, а также по критериям, предложенным Международным обществом по лимфоме кожи (ISCL), Европейской организации по изучению и лечению рака (EORTC) и Американским консорциумом по кожным лимфомам (USCLC).

Результаты и обсуждение. В исследование включены 20 больных грибовидным микозом на ранних стадиях (IA-IIA), 10 из которых получали лечение УФВ-311 нм, 10 — ПУВА-терапию. Выявлена сильная корреляционная связь между продолжительностью терапии УФВ-311 нм с дельтой mSWAT ($R=0,90$; $p=0,038$) и дельтой BSA ($R=0,90$; $p=0,038$), в то время как в группе

ПУВА-терапии подобной связи обнаружено не было (mSWAT ($R=-0,24$; $p=0,527$); BSA ($R=-0,09$; $p=0,823$)). При сравнении эффективности терапии между группой лечения УФВ-311 нм и ПУВА-терапии, дельта mSWAT и BSA к 20-й процедуре, дельта mSWAT и BSA после завершения терапии статистически значимо не различались между группами УФВ-311 нм и ПУВА. В группе УФВ-311 нм к 20-й неделе терапии у 80% больных была достигнута стабилизация заболевания, у 20% — частичная ремиссия; по завершении терапии у 20% сохранялась стабилизация заболевания, у 60% больных наблюдалась частичная ремиссия, у 20% больных удалось достичь полной ремиссии заболевания. В группе ПУВА-терапии к 20-й неделе стабилизация заболевания наблюдалась у 44,5% больных, частичная ремиссия у 55,5% больных; к концу терапии полной ремиссии достигло 11,2%, остальные 88,8% достигли частичной ремиссии. Таким образом, общий ответ, включающий в себя полную и частичную ремиссию, составил 80% в группе УФВ-311 нм и 100% в группе ПУВА-терапии.

Заключение. По предварительным данным, в группе УФВ-311 нм выявлена статистически значимая взаимосвязь между числом процедур и эффективностью терапии. Увеличение числа процедур ПУВА-терапии (после 20) не приводит к статистически значимому увеличению эффективности лечения.

Воропаева Е. Н.¹, Поспелова Т. И.², Карпова В. С.³, Агеева Т. А.², Максимов В. Н.¹, Колесникова М. А.⁴, Рзаев Д. А.⁵, Ступак В. В.⁶

МУТАЦИОННЫЙ СТАТУС ДИФFUЗНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ С РЕЦИДИВАМИ В ЦНС

¹НИИ терапии и профилактической медицины — филиал Института цитологии и генетики СО РАН, ²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ³ЧУЗ КБ «РЖД-Медицина», ⁴ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №2», ⁵ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии», ⁶ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Министерства здравоохранения РФ

Введение. Молекулярно-генетические подходы могут способствовать улучшению разделения пациентов с лимфомами на подгруппы риска поражения центральной нервной системы (ЦНС) и разработке подходов к целенаправленной терапии опухоли.

Цель работы. Проанализировать мутационный профиль диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ) с рецидивами в ЦНС, полученный с применением методов высокопроизводительного секвенирования, по собственным данным и результатам анализа CBioPortal for Cancer Genomics database.

Материалы и методы. Диагностические FFPE-блоки ($n=9$) биоптатов опухоли больных ДВККЛ с рецидивом в ЦНС использовались для выделения геномной ДНК, приготовления и обогащения библиотек и полногеномного секвенирования на аппарате HiSeq 1500 со средней глубиной прочтений 100х. Полученные данные пропущены через биоинформационную платформу для аннотирования, идентификации мутаций и оценки их функционального эффекта. Из CBioPortal for Cancer Genomics database для анализа выделены случаи с поражением ЦНС в рецидиве заболевания ($n=48$) и без вовлечения ЦНС ($n=355$).

Результаты и обсуждение. Основными типами нарушений, выявленными в группе собственного исследования, являлись: мутации в генах NF- κ B — 6/9 (MYD88, NOTCH1, CARD11 и CD79B) и JAK-STAT сигнальных путей — 5/9 (PIM1 и STAT6), генах

системы ремоделирования хроматина — 5/9 (ARID1A, SMARCA4 и KMT2D) и гене TP53 — 3/9 образцов. Результаты эксперимента согласуются с данными анализа CBioPortal for Cancer Genomics database, согласно которым значимые различия в частоте мутаций между выборками с поражением ЦНС в рецидиве и без вовлечения ЦНС были получены по генам MYD88, PIM1, CD79B, INO80 и ARID1A ($p=0,019$, $p=0,025$, $p=0,043$, $p=0,028$ и $p=0,040$ соответственно). Тенденция к различиям была получена для мутаций SMARCA4 ($p=0,087$). Сравнение частоты мутаций в зависимости от молекулярного подтипа опухоли согласно данным, представленным в анализируемой базе, показало, что преобладанием среди случаев ДВККЛ с поражением ЦНС подтипа опухоли из активированных В-клеток можно объяснить лишь сочетаемость и высокую частоту мутаций в MYD88, PIM1 и CD79B. Мутации INO80, ARID1A и SMARCA4 встречались с близкой частотой при молекулярных вариантах лимфомы, независимо друг от друга и редко сочетались с мутациями в генах MYD88, PIM1 и CD79B. Они были выявлены достоверно чаще в группе ДВККЛ с поражением ЦНС в рецидиве (29,2% случаев против 14,4% ($p=0,009$)) в группе ДВККЛ без вовлечения ЦНС.

Заключение. Гены INO80, ARID1A и SMARCA4 являются ключевыми функционально-структурными единицами белковых комплексов системы ремоделирования хроматина. В литературе описан ряд молекулярных механизмов их потенциального

участия в процессах лимфогенеза и вовлечения в опухолевый процесс ЦНС. Частота мутаций ARID1A и SMARCA4 может превышать 17% при другом агрессивном варианте неходжкинских лимфом с высокой частотой вовлечения в опухолевый процесс ЦНС — лимфоме Беркитта. Требуется уточнение молекулярных

механизмов участия INO80, ARID1A и SMARCA4 в патогенезе поражения ЦНС при лимфоме и определение их возможного терапевтического потенциала.

Работа выполнена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № АААА-А17-117112850280-2.

Воропаева Е. Н.¹, Поспелова Т. И.², Лызлова А. А.³, Максимов В. Н.¹, Нечунаева И. Н.⁴

МУТАЦИИ В «ГОРЯЧИХ ТОЧКАХ» ГЕНОВ DNMT3A, FLT3 И NPM1 У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ: ДАННЫЕ CBIOPORTAL FOR CANCER GENOMICS DATABASE И СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

¹НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ИЦиГ СО РАН, ²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,

³ГБУЗ НСО «Городская новосибирская областная клиническая больница», ⁴ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №2»

Введение. Мутации в «горячих точках» генов DNMT3A, FLT3 и NPM1 являются драйверными для развития острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), имеют прогностическое значение и учитываются при принятии терапевтических решений. Распространенность данных мутаций у пациентов с лейкозами в разных регионах России мало изучена.

Цель работы. Определить частоту и спектр мутаций в «горячих точках» генов DNMT3A, FLT3 и NPM1 у больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) — жителей г. Новосибирска и сравнить их с отечественными данными и данными CBioPortal for Cancer Genomics database.

Материалы и методы. Исследовали образцы костного мозга и периферической крови 61 пациента с ОМЛ Городского гематологического центра г. Новосибирска. Детекцию мутаций проводили в два этапа: скрининг осуществляли методами ПЦР-ПДРФ (для мутаций DNMT3A с.882 и FLT3-TKD с.835) и ПЦР с фланкирующими праймерами (для мутаций FLT3-ITD с.573 — с.613 и NPM1 W288Cfs*12), а подтверждение — методом прямого капиллярного секвенирования. Полученные результаты сравнивали с данными по частоте и спектру мутаций в анализируемых участках генов у взрослых больных ОМЛ, представленными в литературе и CBioPortal for Cancer Genomics database (n=762).

Результаты и обсуждение. В группе исследования частота мутаций в изученных «горячих точках» гена FLT3 составила 12/61 (19,7%), из них в трети образцов выявлялись мутации с.835. Таким образом, частота FLT3-TKD с.835 составила 4/61 (6,5%), что соответствовало частоте данной мутации в отечественной литературе (около 5%) и анализируемой базе данных

(44/762 (5,8%), p=0,802). Однако в CBioPortal for Cancer Genomics database преобладающим типом замены являлась p.D835Y — 24/44 (54,5%), p.D835H составляла 11/44 (25%) случаев. В проанализированной нами когорте больных p.D835H преобладала и была выявлена у трех, а p.D835Y у одного пациента. Остальные случаи выявления мутаций в гене FLT3 в группе исследования приходились на FLT3-ITD — 8/61 (13,1%), что занимало промежуточное положение между данными по частоте мутаций данного типа в отечественных публикациях (около 20%) и сведениями из CBioPortal for Cancer Genomics database (75/762 (9,8%), p=0,415). Частота NPM1 W288Cfs*12 в группе исследования составила 9/61 (14,8%), преобладающей была вставка типа A (7/9 (77,8%) случаев), что согласуется с международными данными, представленными в CBioPortal for Cancer Genomics database, где частота мутации W288Cfs*12 составляет 133/762 (17,4%), p=0,592). Мутация в «горячей точке» гена DNMT3A p.R882H была выявлена в одном образце, что составило 1,6%, и было значительно ниже данных, представленных в CBioPortal for Cancer Genomics database (95/762 (12,5%, p=0,012).

Заключение. Впервые получены данные о частоте и спектре мутаций в «горячих точках» генов DNMT3A, FLT3 и NPM1 у больных ОМЛ — жителей г. Новосибирска. Сравнительный анализ полученных частот с отечественными данными и данными CBioPortal for Cancer Genomics database показывает, что изученные характеристики могут меняться в зависимости от исследуемой популяции.

Работа выполнена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № АААА-А17-117112850280-2.

Выборных Д. Э., Федорова С. Ю., Гемджян Э. Г.

ДЕЛИРИОЗНЫЕ РАССТРОЙСТВА СОЗНАНИЯ ПРИ ТЯЖЕЛЫХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЯХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СИСТЕМЫ КРОВИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Во время стационарного лечения пациентов с заболеваниями крови (ЗСК) могут возникать тяжелые неврологические осложнения (ТНО), которые в некоторых случаях сопровождаются развитием делирия.

Цель работы. Определить особенности делириозных нарушений сознания, формирующихся у больных с ЗСК и ТНО.

Материалы и методы. В это исследование вошли 34 пациента (с диагнозами: лимфоопролиферативные новообразования — 67,7%, миелоидные новообразования — 26,5%, другие ЗСК — 5,9%), у которых развились ТНО (состояния, требующие терапии в условиях ОРИТ): эпилептический приступ (50,0%, n=17), ишемический инсульт (20,6%, n=7), геморрагический инсульт (17,6%, n=6) и менингоэнцефалит (11,8%, n=4), 14 мужчин и 20 женщин, средний возраст 39 лет. При неврологическом обследовании проводилась оценка функционирования центральной и периферической нервной системы. При наличии соответствующих показаний выполнялись: электроэнцефалографическое исследование, компьютерная томография и/или магнитно-резонансная томография головного мозга.

Результаты и обсуждение. У 7 больных (20,6%) ТНО сопровождалось развитием делириозного помрачения сознания. В 2

случаях делириозное помрачение сознания сопровождало развитие эпилептических приступов, по 2 случая — геморрагического

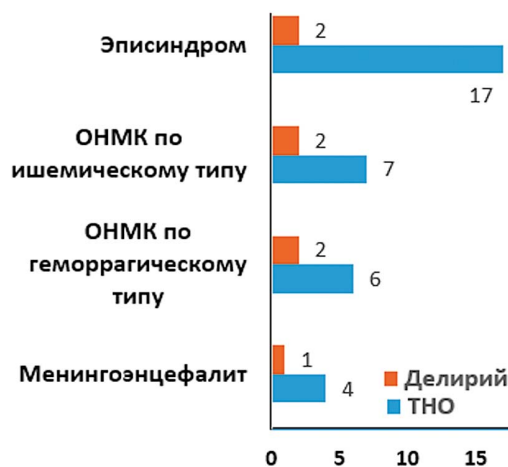


Рис. Развитие делирия при ТНО

и ишемического инсульта, в 1 случае — менингоэнцефалита (рис.). В случаях эпилептикоподобных делирий носил характер гипоактивного развернутого психоза, характеризующегося развитием спутанности сознания, обманов восприятия (зрительных и слуховых) преимущественно бытового содержания. Галлюцинаторные расстройства носили фрагментарный характер. Такие нарушения сопровождались психомоторным возбуждением, ограничивающимся пределами постели. У остальных пациентов делирий носил характер редуцированного психотического состояния. В клинической картине доминировали явления раздражительной

слабости, кратковременные эпизоды повышенной возбудимости, сменяющиеся длительными периодами истощаемости. В некоторых случаях отмечались явления астенического ментизма с потоком образных представлений и грубым нарушением функции внимания. Из 7 пациентов, у которых развились делирии, 3 умерли в ОРИТ, а у 4 зафиксировано крайне тяжелое состояние.

Заключение. Делириозные расстройства сознания, сопровождающие ТНО, имеют редуцированную форму, что затрудняет их распознавание и может усугублять течение неврологических осложнений ЗСК.

Габдулхакова А. Х., Минаева Н. В., Шерстнев Ф. С., Трегубова Е. В., Рыболовлева Т. Н.

ДИНАМИКА УРОВНЯ СВОБОДНОЙ ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ ДНК У ДОНОРОВ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУН «КНИИ ГиПК ФМБА России»

Введение. Свободно циркулирующая ДНК (сцДНК) представляет собой комплекс двухцепочечных низкомолекулярных участков геномной ДНК, не связанных с клетками. Она определяется в крови и других биологических жидкостях организма. У здоровых лиц концентрация сцДНК в крови колеблется от 0 до 100 нг/мл. Изменение содержания фрагментов циркулирующей ДНК используется для оценки степени повреждения органов и тканей. Повышение уровня сцДНК при злокачественных новообразованиях является косвенным признаком наличия опухолевого процесса и/или прогрессии заболевания. Открытие феномена нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET) как особой сети, состоящей из сцДНК с интегрированным в нее содержимым гранул нейтрофилов, изменило существующие концепции иммунологии. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) напрямую влияет на способность гранулоцитов высвобождать NET, что сопровождается изменением числа иммунокомпетентных клеток, профиля цитокинов и ответа со стороны клеточного иммунитета.

Цель работы. Оценить динамику концентрации сцДНК у доноров гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) в процессе мобилизации клеточного материала Г-КСФ, апробировать способ выделения и определения концентрации данного маркера в сыровотке крови.

Материалы и методы. Исследованы образцы периферической крови 42 доноров аллогенных ГСК до введения Г-КСФ и в день первого афереза клеток (на четвертые сутки введения Г-КСФ). Возраст обследованных — от 15 до 53 лет (медиана — 32,5 года). Из них 24 (57%) — мужчины и 18 (43%) — женщины. Выделение сцДНК проводили из сыворотки крови комплектом реагентов «SileksMagNA-Direct» (ООО «Силекс», Россия) на магнитных частицах. Концентрацию сцДНК определяли с помощью набора для количественной и качественной оценки геномной ДНК человека «QuantumDNA» (ЗАО Евrogen, Россия). Статистическую значимость различий количественных показателей оценивали с использованием критерия Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение. Медиана концентрации сцДНК в сыворотке крови доноров до введения Г-КСФ составила 2 нг/мл (от 0 до 12 нг/мл), в день первого афереза клеток — 12,5 нг/мл (от 2 до 69 нг/мл). При сравнении двух групп получено значение критерия $U=32$, $p<0,001$. Выявлены статистически значимые различия концентрации сцДНК между группами доноров ГСК до и после введения Г-КСФ.

Заключение. Мобилизация ГСК у доноров клеточного трансплантата с помощью Г-КСФ сопровождается ростом концентрации сцДНК. Апробирована методика выделения и количественного определения сцДНК с целью её дальнейшего использования у пациентов с заболеваниями системы крови.

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

ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ ЛИМфомы ПО ПРОТОКОЛУ «ПМЛ-19»

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

Введение. С учетом данных, полученных при выполнении протокола «ПМЛ-16», был разработан и применялся протокол «ПМЛ-19», который включал в себя следующие модификации: количество курсов сокращено до 4 (2 NHL-BFM-90 + 2 R-ЕРОСН); У больных с экспрессией опухолевыми клетками белка MUM1 в программу включен леналидомид (рис. 1).

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность нового протокола «ПМЛ-19». Сравнить возможности ПЭТ-КТ и детекции свободной опухолевой ДНК (сцДНК) для оценки ремиссии у больных ПМЛ.

Материалы и методы. С июля 2019 по сентябрь 2021 год в исследование были включены 15 больных ПМЛ; средний возраст 32 г; М/Ж=6/9; стадия >I у 9 (60%); «bulky disease» у 10 (66%) больных; экспрессия MUM1 у 15 (100%). Протокол ПМЛ-19 включал 4 курса ХТ: в фазе индукции ремиссии — 2 блока (А и В) R-mNHL-BFM-90, и в фазе консолидации — 2 курса R-ЕРОСН без эскалации доз. Все больные получали леналидомид в дозе 25 мг в сутки с 1-го по 10-й день каждого курса (рис. 1). Исследование ПЭТ-КТ и свободно циркулирующей опухолевой ДНК (сцДНК) плазмы крови проводилось до начала, после индукции и через месяц после завершения терапии. Наличие клональных реаранжировок по генам Ig в свободно циркулирующей ДНК плазмы крови, которые

соответствовали выявленному в опухолевом материале, расценивали как наличие сцДНК.

Результаты и обсуждение. Лечение по протоколу ПМЛ-19 закончено у всех 15 больных. У 14 (93%) пациентов программа

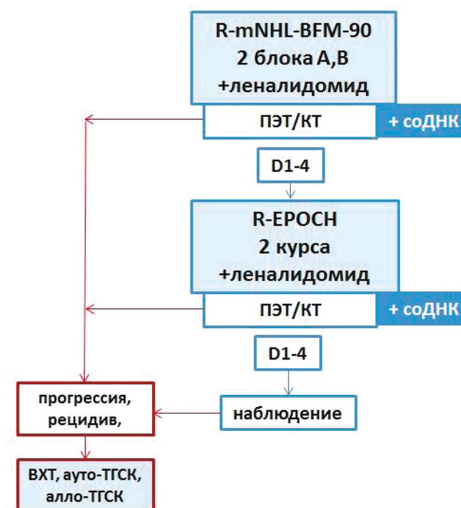


Рис. 1.

выполнена полностью; 1 пациенту было проведено только 3 курса в связи с развитием длительной тромбоцитопении после курса R-ЕРОСН. После окончания терапии у 11 (73%) больных была достигнута ПЭТ негативная ремиссия (D1–3 балла); у 4 (27%) сохранялась метаболическая активность (D4–5 баллов). Исследование соДНК было выполнено 11 больным. После индукции ремиссии соДНК плазмы крови не определялась у 9 (82%), после окончания терапии — у всех 11 (100%) больных. Важно отметить, что полная элиминация соДНК в результате терапии произошла в том числе у тех 4 больных, у которых не была достигнута ПЭТ-негативная ремиссия. В ходе дальнейшего наблюдения через 3, 6 и 12 месяцев у всех 4 пациентов уровень метаболической активности снизился до физиологического. При среднем сроке наблюдения 19 мес. (3–31) все 15 (100%) больных живы в ремиссии заболевания. (рис. 2).

Заключение. Новый протокол ПМЛ-19 с деэскалацией количества курсов и интеграцией леналидамида продемонстрировал высокую эффективность у больных ПМЛ. соДНК в качестве молекулярного маркера ремиссии у больных ПМЛ является надежным маркером достижения полной ремиссии.

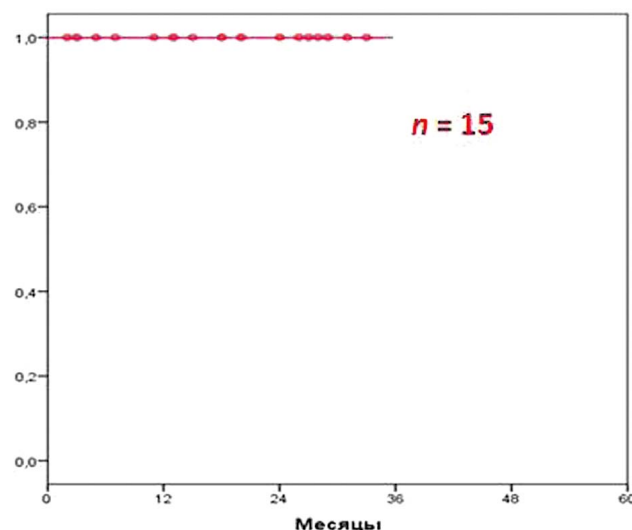


Рис. 2

Гавриленко А. Н., Маркелов В. В., Волков Н. П., Шмидт Д. И., Полушин А. Ю., Скиба Я. Б., Стельмах Л. В., Кондакова Е. В., Попова М. О., Лепик К. В., Михайлова Н. Б., Кулагин А. Д.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НИВОЛУМАБА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНЫМИ/РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ ЛИМФОМАМИ С ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

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

Введение. Первичная лимфома центральной нервной системы (ПЛЦНС) и первичная тестикулярная лимфома (ПТЛ) характеризуются увеличением числа копий локуса 9p24, что приводит к повышению экспрессии PD-L1. Charpy et al. (Nat. Med 2018), продемонстрировали, что в большинстве случаев системная диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) с вовлечением ЦНС или яичка относится к С5 подтипу, характеризующемуся мутационным профилем схожим с ПЛЦНС и ПТЛ. Поэтому в настоящий момент использование анти PD-1 моноклонального антитела ниволумаба (ниво) может рассматриваться как потенциальный вариант терапии лимфом с вовлечением ЦНС.

Цель работы. Оценить эффективность применения ниво у пациентов с рефрактерными и/или рецидивирующими (р/р) ПЛЦНС и вторичными лимфомами ЦНС (ВЛЦНС).

Материалы и методы. В анализ включено 17 пациентов с р/р лимфомами ЦНС которые с 2017 по 2021 г. получали лечение ниво. Пациенты с ПЛЦНС составили 65% (n=11), со ВЛЦНС — 29% (n=5), с ПТЛ с вовлечением ЦНС — 8% (n=1). ДВККЛ была единственным гистологическим вариантом при ПЛЦНС/ПТЛ и ВЛЦНС. Медиана возраста на момент начала терапии ниво в группе ПЛЦНС/ПТЛ — 51 (28–66) год, в группе ВЛЦНС — 41 (20–58) год. Медиана количества предшествующих линий терапии равнялась 1 (1–6) и 2 (1–2) у пациентов с ПЛЦНС/ПТЛ и ВЛЦНС соответственно. Медиана количества циклов ниво у пациентов с ПЛЦНС/ПТЛ — 7 (1–23), у пациентов с ВЛЦНС — 8 (2–13). Перед инициацией терапии ниво у всех пациентов отмечалось наличие активного заболевания. Положительная экспрессия PD-1/PD-L1 клетками опухоли или микроокружения была

зарегистрирована у 42% (n=5) пациентов с ПЛЦНС/ВТЛ, у 40% (n=2) с ВЛЦНС. Оценка ответа проводилась согласно критериям Abrey et al., 2005.

Результаты и обсуждение. Ниво в монотерапии (n=11) или в комбинации с ритуксимабом (n=1) применялся в качестве второй или последующей линии терапии у 12 пациентов с ПЛЦНС/ПТЛ. Объективный ответ (ОО) после терапии ниво был достигнут у 75% (n=9) пациентов, полный ответ (ПО) — у 58% (n=7). У одного пациента ответ не оценивался, и он ожидает рестадирования. При медиане наблюдения 19,4 (0,4–46,4) мес. 2-летняя общая (ОВ) и беспрогрессивная выживаемость (ВБП) составили 58,9 и 46,8% соответственно. Медиана ВБП составила 18,1 мес. После терапии ниво аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) была проведена у 2 пациентов с ПО и ЧО. Среди пациентов со ВЛЦНС ниво во второй или последующей линии терапии применялся в монотерапии у 80% пациентов (n=4), в комбинации с химиотерапией — у 20% (n=1). ОО был зарегистрирован у 60% (n=3) пациентов, ПО — у 20% (n=1). При медиане наблюдения 32 (8,3–35,3) мес. 2-летняя ОВ и ВБП составили 60 и 60%. Ауто-ТГСК в дальнейшем получил 1 пациент с ЧО. В обеих группах терапия ниво переносилась удовлетворительно и не сопровождалась нежелательными явлениями 3–4-й степени тяжести.

Заключение. Применение ниво у пациентов с р/р лимфомами ЦНС продемонстрировало эффективность и приемлемый уровень токсичности. Данный режим подходит пациентам с тяжелым соматическим статусом и р/р течением заболевания и может выступать в качестве bridge-терапии к ТГСК.

Гаврилина Н. С.¹, Лепков С. В.², Борисовская С. В.¹, Суборцева И. Н.³, Захаров О. Д.⁴, Бдагова М. Н.⁴, Тришина В. В.², Эттингер О. А.², Никитин И. Г.²

ГИПЕРХРОМНАЯ МАКРОЦИТАРНАЯ АНЕМИЯ В УСЛОВИЯХ СКОРОПОМОЩНОГО СТАЦИОНАРА

¹ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова» ДЗ города Москвы, ²Кафедра госпитальной терапии №2 РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ³ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ⁴ГБУЗ ГКБ № 40 ДЗ города Москвы

Введение. Гиперхромная анемия является одной из самых распространенных в практике скоромощного стационара. Если диагностика самой анемии не представляет сложности, то выяснение ее причин является трудной клинической задачей. Во многом это связано с отсутствием четких представлений о многообразии причин, которые приводят к сходным цветовым характеристикам эритроцитов. В этой связи представляется

актуальным дифференциальный диагноз именно гиперхромной анемии, который ассоциируется только с дефицитом цианкобаламина/фолиевой кислоты

Цель работы. Изучить нозологии больных с диагнозом «гиперхромная макроцитарная анемия» (ГМА). Оценить клинические, лабораторные показатели крови и костного мозга у пациентов с ГМА.

Материалы и методы. С 01/2021 по 11.2021 в ГКБ им В.М. Буянова госпитализировано 2358 терапевтических больных, из которых было 377 (16%) пациентов с диагнозом анемия, из них 57 (15%) больных — с гиперхромной анемией. В исследование включены 57 (15%) ГМА больных: 24 мужчины и 33 женщины. Возраст больных колебался от 21 до 93 лет (Ме 70). У всех больных уровень B_{12} и фолиевой кислоты оказался ниже нормы. Всем 57 больным было выполнена исследование костного мозга. По результатам данных миелограммы пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа — 38 больных с истинной B_{12} -фолиеводефицитной анемией, 2-я группа — 9 больных оказались с миелодиспластическим синдромом/острым миелоидным лейкозом (МДС/ОМЛ), 3-я группа — 10 больных оказалась со вторичной ГМА (токсическая, нефротическая, после химиотерапии).

Результаты и обсуждение. Мы сравнили данные 1-й и 2-й групп пациентов. По половому составу обе группы не различались. Возраст пациентов в 1-й группе колебался от 32 до 93 лет (Ме 70), во второй группе возраст был 50–90 лет (Ме 79). Уровень гемоглобина в группе 1 колебался от 33 до 90 г/л (Ме 60), во 2-й группе — 36–86 г/л (Ме 57). Количество эритроцитов в группе 1 варьировало от $0,85$ до $2,35 \times 10^{12}/л$ (Ме 1,57), во 2-й группе — от $0,87$ до $2,57$

(Ме — 1,53). Количество тромбоцитов в группе 1 колебалось от 24×10^9 до $253 \times 10^9/л$ (Ме 114), во 2-й группе был $(8–225) \times 10^9/л$ (Ме 54) различия статистически достоверно — $p=0,029$. Уровень лейкоцитов в группе 1 составлял от $1,6 \times 10^9$ до $8,0 \times 10^9/л$ (Ме 4,1), во 2-й группе — $(0,8–11,8) \times 10^9/л$. Уровень ЛДГ в 1-й группе колебался от 344 до 13130 ЕД/л (Ме 4400), во 2-й группе — 306–3022 ЕД/л (Ме 672) различия статистически достоверно — $p=0,004$. Гиперклеточный костный мозг в 1-й группе был у 26 больных (68%), во 2-й группе — у 1 больного (11%). Разница статистически достоверна $p=0,008$. В миелограмме количество бластных клеток в 1-й группе не превышало 2% (Ме 1,6%), во 2-й группе колебалось от 7 до 82% (Ме 21%), разница статистически достоверна $p=0,001$. Уровень мегалобластов в 1-й группе колебался от 2 до 57 (Ме 33), во 2-й группе — от 10 до 21 (Ме — 15).

Заключение. Несмотря на доступность исследования уровня витамина B_{12} и фолиевой кислоты больные с ГМА нуждаются в углубленном обследовании. Так, у 16% больных с ГМА были выявлены миелопролиферативные заболевания — МДС/ОМЛ. Анемия крайне тяжелой степени, тромбоцитопения, уровень ЛДГ, не превышающий 2 нормы, должны являться показанием для исследования костномозгового кроветворения.

Гарифуллин А. Д., Волошин С. В., Кузьева А. А., Шмидт А. В., Линников С. Ю., Кувшинов А. Ю., Сельцер А. В., Балашова В. А., Чубукина Ж. В., Алексеева Н. Н., Потихонова Н. А.

СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ И НЕКРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России»

Введение. Аутологичная трансплантация костного мозга/гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) является стандартом лечения «молодых» и «сохранных» пациентов с множественной миеломой (ММ). Применение этого метода лечения ограничено вследствие высокого потребления экономических и интеллектуальных ресурсов, низкой доступности криобанков в субъектах Российской Федерации. Это требует возможности использования новых подходов к проведению высокоэффективного лечения больных. Нами проведено проспективное исследование результатов аутологичной трансплантации с использованием некриоконсервированных и криоконсервированных ГСК у больных ММ.

Цель работы. Оценить терапевтический эффект аутологичной трансплантации у больных множественной миеломой в зависимости от метода хранения гемопоэтических стволовых клеток.

Материалы и методы. Проведено комплексное обследование 78 пациентов с ММ. Ауто-трансплантация проводилась после достижения частичного ответа и более. Продукт афереза ГСК для группы пациентов, у которых использовали некриоконсервированные ГСК (не-КРИО), хранился в медицинском холодильнике при температуре от +4 до +6 °C в пакете в присутствии многокомпонентного раствора антикоагулянта на основе цитрата натрия сроком до 72 часов. Для группы пациентов, у которых использовали криоконсервированные ГСК (КРИО), аферезный продукт с присутствием

диметилсульфоксидом криоконсервировали и хранили при сверхнизких температурах в условиях криобанка.

Результаты и обсуждение. До проведения ауто-ТГСК частота достижения частичного ответа в группе не-КРИО составила 37% (13/35), очень хорошего частичного ответа — 40% (14/35), полного ответа — 23% (8/35), в группе КРИО — 72% (31/43), 14% (6/43) и 14% (6/43), соответственно. Проведение трансплантации ГСК позволило улучшить эффективность лечения больных ММ в обеих группах, в том числе по частоте полных ответов, МОБ-и ПЭТ-КТ-негативных ответов. После ауто-ТГСК частичный ответ в группе не-КРИО был констатирован у 23% (8/35), очень хороший частичный ответ — у 40% (14/35), полного ответа — у 37% (13/35), по сравнению с группой КРИО — у 47% (20/43), 21% (9/43) и 32% (14/43), соответственно (рис. 1). При оценке 2-летней беспрогрессивной выживаемости (БПВ) от момента трансплантации получены следующие результаты: 96% и 82% в группах не-КРИО и КРИО соответственно ($p=0,2$). Медиана времени наблюдения за пациентами составила 18 месяцев (рис. 2).

Заключение. Использование некриоконсервированных ГСК в качестве ауто-трансплантата при множественной миеломе не уступает

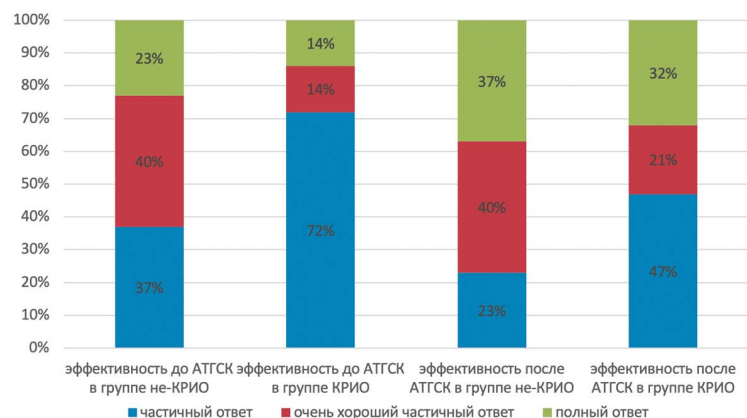


Рис. 1

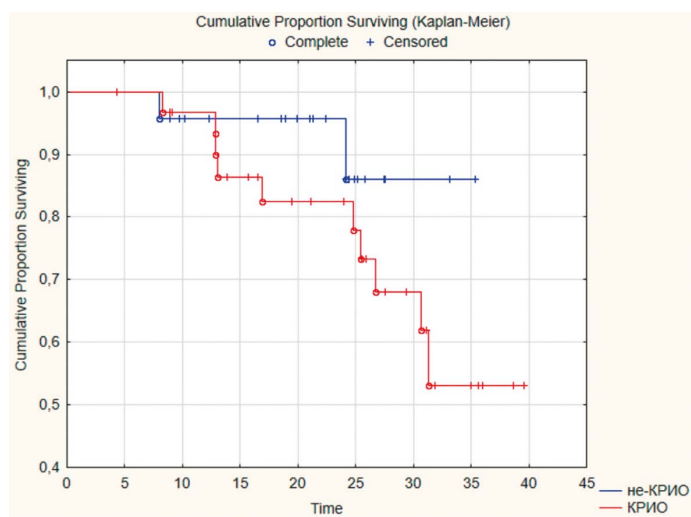


Рис. 2

по показателям эффективности методу трансплантации с применением криоконсервированной клеточной взвеси. Выявленная тенденция

улучшения беспрогрессивной выживаемости в группе «не-КРИО» требует дальнейшего наблюдения и последующей оценки.

Гармаева Т. Ц., Туркина А. Г., Цыба Н. Н., Лазарева О. В., Герасимова И. Р., Двирнык В. Н., Куликов С. М., Малолеткина Е. С.,
Зайцев Д. А., Аль-Ради Л. С., Шухов О. А., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.

ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПО ПРОФИЛЮ «ГЕМАТОЛОГИЯ» В СУБЪЕКТАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (РФ) ЦЕНТРАЛЬНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА (ЦФО)

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Целевой функцией НМИЦ гематологии в рамках организационно-методического руководства профильными прикрепленными медицинскими организациями (МО) 3-го уровня субъектов ЦФО РФ, является совершенствование оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи (СМП/ВМП) по профилю «гематология», внедрение системы контроля качества на основе описательных характеристик типовых организационных моделей.

Цель работы. Анализ основных описательных и статистических показателей оказания СМП/ВМП, характеризующих организацию работы гематологической службы в субъектах РФ в ЦФО.

Материалы и методы. Были использованы опросники, чек-листы и другие данные 30 выездных мероприятий (ВМ), выполненных сотрудниками НМИЦ гематологии в период с 2018 по 2021 г.: ВМ осуществлены в более чем 50 профильных МО 3-го и 2-го уровней 17 субъектов ЦФО РФ, предварительно, в режиме телеконференций, были проведены организационные совещания, разработаны, согласованы и подписаны с 14 (из 17) субъектами договоры о сотрудничестве.

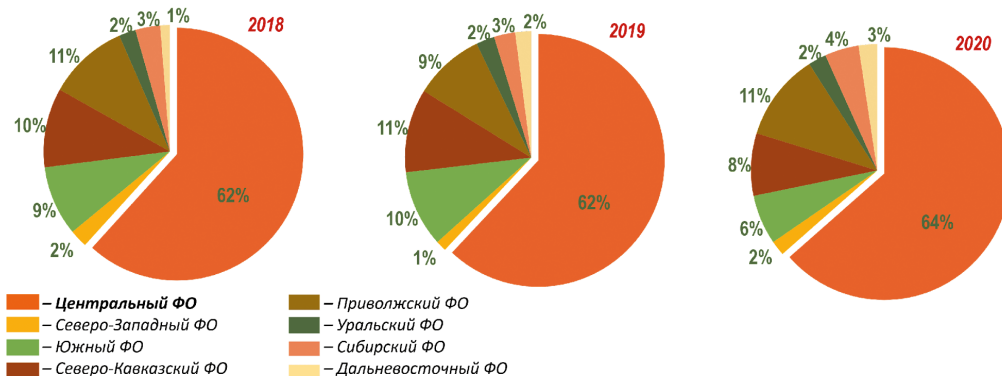
Результаты и обсуждение. В 7 из 17 субъектов ЦФО (41%) гематологическая служба базируется в областных многопрофильных больницах, в 10 — больные лимфомами получают лечение и наблюдаются в онкодиспансерах. В МО ЦФО представлены практически все этапы оказания СМП/ВМП: наличие стационарного круглосуточного и амбулаторного звеньев в 100% МО, дневного стационара — в 76%, не оказывают ВМП в 30% регионов, отсутствуют трансплантационные центры. Наличие территориальных нормативно-правовых актов, регламентирующих маршрутизацию больных и логистику биообразцов оценено в 9 из 17 регионов (50%). Более 60% квот на оказание ВМП в НМИЦ гематологии получено для больных ЦФО: г. Москва — 51%, Московская — 23%, Тульская — 6%, Владимирская область — 3%. В 11 регионах обеспеченность врачами-гематологами ниже, чем по РФ (0,10 на 10000), г. Москва (0,66 на 10000). Показатели больничной

летальности в 9 регионах выше, чем по РФ (1,33) и в среднем чем по ЦФО (1,27). Примерно в половине субъектов РФ в ЦФО доступна комплексная лабораторно-инструментальная диагностика заболеваний системы крови, но перечень исследований, выполняемых в лабораториях, недостаточен для современной прецизионной диагностики. Для проведения ПЭТ/КТ-исследований больных направляют в 5 субъектов ЦФО, молекулярно-генетические исследования выполняются лишь в г. Москве и Брянске, иммунофенотипирование клеток костного мозга и периферической крови могут самостоятельно выполнять в 3 регионах из 17, иммуногистохимические исследования — в 8 из 17. Необходимо расширение/создание дополнительных референс-лабораторий для экспертных оценок заключений, полученных на местах.

Заключение. Оценивать внутренние ресурсы регионов можно только при наличии достоверных статистических данных, полученных из разных источников информации. Одним из них может стать единая информационная система «Гематология», экспериментальный прототип которой создан в НМИЦ гематологии. В большинстве субъектов РФ в ЦФО требуется разработка программ развития гематологической службы региона с учетом утвержденной маршрутизации профильных пациентов и логистики биообразцов.

Распределение квот ВМП пролеченных пациентов по ФО в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Распределение квот ВМП по ФО за 3 года (2018–2020)



более 60% квот ВМП в НМИЦ гематологии приходится на ЦФО (из них 51% г. Москва, затем Московская, Тульская и Владимирская области)

Гармаева Т. Ц., Куликов С. М., Двирнык В. Н., Лазарева О. В., Герасимова И. Р., Чабая Ю. А., Малолеткина Е. С., Троицкая В. В.,
Гапонова Т. В., Менделеева Л. П., Паровичникова Е. Н.

МАРШРУТИЗАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЛОГИСТИКОЙ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБРАЗЦОВ ПО ПРОФИЛЮ «ГЕМАТОЛОГИЯ» В СУБЪЕКТАХ РФ: НЕОБХОДИМОСТЬ ИЗУЧЕНИЯ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ МЕЖДУ МЕДИЦИНСКИМИ ОРГАНИЗАЦИЯМИ СУБЪЕКТОВ РФ ДЛЯ ОЦЕНКИ ПОТОКОВ ДВИЖЕНИЯ БОЛЬНЫХ И ОБЪЕМОВ ВЫПОЛНЯЕМЫХ ЛАБОРАТОРНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Описание, изучение и автоматизация маршрутизации профильных пациентов с логистикой биообразцов является одним из ключевых разделов организационно-методической и научно-методической поддержки медицинских организаций 3-го уровня (МО) субъектов РФ в рамках совершенствования оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи (СМП/ВМП) по профилю «гематология» в РФ.

Цель работы. Описание системы маршрутизации больных заболеваниями системы крови и их биообразцов, изучение выявленных взаимосвязей между аффилированными профильными и смежными МО субъектов РФ, наглядное представление типовых моделей реальных маршрутов для оценки потоков движения пациентов и объемов лабораторно-диагностических исследований.

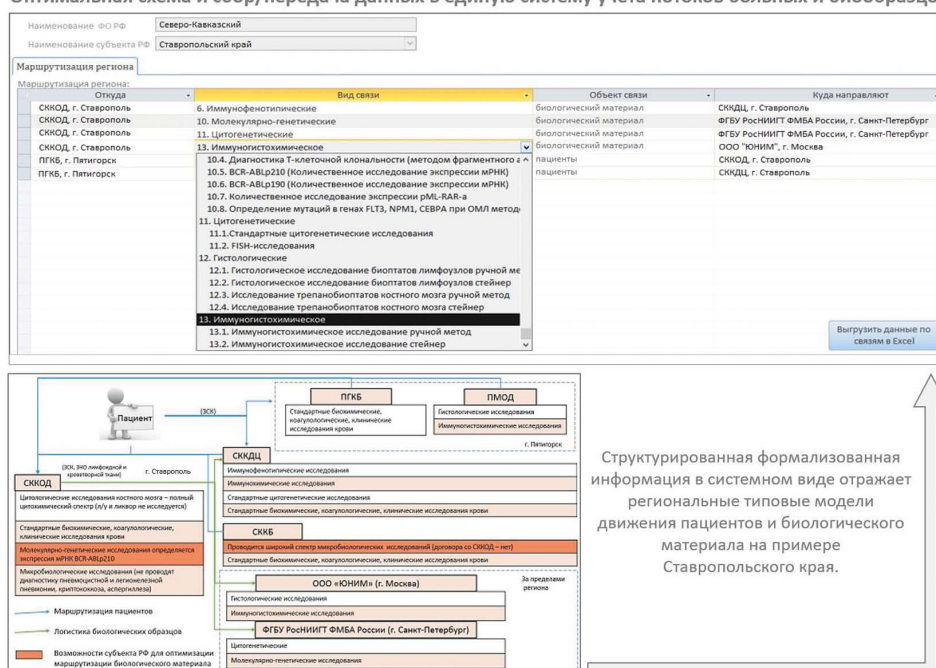
Материалы и методы. По данным чек-листов, визитов в МО 85 субъектов РФ во время выездных мероприятий (ВМ), выполненных в 2019–2021 гг., аналитических отчетов с использованием специально созданной структуры формализованного описания маршрутов больных и биообразцов на основе паспорта гематологической службы РФ, интервьюирования, поэтапно разработаны условные схемы маршрутизации профильных пациентов в соответствии с типовыми территориальными особенностями организации гематологической службы в регионах.

Результаты и обсуждение. В понятие «маршрутизация пациентов» включены перечень определений административного (порядки, стандарты, приказы, регламенты, касающиеся этапов и уровней оказания СМП/ВМП); клинического и научно-практического (протоколы и алгоритмы диагностики и терапии, клинические рекомендации, договоры на исследования с логистической поддержкой), включая телемедицинские технологии; логического и транспортно-географического характера (геопортал ЕГИСЗ). Следуя системному учету вышеперечисленных характеристик в построении примерных схем маршрутизационных потоков больных и их биообразцов с логистикой в субъекте РФ, становится возможным не только наглядно представлять существующие и постоянно изменяющиеся взаимосвязи аффилированных МО с выделением узловых «точек роста» и соответствующих «треков», но и оценивать объемные показатели по движению числа пациентов и по количеству выполняемых лабораторно-диагностических исследований. Полученные описания нуждаются в дальнейшей реальной проверке на основе последующей автоматизации этих процессов. Уязвимым местом разрабатываемых информационных систем является

отсутствие привязки к комплексному описанию системы маршрутизации профильных больных и биообразцов.

Заключение. На основе изучения типовых моделей системы маршрутизации больных заболеваниями системы крови в субъектах РФ, выявления отклонений, формируется сетевое взаимодействие гематологической службы РФ. Практическая значимость оперативной информации о маршрутах движения пациентов и биообразцов возрастает при соблюдении принципа коллективной ответственности за верификацию диагноза, мониторинг терапии с контролем качественных долгосрочных показателей.

Оптимальная схема и сбор/передача данных в единую систему учета потоков больных и биообразцов



Гармаева Т. Ц., Зайцев Д. А., Герасимова И. Р., Куликов С. М., Стаценко Т. П., Джулакян У. Л., Менделеева Л. П., Гапонова Т. В., Паровичникова Е. Н.

ДИНАМИКА НАУКОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПУБЛИКАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ ЗА 5,5 ГОДА (2016–2021 Г.)

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Проведение периодической оценки результативности научной, в том числе публикационной, активности НМИЦ гематологии является ключевым разделом развития научно-исследовательского потенциала, достижения целевых показателей, представления внутренних и внешних рейтингов результатов научной деятельности (РНД). Для полноценной и объективной оценки наукометрических показателей авторов публикаций, публикационной активности организации большое значение отводится непрерывному мониторингу российских и международных глобальных цитатных баз данных (РИНЦ, WoS/Scopus) с представлением периодических динамических характеристик для принятия решений в рамках научно-организационной деятельности.

Цель работы. Оценка публикационной активности сотрудников — авторов статей в научных журналах за 5-летний период (2016 — 1-е полугодие 2021 гг.) по первому автору публикации.

Материалы и методы. Учтены данные по сотрудникам (руководители структурных подразделений, научные сотрудники, врачи, исследователи, специалисты и другие), аффилированным с профильным учреждением в базах данных, тип публикации — «научная статья в журнале» (из них вручную отобраны полнотекстовые статьи), база данных — «публикации, включенные в РИНЦ» за период работы в НМИЦ гематологии первого автора статьи и соавторство во внешней российской и международной коллаборации. Дополнительно провели выборку статей, учтенных в других источниках (всего 32 статьи). Для каждой соответствующей критериям выборки статьи представлены импакт-факторы российских (РИНЦ) и зарубежных (Scimago Journal Rank) изданий.

Результаты и обсуждение. Всего актуализированы профили более 380 авторов научных произведений. Общее количество полнотекстовых публикаций — 1029 статей в рейтинговых научных изданиях, входящих в перечень, рекомендуемых ВАК, в том числе 936 (91%) статей в научных журналах с импакт-фактором не менее 0,3: статей

Таблица. Динамика результативности публикационной активности НМИЦ гематологии за 5 лет (2016 — 1-е полугодие 2021 гг.) по данным РИНЦ среди 53 научных центров Минздрава России

№	Показатель	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Позиция рейтинга
1	Индекс Хирша	57	72	79	83	89	94	10–13
2	Число научных сотрудников с индексом Хирша 10 и более	17	32	47	55	61	70	-
3	Число авторов в Science Index	304	316	339	356	384	-	-
4	Общее количество публикаций за 5 лет*	2332	2474	2891	2933	3121	-	11
5	Общее количество цитирований за 5 лет*	4218	4595	5501	5617	6737	-	16
6	Общее количество статей в зарубежных журналах за 5 лет*	380	563	703	762	727	-	2-3
	- в том числе доля %	16	23	24	26	24	-	2
7	Общее количество публикаций, входящих в WoS и/или Scopus за 5 лет*	1631	1584	1802	1710	1928	-	2-4
	- в том числе доля %	70	64	62	58	63	-	2
8	Число авторов статей в журналах Web of Science или Scopus	412	364	425	359	412	-	10
	- в том числе доля %	84,9	82,5	88,7	84,1	94,9	-	2
9	Число публикаций в РИНЦ (год)	649	504	753	484	656	-	7
10	Средневзвешенный импакт-фактор	1,275	1,852	1,937	2,719	2,373	-	1-2

* Расчет показателя приведен нарастающим итогом

за первым авторством — 591 (63%), во внешнем соавторстве — 345 (37%). Количество цитирований статей — 5573, суммарный импакт-фактор изданий полнотекстовых публикаций — 1147,104. Индекс Хирша организации увеличился почти в 2 раза (с 57 до 94) — 10–12-я позиции рейтинга среди 53 научных медицинских организаций Минздрава России, число научных сотрудников с индексом Хирша 10 и более выросло в 4 раза (с 17 до 70). По средневзвешенному импакт-фактору изданий организация стабильно занимает 1–2-ю позицию рейтинга, по доле публикаций, входящих в WoS/Scopus — 2-е место, по доле авторов статей в журналах WoS/Scopus — 2-я позиция.

Заключение. По представленной динамике наукометрических показателей показано, что 95% авторов НМИЦ гематологии публикуют статьи в изданиях, индексируемых глобальными международными базами данных, что отражает высокое качество и востребованность РНД. Наиболее эффективным методом научно-организационных работ сбора, учета, систематизации и актуализации РНД является использование информационных инструментов на основе разработанной комплексной автоматизированной системы оценки результативности научной деятельности.

Гармаева Т. Ц., Лазарева О. В., Цыба Н. Н., Малолеткина Е. С., Куликов С. М., Менделеева Л. П., Гапонова Т. В., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.

СОСТОЯНИЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: ПРОБЛЕМЫ, СТРУКТУРА ВЗАИМОСВЯЗЕЙ И СТРАТЕГИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Среди всех злокачественных новообразований (ЗНО) опухолевые заболевания системы крови составляют около 10%, занимая 7-е место в структуре заболеваемости ЗНО. Именно у этих пациентов адекватное иммунохимиотерапевтическое воздействие позволяет достигать высокие показатели долгосрочной выживаемости, сопоставимой с биологическим излечением.

Цель работы. Оценка/анализ состояния гематологической службы субъектов РФ в рамках деятельности НМИЦ по реализации федеральных проектов национальной программы «Здравоохранение» (2018–2021 гг.).

Материалы и методы. Описательный анализ по данным 115 выездных мероприятий, паспорта гематологической службы РФ, чек-листов, анкет экспертов, журналов учета больных/картотек, отчетов главных внештатных специалистов гематологов регионов, аналитические данные медицинских информационно-аналитических центров (МИАЦ) субъектов РФ (ФФСН).

Результаты и обсуждение. Гематологическая служба представлена в 82 субъектах РФ. Отсутствуют врачи-гематологи в 3 регионах: Чукотский и Ненецкий АО, Еврейская АО. Оказание СМП/ВМП по профилю «гематология» осуществляется преимущественно в гематологических подразделениях многопрофильных прикрепленных больниц 3 уровня (до 60%), параллельно (до 30%) диагностика и терапия злокачественных лимфом — в онкодиспансерах. И только в 10 регионах гематологическая служба полностью функционирует на базе онкодиспансеров. В РФ на 01.01.2021 г. было развернуто 3940 гематологических

коек для круглосуточного пребывания больных и 545 койко-мест дневного стационара, трансплантационные технологии выполняются в 25 МО 9 субъектов РФ, из них 15 — это МО федерального подчинения. В оказании профильной СМП/ВМП задействован 1401 врач-гематолог: на амбулаторном этапе — 445, в стационарах — 1096. За 3 года при увеличении числа штатных должностей снижается укомплектованность службы физическими лицами: нормативные значения кадрового обеспечения специалистами амбулаторного звена фактически не достигнуты (0,89 с учетом совместительств и совмещений). Большинство гематологических отделений МО 3-го уровня субъектов РФ не соответствуют нормативным требованиям оснащенности, недостаточно развиты профильные лабораторные разделы первичной диагностики заболеваний системы крови и мониторинга терапии, а также микробиологические. В МО большинства субъектов РФ недостаточная информационная поддержка клинических и лабораторных подразделений.

Заключение. Развитие гематологической службы РФ направлено на создание логистически связанной, структурированной сети территориальных МО с межрегиональными взаиморасчетами и обоснованными/автоматизированными маршрутами потоков больных и биоматериалов. Узловыми единицами каждого федерального округа РФ должны стать Центры гематологии с трансплантационными и клеточными технологиями на базе прикрепленных многопрофильных больниц с развитой медицинской и лабораторной инфраструктурой.

Герова О. А., Давлятханова Е. И., Лобачева Е. В., Андрюшкина А. В.

РЕКРУТИНГ ДОНОРОВ КОСТНОГО МОЗГА В НАЦИОНАЛЬНЫЙ РДКМ

БФ Национальный РДКМ

Введение. «Национальный регистр доноров костного мозга им. Васи Перевощикова» (Национальный РДКМ) объединяет 5 региональных регистров: Карельский регистр, АНО «Приволжский РДКМ», АНО «Башкирский РДКМ», АНО «Южный РДКМ», АНО «Сибирский РДКМ». Работа отделов рекрутинга региональных регистров ведется и контролируется Национальным РДКМ. Исключением является Карельский регистр, деятельность которого является полностью автономной. Привлечение добровольцев в состав регистра происходит с помощью акций, которые проводятся в различных регионах Российской Федерации (РФ), и привлечения доноров крови в учреждениях службы крови. Также граждане РФ вступают в регистр самостоятельно с помощью медицинских офисов лабораторий-партнеров или почты РФ. Национальным РДКМ разработана и внедрена система оценки качества рекрутинга с целью сокращения расходов на включение потенциальных доноров и повышения доступности доноров для пациентов, нуждающихся в трансплантации костного мозга.

Цель работы. Оценка качества рекрутинга доноров костного мозга.

Материалы и методы. Обследованная группа включала 58737 добровольцев, вступивших в регистр через региональные регистры, рекрутинг которых ведет Национальный РДКМ, а также 179 потенциальных доноров, запрошенных для выполнения контрольного НЛА-типирования отделом поиска доноров Национального РДКМ.

Результаты и обсуждение. Для оценки качества рекрутинга была разработана двухступенчатая система. Первая ступень оценки качества производится на базе регионального регистра и включает в себя активную связь сотрудника регионально-го регистра с добровольцем. При оценке анкет, направляемых на контроль, используются следующие показатели: правильность заполнения анкеты, наличие заболеваний, наличие подписей. На данном этапе на контроль уходит 30% анкет, поступивших от добровольцев. В результате контроля из 58 737 рекрутированных добровольцев первичное НЛА-типирование для включения в регистр было выполнено только 51 567. Вторая ступень оценки качества рекрутинга производится на этапе установления связи с потенциальным донором сотрудника отдела поиска

неродственного донора Национального РДКМ. Всего было инициировано 179 первичных контакта с потенциальными донорами для организации контрольного HLA-типирования и обследования донора. Из них 114 (73%) потенциальных доноров сдали образцы, 65 (37%) оказались недоступными. Структура недоступности донора: 5 — абсолютные медицинские противопоказания; 21 — временный медицинский отвод; 4 — нет связи с донором; 21 — отказ быть донором; 14 — отказ временный, связанный с эпидемиологической обстановкой или работой. Для оценки некачественного рекрутинга используются 2 показателя: нет связи

с донором, отказ быть донором. Данная группа составила 25 человек (13,96%).

Заключение. Основным источником добровольцев Национального РДКМ являются акции и самостоятельное вступление потенциальных доноров в регистр. С помощью двухступенчатой системы оценки качества и обратной связи с отделом рекрутинга Национальный РДКМ обеспечивает высокие показатели эффективности работы с потенциальными донорами. Так, в сравнении с данными государственных региональных регистров недоступность донора в них составила 57% против 37% в Национальном РДКМ.

Галстян Г.М., Щекина А.Е., Баженов А.В.

ЕСТЬ ЛИ ЖИЗНЬ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ (ОРИТ) ПАЦИЕНТА С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Пациенты с заболеваниями системы крови, которые переводятся в ОРИТ, часто имеют неблагоприятные прогностические факторы (возраст, коморбидность, гиперлейкоцитоз, предлеженность и т.д.). С другой стороны, после пребывания в ОРИТ не у всех пациентов возможно выполнение в полном объеме лечения гемобластоза.

Цель работы. Оценить долгосрочную выживаемость гематологических пациентов, получавших лечение в ОРИТ.

Материалы и методы. В исследование включены 232 пациента с заболеваниями системы крови, госпитализированных в ОРИТ в связи с развитием критических состояний, из них у 68 пациентов проводилось химиотерапевтическое лечение впервые диагностированного острого лейкоза (ОЛ) (44 пациента с ОМЛ, 16 больных ОЛЛ, 8 больных ОПЛ) и 164 пациента были после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Оценивали общую выживаемость (ОВ) и безрецидивную выживаемость (БРВ), риск развития рецидива. Данные представлены в виде медианы, 95% доверительного интервала (ДИ).

Результаты и обсуждение. Среди больных ОМЛ, выписанных из ОРИТ, 5-летняя ОВ составила 42,6% (ДИ 95%: 31,9 — 53,3%), медиана ОВ — 23,4 мес., 5-летняя — 39,3% (ДИ 95%: 29,3 — 58,3%), медиана 22,8 мес. Среди больных ОЛЛ, выписанных из ОРИТ, 5-летняя ОВ составила 42% (ДИ 95%: 27 — 57%), медиана ОВ — 32 мес., 5-летняя БРВ составляла 56,4% (ДИ 95%: 41,6 — 71,2%). 5-летняя ОВ больных ОПЛ составила 100%, 5-летняя БРВ 33,3% (ДИ 95%: 6,3 — 60,5%). 5-летняя ОВ больных после алло-ТГСК, выписанных из ОРИТ, составила 9%, прогноз был хуже при развитии поздних, чем ранних, осложнений после алло-ТГСК.

Заключение. После лечения угрожающих жизни осложнений, возникших при проведении индукционной терапии, отдаленная выживаемость пациентов с ОЛ сопоставима с таковой у пациентов, у которых не было тяжелых осложнений. Развитие поздних осложнений у пациентов после алло-ТГСК является неблагоприятным прогностическим фактором, даже после их успешного лечения и выписки из ОРИТ большинство из них умерли в течение 5 лет.

Герасимова И.Р., Гармаева Т.Ц., Лазарева О.В., Зайцев Д.А., Чабаяева Ю.А., Малолеткина Е.С., Куликов С.М., Савченко В.Г.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАБОТЫ ПАСПОРТА ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ РФ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Паспорт гематологической службы РФ (Паспорт) формата Access — информационно-справочная система с детальной структурой и инфраструктурой медицинских организаций (МО) гематологической службы (Служба) 85 субъектов РФ, разработка которой началось в 2018 году и продолжает актуализироваться. В конце 2020 года Паспорт стал прототипом, действующей моделью информационной и концептуальной структуры («ядра») Портала межрегионального взаимодействия (Портал) для Службы главных внешних специалистов (ГВС) федеральных округов (ФО)/субъектов.

Цель работы. Описание Паспорта в ракурсе возможностей реализации функций менеджирования, постановки задач, контроля их исполнения и эффективного управления Службой во всех ФО/субъектах РФ посредством формирования подробных знаний обо всех ключевых показателях.

Материалы и методы. В качестве основного модуля Портала при автоматизации всех процессов Паспорт позволит создавать целостные, наукоемкие решения системных, комплексных управленческих, административных и стратегических отраслевых задач, а расширение структуры Паспорта и привлечение к совместной работе ГВС ФО/субъектов позволит реализовать методы единого комплексного вектора развития Службы (дорожных карт, программ развития).

Результаты и обсуждение. Паспорт включает данные о профильных МО всех уровней, оказывающих специализированную (СМП) и высокотехнологичную медицинскую помощь (ВМП) на амбулаторно-поликлиническом этапе и в рамках круглосуточного стационара, включая данные об инфраструктуре, мощностях и кадровом составе. Помимо основных целевых объектов

учета Паспорт включает: лабораторную службу (морфологическая, иммунологическая, цитогенетическая, молекулярно-генетическая и др.), организации, выполняющие инструментальные методы исследования, патолого-анатомические бюро, высшие учебные заведения (вуз) — кураторы, аффилированные организации. Сбор и анализ основных показателей в рамках паспортизации в 2019–2020 годах характеризуется высокой эффективностью и результативностью и на текущем этапе уже позволил детально описать и продемонстрировать Службу Центрального и Дальневосточного федеральных округов (ФО) РФ, выявить 9 основных, 1 эталонную, 2 вариативные модели организации профильной МП взрослому населению в 80 субъектах РФ с учетом всех их особенностей и разработать типовые схемы оказания СМП и ВМП (территориально распределенную, централизованную). Основные элементы Паспорта представлены в виде отдельных информационных блоков («Регионы РФ», «Организации», «Персоналии»), включают взаимосвязанную организацию полей и структурированные разделы, обладают возможностью внутренней фильтрации данных для отображения только необходимой пользователю информации.

Заключение. Эффективность работы с данными Паспорта подтверждена возможностями уже проведенного анализа и прогнозирования потребностей Службы в совершенствовании профильной МП, штатных нормативов, стандартов оснащения, порядков оказания МП, выделении ключевых моделей организации Службы. Достижение показателей результативности работы с данными Паспорта стало возможно благодаря понятной и логичной структуре его внутренних связей, эргономичному пользовательскому интерфейсу, гибкости, многозадачности, простоте навигации и использования.

Герасимова И. Р., Гармаева Т. Ц., Лазарева О. В., Зайцев Д. А., Чабая Ю. А., Малолеткина Е. С., Куликов С. М., Савченко В. Г.

ПОРТАЛ МЕЖРЕГИОНАЛЬНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ – ИНФОРМАЦИОННО-СПРАВОЧНАЯ ПЛАТФОРМА ОРГАНИЗАЦИИ УПРАВЛЕНИЯ И ЭКСПЕРТИЗЫ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ РФ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Национальным проектом «Здравоохранение» поставлены задачи по курации, совершенствованию и реформированию гематологической службы РФ (Служба) посредством организационно-методического руководства, поэтапного сопровождения деятельности профильных прикрепленных медицинских организаций (МО) 85 субъектов РФ, оказывающих специализированную (СМП) и высокотехнологичную помощь (ВМП), и детального мониторинга и систематизации данных. Для этих целей разрабатывается Портал межрегионального взаимодействия (Портал), выполняющий роль детального онлайн-справочника/площадки для информационного взаимодействия врачей-гематологов субъектов РФ и позволяющий осуществлять организационно-методическую поддержку, проведение расширенной аналитики региональных показателей.

Цель работы. Описание структуры, концептуальной архитектуры, целей, задач и функций Портала в качестве многопользовательской информационно-справочной системы для Службы РФ с возможностью ведения, учета и контроля значимых показателей с разными уровнями доступа.

Материалы и методы. Основные источники данных: Паспорт Службы, данные выездных мероприятий, информационные справки и чек-листы, информация телемедицинских консультаций и организационно-методических мероприятий. Для анализа данных использованы методы: теоретические (анализ, обобщение), количественные (статистические), социологические (анкетирование, интервьюирование).

Результаты и обсуждение. Портал НМИЦ гематологии — информационно-справочная платформа для организации управления

Службой и экспертизы в области контроля показателей, отражающих эффективность оказания СМП и ВМП, разработки стратегии и методологии научно-практической, аналитической, аудиторской деятельности. Основные характеристики Портала: формализованное описание всех показателей Службы (включая схемы маршрутизации пациентов и биологических образцов) с привязкой к демографическим и статистическим показателям, система оценки/рейтинга субъектов РФ с указанием преимуществ/недостатков функционирования Службы, система учета данных в динамике и перспективного планирования вектора дальнейшего развития. Отличительными особенностями Портала являются: построение системы горизонтальных/сетевых и вертикальных коммуникаций (с НМИЦ гематологии (центром лидерства), главными внештатными специалистами-гематологами в ФО/субъектах РФ, Службой главного гематолога, заведующими отделениями гематологии, специалистами ассоциированных организаций, оргметодотделами), организация совместной работы с отчетной документацией и создание сервиса хранения нормативно-справочной информации (НСИ), реализация механизма контрольных функций выполнения методических рекомендаций с разделением уровня ответственности. Структура Портала: Паспорт Службы («ядро» БД: «Телефонный справочник», «Статистика», «Организации», «Картография»), модуль «Календарь мероприятий», модуль «Документы».

Заключение. Проектирование, тестирование, ввод в эксплуатацию и дальнейшая поддержка Портала подразумевает поэтапную реализацию. В практическом плане Портал позволит осуществлять динамический мониторинг Службы и рациональное использование существующей ресурсной базы.

Гилязитдинова Е. А., Меликян А. Л., Суборцева И. Н., Колошейнова Т. И., Шашкина К. С., Латышев В. Д., Лукина Е. А., Моисеева Т. Н., Шатохина Е. А., Двирных В. Н., Судариков А. Б., Ковригина А. М.

КЛИНИКО-МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С МАСТОЦИТОЗОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Мастоцитоз — гетерогенная группа заболеваний, которые характеризуются чрезмерной пролиферацией и накоплением клональных (неопластических) тучных клеток (ТК) в одном или нескольких органах. Мастоцитоз — редкое заболевание, истинная распространенность различных форм мастоцитоза в РФ неизвестна. Этиология заболевания неизвестна, патогенез в большинстве случаев ассоциирован с клональной аномалией гена C-KIT. Клинические проявления мастоцитоза разнообразны. В современной классификации мастоцитоз выделен в самостоятельную нозологическую группу, объединяющую кожные, системные формы заболевания и тучноклеточную саркому.

Цель работы. Описать частоту встречаемости поражения кожи, анафилаксии, выявления мутации D816V C-KIT при различных формах мастоцитоза.

Материалы и методы. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2016 по 2021 г. наблюдались 82 больных с различными клиническими вариантами мастоцитоза. В соответствии с критериями ВОЗ (2008, 2017 гг.) диагноз кожного мастоцитоза был установлен 23 пациентам, системного мастоцитоза (СМ) — 58, тучноклеточной саркомы — 1. Распределение клинических вариантов в группе СМ: индолентный — 21, тлеющий — 11, агрессивный — 12, тучноклеточная лейкемия — 2, СМ с ассоциированным гематологическим опухолевым заболеванием нетучноклеточной

природы (СМ-АГЗ) — 12 (хронический миеломоноцитарный лейкоз — 3, истинная полицитемия — 2, острый лейкоз — 1, миелодиспластический синдром — 1 чел., MGUS — 1, фолликулярная лимфома — 2 чел., лимфома Ходжкина — 1, Т-клеточный лейкоз из больших гранулированных лимфоцитов — 1).

Результаты и обсуждение. Соотношение мужчины:женщины 1:1,7 (30:52), диапазон возраста 21–80 лет на момент установления диагноза. Поражение кожи: кожный мастоцитоз 100%, индолентный СМ — 90,5%, тлеющий СМ — 63,7%, агрессивный СМ — 25%, СМ-АГЗ — 33,3%. Случаи анафилаксии: индолентный СМ — 28,6%, тлеющий СМ — 27,3%, тучноклеточный лейкоз 1 случай. Информации о мутационном статусе нет у 29,3%, мутация D816V в гене C-KIT не выявлена в 22,4%, положительный результат у 48,3% больных СМ. Среди обследованных мутация D816V в гене C-KIT обнаружена: индолентный СМ — 70,1%, тлеющий СМ — 42,8%, агрессивный СМ — 70%, СМ-АГЗ — 85,7%.

Заключение. При распространенных формах поражение кожи встречается реже в сравнении с индолентной и тлеющей формами СМ. Случаи анафилаксии зафиксированы при индолентной и тлеющей формах СМ и только в 1 случае распространенного мастоцитоза (тучноклеточной лейкемии). Несмотря на гетерогенность клинических проявлений, молекулярная характеристика большинства форм СМ идентична.

Гиматдинова Г. Р., Данилова О. Е., Давыдкин И. Л., Хайретдинов Р. К.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РАЗВИТИЕМ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ

ФГБОУ ВО СамГМУ

Введение. Кардиотоксичность — одно из основных нежелательных явлений при применении полихимиотерапии у пациентов

онкогематологического профиля. В ряде случаев вероятность возникновения осложнений в отношении сердца не связана

с изученными факторами риска. В последние годы особое внимание уделяется генетическим маркерам кардиотоксичности.

Цель работы. Выявить генетические полиморфизмы, ассоциированные с развитием кардиотоксичности у пациентов онкогематологического профиля на фоне ПХТ по данным литературы.

Материалы и методы. Для анализа генетических полиморфизмов, предрасполагающих к возникновению кардиотоксичности, использовались следующие критерии для идентификации данных: достоверность, высокая цитируемость литературного источника; исследования, содержащие метаанализ и систематические обзоры. Исследуемым воздействием были «генетические полиморфизмы», а интересующим результатом — «кардиотоксичность».

Результаты и обсуждение. Согласно литературным данным, существуют гены, способные изменять метаболизм химиотерапевтических агентов в опухолевых клетках. Такие генетические маркеры, как ABCB1, ABCC2, ABCC3, AKAP9, характеризуются возможностью создавать фенотип более агрессивной лекарственной токсичности группы антрациклинов, а также формируют устойчивость к различным противоопухолевым препаратам. Опосредуя транспорт различных конъюгированных органических анионов, включая многие химиотерапевтические агенты, они играют важную роль в утилизации токсичных метаболитов из клеток. Гены, подвергшиеся мутациям в различных локусах, изменяют распределение лекарственных препаратов, их чувствительность и токсичность. Р-гликопротеин, кодируемый предложенными генами, — это АТФ-зависимый насос для оттока лекарств, который

выводит вещества за пределы клетки. Клеточные насосы полиморфизмов придают устойчивость к доксорубину, даунорубину, винкристину, колхицину и ряду других соединений. Уровень экспрессии Р-гп и функциональная целостность могут влиять на фармакокинетику лекарств, которые являются субстратами этого переносчика. Полиморфизмы генов, приводящие к изменениям Р-гп, выглядят как обращенные наружу конформации с ассоциированными нуклеотидсвязывающими доменами и разделенными трансмембральными доменами. Мутация каталитического глутамата приводит к окклюзии АТФ в нуклеотидсвязывающем домене 1, за которой следует остановка транспортного цикла. В результате присутствия данных полиморфизмов происходит снижение скорости выведения высокотоксичных соединений, что предрасполагает к более агрессивному действию химиотерапевтических агентов в отношении миокарда. Генетические полиморфизмы ABCB1, ABCC2, ABCC3, AKAP9 посредством излишне накопившихся метаболитов наиболее быстро приводят к возникновению субклинической дисфункции миокарда по сравнению с пациентами, у которых данные полиморфизмы не были выявлены.

Заключение. Раннее выявление генетических полиморфизмов ABCB1, ABCC2, ABCC3, AKAP9, ассоциированных с возникновением кардиотоксичности, позволит оптимизировать подход к терапии пациентов онкогематологического профиля, предотвратить нежелательные явления со стороны сердца и разработать патогенетически обоснованные мероприятия по профилактике субклинической дисфункции миокарда.

Гительзон Д. Г.¹, Васильев А. Э.¹, Гительзон Е. А.², Данишян К. И.¹

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ СЕНТИРОВАНИИ ВЕН В РОССИИ: ДЕЛЬФИЙСКИЙ КОНСЕНСУС

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ФГАОУ ВО РУДН

Введение. Стентирование вен все чаще используется при лечении стенозов и окклюзий вен, однако в настоящее время нет единого мнения относительно оптимальной анти тромботической терапии.

Цель работы. Определение наиболее часто используемых анти тромботических схем лечения и улучшение результатов стентирования вен в Российской Федерации.

Материалы и методы. Электронный опрос, содержащий три клинических сценария венозного стентирования: не тромботическое поражение, пост тромботический синдром и острый тромбоз глубоких вен (ТГВ), был распространен среди экспертов в области венозного стентирования в России. Опрос был направлен 43 экспертам для определения консенсуса относительно оптимального режима анти тромботической терапии при вышеперечисленных сценариях. Консенсус был

определен как одобрение или отклонение заявления $\geq 67\%$ респондентов.

Результаты и обсуждение. Опрос был завершен 32 экспертами, которые практикуют в 19 медицинских центрах России. Три заявления соответствовали критериям консенсуса. Антикоагулянтная терапия была предпочтительным лечением в течение первых 6–12 месяцев после венозного стентирования при компрессионном поражении вен, а также при однократном остром ТГВ. Пожизненная антикоагулянтная терапия была рекомендована после рецидивирующего ТГВ. Не было достигнуто согласия относительно роли длительной антиагрегантной терапии.

Заключение. Среди экспертов существует консенсус относительно антикоагулянтной терапии после венозного стентирования. Однако в настоящее время нет единого мнения относительно роли антиагрегантной терапии.

Голенков А. К.

КИНЕТИКА ПОЛИКЛОНАЛЬНЫХ СВОБОДНЫХ ЛЕГКИХ ЦЕПЕЙ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ В ПРОЦЕССЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

ГБУЗ МО МОНИКИ

Введение. Неопуховая СЛЦ Ig сыворотки крови при ХЛЛ является поликлональной (ПСЛЦ) и отражает состояние нормальных антителопродуцентов. Поэтому в процессе противоопухолевой химиотерапии важно анализировать не только СЛЦ опухолевого клона (ОСЛЦ), но и ПСЛЦ, что позволяет оценивать избирательность воздействия химиотерапии на иммунную систему.

Цель работы. Оценить значение концентраций опухолевой ОСЛЦ и ПСЛЦ у 50 больных ХЛЛ, находящихся в программах химиоиммунотерапии (ХИТ) лечения.

Материалы и методы. В исследование включено 50 больных ХЛЛ, II–III стадия (Rai), м — 31; ж — 19 в возрасте 61 год (30–76) с показаниями для ХИТ-лечения. Впервые выявленный ХЛЛ диагностирован у 20, фаза прогрессии или рецидива у 23, состояние ремиссии (ПО; ЧО) у 7 больных. Лечение проводили по программам

FCR и BR. Состояние ремиссии оценивали по критериям IWCLL, методом 4-цветной проточной цитометрии (Becton Dickinson) с использованием панели моноклональных антител: CD45, CD19, CD20, CD22, CD79b, CD5, CD23, CD43, CD200, CD25, CD98, и λ . Концентрацию СЛЦ сыворотки крови определяли на иммунохимическом анализаторе Image 800 “Beckman Coulter”, США. В качестве реактивов использовали поликлональные антисыворотки к κ и λ СЛЦ (Binding Site, Англия). Для статистической обработки результатов применяли метод дисперсионного анализа.

Результаты и обсуждение. Из 50 больных ОСЛЦ определены у 32 (64%), а у 18 (36%) — только ПСЛЦ. У 26 — ОСЛЦ был κ -типа (81,3%), а у 6 (18,7%) — λ -типа. У 18 — с ПСЛЦ их концентрация имела разнонаправленный характер. У 9 — были повышены концентрации κ и λ , у 7 — повышены и снижены κ , без изменения λ/κ отношения, у 2 — снижены концентрации κ и λ СЛЦ. Больные

этой группы имели ХИТ-предлеженность. Несмотря на это, у большинства из них активность антителопродукторов по сумме λ - и λ -концентраций СЛЦ относительно нормы была сохранена. У 32 больных ОСЛЦ (26) и λ (6) фенотипов отмечена супрессия ПСЛЦ. Так при λ -типе ОСЛЦ, имелось умеренное снижение ПСЛЦ λ -фенотипа (МЕ 10,1 мг/л против 12,7 мг/л в норме). При λ -типе ОСЛЦ неопухолевые (ПСЛЦ λ -фенотипа) были значительно снижены (МЕ 1,59 мг/л против 7,3 мг/л в норме,). Следует отметить, что в данную группу были включены больные первичные и предлеженные. Полученные результаты могут свидетельствовать о более глубоком угнетении ПСЛЦ- при λ -типе ОСЛЦ или о резистентности к ХИТ

этой группы больных, когда цитотоксическое действие приходится не на опухолевые клетки, а на нормальные антителопродукторы. У 11 больных с впервые выявленным ХЛЛ с ОСЛЦ λ -фенотипа концентрация ПСЛЦ λ -фенотипа составляла 11,4 мг/л, что было выше, чем в группе больных с первичным и предлеженным ХЛЛ с λ -фенотипом СЛЦ (10,1 мг/л).

Закключение. Анализ концентраций ПСЛЦ, отражающих функцию нормальных антителопродукторов, показал более выраженную их супрессию при λ -фенотипе ОСЛЦ при большей цитостатической предлеженности и разнонаправленный характер при ХЛЛ без секретиции СЛЦ.

Голобоков А. В., Полянская Т. Ю., Карпов Е. Е., Сампиев М. С., Мишин Г. В., Садыкова Н. В., Петровский Д. Ю., Королёва А. А., Ткачук А. И., Ким А. Ю., Зоренко В. Ю.

ПРИЧИНЫ, ПРИВОДЯЩИЕ К РЕВИЗИОННОМУ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЮ ПРИ ГЕМОФИЛИЧЕСКОЙ АРТРОПАТИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, травматолого-ортопедическое отделение

Введение. С ростом числа эндопротезирований суставов у пациентов с гемофилической артропатией неуклонно отмечается и рост количества ревизионных эндопротезирований суставов [1].

Цель работы. Проанализировать причины, приводящие к проведению ревизионного эндопротезирования у больных гемофилией.

Материалы и методы. Проанализировано 105 историй болезни пациентов с гемофилической артропатией, которым проведено ревизионное эндопротезирование коленных или тазобедренных суставов. Все операции проведены в травматолого-ортопедическом отделении ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в период с 2018 по 2021 год. В исследование включены все пациенты с гемофилической артропатией, у которых выполнено ревизионное эндопротезирование. Из исследования исключены пациенты с иной гематологической патологией.

Результаты и обсуждение. Всего за период с 2018 по 2021 г. в травматолого-ортопедическом отделении ФГБУ «НМИЦ

гематологии» Минздрава России проведено 105 операций (100%) ревизионного эндопротезирования. По поводу асептической нестабильности (тугоподвижности, износа компонентов эндопротеза, перегрузки, травмы, остеопорозных изменений в костной ткани протезированных суставов) [2] выполнено 55 (52,4%) оперативных вмешательств с заменой всех компонентов эндопротеза или одного из компонентов эндопротеза. В связи с развившейся перипротезной инфекцией выполнено 50 (47,6%) этапных эндопротезирований с удалением компонентов эндопротеза и установкой артикулирующего или блокового спейсера.

Закключение. Исследование показывает, что в настоящее время среди причин, приводящих к ревизионному эндопротезированию у пациентов с гемофилической артропатией, первое место занимает асептическая нестабильность, требующая замены одного или нескольких компонентов эндопротеза. Второе место занимает глубокая перипротезная инфекция, требующая этапного хирургического лечения.

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

ПРИМЕНЕНИЕ МАЛЫХ ДОЗ ГЕМЦИТАБИНА В ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВОВ / РЕЗИСТЕНТНЫХ ФОРМ ГРИБОВИДНОГО МИКОЗА / СИНДРОМА СЕЗАРИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Наиболее распространенными заболеваниями среди кожных Т-клеточных лимфом являются грибовидный микоз и его лейкоэмический вариант — синдром Сезари. Эти опухоли имеют хронический прогрессирующий характер течения. До настоящего времени эффективных методов терапии, особенно поздних стадий заболевания, нет. У около 30% больных отмечается отсутствие эффекта иммунотерапии препаратами интерферона, различных методов лучевой терапии, а также комбинированных схем лечения. Возможности терапии ограничивает возраст пациентов (медиана возраста 62 года), несколько линий предшествующего лечения, что приводит не только к резистентности опухолевых клеток, но и накопленной токсичности. Таким образом, использование потенциально эффективных химиотерапевтических агентов в меньших дозах с редукцией токсичности (в первую очередь миелотоксичности), позволит расширить когорту больных. Применение гемцитабина, доказанно эффективного препарата в лечении ГМ/СС, в малых дозах, но с увеличением продолжительности введения, впервые осуществлено в лечении различных солидных опухолей, где было доказано как минимум сохранение эффективности с редукцией миелотоксичности.

Цель работы. Оценить эффективность применения малых доз гемцитабина в лечении рецидивов / резистентных форм грибовидного микоза / синдрома Сезари.

Материалы и методы. Включено 14 пациентов с верифицированным диагнозом ГМ/СС с рецидивами / резистентными формами.

Результаты и обсуждение. В данном исследовании из 14 больных с резистентными формами ГМ/СС (у 10 пациентов — ГМ, у 3 — СС, у 1 — трансформация ГМ в крупноклеточную лимфому) применялась 6-часовая инфузия гемцитабина в дозе 250 мг/м². В результате у 86% больных достигнут общий ответ: в 29% — полная ремиссия, 50% — частичная ремиссия, 21% — стабилизация, прогрессия заболевания — 14% (2 пациента).

Закключение. Данное исследование показало перспективность применения пролонгированных гемцитабина в лечении пациентов различных возрастных групп с поздними стадиями ГМ/СС, у которых как минимум две предшествующие линии терапии не имели эффекта. А именно, был получен общий ответ (ПР/ЧР) в высоком проценте случаев, и также данная схема терапии позволила выполнить лечение у пожилых пациентов. Для оценки долгосрочных результатов необходимо дальнейшее продолжение исследования.

Горенкова Л. Г.¹, Белоусова И. Э.², Кравченко С. К.¹, Ковригина А. М.³, Сидорова Ю. В.³, Рыжикова Н. В.³, Лепик Е. Е.⁴**СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ПЕРВИЧНЫХ КОЖНЫХ Т-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМ: ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ БРЕНТУКСИМАБА ВЕДОТИНА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, ³ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ⁴НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой/ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России

Введение. Первичные Т-клеточные лимфомы кожи представляют собой редкую гетерогенную группу лимфопролиферативных заболеваний с преимущественным поражением кожи и подкожно-жировой клетчатки. Половину этих случаев составляет грибовидный микоз (ГМ), около 25% — CD30-позитивные лимфопролиферативные заболевания кожи (CD30+ЛПЗ): первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома (пк-АКЛ) и лимфоматоидный папулез (Лип). При иницирующем лечении больных с ГМ/СС, осуществляемом на территории РФ, около 30% больных оказываются резистентными к различным лечебным воздействиям, особенно на поздних стадиях. Проблемой лечения CD30+ЛПЗ является внекожная диссеминация при пак-АКЛ, неуклонно рецидивирующее течение Лип без «светлых промежутков». Данные особенности терапии кожных лимфом диктуют необходимость поиска новых возможностей лечения. Брентуксимаб ведотин согласно результатам международного рандомизированного исследования ALCANZA показал высокую эффективность в лечении Т-клеточных лимфопролиферативных заболеваний кожи.

Цель работы. Оценить эффективность применения брентуксимаба ведотина у пациентов с кожными Т-клеточными лимфомами в группе неблагоприятного прогноза, получивших как минимум одну линию системной терапии

Материалы и методы. В исследование включен 21 пациент: 16 мужчин и 5 женщин. У 8 пациентов верифицирован диагноз ГМ, у 5 — синдром Сезари, у 6 больных — кожные CD30+ЛПЗ (5 — пак-АКЛ, 1 — Лип), у 2 — первичная кожная периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная. Диагноз

Т-клеточной лимфомы кожи был верифицирован на основании анамнеза заболевания, характера кожных поражений, гистологического, иммуногистохимического, в ряде случаев — и молекулярно-генетического исследований (определение перестройки гена Т-клеточного рецептора) биоптата кожи.

Результаты и обсуждение. Среди больных с ГМ/СС у 12 из 13 диагностированы поздние стадии заболевания. Внекожное поражение диагностировано в 57% случаев. Медиана линий предшествующей терапии составила 3 (от 1 до 8 видов лечения). Общий ответ на лечение достигнут в 91% (у 19 из 21 больного), из них в 53% случаев получена полная ремиссия заболевания, в 31% — очень хорошая частичная ремиссия и в 16% — частичная ремиссия. У 2 пациентов отмечено прогрессирование заболевания (после 1 и 4 цикла). У части пациентов в частичной ремиссии в результате терапии брентуксимаба ведотином, проводилась дополнительная терапия (лучевая терапия, препараты интерферона-альфа, курсы системной терапии), что позволило получить более глубокий противоопухолевый ответ. Из 19 ответивших на лечение пациентов у двух диагностирован ранний рецидив. Переносимость лечения была приемлемой, а токсичность не превышала уже известную, описанную в более ранних исследованиях. Таким образом, у 89% больных сохраняется стойкий общий противоопухолевый ответ (медиана наблюдения 10 месяцев).

Заключение. В группе пациентов с поздними стадиями заболеваний, неэффективностью к нескольким линиям терапии применение таргетной терапии брентуксимаба ведотином позволило достичь высоких результатов лечения.

Гречёв А. Е., Грибанова Е. О., Рыжко В. В., Гальцева И. В., Капранов Н. Н., Накастов И. М., Бальжанова Я. Б., Королёва Д. А., Шухов О. А., Звонков Е. Е.

ПЕРВИЧНАЯ ИНТЕНСИФИКАЦИЯ ТЕРАПИИ МАКРОГЛОБУЛИНЕМИИ ВАЛЬДЕНСТРЕМА ВЫСОКОГО РИСКА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Макроглобулинемию Вальденстрема (МВ) в настоящее время считают неизлечимым заболеванием, несмотря на успехи использования таргетных препаратов. 5-летняя общая выживаемость (ОВ) пациентов из групп очень высокого и высокого риска составляет 36 и 47% соответственно. Малое число полных ответов (ПО) на стандартную терапию и рецидивирующее течение диктуют необходимость поиска новых эффективных лечебных программ для терапии МВ.

Цель работы. Первичная интенсификация терапии МВ высокого риска. Изучение эффективности интенсивной индукционной химиотерапии и ее сочетания с таргетными препаратами и последующей ауто-ТГСК.

Материалы и методы. Включен 21 пациент. Согласно IPSSWM, 4 и 17 пациентов были в группах среднего и высокого риска соответственно. Гипервискозный синдром был у 12 (57%) пациентов, анемия у 21 (100%), тромбоциты <100 тыс/мкл у 4 (19%), гемолиз у 4 (19%), криоглобулинемия у 4 (19%), ЛАП и спленомегалия у 13 (62%), В-симптомы у 12 (57%). ЛДГ>250 Е/л — у 11 (52%) и альбумин <30 г/л — у 6 (28,5%), β-2-микроглобулин >4 мг/л у 11 (52%) больных. Средние значения P_{lgM} — 45,3 г/л (11–74 г/л), Hb — 82 г/л (56–109 г/л). Мутация MYD88 — L265P была у 16 (76%) и del-17p у 2 (9,5%) пациентов.

Результаты и обсуждение. С февраля 2017 г. по июнь 2020 г. терапия проведена 21 пациенту с МВ. Средний возраст 51,4 года (33–66 лет), 13

мужчин. Четверым пациентам провели 4 курса по ротирующей схеме R-ЕРОСН₂R-BAC. У 17 пациентов использована схема R-ЕРОСН₂R-BAC в комбинации с ибрутинибом. Ауто-ТГСК проведена 15 пациентам. Режим высокодозной консолидации BEAM получили 6 пациентов, у 9 пациентов впервые был использован

Рис. 1. Кумулятивная частота достижения ответов

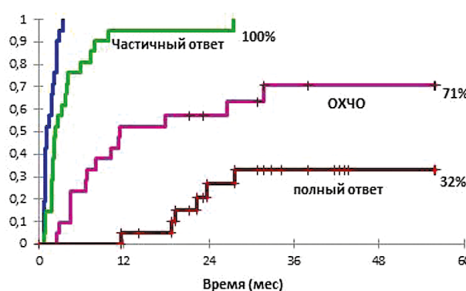


Рис. 2. Кумулятивная частота ПО (P = 0,11)

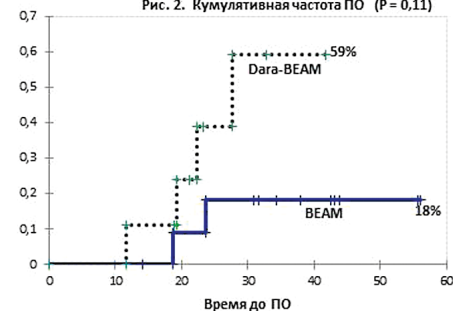


Рис. 3. Общая выживаемость

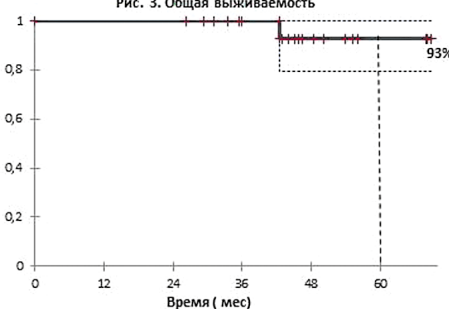
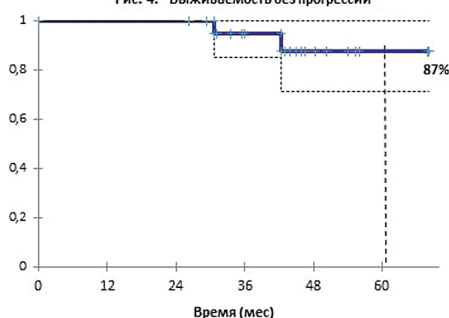


Рис. 4. Выживаемость без прогрессии



новый режим — сочетание программы BEAM с анти-CD38 моноклональным антителом — даратумумабом (Dara-BEAM). Ответ оценивали с использованием модифицированных критериев IWWM-6. При анализе результатов терапии 21 пациента общий ответ составил 100%, частичный ответа (ЧО) достигли — 100%, очень хороший частичный ответ (ОХЧО) — 71% и ПО — 32% (см. рис. 1). При медиане наблюдения 44 месяца 5-летняя ОВ составила 93%, 5-летняя выживаемость без прогрессии (ВБП) — 87%. (см. рис. 3 и 4). Прогрессия через 28 мес. наблюдения была у 1 пациента, не получившего ни таргетных препаратов, ни ауто-ТГСК. Один пациент умер в ПО от COVID-19-пневмонии. В группе пациентов, получивших иммунохимиотерапию с ибрутинибом и последующую высокодозную консолидацию по программе

Dara-BEAM, наблюдается тенденция к увеличению частоты ПО по сравнению с остальными пациентами — 59 и 18% соответственно (см. рис. 2).

Заключение. Программа R-ЕРОСН\R-ВАС с ибрутинибом и последующей высокодозной консолидацией с поддержкой ауто-СКК — высокоэффективная и безопасная лечебная опция для терапии МВ высокого риска, приводящая к достижению глубоких ответов у 71% пациентов, длительным ОВ и ВБП. В то же время первичная интенсификация позволяет реализовать концепцию «стоп»-терапии, что делает её экономически выгодной. Использование высокодозной консолидации по программе Dara-BEAM увеличивает эффективность лечения. Мы продолжаем исследование, что позволит увеличить достоверность полученных результатов.

Грибов В. В.¹, Склянная Е. В.², Ватулин Н. Т.², Эль-Хатиб М. А.²

ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

¹Городская больница № 2, ²ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

Введение. Применение низкоселективных химиопрепаратов потенциально может приводить к токсическому поражению быстро обновляющихся клеток, в том числе клеток печени (лекарственный гепатит).

Цель работы. Определение частоты развития лекарственного поражения печени у онкогематологических больных, получавших цитостатическую терапию.

Материалы и методы. Было обследовано 246 пациентов (139 мужчин, 107 женщин), получавших курсы полихимиотерапии для лечения гемобластозов. При оценке степени поражения печени применялись критерии гепатотоксичности Национального института изучения рака (NCCN, CTC) США, в частности показатели общего билирубина, АЛТ, АСТ. Оценка осуществлялась до и после проведения цитостатических препаратов. Статистическая обработка выполнялась в лицензионном пакете программы MedStat.

Результаты и обсуждение. Было выявлено 11 случаев лекарственного поражения печени (4,5%, 95% ДИ 2,3–7,4%). Среди мужчин лекарственный гепатит наблюдался у 10 пациентов (7,2%,

95% ДИ 3,5–12,1%), среди женщин — у 1 (0,9%, 95% ДИ 0–3,7%). Частота выявления лекарственного поражения печени была достоверно выше среди мужчин, чем среди женщин ($p=0,024$). Гепатотоксичность I степени по NCCN имела место в 9 (81,8%, 95% ДИ 50,9–98,9%) случаев, II степени — в 2 (18,2%, 95% ДИ 1,1–49,1%). Средний уровень билирубина у пациентов при выявлении поражения печени составил 40,8 (36,4;44,9) ммоль/л, АСТ — 69,6 (59,6;79,5) Е/л, АЛТ 66,2 (55,4;91,4) Е/л. Обращает на себя внимание тот факт, что у 5 пациентов (45,5%, 95% ДИ 15,4–77,4%) проявления гепатотоксичности были выявлены после курса полихимиотерапии по схеме BEACOPP.

Заключение. Частота развития лекарственного поражения печени у онкогематологических больных, получающих цитостатическую терапию, составляет 4,5% (95% ДИ 2,3–7,4%). Частота выявления лекарственного поражения печени достоверно выше среди мужчин, чем среди женщин ($p=0,024$). Почти в половине случаев (45,5%, 95% ДИ 15,4–77,4%) признаки поражения печени наблюдались после проведения курса полихимиотерапии по схеме BEACOPP.

Данилец В. В.¹, Буланов А. Ю.², Алекперова С. Б.¹, Мартынова Е. А.¹, Жемчугин Д. Е.¹, Дрозд Т. С.¹, Яроцкая И. А.¹

ПОКАЗАТЕЛИ ТИТРА ВИРУСНЕЙТРАЛИЗУЮЩИХ АНТИТЕЛ У ЛЮДЕЙ, ВАКЦИНИРОВАННЫХ ОТ COVID-19, И КРИТЕРИИ ИХ ОТБОРА ДЛЯ ДОНОРСТВА АНТИКОВИДНОЙ ПЛАЗМЫ

¹ГБУЗ «ГКБ им. М.П. Кончаловского ДЗМ», ²ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

Введение. Положительный опыт применения плазмы реконвалесценто́в при эпидемиях, вызванных коронавирусами SARS CoV и MERS CoV (Y. Cheng et al., 2005), а также отечественный опыт (А.Ю. Буланов и др., 2020) говорят о возможности применения антиковидной плазмы (АП) реконвалесценто́в в комплексной терапии COVID-19. Главным критерием, определяющим терапевтическую эффективность применения АП, служит титр вируснейтрализующих антител (ВНА). С началом массовой вакцинации от COVID-19 стало возможным приглашать для донации АП новую категорию лиц — вакцинированные доноры.

Цель работы. Определить показатели титра ВНА у доноров, вакцинированных от COVID-19.

Материалы и методы. С 07.08.2021 г. по 16.09.2021 г. в трансфузиологическом отделении ГКБ им. М.П. Кончаловского проводилось ретроспективное исследование содержания в сыворотке крови вакцинированных доноров ВНА к SARS-CoV-2. В исследование включили 206 людей, вакцинированных от COVID-19 препаратом «Спутник V». Возраст доноров колебался от 19 до 55 лет (в среднем 39 лет). Распределение по полу — 120 (58,3%) мужчин, 86 (42,2%) женщин. Критериями отбора служили срок с момента введения последней дозы вакцины не менее 30 дней и не более 6 месяцев, отсутствие противопоказаний к донорству. Была проанализирована связь таких характеристик доноров, как пол, возраст, срок вакцинации с титром ВНА. Применялся метод диагностики, основанный на определении наличия или отсутствия

цитопатического действия в культуре клеток в зависимости от титра ВНА анализируемой плазмы (ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России). Учитывая рекомендации администрации по надзору за качеством продуктов питания и медикаментов США (FDA), использовались следующие градации титра ВНА: 1:160 и более — высокий, 1:80 — промежуточный, 1:40 или 1:20 — низкий. За отсутствие ВНА принимали титр $\leq 1:20$. Плазму, полученную от таких доноров, для клинического использования выдавать не рекомендуется. Для дальнейшего донорства АП приглашали тех, чей титр ВНА $\geq 1:160$. Лицам с титром ВНА $\leq 1:40$ рекомендовали другие виды донорства. Статистическая обработка данных проводилась в программах Statistica и Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение. Высокий титр ВНА $\geq 1:160$ выявлен у 34% доноров, промежуточный (1:80) у 7%, низкие титры $\leq 1:40$ у 59%. Титр ВНА свыше 1:320 определялся у 21%, что позволяет рассматривать эту часть доноров как высокоэффективных. Из вакцинированных доноров, у которых была выполнена эффективная донация АП, больше мужчин — 57%. Установлено, что вероятность получения АП с высоким титром ВНА выше у доноров мужчин в возрастной группе 34–55 лет по сравнению с более молодыми донорами. Таким образом, наиболее значимыми критериями отбора лиц вакцинированных от COVID-19 для донорства АП являются мужской пол и возраст от 34 лет.

Закключение. Не у всех лиц, вакцинированных от COVID-19, может быть выполнена эффективная донация АП. Более половины заготовленной АП содержит низкие титры ВНА и не может быть рекомен-

дована для клинического применения. Свыше трети вакцинированных доноров может стать высокоэффективными донорами АП, рекомендованной для клинического применения у пациентов с COVID-19.

Данилина А. М., Рыжко В. В., Двирнык В. Н., Обухова Т. Н., Накастоев И. М., Бальжанова Я. Б., Новикова А. А., Грибанова Е. О.

ВОВЛЕЧЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Поражение центральной нервной системы (ЦНС) при множественной миеломе (ММ) встречается крайне редко (~1% больных) и сопряжено с неблагоприятным прогнозом. Может проявляться в различных формах, включая интратумор и вовлечение оболочек головного мозга (ГМ). Среднее время от диагностики ММ до развития поражения ЦНС составляет 6–18 месяцев, и может проявляться как в дебюте так и в рецидиве заболевания.

Цель работы. Демонстрация случаев поражения ЦНС при ММ.

Материалы и методы. С 2013 по 2021 г. у 7/253 (2,8%) пациентов с ММ было выявлено поражение ЦНС. 4 женщины и 3 мужчин в возрасте 35–68 лет. У всех больных была III стадия заболевания по классификации ISS. Поражение оболочек ГМ было у всех больных, а у 4 из них еще и интратумор. Было проведено от 1 до 4 линий терапии до развития рецидива с поражением ЦНС. Четырем пациентам выполнена трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови.

Результаты и обсуждение. Поражение ЦНС у всех больных выявлено в рецидиве ММ. Медиана времени от установления диагноза до развития поражения ЦНС составила 10,9 месяца (4,7–65 месяцев). Клинические проявления: когнитивные нарушения, дезориентация во времени, пространстве и личности, положительный симптом Кернига, нижний парапарез с нарушением функции тазовых органов, дизартрия, судорожный синдром, нарушение зрения, парез лицевых нервов, экзофтальм, слуховые галлюцинации, эпизоды потери сознания до сопора

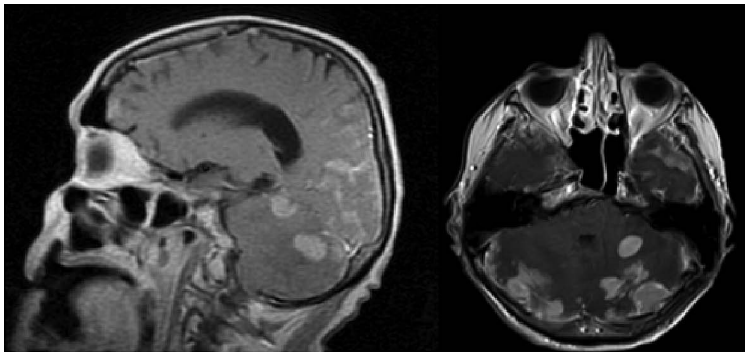


Рис. 1. МРТ головного мозга пациентки 71 года: очаги в обоих полушариях мозжечка, в теменных и затылочных долях, субкортикальных отделах лобных и височных долей, утолщение оболочек головного мозга, компримирование 4-го желудочка

со спонтанным восстановлением сознания. При МРТ головного мозга изменения визуализировали лишь у 4 пациентов: очаговое поражение различных отделов ГМ, признаки отека, утолщение и постконтрастное усиление оболочек ГМ (рис. 1). Лабораторные характеристики спинномозговой жидкости (СМЖ) представлены в таблице: цитоз составил 163/3–5181/3 (медиана 1812/3), 93–98% плазматических клеток (рис. 2). На основании результатов лабораторных исследований СМЖ был подтвержден исходный клон плазматических клеток, который обнаруживался в костном мозге в дебюте ММ. Всем пациентам проводилась комбинированная терапия: системная химиотерапия с включением иммуномодуляторов, алкилирующих агентов, моноклонального антитела (дара-тумаб); интратекальное введение цитостатических препаратов (цитарабин, метотрексат дексаметазон). Трем пациентам выполнялась лучевая терапия на область всего ГМ. Медиана времени от начала лечения нейтролейкемии до смерти составила 174 дня (2–479 дней).

Закключение. Диагностика поражения ЦНС затруднена в связи с неспецифичностью клинических проявлений, которые включают в себя общемозговую и очаговую неврологическую симптоматику, а также психические нарушения. При наличии у пациента неврологических нарушений, не обусловленных другими причинами (гиперкальциемия, гипервискозный синдром, уремия, лекарственная токсичность), необходимо проводить дифференциальную диагностику в том числе и с поражением ЦНС. Обследование должно включать: МРТ головного мозга с внутривенным контрастным усилением, исследование СМЖ (цитологическое, иммунохимическое, иммунофенотипическое, цитогенетическое) для подтверждения клональности плазматических клеток. Целесообразно проведение системной химиотерапии в комбинации с интратекальным введением цитостатических препаратов, лучевой терапии.

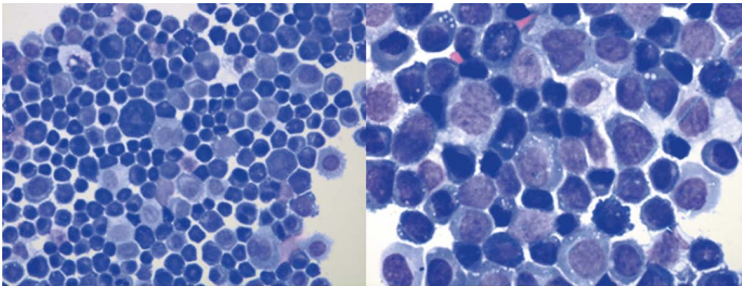


Рис. 2. Цитологическое исследование спинномозговой жидкости: плазматические клетки 93%, омоложденные формы с двух-, трех-, четырехъядерными клетками, с вакуолизацией цитоплазмы

Таблица. Лабораторные характеристики спинномозговой жидкости						
Пациент, возраст	Цитоз, 000/3	% плазматических клеток	Белок, г/л	Парпротеин	Иммунофенотип	Цитогенетическое исследование
К.Е.В., 46 лет	3003	93	2,4	СЛЦ k 768 мг/л	CD138+/CD38+/CD45low/CD19-	t(11;14)(q13;q32)
М.Л.А., 68 лет	339	95	5,752	Gλ 1,7 г/л СЛЦ λ 845 мг/л	CD138+CD38+CD45-CD19-CD56+CD27-CD81-CD117-	не выполняли
М.Р.И., 62 года	163	95	0,38	СЛЦ k следы	не выполняли	не выполняли
А.А.Г., 44 года	1812	98	1,6	СЛЦ k 196 мг/л	CD138+CD38+CD45-CD19-CD56+CD27-	не выполняли
П.П.А., 35 лет	5181	93	1,06	Gλ следы	CD138+CD38+CD45-CD19-CD56-CD27-	делеция 13q/моносомия 13; амплификация 1q21
М.Т.В., 56 лет	375	97	1,55	СЛЦ λ 136 мг/л	CD138+CD38+CD45+CD19-CD56-	t(14;16)(q32;q23), интерстициальная делеция 13q14, амплификация 1q21
А.А.Х., 58 лет	1830	93	5,9	G k 1,25 г/л СЛЦ k следы	CD138+CD38+CD45-CD19-CD56-	не выполняли

Девлетбиева М. Р.

ОСОБЕННОСТИ МАНИФЕСТАЦИИ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

ГБУЗ «Самарская областная детская клиническая больница им. Н.Н. Ивановой», кафедра госпитальной педиатрии

Введение. Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) остается наиболее частой онкологической патологией в детском возрасте. Симптомы ОЛЛ у детей разнообразны, часто неспецифичны. При ОЛЛ ведущими синдромами являются костномозговой недостаточности и опухолевой массы. Изучение и выявление наиболее характерных симптомов на начальных этапах ОЛЛ играет ключевую роль в оптимизации тактики ведения таких пациентов и ускорении постановки правильного диагноза.

Цель работы. Проанализировать комплекс клинико-лабораторных проявлений у детей с впервые выявленным ОЛЛ.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезней пациентов с ОЛЛ, впервые поступивших в онкогематологическое отделение ГБУЗ «СОДКБ им. Н.Н. Ивановой» в период 2017–2019 гг.

Результаты и обсуждение. В исследование включено 37 детей, средний возраст 6,5 года (мальчики — 56,8%). Преобладал В-линейный вариант, только у 4 детей (10,8%) был Т-клеточный лейкоз. У 2 пациентов (5,4%) выявлено вовлечение в патологический процесс ЦНС. Средняя продолжительность заболевания до поступления в специализированное отделение составила 22,6 дня. Наиболее частой жалобой при поступлении были изменения в общем анализе крови (ОАК) — 97,3% (36), нарушение общего самочувствия — 94,6% (35) и лихорадка — 86,5% (32). В клинике преобладали симптомы костномозговой недостаточности. Проявления анемического синдрома обнаружены у 94,6% (35) пациентов, кожный геморрагический синдром — у 51,4% (19), кровоточивость со слизистых отмечена только у 8,1% (3) пациентов. Лимфопролиферативный синдром выявлен при поступлении

по результатам УЗИ у 89,2% (33) пациентов, увеличение печени и селезенки встречались одинаково часто — по 75,5% (28), их комбинация — в 64,9% (24) случаев, а увеличение лимфатических узлов любой локализации — в 40,5% (15) случаев. К редким проявлениям ОЛЛ относятся жалобы на жидкий стул (5–13,5%), тошноту (8–21,6%) и рвоту (4–10,8%). В нашем исследовании все 5 опорных симптомов ОЛЛ: гепато- и спленомегалия, бледность, геморрагический синдром и лихорадка выявлены у 24,3% (9) детей, 4 симптома — у 35,1% (13). Только в 2 случаях (5,4%) у пациентов было 2 из вышеперечисленных симптомов. В ОАК у большинства пациентов обнаружены типичные для ОЛЛ изменения: нормохромная нормоцитарная (28–75,7%) анемия различной степени тяжести (32–86,5%), тромбоцитопения (25–67,5%), лейкоцитоз (20–54,1%). Бласты в периферической крови выявлены у большинства пациентов (32–86,5%). Большинство детей (13–35,1%) направлены в специализированное отделение участковым педиатром, 24,3% (9) — узким специалистом, 13,5% (5) доставлены бригадой СМП. Четверть пациентов поступили самотеком. Несмотря на типичную лабораторную и клиническую картину, лейкоз в качестве направительного диагноза установлен только у 43,2% (16) детей (СМП — 100% случаев, участковый педиатр — 60%, узкий специалист — 25%).

Заключение. Для большинства пациентов на момент манифестации характерны классические симптомы ОЛЛ с наличием у более чем половины пациентов 4 и более типичных клинических проявлений, всех лабораторных признаков — у трети пациентов, бластных клеток в ОАК — у абсолютного большинства. Выявлена низкая настороженность врачей в отношении ОЛЛ, особенно специалистов узкого профиля.

Демин М. В.¹, Тихомиров Д. С.¹, Бидерман Б. В.¹, Дроков М. Ю.¹, Судариков А. Б.¹, Туполева Т. А.¹, Филатов Ф. П.²

ВОЗНИКНОВЕНИЕ ШТАММОВ ЦМВ, УСТОЙЧИВЫХ К ГАНЦИКЛОВИРУ, У РЕЦИПИЕНТОВ АЛЛО-ТГСК

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ФГБНУ «НИИВС им. И.И. Мечникова»

Введение. Реципиенты аллогенных стволовых гемопоэтических клеток подвержены развитию ЦМВ-инфекции. В ходе естественного мутационного процесса или при длительном применении ганцикловира в субоптимальных дозах могут возникнуть устойчивые ЦМВ-штаммы. Сроки их возникновения и связь с течением инфекции малоизучены. У трех реципиентов алло-ТГСК в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России были выявлены мутации, ассоциированные с устойчивостью к действию ганцикловира и обладающие разным фактором резистентности IC50 (от 1,9 до 8).

Цель работы. Определение времени возникновения мутаций устойчивости к ганцикловиру у реципиентов алло-ТГСК и анализ их влияния на вирусную нагрузку.

Материалы и методы. Исследовано 48 архивных образцов ДНК ЦМВ, выделенной из крови реципиентов алло-ТГСК, до и после детекции мутаций устойчивости. Пациент 1: мутация C592G (фактор устойчивости IC50=2.9); пациент 2: мутация C603W (IC50=8); пациент 3: мутация C607F (IC50=1.9). Вирусная нагрузка определялась с помощью набора «АмплиСенс EBV / ЦМВ / HHV6-скрин-FL», ООО «ИнтерЛабСервис». Поиск мутаций в ДНК ЦМВ осуществлялся в программе MRA mutation

resistance analyzer: сравнивали последовательности нуклеотидов с референсной последовательностью штамма Merlin.

Результаты и обсуждение. Показано, что мутации устойчивости не присутствуют изначально в вирусном штамме, а их возникновение ассоциировано с нарастанием вирусной нагрузки до 10 000 копий и выше. Величина IC50 для мутации коррелировала с величиной вирусной нагрузки и объемом противовирусной терапии. Время от выполнения трансплантации до выявления мутаций варьировало в широком диапазоне: от 124 до 1184 дней после трансплантации. Необходимость своевременного выявления и определения типа мутации в ДНК ЦМВ очевидна и актуальна. Поскольку секвенирование крайне трудоёмкий и трудозатратный метод, подобная задача может быть решена путем разработки тест-системы на основе rt-PCR для выявления мутаций с наибольшим фактором резистентности.

Заключение. Выявление мутаций, потенциально приводящих к устойчивости к действию ганцикловира и его производных, возможно во время активной вирусной репликации ещё до назначения противовирусных препаратов. Детекция мутаций устойчивости позволяет своевременно скорректировать терапевтическую тактику. Скрининг реципиентов алло-ТГСК на наличие подобных мутаций является актуальной задачей практической гематологии.

Денисова Е. Н., Пурло Н. В., Тишкова Д. Э., Тихомиров Д. С., Галстян Г. М.

НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (НКВИ) У ПАЦИЕНТОВ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ (ММ), ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. У больных ММ и хронической болезнью почек, получающих лечение программным гемодиализом (ГД), повышен риск заболевания НКВИ.

Цель работы. Изучить особенности заболевания НКВИ больных ММ, получающих лечение ГД.

Материалы и методы. В исследование включено 10 больных ММ, получающих лечение ГД (6 женщин, 4 мужчин). Средний возраст — 64±4,8 года. Всех больных регулярно обследовали методом полимеразной цепной реакции на наличие РНК вируса SARS-CoV-2. Больных с выявленной НКВИ госпитализировали

в специализированный стационар в течение первых суток после выявления вируса. Степень поражения легких оценивали по данным компьютерной томографии (КТ). Исследования на антитела класса G к SARS-CoV-2 проводили полуколичественным методом иммуноферментного анализа, уровень оценивали через коэффициент позитивности (КП).

Результаты и обсуждение. У 9 из 10 больных была ремиссия ММ. Заболели НКВИ 7 из 10 больных. У 6 заболевших НКВИ больных была полная ремиссия ММ (из них у 3 ранее была выполнена трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток), у 1 больного — рецидив ММ, ему была начата химиотерапия по программе RD. Все больные не были вакцинированы от НКВИ. У всех заболевших диагностирована двусторонняя пневмония (медиана — КТ 2 (от КТ 1 до КТ 3). Проводилась терапия глюкокортикостероидами, тоцилизумабом, антикоагулянтами, ГД. Умерли 2 из 7 больных, у обоих умерших была сопутствующая патология (декомпенсированная хроническая сердечная

недостаточность, сахарный диабет), у одного больного — рецидив ММ. Концентрации в сыворотке иммуноглобулинов G, A и M у всех заболевших больных были в пределах референсных значений. При повторном обследовании реконвалесцентов содержание иммуноглобулинов крови значимо не изменилось у 4 выживших больных, у одной больной выявлена вторичная гипогамма-глобулинемия. Через 1 мес. после COVID-19 КП, косвенно отражающий уровень противовирусных антител у больных, составил $6,3 \pm 3,2$; через 3 мес — $5,5 \pm 1,8$, через 6 мес. титр антител снизился, и все больные были вакцинированы.

Заключение. Больные ММ, получающие лечение ГД, представляют собой группу риска по заболеванию НКВИ даже в состоянии ремиссии, среди них высок риск неблагоприятного исхода, особенно при наличии коморбидных состояний, рецидиве заболевания. После перенесенной НКВИ больных ММ наблюдалось повышение титра антител SARS-CoV-2 IgG, который снизился через 6 мес. Вакцинация позволила уменьшить риск повторного заражения.

Джумабаева Б. Т., Бирюкова Л. С., Марьина С. А.

ТЕРАПИЯ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СОПРОВОЖДАВШИХСЯ ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Терапия лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ), ассоциированных поражением почек и почечной недостаточностью, является серьезной проблемой. Единой тактики лечения не существует.

Цель работы. Сравнительная эффективность монотерапии бендамустином и комбинации бендамустина с ритуксимабом (BR) у пациентов с ЛПЗ, сопровождавшихся поражением почек.

Материалы и методы. В исследование включено 11 пациентов, мужчин 7, женщин 4, медиана возраста 63 года (от 39 лет до 77 лет) с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) (n=9), лимфомой маргинальной зоны (ЛМЗ) (n=2), сопровождавшихся при манифестации поражением почек и почечной недостаточностью. Гломерулонефрит установлен у 6 пациентов (МЛПГН, n=2; МКГН, n=2; ФГН, n=1; ГНМИ, n=1) и тубулоинтерстициальный нефрит — у 1. Сочетание опухолевой лимфоидной инфильтрации паренхимы почек с нефритом определено у 4 пациентов, с тромботической микроангиопатией

у 2, с выраженным нефросклерозом — у 1. Терапия проводилась в режиме монотерапии бендамустином, n=5 и комбинацией BR, n=6.

Результаты и обсуждение. При монотерапии бендамустином у всех 5 пациентов достигнута частичная ремиссия (ЧР), но в течение первого года наблюдался рецидив у 1-го и через 13–17 месяцев у 4 пациентов. На терапии BR полная ремиссия (ПР) достигнута у 4 пациентов, ЧР — у 2. Рецидив заболевания наблюдался у 4 пациентов спустя 31–46 месяцев, а у 3 сохраняется полная ремиссия по настоящее время, период наблюдения 45–79 месяцев. Гематологическая и негематологическая токсичность наблюдалась невыраженной степени.

Заключение. В лечении ХЛЛ и ЛМЗ, сопровождающихся нефритом, программа BR более эффективна в сравнении с монотерапией бендамустином по достижении ремиссии и безрецидивной выживаемости, а также безопасна и может быть применена в терапии первой линии.

Дмитрова А. А., Дроков М. Ю., Туполева Т. А., Кузьмина Л. А., Васильева В. А., Довыденко М. В., Попова Н. Н., Ахмедов М. И., Никифорова Н. Н., Дубняк Д. С., Старикова О. С., Тихомиров Д. С., Демин М. В., Паровичникова Е. Н.

ВЛИЯНИЕ ЦМВ-СЕРОПОЗИТИВНОСТИ В ПАРАХ ДОНОР / РЕЦИПИЕНТ НА ЧАСТОТУ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЦМВ-ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ-инфекция) является одним из наиболее частых осложнений у пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Известно, что частота возникновения ЦМВ-инфекции имеет прямую связь с серологическим статусом донора и реципиента (Д / Р).

Цель работы. Сравнить частоту возникновения ЦМВ-инфекции у пациентов после алло-ТГСК на сроках +30, +90, +180 дней после трансплантации в зависимости от серологического статуса Д / Р на этапе до алло-ТГСК.

Материалы и методы. В исследование включено 108 пациентов с гемобластозами и неопухолевыми заболеваниями системы крови. На этапе до алло-ТГСК всем донорам и реципиентам проводили исследование крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) на наличие антител класса G к цитомегаловирусу. В зависимости от ЦМВ-статуса пар Д / Р были сформированы подгруппы, в которых в последующем оценивали вероятность развития ЦМВ-инфекции на разных сроках после алло-ТГСК. ЦМВ-инфекцию подтверждали обнаружением ДНК цитомегаловируса методом

полимеразной цепной реакции. Характеристика пациентов представлена в таблице.

Результаты и обсуждение. Детально результаты указаны в таблице. На основании проведенного анализа было показано, что ЦМВ-инфекция на всех исследуемых сроках чаще возникает в случае ЦМВ-серопозитивности пары Д+ / Р+, а также в подгруппе Д- / Р+, когда реципиент инфицирован до планируемой алло-ТГСК. Наименьшая частота развития ЦМВ-инфекции отмечена в случае ЦМВ-серонегативности реципиента, даже если донор серопозитивен.

Заключение. Несмотря на внедрение стратегий профилактики, превентивной терапии, ЦМВ-инфекция остаётся серьёзным и жизнеугрожающим осложнением у пациентов после алло-ТГСК. Определение ЦМВ-статуса пары Д / Р до планируемой ТГСК является особенно важным, так как на этом этапе диагностики выделяется пациентов из группы наиболее высокого риска развития ЦМВ-инфекции. Категории этих пациентов требуют индивидуального подхода к профилактике ЦМВ-инфекции и, возможно, более длительному мониторингу ЦМВ-инфекции в посттрансплантационном периоде.

Таблица. Характеристика пациентов и влияние ЦМВ-статуса на ЦМВ-инфекцию/ЦМВ-болезнь

Характеристика пациентов	Д-/Р- N=9	Д+/Р- N=8	Д-/Р+ N=15	Д+/Р+ N=76	р-значе- ние ¹
Пол, n (%)					
жен	3 (33%)	6 (75%)	9 (60%)	44 (58%)	0,39
муж	6 (67%)	2 (25%)	6 (40%)	32 (42%)	
Возраст, медиана (IQR)	37 (30–41)	29 (23–46)	35 (29–47)	37 (28–43)	0,79
Диагнозы, n (%)					
Апластическая анемия	-	-	-	1 (1,3%)	0,18
Лимфома	2 (22%)	-	-	1 (1,3%)	
Миелодиспластический синдром	-	-	1 (6,7%)	12 (16%)	
Острый лимфобластный лейкоз	3 (33%)	3 (38%)	6 (40%)	25 (33%)	
Острый миелоидный лейкоз	3 (33%)	5 (62%)	6 (40%)	35 (46%)	
Первичный миелофиброз	-	-	1 (6,7%)	-	
Хронический лимфолейкоз	-	-	1 (6,7%)	-	
Хронический миелолейкоз	1 (11%)	-	-	1 (1,3%)	
Хронический миеломоноцитарный лейкоз	-	-	-	1 (1,3%)	
Вид кондиционирования, n (%)					
Миелоаблативный режим	1 (11%)	2 (25%)	3 (20%)	9 (12%)	0,52
Режим пониженной интенсивности	8 (89%)	6 (75%)	12 (80%)	67 (88%)	
Трансплантат, n (%)					
Костный мозг	1 (11%)	-	3 (20%)	17 (22%)	0,60
Стволовые клетки крови	8 (89%)	8 (100%)	12 (80%)	59 (78%)	
Вид ТГСК, n (%)					<0,001

Характеристика пациентов	Д-/Р- N=9	Д+/Р- N=8	Д-/Р+ N=15	Д+/Р+ N=76	р-значе- ние ¹
Аллогенная родственная совместимая	1 (11%)	1 (12%)	3 (20%)	24 (32%)	<0,001
Аллогенная неродственная совместимая	4 (44%)	-	8 (53%)	16 (21%)	
Аллогенная неродственная несовместимая	-	-	4 (27%)	8 (11%)	
Аллогенная родственная несовместимая (гаплоидентичная)	4 (44%)	7 (88%)	-	28 (37%)	
Острая реакция «трансплантат против хозяина», n (%)					
Да	4 (44%)	3 (38%)	4 (27%)	17 (22%)	0,39
Нет	5 (56%)	5 (62%)	11 (73%)	59 (78%)	
ЦМВ-инфекция (0–30 дней после алло-ТГСК), n (%)					
Нет	9 (100%)	8 (100%)	7 (47%)	56 (74%)	0,007
Да	-	-	8 (53%)	20 (26%)	
ЦМВ-инфекция (30–90 дней после алло-ТГСК), n (%)					
Нет	8 (89%)	3 (38%)	3 (20%)	28 (37%)	0,007
Да	1 (11%)	5 (62%)	12 (80%)	48 (63%)	
ЦМВ-инфекция (90–180 дней после алло-ТГСК), n (%)					
Нет	7 (88%)	2 (50%)	10 (83%)	48 (77%)	0,52
Да	1 (12%)	2 (50%)	2 (17%)	14 (23%)	
Рецидив, n (%)					
Да	1 (11%)	2 (25%)	2 (13%)	11 (14%)	0,85
Нет	8 (89%)	6 (75%)	13 (87%)	65 (86%)	
Смерть, n (%)					
Да	3 (33%)	2 (25%)	4 (27%)	18 (24%)	0,91
Нет	6 (67%)	6 (75%)	11 (73%)	58 (76%)	

¹Fisher's exact test; Kruskal-Wallis rank sum test

Докшина И. А.¹, Лагунова О. Р.¹, Минаева Н. В.¹, Фокина Е. С.², Исаева Н. В.², Сарпова М. В.², Максимов О. Д.², Эндакова А. И.², Данилова И. Н.²

МИНИМАЛЬНАЯ ОСТАТОЧНАЯ БОЛЕЗНЬ – ИНДИКАТОР ПРОГНОЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ Rh-ПОЗИТИВНОГО ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА

¹ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России»

Введение. Диагностика полной ремиссии (ПР) включает молекулярно-генетические исследования, направленные на выявление минимальной остаточной болезни (МОБ). Rh-позитивный вариант встречается у 25–30% взрослых больных ОЛЛ. Алгоритмы на основе уровня МОБ включают режимы дескалации и интенсификации с применением трансплантационных технологий.

Цель работы. Прогностическая значимость МОБ на этапах лечения взрослых больных Rh+ОЛЛ.

Материалы и методы. В исследование включен 31 пациент с В-линейным Rh+ОЛЛ. Медиана возраста 52 года, мужчин — 13, женщин — 18. Экспрессия миелоидных антигенов CD13, CD33 выявлена в 23%. Транслокация (9;22) диагностирована у 25 (81%) больных, только химерный онкоген BCR-ABL (FISH-методом) — у 6 (19%), у 3 — множественные комплексные нарушения кариотипа. Определение МОБ выполнялось после индукции/консолидации, каждые 3 мес. на поддерживающей терапии, 1 раз в 6 мес. после снятия с протокола 1 год, далее — по показаниям.

Результаты и обсуждение. Всем больным на этапе индукции применялся ИТК1 — иматиниб. При анализе индукционного лечения морфологическая ремиссия достигнута у 29 (94%) пациентов. Ранняя летальность констатирована у 2 (6%) больных от инфекционных осложнений. Резистентный Rh+ОЛЛ не зарегистрирован. Из 29 (94%) больных, у которых констатирована морфологическая ПР, у 15 (52%) — определена молекулярная ремиссия (МР). Экспрессия химерного онкогена bcl/abl в диапазоне от 0,45 до 7,5%

(по шкале IS) определялась у 14 (48%) пациентов. На этапе консолидации у 2 больных констатирован летальный исход от инфекционных осложнений. Достижение МОБ-негативности после курсов консолидации установлено еще у 5 пациентов. Перед поддерживающим лечением ПР сохранялась у 27 (100%), МР — у 17 (63%) больных. Учитывая МОБ-позитивность, 10 (37%) пациентам проведена смена ИТК1 на ИТК2 — дазатиниб. При мониторинге МОБ на этапе поддерживающего лечения у 10 (53%) пациентов констатирована потеря МР: персистенция химерного онкогена bcl/abl в костном мозге, вплоть до его исчезновения, и вновь наблюдалось его повышение в сроки от 5 до 18 мес. при сохранении морфологической ПР. На любом этапе ПР есть риск развития молекулярного рецидива, за которым следует гематологический рецидив. У 15 (56%) МОБ-позитивных больных через 6–18 мес., у 1 — через 5 лет диагностирован морфологический рецидив. Семь (28%) больных без признаков прогрессии живы в течение 6, 8, 10, 14, 51, 52 мес. и 10 лет, 2 — во второй ремиссии выполнена родственная HLA-идентичная аллогенная ТГСК, 2 — неродственная алло-ТГСК. Молекулярная ремиссия сохраняется у 7 (63%) пациентов.

Заключение. Мониторинг МОБ является обязательной диагностической опцией на всех этапах лечения для стратификации групп риска с целью разработки новых риск-адаптированных программ лечения больных Rh+ОЛЛ с применением ИТК нового поколения, трансплантационных технологий.

Дорофеева А. И., Шипунова И. Н., Лучкин А. В., Фидарова З. Т., Михайлова Е. А.

ХАРАКТЕРИСТИКИ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ КОСТНОГО МОЗГА БОЛЬНЫХ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ ДО НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Апластическая анемия (АА) — это редкое заболевание, характеризующееся панцитопенией и аплазией костного мозга (КМ), вызванными гибелью стволовых клеток крови (СКК).

По степени выраженности цитопении выделяют нетяжелую (НАА), тяжелую (ТАА) и сверхтяжелую формы АА. Ведущей причиной АА считается аутоиммунная атака на СКК, однако

что происходит при этом со стромальными клетками, формирующими нишу для СКК, остается до конца неясным.

Цель работы. Изучить пролиферативные и дифференцировочные характеристики мультипотентных мезенхимных стромальных клеток (ММСК), выделенных из КМ больных АА в дебюте заболевания.

Материалы и методы. Исследованы образцы КМ 35 первичных больных АА и 22 здоровых доноров (табл. 1). Все пациенты и доноры подписали информированное согласие. ММСК получали по стандартной методике. Анализировали время, необходимое для формирования конфлюентного подслоя после первичной посадки клеток КМ (время до ПО), время удвоения популяции, суммарную клеточную продукцию за 4 пассажа. В ММСК оценивали относительный уровень экспрессии (ОУЭ) некоторых генов и способность этих клеток к дифференцировке в костном и жировом направлениях. ОУЭ оценивали с помощью ПЦР в реальном времени. Дифференцировки вызывали путем культивирования в среде, содержащей соответствующие индукторы. Достоверность отличий оценивали по t-критерию Стьюдента и U-критерию Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение. Показатели пролиферации ММСК больных АА достоверно отличаются от ММСК доноров

Таблица 1. Характеристики больных АА и здоровых доноров, включенных в исследование

	N, человек	Средний возраст, годы	Мужчин/женщин
Доноры	22	29,9±2,5	11/11
АА	35	30,4±1,7	20/15
НАА	19	32,9±1,9	9/10
ТАА	16	27,5±2,9	11/5

Таблица 2. Характеристики ММСК, полученных из КМ здоровых доноров и больных АА

	Время до ПО, дни	Время удвоения популяции, дни	Суммарная продукция за 4 пассажа, млн
Доноры	13,4±1,3	3,8±0,2	14,5±2,2
АА	18,9±1,9*	6,7±0,7*	14,2±3,4
НАА	19,7±2,1*	6,5±0,8*	17,5±5,4
ТАА	20,3±2,2*	7,4±1,2*	10,2±2,5

* — указывает на статистически достоверные отличия от группы ММСК доноров (p<0,05)

(табл. 2). В ММСК больных АА достоверно увеличено время до ПО и время удвоения популяции, то есть ММСК больных АА медленнее делятся. Суммарная клеточная продукция не отличается в культурах ММСК больных АА и доноров. Следовательно, пролиферативный потенциал этих предшественников не нарушен, но снижена скорость деления ММСК. ОУЭ некоторых генов, регулирующих пролиферацию, достоверно отличается в ММСК больных АА и доноров (табл. 3). Экспрессия генов-рецепторов к ростовым факторам (FGFR1, FGFR2 и PDGFR) существенно и достоверно повышена в ММСК больных АА. Следовательно, выявленные нарушения пролиферации ММСК больных АА не связаны с нарушением сигнальных путей FGF1 и PDGF. Безусловно, необходимо выяснить, повреждение какого сигнального пути, регулирующего пролиферацию ММСК, приводит к таким выраженным нарушениям. При анализе результатов индукции стромальных дифференцировок оказалось, что среди ММСК больных ТАА гораздо выше доля культур, в которых не удалось вызвать дифференцировку, в сравнении с ММСК больных НАА (67% против 31%). ММСК, не способные дифференцироваться в указанных направлениях, имеют увеличенное время до ПО и время удвоения популяции, а также сниженную суммарную клеточную продукцию, что особенно выражено в ММСК больных ТАА (данные не приведены). Однако небольшой объем выборок не дает возможности оценить достоверность полученных различий.

Заключение. Итак, выявлены нарушения в пролиферативных и дифференцировочных характеристиках ММСК больных АА в дебюте заболевания. Требуется дальнейшее детальное исследование показанных изменений.

Работа выполнена при поддержке РФФИ, грант № 19-015-00280.

Таблица 3. Относительный уровень экспрессии некоторых генов в ММСК, полученных из КМ здоровых доноров и больных АА

	FGFR1	FGFR2	PDGFR
Доноры	0,08±0,02	0,24±0,06	0,41±0,08
АА	1,03±0,20*	1,63±0,40*	1,24±0,22*
НАА	1,07±0,24*	1,72±0,58*	1,52±0,34*
ТАА	0,97±0,34*	1,52±0,58	0,85±0,21*

* — указывает на статистически достоверные отличия от группы ММСК доноров (p<0,05)

Дорохина Е. И., Моисеева Т. Н., Шуплецова И. А., Ковригина А. М.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ НОДУЛЯРНОЙ ЛИМФОМой ХОДЖКИНА С ЛИМФОИДНЫМ ПРЕОБЛАДАНИЕМ (НЛХЛП) В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ПОДВАРИАНТА (ИГХП) ОПУХОЛИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. НЛХЛП — редкое индолентное заболевание с благоприятным прогнозом и клиническим течением, по данным международных исследователей, у 80% больных отмечаются локальные стадии заболевания и классический иммуногистохимический подвариант (кИГХП), крайне редко встречается экстра nodальное поражение, в том числе поражение костного мозга. Часто больные не нуждаются в проведении химиотерапии, применяется локальная лучевая терапия и динамическое наблюдение. Для заболевания характерно рецидивирующее течение и возможность трансформации в ДБККЛ в 3–10% случаев.

Цель работы. Охарактеризовать собственный опыт диагностики и лечения НЛХЛП, продемонстрировать особенности клинического течения в зависимости от ИГХП опухоли.

Материалы и методы. Диагностика НЛХЛП проведена в соответствии с критериями ВОЗ 2017 г. Выполнена оценка клинического течения заболевания у 150 больных НЛХЛП, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2010 по 2021 г. Среди неклассических ИГХП учитывалось наличие и преобладание (более 50% площади среза) участков, напоминающих В-клеточную крупноклеточную лимфому, богатую Т-клетками и/или гистиоцитами (THRLBCL-подобных) в субстрате опухоли.

Результаты и обсуждение. В общей группе из 150 больных с медианой возраста 40 лет распространенные стадии (РС)

отмечены у 89 (60%), В-симптомы — у 65 (43%), экстра nodальное поражение (ЭП) — у 54 (36%) больных. Рецидивы (Р) — у 27 (18%), опухолевая трансформация (ОТ) в ДБККЛ — у 12 (8%) пациентов. Неклассические ИГХП — у 117/150 (78%): РС — 80 (69%), В-симптомы — 59 (50%), ЭП — 51 (44%); поражение печени — 22 (19%), селезенки — 36 (31%), костного мозга — 25 (21%), костей — 17 (15%). Р отмечены у 22 (19%) больных. Группа больных с ИГХП без THRLBCL-подобных участков — 87 (58%): РС — 33 (38%), ЭП — 12 (14%), поражение костного мозга — 6 (7%). Р — у 17 (20%) больных. Группа больных с ИГХП с THRLBCL-подобных участков — 63 (42%) пациента: РС — 55 (87%), ЭП — 40 (64%); поражение костного мозга — 23 (37%), поражение печени — 25 (40%), поражение селезенки — 35 (56%). Р отмечены у 10 (16%) больных. Группа с ИГХП с преобладанием THRLBCL-подобных участков — 32 (21%) больных: РС — 31 (97%), ЭП — 25 (78%); поражение костного мозга — у 25 (78%), печени — у 18 (56%), селезенки — у 19 (59%) пациентов.

Заключение. В группе больных, наблюдавшихся в НМИЦ гематологии, пациенты с неблагоприятным неклассическим ИГХП составляют 78%, при этом 60% больных — с РС заболевания, 36% — с ЭП, что, возможно, связано с индолентным течением заболевания. Пациенты годами могут не обращаться к врачу при наличии увеличенных лимфоузлов и отсутствии других симптомов болезни. Применение морфологического

критерия — наличие THRLBCL-подобных участков в субстрате опухоли — позволяет выделить неблагоприятную группу больных по клиническому течению, которая составляет 42% больных, с распространенными стадиями в 87%, экстранодальным поражением в 64%, поражением костного мозга в 34%, опухолевой трансформацией в ДБККЛ в 16%, что необходимо учитывать при выборе индукционной терапии. Максимально неблагоприятен ИГХП с преобладанием THRLBCL-подобных участков.

Признак	Распространенные стадии Без THRLBCL-подобных участков 33 (38%)	Распространенные стадии С THRLBCL-подобными участками 55 (87%)
Оперативное лечение и наблюдение	4/33	1/55
Химиотерапия	27 (81%)	54 (98%)
R-BEACOPP-14/ ПР	17 (63%)/ 17	30 (56%) / 18
R-CHOP/ ПР	0	11 (20%) / 3
R-ABVD/ ПР	6 (22%)/ 6	9 (17%) / 4
Другое	4 (15%)/ 4	4 (7%)

Дорохина Е. И., Моисеева Т. Н., Ковригина А. М., Шуплецова И. А., Чабаева Ю. А., Аль-Ради Л. С., Пискунова И. С.,
Смирнова С. Ю., Мангасарова Я. К., Кравченко С. К.

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ НОДУЛЯРНОЙ ЛИМФОМой ХОДЖКИНА С ЛИМФОИДНЫМ ПРЕОБЛАДАНИЕМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ПОДВАРИАНТА ОПУХОЛИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП) — редкое лимфопролиферативное заболевание с частотой встречаемости 1.5: 1000000 населения в год, характеризующееся морфологической и иммуногистохимической гетерогенностью опухолевого субстрата. Согласно классификации ВОЗ 2017 выделяют неклассические (до 25%) иммуногистохимические подварианты заболевания (ИГХП), имеющие неблагоприятное прогностическое значение и ассоциированные с распространенной стадией и высоким риском рецидива. Подходы к химиотерапии (ХТ) в настоящее время не определены.

Цель работы. Оценить результаты терапии 1-й линии больных НЛХЛП с классическими и неклассическими ИГХП опухолями.

Материалы и методы. Проанализированы результаты терапии 1-й линии 150 больных, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2010 по 2021 г. Классический ИГХП (А по классификации ВОЗ 2017 г.) отмечен у 33/150 (22%) больных, из них с распространенными стадиями — 7/33 (21%). Неклассические ИГХП («неА/В») — у 117/150 (78%) больных, из них с распространенными стадиями — 80/117 (69%).

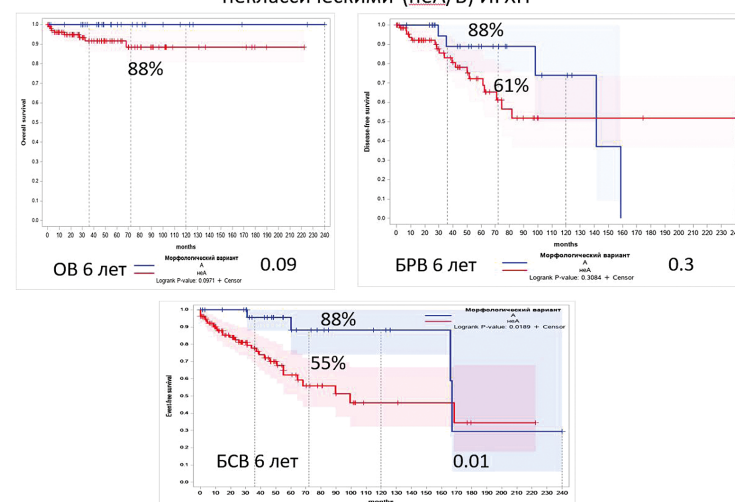
Результаты и обсуждение. Из пациентов с классическим ИГХП — 13/33 (39%) химиотерапия не проводилась. В полной ремиссии (ПР) после лучевой терапии — 8/13, под наблюдением после оперативного лечения — 5/13 больных. ХТ проведена 16/33 (48%) пациентам: R-ABVD — 9/16 (56%) больных, R-BEACOPP-14 — 3/6 (19%), R-CHOP — 1/16 (6%), монотерапия ритуксимабом — 2/16 (12%), терапия по детским программам — 1/16 (6%). У всех достигнута ПР заболевания. У 4/33 пациентов — нет данных об индукционной терапии. Рецидивы отмечены у 5/33 (15%) больных.

Признак	Классический ИГХ-вариант 33 (22%)	Неклассические ИГХ-варианты 117 (78%)
Пол	М 21 (63%) Ж 12 (37%)	М 86 (74%) Ж 31 (26%)
Возраст (медиана)	17–66 (38)	17–91 (40)
Стадия I	10 (30%)	11 (9%)
II	16 (49%)	26 (22%)
III	7 (21%)	24 (21%)
IV	0	56 (48%)
ДЛТ/оперативное, наблюдение	13 (39%) 8/5	18 (15%) 13/5
Химиотерапия	16 (48%)	93 (79%)
R-ABVD	9 (56%)	24 (26%)
R-BEACOPP-14	3 (19%)	48 (52%)
R-CHOP	1 (6%)	12 (13%)
RB	0	3 (3%)
Другое	3 (19%)	6 (6%)
Рецидивы	5 (15%)	22 (19%)

Из пациентов с неклассическими ИГХП — 18/117 (15%) химиотерапия не проводилась. В ПР после лучевой терапии — 13/18, под наблюдением после оперативного лечения — 6/18 больных. ХТ проведена 93/117 (79%) больным: R-ABVD — 24/93 (26%), R-BEACOPP-14 — 48/93 (52%), R-CHOP — 12/93 (13%) пациентам, другое — 6/93 (6%), RB — 3/93 (3%). У 6/117 пациентов — нет данных об индукционной терапии. Рецидивы составили 22/117 (19%) случаев. Общая шестилетняя выживаемость для групп с классическим и неклассическими ИГХП составила 100 и 88% (p=0,09) соответственно, 6-летняя БРВ — 89 и 61% (p=0,3), 6-летняя БСВ — 88 и 56% (p=0,01). Медиана срока наблюдения составила 34 месяца.

Заключение. В группе больных, наблюдавшихся в НМИЦ гематологии, в отличие от данных исследователей из других стран, пациенты с неклассическим ИГХП составляют 78%, при этом 69% больных — с распространенными стадиями. Результаты терапии этой группы больных значимо хуже по сравнению с ИГХП — 45% больных рецидивируют и прогрессируют в течение 6 лет. Однако эта неблагоприятная группа больных неоднородна, в ее составе более 15% пациентов находятся в многолетней ремиссии после лучевой терапии или вообще без лечения. Поэтому кроме выделения рекомендуемых ВОЗ классических и неклассических ИГХ-подвариантов необходим дополнительный морфологический критерий для более дифференцированного подхода к выбору индукционной терапии.

Эффективность терапии для групп больных с классическими (А) неклассическими («неА/В») ИГХП



Дорохина Е. И., Моисеева Т. Н., Ковригина А. М., Шуплецова И. А., Чабаева Ю. А., Аль-Ради Л. С., Мангасарова Я. К., Кравченко С. К.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НОДУЛЯРНОЙ ЛИМФОМой ХОДЖКИНА С ЛИМФОИДНЫМ ПРЕОБЛАДАНИЕМ (НЛХЛП) С РАСПРОСТРАНЕННЫМИ СТАДИЯМИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНДУКЦИОННОГО КУРСА ХИМИОТЕРАПИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. НЛХЛП — редкое индолентное лимфопролиферативное заболевание, при котором в соответствии с международ-

ными рекомендациями возможно применение ХТ по программам лечения классической лимфомы Ходжкина или неходжкинских

лимфом при распространенных стадиях (РС), особенно отмечает-ся эффективность программы — R-CHOP. Дифференцированные подходы к терапии не определены. В НМИЦ гематологии показано неблагоприятное прогностическое значение иммуногистохимического подварианта (ИГХП) с наличием участков, напоминающих В-крупноклеточную лимфому, богатую Т-клетками и/или гистиоцитами (THRLBCL-подобных) в субстрате опухоли для эффектив-ности терапии 1-й линии.

Цель работы. Оценить результаты терапии 1-й линии больных НЛХЛП с РС при ИГХП с наличием и отсутствием THRLBCL-подобных участков в биоптате опухоли в зависимости от индук-ционной программы ХТ.

Материалы и методы. проанализированы результаты терапии 1-й линии 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%) боль-ных, из них с РС — 33 (38%). ИГХП с наличием THRLBCL-подобных участков — 63/150 (42%), из них с РС — 55 (87%).

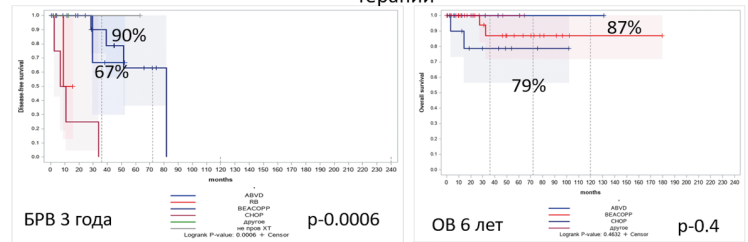
Результаты и обсуждение. Из 33/87 (38%) пациентов с РС с ИГХП без THRLBCL-подобных участков — ХТ прове-дена 27/33 (81%) пациентам: R-ABVD — 6/27 (22%) больных, R-BEACOPP-14 — 17/27 (63%), другое — 4/27 (15%), у всех достигнута полная ремиссия (ПР). 4/33 больных — под наблюде-нием после оперативного лечения, у 2/33 — нет данных об ин-дукционной терапии. Из 55/63 (87%) пациентов с РС при ИГХП с наличием THRLBCL-подобных участков ХТ проведена 54/55 (98%): R-ABVD — 9/54 (17%) больным, из них ПР — 4/9 (44%); R-BEACOPP-14 — 30/54 (56%) больным, из них ПР — 18/30 (60%); R-CHOP — 11/54 (20%) пациентам, из них ПР — 3/11 (27%); другое — 4/54 (7%). 1/55 больной — под наблюдением

Признак	Распространенные стадии Без THRLBCL-подобных участков 33 (38%)	Распространенные стадии С THRLBCL-подобными участками 55 (87%)
Оперативное лечение и наблюдение	4/33	1/55
Химиотерапия	27 (81%)	54 (98%)
R-BEACOPP-14/ ПР	17 (63%) / 17	30(56%) / 18
R-CHOP/ ПР	0	11 (20%) / 3
R-ABVD/ ПР	6 (22%) / 6	9 (17%) / 4
Другое	4 (15%) / 4	4 (7%)

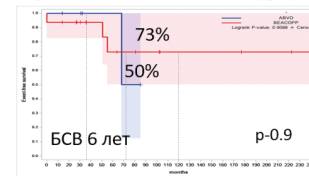
после оперативного лечения. Для группы больных с РС при ИГХП без THRLBCL-подобных участков 6-летняя БСВ со-ставила 73% на программе R-BEACOPP-14 и 50% на программе R-ABVD (p=0,9). Для группы больных с РС при ИГХП с наличи-ем THRLBCL-подобных участков 3-летняя БРВ на програм-мах R-BEACOPP-14, R-ABVD, R-CHOP составила 90, 67 и 0% соответственно. 6-летняя ОВ на программах R-BEACOPP-14, R-ABVD, R-CHOP составила 87, 100 и 79% соответственно. Медиана наблюдения — 34 месяца.

Заключение. При проведении индукционной терапии в самой прогностически неблагоприятной группе больных НЛХЛП с РС при ИГХП с наличием THRLBCL-подобных участков, лучшей об-щей и безрецидивной выживаемости удалось достичь на интенсив-ной программе R-BEACOPP-14; все пациенты, которым была прове-дена терапия R-CHOP рецидивировали в течение 3 лет. Проведение терапии пациентам с РС при ИГХП без THRLBCL-подобных участков по программам R-BEACOPP-14 и R-ABVD позволило до-стичь ПР у всех больных, однако лучшая 6-летней бессобытийная выживаемость наблюдалась на программе R-BEACOPP-14.

Эффективность терапии больных с распространенными стадиями при ИГХП с наличием THRLBCL-подобных участков в зависимости от индукционной терапии



Результаты терапии больных с распространенными стадиями с ИГХП без THRLBCL – подобных участков в зависимости от индукционной терапии



Дрокова Д. Г., Попова Н. Н., Захарько Е. И., Рыбкина Е. Б., Лавришинец К. А., Марьяна С. А., Ускова О. С., Дроков М. Ю., Васильева В. А., Кузьмина Л. А., Двирнык В. Н., Паровичникова Е. Н.

ОСОБЕННОСТИ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ НА РАННИХ СРОКАХ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В-лимфоциты (Влф) играют центральную роль в гуморальном иммунитете, направленно действуя против вне-клеточных инфекционных патогенов. Антитела — единственный механизм приобретенного иммунитета, способный предотвратить инфекции в момент их обнаружения. Известно, что восстано-вление В-клеточного иммунитета у пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических ство-ловых клеток (алло-ТГСК) занимает несколько лет, что сопряжено с рисками различных инфекционных осложнений. С целью профилактики инфекцион-ных осложнений у больных после алло-ТГСК, осо-бенно на ранних сроках, используют поливалентные внутривенные иммуноглобулины (Ig). Показанием к их использованию является снижение концен-трации IgG менее 50 МЕ/мл, что, однако, имеет низкую доказательную базу (уровень доказательности ВП).

Цель работы. Проанализировать субпопуляци-онный состав Влф и концентрацию сывороточных Ig у пациентов после алло-ТГСК на +30 и +90 дни.

Материалы и методы. В исследование включе-ны 22 пациента с гемобластозами после алло-ТГСК с июня по октябрь 2021 года. Медиана возраста 35,5 (18–64) года. У всех пациентов констатируется

приживление трансплантата, сохранялось 100% донорское кро-ветворение на всех сроках исследования. На +30 день проана-лизировано 22 образца крови методом проточной цитометрии (ПЦ) и иммунохимии (ИХ); на +90 день — 14 образцов мето-дом ПЦ и 12 образцов ИХ методом. Группу контроля составили

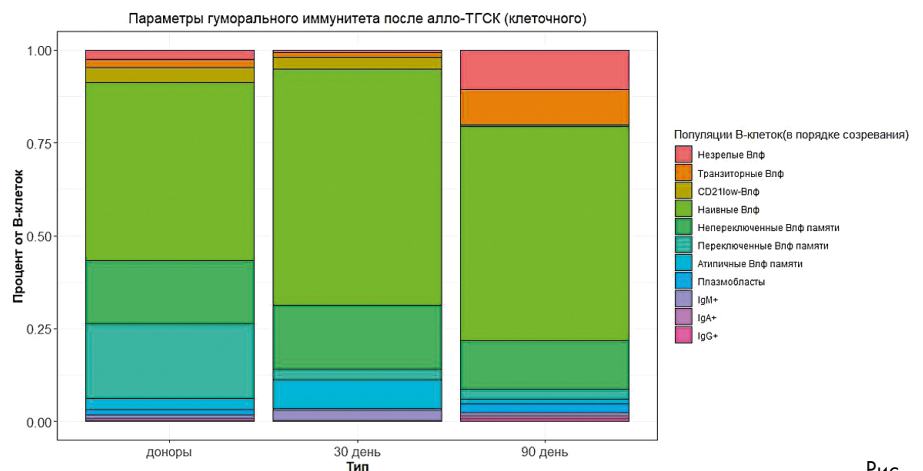


Рис.

50 доноров, медиана возраста 34,5 (21–54) года. 8-цветной ПЦ исследовано 11 субпопуляций Влф: незрелые, транзиторные, CD21low, наивные, непереключенные Влф памяти, переключенные Влф памяти, атипичные Влф памяти, плазмобласты, IgM+, IgA+, IgG+. С целью количественного определения сывороточных иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM) проводили ИХ исследование методом нефелометрии.

Таблица. Иммунохимическое исследование у пациентов после алло-ТГСК

30 день	IgG	IgA	IgM
Норма (МЕ/мл)	95-235	55-250	60-405
Пациент 1	161	189	265
Пациент 2	104	76	117
Пациент 3	131	176	81
Пациент 4	174	90	88
Пациент 5	106	65	59
Пациент 6	83	54	24
Пациент 7	43	5	6
Пациент 8	208	196	126
Пациент 9	103	58	44
Пациент 10	71	57	106
Пациент 11	83	38	34
Пациент 12	65	84	40
Пациент 13	189	299	126
Пациент 14	77	44	19
Пациент 15	114	99	65
Пациент 16	123	141	133
Пациент 17	108	66	78
Пациент 18	130	121	63
Пациент 19	102	35	21
Пациент 20	78	62	168
Пациент 21	180	164	89
Пациент 22	36	9	11

Результаты и обсуждение. Субпопуляции Влф у пациентов после трансплантации и здоровых доноров показаны на рис. Отмечено отсутствие Влф у 20 из 22 пациентов на +30 день. На +90 день после алло-ТГСК у 12 пациентов количество Влф оставалось также редуцированным по сравнению с донорами. Среди субпопуляций у пациентов на +30 и +90 дни преобладала популяция наивных Влф и отмечалась значительная редукция пула переключенных Влф памяти. Также отмечалось увеличенное содержание незрелых и транзиторных Влф на +90 день. При ИХ исследовании отмечалось снижение концентрации одного или нескольких сывороточных IgA, IgM, IgG у 11 из 22 пациентов на +30 и у 8 из 12 пациентов на +90 дни после алло-ТГСК (табл.).

Заключение. Проведенное исследование показало различия в субпопуляционном составе циркулирующего пула Влф у пациентов в ранние сроки после алло-ТГСК и здоровых доноров. Однако клинически значимое снижение концентрации IgG менее 50 МЕ/мл отмечено лишь у двух пациентов на +30 день и у одного больного на +90 день после алло-ТГСК, что ставит под сомнение рутинное использование поливалентных внутривенных Ig с целью профилактики возможных инфекционных осложнений. Необходимы дальнейшие исследования для более точной оценки динамики восстановления В-клеточного звена иммунитета у пациентов после алло-ТГСК.

90 день	IgG	IgA	IgM
Норма (МЕ/мл)	95-235	55-250	60-405
Пациент 1	113	46	251
Пациент 2	135	175	102
Пациент 3	53	<5	33
Пациент 4	121	31	119
Пациент 5	229	183	106
Пациент 6	77	58	93
Пациент 7	64	26	38
Пациент 8	29	8	12
Пациент 9	165	216	128
Пациент 10	83	34	42
Пациент 11	104	104	87
Пациент 12	80	85	46

Духинова М.

НОВЫЙ БИОАКТИВНЫЙ АГЕНТ СИНТЕЗИТ БЕЗОПАСНО ВОССТАНАВЛИВАЕТ ГЕМОСТАЗ КРОВИ

НИЦ «Синтезтех»

Введение. 30% населения в мире испытывает временный или хронический дефицит железа, симптомы анемии и соответствующие патологии, в первую очередь связанные с нарушениями работы кровеносной и иммунной систем. Железосодержащие препараты усваиваются ограниченно и могут вызывать нежелательные оксидативные повреждения сосудов и тканей пищеварительной системы при длительном приеме. Все это ограничивает эффективность лечения анемии и сопутствующих осложнений.

Цель работы. Новый препарат Синтезит — это биологически активное железо (цитрат железа (III) минерального происхождения), получаемое в лаборатории НИЦ «Синтезтех». По сравнению с аналогами Синтезит обладает повышенной биосовместимостью и биоактивностью, улучшает работу сердечно-сосудистой и нервной системы, способствует регуляции иммунитета и стимулирует регенерацию. Целью работы стало изучение возможных механизмов действия Синтезита на кровеносную систему.

Материалы и методы. Миелоидные клетки линии Thp1 культивировали в присутствии Синтезита в течение 24 ч, после чего проводились выделение мРНК и анализ экспрессии провоспалительных цитокинов. Образцы крови были взяты у здоровых доноров 40–59 (группа 1) и 60–79 (2) лет, после чего Синтезит был добавлен к плазме крови для измерения активности

аденозиндезаминазы (АДА) и ксантиноксидазы (КО). Общая морфология эритроцитов была исследована до и после перорального приема Синтезита. Лабораторные мыши линии SHK получали раствор Синтезита перорально в течение 30 дней, после чего были взяты гистологические образцы костного мозга и проведен подсчет клеточных элементов кровяной системы.

Результаты и обсуждение. АДА и КО — это ферменты обмена пуриновых нуклеотидов, вовлеченные в процессы клеточного старения; их активность в крови выше в группе 2 (60–79 лет). Добавление Синтезита к плазме крови снижает уровни активности АДА на 43 и на 31% и КО на 59 и 48% в группах 1 и 2 соответственно. Дополнительным механизмом действия может быть стимуляция системы гемопозза. В костном мозге мышей, получавших Синтезит в течение месяца, наблюдалось повышение числа эритробластов (3,8 раза), миелокариоцитов (1,5 раза), недифференцированных бластов (2,5 раза), лимфоцитов (1,3 раза) и мегакариоцитов (3,7 раза). Чтобы оценить иммуномодуляторный потенциал Синтезита, мы оценили фенотипический профиль эритроцитов, который, по последним данным, напрямую зависит от наличия воспалительных процессов [1]. Через 1 ч после приема Синтезита у испытуемых наблюдается значительное уменьшение уровня агглютинации эритроцитов, что может предполагать снижение

связывания эритроцитов с факторами воспаления и предотвращения дисфункции клеток. Кроме того, Синтезит снижал уровень мРНК провоспалительных цитокинов (интерлейкина 6 в 2 раза, 1βта в 8 раз, CCL2 в 9 раз) в моноцитоподобных клетках Thp1.

Ефимова Л. П.¹, Зинина Е. Е.²

ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ КОАГУЛОПАТИИ У БЕРЕМЕННОЙ ЖЕНЩИНЫ

¹Сургутский государственный университет, Сургутская окружная клиническая больница, ²Сургутская окружная клиническая больница, ЦКД гематологии

Введение. Нарушения системы гемостаза в акушерской практике являются частой причиной невынашивания плода и могут определить течение и исход беременности и родов. Быстрая и точная диагностика позволяет своевременно начать лечение. Дифференциальная диагностика проводится среди приобретенных, аутоиммунных и генетических форм коагулопатий. Вместе с тем в реальной клинической практике у беременных встречаются достаточно редкие причины коагулопатий.

Цель работы. Обсуждение стратегии диагностического поиска причины коагулопатии у беременных на примере клинического случая.

Материалы и методы. Приведен клинический случай геморрагических проявлений у беременной женщины из практики Центра клинко-диагностического (ЦКД) гематологии БУ «Сургутская окружная клиническая больница» (СОКБ).

Результаты и обсуждение. Результаты и обсуждение: пациентка N, 25 лет, поступила в приемное отделение СОКБ в сроке 30–31 недель беременности в состоянии, угрожаемом по материнской и перинатальной смертности. Геморрагический синдром проявлялся в виде экхимозов в местах инъекций; носового, почечного, геморроидального кровотечения. По лабораторным данным были выявлены: анемия тяжелой степени, лейкопения, тромбоцитопения; гипопротейнемия, гипопротромбинемия. Нарушения питания проявлялись затруднением приема пищи вследствие афтозного стоматита. Потеря массы тела за неделю до поступления составила 5 кг. Были диагностированы синдром задержки развития плода и фетоплацентарная недостаточность. Пациентка лечилась без эффекта амбулаторно и в стационаре по месту жительства. С ухудшением

Заключение. Таким образом, Синтезит является высокобиологически активным и безопасным источником железа, стимулирует гемопоэз и регулирует иммунный ответ, потенциально предотвращая патологии, связанные со старением и воспалением.

состояния она была госпитализирована в ЦКД гематологии СОКБ. Дифференциальный диагноз проводили с диффузными заболеваниями соединительной ткани (возможная системная красная волчанка), болезнью Мошковича, вторичной печеночной коагулопатией, коагулопатией потребления, гемобластомом, генетическими формами коагулопатий. Все эти заболевания и синдромы были исключены. Выяснились особенности пищевого поведения в прегравидарный период и во время всей беременности: пациентка придерживалась элиминационной диеты с ограничением мясных продуктов и жиров. При интерпретации кривой распределения эритроцитов по объему был выявлен сдвиг кривой вправо. Особенности питания пациентки, наличие гипопротейнемии, гипопротромбинемии, макроцитарной анемии с признаками дизэритропоэза (по результатам миелограммы) позволили предположить глубокую белково-витаминную недостаточность алиментарного генеза. При целенаправленном лабораторном обследовании установили снижение уровня витамина B₁₂ и фолиевой кислоты в сыворотке крови. Предположили связь коагулопатии с недостаточным поступлением с пищей витамина K. Применили лечение препаратами фолиевой кислоты, витаминов B₁₂, B₁, B₆, K и альбуминов. Это позволило улучшить состояние беременной и плода, полностью купировать геморрагический синдром и пролонгировать беременность.

Заключение. Коагулопатия при недостаточном поступлении с пищей витамина K у беременных может представлять диагностические затруднения. Анализ анамнеза и пищевого поведения пациентки, глубокая интерпретация лабораторных показателей позволили своевременно поставить правильный диагноз, провести патогенетическую терапию и улучшить прогноз.

Жарков П. А.¹, Андреева Т. А.², Асекретова Т. В.³, Белкина Ю. Е.⁴, Демихов В. Г.⁵, Зинина Е. Е.⁶, Колясина Т. А.⁷, Лебедев В. В.³, Маркова И. В.⁷, Воронин К. А.¹, Осмульская Н. С.⁸, Петров В. Ю.⁹, Скобин В. Б.⁵, Спичак О. В.¹⁰, Шелехова Т. В.¹¹, Шерстнев Д. Г.¹²

ПРИМЕНЕНИЕ ЭМИЦИЗУМАБА У ДЕТЕЙ С ИНГИБИТОРНОЙ ФОРМОЙ ГЕМОФИЛИИ А В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ПОЗВОЛЯЕТ СНИЗИТЬ КОЛИЧЕСТВО КРОВОТЕЧЕНИЙ БОЛЕЕ ЧЕМ НА 98%

¹ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ²Городской центр по лечению гемофилии СПб ГБУЗ «Поликлиника № 37», ³ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ⁴ГБУЗ РК «Республиканская детская клиническая больница», ⁵Научно-клинический центр гематологии, онкологии и иммунологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, ⁶ЦКД гематологии Сургутской окружной клинической больницы, г. Сургут, ⁷Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой, ⁸Областная детская клиническая больница г. Омска, ⁹Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы, ¹⁰Детское онкологическое отделение БУ «Нижевартовская окружная клиническая больница», г. Нижневартовск, ¹¹ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, ¹²ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Университетская клиническая больница №3 им. В.Я. Шутова

Введение. Опубликованные данные позволяют судить о высокой эффективности эмицизумаба у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А (ИГА).

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность применения эмицизумаба у детей с ИГА в реальной клинической практике.

Материалы и методы. Ретроспективно собраны и проанализированы данные о возрасте дебюта заболевания, проявлениях кровоточивости, а также наличии и титре ингибитора FVIII на момент начала профилактического лечения эмицизумабом 29 мальчиков с ИГА, получавших лечение в 11 региональных медицинских учреждениях. Частота кровотечений оценивалась за 1 год до и во время лечения эмицизумабом и представлялась как годовая частота кровотечений (ГЧК), частота спонтанных (ГЧСК), суставных (ГЧКС) и кровотечений, требующих дополнительного фактора или обходной терапии (ГЧКТ). Наличие

и тяжесть нежелательных явлений (НЯ) во время терапии оценивали на основании записей в медицинской документации. ГЧК были рассчитаны с использованием отрицательной биномиальной регрессии со смещением, чтобы учесть различное время наблюдения. Медиана (межквартильный разброс, IQR) наблюдения составила 10 (1–32) месяцев. Доверительные интервалы для пропорций рассчитывались с использованием интервалов Вильсона. Анализ проводился с использованием программного обеспечения R 4.0.2 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

Результаты и обсуждение. Средний возраст пациентов на момент начала лечения эмицизумабом составлял 65 месяцев (11–170 месяцев), среднее значение титра ингибитора к FVIII составляло 11 BE (IQR 4–22). У большинства пациентов (n=26, 90%) гемофилия была диагностирована на первом году жизни, среднее время до обнаружения ингибитора составило 11 месяцев (IQR 5–14 месяцев). У 4 (14%) пациентов ингибитор был выявлен в первые 3 мес.

после постановки диагноза гемофилия. До лечения эмицизумабом у 10 детей отмечены неудачные попытки проведения терапии индукции иммунной толерантности, и все пациенты в исследуемой когорте получали терапию препаратами шунтирующего действия (ТПШД) в режиме профилактики (n=22) или по требованию (n=7). Несмотря на ТПШД, ГЧК до начала лечения эмицизумабом составляла 19,9 (95% ДИ; 15,4–26,1), ГЧСК — 13,6 (95% ДИ 10,6–17,8), ГЧКС — 6,6 (95% ДИ). 4,7–9,7), а ГЧКТТ 16,6 (95% ДИ; 12,4–22,7). Более того, у 62,1% (95% ДИ; 44,0–77,3) пациентов были выявлены таргетные суставы, из которых 34,5% (95% ДИ; 19,9–52,7) имели поражение 2 и более суставов. После начала лечения эмицизумабом

частота кровотечений резко снизилась: ГЧК на 98,6% (95% ДИ; 96,7–99,4), ГЧКС на 99,4% (95% ДИ; 95,3–99,9) и ГЧКТ на 98,8% (96,8–99,6) без каких-либо спонтанных кровотечений в течение 10 месяцев лечения (1–32). НЯ, которые привели бы к прерыванию или прекращению лечения эмицизумабом зарегистрировано не было. Отмечено 4 (13,8%) эпизода преходящей постинъекционной локальной гиперемии кожи, не потребовавших лечения.

Заключение. В реальной клинической практике применение эмицизумаба у детей с ИГА приводит к выраженному безопасному снижению всех эпизодов кровотечений более чем на 98% при абсолютном отсутствии спонтанных кровотечений.

Железнякова С. В.¹, Железняков А. Л.², Крылова Т. В.¹

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НОВЫХ ПОДХОДОВ В ОРГАНИЗАЦИИ ДОНОРСТВА В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ

¹ГБУЗ «Пензенский областной клинический центр крови», ²ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница имени Н.Н. Бурденко»

Введение. Стремительная экспансия коронавируса поставила под угрозу сохранение запаса компонентов крови и удовлетворение потребности медицинских организаций в качественной продукции в связи с последствиями тяжелой эпидемиологической ситуации с карантинными мероприятиями и режимом самоизоляции, поставив в зависимость оказание медицинской населению от способности службы крови к активной работе в новом формате. Однако жизнедеятельность учреждения менялась, но не прекращалась.

Цель работы. Оценить эффективность и сбалансированность координационных мероприятий в работе с донорами, реализованных в условиях пандемии.

Материалы и методы. Сравнительный анализ количественных и качественных индикативных показателей работы отдела комплектования донорских кадров в условиях пандемии COVID-19.

Результаты и обсуждение. Деятельность службы крови региона была направлена на недопущение спада донорства, закрытия центра крови на карантин, сбережение донорского и кадрового ресурса, усиление мер по обеспечению безопасности гемокомпонентов. Безусловно, в эпоху пандемии наиболее значимым элементом, определяющим безопасность гемотрансфузий, неизменно оставались отбор и обследование доноров, адаптированные к режиму повышенной готовности.

Осуществляя противодействие пандемии, в чек-лист мы включили следующие мероприятия:

- внедрение практики выявления и приглашения лиц, перенесших COVID-19, в качестве доноров-реконвалесцентов COVID-19;

- введение популяционного скрининга и сквозного тестирования всех без исключения доноров на наличие Ig SARS-CoV-2

с отражением результатов в электронной базе с целью облегчения программы поиска потенциальных доноров в будущем;

- внедрение в работу критерия количественного показателя Ig SARS-CoV-2.

- работа с медицинскими организациями по заявкам в режиме «адресного обеспечения»;

- применение ограничений, в том числе в сфере трудовых отношений, обеспечивающих безопасность условий труда (внедрение фронт-офиса с обязательной термометрией; обеспечение соблюдения контактных лиц режима самоизоляции; проведение дезинфекции помещений, вынужденные отступления от стандартов в области коммуникаций персонала и доноров в виде разобщений, «фильтров», дистанций, дополнительной системы навигации, возрастных и профилактических ограничений, сбора дополнительных анамнестических сведений);

- применение обязательной вирусинактивации компонентов крови, содержащих Ig SARS-CoV-2;

- ежедневный мониторинг эпидемиологической ситуации.

Проведенный анализ количественных и качественных показателей продемонстрировал спад значений показателя количества визитов и донаций на 10, 6%, на фоне роста количества плазмадач на 38,7%, что связано с активной заготовкой патоген-редуцированной плазмы, содержащей Ig SARS-CoV-2, потребность в которой была продиктована доказанной эффективностью лечения тяжелых и осложненных форм заболевания.

Заключение. Вынужденные меры, направленные на охрану здоровья населения и обеспечение ЛПУ безопасными гемокомпонентами, были адаптированы к работе в условиях масштабного распространения коронавируса и подтвердили способность учреждения сбалансировано и эффективно достигать цели соразмерно угрозе вирусной атаки.

Жеребцова Е. Н., Голубцов В. В.

СВЯЗЬ МЕЖДУ ГРУППАМИ КРОВИ АВО – РИСКОВ ЗАРАЖЕНИЯ И ЛЕТАЛЬНОСТЬЮ – У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России

Введение. Восприимчивость к определенным вирусным инфекциям связана с антигенными детерминантами групп крови ABO. SARS-CoV-2 реплицируется в респираторном и желудочно-кишечном эпителии, который может синтезировать гликановые антигены A и B или AB, возможно, что связывание соответствующих антител может блокировать взаимодействие между S-белком и ангиотензинпревращающим ферментом, тем самым обеспечивая полную или неполную защиту, у пациентов с различными группами системы ABO.

Цель работы. Исследование взаимосвязи групп крови ABO с частотой инфицирования и прогнозом рисков неблагоприятного исхода, у лиц с подтвержденным заболеванием SARS-CoV-2.

Материалы и методы. В исследование вошли пациенты (n=4106) в возрасте от 18 до 94 лет, обоих полов, с положительным ПЦР-тестом с использованием мазков носа и ротоглотки. На основании электронных историй болезни пациентов с SARS-CoV-2

из числа обследованных проведена выборка умерших пациентов с различными нозологическими формами заболеваний (по системе МКБ). В контрольную группу были отнесены здоровые доноры (n=17967), обследованные в период с 2018 по 2020 г. Определение по ABO-системе осуществлялось с использованием цоликлонов и групповых гелевых карт. Все полученные данные обработаны в системе SPSS Statistics 19 MedCalc 20.013.

Результаты и обсуждение. По результатам комбинированного анализа ассоциации группы крови ABO и COVID-19 выявлено статистически значимое различие доли инфицированности COVID-19 (n=4106) среди лиц с группой крови A(II) — 37,85%, по отношению к лицам с другими группами крови 0(I) — 31,47%, B(III) — 21,09%, AB(IV) — 9,06%. У здоровых лиц были получены следующие доли групповой принадлежности: 0(I) — 33,85%, A(II) — 35,90%, B(III) — 21,35%, AB(IV) — 8,89%. По результатам статистических расчетов

нами установлено, что лица с группой крови А(II) имели больше шансов заразиться COVID-19. Так, статистическая значимость расчетов — ОШ 1,087 — подтверждается границами ДИ 95% (1,014–1,166) с погрешностью $p < 0,05$. Меньше всего шансов заразиться COVID-19, по результатам статистических исследований у лиц с 0(I) группой крови, у которых ОШ составило 0,889 и подтверждалось границами ДИ 95% в диапазоне 0,827–0,956 с погрешностью $p < 0,05$. В структуре смертности пациенты с А(II) составили группу максимального риска летальности (38,2%) по отношению к лицам с другими группами ABO: 0(I) — 30,57%, В(III) — 21,22%, АВ(IV) — 10,01%.

Завражная А. В., Харченко А. В., Складная Е. В.

ЧАСТОТА АНЕМИИ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

Введение. Анемия широко распространена в популяции: около 33% населения страдает данной патологией крови. Анемия является независимым фактором риска развития острого инфаркта миокарда (ОИМ).

Цель работы. Определить частоту анемии у больных, госпитализированных по поводу ОИМ.

Материалы и методы. Было обследовано 645 пациентов (352 мужчины и 293 женщины), находившихся на стационарном лечении по поводу ОИМ в отделении неотложной кардиологии и тромболизиса ИНВХ им. В.К. Гусака за период 2015–2021 гг. Средний возраст пациентов составил 71,4 года (от 54 до 96 лет). Для диагностики анемии применяли критерии Всемирной организации здравоохранения. Статистическая обработка выполнялась в лицензионном пакете программы MedStat.

Заключение. Проведенный анализ выявил определенные закономерности между группой крови по системе ABO и клиническим исходом заболевания. Мы обнаружили, что люди с группой крови А(II) имеют более высокий риск заражения COVID-19, тогда как пациенты с О(I) группой крови более низкий риск заражения COVID-19. По результатам изучения исходов заболевания с COVID-19 прогностическим неблагоприятным риском исхода, наблюдается у лиц с подтвержденным заболеванием SARS-CoV-2 с группой крови А(II) по отношению к лицам с другими группами крови системы ABO. Вышеуказанные данные имеют высокую статистическую значимость.

Результаты и обсуждение. Анемия была выявлена у 112 больных (17,4%, 95% ДИ 14,5–20,4%). Среди мужчин анемия встречалась у 70 человек (19,9, 95% ДИ 15,9–24,2%), среди женщин — у 42 (14,3%, 95% ДИ 10,6–18,6%). Средний уровень гемоглобина среди мужчин составил 99,8 (79,5; 107 г/л), среди женщин — 101,7 г/л (88,2; 103,2). Достоверных различий по частоте выявления анемии и среднему уровню гемоглобина между мужчинами и женщинами выявлено не было ($p = 0,079$ и $0,23$ соответственно).

Заключение. Частота анемии у больных ОИМ 17,4% (95% ДИ 14,5–20,4%). Достоверных различий по частоте выявления анемии и среднему уровню гемоглобина между мужчинами и женщинами не выявлено.

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

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВОСТРЕБОВАННОСТИ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ КОНСУЛЬТАЦИЙ НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ МНОГОПРОФИЛЬНЫМИ И СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫМИ МЕДИЦИНСКИМИ ОРГАНИЗАЦИЯМИ СУБЪЕКТОВ РФ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В субъектах РФ оказание специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи (МП) по профилю «гематология» осуществляется в гематологических отделениях, расположенных как в составе многопрофильных медицинских организаций (МО), так и на базе онкологических диспансеров (ОД). МП пациентам с некоторыми нозологическими формами лимфопролиферативных заболеваний во многих субъектах РФ оказывается преимущественно в ОД.

Цель работы. Сравнить востребованность телемедицинских консультаций (ТМК) НМИЦ гематологии врачами-специалистами многопрофильных МО, имеющих в составе клинику гематологического профиля, и ОД за 10 месяцев 2021 г.

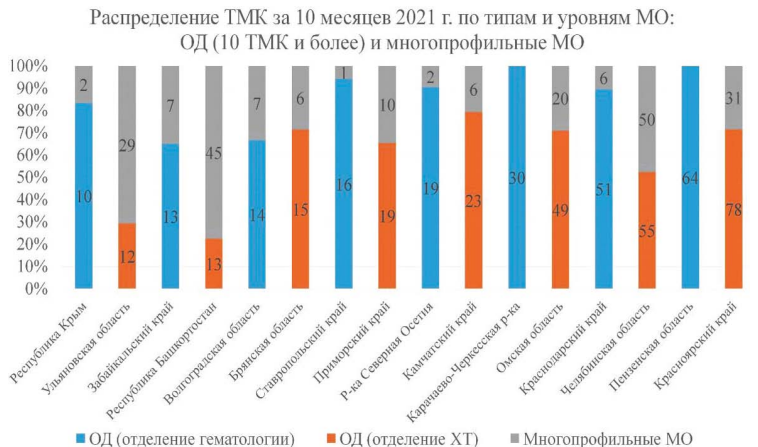
Материалы и методы. Сотрудники отдела телемедицины НМИЦ гематологии осуществляют регистрационный учет данных ТМК в соответствии с классификациями МКБ-10 и ВОЗ, а также уровня и профиля направившей запрос МО. На основании

анализа проведенных ТМК можно составить представление о кадровых ресурсах, диагностических и лечебных возможностях региональной МО. Важным для достижения практической пользы является соблюдение критерия выполнимости направляемых медицинских рекомендаций, для чего необходимо учитывать административно-организационные и инфраструктурные особенности.

Результаты и обсуждение. За 10 месяцев 2021 г. проведено 2139 ТМК, из которых 553 (25,9%) — по запросам ОД 36 субъектов РФ, в т.ч. по запросам ОД, имеющих в составе отделение гематологии («якорные» ОД), 10 субъектов РФ — 226 ТМК и по запросам ОД, в составе которых нет отделения гематологии, но есть отделение химиотерапии (ОД ХТ) — 327 ТМК (табл.). К сравнению, в 2020 г. из 1790 ТМК по запросам ОД 33 субъектов РФ было проведено 500 ТМК (27,9%), что свидетельствует о сохранении долевого распределения запросов из разных типов

Таблица. Распределение ТМ консультаций/консилиумов по запросам ОД за 10 месяцев 2021 г. по нозологиям (всего 553 ТМК)

№ п/п	Нозологическая группа	Онкодиспансеры (отделения гематологии)		Онкодиспансеры (отделения ХТ)	
		Кол-во ТМК	Доля, %	Кол-во ТМК	Доля, %
I	Лимфопролиферативные заболевания	108	47,8	311	95,1
1	Лимфома Ходжкина	20	8,8	97	29,7
2	Неходжкинские лимфомы, из них:	88	38,9	214	65,4
2.1	В-клеточные лимфомы	68	31,1	153	46,8
2.2	Т- и НК-клеточные лимфомы	15	6,6	32	9,8
2.3	Дифференциальная диагностика ЛПЗ	5	2,2	29	8,9
II	Другие гемобластозы и депрессии кроветворения	84	37,2	5	1,5
III	Неопухолевые заболевания системы крови	32	14,2	2	0,6
IV	Другие заболевания (злокачественные)	2	0,9	9	2,8
Всего 553 ТМК		226	100	327	100



МО. Ожидаемо наиболее востребованной нозологической группой для консультирования по запросам региональных ОД явились лимфопролиферативные заболевания — 419 ТМК (75,8% от общего объема), 108 из которых пришлось на «якорные» ОД и 311 — на ОД ХТ. По вопросам диагностики и лечения пациентов с другими опухолевыми заболеваниями системы крови (острые лейкозы, апластическая анемия, миелодиспластический синдром и др.) проведено 89 ТМК, с неопухолевыми заболеваниями системы крови — 34, почти все из которых (84 и 30 соотв.) — по запросам «якорных» ОД. ТМК проведены по запросам из многопрофильных МО 42 субъектов РФ; как многопрофильных МО, так и ОД — 34 субъектов РФ, в том числе ОД ХТ — 26

субъектов РФ, среди которых наибольшее число ТМК проведено по запросам ОД ХТ Красноярского края (78), Челябинской (55), Омской (49) областей. В 2 субъектах РФ (Карачаево-Черкесская Республика, Пензенская область) «якорный» ОД — единственная МО по профилю «гематология» (рис.).

Закключение. Проведенный анализ демонстрирует сохранение высокой (>25%) востребованности ТМК по вопросам диагностики и лечения больных заболеваниями системы крови со стороны региональных ОД, что является значимым индикатором при анализе организации оказания, доступности и преемственности профильной МП в субъектах РФ, кадрового и инфраструктурного обеспечения, межтерриториального взаимодействия.

Закурдаева К. А.¹, Гаврилина О. А.², Васильева А. Н.², Дубов В. С.³, Дубов С. К.³, Воробьев В. И.⁴, Бутаев Л. С.⁴, Сухарева А. М.⁴, Гаврилова Л. В.⁵, Торопова И. Ю.⁶, Попова М. О.⁷, Синяев А. А.⁷, Капланов К. Д.⁴, Петренко А. А.⁴, Гришунина М. Е.⁸, Самойлова О. С.⁸, Очинова О. И.⁹, Чельшева Е. Ю.², Аль-Ради Л. С.², Свешникова Ю. В.¹⁰, Рахмани А. Ф.¹¹, Шуваев В. А.¹¹, Чабая Ю. А.², Паровичникова Е. Н.²

ФОРМИРОВАНИЕ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА К SARS-COV-2 У БОЛЬНЫХ С ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

¹Фонд поддержки научных исследований в онкологии «РакФонд», ²ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ³ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2», г. Владивосток, ⁴ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ», г. Москва, ⁵ГБУЗ МР «Республиканская клиническая больница №4», г. Саранск, ⁶ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», г. Ярославль, ⁷НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, г. Санкт-Петербург, ⁸ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко», г. Нижний Новгород, ⁹ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», г. Улан-Удэ, ¹⁰ГБУЗ СО «СОКБ № 1», г. Екатеринбург, ¹¹ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева» ДЗМ, г. Москва

Введение. Особенности постинфекционного иммунитета у больных с гематологическими заболеваниями (ГЗ) после COVID-19 представляют интерес в связи с частым подавлением иммунитета у этих пациентов вследствие характера основного заболевания и иммуносупрессивного лечения.

Цель работы. Изучить частоту образования антител к SARS-CoV-2 у взрослых пациентов с ГЗ после перенесенной COVID-19.

Материалы и методы. Регистр пациентов с ГЗ и COVID-19 в России (CHRONOS19) представляет собой электронную систему, в которой собраны обезличенные данные из 15 центров по всей стране. Исследование было начато в июне 2020 года, в него включались пациенты 18 лет и старше с любым ранее или в настоящее время диагностированным ГЗ и лабораторно подтвержденной или подозреваемой (на основании клинических симптомов и/или данных компьютерной томографии) COVID-19. Наблюдение проводилось через 30, 90 и 180 дней после постановки диагноза COVID-19. NCT04422470.

Результаты и обсуждение. По состоянию на 30.07.21 в регистр было включено 666 больных, для 253 из них доступны результаты исследования антител к SARS-CoV-2, среди них 213 пациентов (84%) — с гемобластомами. Формирование постинфекционного гуморального иммунитета было отмечено у 213 пациентов (84%), при этом частота образования антител достоверно не различалась у пациентов с опухолевыми (84%) и с неопухолевыми (83%) ГЗ ($p=0,91$). Медиана времени проведения соответствующего теста от момента постановки диагноза COVID-19 составила 33,5 дня (1–187 дней). Наиболее высокая частота образования антител наблюдалась у пациентов с ХМПЗ (100%, $n=13$), лимфомой

Ходжкина (100%, $n=12$), Т-клеточными лимфомами (100%, $n=3$) и множественной миеломой (97%, $n=35$). Антитела выявлялись у 85% больных с острыми лейкозами ($n=67$) и 80% пациентов с ХЛЛ ($n=39$). Наименьшая частота отмечена у больных с индолентными (60%, $n=10$) и агрессивными лимфомами (74%, $n=35$). В-клеточные лимфомы ассоциировались с достоверно более низкой частотой формирования гуморального иммунитета в сравнении с Т-клеточными лимфомами и лимфомой Ходжкина: 59% vs. 100% ($p=0,04$). Достоверные различия наблюдались в случае крайне тяжелого течения COVID-19 (50%) в сравнении с легким (82%), средним (90%) и тяжелым (82%) течением ($p=0,001$), а также при наихудшем в течение заболевания статусе по шкале ECOG 3–4 (77%) по сравнению с ECOG 0–2 (89%) ($p=0,0086$). Не обнаружено связи МТА (76% vs. 86% ($p=0,1$), $n=226$), предшествующего применения глюкокортикостероидов (80% vs. 87% ($p=0,14$), $n=224$), наличия осложнений COVID-19 (82% vs. 85% ($p=0,8$), $n=229$), в том числе ОРДС (67%, $n=3$) и СВЦ (81%, $n=16$) и формирования гуморального иммунитета. Не было выявлено статистически значимого различия в частоте сероконверсии между пациентами, находящимися в ремиссии ГЗ (85%), и с рефрактерными формами или рецидивами (74%, $p=0,09$). Было описано 5 случаев реинфекции COVID-19.

Закключение. Сниженная частота формирования постинфекционного гуморального иммунитета к SARS-CoV-2 и случаи повторного инфицирования могут служить основанием для приоритетной вакцинации этой группы пациентов. Сероконверсия, безопасность и эффективность вакцинации требуют дальнейших исследований.

Зарубин М. В.¹, Бабушкин О. С.¹, Зазнобов М. Е.¹, Агапатов Э. А.¹, Курносов Н. В.¹, Ихисеева Л. В.¹, Смирнова О. Ю.¹, Тищенко Т. А.¹, Охлопова О. И.¹, Русанова М. А.¹, Ильченко С. В.¹, Жибурт Е. Б.²

ЗАГОТОВКА ДОНОРСКОЙ КРОВИ И COVID-19

¹ГБУЗ «Иркутская областная станция переливания крови», ²ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

Введение. Анализ деятельности региональных Служб крови (СК) в период введения режима «Повышенная готовность» представляет интерес для определения закономерностей изменения донорского ресурса и потребности медицинских организаций (МО) в компонентах крови, путей повышения устойчивости организаций СК.

Цель работы. Проанализировать результаты деятельности ГБУЗ ИОСПК в период режима повышенной готовности и предложить мероприятия по повышению устойчивости функционирования станции переливания крови в период введения режима «Повышенная готовность», «Чрезвычайная ситуация» (ЧС), «Особый период» (ОП).

Материалы и методы. По данным информационной системы АИСТ проведен сравнительный анализ количества донаций крови и тромбоцитов, заготовки эритроцитов и тромбоцитов, выдачи эритроцитов и тромбоцитов в МО по отношению к аналогичному периоду 2019 года.

Результаты и обсуждение. В период режима ПГ проводились следующие мероприятия по привлечению доноров: приглашение доноров на донацию по телефону, через социальные сети, путем СМС-оповещения; взаимодействие с органами власти, предприятиями, силовыми структурами; увеличение заготовки компонентов крови в филиалах и доставка их в областной центр;

организация приема доноров с 07.30 до 14.30 с понедельника по субботу включительно. С 1 марта 2020 года по 31 июля 2020 года заготовка эритроцитов снизилась на 1,9% по отношению к уровню 2019 года, заготовка тромбоцитов увеличилась на 30,1%, в том числе заготовка аферезных тромбоцитов — на 38,5% и выпуск пулированных тромбоцитов — на 24,1%; выдача эритроцитов в МО снизилась на 3% по отношению к уровню 2019 года, выдача тромбоцитов увеличилась на 31,7%. Использованные нами инструменты не обеспечили бы достаточного количества доноров при более жестких противоэпидемических мероприятиях (строгий режим самоизоляции, прекращение работы общественного транспорта и т.п.). Для предупреждения резкого снижения заготовки крови и ее компонентов в условиях режима ПГ, ЧС, ОП оптимальным является включение в План мероприятий по гражданской обороне и защите населения (ГОИЗН) мероприятий по устойчивому функционированию СК в части обеспечения необходимым количеством доноров. В условиях эпидемии COVID-19 возможно закрытие на карантин одного

или нескольких подразделений СК в регионе. При этом обеспечение потребностей МО региона необходимым количеством компонентов крови станет труднодостижимым, а оперативная передача компонентов крови из других регионов при действующем законодательстве крайне сомнительна. Так как для заготовки необходимо дополнительно привлечь доноров, организовать выпуск компонентов крови и транспортировку. Это требует существенного запаса расходных материалов, реактивов и отработанной логистики. В этой связи вопрос создания Федеральной СК путем передачи в федеральное подчинение региональных организаций СК становится актуальным.

Заключение. Централизация региональной СК позволяет повысить устойчивость к обеспечения компонентами крови МО. Для предупреждения резкого снижения заготовки донорской крови и ее компонентов в условиях режима ПГ, ЧС, ОП оптимальным является включение в План мероприятий по (ГОИЗН) мероприятий по устойчивому функционированию СК в части обеспечения необходимым количеством доноров.

Захарько Е. И., Двирник В. Н., Чабая Ю. А., Дрокова Д. Г., Рыбкина Е. Б., Лавришинец К. А., Булгаков А. В., Троицкая В. В., Куликов С. М., Фидарова З. Т., Лукьянова И. А., Гаврилина О. А., Гапонова Т. В., Панасенко М. Н., Паровичникова Е. Н.

КОНЦЕНТРАЦИЯ VEGFA, VEGFR1, VEGFR2 У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ЛЕЙКОЗОМ В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Васкулярный эндотелиальный фактор роста (VEGFA) — один из важнейших факторов, регулирующих дифференцировку стволовой гемопоэтической клетки, оказывающий влияние на процессы онкогенеза. Выявлено увеличение экспрессии гена VEGF в опухолевых клетках и изменение концентрации фактора в сыворотке пациентов с острыми лейкозами (ОЛ), однако литературные данные противоречивы. Представляется актуальным исследование концентрации фактора и его рецепторов для оценки перспективы терапевтического воздействия моноклонального антитела (anti-VEGF) при лечении пациентов с гемобластозами.

Цель работы. Определить концентрации фактора и его растворимых рецепторов VEGFR1, VEGFR2 в сыворотке крови и спинномозговой жидкости (СМЖ) пациентов с лейкозией в дебюте заболевания. Оценить зависимость полученных данных от иммунологического варианта ОЛ, наличия бластных клеток в периферической крови (ПК) и СМЖ.

Материалы и методы. В исследовании использован иммуноферментный анализ на полуавтоматическом ИФА анализаторе Personal Lab (Adaltis) и реагенты Affymetrix eBioscience Human VEGF-A Platimun ELISA. Оценена концентрация VEGFA у 73 пациентов: острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) — 39 (53%); В-лимфобластный лейкоз (В-ОЛ) — 23 (31%); Т-лимфобластный лейкоз (Т-ОЛ) — 12 (16%), 39 женщин и 34 мужчины, медиана возраста 35,5 года; и у 67 доноров. Для анализа VEGFR1, VEGFR2 исследовались сыворотка и СМЖ 36 пациентов 17 женщин и 19 мужчин, медиана возраста 36 лет: ОМЛ — 16/36 (45%); В-ОЛ — 13/36 (36%); Т-ОЛ — 7/36 (19%); и сыворотка 10 здоровых доноров.

Результаты и обсуждение. Медиана концентрации VEGFA в сыворотке пациентов составила 149,78 пг/мл, что оказалось достоверно ниже по сравнению с сывороткой доноров — 432,19 пг/мл ($p=0,001$). Дефицит фактора был достоверно более выражен у пациентов с бластемией. В процессе анализа растворимых рецепторов выявлено снижение показателей VEGFR2 у пациентов по сравнению с донорами (6949,9 и 8795,9 пг/мл соответственно; $p=0,0026$), для VEGFR1 такой тенденции не обнаружено. Не было также достоверных отличий концентрации фактора и рецепторов в сыворотке в зависимости от наличия нейрорлейкемии или иммунофенотипического варианта ОЛ. В СМЖ значение VEGFA оказалось ниже предела чувствительности используемого набора для исследования, потому оценить данные не представлялось возможным. Отличия концентрации рецепторов в СМЖ и крови не выявлено, однако показатели VEGFR1 СМЖ были достоверно ниже у пациентов с В-ОЛ по сравнению с другими вариантами лейкозии, что не подтвердилось для VEGFR2.

Заключение. Полученные данные могут быть объяснены тем, что сывороточная концентрация VEGFA в норме поддерживается секрецией циркулирующих клеток крови, количество которых уменьшается в процессе прогрессии ОЛ, это может приводить к снижению концентрации VEGFA у пациентов с лейкозией. Вероятно, бластные клетки не вносят вклад в поддержание сывороточной концентрации фактора, а получают сигналы выживания и дифференцировки подобно стволовым гемопоэтическим клеткам — по типу внутренней аутокринной цепи, когда взаимодействие VEGFA и рецепторов происходит внутриклеточно. Для подтверждения этой гипотезы необходимы дальнейшие исследования.

Зверева О. Н.

ПАРАПРОТЕИНЕМИЧЕСКИЕ ГЕМОБЛАСТОЗЫ У НАСЕЛЕНИЯ ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА

Северный государственный медицинский университет

Введение. Злокачественные новообразования лимфатической и кроветворной ткани занимают в Архангельской области седьмое место в структуре онкологической заболеваемости. Значимую позицию по удельному весу в группе парапротеинемических гемобластозов представляет множественная миелома (ММ).

Цель работы. Изучить первичную заболеваемость парапротеинемическими гемобластомами населения Архангельска — областного центра на европейском Севере за двадцатилетний период.

Материалы и методы. По данным областного канцер-регистра изучена первичная заболеваемость множественной миеломой населения города Архангельска за период с 2001 по 2020 г.

Результаты и обсуждение. Наиболее высокий среднегодовой уровень заболеваемости лейкозами по городам области отмечен в областном центре — городе Архангельске (8,75 на 100 тыс. населения). Первичная заболеваемость ММ составила 1,70 случая в год на 100 тыс. населения, что выше среднегодового показателя по всей области (1,42 на 100 тыс.). За исследуемый период диагноз ММ был впервые установлен у 124 чел., из них преобладали женщины — 61,3% (76 чел.). Средний возраст больных составил 63,4 года. Всего в возрасте старше 60 лет было 74 чел. (59,7%). Однако за исследуемый период средний возраст больных ММ снизился с 67,2 года в 2001 году

до 56,7 года в 2020 году. 11 пациентов с ММ были моложе 50 лет, из них у двух пациентов диагноз был установлен в возрасте 35 лет. Первичная заболеваемость ММ наиболее высока в возрастной группе 60–69 лет — 8,43 на 100 тыс. и 50–59 лет — 6,40 на 100 тыс. Наиболее высокий уровень первичной заболеваемости за 20 лет зарегистрирован в 2008 году (3,28 на 100 тыс. населения). Уровень первичной заболеваемости при ММ за исследуемый период в динамике значительно повысился: с 0,94 на 100 тыс. в 2001 году до 3,18 на 100 тыс. населения в 2020 году.

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

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК КРОВИ (АЛЛО-ТГСК) ПАЦИЕНТУ С ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ (ХЛЛ) С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ TP53 ИЗ ГРУППЫ ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО РИСКА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Прогноз у больных ХЛЛ с наличием делеции/мутации гена TP53 крайне неблагоприятный. Внедрение новых таргетных препаратов значительно улучшило результаты лечения ХЛЛ, однако только алло-ТГСК остается единственным излечивающим методом для пациентов из группы высокого риска.

Цель работы. Мы представляем случай успешной «chemo-free» двойной таргетной индукции с последующей алло-ТГСК у больного ХЛЛ из группы очень высокого риска с делецией/мутацией в гене TP53.

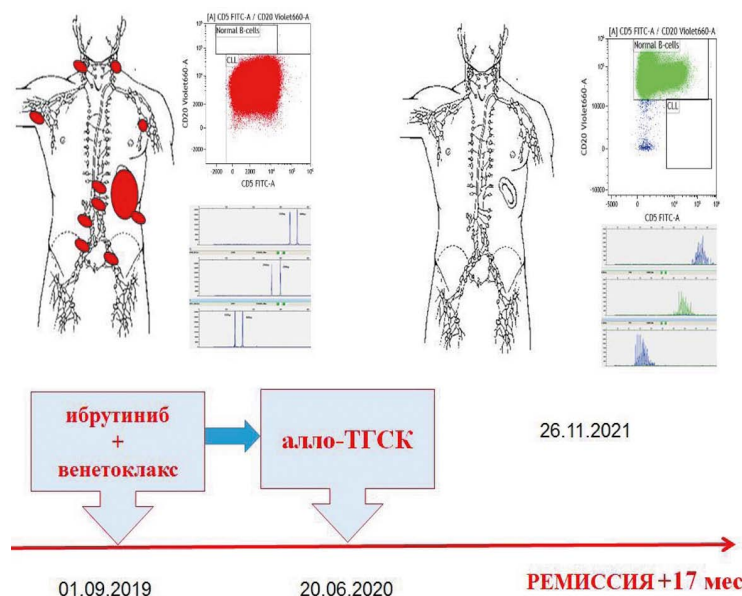
Материалы и методы. Больной 55 лет, 08.2019 впервые обнаружена лимфаденопатия, спленомегалия (180x80 мм), лейкоцитоз до $15 \times 10^9/\text{л}$. При обследовании выявлен абсолютный лимфоцитоз (80%), тромбоцитопения ($80 \times 10^9/\text{л}$), повышение $\beta 2$ -микроглобулина (3,9 мг/л). В результате молекулярно-генетических исследований были выявлены немутированный вариант генов IGHV, комплексный кариотип, делеция 17-й хромосомы в локусе гена TP53, мутация R273C в гене TP53. Таким образом был установлен диагноз ХЛЛ, стадия по Rai IV, по Binet C, группа очень высокого риска (9 баллов по CLL-IPI). В течение 3 месяцев больной получал терапию ибрутинибом 420 мг + венетоклаксом 100 мг; была достигнута клиничко-гематологическая ремиссия с нормализацией размеров л/узлов, селезенки и показателей гемограммы. Больной самостоятельно прервал терапию. В течение месяца развился рецидив. Терапия была возобновлена в прежнем объеме с постепенной эскалацией дозы венетоклакса до 300 мг с положительным эффектом. Однако при мониторинговании МРБ методом проточной цитофлуориметрии сохранялся опухолевый клон (3,27%).

Результаты и обсуждение. Был подобран неродственный HLA-идентичный донор. 26.06.2020 г. после кондиционирования в режиме пониженной интенсивности/токсичности (флударабин $180 \text{ мг}/\text{м}^2$ + бусульфид $8 \text{ мг}/\text{кг}$) была выполнена алло-ТГСК, перелито $6 \times 10^6/\text{кг}$ CD34⁺. Профилактика РТПХ проводилась по стандартному протоколу (на +3, +4 день циклофосфамид $50 \text{ мг}/\text{кг}/\text{сут}$, с +5 дня циклоспорин $3 \text{ мг}/\text{кг}/\text{сут}$, микрофенолат мофетил $3 \text{ г}/\text{сут}$).

Заключение. Среднегодовой уровень первичной заболеваемости множественной миеломой населения Архангельска значительно превышал среднегодовой показатель по области, что требует тщательного анализа и сравнения с другими регионами. Обращает на себя внимание прогрессивный рост уровня первичной заболеваемости ММ в динамике как в Архангельске, так и по всей области за исследуемый период. Считаем важным приложить координированные усилия по созданию регистра онкогематологических заболеваний населения области, включающий паранепротеинемические гемобластозы.

Восстановление показателей крови отмечалось на +21 день. В период цитопения тяжелых инфекционных осложнений не отмечалось. Проведена плановая отмена иммуносупрессивной терапии, признаков РТПХ не отмечалось. В контрольные сроки на +1, +2, +3, +6 месяцы от алло-ТГСК по данным обследования 100% донорское кроветворение; проточной цитофлуориметрии. В настоящее время +522 день после алло-ТГСК. Сохраняется полная молекулярная ремиссия (рис.).

Заключение. Применение «chemo-free» индукционной таргетной терапии перед алло-ТГСК у больного ХЛЛ с факторами неблагоприятного прогноза, показал высокую эффективность и возможно в дальнейшем позволит снизить вероятность развития гипопункции или неприживления трансплантата.



Звонков Е. Е., Королева Д. А., Габеева Н. Г., Щецова О. О., Рогожкина Д. С., Ковригина А. М., Паровичникова Е. Н.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ ДИФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (ПДВККЛ ЦНС) ПО ПРОТОКОЛУ «CNS-2021»

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Проведение проспективного исследования «CNS-2015» у больных ПДВККЛ ЦНС позволило достичь показателей 2-летней БСВ, БРВ и ОВ 83, 83 и 88% соответственно. Наличие ранних рецидивов заболевания и дефицит тиотепы в настоящее время привели к необходимости поиска альтернативной программы для больных ПДВККЛ ЦНС. Интеграция таргетных препаратов (ибрутиниба или леналидомид) в программу R-MPV в настоящее время активно изучается, но проводится без последующей высокодозной консолидации и ауто-ТГСК.

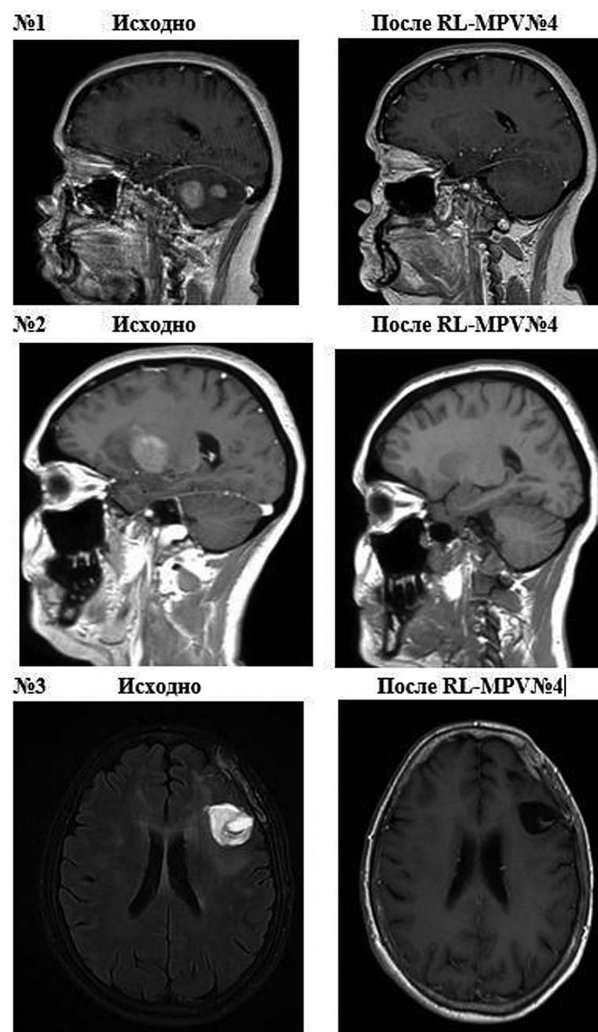
В новом протоколе «CNS-2021» с целью интенсификации индукционного этапа в программу R-MPV был включен леналидомид. В режиме кондиционирования тиотепы была заменена на кармустин, в связи с его значительной биодоступностью для ЦНС. В качестве поддерживающей терапии был использован анти-PD-1-ингибитор (ниволумаб).

Цель работы. Продемонстрировать первые результаты по эффективности и токсичности протокола «CNS-2021» у больных ПДВККЛ ЦНС.

Материалы и методы. В 2021 году в проспективное исследование «CNS-2021» было включено 3 пациента с ПДВККЛ ЦНС в возрасте от 44 до 62 лет. Индукционная терапия проводилась по программе R-MPVN^{№4} с добавлением леналидомида в дозе 25 мг/сутки в течение 10 дней каждого цикла. После 2 курсов ХТ выполнялась мобилизация и сбор ауто-СКК. При достижении ПР или ЧР проводилась ВХТ по программе ВВС (кармустин 200 мг/м², бусульфан 8 мг/кг, циклофосфамид 120 мг/кг) с последующей ауто-ТГСК. Через 3 месяца после завершения терапии больным проводилась поддерживающая терапия ниволумабом в дозе 3 мг/кг.

Результаты и обсуждение. Всем 3 больным была полностью завершена индукционная терапия по программе R-MPVN^{№4} с добавлением леналидомида в дозе 25 мг. Развития токсичности 3–4-й степени отмечено не было. Все пациенты достигли полной ремиссии заболевания (рис. 1). В настоящее время 2 больным была проведена ВХТ по схеме ВВС и выполнена ауто-ТГСК, 1 пациентке терапия продолжается. В посттрансплантационном периоде у обоих больных отмечалось развитие МТА, тромбоцитопении, анемии, инфекционных осложнений (стоматит 1–2-й степени — 2, трещина анальной области — 1, энтеропатия 1-й степени — 1). Восстановление количества нейтрофилов и тромбоцитов после ауто-ТГСК было констатировано через 11 и 10 дней у первой и второй больной соответственно. Через 3 месяца после завершения терапии 1 больной была начата поддерживающая терапия ниволумабом в дозе 3 мг/кг. При сроке наблюдения +3, +4 месяца после ауто-ТГСК сохраняется ПР заболевания.

Заключение. Первый опыт применения протокола «CNS-2021» продемонстрировал высокие результаты и приемлемую токсичность на всех этапах лечения. Все 3 пациентов достигли ПР уже после индукционного этапа. Схема кондиционирования в режиме ВВС с кармустином может являться эффективной альтернативой программе ТВС (тиотепа, бусульфан, циклофосфамид). Использование кармустина в режиме кондиционирования позволит избежать дефицитной и финансовой зависимости в условиях отсутствия титепы.



Зозуля Н. И., Васильев С. А., Двирник В. Н., Галстян Г. М., Гурия Г. Т.

ПРИЧИНЫ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ТРОМБОЦИТОПАТИЙ И ВАРИАНТЫ ПРОВЕДЕНИЯ ГЕМОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Наследственные нарушения функции тромбоцитов связаны с повреждением различных структур и разнообразных процессов в них. Это приводит к вариабельным клиническим проявлениям кровоточивости. Общепринятых протоколов лечения пациентов с наследственными тромбоцитопатиями (НТ) до настоящего времени не существует.

Цель работы. Изучение морфофункциональных особенностей и клинических вариантов течения различных групп НТ для разработки алгоритмов ведения пациентов.

Материалы и методы. Группу исследования составили пациенты с геморрагическими проявлениями различной выраженности с установленным диагнозом НТ. Алгоритм диагностики включал: модифицированный опросник ISTH BAT, стандартизованные коагулологические тесты, морфологическое исследование мазков периферической крови, определение количества и функциональной активности тромбоцитов (ФАТ) методами проточной цитофлуориметрии и оптической агрегометрии. С целью оценки влияния гемодинамических изменений на активацию тромбоцитов использовалась система ультразвукового мониторинга процессов фибринолиза в потоке. Выполнено математическое моделирование гемостаза в капиллярном русле, исследование кластеризации рецепторов на поверхности тромбоцитов, экспериментальное исследование процесса агрегации тромбоцитов.

Результаты и обсуждение. При использовании только стандартных тестов коагулологического обследования у 47–69% пациентов не верифицирован диагноз НТ. Выраженность изменений ФАТ при цитофлуориметрии у пациентов с качественными дефектами тромбоцитов не имеет корреляции с тяжестью фенотипа.

Вариабельность клинических проявлений НТ зависит от гетерогенности повреждений различных структур тромбоцитов и коморбидности, включая дисплазию соединительной ткани. Впервые выявлена группа с изолированным снижением выхода фосфатидилсерина на поверхность активированных тромбоцитов. Обнаружено, что в формировании клоттингового сгустка важную роль играет не только сшивка FXIII с фибрин-мономером, но и его взаимодействие с $\alpha\text{IIb}\beta_3$ тромбоцитов. Апробированы различные варианты проведения гемостатической терапии у пациентов с разнообразными НТ. Проведен подбор оптимальной терапии при выполнении оперативных вмешательств у пациентов с НТ. Создана математическая модель активации тромбоцитов в условиях нестационарных сдвиговых напряжений и математическая модель описания механизма тромбирования капиллярного русла и сосудистых сплетений. Проведено численное моделирование динамических процессов кластеризации рецепторов, связанных с активацией тромбоцитов. С помощью *in vitro* экспериментов изучена связь процесса активации тромбоцитов с концентрацией vWF и сдвиговой скоростью.

Заключение. Обязательно проведение комплексного диагностического обследования у лиц с минимальными геморрагическими проявлениями. ФАТ не может быть использована для прогнозирования тяжести течения НТ у конкретного пациента. При выборе тактики лечения НТ важно учитывать коморбидность. Для профилактики и купирования кровотечений у пациентов с НТ рекомендуется использование антифибринолитических препаратов, трансфузии концентрата тромбоцитов и введение активированного рекомбинантного VII фактора свертывания крови.

Зорина Н. А., Минаева Н. В., Лучинин А. С., Фокина Е. С., Хоробрых М. Н., Шерстнёв Ф. С., Лагунова О. Р., Самарина С. В.,
Парамонов И. В.

РОЛЬ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ЛЕЧЕНИИ РЕФРАКТЕРНЫХ/РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ЛИМФОМ

ФГБУН «КНИИГиПК ФМБА»

Введение. По данным исследований последних лет, проведение режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью (RIC) при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у пациентов с рефрактерным/рецидивирующим (р/р) течением различных вариантов лимфом привело к увеличению общей выживаемости (ОВ), снижению летальности, однако при вероятности увеличения частоты рецидивов.

Цель работы. Оценить результаты алло-ТГСК с применением RIC у пациентов с р/р лимфомами.

Материалы и методы. В анализ включены 12 реципиентов алло-ТГСК (5 женщин и 7 мужчин) в возрасте 20–47 лет (медиана 32) в период 2014–2021 гг. Из них с лимфомой Ходжкина (ЛХ) — 9 (75%), неходжкинскими лимфомами — 3 (25%). Рецидивы после аутологичной ТГСК в анамнезе отмечены у 9 (75%) пациентов. Bridge-терапия перед алло-ТГСК включала в себя брентуксимаб ведотин (БВ) у 7 (58,3%), ниволумаб — у 2 (16,7%) больных. Большинство (75%) пациентов на момент алло-ТГСК были в 3 и более ремиссии основного заболевания. Родственный совместимый донор найден для 7 (58,3%), гаплоидентичный — для 4 (33,3%), неродственный совместимый — для 1 (8,3%) реципиента ТГСК. Перед всеми трансплантациями проведены RIC. Трехкомпонентную профилактику реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) на основе циклофосфида в сочетании с такролимусом и микофенолата мофетиллом (ММФ) получали 5 (41,6%), двухкомпонентную — 7 (58,3%) пациентов. Источником трансплантата являлись гемопоэтические стволовые клетки периферической крови (ПК) и костного мозга (КМ) при 10 (83,3%) и 2 (16,7%) алло-ТГСК соответственно. Медиана CD34⁺ клеток $\times 10^6$ на кг массы реципиента в ПК и КМ составила 5,6 (3,4–8) и 3,5

(3,4–3,6) соответственно (табл.). Использовали методы описательной статистики, ОВ рассчитывали методом Каплана–Майера.

Результаты и обсуждение. Восстановление гемопоэза зафиксировано у 11 (91,6%) пациентов. Медиана количества дней восстановления гранулоцитов ($>0,5 \times 10^9/\text{л}$ в течение 3 дней) составила 17 (10–41), тромбоцитов ($>20 \times 10^9/\text{л}$ без потребности в гемотрансфузиях в течение 7 дней) — 18 (0–44). В первые 100 дней после трансплантации погибло 3 (25%) больных от инфекционных осложнений и РТПХ III степени. Однолетняя и 5-летняя ОВ составила 72%, медиана ОВ не достигнута, медиана наблюдения 1110 (80–2530) дней (рис.). Частота возникновения острой РТПХ II–IV, тяжелой РТПХ III–IV степени и хронической РТПХ составили 33,3, 16,6 и 33% соответственно. Диагностирован 1 рецидив из 9 (11,1%) пациентов, восстановивших кроветворение и переживших 100 дней, в срок 9 мес. после алло-ТГСК, повторная ремиссия получена после терапии БВ. Необходимо отметить низкий процент рецидивов в данной когорте пациентов, большинство (75%) из которых на момент алло-ТГСК были в продвинутой стадии основного заболевания. Под наблюдением остаются 9 больных в ПЭТ-негативной ремиссии, из них у 7 сохраняется полный донорский химеризм.

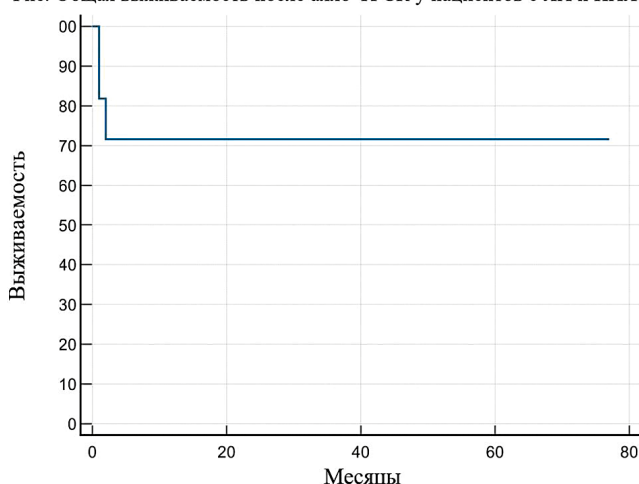
Заключение. Алло-ТГСК с RIC-режимами кондиционирования успешно применяется у пациентов с р/р течением ЛХ и НХЛ и характеризуется приемлемой токсичностью, увеличением долговременной ОВ. При возникновении рецидива после алло-ТГСК сохраняется возможность применения других терапевтических опций.

Таблица. Характеристика пациентов

Параметр	Значение
Пол, мужчин/женщин	7/5
Возраст, лет, медиана	32,7 [20–47]
Диагноз:	
Лимфома зоны мантии	1 (8,3%)
Первичная медиастинальная крупноклеточная лимфома	1 (8,3%)
Анапластическая крупноклеточная лимфома (ALK ⁺)	1 (8,3%)
Лимфома Ходжкина	9 (75%)
Статус основного заболевания на момент трансплантации:	
Полная ремиссия (ПР) 4	1 (8,3%)
Частичная ремиссия 3	1 (8,3%)
ПР 3	7 (58,3%)
ПР 2	3 (25%)
Источник ГСК:	
Периферическая кровь	10 (83,3%)
Костный мозг	2 (16,7%)
Количество CD34 ⁺ , $\times 10^6$ /кг массы реципиента:	
ГСК периферической крови	5,6 [3,4–8]
ГСК костного мозга	3,5 [3,4–3,6]
Кондиционирование со сниженной интенсивностью:	
Flu+Benda 130 мг/м ²	10 (83,3%)
Flu+Mel 140 мг/м ²	2 (16,7%)
Схема профилактики РТПХ:	
3-компонентная на основе циклофосфана 50 мг/кг на +3,+4 дни	5 (41,7%)
2-компонентная с ингибиторами кальциневрина и ММФ или метотрексатом	7 (58,3%)

Примечание: ГСК — гемопоэтические стволовые клетки, РТПХ — реакция трансплантат против хозяина, ММФ — микофенолата мофетил

Рис. Общая выживаемость после алло-ТГСК у пациентов с ЛХ и НХЛ



Зуморина Э. М., Липатов И. С., Тезиков Ю. В., Амосов М. С.

КОНТРОЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕВЕНЦИИ ПРЕЭКЛАМПСИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СРЕДНЕГО ОБЪЕМА ТРОМБОЦИТОВ И КОЛИЧЕСТВА ДЕСКВАМИРОВАННЫХ ЭНДОТЕЛИОЦИТОВ

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Введение. В развитии преэклампсии (ПЭ) важная роль принадлежит эндотелиально-гемостазиологической дисфункции (ЭГД), при этом прокоагуляционным изменениям гемостаза предшествуют активация тромбоцитарной системы и дестабилизация сосудистого эндотелия. У женщин с факторами риска ПЭ мультицентрическими исследованиями доказаны профилактические эффекты низких доз ацетилсалициловой кислоты (НДАСК) в период гестации, на догравидарном этапе в качестве профилактического средства перспективен метформин, способствующий повышению

чувствительности к инсулину, обладающий антифибринолитическими, антиагрегационными, проангиогенными свойствами.

Цель работы. Оценить информативность показателей ЭГД для контроля профилактических мероприятий у беременных высокого риска ПЭ.

Материалы и методы. Пациентки высокого риска ПЭ составили две группы: I — 98, получавших в течение 4–6 мес. до наступления беременности метформин (по 500 мг 2 раза в день), на антенатальном этапе — НДАСК (по 150 мг/сут), II — 96 отказавшихся

от превентивных мер. Контрольная группа — 30 женщин с физиологической гестацией. Обследование проведено в сроки 11–14, 18–21 и 28–34 нед. беременности: определялись циркулирующие эндотелиальные клетки (ЦЭК), фибриноген, фибронектин, D-димеры, РФМК, АЧТВ, РАИ-1, количество тромбоцитов (Тр), фракции незрелых Тр, индуцированная агрегация Тр с АДФ, коллагеном, средний объем тромбоцита (СОТр). Использована программа SPSS Statistics версия 21.

Результаты и обсуждение. Частота реализации ПЭ в I группе составила 48,9%; во II — 9,2% ($\chi^2=35,5$, $p<0,001$). Ранняя ПЭ у пациенток I и II групп составила 32 и 22,2%, поздняя ПЭ — 68 и 77,8%. Анализ большинства параметров выявил их статистические различия с контролем лишь в период клинической манифестации ПЭ. С применением описательной статистики, корреляционного и ROC-анализов, тестов клинической эпидемиологии выделены два наиболее информативных в отношении эффективности превенции ПЭ показателя, характеризующих тромбоцитарное звено — СОТр и эндотелиальные нарушения — ЦЭК. Параметры

СОТр ($AUC=0,782$, $ОШ=4,38$ [95% ДИ 2,31–9,74], $p<0,01$) и ЦЭК ($AUC=0,682$, $ОШ=3,75$ [95% ДИ 2,01–8,26], $p<0,01$) значительно отличались от контроля за 4–8 недель до реализации ПЭ: значение СОТр 9,31 фл [8,02–10,38] во II группе против 7,23 фл [7,02–7,49] в контроле, при пороговом значении показателя 8,05 фл вероятность положительного прогноза ПЭ составляет 81,7%, специфичность — 74,3%; количество ЦЭК 39 кл/100 мкл [30–45] во II группе против 20 кл/100 мкл [16–23] в контроле, при повышении количества ЦЭК выше 32 кл/100 мкл — вероятность положительного прогноза ПЭ составляет 78,2%, специфичность — 71,9%. Контроль эффективности превентивных мероприятий с применением обоих выделенных критериев ЭГД повышает чувствительность прогноза до 86,2% при специфичности 79,4%, что закономерно объясняется их активным участием в патогенетических механизмах ПЭ.

Закключение. Разработанные лабораторные критерии являются патогенетически обоснованными и высокоинформативными в отношении ПЭ, позволяют своевременно контролировать эффективность профилактических мероприятий.

Иваногло Н. М., Крылова Т. В., Шапошникова И. В., Козак С. С.

ОБЕСПЕЧЕНИЕ ЛЕЧЕБНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ ПЕНЗЕНСКОЙ ОБЛАСТИ КОМПОНЕНТАМИ ДОНОРСКОЙ КРОВИ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

ГБУЗ «Пензенский областной клинический центр крови»

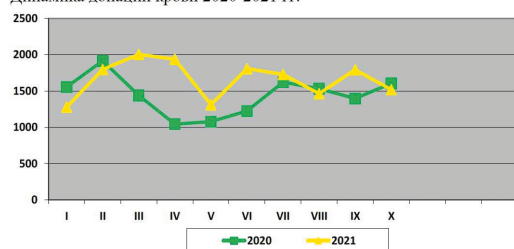
Введение. Основной задачей государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Пензенский областной клинический центр крови» (далее — Центр крови) является обеспечение пациентов лечебных учреждений Пензенской области необходимым количеством безопасных и эффективных компонентов крови. С 2020 года в условиях всемирной пандемии коронавирусной инфекции и введением с 16 марта 2020 года постановлением губернатора Пензенской области режима повышенной готовности в Центре крови предпринимаются дополнительные меры по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции и охраны здоровья как доноров, так и сотрудников учреждения. Несмотря на изменившиеся условия, заготовка крови и ее компонентов осуществляется в соответствии с ежегодным государственным заданием и учетом заявленных потребностей лечебных учреждений (далее — ЛУ).

Цель работы. Выявить закономерности заготовки и выдачи компонентов донорской крови в условиях продолжающейся пандемии новой коронавирусной инфекции.

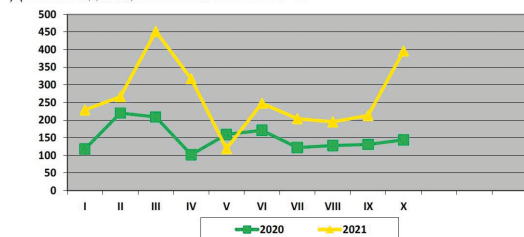
Материалы и методы. Проанализированы данные мониторинга показателей службы крови по соответствующим месяцам (с января по октябрь) и нарастающему итогу 2020 и 2021 годов.

Результаты и обсуждение. Заготовка и выдача компонентов донорской крови в 2021 году выросли по всем позициям. Рост заготовки: эритроцитсодержащие компоненты на 17,8%, плазма на 10,8%, тромбоциты на 48,6%. При оценке структуры выданных компонентов обращает на себя внимание очевидный рост потребности ЛУ в плазме (преимущественно антиковидной) и тромбоцитном концентрате. Рост выдачи: эритроцитсодержащие компоненты на 20,5%, плазма на 44,6%, тромбоциты на 48%.

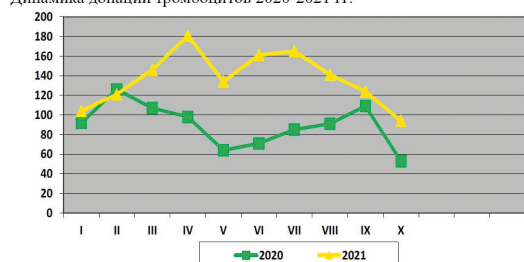
Динамика донаций крови 2020–2021 гг.



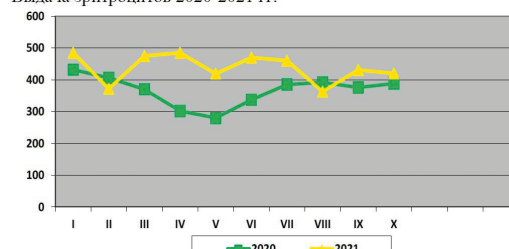
Динамика донаций плазмы 2020–2021 гг.



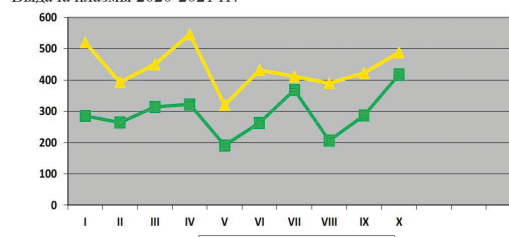
Динамика донаций тромбоцитов 2020–2021 гг.



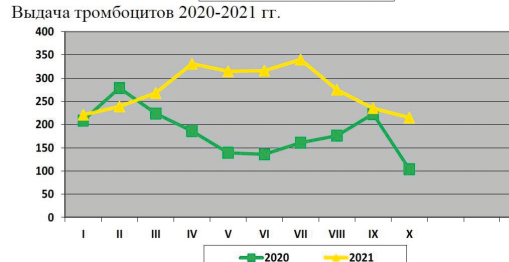
Выдача эритроцитов 2020–2021 гг.



Выдача плазмы 2020–2021 гг.



Выдача тромбоцитов 2020–2021 гг.



Заключение. В условиях пандемии оказание экстренной медицинской помощи ЛУ осуществляется в полном объеме и безотлагательно. Плановая медицинская помощь сокращена в соответствии с перепрофилированием коечного фонда под лечение COVID-19. Таким образом, потребность ЛУ в компонентах донорской крови находится в прямой зависимости от эпидемиологической обстановки. При стабилизации ситуации с распространением новой коронавирусной инфекции и восстановлением профильной деятельности ЛУ, наблюдается рост заявленных объемов всех категорий компонентов. Благодаря своевременно принятым мерам Центру крови удалось сохранить донорский контингент и обеспечить потребность ЛУ в полном объеме.

Игнатова Е. Н., Туполева Т. А., Гапонова Т. В.

МАРКЕРЫ ВИРУСОВ ГЕПАТИТОВ В И С У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ ПРИ МОНО- И СОЧЕТАННОЙ ФОРМАХ ИНФЕКЦИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Лечение лиц с заболеваниями системы крови часто сопровождается проведением гемокомпонентной терапии, что связано с повышенным риском передачи инфекционных агентов, в частности вирусных гепатитов В (HBV) и С (HCV).

Цель работы. Оценить частоту выявления маркеров HBV и HCV в образцах крови у лиц с заболеваниями системы крови.

Материалы и методы. В период 01.2020 по 06.2020 исследовали 2129 проб от 1243 пациентов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Образцы крови были охарактеризованы однократно на наличие молекулярных маркеров методом ПЦР (DNA-HBV, RNA-HCV) и на серологические маркеры в расширенном формате методом ИФА (HBsAg, а-HBs, а-HBc, а-HBc-IgM, а-HCV). При выявлении нуклеиновых кислот проводили количественное исследование методом ПЦР.

Результаты и обсуждение. У 180 из 1243 (14,48%) обследованных пациентов с заболеваниями крови были выявлены маркеры вирусных гепатитов: моноинфекции HBV и HCV — 96 (7,72%) и 36 (2,90%) соответственно, маркеры сочетанной инфекции HBV и HCV — 48 (3,86%). Демографические характеристики анализируемой группы различались в зависимости от инфекции (табл. 1), пациенты были в возрасте с 31 по 65 лет (медиана 47,5). Следует отметить, что доля мужчин с маркерами HCV в образцах крови была в 1,5 раза выше (61,11%), по сравнению с долей женщин (38,89%), в то время как с маркерами HBV наоборот. При сочетанной инфекции доля мужчин почти в 6 раз превышала долю женщин (табл. 1). При детальном анализе маркеров HBV и HCV в образцах крови было установлено, что маркеры острой HBV-инфекции выявлены в 17,17% (32 из 180), маркеры острой HCV-инфекции — 7,23% (13 из 180), маркеры сочетанной инфекции — 16,67% (30 из 180). Маркер а-HBc-IgM был единственным свидетельством острой HBV-инфекции в 4 из 96 HBV-положительных образцов (4,17%), и при сочетанной инфекции — в 3 из 48 образцов (6,25%). Варианты сочетания инфекционных маркеров представлены в таблице 2.

Игнатьев С. В., Лучинин А. С., Лянгузов А. В., Осипова Е. С.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*-АССОЦИИРОВАННОЙ ИНФЕКЦИИ В ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ

ФГБУН «КНИИГиПК ФМБА России»

Введение. В настоящее время одной из наиболее частых причин инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, является *Clostridium difficile*. По литературным данным, частота развития *Clostridium difficile*-ассоциированной инфекции (CDI) у госпитализированных пациентов составляет 8,3 случая на 10 тыс. пациенто-дней, а распространенность у больных гемобластозами может достигать 33%. Нейтропения, осложняющая лечение гемобластозов, ещё более усугубляет тяжесть течения CDI. Наиболее тяжелым проявлением CDI является псевдомембранозный колит (ПМК), который может приводить к развитию перфорации кишки, калового перитонита,

Заготовка за 10 месяцев 2020-2021 гг.

Компоненты	Эритроцитсодержащие компоненты	Плазма	Тромбоциты
10 месяцев 2020	3869	4708	1854
10 месяцев 2021	4558	5216	2755
Рост, %	17,8	10,8	48,6

Выдача за 10 месяцев 2020-2021 гг.

Компоненты	Эритроцитсодержащие компоненты	Плазма	Тромбоциты
10 месяцев 2020	3674	2975	1860
10 месяцев 2021	4428	4302	2753
Рост, %	20,5	44,6	48

Заключение. При анализе результатов обследования 1243 пациентов с заболеваниями системы крови за 6 месяцев в 14,48% случаев были выявлены маркеры вирусных гепатитов HBV (7,72%), HCV (2,90%) и сочетанной инфекции HBV+HCV (3,86%), причем в 6,03% присутствовали маркеры острой фазы. Было отмечено, что мужской пол является фактором риска при HCV-инфекции (61,11%), при сочетанной HBV и HCV — 85,42%.

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от пола и маркеров инфекций

Пол пациента	м	ж
HBV+HCV	41 (85,42%)	7 (14,58%)
HBV	42 (43,75%)	54 (56,25%)
HCV	22 (61,11%)	14 (38,89%)
всего	105 (58,33%)	75 (41,67%)

Таблица 2. Маркеры сочетанной инфекции в HBV-HCV-положительных образцах крови

Количество образцов	HBsAg, кач-но	HBV DNA, МЕ/мл	а-HBc, кач-но	а-HBc-IgM, кач-но	а-HBs, МЕ/л	а-HCV, кач-но	HCV RNA, МЕ/мл
1	+	96	+	-	≤10	+	106
2	+	103; 108	+	-		+	-
1	+	-	+	-		+	105
1	-	450	+	-		+	-
3	-	-	+	+		+	104-106
10	-	-	+	-		+	104-106
9	-	-	+	-		+	-
11	-	-	+	-	11-200	+	102-107
7	-	-	+	-		+	-
1	-	<75	+	-	>200	+	-
2	-	-	+	-		+	-
48	4	5	48	3	21	48	26

токсического мегаколона. Летальность при urgentных хирургических вмешательствах достигает 50%. Главной причиной развития CDI является применение антибактериальных препаратов, предрасполагающими факторами — химиотерапия, реакция трансплантат против хозяина, возраст, сопутствующие заболевания. Выявление факторов риска CDI у больных гемобластозами позволит улучшить прогноз и оптимизировать профилактические мероприятия.

Цель работы. Оценить частоту встречаемости и потенциальные факторы риска развития CDI у онкогематологических больных в стационаре.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 248 больных гемобластозами с явлениями энтероколита, проходивших лечение в клинике ФГБУН «КНИИГиПК ФМБА России» за последние 4 года. Медиана возраста — 41 год. Женщин — 109 (44%), мужчин — 139 (56%). Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) диагностирован у 57 (23%) пациентов, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) — у 33 (13,3%), миелодиспластический синдром (МДС) — у 10 (4%), множественная миелома (ММ) — у 48 (19,4%), неходжкинские лимфомы (НХЛ) — у 44 (17,7%), лимфома Ходжкина (ЛХ) — у 29 (11,7%), другие нозологические формы — у 27 (10,9%). Для выявления токсинов *C. difficile* в 492 образцах стула применяли метод иммунохроматографического анализа. Статистический анализ выполнен с использованием языка программирования R, версия 3.4.2.

Результаты и обсуждение. CDI лабораторно подтвердили у 46 (18,5%) пациентов. У 4 (8,7%) из них развился ПМК с перфорацией

кишечной стенки, что потребовало оперативного лечения. Не выявлено предикторной роли возраста, нозологической принадлежности заболевания и количества лейкоцитов (медиана уровня лейкоцитов без и с CDI — $1,66 \times 10^9$ и $2,21 \times 10^9/\text{л}$ соответственно) в момент диагностики колита в развитии CDI. Значимым фактором риска CDI оказался женский пол — отношение шансов (OR) 1,92 (95% CI 1,06–3,5). Частота подтвержденной CDI у женщин составила 34 из 217 образцов (15,6%), у мужчин — 29 из 275 (10,5%) ($\chi^2=2,41$, $p=0,12$).

Заключение. CDI осложнила лечение онкогематологических больных в стационаре в 18,5% случаев, у 8,7% с выявленной CDI развился ПМК, потребовавший хирургического лечения. Значимым фактором риска развития CDI явился женский пол. Для выявления других потенциальных предикторов CDI (продолжительность госпитализации, качественные и количественные характеристики антибактериальной терапии) исследования будут продолжены.

Иругова Э. З., Пустовая Е. И., Колошейнова Т. И., Меликян А. Л.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ТРОМБОЦИТОПЕНИЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Тромбоцитопении сопровождают большую группу гетерогенных заболеваний гематологической и негематологической природы. Дифференциальная диагностика имеет большое значение, т. к. лечебная тактика и ведение больных могут диаметрально различаться.

Цель работы. Разработка дифференциально-диагностических подходов для ранней диагностики тромбоцитопений.

Материалы и методы. 220 больных, обратившихся с января по октябрь 2021г. в отделение стандартизации методов лечения в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с диагнозами ИТП и тромбоцитопении неясной этиологии. Возраст пациентов — от 21 до 87 лет (медиана 51,2 года), женщин — 156 чел. (71%), мужчин — 64 (29%). Метод — сравнительный подсчет процентного соотношения групп больных.

Результаты и обсуждение. После проведения широкого диагностического поиска диагноз ИТП был установлен и подтвержден у 48% пациентов (106 больных). Тромбоцитопении другой этиологии составили 52% (114 чел.). Среди них в 3% случаев (3 больных) тромбоцитопения явилась дебютом острого лейкоза, в 7% (8 человек) — МДС, у 3% (3 пациента) была проявлением гипоплазии кроветворения и у 4% — ЛПЗ. В 9% случаев (10 чел.) диагностирована «ложная» (ЭДТА-ассоциированная) тромбоцитопения. Медикаментозные и тромбоцитопении при вирусных инфекциях зарегистрированы у 7 и 8% соответственно. Иммунные тромбоцитопении (вторичные) отмечены при СКВ

(9%), АФС (8%), склеродермии (1%) и АИТ (4%). У 13% пациентов — с онкопатологией. Гестационные тромбоцитопении наблюдались в 7% случаев. При диагностике тромбоцитопений особое внимание уделялось морфологии тромбоцитов и ФАТ, что позволило у взрослых диагностировать врожденные тромбоцитопении (2% больных). У 15% пациентов генез тромбоцитопении установлен не был. Динамическое наблюдение за больными с тромбоцитопениями и повторное их обследование имеет большое значение, так, у 3 из длительно наблюдавшихся больных был диагностирован МДС. Трепанобиопсия была проведена 22 пациентам (20%). Показаниями к гистологическому исследованию костного мозга являлись возраст старше 65 лет (8 больных), отсутствие эффекта от ранее проводимой терапии ИТП (10 пациентов) и случаи нестандартного течения ИТП (4 чел.). Это позволило у 16 больных подтвердить диагноз ИТП, у 5 диагностировать МДС, у 1 — ЛПЗ.

Заключение. Для установления причин тромбоцитопении необходимо проведение широкого диагностического поиска уже на ранних сроках установления диагноза. Аспирационная биопсия костного мозга необходима для исключения возможности других заболеваний, а гистологическое исследование костного мозга показано всем больным старше 65 лет для исключения МДС и ЛПЗ, пациентам всех возрастов при неэффективности терапии, при атипичном течении ИТП и перед спленэктомией. Длительное динамическое наблюдение позволяет диагностировать другие заболевания системы кроветворения, протекающие с основным симптомом тромбоцитопении.

Исинова Г. А., Гаврилина О. А., Котова Е. С., Лукьянова И. А., Фидарова З. Т., Соколов А. Н., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РН-НЕГАТИВНЫМИ ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ СО СМЕШАНЫМ ИММУНОФЕНОТИПОМ (ОЛСФ) НА ПРОТОКОЛАХ РОССИЙСКОЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ГРУППЫ ПО ЛЕЧЕНИЮ ОСТРЫХ ЛИМФОБЛАСТНЫХ ЛЕЙКОЗОВ (ОЛЛ) ВЗРОСЛЫХ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Rh-негативные ОЛСФ являются редким событием, частота их встречаемости составляет около 2%. Единого подхода в лечении этой прогностически неблагоприятной группы не разработано.

Цель работы. Представить результаты терапии первичных больных с ОЛСФ по протоколам Российской исследовательской группы по лечению ОЛЛ, а также продемонстрировать результаты лечения Р/Р.

Материалы и методы. В исследование включено 8 больных ОЛСФ. Медиана возраста — 31 год (24–57 лет), м:ж = 6:2. Лечение по протоколу ОЛЛ-2016 проводили у 6 больных, ОЛЛ-2009 — у 1,

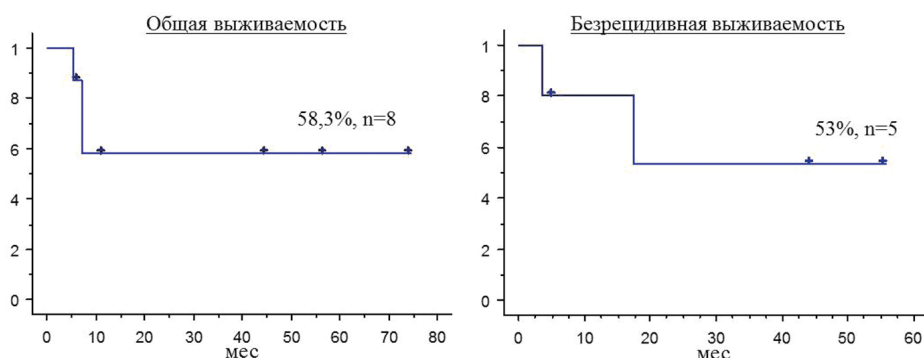


Рис. Долгосрочные результаты терапии больных ОЛСФ

ОЛЛ-2009 для лиц старше 55 лет с добавлением Сорафениба — у 1. Медиана наблюдения составила 9,4 мес. (5,3–74,7 мес.). У пяти больных был установлен Т/миелоидный (Т/М) иммунофенотип и у 3 — В/миелоидный (В/М). Наличие экстрамедуллярных очагов, а также результаты СЦИ, FISH и исследования мутаций гена FLT3 ITD методом фрагментного анализа представлены в таблице. Исследование МОБ на 70-й день терапии выполнено всем больным методом 6-цветной проточной цитометрии, у 2 больных также проводили исследование молекулярного транскрипта гена MLL методом ОТ-ПЦР. Ауто-ТГСК выполнена 3 больным в первой полной ремиссии (ПР1). Алло-ТГСККК выполнена 3 больным — 1 с первичной рефрактерностью в ПР1 и 2 после ауто-ТГСК в ПР1 и ПР2. У троих больных с ОЛСФ Т/М при развитии рецидива (n=1) и первичной рефрактерности (n=2) применяли терапию Неларабином, Циклофосфамидом, Этопозидом; у 2 больных с ОЛСФ В/М применяли программы: Flag-Ida + Венетоклакс (n=1) и Бортезомиб, Дексаметазон, Митоксантрон, Винкристин, L-аспарагиназа (n=1).

Результаты и обсуждение. Частота достижения первой полной ремиссии у больных СФОЛ составила 63% (5 из 8), первичная рефрактерность была констатирована у 37% (n=3). При этом среди больных с морфологической ремиссией у 80% (n=4) на 70-й день терапии сохранялся МОБ-положительный статус (МОБ+). У одного больного из этой группы с МОБ+ персистирует молекулярный транскрипт MLL-AF4 после консолидации III (срок наблюдения 6,4 мес.); у 2 больных развился ранний рецидив; у 1 6-го в связи с сохраняющейся МОБ выполнена модификация терапии — к ХТ добавлен Сорафениб (I–III этап консолидации), далее выполнен курс НМА с последующей консолидацией ауто-ТГСККК, а спустя 9 мес. выполнена алло-ТГСККК в МОБ-негативном статусе. При лечении Р/Р форм по программе с Неларабином у 2 из 3 больных с ОЛСФ Т/М была достигнута ремиссия заболевания и выполнена алло-ТГСККК, оба больных живы (срок наблюдения 11 и 74,6 мес.). При Р/Р ОЛСФ В/М

у двоих больных наблюдалась рефрактерность к противорецидивной терапии по программам с Бортезомибом и Flag-Ida с Венетоклаксом, они погибли в результате прогрессии заболевания. При анализе долгосрочных результатов терапии для всей группы больных 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 58% (n=8), безрецидивная 53% (n=5) (рис.).

Заключение. Высокая частота персистенции МОБ у больных ОЛСФ свидетельствует о необходимости своевременной модификации терапии и при возможности применения таргетных агентов. Для определения роли алло-ТГСК в первой линии, а также оптимальной стратегии терапии Р/Р форм группа больных малочисленна и требует дальнейшего наблюдения.

Таблица. ИФТ, кариотип и наличие экстрамедуллярных очагов у больных ОЛСФ

№ 6-го	ИФТ	Кариотип/ FLT3 mut	Экстрамедуллярные очаги
1	ТII-ОЛЛ/ОМЛ	46 XY FLT3 mut «-»	-
2	ВI-ОЛЛ/ОМЛ NG2+	46, XX, t(4;11)[q21;q23][7]/46, XX[13] FLT3 mut «-»	Нейролейкемия
3	ТII-ОЛЛ/ОМЛ	46 XX FLT3 mut «+»	-
4	ТII-ОЛЛ/ОМЛ	46 XY FLT3 mut «-»	Поражение средостения, всех групп лимфоузлов
5	ВII-ОЛЛ/ОМЛ	46, XY дупликация локуса гена MLL/11q23?, полисомия 11? FLT3 mut «-»	Периферическая лимфаденопатия
6	ТII-ОЛЛ/ОМЛ	46, XY FLT3 mut «-»	Поражение шейных, надключичных, внутригрудных лимфоузлов, небных миндалин
7	ВII-ОЛЛ/ОМЛ	46, XY, der(6) [18]/47, idem, +8[1]/46, XY[1] FLT3 mut «-»	Периферическая лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, экстрамедуллярные очаги в диафизе левой большеберцовой кости, пжк левой теменной области, нейролейкемия
8	ТI-ОЛЛ/ОМЛ	47, XY, der(2)add(p24-25), +5, del(7)(q11-q34), +14 [6]/46, XY[4] FLT3 mut «-»	-

Йовдий А. В., Бутина Е. В., Смольникова М. В., Попонина Е. А.

МОНИТОРИНГ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ДОНОРСКОГО ХИМЕРИЗМА ПО АНТИГЕНАМ ЭРИТРОЦИТОВ

ФГБУН «КНИИГиПК ФМБА России»

Введение. Показателем, отражающим работу донорской кроветворной ткани после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), является посттрансплантационный химеризм.

Цель работы. Оценить влияние иммунологических факторов и режимов кондиционирования на сроки формирования эритроцитарного донорского химеризма после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Материалы и методы. В исследование включены 42 больных, перенесших алло-ТГСК в 2013–2020 гг. в ФГБУН «КНИИГиПК ФМБА России». Возраст пациентов варьировал от 3 до 60 лет (медиана возраста 32). Перед алло-ТГСК выполняли исследование антигенов эритроцитов систем АВО, Резус, Келл у доноров и реципиентов с применением реактивов и оборудования фирмы BioRad (США). HLA-идентичного донора имели 29 реципиентов (69%), HLA-гаплоидентичного донора — 13 (31%). Информативными считались антигены, выявленные в фенотипе реципиента и отсутствующие в фенотипе донора, или наоборот. Для статистической обработки данных использовали медиану (Me) и непараметрический критерий Краскела–Уоллиса.

Результаты и обсуждение. У реципиентов стволовых кроветворных клеток от HLA-идентичных доноров период времени до первого появления эритроцитов, экспрессирующих антигены донора, составил от 8 до 56 дней (Me 20 дней), 50% донорский химеризм у данных пациентов возник в период с 21 до 90 дня (Me 37 дней), полный донорский химеризм (100%) установлен с 44 до 372 дней (Me 111 дней). В группе реципиентов, которым удалось подобрать HLA-гаплоидентичных доноров, периоды до первого появления эритроцитов донора, 50 и 100% донорского химеризма составили от 13 до 53 дней (Me 20 дней), от 31 до 142 (Me

42 дня), от 26 до 148 (Me 113 дней) соответственно. Зависимость сроков формирования эритроцитарного донорского химеризма от HLA совместимости пар донор — реципиент не установлена ($p>0,05$). Двадцать пять (59,5%) из 42 пар отличались по антигенам системы АВО. Из них большую АВО-несовместимость имели 9 пар (30,5%), малую — 16 пар (60,5%). При идентичности донора и реципиента по антигенам АВО первое появление донорских эритроцитов наблюдалось в среднем на 20-й день, 50% донорского химеризма — на 37-й день, 100% донорского химеризма — на 112-й день. Время возникновения донорского химеризма у пациентов, идентичных с донорами по системе АВО, и у реципиентов с большой и малой АВО-несовместимостью не различалось (табл.). Проанализировано влияние предтрансплантационной медикаментозной подготовки больных на динамику донорского эритроцитарного химеризма. После алло-ТГСК у пациентов, которым проводился режим кондиционирования со сниженной интенсивностью, время первого появления донорского химеризма составило от 8 до 56 дней (Me 20 дней), 50% донорского химеризма — от 21 до 142 (Me 38 дней), 100% донорского химеризма — от 44 до 489 (Me 111 дней), что было сопоставимо с соответствующими

Таблица. Динамика донорского химеризма в зависимости от АВО-совместимости пар донор — реципиент

	АВО идентичные пары	Большая несовместимость по АВО	Малая несовместимость по АВО	p
Первое появление донорского химеризма Me (Min–Max)	20 [13–53]	14 [8–56]	20 [11–45]	$p>0,05$
50% донорский химеризм Me (Min–Max)	37 [21–142]	38 [34–63]	38 [26–82]	$p>0,05$
100% донорский химеризм Me (Min–Max)	112 [44–489]	125 [26–209]	109 [70–150]	$p>0,05$

периодами у больных, получавших миелоаблативный режим кондиционирования: от 11 до 53 дней (Me 20 дней), от 31 до 82 (Me 41 день) и от 26 до 170 (Me 112 дней) соответственно.

Калинкина О. Б., Тезиков Ю. В., Липатов И. С.

РИСК ВЕНОЗНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ У ПАЦИЕНТОК НА МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ COVID-19

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

Введение. Вспышка коронавирусной болезни (COVID-19) является чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение. Гиперкоагуляция и имунотромботическое состояние из-за выявления множественных микротромбов — морфологический субстрат SARS-CoV-2, что является системной микроангиопатией, которая объясняет полиорганную недостаточность (кардиомиопатия, почечная недостаточность, острая печеночная недостаточность, мезентериальная ишемия и неврологические повреждения). Кроме того, следует подчеркнуть, что, поскольку эндотелий сосудов активно экспрессирует ангиотензинпревращающий фермент 2, он становится активным местом размножения SARS-CoV-2, как это было описано ранее для пациентов с инфекциями SARS-CoV-17. Гиперактивация свертывания крови у пациентов с симптомами COVID-19 с более тяжелыми проявлениями может приводить к повышенному риску тромбозов у пациентов, использующих комбинированную гормональную контрацепцию и гормональную терапию в период менопаузы. Физиопатологический механизм гиперкоагуляции у пациенток, принимающих менопаузальную гормонотерапию (МГТ), возникает при прохождении эстрогена через печень. Этот протромботический эффект также возможен и при других способах введения (трансдермальный, вагинальный).

Цель работы. Обобщить накопленный опыт применения МГТ у женщин, перенесших COVID-19 за период март 2020 — октябрь 2021 гг. на базе СОКБ им В.Д. Середавина, перепрофилированной под лечение новой SARS-CoV-2-инфекции.

Заключение. Появление и прирост донорских эритроцитов не зависели от совместимости донора и реципиента по системам HLA, ABO и от режима кондиционирования.

Материалы и методы. Нами проанализированы истории болезни 86 женщин, получавших пероральные формы МГТ и 74 пациенток без МГТ, проходивших лечение со среднетяжелой и тяжелыми формами COVID-19 за указанный период. МГТ по ряду данных в дополнение к стимулированию повышения прокоагулянтных факторов (фибриноген, протромбин, факторы VII, VIII, IX, X, XII), снижает синтез прокоагулянтного фактора V и ингибиторов гемостаза, которые возникают естественным путем, таких как антитромбин, белок S и ряд других факторов, что приводит к повышенному риску тромбоза. Нами проводился анализ параметров гемостаза, наличия тромботических осложнений, показаний для назначения терапии низкомолекулярными гепаринами (НМГ) и исходов лечения (выздоровление/летальный исход).

Результаты и обсуждение. Случаев тяжелых ВТЭ зафиксировано не было среди исследуемых групп за период госпитализации. Наше исследование показало, что смертность у пациенток от COVID-19, принимающих МГТ не превышала таковую среди пациенток в постменопаузе без МГТ и была в целом ниже на 1,5%, однако данные не имеют статистической значимости ($p=0,36$). В случаях нарастания тяжести болезни следует рассмотреть добавление к терапии НМГ.

Заключение. Отменять менопаузальную гормональную терапию в случае, если COVID-19 потребовало госпитализации со среднетяжелой и тяжелой формами не требуется. В период стационарного лечения возможно сохранить текущую терапию МГТ в условиях дополнительного назначения НМГ.

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

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АЛЛОИММУНИЗАЦИИ РЕЦИПИЕНТА ПО СИСТЕМЕ KIDD

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Подбор пар «донор–реципиент» по основным трансфузионно-опасным аллоантигенам эритроцитов: систем групп крови ABO, Резус, Келл, позволил существенно снизить индекс аллоиммунизации реципиентов при трансфузиях эритроцитосодержащих сред. Однако при этом возрастает относительное количество случаев аллоиммунизации реципиентов множественных трансфузий по другим группам крови. Учитывая некоторые особенности выявления антиэритроцитарных аллоантител в гелевых карточках, широко применяемых в иммуногематологических исследованиях в Российской Федерации, определенную проблему вызывают антитела со специфичностью анти-Jka, которые не выявляются в пробе на совместимость в гелевых карточках с эритроцитами доноров, гетерозиготных по генам Jka/Jkb.

Цель работы. Характеристика клинического случая аллоиммунизации реципиента множественных гемотрансфузий по антигену Jka.

Материалы и методы. Проспективно и ретроспективно исследовали образцы крови реципиента множественных трансфузий эритроцитосодержащих сред «X» и доноров ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. В работе использовали тест-системы Capture R Immucor и гелевые карточки LISS/Coombs BioRad.

Результаты и обсуждение. У пациента «X», поступившего в клинику ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, с группой крови 0 и фенотипом эритроцитов CCDeeKk исходно были выявлены антиэритроцитарные аллоантитела анти-Rhc (титр 1:8). По показаниям (гемоглобин ниже 80 г/л) были назначены трансфузии донорской эритроцитной взвеси, совместимой

по фенотипу (табл.). При повторной гемотрансфузии эритроцитной взвеси донора, совместимого по результатам пробы в гелевых карточках LISS/Coombs биологическая проба *in vivo* оказалась положительной, а в плазме крови обнаружен свободный гемоглобин в концентрации 1 г/л. Трансфузия была остановлена. Повторные попытки трансфузий идентичных по группе крови, резус-принадлежности и фенотипу эритроцитов от других доноров при отрицательной пробе на совместимость в гелевых карточках, также приводили к ухудшению самочувствия реципиента «X» и были остановлены. Ретроспективный анализ показал, что у реципиента «X» после первой гемотрансфузии появились дополнительно к анти-Rhc еще анти-Jka антиэритроцитарные аллоантитела. Расширенное фенотипирование эритроцитов показало: у реципиента «X» фенотип Jkb/Jkb, у первого донора — Jka/Jka, у последующих доноров — Jka/Jkb. При первой трансфузии произошла аллоиммунизация и были индуцированы у реципиента «X» антитела со специфичностью анти-Jka. Эти антитела не выявлялись в пробе на совместимость на эритроцитах доноров с фенотипом Jka/Jkb в гелевой технологии, но выявлялись в технологии адгезии на твердой фазе Capture R Immucor и в биологической пробе. Аналогичные результаты были получены в гелевых карточках и других фирм-производителей.

Заключение. Таким образом, проводя иммуногематологические исследования на совместимость при трансфузиях донорских эритроцитов только в гелевых карточках необходимо проявлять особое внимание к реципиентам Jkb/Jkb.

Таблица. Клинический случай аллоиммунизации реципиента «Х» по системе Kidd

Гемотрансфузии	Время трансфузии	Проба на совместимость		Биологическая проба in vivo (внутрисудостный гемолиз)	Фенотип эритроцитов доноров	Фенотип эритроцитов реципиента X.	Антиэритроцитарные антитела, обнаруженные у реципиента X.
		LISS/ Coombs (Bio-Rad)	LISS/ Coombs (Bio-Rad)				
1-я	1-й день	-	-	O(I)CCDeek Jka/Jkb	O(I)CCDeek Jkb/Jkb	анти-Rhc	анти-Rhc
2-я	8-й день	-	+	O(I)CCDeek Jka/Jkb	O(I)CCDeek Jkb/Jkb	анти-Rhc + анти-Jka	анти-Rhc + анти-Jka
3-я	9-й день	-	+	O(I)CCDeek Jka/Jkb	O(I)CCDeek Jkb/Jkb	анти-Rhc + анти-Jka	анти-Rhc + анти-Jka
4-я	17-й день	-	+	O(I)CCDeek Jka/Jkb	O(I)CCDeek Jkb/Jkb	анти-Rhc + анти-Jka	анти-Rhc + анти-Jka

Примечание: анти-Jk^c выявляются в LISS/Coombs на эритроцитах доноров и панели стандартных эритроцитов с фенотипом Jk^a/Jk^b

Камельских Д. В.¹, Коломийченко М. Е.², Тихомиров Д. С.¹, Старкова О. Г.¹, Абакаров Р. Р.¹, Теляшов М. А.¹, Булгаков А. В.¹,
Туполева Т. А.¹, Гапонова Т. В.¹

ВЫЯВЛЕНИЕ АНТИТЕЛ К ВОЗБУДИТЕЛЮ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДОНОРОВ КРОВИ И (ИЛИ) ЕЕ КОМПОНЕНТОВ

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

Введение. В декабре 2019 года в китайском городе Ухань была зафиксирована вспышка нового инфекционного заболевания. Всемирная организация здравоохранения 30 января 2020 года объявила эту вспышку чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение, а уже 11 марта — пандемией. На территории России первый случай инфицирования был выявлен 31 января 2020 года. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России первые доноры, имеющие антитела к коронавирусу (SARS-CoV-2), были выявлены в день начала тестирования образцов крови доноров на антитела к коронавирусу — 29 апреля 2020 года. По поручению Президента Российской Федерации 18 января 2021 года начата массовая вакцинация населения.

Цель работы. Проанализировать динамику численности доноров, имеющих антитела класса IgG к S-белку SARS-CoV-2.

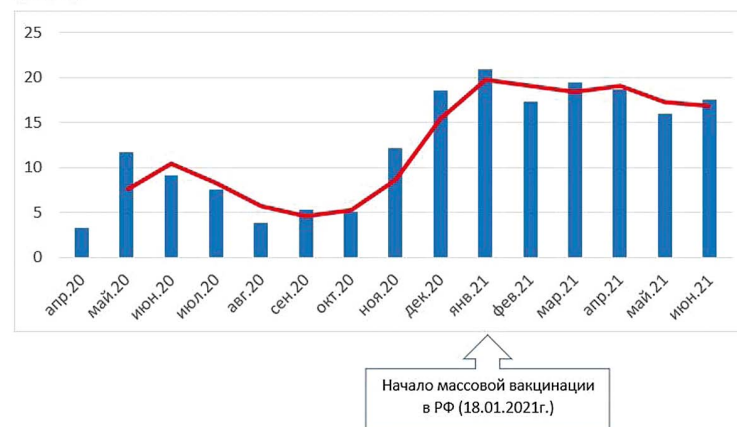
Материалы и методы. С целью выявления IgG к S-белку SARS-CoV-2 было проведено исследование 12 884 образцов крови доноров. Хронологические рамки исследования — с 29.04.2020 по 08.06.2021 г. В настоящее исследование включались доноры (физические лица) с впервые выявленными IgG к S-белку SARS-CoV-2 (далее — первичная выявляемость антител).

Результаты и обсуждение. Анализ результатов исследования продемонстрировал резкое увеличение численности доноров с первично выявленными антителами к S-белку SARS-CoV-2 после начала кампании по вакцинации населения (рис.). Так, до начала массовой вакцинации антитела выявлялись у каждого четвертого донора (у 25,8 донора из 100), а после начала

вакцинации — у каждого третьего донора (у 35,6 донора из 100), $p < 0,01$. Одновременно в ходе исследования была изучена длительность выявляемости антител у каждого из доноров. Медиана длительности выявления IgG к S-белку SARS-CoV-2 у доноров составила 120 дней (в диапазоне от 14 до 399 дней).

Заключение. Проведенное исследование продемонстрировало резкий рост и стабилизацию на высоком уровне значений первичного выявления IgG к S-белку SARS-CoV-2 с момента начала массовой вакцинации.

Рис. Динамика численности доноров, имеющих антитела класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 (на 100 доноров)



Камельских Д. В.¹, Коломийченко М. Е.², Дроков М. Ю.¹, Спицын В. К.¹, Джиоты Ф. И.¹, Тюмнева К. А.¹, Калмыкова О. С.¹,
Демидова Е. С.¹, Дубинкин И. В.¹, Булгаков А. В.¹, Гапонова Т. В.¹

АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПОСТТРАНСФУЗИОННЫХ РЕАКЦИЙ У БОЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ, СВЯЗАННЫХ С ПЕРЕЛИВАНИЕМ КОНЦЕНТРАТОВ ТРОМБОЦИТОВ, ЗАГОТОВЛЕННЫХ МЕТОДОМ АППАРАТНОГО АФЕРЕЗА

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

Введение. При трансфузиях компонентов донорской крови важная роль отводится профилактике посттрансфузионных реакций и осложнений, обусловленных в том числе белками плазмы донора. Перспективным методом, позволяющим снизить долю плазмы (с содержащимися в ней белками), является заготовка концентратов тромбоцитов с использованием добавочного раствора.

Цель работы. Сравнить частоты возникновения посттрансфузионных реакций, связанных с трансфузиями тромбоцитов, заготовленных в плазме и в добавочном растворе.

Материалы и методы. Были рассмотрены следующие группы трансфузий концентратов тромбоцитов, лейкоредуцированных (далее — трансфузий тромбоцитов): трансфузий тромбоцитов, заготовленных в донорской плазме (22 357 трансфузий)

и трансфузий тромбоцитов, заготовленных в добавочном растворе SSP+ (4801 трансфузия).

Результаты и обсуждение. В группе трансфузий тромбоцитов, заготовленных в донорской плазме, было зафиксировано 86, а в группе трансфузий тромбоцитов, заготовленных в добавочном растворе SSP+, — 5 посттрансфузионных реакций, что составило 0,38 и 0,1% ($p = 0,0013$) от общего числа трансфузий, в каждой группе соответственно.

Заключение. Проведенный анализ показал, что после трансфузий тромбоцитов, заготовленных в добавочном растворе SSP+ число посттрансфузионных реакций значительно меньше аналогичного показателя в группе трансфузий тромбоцитов, заготовленных в донорской плазме.

Камельских Д. В.¹, Коломийченко М. Е.², Булгаков А. В.¹, Гапонова Т. В.¹

РЕАКЦИИ И ОСЛОЖНЕНИЯ У ДОНОРОВ КРОВИ И (ИЛИ) ЕЕ КОМПОНЕНТОВ В СВЯЗИ ДОНАЦИЕЙ

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

Введение. Одной из функций субъектов обращения донорской крови и (или) ее компонентов, осуществляющих деятельность по заготовке, хранению донорской крови и (или) ее компонентов, является учет и анализ причин, приведших к развитию реакций и осложнений, возникших у доноров в связи с донацией крови и (или) ее компонентов. В мировой практике существует учет подобных реакций и осложнений, а Всемирной организацией здравоохранения разработан специальный формуляр. Однако в нашей стране в настоящее время не регламентированы порядки учета и анализа причин подобных реакций и осложнений, возникших у доноров в связи с донацией.

Цель работы. Анализ реакций и осложнений, возникших у доноров в связи с донацией крови и (или) ее компонентов в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (далее — НМИЦ гематологии).

Материалы и методы. На основании «Стандартизированного формуляра для уведомления учреждениями службы крови об осложнении или побочной реакции у донора» и данных «AABB Hemovigilance System — DonorHART» в НМИЦ гематологии был разработан анонимный опросник «Контроль состояния донора после донации», который направлялся на электронную почту донора спустя 24 часа после донации. В ходе настоящего исследования были получены анкеты доноров после 6767 донаций в период с 26.05.2020 по 22.10.2021.

Результаты и обсуждение. Среди опрошенных наблюдалось примерно равное распределение по полу (мужчин — 53,1%, женщин — 46,9%). Было получено 447 анкет после первичной донации, что составило 6,7% от общего числа анкет. Донации крови наблюдались почти в половине случаев; чуть более трети случаев составили донации концентрата тромбоцитов, полученного методом афереза; каждая шестая донация — донация плазмы (рис. 1). Показателем качества работы медицинских сестер является осуществление пункции вены во время донации без необходимости повторной манипуляции в 96,2% случаев. Опросник содержит также блок вопросов о возникающих реакциях и осложнениях, обусловленных донацией

крови и (или) ее компонентов. Подавляющее большинство донаций не сопровождалось появлением негативных реакций, однако чаще других наблюдались слабость (без потери сознания); онемение губ, озноб; боль в руке; гематома в месте введения иглы (рис. 2, 3). Необходимо учитывать и дифференциацию осложнений в зависимости от времени, прошедшего после донации (в течение двух часов; в период от двух часов до 24 часов после донации). По данным анкет, только 783 респондента (14,1%) обращались за помощью к медицинскому персоналу в случае возникновения негативных явлений во время и в течение двух часов после донации.

Заключение. Проведенный анализ позволил определить структуру реакций и осложнений, возникающих у доноров в связи с донацией: во время донации и в течение двух часов или в течение суток после нее. В течение ближайших двух часов чаще всего наблюдались слабость без потери сознания (в 11,8% случаев), онемение губ и озноб (в 10,2% случаев), информация о слабом потоке крови во время донации (в 7,4% случаев). В течение первых суток после донации чаще наблюдались слабость без потери сознания (в 12,6% случаев), гематома в месте введения иглы (в 5,1% случаев) и боль в руке (в 4,1% случаев).

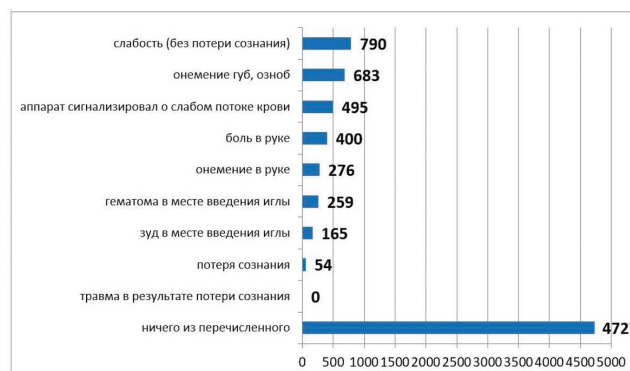


Рис. 2. Распределение ответов на вопрос «Что из перечисленного было с Вами во время и/или в течение двух часов после донации?»

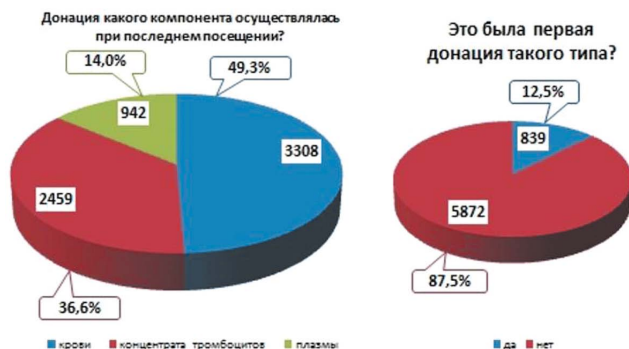


Рис. 1. Распределение ответов на вопросы: «Донация какого компонента осуществлялась при последнем посещении?» и «Это была первая донация такого типа?»



Рис. 3. Распределение ответов на вопрос «Что из перечисленного было с Вами в период от двух часов до 24 часов после донации?»

Капорская Т. С., Ребриков А. Н., Петрова Л. М., Лыскова В. А., Малюшкина Е. С., Хороших О. В., Киселева Н. В., Мишарина Н. П., Новопашина Н. Н., Лавшук А. М., Шнайдер А. А., Алексеев Д. И.

РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ В ГБУЗ ОРДЕНА «ЗНАК ПОЧЕТА» ИРКУТСКАЯ ОБЛАСТНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА С 2016 ПО 2021 Г.

ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница»

Введение. Одним из основных методов терапии множественной миеломы (ММ) для пациентов без тяжелой сопутствующей патологии является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). В Иркутской областной клинической больнице данный метод лечения используется с 2016 года.

Цель работы. Проанализировать результаты проведенных ауто-ТГСК при ММ на базе гематологического отделения

ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница».

Материалы и методы. В исследование включено 74 пациента с ММ, трансплантированных с марта 2016 по октябрь 2021 года; из них проанализировано 69 случаев, 5 пациентов были исключены из исследования (время наблюдения после ауто-ТГСК не достигло минимального срока 2 месяца).

Результаты и обсуждение. При оценке возраста, пола, стадии заболевания пациентов с ММ, получены следующие данные: медиана возраста составила — 58 лет, из них мужчин — 28, женщин — 41. При установлении диагноза у большей части пациентов констатирована стадия ПА по Durie — Salmon (50%). В качестве индукционной терапии большинство пациентов ММ получило 3 или 4 курса ХТ «VCD» — 36 и 39% соответственно. После проведенной индукционной терапии большинство пациентов достигли частичного ответа — 42%. Во время проведения ауто-ТГСК 2 пациента скончались в раннем посттрансплантационном периоде, причиной послужило: в одном случае цитомегаловирусная пневмония, во втором — колит, синдром полиорганной дисфункции. Оценка эффективности лечения через 2 месяца после ауто-ТГСК показала следующие результаты: полного ответа достигли 38% пациентов ММ, очень хорошей

частичной ремиссии — 18%, частичного ответа — 38%, прогрессия заболевания констатирована у 3%. На момент проведения исследования полного ответа достигли 44 (66%) пациента, очень хорошего частичного ответа — 3 (4%), частичного ответа — 9 (14%), прогрессия заболевания констатирована у 2 (3%) пациентов, 4 (6%) были из-под наблюдения, 2(3%) скончались — 1 пациент от прогрессии заболевания, второй от новой коронавирусной инфекции. Для пациентов, у которых была констатирована ПР заболевания медиана выживаемости без прогрессии (ВБП) составила 22 мес. (6–59), медиана длительности ответа (ДО) составила 16,5 мес. (6–59). Выживаемость пациентов на момент исследования составила 94%.

Заключение. Ауто-ТГСК при ММ является доступным и эффективным методом терапии, позволяющим улучшить результаты лечения данной категории больных.

Капорская Т. С., Ребриков А. Н., Петрова Л. М., Шнайдер А. А., Лыскова В. А., Малюшкина Е. С., Романова Е. В., Лужнова Н. Н., Кустанович М. А.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНГИБИТОРА BCL-2 У ПАЦИЕНТА С ПЕРВИЧНО-РЕЗИСТЕНТНОЙ ФОРМОЙ ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА

ГБУЗ «Иркутская орден «Знак Почета» областная клиническая больница»

Введение. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является «золотым стандартом» терапии острого миелоидного лейкоза. Один из факторов успешной трансплантации — достижение полной ремиссии заболевания. Появление новых препаратов и их использование у пациентов групп высокого риска способствуют достижению полной ремиссии и проведения алло-ТГСК.

Цель работы. Продемонстрировать клинический случай успешного достижения ремиссии первично-резистентной формы острого миелоидного лейкоза на фоне терапии ингибитором BCL-2 с последующей аллогенной родственной трансплантацией.

Материалы и методы. Больному Б., 48 лет, в гематологическом отделении «ГБУЗ ИОКБ» на основании данных гемограммы (лейкоцитоз $15,6 \times 10^9/\text{л}$, анемия 114 г/л , тромбоцитопения $120 \times 10^9/\text{л}$, бластемия 65%), миелограммы (50% бластных клеток), иммунофенотипирования костного мозга установлен диагноз острого миелоидного лейкоза. Кариотип 46, XY, FLT3(-). После курсов индукции «7+3» с дозой даунорубина 60 мг/м^2 (в контрольной миелограмме 32,4% бластов), «НАМ»-ремиссия не достигнута, констатирована первично-резистентная форма острого лейкоза. Проведен противорецидивный курс терапии, сочетающий ингибитор BCL-2 (венетоклакс) и малые дозы цитарабина. Курацию осложнило на 25-й день курса присоединение новой коронавирусной инфекции, протекающей с поражением легких (КТ 40%) сочетанного генеза (вирусное, бактериальное, грибковое поражение). Получал противовирусную (фавипиравир), антимикробную (меропенем, линезолид, вориканазол) терапию с достижением положительной клинико-рентгенологической динамики.

Восстановление показателей крови на 13-й день после окончания первого курса химиотерапии. Достигнута ремиссия острого лейкоза (нормальные показатели гемограммы, 0,4% бластных клеток в миелограмме). Через 4 недели проведен 2-й курс ХТ малыми дозами цитарабина в сочетании с ингибиторами BCL-2 (венетоклакс), перенес без осложнений. Учитывая возраст, отсутствие тяжелой сопутствующей патологии, вариант лейкоза, наличие полностью HLA-совместимого донора, пациенту было показано проведение алло-ТГСК в I ремиссии заболевания. После кондиционирования (треосульфат, флударабин) проведена алло-ТГСК (периферические стволовые клетки $4,8 \text{ млн/кг CD34}^+$ клеток) с профилактикой РТПХ (циклофосфан, микрофенолат мофетил, циклоспорин А). Восстановление гранулоцитарного роста на 21-й день терапии, тромбоцитарного — на 18-й день.

Результаты и обсуждение. На момент написания работы (день +223) у пациента сохраняется ремиссия, МОБ-негативный статус, донорский химеризм 100%. На +154 день иммуносупрессивная терапия отменена. Тромбоцитарный, гранулоцитарный ростки в норме, клинических проявлений РТПХ не было. До +200 дня сохранялась аплазия красного роста. Выявлен острый вирусный гепатит В с высокой степенью вирусемии, биохимической активности. На фоне противовирусной терапии (энтекавир) вирусная инфекция регрессирует, эритропоэз с тенденцией к восстановлению.

Заключение. Использование ингибитора BCL-2 в сочетании с малыми дозами цитарабина способствовали достижению ремиссии у пациента с первично-резистентной формой острого миелоидного лейкоза и успешному проведению алло-ТГСК.

Карамова А. З., Воронцова А. А., Богданова Е. В.

ОКАЗАНИЕ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С Т-КЛЕТОЧНЫМИ ЛИМФОМАМИ КОЖИ В РФ

ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России

Введение. В Российской Федерации в настоящее время нет официальных статистических данных о заболеваемости и распространенности Т-клеточных лимфом кожи (ТКЛК) ввиду отсутствия выделения в рубриках лимфопролиферативных заболеваний форм федерального государственного статистического наблюдения отдельных нозологий.

Цель работы. Получить и проанализировать данные о числе больных ТКЛК (грибовидный микоз и синдром Сезари), находившихся на диспансерном наблюдении в медицинских организациях дерматовенерологического профиля в период с 2015 по 2020 г., демографических и клинико-эпидемиологических характеристиках, применяемых методах диагностики и терапии.

Материалы и методы. Для проведения исследования была разработана анкета, позволяющая получить сведения о числе

пациентов, наблюдающихся с диагнозами: грибовидный микоз и синдром Сезари в медицинских организациях дерматовенерологического профиля субъектов Российской Федерации в период 2015–2020 гг., демографических характеристиках, применяемых методов диагностики и терапии в изучаемой группе больных.

Результаты и обсуждение. Из 24 субъектов Российской Федерации получены данные о 163 больных ТКЛК, наблюдавшихся в медицинских организациях в период 2015–2020 гг. Из 35 субъектов РФ получена информация об отсутствии больных ТКЛК, наблюдающихся в медицинских организациях дерматовенерологического профиля. Не предоставили данные 10 субъектов Российской Федерации. Из 163 больных 144 (89%) установлен диагноз грибовидный микоз, 17 (10%) — синдром Сезари, у 2 (1%) больных наблюдались другие формы ТКЛК. Данные по демографическим

характеристикам, диагностике и терапии по поводу ТКЛК представлены для 155 из 167 больных. Показано, что в 44% случаев заболевание было выявлено дерматовенерологами, а диагноз чаще всего (39%) устанавливали онкологи. В 49% случаев диагноз был установлен только на основании результатов гистологического исследования, иммуногистохимического и ПЦР-исследования применяли в 33 и 3% соответственно. Из 155 пациентов 52% находится под диспансерным наблюдением у онкологов, 41% — у гематологов, у дерматологов наблюдается 26% пациентов. 99 больных находились под наблюдением только у одного специалиста (50 (32%) — онколог; 40 (26%) — гематолог; 9 (6%) — дерматовенеролог). Девять (6%) находились под наблюдением трех специалистов. Информация о проводимой терапии имела у 92 (59%) из 155 больных. Наиболее

часто применяемым методом лечения была химиотерапия — 72%; фототерапию получали 26%; одинаковый процент (18%) пришелся на назначение интерферона-α2b и метотрексата; 1% получал лучевую терапию. Летальный исход зарегистрирован у 53 (34%) пациентов. Продолжительность заболевания с момента установления диагноза до наступления летального исхода составляла в среднем 3,5±5,0 года, медиана — 2 года, мода — 1 год.

Закключение. Впервые предпринята попытка обобщить данные о числе больных ТКЛК, описать их демографические и клинико-эпидемиологические характеристики, диагностику и терапию. Полученные предварительные данные требуют дальнейшего уточнения в тесном сотрудничестве с профессиональными сообществами врачей-гематологов и врачей-онкологов

Кардашевская Л. И.¹, Скланная Е. В.¹, Михайличенко Е. С.²

АНЕМИЯ У «ПОСТКОВИДНЫХ» КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, ²ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

Введение. В условиях пандемии COVID-19 возникло понятие постковидного синдрома. Мы отмечаем увеличение обращений к кардиологу пациентов, перенесших COVID-19, с жалобами спустя 2–3 месяца на слабость, утомляемость, учащение приступов стенокардии, сердцебиение, одышку, выпадение волос. Впоследствии выявляется анемия, которая доказанно негативно влияет на прогноз хронической ИБС, что требует своевременной ее диагностики и адекватного лечения.

Цель работы. Оценить роль анемии и ее возможный патогенез в постковидном синдроме у пациентов, перенесших легкое течение новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Материалы и методы. 22 больных (м/ж 8/14) в возрасте от 42 до 68 лет, обратившиеся к кардиологу с описанными жалобами, перенесшие COVID-19 в легкой форме, лечившиеся амбулаторно. Диагноз выставлялся на основе клинико-эпидемиологических данных. Исследовались: общий анализ крови, фибриноген, ферритин, С-реактивный белок (СРБ), наличие антител IgG к SARS-CoV-2. Проводилось холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), фиброгастродуоденоскопия (ФГДС). Перенесенное коронавирусное заболевание подтверждено наличием антител у всех больных.

Результаты и обсуждение. У 15 (68%) больных выявлена микроцитарная анемия. У 12 пациентов уровень ферритина был на нижней границе нормы — 15–25 мкг/л, у 5 больных повышен СРБ, у 8 — фибриноген, у всех больных — ускоренная СОЭ. Все указывало на системную воспалительную реакцию и истощение запасов ферритина. Налицо — анемия хронического воспалитель-

ного заболевания (АХЗ). Мы не имели возможность определить уровень гепсидина. При ХМ ЭКГ у 14 пациентов выявлены эпизоды ишемически значимой депрессии сегмента ST, которую расценили как безболевого ишемии миокарда общей длительностью от 4 до 42 минут в сутки. У половины пациентов регистрировалась преходящая инверсия зубца Т. У больных с клиникой стенокардии выявлена значимая депрессия сегмента ST. Стенокардия провоцировалась анемией, что подтвердилось прекращением приступов после коррекции ее без изменения базисной терапии ИБС. Основу патогенеза АХЗ при COVID-19 составляет повышение концентрации провоспалительных цитокинов и гепсидина, что приводит к блокаде железа в клетках макрофагальной системы («гепсидиновый блок») с развитием относительного дефицита железа.

Закключение. Анемия при постковидном синдроме обусловлена дефицитом железа, появляется поздно, провоцирует обострение хронической ИБС. Вероятнее всего, имеет место сочетание АХЗ и ЖДА, причем в данном случае преобладает первая. Дифференциальная диагностика ЖДА и АХЗ включает определение эритроцитарных индексов (MCV, MCH, MCHC, RDW), сывороточного железа, ферритина, сатурации трансферрина, гепсидина, фибриногена и С-реактивного белка. Это позволяет определить противовоспалительную и антианемическую терапию. В качестве противовоспалительного препарата мы назначали колхицин. ЖДА мы традиционно лечили пероральными препаратами железа. При наличии АХЗ или сочетании ЖДА и АХЗ мы использовали парентеральные препараты железа, позволяющие преодолеть «гепсидиновый блок», по показаниям — гемотрансфузии.

Карпенко Д. В., Дорофеева А. И., Бигильдеев А. Е.

АКТИВАЦИЯ ЭКСПРЕССИИ IL1B В ММСК ЧЕЛОВЕКА В ОТВЕТ НА РАЗЛИЧНЫЕ СТИМУЛЫ КОРРЕЛИРУЕТ СО СТАТУСОМ МЕТИЛИРОВАНИЯ CpG В ЕГО ПРОМОТОРЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Понимание регуляции экспрессии IL1B представляется важным для физиологии стромальной ткани костного мозга, поскольку IL-1β является одним из её ростовых факторов. CpG промотора IL1B в позиции -299 от старта транскрипции (CpG4) расположен вблизи сайта связывания факторов транскрипции NF-κB, передающих сигнал от ФНО и IL-1β.

Цель работы. В работе исследовали связь между статусом метилирования всех CpG в промоторе IL1B с его экспрессией в ответ на различные стимулы, в том числе ФНО, в мультипотентных мезенхимных стромальных клетках (ММСК) костного мозга здоровых людей.

Материалы и методы. ММСК были получены по стандартной методике из костного мозга здоровых доноров (n=44) после подписания ими информированного согласия. Клетки культивировали в стандартных контрольных условиях в среде αMEM с 10% ЭТС или в аналогичных условиях с добавлением одного из факторов:

ФНО, IL-1β и ИФН-γ. ММСК также ко-культивировали в течение 4 дней с лимфоцитами от стороннего донора. Из ММСК выделяли ДНК и РНК. Статус метилирования CpG в промоторе IL1B исследовали при помощи бисульфитной конверсии ДНК с последующей традиционной ПЦР и секвенированием суммарного ПЦР-продукта по Сэнгеру. Экспрессию IL1B измеряли методом RT-qPCR.

Результаты и обсуждение. Исследование показало, что культивирование ММСК (n=6) в присутствии ФНО приводит к повышению среднего уровня деметилирования CpG4 и к повышению экспрессии IL1B более чем в 100 раз. Отмена ФНО не приводит к уменьшению уровня деметилирования CpG4, но сопровождается частичным снижением экспрессии IL1B. Исследование метилирования CpG4 в контрольных образцах и изменения экспрессии IL1B в ММСК (n=38) в ответ на различные стимулы показало, что увеличение экспрессии IL1B в ММСК происходит в ответ на ФНО и при ко-культивировании с лимфоцитами,

но не в ответ на ИЛ-1 β или ИФН- γ . Образцы ММСК были разделены на две группы: с базовым уровнем деметилирования CpG4 <0,8 (Г1) и >0,9 (Г2). Показано, что базовый уровень экспрессии IL1B в Г2 в 5,3 раза больше, чем в Г1. Экспрессия IL1B в Г2 при любых экспериментальных условиях в 1,2–7,4 раза (медиана 2,6) больше, чем в Г1. Достоверные различия между группами сохраняются при стимуляции ФНО и ИЛ-1 β , но стираются при ко-культивировании с лимфоцитами и при стимуляции ИФН- γ . При этом степень активации IL1B в Г1 достоверно выше при ко-культивировании с активированными лимфоцитами.

Заключение. Активация экспрессии IL1B в ММСК под действием ФНО и лимфоцитов происходит различным об-

разом. Деметилирование CpG4 промотора IL1B связано с увеличением экспрессии в ММСК человека. В ответ на ФНО происходит деметилирование CpG4 и повышение экспрессии IL1B, а отмена ФНО сопровождается частичным сохранением повышенной экспрессии IL1B при сохранении деметилированного статуса CpG4. Учитывая митотическое наследование профиля метилирования ДНК и физиологическую роль ФНО и ИЛ-1 β , можно предположить, что наблюдаемое различие в эпигенетическом маркере является долгосрочным отпечатком воспалительных процессов, перенесенных человеком ранее, а также маркером физиологических отличий стромы костного мозга человека.

Работа поддержана грантом РФФИ № 19-29-04023.

Карпова О. В.

СЛУЖБА КРОВИ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА В УСЛОВИЯХ COVID-19

ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», г. Москва

Введение. В новых условиях пандемии коронавируса-2019 ОПК вынуждено было пересмотреть привычный алгоритм работы. Изменения коснулись производственного и клинического блока. Оперативно были разработаны и внедрены меры внутри коммуникационного блока работы с донорами, направленные на поддержание донорского потока для обеспечения неснижаемого запаса компонентов крови (КК). В производстве КК акцент сместился на заготовку максимально безопасных и универсальных КК: 100% заготовка аферезных концентратов тромбоцитов в добавочном растворе и инактивированных, а также инактивация плазмы, не прошедшей карантин для быстрой выдачи в клинику. В клиническом блоке была поставлена модель клинической трансфузиологии с учетом особенностей лечения и протоколов ведения пациентов с COVID-19. Правильная постановка клинической трансфузиологии позволила оказывать качественную, своевременную, безопасную гемотрансфузионную терапию.

Цель работы. Анализ эффективности новых мер по привлечению безвозмездных доноров КК, оценка изменений и тенденции закономерностей производственно-клинической деятельности ОПК в период пандемии.

Материалы и методы. В работе использованы материалы ОПК ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ». Работа проведена на основе аналитического метода. Отмечается увеличение производства цельной крови с 10 665 л в 2019 г. до 13 785 л в 2020 г., и за 11 месяцев 2021 г. объем заготовки цельной крови составил 15 611 л. За период с 2019 по 2020 г. в ОПК отмечается рост количества доноров и количества донаций на 30 и 55% соответственно. В 2021 г. рост (по сравнению с 2020 г.) по этим двум показателям составил 40 и 23%.

Осуществлен переход на 100% заготовку аферезных тромбоцитов в добавочном растворе с последующей инактивацией патогенов. Заготовка антительной плазмы в 2020 г. составила 998 л (1695 донаций, 2909 доз), а за 2021 г. — 2129 л (3602 донации, 5728 доз). Разделение донорских потоков позволило проводить заготовку КК одновременно с заготовкой антительной плазмы.

Результаты и обсуждение. Задача ОПК — своевременное и в полном объеме обеспечение клиники КК. За 2020–2021 гг. поток безвозмездных доноров увеличился, в отличие от опыта других отделений переливания крови. Были расширены каналы коммуникации с донорами: активное ведение социальных сетей, СМС- и e-mail-рассылки, таргетированная реклама, персонализированный подход, регулярное взаимодействие со СМИ, информирование доноров о мерах безопасности в условиях коронавирусных ограничений. Накоплен опыт по организации работы с разными донорскими потоками. Грамотная тактика работы с донорами антительной плазмы позволила расширить донорский пул «мирных» КК. В период работы в условиях пандемии отмечается рост производства КК, что привело к 100% самообеспечению ими клиники. Процесс организации производства КК был отлажен с учетом необходимости увеличения количества процедур вторичной переработки крови, в т.ч. процедур патоген-инактивации.

Заключение. В условиях COVID-19 ОПК полностью обеспечивает потребность клиники в КК, а также безопасность доноров и персонала. Для этого внедрены новые методы рекрутирования доноров и сохранения донорского потенциала. Накоплен опыт по разведению донорских потоков с целью получения одновременно «мирных» КК и антительной плазмы.

Катаева Е. В., Клинушкина Е. Ф., Чуксина Ю. Ю., Савин А. О., Митина Т. А.

ТЕРАПИЯ ИНГИБИТОРОМ БРУТОНТИРОЗИНКИНАЗЫ – ИБРУТИНИБОМ РЕЦИДИВНЫХ/РЕЗИСТЕНТНЫХ ФОРМ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА

ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

Введение. Появление таргетного препарата Ибрутиниб (И.) открыло новую эру в лечении рецидивных и резистентных форм (р/р) хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), особенно у пациентов с неблагоприятным генетическим прогнозом.

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность терапии р/р пациентов ХЛЛ И.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось 86 пациентов ХЛЛ с р/р формами. Медиана (Ме) возраста составила 61 год (29–76). Из них было 34 женщины, 52 мужчины. Стадирование проводилось по системе Rai: 53 (61,6%) пациента наблюдались со II, 2 (0,2%) с III и 29 (33,7%) с IV стадией. У 2 (0,2%) пациентов наблюдалась трансформация ХЛЛ в синдром Рихтера. У 33 (38,4%) отмечены большие опухолевые конгломераты более 5 см. 14 пациентов (16,3%) наблюдались с ранним рецидивом, развившимся через 6–12 мес. после окончания лечения. У 72 (83,7%) сформирована резистентность к проводимой ранее

терапии. Ме линий предшествующего лечения составила 3 (1–5). Проводили цитогенетические исследования: 53 (61,6%) определяли del17p13/TP53 методом FISH, при этом у 29 (33,7%) выявлена del17p или моносомия 17. Мутационный статус V генов IgH методом ПЦР выполнили 46 (53,5%). У 100% обследованных гены не подвергались соматической гипермутации. Коморбидность выявлена у 63 (73,3%). Вирусный гепатит В наблюдался у 10 (11,6%), все получали противовирусную терапию. Все получали И. в дозе 420 мг ежедневно внутрь, наблюдались 1 раз в 3–6 месяцев с результатами гемограммы и биохимического анализа крови, 1 раз в 6 месяцев проводилась КТ грудной клетки, брюшной полости.

Результаты и обсуждение. Ме наблюдения составила 23 месяца (3–72). Через неделю приема препарата отмечалось уменьшение лимфаденопатии, гепатоспленомегалии и рост абсолютного лимфоцитоза, который продолжался 3–6 месяцев, у 4 сильно предлеженных пациентов период повышенного лейкоцитоза длился до 10

месяцев, а у 1 из них — до 14 месяцев. Полная ремиссия (ПР) достигнута у 21 (24,4%), частичная ремиссия (ЧР) у 65 (75,6%). Пациенты были разделены на 2 подгруппы: с del17p (n=29) и без del17p (n=24). В группе с del17p у 7 (24,1%) наблюдалась ПР, у 22 (75,9%) ЧР. В группе без del17p у 6 пациентов (25,0%) была ПР, а у 18 (75,0%) — ЧР. Различия достоверны ($p < 0,05$). Среди нежелательных явлений следует отметить пневмонию у 21 пациента (24,4%), фибрилляцию предсердий у 5 (0,06%). Герпетическая инфекция наблюдалась у 4 (4,8%), острый пиелонефрит у 2 (2,4%), синдром Гийена-Барре у 1 (1,2%), синдром Фишера-Эванса у 1 (1,2%), геморрагический синдром у 4 (4,8%), который разрешился

самостоятельно. У одной пациентки (1,2%) отмечена тяжелая диарея. У 1 (1,2%) пациента с поликистозом почек, развилась хроническая почечная недостаточность, потребовавшая проведения системного гемодиализа на фоне приема И. При 23 мес. наблюдения живы 69 (80,2%). Из-за прогрессии заболевания 5 перешли на Венетоклакс, 1 — на Акалабрутиниб. От новой коронавирусной инфекции погибли 8 (9,3%).

Закключение. Все р/р пациенты ответили на лечение И. ПР — у 21 пациента (24,4%), ЧР — у 65 (75,6%). Прием И. увеличил общую выживаемость и выживаемость без прогрессии у тяжело предлеченных пациентов с неблагоприятным генетическим статусом.

Кашлакова А. И., Юрьев И. С., Тихомиров Д. С., Фидарова З. Т., Троицкая В. В., Туполева Т. А., Клясова Г. А., Паровичникова Е. Н.

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ВИРУСА ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА 6-го ТИПА У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ И ДЕПРЕССИЯМИ КРОВЕТВОРЕНИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Известно, что репликация вируса герпеса 6-го типа (ВГЧ-6) у больных острыми лейкозами (ОЛ) и апластической анемией (АА) может приводить к развитию тяжёлых инфекционных осложнений после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Однако, учитывая высокую частоту инфекции, вызванной ВГЧ-6, у больных ОЛ и АА на более ранних этапах терапии, необходимо отслеживание репликации ВГЧ-6 в процессе лечения.

Цель работы. Оценка частоты выявления ВГЧ-6 у больных ОЛ и АА на разных этапах терапии до ТГСК.

Материалы и методы. В исследование включено 74 больных с заболеваниями системы крови, проходившими лечение в отделении химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с апреля 2020 г. по ноябрь 2021 г. Медиана возраста — 31 (18–68) год, м:ж=40:34. Больные острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) в исследуемой группе составили 39,3% (n=19), острым промиелоцитарным лейкозом (ОПЛ) — 12,2% (n=9), острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ) — 25,7% (n=19), АА — 22,9% (n=17). Для детекции ДНК ВГЧ-6 в биологических материалах больных применяли метод полимеразной цепной реакции. Мониторинг репликации ВГЧ-6 у больных ОЛ выполняли в 4 точках: 1 — при поступлении в стационар, 2 — после 1-го курса индукции ремиссии, 3 — во время курсов консолидации ремиссии, 4 — перед ТГСК. У больных АА использовали 1-ю, 2-ю и 4-ю точки. В 1-й точке материал исследовали у 51,4% больных (n=38), во 2-й точке — у 75,7% (n=56), в 3-й — у 76,8% (n=43), в 4-й — у 89,7% (n=26).

Результаты и обсуждение. ВГЧ-6 был выявлен у больных в каждой нозологической группе на разных этапах терапии. Распределение ВГЧ-6 позитивных и негативных больных

по нозологиям представлено в таблице. При отслеживании ВГЧ-6 в динамике обращало внимание увеличение доли обследованных больных с каждым последующим этапом терапии: 51,4% — в 1-й точке, 75,7% — во 2-й, 76,8% — в 3-й, 86,7% — в 4-й. Минимальный процент больных с ВГЧ-6 при этом определяли при поступлении в стационар (26,3%) с последующим ростом до 50% в ходе индукционных курсов химиотерапии/иммуносупрессии и дальнейшим снижением до 46,4% в ходе курсов консолидации, а затем — до 30,8% перед ТГСК.

Закключение. ВГЧ-6 может быть выявлен у больных ОЛ и АА на любом этапе лечения. Учитывая высокую вероятность развития у этих больных тяжёлых инфекционных осложнений, ассоциированных с ВГЧ-6, необходим тщательный мониторинг ВГЧ-6 на всех этапах терапии.

Таблица. Распределение ВГЧ-6 позитивных и ВГЧ-6 негативных больных по нозологическим группам

Количество обследованных больных в каждой группе	ВГЧ-6 статус	Нозология			
1 — при поступлении в стационар (n=38)		ОМЛ (n=16)	ОПЛ (n=3)	ОЛЛ (n=7)	АА (n=12)
	HHV6+	12,5% (n=2)	66,7% (n=2)	14,3% (n=1)	41,7% (n=5)
	HHV6-	87,5% (n=14)	33,3% (n=1)	85,7% (n=6)	58,3% (n=7)
2 — после первого курса индукции ремиссии (n=56)		ОМЛ (n=25)	ОПЛ (n=6)	ОЛЛ (n=15)	АА (n=10)
	HHV6+	44% (n=11)	50% (n=3)	66,7% (n=10)	40% (n=4)
	HHV6-	56% (n=14)	50% (n=3)	33,3% (n=5)	60% (n=6)
3 — в ходе курсов консолидации ремиссии (n=43)		ОМЛ (n=28)	ОПЛ (n=3)	ОЛЛ (n=12)	-
	HHV6+	67,9% (n=19)	66,7% (n=2)	41,7% (n=5)	
	HHV6-	32,1% (n=9)	33,3% (n=1)	58,3% (n=7)	
4 — перед ТГСК (n=26)		ОМЛ (n=16)	ОПЛ (n=1)	ОЛЛ (n=8)	АА (n=1)
	HHV6+	31,3% (n=5)	100% (n=1)	12,5% (n=1)	100% (n=1)
	HHV6-	68,7% (n=11)	0	87,5% (n=7)	0

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

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НЕТИПИЧНОГО ТЕЧЕНИЯ СИНОВИТА У БОЛЬНОГО ГЕМОФИЛИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Гемофилия является наследственным нарушением свертываемости крови, вызванным дефицитом фактора свертывания крови VIII или IX, сцепленным с X-хромосомой. Наиболее тяжёлым осложнением гемофилии является псевдоопухоль, которая формируется вследствие неправильного лечения кровоизлияний в мягкие ткани, обычно в мышцы, расположенные рядом с костью. Клинические проявления гемофилической псевдоопухоли схожи с новообразованиями, что обуславливает необходимость в их дифференциальной диагностике.

Цель работы. Продемонстрировать случай нетипичного течения синовита у больного гемофилией.

Материалы и методы. Пациент 24 года, с тяжелой формой гемофилии В. За 3 месяца до обращения, после травмы в быту,

появились ноющие боли в области правого локтевого сустава (ПЛС). Постепенно развилось ограничение подвижности, увеличение сустава в объеме, мышечная слабость в предплечье и кисти, трудности в самообслуживании. Гемостатическая терапия препаратом FIX без эффекта. По месту жительства было выполнено дренирование гематомы, которое не принесло облегчения пациенту. По результатам КТ-исследования отмечается увеличение количества жидкости в полости сустава, утолщение синовиальной оболочки (СО), «+» ткань вокруг синовиальной сумки.

Результаты и обсуждение. Пациенту выполнено оперативное вмешательство: ревизия ПЛС. Жидкости в полости сустава нет, отмечается утолщение СО, разрастание мягких тканей, заполняющих полость сустава. Ткань белесоватого цвета, не эластичная,

более характерная для новообразований, которая была полностью иссечена. По данным гистологии элементы злокачественного опухолевого роста не выявлены, морфологическая картина характерна для villous-nodular tenosynovitis. В послеоперационном периоде проводилась гемостатическая терапия препаратом FIX, ЛФК, миостимуляция. В результате отмечалось постепенное усиление мышечной силы предплечья и кисти, увеличение амплитуды движений локтевого сустава до 90 градусов, пациент

самостоятельно себя обслуживает. Послеоперационная рана зажила первичным натяжением.

Закключение. Данный клинический случай демонстрирует атипичное течение теносиновиита, что дало основание заподозрить наличие новообразования. Таким образом, при дифференциальной диагностике псевдоопухолей и новообразований у больных гемофилией необходимо проводить гистологическое исследование операционного материала для постановки окончательного диагноза.

Кирынова Г. Ю., Четкин А. В., Гришина Г. В., Красильщикова И. В., Касьянов А. Д.

НОВЫЕ ДОБАВОЧНЫЕ РАСТВОРЫ ДЛЯ ХРАНЕНИЯ ДЕКРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ЭРИТРОЦИТСОДЕРЖАЩИХ КОМПОНЕНТОВ КРОВИ

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»

Введение. Криоконсервирование является оптимальным способом долгосрочного хранения эритроцитов для создания резерва эритроцитарных компонентов крови и для их текущего клинического использования, особенно в периоды снижения донорской активности населения. Применительно к отдельным регионам России даже тщательно организованная логистика не позволяет осуществлять клиническое использование декриоконсервированных эритроцитов в течение 24 часов после размораживания из-за значительной удаленности медицинских организаций от центров крови, сложности и длительности процессов декриоконсервирования, а также переносов сроков трансфузии.

Цель работы. Разработка и изучение безопасности и эффективности новых добавочных растворов для хранения размороженной и отмытой эритроцитарной взвеси.

Материалы и методы. Материалом для исследования служили образцы эритроцитарных взвесей, размороженных, отмытых (ЭВРО), криоконсервированных (до -80°C) и хранившихся в течение 1–2 недель в различных экспериментальных добавочных растворах ($n=237$); образцы эритроцитарной массы, заготовленной для криоконсервирования ($n=28$), экспериментальные растворы. Были разработаны составы 10 растворов, основными ингредиентами которых являлись глюкоза, аденин, фосфаты, сахараза

или маннит, а также натриевая соль субстрата цикла Кребса — фумарат натрия. С помощью лабораторных методов исследования оценивали морфологические, биохимические, гематологические показатели ЭВРО.

Результаты и обсуждение. Установлено, что хранение ЭВРО в течение 1 недели приводило к нарастанию процента гемолиза во всех образцах, однако в меньшей степени в растворах, содержащих субстрат цикла Кребса (до $0,33 \pm 0,050$ против $0,65 \pm 0,076$ в растворе SAG-M). Содержание осмотически неустойчивых эритроцитов составляло до $2,0 \pm 0,49\%$ в экспериментальных растворах и $4,0 \pm 0,49\%$ — в SAG-M. Имело место более интенсивное закисление ЭВРО в растворе SAG-M (с 6,94 до 6,77). В экспериментальных растворах снижение pH через 1 неделю было умеренным. Содержание АТФ в эритроцитах после размораживания, отмытия и соединения с растворами варьировало от 87,8 до 95,7% от исходных значений. Была проведена оценка первичных биологических свойств добавочных растворов для хранения ЭВРО, токсичности не выявлено.

Закключение. Разработанные новые добавочные растворы позволяют хранить размороженную и отмытую эритроцитарную взвесь в течение не менее 7 суток с сохранением морфофункциональных свойств эритроцитов при условии использования «закрытой» системы криоконсервирования-декриоконсервирования.

Киселева Е. А., Четкин А. В., Касьянов А. Д., Макеев А. Б.

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ, БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОЧЕТАННЫХ ДОНАЦИЙ ТРОМБОЦИТОВ И ЭРИТРОЦИТОВ ЗА ОДНУ ПРОЦЕДУРУ АФЕРЕЗА У ДОНОРОВ

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»

Введение. Потребность в трансфузиях концентрата тромбоцитов (КТ) возрастает на протяжении последних лет, а требования к его безопасности и качеству повышаются. Имеющиеся аферезные технологии дают возможность получать во время одной процедуры два и более компонента крови от одного донора (многокомпонентное донорство), однако они не нашли широкого внедрения в практику, в том числе и в связи с недостаточной доказательной базой безопасности для здоровья доноров.

Цель работы. Исследование организационных особенностей и оценка безопасности и эффективности донаций концентрата тромбоцитов и эритроцитов за одну процедуру автоматического афереза у доноров.

Материалы и методы. Объектами исследования являлись 30 доноров клеток крови, 98 донаций тромбоцитов и эритроцитов методом аппаратного афереза и 62 образца КТ и эритроцитарной взвеси (ЭВ). Для получения КТ и ЭВ от одного донора использовали сепараторы клеток крови Trima Accel (Terumo BCT, США) и Haemonetics MCS+ (Haemonetics Corporation, США), имеющие автоматизированные протоколы сбора тромбоцитов и эритроцитов. Обследование доноров проводили до, сразу после процедуры афереза, через 30 и 60 дней после донации. Контроль состояния здоровья доноров осуществляли с использованием современных инструментальных и лабораторных методов исследования.

Результаты и обсуждение. Установлено, что выполнение донаций КТ в сочетании с донациями ЭВ за одну процедуру

в медицинских организациях имело организационные особенности, включающие дополнительные требования к отбору доноров, выбор интервала между донациями, контроль состояния здоровья доноров после донаций (при необходимости — дополнительные лабораторные исследования показателей системы гемостаза и обмена железа). Однократные и повторные донации КТ (до 300 млрд клеток) и ЭВ (до 250 мл) вызывали у доноров изменения значений гематологических, биохимических, иммунологических и гемостазиологических показателей крови в пределах безопасного диапазона. В частности, после проведения тромбоцитозитритафереза происходило достоверное снижение уровня сывороточного железа, общей железосвязывающей способности крови. Выявленные изменения на зависели от возраста донора и числа предшествующих донаций. Восстановление значений исследуемых показателей до исходных величин происходило в пределах 60 дней после донации. Значения показателей качества и безопасности КТ и ЭВ, полученных с помощью сочетанного афереза у повторных доноров, соответствовали требованиям национальных и международных документов.

Закключение. Разработанный комплекс организационных, методических и медицинских мероприятий позволяет получать в медицинских организациях КТ в сочетании с ЭВ за одну процедуру афереза от повторных доноров. Получаемые во время донации за одну процедуру афереза компоненты крови являются безопасными и качественными, пригодными для клинического использования.

Киценко А. Е., Лучкин А. В., Абрамова А. В., Фидарова З. Т., Двирнык В. Н., Яцык Г. А., Михайлова Е. А.

РОЛЬ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКЕ ПЕРЕГРУЗКИ ЖЕЛЕЗОМ У БОЛЬНЫХ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. При апластической анемии (АА) в результате различных патогенетических механизмов возможно развитие перегрузки железом печени, миокарда, поджелудочной железы и других органов, что может привести к осложнениям, ухудшающим течение заболевания и эффективность лечения.

Цель работы. Оценить степень перегрузки железом печени и миокарда у больных апластической анемией с гемотрансфузионным анамнезом с помощью МРТ в режиме T2* в сравнении с биохимическими показателями обмена железа.

Материалы и методы. 26 больным АА до начала и в процессе (+3 и +6 месяцев) иммуносупрессивной терапии (ИСТ) было выполнено МРТ печени в режиме T2* и 22 больным — миокарда. Результаты МРТ были сопоставлены с данными трансфузионного анамнеза (трансфузии донорских эритроцитов) и лабораторными показателями обмена железа.

Результаты и обсуждение. До начала ИСТ при проведении МРТ в режиме T2* у 19 из 26 (73%) больных АА была обнаружена перегрузка паренхимы печени железом различной степени: преобладали легкая и средняя степени. У 7 из 26 (27%) больных перегрузка железом печени не была выявлена. Из 22 больных ни у одного не было обнаружено перегрузки железом миокарда по данным МРТ. Отмечена зависимость развития перегрузки железом печени по данным МРТ от объема гемотрансфузионной терапии. У больных без трансфузий эритроцитной взвеси до начала ИСТ по данным МРТ перегрузки печени железом не выявлено. У больных,

получивших менее 10 трансфузий донорских эритроцитов, преобладала легкая степень перегрузки железом печени или перегрузки железом не было. При объеме гемотрансфузионной терапии более 10 трансфузий эритроцитной взвеси отмечались признаки перегрузки железом печени различной степени от легкой до тяжелой. У 25 больных из 26 (96%) число трансфузий эритроцитной взвеси коррелировало со степенью перегрузки железом печени по данным биохимического анализа крови и по данным МРТ. Степень перегрузки печени железом по результатам МРТ в режиме T2* изучалась в зависимости от концентрации сывороточного ферритина: при концентрации ферритина менее 1000 нг/мл перегрузка железом печени отсутствовала или преобладала легкая степень, при концентрации ферритина более 1000 нг/мл преобладали средняя и тяжелая степени перегрузки. У одной больной повышение концентрации ферритина до 1570 нг/мл свидетельствовало об инфекционном процессе и по данным МРТ в режиме T2* перегрузки железом печени не было выявлено. При повторных МРТ печени в режиме T2* (+3 и +6 месяцев) положительная динамика была получена у больных, достигших клинико-гематологического улучшения без гемотрансфузионной зависимости.

Заключение. МРТ в режиме T2* является наиболее точным, неинвазивным методом диагностики, позволяющий определить степень перегрузки железом печени у больных апластической анемией в сравнении с лабораторными данными обмена железом на различных этапах течения болезни и лечения.

Киценко Е. А.¹, Меликян А. Л.², Шмаков Р. Г.³, Манукьян Г. В.¹, Гилязитдинова Е. А.², Соколова М. А.², Колосова Л. Ю.², Виноградова М. А.³, Полушкина Е. С.³, Щукина А. А.¹

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

¹ФБГНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», ²ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ³ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии»

Введение. Беременность у женщин с хроническими миелопролиферативными заболеваниями (ХМПЗ) и внепеченочной портальной гипертензией (ВПГ) является сложной клинической проблемой в связи с угрозой прогрессирования основного заболевания, возможностью развития кровотечений из варикозных вен (ВВ) пищевода, желудка и рецидивирующих тромбозов различной локализации.

Цель работы. Разработка диагностической и лечебной тактики ведения беременных с хроническими миелопролиферативными заболеваниями и внепеченочной портальной гипертензией.

Материалы и методы. С 2014 по 2021 г. нами наблюдались 21 беременная с ХМПЗ и ВПГ. У пяти женщин были эпизоды кровотечений во время беременности: в I триместре — у троих, во II триместре — у двоих и одно кровотечение после кесарева сечения по поводу антенатальной гибели плода. У семи женщин в анамнезе были неоднократные выкидыши. В 4 случаях диагноз ХМПЗ был установлен во время беременности.

Результаты и обсуждение. Из 21 беременной женщины успешные роды произошли у 19 (90%). У одной пациентки на 24 недели беременности произошла антенатальная гибель плода, выполнено кесарево сечение. В одном случае на 11-й неделе беременности в связи с выраженными ВВ пищевода и желудка, высокой угрозой кровотечения, невозможностью малоинвазивного вмешательства, был выполнен аборт по медицинским

показаниям с последующим прошиванием варикозных вен желудка. Основным методом родоразрешения являлось кесарево сечение, выполненное в 14 случаях (74%), в 5 случаях (26%) — родоразрешение произведено через естественные родовые пути. Кровотечения из ВВ на фоне беременности развились в 5 случаях (24%). Двум пациенткам было выполнено эндоскопическое лигирование ВВ пищевода и кардии во II триместре беременности, в 3 случаях кровотечения были остановлены консервативно, рецидивов кровотечений не отмечено. Пациентке, у которой эпизод кровотечения возник на 3-и сутки после выполнения аборта на 24-й неделе в связи с антенатальной гибелью плода, выполнено эндоклипирование. Учитывая протромботическое состояние при ХМПЗ, усиливающиеся на фоне беременности, данной категории пациентов в обязательном порядке проводилась антикоагулянтная терапия низкомолекулярными гепаринами. При отсутствии антикоагулянтной терапии возможно увеличение выраженности ВВ, возникновение тромбозов в портальной системе и, как следствие, повышение портального давления с последующим развитием кровотечения из ВВ.

Заключение. Беременность у женщин с ХМПЗ и ВПГ требует квалифицированного ведения для предотвращения потенциально опасных осложнений, таких как пищеводно-желудочное кровотечение. Необходим мультидисциплинарный подход с участием гематологов, акушеров и портальных хирургов.

Клименко Е. С., Данишян К. И., Соболева О. А., Сабиров К. Р., Грибанова Е. О., Канаева М. Л., Галстян Г. М., Костина И. Э., Мальчикова А. О., Клясова Г. А.

СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ИНТЕСТИНАЛЬНОГО МУКОРМИКОЗА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Инфекции, вызванные грибами, представляют значимую проблему у онкогематологических больных. Мукормикоз является третьим по частоте встречаемости среди инвазивных микозов, уступая инвазивному аспергиллезу и инвазивному кандидозу. Летальность при мукормикозе высокая, составляет от 50% и более.

Цель работы. Представить случай успешной сочетанной терапии, включающей хирургическое лечение и применение антимикотиков, интестинальной формы мукормикоза у больной с острым миелоидным лейкозом в период миелотоксического агранулоцитоза.

Материалы и методы. Пациентка 22 лет с острым миелоидным лейкозом была госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ гематологии» в связи с развитием позднего рецидива заболевания после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Проведение химиотерапии осложнилось миелотоксическим агранулоцитозом, фебрильной лихорадкой, тифлитом, параколическим инфильтратом размером 62×44 мм с вовлечением стенок толстой кишки. По данным КТ органов брюшной полости было выявлено полостное образование в илеоцекальной области, в то время как при УЗИ инфильтрат не был определен. При КТ грудной клетки был обнаружен очаг в нижней доле левого легкого. При исследовании бронхоальвеолярной жидкости не было получено данных за инвазивных микоз. В связи с наличием инфильтрата илеоцекального угла, увеличивающегося в размерах, выполнено оперативное вмешательство. Инфильтрат был представлен конгломератом, состоящим из петель дистального отдела подвздошной кишки и слепой кишки. Выявлен трансмуральный некроз слепой кишки, червеобразного отростка, дистального отдела подвздошной кишки,

париетальной брюшины и забрюшинной клетчатки. Была выполнена правосторонняя гемиколэктомия с резекцией 70 см измененного дистального отдела подвздошной кишки, иссечены некротизированная париетальная брюшина подвздошной ямки и участки измененной фасции правой поясничной мышцы. В день операции при флуоресцентной микроскопии (окраска калькофлюором белым) биоптата кишки был обнаружен несептированный мицелий, дано заключение о наличии мукормикоза. Больной была назначена сочетанная противогрибковая терапия, включающая липидный комплекс амфотерицина В (доза 5 мг/кг в сутки, внутривенно) и каспифунгин. Впоследствии был получен рост грибов *Rhizopus oryzae*, принадлежащих к порядку *Mucorales*.

Результаты и обсуждение. В представленном клиническом наблюдении длительная иммуносупрессия, резистентное течение основного заболевания, длительный агранулоцитоз способствовали развитию редкого осложнения — интестинальной формы мукормикоза. Отмечено расхождение результатов среди использованных инструментальных методов исследования. Колоноскопия не выполнялась в связи с высоким риском перфорации толстой кишки. Применяемая противомикробная терапия была неэффективной. Удаление очага поражения позволило достичь нормализации температуры тела и ликвидации пареза кишечника. Пациентка была выписана из стационара на 14-е сутки после оперативного вмешательства.

Заключение. У иммунокомпрометированных пациентов наличие инфильтрата илеоцекального угла может быть обусловлено грибами. Единственным методом лечения в таком случае является радикальная хирургическая санация очага инфекции в сочетании с противогрибковыми препаратами.

Коваленко А. В., Данишян К. И., Соболева О. А., Прасолов Н. В.

ВЫПОЛНЕНИЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ПИЕЛОЛИТОТОМИИ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ГЕМОСТАЗА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Удаление крупных конкрементов из чашечно-лоханочной системы у пациентов с нарушениями свертывания крови представляет определенные сложности. Выполнение дистанционной ударно-волновой литотрипсии, контактной уретеролитотрипсии и перкутанной контактной нефролитотрипсии сопряжено с высоким риском геморрагических осложнений. Альтернативой является применение лапароскопической пиелолитотомии, при которой не происходит повреждения паренхимы почки и возможен визуальный контроль эффективности гемостаза.

Цель работы. Показать возможность безопасного выполнения лапароскопической пиелолитотомии у пациентов с нарушениями гемостаза.

Материалы и методы. В хирургическом отделении центра с 2014 по 2021 г. выполнено 9 лапароскопических пиелолитотомий у пациентов с тяжелыми нарушениями гемостаза: гемофилия А (n=4), гемофилия В (n=1), дефицит фактора VII (n=1), гемофилия А, ингибиторная форма (n=2), тромбоцитопатия (дефицит альфа-гранул) (n=1). Для обеспечения гемостаза использовали следующие препараты: концентрат FVIII, концентрат FIX, эптаког альфа (активированный). Помимо стандартных коагулологических тестов в периоперационном периоде применяли тромбоэластографию (ТЭГ), (аппарат TEG 5000, Haemonetics, США), позволяющую оценивать эффективность проводимой гемостатической терапии. Оперативное вмешательство во всех случаях выполнено лапароскопическим доступом.

Результаты и обсуждение. Продолжительность оперативного вмешательства составила 80–120 мин (среднее — 96 мин). Кровотеря во всех случаях была минимальной. В 4 случаях в раннем послеоперационном периоде отмечалась гематурия более 3 дней, в 1 случае — тампонада почки. Все осложнения разрешились без оперативного вмешательства на фоне адекватной гемостатической терапии. Лапароскопическая пиелолитотомия во всех случаях позволила добиться одномоментного удаления конкрементов из чашечно-лоханочной системы. До оперативного вмешательства пациенты от 3 до 10 лет находились под наблюдением в связи с рецидивирующей гематурией, хроническим пиелонефритом. В оперативном лечении по месту жительства им было отказано, так как вмешательство у данной группы пациентов требует тщательного контроля системы гемостаза, невозможно вне специализированного центра. Метод ТЭГ позволяет оценить исходное состояние гемостаза, результат введения гемостатических препаратов и определить кратность их введения.

Заключение. Нарушение гемостаза не является противопоказанием для выполнения лапароскопической пиелолитотомии. Оперативное вмешательство возможно и должно проводиться в специализированных центрах. Периоперационный мониторинг гемостаза с помощью интегральных методов (ТЭГ) позволяет минимизировать геморрагические осложнения оперативного вмешательства.

Ковынев И. Б.¹, Поспелова Т. И.¹, Верякина Ю. А.², Титов С. Е.³, Алиев Р. Ф.¹

МИКРОРНК- ПРОФИЛИРОВАНИЕ КОСТНОГО МОЗГА БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ МИЕЛОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ НА ФОНЕ ИНФЕКЦИИ COVID-19

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ²ФГБНУ «ФИЦ ИЦИГ СО РАН», ³ФГБНУ «ИМКБ СО РАН», АО «Вектор-Бест»

Введение. Больные острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) представляют группу повышенного риска тяжелого течения коронавирусной инфекции (SARS COVID-19). Показано, что воздействие вируса на клетки костного мозга при ОМЛ резко меняет экспрессию ключевых генов, определяющих качественные характеристики гемопоэза, что приводит к вирус-индуцированным нарушениям эффективности кроветворения. Данные патологические сдвиги в транскриптом миелокариоцитов отражаются на характеристиках профиля микроРНК костного мозга и могут оказывать влияние на эффективность циторедуктивной терапии и выживаемость пациентов с ОМЛ.

Цель работы. Изучение особенностей экспрессии микроРНК широкого спектра у пациентов первичным ОМЛ с выявленным COVID-19 в сравнении с пациентами с ОМЛ, интактными по данной инфекции, до начала программной ПХТ.

Материалы и методы. В качестве материала для исследования использованы препараты костного мозга (КМ) пациентов с верифицированным ОМЛ: мазки костного мозга больных с первичным ОМЛ до лечения без вирусной нагрузки SARS COVID-19 (n=50) и препараты КМ пациентов с ОМЛ, ПЦР-позитивных по SARS COVID-19 (n=8). Выделение нуклеиновых кислот из клинических образцов проводилось с использованием набора реагентов «Реал Бест экстракция 100» («АО Вектор-Бест», Россия). Проводилось

исследование уровней экспрессии микроРНК-128, -150, -155, -18a, -181b, -196b, -20a, -223, -92a, -100, -124, -126, -181a, -210, -221, -26a, -29b, -451a, -9, -96 и микроРНК-99a, являющихся, по данным литературы, активными регуляторами гемопоэза. Анализ уровней экспрессии микроРНК осуществляли методом ОТ-ПЦР в реальном времени.

Результаты и обсуждение. Сравнительный анализ профиля микроРНК между образцами КМ пациентов с ОМЛ без COVID-19 и ОМЛ с COVID-19 показал, что общий профиль и уровни экспрессии значительно отличаются. Так, микроРНК-128 в препаратах ОМЛ с COVID-19 понижен в 10 раз (p=0,00001), уровень экспрессии микроРНК-26a понижен в 20 раз (p=0,0000001). Кроме того, уровень экспрессии микроРНК-451 в КМ больных ОМЛ с COVID-19 повышен в 4 раза (p=0,0027), а let-7a — в 8 раз (p=0,00005) в сравнении с пациентами, ПЦР-негативными по данному вирусу.

Заключение. В представленной работе впервые проведен сравнительный анализ профиля экспрессии микроРНК широкого спектра в образцах КМ у нелеченых пациентов с ОМЛ с COVID-19 и без инфекции. Эти данные могут представлять интерес при изучении эпигенетических механизмов, ответственных за повреждение гемопоэза у больных ОМЛ, на фоне новой вирусной инфекции COVID-19, а также вклада вирусной нагрузки на характеристики опухолевой прогрессии ОМЛ и исходы лечения гемобластоза.

Кожемяко О. В.¹, Кривоносова Н. В.¹, Хомичук Т. В.¹, Жибурт Е. Б.²

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ АНТИТЕЛ К ВИРУСУ SARS-COV-2 У ДОНОРОВ В ХАБАРОВСКЕ

¹КГБУЗ «Краевая станция переливания крови» министерства здравоохранения Хабаровского края, ²ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова Минздрава России»

Введение. Применение плазмы от доноров-реконвалесцентов COVID-19 с высоким титром Ig G к вирусу SARS-CoV-2 при тяжелых формах инфекции и проявлениях ОРДС основано на принципе пассивной иммунизации реципиента и рекомендовано ВОЗ в качестве этиотропного лечения COVID-19. Эта концепция лечения ставит задачу перед службой крови по заготовке и созданию запасов антиковидной плазмы с высоким содержанием антител.

Цель работы. Оценка доли лиц с наличием Ig G к вирусу SARS-CoV-2 среди доноров, которые не значились в регистре переболевших COVID-19.

Материалы и методы. ИФА, обобщение данных и математическая статистика.

Результаты и обсуждение. В лаборатории КСПК г. Хабаровска 25–29.01.2021 методом ИФА с использованием реактивов «SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ», было проведено исследование образцов крови 542 доноров, не включенных в региональный регистр переболевших COVID-19, на наличие антител к вирусу SARS-CoV-2. Результаты исследования оценивали с использованием КП. Антитела обнаружили у 280 доноров в возрасте от 18 до 58 лет. Для оценки результатов исследования применяли дескриптивную статистику и корреляционный анализ при уровне значимости p<0,05. Группы доноров с наличием и вероятным отсутствием

антител не отличались по гендерному составу, возрасту и фенотипу эритроцитов (табл. 1). В мире идет накопление данных о пригодности иммунохимических методов для отбора доноров антиковидной плазмы. В США на 4 февраля 2021 г. рекомендовано 9 наборов реагентов (табл. 2). Ранее НИИ средств диагностики АО «Вектор-Бест» при проведении сравнительной оценки качества исследований, выполняемых с использованием наборов реагентов «SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ», Anti-SARS-CoV-2 ELISA (IgG), EUROIMMUN, Германия, Architect SARS-CoV-2 IgG, Abbott, США и др. в результате исследования верификационной панели Anti-SARS-CoV-2 (NIBSC, Великобритания) было показано,

Таблица 2. Наборы реагентов, разрешенные для отбора доноров высокотитражной антиковидной плазмы в США

Производитель	Исследование	Квалификационный результат
Abbot2	SARS-CoV-2 IgG (ARCHITECT and Alinityi)	Коэффициент позитивности (сигнал – кат. офф. S/C) ≥ 4,5
BeckmanCoulter	Access SARS-CoV-2 IgG	S/CO ≥ 3,3
EUROIMMUN	Anti-SARS-CoV-2 ELISA (IgG)	Коэффициент позитивности ≥ 3,5
GenScript	cPass SARSCoV-2 Neutralization Antibody Detection Kit	Торможение ≥ 68%
Kantaro	COVID-SeroKlir, Kantaro Semi Quantitative SARSCoV-2 IgG Antibody Kit	ШипИФА> 47 АЕ/мл
Mount Sinai	COVID-19 ELISA IgG	ШипИФАтитр ≥ 1:2880
Ortho	Vitros Anti-SARSCoV-2 IgG	S/C ≥ 9,5
Roche	Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S	≥ 132 АЕ/мл
Siemens	ADVIA Centaur SARSCoV-2 IgG (COV2G)	Индекс ≥ 4,8

Таблица 1. Характеристика доноров с антиковидными антителами (n=280) и без них (n=262)

Характеристика обследованных	Антитела присутствуют (n=280)	Антитела отсутствуют (n=262)
Женщины, n (%)	118 (42,1)	115 (43,9)
Возраст, лет	26,9±1,2	31,1±1,3
Группа крови АВО, n (%)		
О	90 (32,1)	95 (36,3)
А	96 (34,3)	82 (31,3)
В	62 (22,1)	58 (22,1)
AB	32 (11,4)	27 (10,3)
RhD-отрицательные, n (%)	49 (17,5)	40 (15,3)
Kell-положительные, n (%)	3 (1,1)	1 (0,4)

Таблица 3. Результаты определения титров Ig G к SARS-CoV-2

Титр Группа крови	1:200	1:400	1:800	1:1600	1:3200	1:6400	1:12800	Итого, n (%)
О	2	2	5	12	12	2	2	37 (36,6%)
А	1	2	3	6	19	3	3	37 (36,6%)
В	-	1	2	4	6	3	2	18 (17,8%)
AB	-	-	-	2	3	4	-	9 (9%)
Итого, n (%)	3 (3%)	5 (5%)	10 (9,9%)	24 (23,8%)	40 (39,5%)	12 (11,9%)	7 (6,9%)	101 (100%)

что набор реагентов «SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ» по специфичности не отличается от перечисленных тест-систем и обладает более высокой чувствительностью, оценку которой проводили с помощью индекса позитивности группы положительных образцов. В нашем исследовании доля доноров с КП выше 9,0 составила 30,8%, или 167 человек, в сравнении с остальными донорами ($n=375$) не выявлено отличий по гендерному составу, возрасту и фенотипу эритроцитов. Таким образом, можно предположить, что доля бессимптомных форм COVID-19 существенно превышает долю клинических форм и представляется перспективным поиск доноров антиковидной плазмы не только среди реконвалесцентов и вакцинированных лиц, но и среди здоровых доноров.

Кольгаева Э. И., Дроков М. Ю., Омарова Ф. А., Попова Н. Н., Никифорова Н. М., Дмитрова А. А., Карасева Л. А., Сайдуллаева И. С., Васильева В. А., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ И СТЕПЕНЬ ВЫРАЖЕННОСТИ СИНДРОМА ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АЛЛО-ТГСК В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА ТРАНСПЛАНТАЦИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Синдром высвобождения цитокинов нередко возникает как осложнение клеточной терапии. Однако его частота при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) варьирует от исследования к исследованию, а текущие критерии оценки не всегда позволяют достоверно оценить тяжесть данного состояния и частоту у пациентов после алло-ТГСК.

Цель работы. Оценить частоту встречаемости и степень выраженности синдрома высвобождения цитокинов у пациентов после алло-ТГСК в зависимости от вида трансплантации.

Материалы и методы. В исследование были включены 30 пациентов, которые поступили в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России для выполнения алло-ТГСК. С острым миелоидным лейкозом — 15 пациентов, с острым лимфобластным лейкозом — 10 пациентов, 3 пациента с миелодиспластическим синдромом и 2 — с диагнозом апластическая анемия. У всех пациентов режим профилактики включал посттрансплантационный циклофосфамид (ПТ-ЦФ) на +3, +4 день алло-ТГСК, циклоsporин А в комбинации с микофенолата мофетилем с +5 дня. В качестве источника трансплантата у всех пациентов были использованы стволовые клетки крови 6 млн/кг CD34⁺ клеток. На +3 день алло-ТГСК после исключения инфекционных осложнений (по данным микробиологических исследований посевов крови/ЦВК и/или КТ ОГК) до введения ЦФ мы оценивали клинические проявления синдрома высвобождения цитокинов. Оценку проводили по двум шкалам: Lee et al. 2014 г. и критериям онкологического центра им. М.Д. Андерсона. Далее мы сравнили степень выраженности синдрома высвобождения цитокинов между двумя группами пациентов. В первую группу вошли пациенты после алло-ТГСК от гаплоидентичного донора ($n=11$), во вторую — от родственного совместимого ($n=13$), неродственного совместимого ($n=5$) и неродственного частично совместимого донора ($n=1$).

Результаты и обсуждение. Представлены в таблице. Так, у пациентов после алло-ТГСК от гаплоидентичного донора частота встречаемости синдрома высвобождения цитокинов была значимо выше, чем у пациентов при трансплантации от других видов донора.

Впоследствии в течение июня–октября 2021 г. после окончания сроков карантизации было проведено титрование плазмы крови 101 донора с высоким значением КП из этой группы с использованием наборов реагентов «SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ». Полученные результаты определения титров IgG к SARS-CoV-2 представлены в табл. 3.

Закключение. Таким образом, в образцах крови 92% доноров ($n=101$) с высоким значением КП при проведении скринингового исследования был определен высокий титр (более 1:800) IgG к SARS-CoV-2, что позволило использовать заготовленную плазму как антиковидную в лечебных целях в учреждениях г. Хабаровска и края.

Закключение. Синдром высвобождения цитокинов развивается у 50% при проведении трансплантации гаплоидентичных стволовых клеток крови. Однако обращает на себя внимание, что у части пациентов при трансплантации от других доноров также может быть установлен данный диагноз. Что может говорить как о низкой специфичности данных критериев, так и о возможности развития синдрома высвобождения цитокинов при трансплантации от любого донора, особенно в условиях, когда в первые несколько суток после введения стволовых клеток крови не применяется иммуносупрессивная терапия, как это происходит при использовании схем с ПТ-ЦФ.

Таблица. Сравнение частоты встречаемости и степени выраженности CRS между двумя группами пациентов

Оценки	Гапло N=8	Другие N=17	p-значение
Lee et. al, 2014, n (%)			0.05
Нет симптомов	4(50)	15(88)	
Симптомы не жизнеугрожающие и требуют только симптоматического лечения: лихорадка, тошнота, усталость, головная боль, миалгия и недомогание	4(50)	2(12)	
Симптомы, требующие умеренного вмешательства. Потребность в кислородной поддержке менее 40% или гипотензия, корректирующаяся веномической нагрузкой или низкими дозами вазопрессоров, органная токсичность 2 степени	0(0)	0(0)	
Симптомы, требующие агрессивного вмешательства. Потребность в кислородной поддержке более 40% или гипотензия, корректирующаяся большими дозами вазопрессоров или несколькими вазопрессорами или органная токсичность 3 степени или гепатотоксичность 4 степени.	0(0)	0(0)	
Жизнеугрожающие симптомы. Потребность в ИВЛ или 4 степень кислородной интоксикации	0(0)	0(0)	
MDACC, n (%)			0.05
Нет симптомов	4(50)	15(88)	
Лихорадка более 38 °C или органная токсичность 1 степени	4(50)	2(12)	
САД менее 90 мм рт. ст., корректирующиеся веномической нагрузкой или низкими дозами вазопрессоров или потребность в кислороде ($\text{FiO}_2 < 40\%$) при $\text{SaO}_2 > 90\%$ или органная токсичность 2 степени	0(0)	0(0)	
САД менее 90 мм рт. ст., корректирующиеся большими дозами вазопрессоров или несколькими вазопрессорами или потребность в кислороде ($\text{FiO}_2 \geq 40\%$) при $\text{SaO}_2 > 90\%$ или органная токсичность 3 степени или гепатотоксичность 4 степени	0(0)	0(0)	
Жизнеугрожающая гипотензия. Потребность в ИВЛ или 4 степень кислородной интоксикации	0(0)	0(0)	

Конова З. В., Паровичникова Е. Н., Хамаганова Е. Г., Урыбин И. Ю., Дроков М. Ю., Попова Н. Н., Масликова У. В., Омарова Ф. А., Кольгаева Э. И., Старикова О. С., Дубняк Д. С., Васильева В. А., Гальцева И. В., Кузьмина Л. А., Савченко В. Г.

ГЕНЫ КИЛЛЕРНЫХ ИММУНОГЛОБУЛИНОПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ И ИХ ЛИГАНДЫ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ КЛЕТОК ОТ ГАПЛОИДЕНТИЧНОГО ДОНОРА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Натуральные киллерные клетки (НК-клетки) являются компонентом врожденного иммунитета и обладают способностью к цитотоксическому лизису и секреции цитокинов без предварительной презентации антигена. Они восстанавливаются одними из первых после трансплантации, благодаря чему

могут играть решающую роль в предотвращении ранних рецидивов и инфекционных осложнений. Киллерный иммуноглобулиноподобный рецептор (KIR), который экспрессируется на НК-клетках, опосредует иммунный ответ как противоопухолевый, так и направленный против инфекционных агентов. В случае

трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток от гаплоидентичного донора (гапло-ТГСК) при наличии у донора ингибиторного KIR, к которому нет лиганда у реципиента, донорские НК-клетки могут активироваться против остаточных лейкоэмических клеток.

Цель работы. Определить влияние ингибиторных KIR-рецепторов и их лигандов на результаты гапло-ТГСК у пациентов с острыми лейкозами.

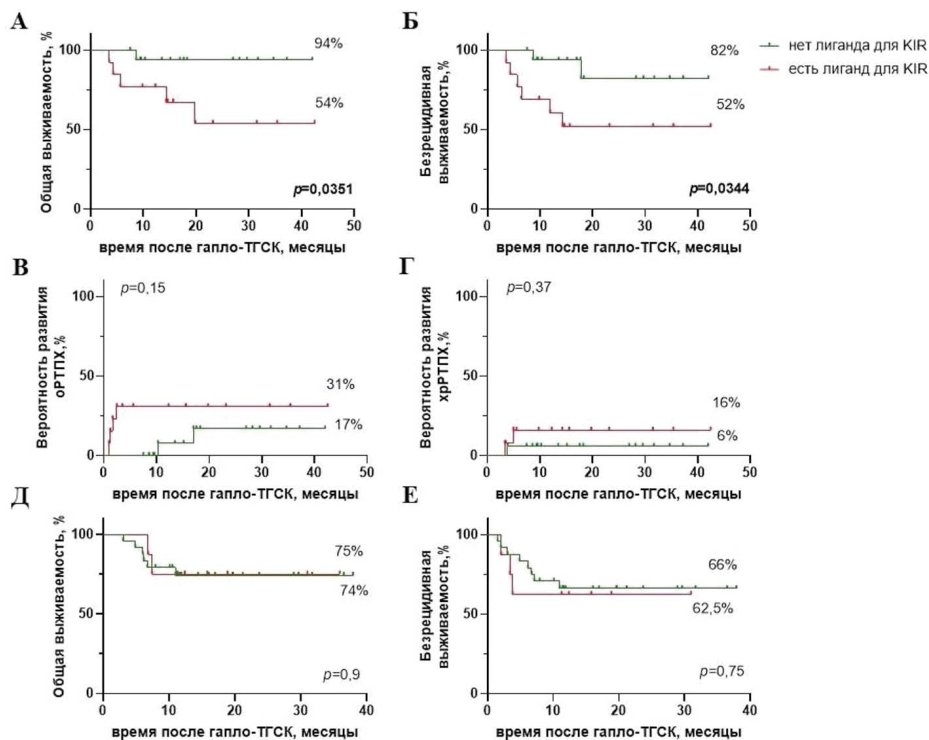
Материалы и методы. В анализ было включено 62 пациента (34 мужчины/28 женщин) с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ, n=30) и острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ, n=32), которым была выполнена гапло-ТГСК в НМИЦ гематологии в период с мая 2018 по февраль 2021 г. Характеристики пациентов представлены в таблице. HLA-генотипирование доноров и реципиентов проводили методом PCR-SBT. KIR-генотипирование геномной ДНК проводили наборами KIR-Type SSP Kit. Анализ долгосрочных результатов гапло-ТГСК проводили по методу Каплана–Мейера. Сравнение показателей выживаемости в группах выполняли при помощи log-rank теста. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В нашем исследовании у 41 (66%) пациента (17 пациентов с ОМЛ и 24 — с ОЛЛ) из 62 не было лиганда для ингибиторного KIR-донора, то есть потенциально у этих пациентов мог развиваться НК-клеточный аллореактивный иммунный ответ, что при статистическом анализе достоверно улучшило ОВ (94% против 54%, $p=0,0351$, рис. А) и БРВ (82% против 52%, $p=0,0344$, рис. Б), а также существенно снизило ВРР (12% против 42%, $p=0,1$) у пациентов с ОМЛ. При этом улучшение БРВ и снижение ВРР не повлекло за собой увеличения вероятности развития РТПХ, ни острой («нет лиганда» — 17% против «есть лиганд» — 31%, $p=0,15$, рис. В), ни хронической ее формы (6% против 16%, $p=0,37$, рис. Г). Долгосрочные результаты гапло-ТГСК у пациентов ОЛЛ в зависимости от отсутствия/наличия лиганда для ингибирующего KIR не различались (ОВ: 74% против 75%, $p=0,9$, рис. Д; БРВ: 66% против 62,5%, $p=0,75$, рис. Е).

Заключение. НК-клеточная аллореактивность, обусловленная отсутствием лиганда для ингибиторного KIR донора, может улучшить долгосрочные результаты гапло-ТГСК пациентов с ОМЛ,

но не с ОЛЛ, что может быть обусловлено неспособностью НК-клеток уничтожать остаточные лейкоэмические клетки при ОЛЛ из-за отсутствия на них экспрессии молекул, обеспечивающих межклеточное взаимодействие, таких как ICAM-1.

Параметры	Нет лиганда для KIR (аллореактивные НК) (n=41)	Есть лиганд для KIR (n=21)
Медиана наблюдения (интервал)	15,3 [3-42,5] месяцев	
Пол (мужчины/женщины)	23/18	11/10
Возраст (медиана, интервал)	29 (19-63)	1 (18-58)
Диагноз		
• ОМЛ	17 (41%)	13 (62%)
• ОЛЛ	24 (59%)	8 (38%)
Деплеция		
• In vivo (ПТ-ЦФ)	22 (54%)	8 (38%)
• In vitro (TCRαβ)	19 (46%)	13 (62%)
Режим кондиционирования, n (%)		
• миелоаблативный	14 (34%)	9 (43%)
• пониженной интенсивности	27 (66%)	12 (57%)



Копова З. В., Паровичникова Е. Н., Гальцева И. В., Капранов Н. М., Давыдова Ю. О., Куликов С. М., Дроков М. Ю., Попова Н. Н., Старикова О. С., Дубняк Д. С., Васильева В. А., Масликова У. В., Омарова Ф. А., Кузьмина Л. А., Савченко В. Г.

СРАВНЕНИЕ РЕКОНСТИТУЦИИ НАТУРАЛЬНЫХ КИЛЛЕРНЫХ КЛЕТОК ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК ОТ ГАПЛОИДЕНТИЧНОГО ДОНОРА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВАРИАНТА Т-КЛЕТОЧНОЙ ДЕПЛЕЦИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. После трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора (гапло-ТГСК) натуральные киллерные клетки (НК-клетки) могут играть решающую роль в предотвращении ранних рецидивов и инфекционных осложнений, так как восстанавливаются одними из первых. А при выполнении гапло-ТГСК с деплецией TCR-αβ-позитивных Т-лимфоцитов, реакция «трансплантат против лейкоза» осуществляется только за счет донорских НК-клеток. Дифференцировка НК-клеток проходит от незрелых (CD56bright) к зрелым (CD56dim) и терминально дифференцированным. Для осуществления аллореактивного НК-клеточного иммунного ответа необходима дифференцировка НК-клеток до «эффекторной» субпопуляции CD56dimCD16⁺, а также субпопуляций, характеризующихся экспрессией на «эффекторных» НК-клетках KIR и/или CD57.

Цель работы. Изучить темп и особенности реконституции НК-клеток после гапло-ТГСК.

Материалы и методы. В исследование было включено 29 пациентов с острыми лейкозами, которым была выполнена гапло-ТГСК в НМИЦ гематологии в период с апреля 2020 по июнь 2021 г. 15 пациентам — с использованием посттрансплантационного циклофосфида (ПТ-ЦФ), 14 — с предшествующей с TCR-αβ-деплецией. Для оценки реконституции НК-клеток всем пациентам выполнялись иммунофенотипические исследования образцов периферической крови на +14, +30, +60, +90 и +180 дни после гапло-ТГСК с помощью 12-цветного проточного цитометра. При анализе субпопуляций НК-клеток были использованы моноклональные антитела к антигенам дифференцировки человека CD3, CD8, CD158a, CD158b, CD158e, CD159a, CD57, CD16, CD56, CD14, CD45, CD62L. Для статистической обработки данных применяли программное обеспечение SAS 9.4 (Sas institute inc., Cary, NC, USA). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В случае выполнения гапло-ТГСК с TCR-αβ-деплецией НК-клетки, быстрее достигают

зрелого иммунофенотипа: уже к +30 дню после ТГСК медиана доли CD56dimCD16⁺ НК-клеток при TCR-αβ-деплеции — 57% против 9% при использовании ПТ-ЦФ, $p=0,0045$. Достоверные различия сохраняются до +90 дня после гапло-ТГСК: 74% против 41% ($p=0,0079$) на +60 день, 81% против 46% ($p=0,0076$) на +90 день (рис.). Те же результаты были получены при анализе абсолютных значений (кл/мкл). Достоверные различия были получены только для зрелых субпопуляций НК-клеток, количество незрелых (CD56brightCD16⁻) и промежуточных (CD56dimCD16⁺, но сохранивших экспрессию NKG2A и/или CD62L, не экспрессирующие KIR или CD57) существенно не отличались в двух группах (табл.).

Заключение. Темп реконституции и приобретение аллореактивного фенотипа НК-клетками зависит от варианта Т-клеточной деплеции, быстрее восстановление происходит при выполнении гапло-ТГСК с TCR-αβ-деплецией. При использовании ПТ-ЦФ восстановление популяции зрелых НК-клеток происходит в более поздние сроки (от 3 до 6 месяцев) и такие пациенты могут получить преимущество от трансфузий НК-клеток донора на посттрансплантационном этапе. Такой подход может рассматриваться как достойная альтернатива

Таблица. Динамика восстановления различных субпопуляций НК-клеток в зависимости от варианта деплеции Т-клеток (в таблице указаны абсолютные значения — кл/мкл)

Популяции	Субпопуляции НК-клеток	на +30 день			на +60 день			на +90 день		
		TCRαβ	ПТ-ЦФ	р	TCRαβ	ПТ-ЦФ	р	TCRαβ	ПТ-ЦФ	р
Незрелые НК	CD56brightCD16 ⁻	0,0661	0,021	0,25	0,035	0,0310	0,34	0,02	0,0420	0,79
	CD56brightCD16 ⁻ -KLG2A ⁺	0,0650	0,020	0,25	0,035	0,0305	0,34	0,02	0,0410	0,79
	CD56brightCD16 ⁻ -KLG2A ⁺ -KIR ⁻	0,0893	0,007	0,29	0,034	0,0542	0,49	0,04	0,0263	0,89
Промежуточные НК	CD56dimCD16 ⁺ -NKG2A ⁺ -CD62L ⁺ -CD57 ⁻	0,0048	0,0007	0,051	0,033	0,0479	0,49	0,03	0,0260	1
	CD56dimCD16 ⁺ -NKG2A ⁺	0,0883	0,0071	0,31	0,033	0,0527	0,46	0,28	0,0261	0,95
	CD56dimCD16 ⁺ -NKG2A ⁺ -KIR ⁻	0,0818	0,0061	0,49	0,031	0,0511	0,18	0,02	0,0141	0,74
Зрелые НК	CD56dimCD16 ⁺	0,1852	0,0041	0,009	0,236	0,0495	0,09	0,18	0,1102	0,053
	CD56dimCD16 ⁺ -NKG2A ⁺ -CD62L ⁺ -CD57 ⁺	0,0010	0,0000	0,016	0,019	0,0032	0,02	0,01	0,0007	0,002
	CD56dimCD16 ⁺ -KIR ⁺ -CD57 ⁺	0,0589	0,0011	0,000	0,053	0,0053	0,01	0,09	0,0238	0,009

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

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОФИЛИЧЕСКОЙ АРТРОПАТИИ У ЖЕНЩИНЫ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

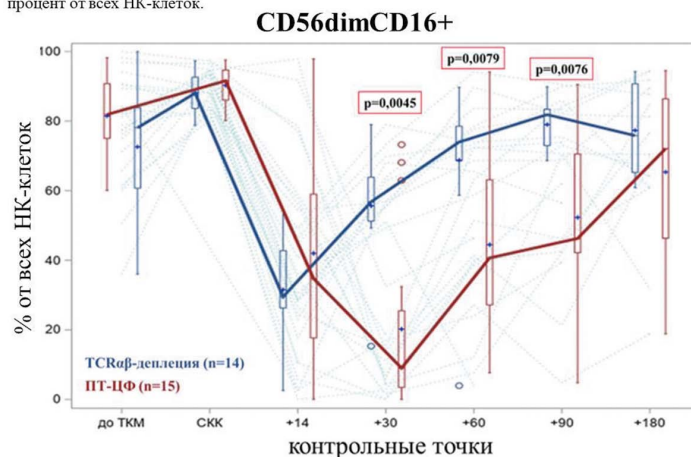
Введение. Гемофилия — это сцепленное с X-хромосомой, наследственное нарушение свертываемости крови, связанное с дефицитом VIII или IX фактора крови. Преимущественно гемофилией болеют мужчины. Крайне редко симптомы гемофилии могут наблюдаться у женщин. Причиной развития гемофилии у женщин могут являться случаи, при которых обе X-хромосомы несут повреждения гена фактора свертывания крови или случаи асимметричной инактивации X-хромосомы. Наличие частых гемартрозов у женщин также могут приводить к развитию гемофилической артропатии, требующей оперативного вмешательства.

Цель работы. Продемонстрировать собственный опыт оперативного лечения гемофилической артропатии у женщины.

Материалы и методы. Пациентка Т., 39 лет, была госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с деформирующим артрозом коленных, голеностопных, локтевых, плечевых и тазобедренных суставов. Объем движений в левом коленном суставе в пределах 150/100°, стойкая сгибательно-разгибательная контрактура. Левый голеностопный сустав деформирован, движения в суставе ограничены в пределах 30°. При выполнении рентгенологического исследования левого коленного, левого голеностопного, а также тазобедренных суставов были выявлены признаки деформирующего артроза 3–4 ст. (по классификации Келлгрена–Лоуренса). По данным лабораторных исследований

трансфузиям лимфоцитов донора, но это требует дальнейших исследований.

Рисунок 1. Динамика восстановления зрелых НК-клеток (CD56dimCD16⁺) в зависимости от варианта деплеции Т-клеток (синяя кривая - TCRαβ-деплеция, красная кривая - ПТ-ЦФ), указан процент от всех НК-клеток.



было выявлено снижение уровня фактора VIII в крови. Был выполнен молекулярно-генетический анализ на носительство гемофилии А, показавший наличие у пациентки в гене F8 распространенной мутации — инверсии интрона 22, ассоциирующей с тяжелой формой гемофилии А, в гетерозиготной форме.

Результаты и обсуждение. На фоне заместительной гемостатической терапии рекомбинантным препаратом фактора VIII, из расчета 60 МЕ/кг веса, пациентке было выполнено оперативное вмешательство в объеме эндопротезирования левого коленного сустава, а также артролиз левого голеностопного сустава. Проводилась заместительная гемостатическая терапия рекомбинантными препаратами фактора свертывания VIII, при этом концентрация фактора VIII в крови составляла не менее 45%, фактор Виллебранда не превышал 145%. Послеоперационный период протекал без осложнений, был достигнут объем движений 180/100 градусов. Движения в левом коленном и левом голеностопном суставах безболезненные.

Заключение. Было показано, что течение и тактика терапии гемофилии у женщин не отличается от мужчин. При наличии анамнеза длительных кровотечений и выявлении дефицита VIII фактора с целью дифференциальной диагностики рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования (HUMARA-тест).

Королева Д. А., Щецова О. О., Дроков М. Ю., Габеева Н. Г., Васильева В. А., Бидерман Б. В., Обухова Т. Н., Ковригина А. М., Галстян Г. М., Судариков А. Б., Гальцева И. В., Клясова Г. А., Кузьмина Л. А., Звонков Е. Е., Паровичникова Е. Н.

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК КРОВИ У БОЛЬНЫХ С TP53-МУТИРОВАННЫМИ ФОРМАМИ ЛКМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Основным фактором неблагоприятного прогноза у больных ЛКМ является наличие мутаций в гене TP53, что ассоциировано с рефрактерным течением заболевания и крайне низкими показателями БПВ и ОВ (0,8 и 1,2 года). Преодолеть негативное влияние мутаций в гене TP53 на прогноз и выживаемость больных ЛКМ на сегодня невозможно при применении стандартных режимов ХТ и даже таргетной терапии. Единственным вариантом, который позволяет достичь длительной ремиссии в этой группе больных, является выполнение алло-ТГСК. В настоящее время показанием к алло-ТГСК считается развитие раннего рецидива ЛКМ, что демонстрирует неудовлетворительные результаты в данной группе больных. С 2016 года в ФГБУ «НМИЦ гематологии» было инициировано проспективное исследование «ЛКМ-2016», предполагающее использование алло-ТГСК у больных с мутациями в гене TP53 в первой линии.

Цель работы. Представить собственные результаты терапии больных ЛКМ с мутациями в гене TP53 и оценить эффективность выполнения алло-ТГСК в первой линии.

Материалы и методы. В период с 2016 по 2021 год в исследование «ЛКМ-2016» было включено 13 больных с мутациями в гене TP53 (рис. 1). Средний возраст больных — 58 (43–70) лет. М:Ж=8:5. Бластоидная морфология, КК и del 17p13 были выявлены у 10 (77%), 12 (92%) и 7 (54%) больных соответственно. Из 13 больных 3 было выполнено таргетное секвенирование, по данным которого были выявлены мутации генов: CDKN2C, NOTCH2, TP53(1); TP53, NOTCH1, CDKN2A/B, MLL2(1); TP53, WHSC1, MLL2, ATM, CHEK1(1).

Результаты и обсуждение. Алло-ТГСК была выполнена 7 больным. В качестве bridge-терапии до алло-ТГСК 5 больным

применялись таргетные препараты. Перед алло-ТГСК у 3 больных был констатирован ЧО, у 4 больных удалось достичь только стабилизации. Режимы кондиционирования: Флу+Мел+Тре (1), Флу+Бу (6). В качестве источника ГСК использовались неродственные HLA-идентичные (3) и гаплоидентичные (4) доноры. Профилактика РТПХ: АТГ+ЦФ+ЦСА+ММФ+МТХ (1), АТГ+ЦСА+ММФ+МТХ (1), АТГ+ЦФ+ЦСА+ММФ (1), ЦФ+ЦСА+ММФ (4). Развитие оРТПХ было отмечено у всех больных: I степени с поражением кожи 2-й стадии (3), II степени с поражением кожи 3-й стадии (3), III степени с поражением кожи 2-й стадии + ЖКТ 3-й стадии (1). Развитие хрРТПХ с поражением кожи и слизистых оболочек умеренной степени было констатировано у 1 больной. При среднем сроке наблюдения 26 мес. у 4 больных сохраняется ПР (от 7 до 60 мес.), у 2 больных развились рецидивы заболевания и 1 пациент погиб от COVID-19. Двухлетняя БСВ и ОВ составили 40% (рис. 2).

Заключение. Одним из наиболее эффективных методов лечения больных ЛКМ с мутациями в гене TP53 является выполнение алло-ТГСК. Перспективной опцией для этой группы является использование таргетных препаратов в первой линии, в первую очередь комбинации венетоклакса и ибрутиниба, в качестве bridge-терапии перед алло-ТГСК. Рационально также внедрение таргетных препаратов в качестве поддерживающей терапии после алло-ТГСК, в том числе и с целью профилактики хрРТПХ. Применение алло-ТГСК на ранних этапах позволяет достичь выздоровления у части больных ЛКМ TP53+. Для пожилых пациентов в качестве альтернативы может быть использована CAR-T-клеточная терапия.

Экзоны	Позиции
5 экзон	p.T126C, p.V173M, p.V173G
6 экзон	c560-2A>G, p.H214R, p.S215R
7 экзон	p.R248E, p.R248W, p.R248W
8 экзон	p.R290H, p.C277X, p.R282W, p.E271K

Рис. 1

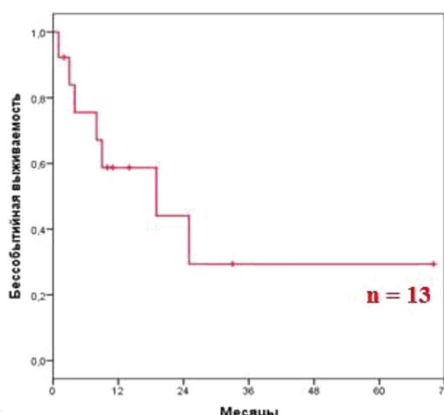
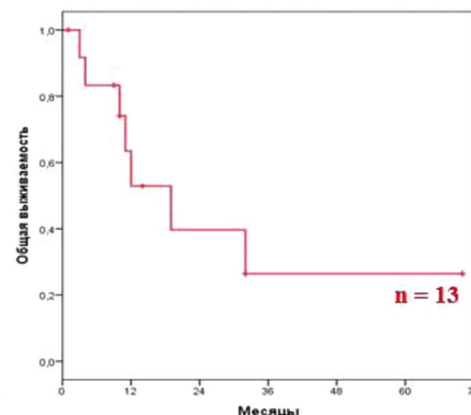


Рис. 2



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

РЕЗУЛЬТАТЫ ВЫПОЛНЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК (АЛЛО-ТГСК) У БОЛЬНЫХ АГРЕССИВНЫМИ В- И Т-КЛЕТОЧНЫМИ ЛИМФОМАМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Стандартными показаниями к выполнению алло-ТГСК у больных НХЛ являются химиочувствительные рецидивы ДВККЛ, ЛКМ, ФЛ, ПТКЛ после ПХТ и ауто-ТГСК. Есть только единичные сообщения о применении алло-ТГСК в первой линии терапии НХЛ, а четкие показания еще не определены (S. Lachance, 2018, N. Schmitz, 2021, P. Munshi, 2021). Рациональным кажется выполнение алло-ТГСК у прогностически неблагоприятной группы больных ХЛЛ, ЛКМ, ДВККЛ с мутациями в гене TP53, а также резистентных форм Т-НХЛ уже в первой линии терапии. Перспективно накопление и анализ собственных

данных, а также сравнительная оценка эффективности и безопасности применения алло-ТГСК у больных НХЛ и ХЛЛ в первой и последующих линиях терапии.

Цель работы. Продемонстрировать собственный опыт применения алло-ТГСК у больных В- и Т-клеточными НХЛ.

Материалы и методы. В период с 2016 по 2021 г. алло-ТГСК была выполнена 15 больным с В- и Т-клеточными НХЛ: 10 — ЛКМ, 1 — ДВККЛ, 1 — ДН, 1 — ПЛ, 1 — ХЛЛ, 1 — АИТЛ. Средний возраст больных — 49 (42–65) лет. Из 15 больных патогенные мутации в гене TP53 были выявлены у 11: 7 — ЛКМ, 1 — ДВККЛ,

1 — ДН, 1 — ХЛЛ, 1 — ПЛ. В 1-й линии терапии алло-ТГСК была выполнена 10 больным (7 — ЛКМ, 1 — ПЛ, 1 — ХЛЛ, 1 — АИТЛ), во 2-й линии — 5 пациентам (3 — ЛКМ, 1 — ДВККЛ, 1 — ДН). Из 15 больных 13 на этапе индукции использовались различные комбинации ХТ и таргетных препаратов. Больному ХЛЛ перед алло-ТГСК применялась только битаргетная терапия ибрутинибом и венетоклаксом. Пациентке с ДН перед алло-ТГСК была проведена CAR-T-клеточная терапия.

Результаты и обсуждение. Источники СКК в 14 случаях ПСКК и в 1 случае СКК костного мозга. У 5 больных алло-ТГСК была выполнена от НЛА-идентичных неродственных доноров, у 1 — от НЛА-идентичного родственного донора, у 1 от частично-совместимого (9/10) неродственного донора и у 8 — от родственных гаплоидентичных доноров. Режимы кондиционирования: Flu+Mel+Tre — 2; Flu-Bu — 12, Tre-TT-Flu-R-V-тоцилизумаб-абатацепт — 1. Режимы ИСТ: ЦФ+ЦСА+ММФ (10), АТГ+ЦФ+ЦСА+ММФ (2), АТГ+ЦФ+ЦСА+ММФ+МТХ (1), АТГ+ЦСА+ММФ+МТХ (1). После выполнения алло-ТГСК в 1-й линии из 10 больных у 7 была достигнута ПР (4 — ЛКМ, 1 — ПЛ, 1 — ХЛЛ, 1 — АИТЛ) и 3 больных ЛКМ погибли (2 — рецидив, 1 — рефрактерная ЦМВ-инфекция). При выполнении алло-ТГСК во 2-й линии из 4 больных у 1 была достигнута ПР, 2 пациента погибли от прогрессии и 1 от COVID-19. Развитие оРТПХ было отмечено у всех больных, хрРТПХ — у 3 пациентов (табл.). Средний срок наблюдения у больных после алло-ТГСК в 1-й и 2-й

линиях терапии составил 20 и 26 мес. соответственно. Трехлетняя БСВ и ОВ в первой группе больных составила 51 и 72% соответственно. Трехлетняя БСВ и ОВ во второй группе больных составила 0 и 20% соответственно (рис.).

Закключение. Тактика ранней детекции прогностически неблагоприятной группы больных ХЛЛ и НХЛ, а также интеграция алло-ТГСК в первую линию терапии для этих пациентов показывает большую эффективность в сравнении с традиционной практикой. Преимущества алло-ТГСК в первой линии терапии для больных с наличием мутаций в гене TP53 не вызывает сомнений. Увеличение больных и сроков наблюдения необходимо для окончательных выводов.

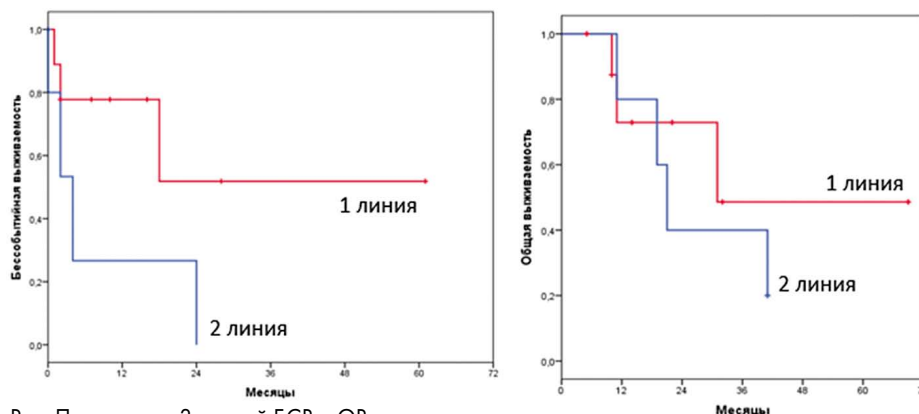


Рис. Показатели 3-летней БСВ и ОВ

№	Диагноз	Пол, возраст	Донор	Режим кондиционирования	Режим ИСТ	оРТПХ	хрРТПХ	Результат	Срок наблюдения
Алло-ТГСК в первой линии									
1	ЛКМ	М., 49	Частично-совместимый неродственный	Flu-Tre-Mel	АТГ+ЦФ+ЦСА+ММФ	III ст (кожа 2 ст + ЖКТ 2 ст)	-	Инфекции, смерть	
2	ЛКМ, TP53+	Ж., 44	НЛА-идентичный неродственный	Flu-Tre-Mel	АТГ+ЦФ+ЦСА+ММФ+МТХ	III ст (кожа 2 ст + ЖКТ 3 ст)	-	ПР	+60 мес
3	ЛКМ, TP53+	Ж., 63	НЛА-идентичный неродственный	Flu-Bu	АТГ+ЦСА+ММФ+МТХ	I ст (кожа 2 ст)	Умеренной степени, кожа, слизистые	Рецидив, смерть	
4	ЛКМ, TP53+	М., 43	Родственный гаплоидентичный	Flu-Bu	АТГ+ЦФ+ЦСА+ММФ	I ст (кожа 2 ст)	-	ПР	+28 мес
5	ЛКМ, TP53+	Ж., 49	Родственный гаплоидентичный	Flu-Bu	ЦФ+ЦСА+ММФ	II ст (кожа 3 ст)	-	Рецидив, смерть	
6	ЛКМ, TP53+	М., 59	Родственный гаплоидентичный	Flu-Bu	ЦФ+ЦСА+ММФ	II ст (кожа 3 ст)	-	ПР	+11 мес
7	ЛКМ, TP53+	М., 39	Родственный гаплоидентичный	Flu-Bu	ЦФ+ЦСА+ММФ	II ст (кожа 3 ст)	-	ПР	+7 мес
9	ПЛ, TP53+	М., 43	Родственный гаплоидентичный	Flu-Bu	ЦФ+ЦСА+ММФ	-	-	ПР	+9 мес
9	ХЛЛ, TP53+	М., 56	НЛА-идентичный неродственный	Flu-Bu	ЦФ+ЦСА+ММФ	I ст (кожа 2 ст)	-	ПР	+17 мес
10	АИТЛ	М., 42	НЛА-идентичный родственный	Flu-Bu	ЦФ+ЦСА+ММФ	I ст (кожа 2 ст)	-	ПР	+2 мес
Алло-ТГСК во второй линии									
1	ДВККЛ, TP53+	М., 65	Родственный гаплоидентичный	Flu-Bu	ЦФ+ЦСА+ММФ	-	-	Инфекции, прогрессия, смерть	
2	ДН, TP53+	Ж., 40	Родственный гаплоидентичный	Tre-TT-Flu-R-V-тоцилизумаб-абатацепт		II ст (кожа 3 ст)	ХрРТПХ с поражением легких	Инфекции, прогрессия, смерть	
3	ЛКМ	М., 43	Родственный гаплоидентичный	Flu-Bu	ЦФ+ЦСА+ММФ	II ст (кожа 3 ст)	Тяжелой степени, кожа, слизистые	ПР	+24 мес
4	ЛКМ	М., 42	НЛА-идентичный неродственный	Flu-Bu	ЦФ+ЦСА+ММФ	I ст (кожа 2 ст)	-	Рецидив, смерть	
5	ЛКМ, TP53+	М., 54	НЛА-идентичный неродственный	Flu-Bu	ЦФ+ЦСА+ММФ	I ст (кожа 2 ст)	-	ПР, смерть COVID-19	

Королева О. М., Кузьмина Л. А., Васильева В. А., Дроков М. Ю., Михальцова Е. Д., Довыденко М. В., Конова З. В., Попова Н. Н., Миронова Д. А., Паровичникова Е. Н.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТРИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ АЛКИЛИРУЮЩИХ СОЕДИНЕНИЙ С ЦЕЛЬЮ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОБЛАСТОЗАМИ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ПОРАЖЕНИЯ ЦНС

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Вероятность развития рецидива после алло-ТГСК в течение 5 лет составляет 30–40%, изолированного экстрамедуллярного рецидива, в том числе с поражением нервной системы от 9 до 15%. Прогноз у таких больных крайне неблагоприятный и не улучшился за последние 10 лет. Тиотепы являются одним из немногих цитостатических препаратов, у которого концентрация в спинномозговой жидкости почти равна таковой в плазме крови после внутривенного введения. В нашем центре был разработан протокол клинического исследования по использованию

тиотепы с целью повышения эффективности алло-ТГСК у пациентов с гемобластомами с высоким риском поражения ЦНС.

Цель работы. Оценить эффективность тиотепы у больных с высоким риском поражения ЦНС.

Материалы и методы. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с октября 2018 г. по декабрь 2020 г. 17 пациентам с высоким риском поражения ЦНС перед проведением предтрансплантационного кондиционирования проводился двухдневный курс с тиотепой в дозе 10 мг/кг. Медиана возраста всех

больных составила 30 лет (19–50), мужчин — 12, женщин — 5. Включено 12 пациентов с ОЛЛ, из них Rh+ОЛЛ — 6, 4 с ОМЛ, 1 пациент с острым билинейным лейкозом, 1 с ХМЛ (II хроническая фаза). Гиперлейкоцитоз в дебюте заболевания был выявлен у 12 пациентов, поражение ЦНС — у 9. В ПР-1 — 7, в ПР-2 — 3, у 4 пациентов — нейрорлейкемия перед алло-ТГСК, соматический статус по шкале ECOG 0–1. Трём пациентам была выполнена родственная HLA-идентичная трансплантация, 7 родственная гаплоидентичная, из них 3 с $\alpha\beta$ -TCR-деплецией и 7 пациентам выполнена трансплантация от неродственных доноров. Источник трансплантата: СКК — 13, КМ — 4.

Результаты и обсуждение. У всех 17 пациентов развилась гематологическая токсичность III–IV степени, по шкале NCIC-CTC. Негематологическая токсичность: повышение температуры тела $\geq 38^\circ\text{C}$ в 94%, тошнота/рвота, мукозит и энтеропатия в 65–70%, инфекции кровотока и герпес-вирусные инфекции в 47%, пневмония 41%, повышение АСТ/АЛТ 23%, периферическая полинейропатия 17%. Медиана восстановления лейкоцитов — 26 дней (14–45),

тромбоцитов — 31 день (16–79). Приживление трансплантата констатировано у 16 пациентов (94%), гипофункция трансплантата у 2. Медиана наблюдения за больными составила 352 (44–1126) дня. К моменту анализа живы 10 пациентов (59%). Летальность, связанная с трансплантацией, составила 31%. Два пациента погибли в сроки +44, +57 дней после алло-ТГСК от тяжелых инфекционных осложнений, один — от резистентной формы ОРТПХ с поражением ЖКТ через 99 дней после алло-ТГСК. Еще два пациента погибли от резистентных инфекционных осложнений в полной ремиссии через 205 и 247 дней после алло-ТГСК. У 5 (29,4%) пациентов были выявлены рецидивы заболевания: с поражением костного мозга — в 2 случаях, ЦНС — 2 и 1 экстрамедуллярный с поражением трубчатых костей. Общая выживаемость составила 58,8% (рис. 2), безрецидивная 37,6% (рис. 1) в течение 3 лет.

Заключение. Несмотря на небольшой процент рецидивов с поражением ЦНС (11,7%), летальность, связанная с трансплантацией, составила 31%, что требует модификации режимов кондиционирования в сочетании с тиотепой.

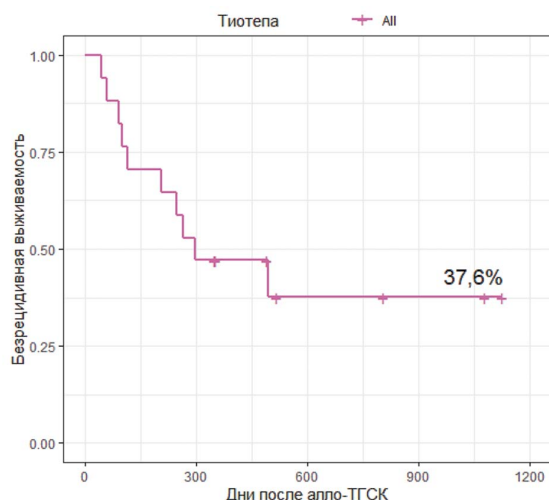


Рис. 1

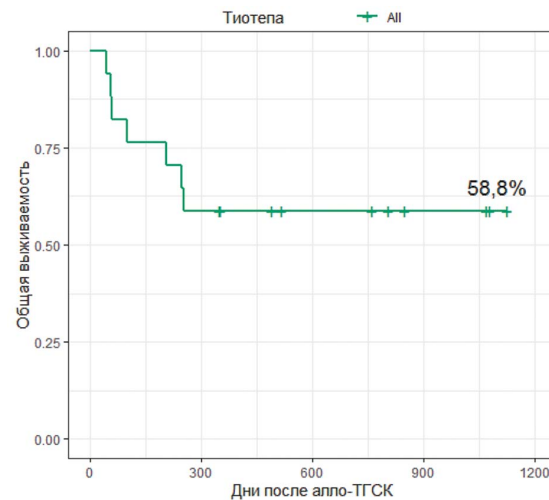


Рис. 2

Кострома И. И., Сабитова Р. Р., Сидорова Ж. Ю., Котельников П. А., Потихонова Н. А., Грицаев С. В.

ИНТЕНСИВНОСТЬ РЕЖИМА КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ И СРОКИ ПРИЖИВЛЕНИЯ АУТОТРАНСПЛАНТАТА У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России»

Введение. Усиление предтрансплантационной подготовки путем введения дополнительных к стандартно назначаемому высокодозному мелфалану лекарственных средств — одна из возможностей улучшения беспрогрессивной выживаемости больных множественной миеломой (ММ) по причине ожидаемой значимой редукции объема патологического клона. Не исключено, подобная тактика может сопровождаться более выраженным миелоаблативным действием и, как следствие, длительным периодом постцитостатической цитопении с увеличением сроков пребывания больного на больничной койке с увеличением потребности в антибиотиках и заместительной терапии.

Цель работы. Сравнительная оценка сроков приживления трансплантата у больных ММ после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) с использованием четырех режимов кондиционирования (РК): мелфалан в дозе 200 мг/м² (Mel200) и 140 мг/м² (Mel140), мелфалан с тиотепой (Mel/Thio) и мелфалан с карфилзомибом (Mel/Carf).

Материалы и методы. Проанализированы данные 53 больных ММ. Число больных, которые перед инфузией размороженной клеточной взвеси получили РК Mel200, Mel140, Mel/Thio и Mel/Carf, было следующим: 24, 13, 10 и 6 соответственно. Из 53 ауто-ТГСК 11 (20,8%) были повторными. Режим кондиционирования со сниженной дозой алкерана (Mel140) назначался преимущественно при проведении повторной трансплантации: 6 (46,2%) против 3 (12,5%) при первой ауто-ТГСК; $p=0,022$.

В посттрансплантационном периоде гранулоцитарный колоние-стимулирующий фактор (Г-КСФ) получали 20 (83,3%), 12 (92,3%), 8 (80,0%) и 5 (83,3%) больных в соответствующих группах.

Результаты и обсуждение. Медиана достижения абсолютным числом нейтрофилов показателя $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ в группах составила 10 (6–15), 13 (9–19), 10 (9–11) и 14 (10–18) дней соответственно. Различия в сроках приживления было значимым между группами с РК Mel/Thio и Mel/Carf; $p=0,012$. Различий в числе больных с эпизодами фебрильной нейтропении не было: 6 (25,0%), 2 (15,4%), 3 (30,0%) и 1 (16,7%) соответственно. У 3 (12,5%) больных с РК Mel200 и 1 (10,0%) больного с РК Mel/Thio не было зафиксировано тромбоцитопении ниже $20 \times 10^9/\text{л}$. У других больных медиана достижения тромбоцитами уровня $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$ не различалась: 14 (9–17), 14 (9–19), 13 (10–15) и 15 (12–16) дней соответственно. Не различалась и медиана количества доз тромбоконцентрата, инфузировавшихся больным: 2,5 (1–5), 3 (2–6), 2,5 (1–4) и 2 (1–2) соответственно. Длительность пребывания больных в стационаре от дня инфузии размороженной клеточной взвеси до выписки была следующей: 17,5 (12–21), 19 (14–26), 16 (15–20) и 18 (14–20) дней соответственно, различия нет.

Заключение. Интенсификация РК характеризуется приемлемой токсичностью, независимо от вида использованного лекарственного препарата, и не приводит к удлинению сроков госпитализации. Одно из возможных объяснений — назначение Г-КСФ в посттрансплантационном периоде.

Кострома И. И., Сабитова Р. Р., Котельников П. А., Сидорова Ж. Ю., Грицаев С. В.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ПОСЛЕ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ КЛЕТОК С ПРИМЕНЕНИЕМ РАЗНЫХ РЕЖИМОВ КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ

ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России»

Введение. Целесообразность усиления интенсивности режима кондиционирования (РК) перед проведением аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) может быть оправданной при условии улучшения беспрогрессивной выживаемости больных (БПВ), в частности множественной миеломой (ММ). К перспективным препаратам, обладающим способностью усилить специфическое, противомиеломное действие, относятся ингибиторы протеасом, например карфилзомиб, являющийся ингибитором протеасом второго поколения.

Цель работы. Анализ БПВ больных ММ при использовании в предтрансплантационном периоде РК разной интенсивности.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ результатов ауто-ТГСК, при проведении которых были использованы следующие РК: монотерапия мелфаланом в дозе 200 и 140 мг/м² (Mel200/140), мелфалан с тиотепой (Mel/Thio) и мелфалан с карфилзомибом (Mel/Carf). Карфилзомиб вводился внутривенно в первые дни РК: 20 мг/м² в первый день и 27 мг/м² во второй. Критерием отбора для анализа данных было отсутствие прогрессии и/или смерти больного в течение первых 3 месяцев после выполнения ауто-ТГСК. Вариант ответа перед выполнением ауто-ТГСК устанавливали в соответствии с критериями IWG. Беспрогрессивную выживаемость рассчитывали от даты проведения ауто-ТГСК.

Результаты и обсуждение. В группу Mel200/140 были включены 27 больных с медианой возраста 54 года. Группу Mel/Thio

составили 9 больных с медианой возраста 59 лет. Группа Mel/Carf была сформирована из 8 больных с медианой возраста 57,5 года. Полный, очень хороший частичный и частичный ответы были зарегистрированы у 10, 7 и 10 больных первой группы соответственно. Во второй группе распределение по вариантам ответа было следующим: 1, 4 и 1 больной соответственно. В третьей группе аналогичные варианты ответа имели место у 1, 1 и 6 больных соответственно. Длительность периода наблюдения после ауто-ТГСК в первой, второй и третьей группах была следующей: 14 (3–40), 13 (10–26) и 11,5 (3–18) месяца соответственно. Медиана БПВ в группах с разными режимами кондиционирования была следующей: 40 месяцев в первой группе, 13 месяцев во второй группе и не была достигнута в третьей группе. Различие было незначимым; $p=0,833$. Не было различий и при сравнении показателей БПВ между отдельными группами.

Заключение. Результаты исследования дают основание предположить снижение риска прогрессии ММ в случае усиления РК посредством включения в его состав карфилзомиба. В связи с этим сделано заключение о целесообразности дальнейшего увеличения числа больных ММ, получающих карфилзомиб в составе РК, отбором на данный режим больных с неблагоприятным прогностическим вариантом (высокий цитогенетический риск) и/или констатацией частичного ответа перед инициацией РК.

Кострома И. И., Чубукина Ж. В., Сидорова Ж. Ю., Сабитова Р. Р., Глазанова Т. В., Грицаев С. В.

МИНИМАЛЬНАЯ РЕЗИДУАЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ И КОЛИЧЕСТВО CD34⁺ КЛЕТОК, ЦИРКУЛИРУЮЩИХ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ ММ В ДЕНЬ ПЕРВОГО СЕАНСА ЛЕЙКОЦИТАФЕРЕЗА ПРИ ЗАГОТОВКЕ АУТОТРАНСПЛАНТАТА

ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России»

Введение. Эффективность заготовки аутоотрансплантата, т.е. количество CD34⁺ клеток в пересчете на вес больного, определяется факторами, характеризующими интенсивность режима мобилизации, описывающими вид и длительность предшествующей сбору гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) терапии, а также оценивающими активность заболевания. Значимость объема резидуальных миеломных клеток на количественный состав аутоотрансплантата больных множественной миеломой (ММ) не ясна. Следовательно, вопрос о целесообразности выбора соответствующего режима мобилизации в зависимости от статуса минимальной остаточной болезни (МОБ) остается открытым.

Цель работы. Оценить возможное влияние статуса МОБ на мобилизацию ГСК из костного мозга в периферическую кровь у больных ММ.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов мобилизации ГСК у 64 больных ММ. Мобилизацию ГСК осуществляли режимами с введением циклофосфана 3 г/м² ($n=14$), винорелбина 35 мг/м² ($n=30$), гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора (Г-КСФ) в монорежиме ($n=16$) и плериксафора ($n=4$). При использовании циклофосфана, винорелбина и плериксафора больным дополнительно назначали Г-КСФ. Эффективность мобилизации оценивали по количеству CD34⁺ клеток, циркулирующих в 1 мкл периферической крови в день первого сеанса лейкоцитафереза. Для инициации лейкоцитафереза данный

показатель должен был быть не менее 20. То есть случаи неудачной мобилизации были исключены из анализа. Статус МОБ оценивали по результатам проточной цитометрии, выполненной перед началом режима мобилизации. Позитивным считали показатель в $>0,01\%$.

Результаты и обсуждение. Больных с МОБ(–) и МОБ(+) статусом в исследовании было 20 и 44 соответственно. Число циркулирующих в периферической крови CD34⁺ клеток в день первого сеанса лейкоцитафереза у больных в группах не различалось: 154,5/1 и 88,5/мкл соответственно; $p=0,164$. Различие не было значимым и в зависимости от использованного режима мобилизации, несмотря на внешнюю тенденцию к негативному влиянию менее интенсивных курсов в случае существенного объема резидуальных клеток. Так, если в группе циклофосфана CD34⁺ клеток в 1 мкл крови больных с МОБ(–) и МОБ(+) статусом было 97 и 90 соответственно; $p=0,540$, то при назначении винорелбина — 276 и 109 соответственно; $p=0,116$ и 117 и 47 соответственно при введении Г-КСФ в монорежиме; $p=0,173$.

Заключение. Потенциал использованных режимов мобилизации не зависит от МОБ статуса больных ММ. Тем не менее тенденция к снижению количества циркулирующих в периферической крови CD34⁺ клеток в день первого сеанса лейкоцитафереза при применении менее интенсивных схем (Г-КСФ в монорежиме, винорелбин с Г-КСФ) дает основание при выборе режима мобилизации принимать во внимание и статус МОБ.

Котова Е. С., Гаврилина О. А., Исинова Г. А., Февралева И. С., Судариков А. Б., Чабаева Ю. А., Куликов С. М., Грибанова Е. О., Соколов А. Н., Фидарова З. Т., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н.

ФАКТОРЫ РИСКА И ХАРАКТЕРИСТИКИ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ Р-НЕГАТИВНЫМИ ОСТРЫМИ ЛИМФОБЛАСТНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ ПО ПРОТОКОЛУ «ОЛЛ-2016»

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В спектре осложнений у онкологических больных тромбозы занимают одно из ведущих мест, особенно в дебюте

заболевания. Тромбообразование может быть обусловлено наличием массивной опухолевой массы; созданием сосудистого доступа;

применением лекарственных препаратов, которые вызывают развитие коагуляционных изменений или эндотелиопатии.

Цель работы. Определить факторы риска развития тромботических осложнений у больных Rh-негативными острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ), получающих терапию по протоколу «ОЛЛ-2016».

Материалы и методы. С декабря 2017 г. по сентябрь 2021 г. в исследование было включено 85 больных Rh-негативными ОЛЛ: 52 (61%) мужчины и 33 (39%) женщины; медиана возраста 29 лет (25–35); 42 (49%) — В-ОЛЛ, 38 (44%) — Т-ОЛЛ и 6 (7%) — острым лейкозом со смешанным иммунофенотипом (ОЛСФ). Маркеры тромбофилии были определены методом мультиплексной полимеразной цепной реакции. Общая характеристика больных приведена в таблице 1. Для статистической обработки полученных данных использовались стандартные методы описательной статистики, частотного и событийного анализов.

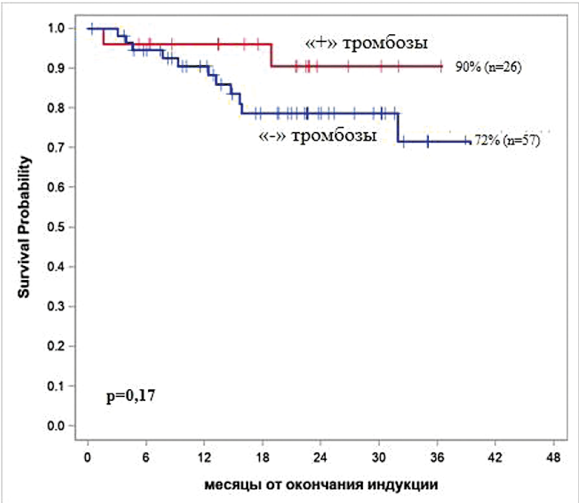


График 1. Трехлетняя общая выживаемость больных Rh-негативными ОЛЛ, в зависимости от наличия или отсутствия тромботических осложнений на этапе индукционной терапии по протоколу «ОЛЛ-2016»

Таблица 1. Общая характеристика больных Rh-негативными ОЛЛ, включенных в исследование (n=85)

Критерии	Значения
Пол:	
Мужчины	52 (61%)
Женщины	33 (39%)
Возраст, медиана и разброс	29 (25–35)
Вариант заболевания:	
Т-ОЛЛ	38 (45%)
В-ОЛЛ	42 (49%)
ОЛСФ	5 (6%)
Гемоглобин (г/л), медиана и разброс показателей при поступлении	100 (60–165)
Лейкоциты (10 ⁹ /л), медиана и разброс показателей при поступлении	12,7 (1,09–833)
Бластные клетки в пер. крови (%), медиана и разброс показателей при поступлении	37 (0–98)
Тромбоциты (10 ⁹ /л), медиана и разброс показателей при поступлении	74 (9–660)
ЛДГ (Е/л), медиана и разброс показателей при поступлении	1078 (154–20064,3)
Креатинин (мкмоль/л), медиана и разброс показателей при поступлении	74,9 (45,5–665,6)
Бластные клетки в к/м (%), медиана и разброс показателей при поступлении	78 (0–96,8)
Нейтролейкемия:	
Да	15 (18%)
Нет	70 (82%)
Экстремедуллярные очаги:	
Да	55 (65%)
Нет	30 (35%)
Массивные экстремедуллярные очаги (bulky), более 5 см (n=55):	
Да	19 (35%)
Нет	36 (65%)

Результаты и обсуждение. Тромботические осложнения были диагностированы у 26 (31%) из 85 больных Rh-негативными ОЛЛ (табл. 2). Достоверные факторы риска тромботических событий, которые были определены в дебюте заболевания: гемоглобин более 115 г/л, тромбоциты более 90×10⁹/л, экстремедуллярные очаги (bulky) (p<0,05). Маркеры тромбофилии были выявлены у 74 (87%) из 85 больных. Однако именно наличие полиморфизма протромбина (F2 Thr165Met) являлось фактором риска развития тромбозов (p=0,0023). Не получено достоверных данных, что наличие более 1 маркера тромбофилии увеличивало риск тромбоза. Достоверно чаще тромботические осложнения развивались на I фазе индукции — 20 (24%) из 85 больных vs на II фазе индукции — 3 (3,6%) из 83 vs на консолидации I–IV — 0 (0%) из 65 vs на консолидации V — 2 (3%) из 64 vs на поддерживающей терапии — 5 (8%) из 63 (p<0,05). Терапия антикоагулянтами проводилась на I фазе индукции 14 (16%) из 85, на II фазе индукции — 78 (94%) из 83, на консолидации I–IV — всем больным (n=65), на консолидации V — 63 (98%) из 64, на поддерживающей терапии — 62 (98%) из 63. Применение антикоагулянтной терапии на II фазе индукции, консолидации, поддерживающей терапии снижало риск развития тромботических осложнений (p<0,05). Тромботические события, ассоциированные с введением L-аспарагиназы, диагностированы у 8 (31%), не связанные — у 18 (69%). Наличие тромботических событий на индукционном этапе терапии не влияло на общую выживаемость (p>0,05) (график 1). Ни одного случая смерти, связанного с тромбозом, не было.

Закключение. Тромботические события наиболее часто развивались на этапах индукционной терапии. Вероятнее всего, это обусловлено объемом опухолевой массы, а также невозможностью проведения адекватной антикоагулянтной терапии в связи с тромбоцитопенией и геморрагическими осложнениями. Повторяющиеся тромботические осложнения — результат неэффективности анти-тромботической терапии, что требует поиска причин тромбоза, коррекции дозы препарата или смены антикоагулянта.

Таблица 2. Общая характеристика больных Rh-негативными ОЛЛ с тромботическими осложнениями и без них

	N=85		
	«+» Тромбозы 30% (n=26)	«-» Тромбозы 70% (n=59)	p
Мужчины (n=52)	17 (33%)	35 (67%)	p=0,598
Женщины (n=33)	9 (27%)	24 (73%)	
Возраст	31,5 (25–35)	28 (25–32)	p=0,63
Т-ОЛЛ (n=38)	13 (34%)	25 (66%)	p=0,587
В-ОЛЛ (n=42)	12 (29%)	30 (71%)	
ОЛСФ (n=5)	1 (20%)	4 (80%)	
Гемоглобин (г/л)	115 (60–151)	98 (62–165)	p=0,05
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	12,5 (1,18–333,21)	12,7 (1,09–833,94)	p=0,95
Бластные клетки в пер. крови (%)	39,4 (0–96)	30 (0–98)	p=0,09
Тромбоциты (10 ⁹ /л)	92 (20–660)	61 (9–490)	p=0,05
ЛДГ (Е/л)	715,7 (221–7348,8)	1215 (154–20064,3)	p=0,17
Креатинин (мкмоль/л)	75,2 (45,5–665,6)	74,8 (46–206,5)	p=0,67
Бластные клетки в к/м (%)	77 (0–96)	78 (0,8–96,8)	p=0,23
Нейтролейкемия (n=15)	7 (47%)	8 (53%)	p=0,13
Экстремедуллярные очаги (n=55)	17 (31%)	38 (69%)	p=0,93
Массивные экстремедуллярные очаги (более 5 см) (n=19):	6 (32%)	13 (68%)	p=0,02
Маркеры тромбофилии:			
MTHFR C677T (n=32)	11 (34%)	21 (66%)	p=0,31
PAI-1 (n=61)	17 (28%)	44 (72%)	p=0,65
Протромбин (F2 Thr165Met) (n=25)	13 (52%)	12 (48%)	p=0,0023
MTHFR A1298C (n=38)	11 (29%)	27 (71%)	p=0,94
FV (n=4)	1 (25%)	3 (75%)	p=0,80
Протромбин (F2 G20210A) (n=0)	-	-	-

Кохно А. В., Одиноченко Ю. А., Моисеева Т. Н., Зозуля Н. И., Меликян А. Л., Туркина А. Г., Лазарева О. В., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н.

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ ПО ИЗМЕНЕНИЮ ВРЕМЕНИ ПРИЕМА ВРАЧОМ-ГЕМАТОЛОГОМ ПАЦИЕНТОВ С ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ И ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 6 августа 2020 г. № 810н «Об утверждении типовых отраслевых норм времени на выполнение работ, связанных с посещением одним пациентом врача-гематолога, врача-инфекциониста, врача-онколога, врача-пульмонолога, врача фтизиатра, врача-хирурга», вступившим в силу с 9 ноября 2020 г., нормой времени на одно посещение пациентом врача-гематолога в связи с заболеванием является 20 минут, с затратами времени на оформление медицинской документации не более 35% от нормы времени на одно посещение.

Цель работы. Изучить продолжительность времени приема врачом-гематологом в амбулаторных условиях клинко-диагностического отдела (КДО) ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России пациентов с гематологическими и онкогематологическими заболеваниями.

Материалы и методы. Для расчета времени, необходимого для приема 1 пациента в условиях КДО, был проведен хронометраж работы врачей-гематологов на примере 62 пациентов в период с 18 ноября 2020 г. по 18 декабря 2020 г. Был использован метод непосредственного фотохронометражного наблюдения врачебной деятельности в виде хронометража рабочего времени нескольких врачей-гематологов, работающих без медицинских сестер в соответствии с Методикой разработки норм времени и нагрузки медицинского персонала. При проведении работы оценивали временные затраты на проведение первичного приема, когда пациент впервые обратился в НМИЦ гематологии, и повторного приема, когда пациент повторно обратился, с учетом давности обращения (до 3 мес. и свыше 3 мес. после предыдущего посещения)

и с учетом законченности случая; временные затраты на проведение диагностических манипуляций — стерильной пункции и трепанобиопсии.

Результаты и обсуждение. Прием врача-гематолога включает в себя: сбор анамнеза, ознакомление с результатами ранее проведенных исследований, осмотр пациента, запись в медико-информационной системе (МИС), оформление направлений на исследования, оформление медицинского заключения, служебный разговор по телефону, разговор с пациентом (советы и рекомендации), а также выполнение пункционного и биопсийного исследований костного мозга. С учетом вышеперечисленных операций средняя продолжительность приема составила: первичный незаконченный — 48,1 мин, первичный законченный — 53,6 мин, повторный незаконченный — 38,0 мин, повторный законченный — 37,7 мин и поздний повторный — 44,0 мин. Средняя длительность выполнения пункции костного мозга составила 17,2 мин., трепанобиопсии — 14,7 мин, а с учетом подписания информированного согласия и передвижения до места их выполнения в среднем увеличивалась до 20 минут. При наличии всех трудовых операций во время приема, кроме манипуляций, его средняя общая продолжительность составила 63,4 мин, из них время, затрачиваемое на непосредственное общение с пациентом — 17 минут (26,8%), а время работы с компьютером — 40,7 минут (64,2%).

Заключение. Для оказания первичной специализированной помощи по профилю «гематология» в амбулаторных условиях КДО НМИЦ гематологии введен следующий норматив времени: для «первичных» и «поздних повторных» пациентов — 60 минут, для «повторных» пациентов — 45 минут.

Кохно А. В., Бидерман Б. В., Судариков А. Б., Треглазова С. А., Абдуллаев А. О., Чабаяева Ю. А., Троицкая В. В., Двирык В. Н., Обухова Т. Н., Куликов С. М., Паровичникова Е. Н.

МУТАЦИОННЫЙ ПРОФИЛЬ У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Миелодиспластический синдром характеризуется наличием клонального гемопоэза, при этом в 90% случаев выявляют генетические мутации. Значение их в патогенезе, клинической картине и прогнозе заболевания активно изучается в последние годы.

Цель работы. Изучение генетических мутаций и их прогностической значимости у 48 пациентов с МДС.

Материалы и методы. В исследование включено 48 пациентов с МДС, в возрасте 19–80 лет (Me — 50), 25 м/23 ж. Распределение по вариантам в соответствии с классификацией ВОЗ 2017 года: МДС с кольцевыми сидеробластами — 7 (14,6%), МДС с мультилинейной дисплазией — 16 (33,3%), МДС с 5q- — 8 (16,7%), МДС с избытком бластов — 17 (35,4%). По результатам цитогенетического исследования нормальный кариотип определен у 18 (37,5%), аномальный кариотип у 29 (60,4%) и отсутствие митозов у 1 (2,1%). С целью изучения генетического профиля была создана кастомная панель QIAseq (Qiagen, USA) для секвенирования генов сплайсинга PHK (SF3B1, U2AF1, SRSF2, ZRSR2) и других (DNMT3A, TP53, ASXL1, RUNX1, TET2, NRAS, GATA2, EZH2). Полученные результаты анализировали при помощи открытого ПО QIAseq Targeted DNA Variant Calling (Qiagen, USA). В окончательный анализ включили только соматические мутации (исходя из значения VAF).

Результаты и обсуждение. У 34 (70,8%) пациентов с МДС выявлены соматические мутации, при этом у 17 (50,0%) из 34 в 2 и более генах. Распределение по частоте обнаружения было следующим:

ASXL1 — 12 (25,0%), RUNX1 — 10 (20,8%), DNMT3A — 8 (16,7%), TET2 — 8 (16,7%), SRSF2 — 6 (12,5%), SF3B1 — 5 (10,4%), U2AF1 — 4 (10,4%), ZRSR2 — 3 (6,3%), TP53 — 2 (4,2%), NRAS — 2 (4,2%), GATA2 — 2 (4,2%), EZH2 — 0. У 18 пациентов с нормальным кариотипом в 13 (72,2,0%) случаях детектированы мутации в генах: ASXL1 — 3 (23,1%), RUNX1 — 4 (30,8%), DNMT3A — 1 (7,7%), TET2 — 2 (15,4%), SRSF2 — 3 (23,1%), SF3B1 — 4 (30,8%), U2AF1 — 2 (15,4%), ZRSR2 — 1 (7,7%), TP53 — 1 (7,7%), NRAS — 1 (5,0%). Мутации в 1 гене выявлены у 8 (61,5%) пациентов, в 2 — у 3 (23,1%) и в >3 у 2 (15,4%). При анализе мутационного профиля у пациентов из группы МДС с 5q- (n=8) детектированы мутации у 4 (50,0%) в генах DNMT3A — 3 (37,5%), TET2 — 1 (12,5%), ASXL1 — 2 (25,0%), TP53 — 0. В 2 случаях сочетания мутаций в генах DNMT3A+TET2 и DNMT3A+ASXL1 отмечена прогрессия в ОМЛ. В однофакторном анализе с прогрессией в ОМЛ достоверно ассоциированы мутации в генах RUNX1 (p=0,001) и SRSF2 (p=0,0026), а с наихудшей продолжительностью жизни — мутации в генах RUNX1 (p=0,0012), SRSF2 (p=0,0101) и U2AF1 (p=0,0276).

Заключение. Полученные у 48 пациентов с МДС данные демонстрируют высокую частоту детекции генетических мутаций (70,8%), в т. ч. и при нормальном кариотипе (72,2%). Неблагоприятное прогностическое значение выявлено при наличии мутаций в генах RUNX1, SRSF2 и U2AF1. Для определения прогностической значимости других генетических мутаций необходимо увеличение числа пациентов.

Кочеткова К. А.¹, Бахтина В. И.¹⁻³, Ольховик Т. И.⁴, Сафиуллина Е. Б.⁴, Демко И. В.^{1,2}

АНАЛИЗ ДАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ, ПРОХОДИВШИХ ЛЕЧЕНИЕ В ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ СТАЦИОНАРАХ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ С 2018 ПО 2020 ГОД

¹КГБУЗ «Краевая клиническая больница», ²ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, ³Красноярский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, ⁴КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 7»

Введение. Острые лейкозы (ОЛ) — гетерогенная группа опухолевых заболеваний системы крови, возникающих в результате мутаций в генах, отвечающих за пролиферацию, дифференцировку и созревание нормальных кроветворных клеток. Наиболее распространенными остаются острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) и подтип ОМЛ — острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ). Заболеваемость ОМЛ — 3–5 человек на 100 тыс. населения в год. Медиана возраста верификации диагноза — 65 лет. ОПЛ составляет 5–15% от всех случаев ОМЛ с медианой возраста диагностики 38 лет. При ОЛЛ максимум заболевших регистрируется в детском возрасте (60% случаев ОЛЛ менее 20 лет). Ежегодная частота ОЛЛ увеличивается с 0,39 случая на 100 000 населения в возрасте 35–39 лет до 2,1 случая на 100 000 населения — в возрасте ≥85 лет.

Цель работы. Провести анализ данных пациентов с ОЛ, сравнить результаты с литературными данными.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ данных пациентов с ОЛ, проходивших лечение в гематологических стационарах Красноярского края в период с 2018 по 2020 год.

Результаты и обсуждение. Общее количество пациентов с впервые установленным диагнозом ОЛ — 80 человек. Диагноз ОЛЛ подтвержден у 15 больных (9 мужчин, 6 женщин), у большинства пациентов был подтвержден ОМЛ — 57 человек (24 мужчины, 33 женщины), вариант ОПЛ выявлен у 8 человек: 6 женщин, 2 мужчин. Медиана возраста больных с ОЛ на момент постановки диагноза 51 [19–73] год. Наиболее «возрастными» оказались пациенты с ОМЛ — медиана составила 58,5 [20–73] года во всей группе, среди мужчин

56,5 [28–69] года и 60,5 [20–73] года среди женщин. Отдельно выделена подгруппа ОПЛ с медианой возраста 41 [23–58] год в общей когорте: для мужчин 47,5 года [42–53] и 34,5 года для женщин [23–58]. В группе пациентов с ОЛЛ медиана возраста составила 40 [19–73] лет среди всех пациентов, 38 [20–47] — для мужчин и 45 [19–73] — для женщин. На фоне химиотерапии (ХТ) ремиссия достигнута у 33 пациентов: 8 больных с ОЛЛ (3 мужчин и 5 женщин), 3 пациента с ОПЛ (1 мужчина и 2 женщины), 13 больных с ОМЛ (4 мужчин и 9 женщин). Всем больным с ОМЛ в ремиссии были проведены курсы ХТ по программе «7+3». Пациентам с ОПЛ выполнена терапия по программе АТРА, для пациентов ОЛЛ — протокол ALL-2009. Летальные исходы зафиксированы у 45 пациентов: 4 больных с ОПЛ, с ОЛЛ — 3, 38 пациентов с ОМЛ (прогрессия заболевания с развитием осложнений); 2 больных не достигли ремиссии и продолжают курсы терапии следующих линий. Аллогенная трансплантация костного мозга (алло-ТКМ) проведена 8 пациентам: с диагнозом ОЛЛ — 3 мужчинам, максимальный возраст на момент алло-ТКМ — 38 лет; для ОМЛ алло-ТКМ выполнена 5 больным: 3 женщинам с максимальным возрастом 36 лет и 2 мужчинам, где максимальный возраст — 40 лет. Пациентке с ОПЛ выполнена аутологичная трансплантация костного мозга. Все пациенты к настоящему моменту живы.

Заключение. В нашей работе возраст на момент верификации диагноза сопоставим с литературными данными для всех вариантов ОЛ. Всем пациентам перед ТКМ проводилась высокодозная химиотерапия. Наиболее распространенным и опасным остается вариант ОМЛ.

Кочкарева Ю. Б.¹, Виноградова О. Ю.^{1,2,3}, Иванова В. Л.¹, Панкрашкина М. М.¹, Шихбабаева Д. И.¹, Новицкая Н. В.¹, Аршанская Е. Г.¹, Лазарев И. Е.¹, Маркова Е. Е.¹, Кудрявцева О. А.¹, Муха Л. А.¹, Черников М. В.⁴, Кобзев Ю. Н.¹, Птушкин В. В.^{1,2,3}

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ОРАЛЬНОГО ИНГИБИТОРА ПРОТЕАСОМ ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ФОРМАХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ В МОСКОВСКОМ ГОРОДСКОМ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОМ ЦЕНТРЕ

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

Введение. В последние годы отмечено значительное увеличение продолжительности жизни больных ММ благодаря внедрению в клиническую практику бортезомиба, леналидомида, аутоотрансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Однако на определенном этапе развивается рефрактерность к проводимой терапии, что потребовало разработки новых лекарственных препаратов. Иксазомиб — первый пероральный ингибитор протеасом, обладающий высокой активностью*, минимальной гематологической токсичностью и нейротоксичностью, применяемый в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (IRd) для лечения пациентов с ММ, которые получили как минимум одну линию предшествующей терапии**.

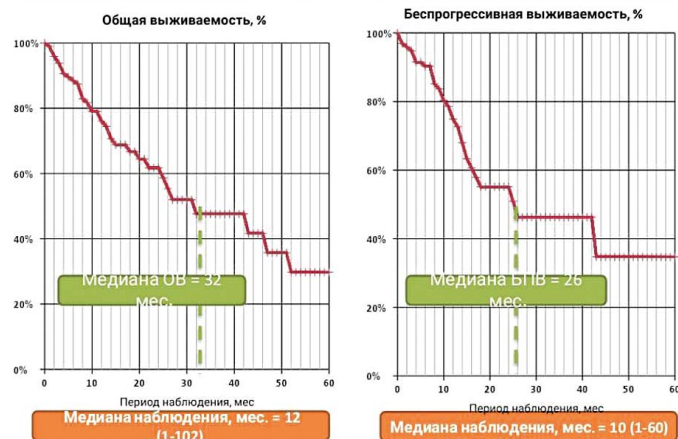
Цель работы. Оценка эффективности и переносимости применения схемы IRd при рецидивирующих случаях ММ.

Материалы и методы. В исследование включены 92 пациента с рецидивирующей ММ. Из них 38 (39%) мужчин и 60 (61%) женщин в возрасте от 38 до 82 (медиана 66) лет. У 71 (72%) пациента наблюдался тип секрета IgG, у 13 (13%) — IgA, у 1 (1%) — IgD, у 1 (1%) — IgM, белок ВJ выявлен у 12 (12%) больных. Стадийность по ISS: I — в 20 (20%) случаях, II — в 31 (32%), III — у 47 (48%) пациентов, у 17 больных стадия не определена вследствие неполного обследования. Стадии по Дьюри – Сальмону: I — у 13 (13%), II — у 54 (55%), III — у 31 (32%) пациента. Все больные получали от 2 до 4 линий терапии, медиана — 2 линии, схема 1 линии включала у всех пациентов бортезомиб, у 10 пациентов (10%) в анамнезе

выполнена ауто-ТГСК. Причиной начала терапии у 44 пациентов (45%) был рецидив множественной миеломы, у 44 (45%) — недостаточный ответ на предшествующую линию терапии, у 10 (10%) пациентов — переключение из-за нежелательных явлений. Протокол терапии включал иксазомиб в дозе 4 мг 1, 8, 15-й дни каждого

Выживаемость на терапии IxaRd

Число пациентов = 98



курса, леналидомид 25 мг 1–21-й дни, дексаметазон 40 мг 1, 8, 15-й дни, цикл повторялся на 29-й день. Оценены 74 пациента (80%).

Результаты и обсуждение. Медиана длительности терапии составила 16 (1–31) мес. Общий ответ был получен у 53 (72%) больных, полный — у 22 (30%), очень хороший частичный — у 16 (22%), частичный — у 15 (20%), стабилизация состояния — в 12 (16%) случаях. Прогрессия заболевания имела место у 9 (12%) пациентов. Медиана беспрогрессивной выживаемости составила 26 мес. Медиана общей выживаемости — 32 месяца. Профиль токсичности относительно благоприятный.

Заключение. Режим комбинированной терапии IRd показал высокую эффективность и сравнительно малую токсичность

у пациентов с рефрактерной и рецидивирующей ММ в реальной клинической практике. Полученные данные сопоставимы с данными клинических исследований, несмотря на то что данная группа пациентов была более тяжелой по распространенности процесса, тяжести состояния, предлеченности. Профиль безопасности комбинации IxaRD является благоприятным. Пероральная форма приема иксазомиба позволяет проводить лечение в амбулаторном режиме, что является удобным для применения.

* Kupperman et al. Cancer Res. 2010;70(5):1970–1980.

** Инструкция по применению лекарственного препарата Нинларо® (иксазомиб). Рег. удостоверение ЛП-004500-19102017; Chauhan et al. Clin Cancer Res. 2011; 17(16): 5311–5321.

Кочкарева Ю. Б.¹, Виноградова О. Ю.^{1,2,3}, Шаркунов Н. Н.¹, Дмитриева Е. А.¹, Иванова В. Л.¹, Панкрашкина М. М.¹, Новицкая Н. В.¹, Аршанская Е. Г.¹, Лазарев И. Е.¹, Маркова Е. Е.¹, Муха Л. А.¹, Шихбабаева Д. И.¹, Черников М. В.⁴, Кобзев Ю. Н.¹, Птушкин В. В.¹⁻³

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ ЭЛОТУЗУМАБ, ЛЕНАЛИДОМИД И ДЕКСАМЕТАЗОН ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

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

Введение. Подавляющее большинство пациентов с множественной миеломой (ММ) рецидивируют после достижения эффекта на первом этапе. Лечение рецидивов, как правило, сопровождается развитием нежелательных явлений. Моноклональное антитело с двойным механизмом действия элутузумаб обладает минимальной гематологической токсичностью. Данных по применению комбинации с элутузумабом в реальной клинической практике немного.

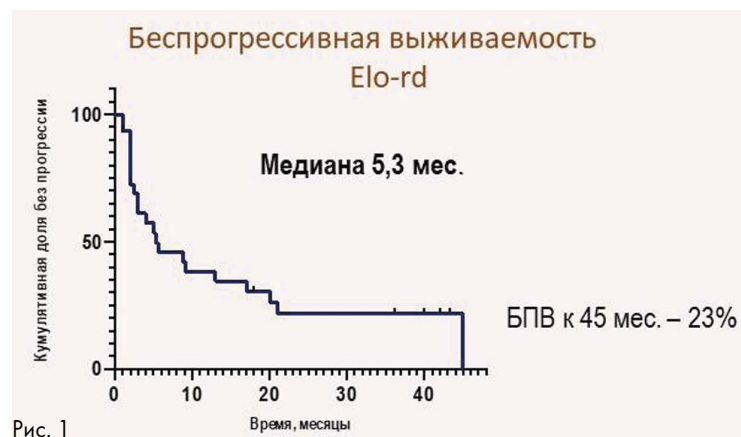
Цель работы. Проанализировать результаты применения терапии элутузумаб – леналидомид – дексаметазон (эффективность и безопасность) у больных рецидивирующей множественной миеломой в практике Московского городского гематологического центра ГКБ им. С.П. Боткина.

Материалы и методы. В исследование включены 35 пациентов (14 мужчин и 21 женщина) с диагнозом рецидивирующая множественная миелома, которые получили схему терапии EloRD (элутузумаб 10 мг/кг 1 раз в неделю 1–2 месяца, далее 1 раз в 2 недели, леналидомид 25 мг 1–21 день, дексаметазон 40 мг 1, 8, 15, 21-й дни). Медиана возраста составила 67 лет (от 39 до 77 лет), пациенты получили 1–3 линии терапии (медиана 2 линии). Причины перехода на данную схему: рефрактерность к предыдущему лечению — у 5 (14%) пациентов, рецидив заболевания — у 30 (86%). Высокий цитогенетический риск у 8 (23%) пациентов. Аутологичная трансплантация была выполнена 15 пациентам (43%).

Результаты и обсуждение. Оценены 30 пациентов, так как 5 пациентов в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции после 1–2 курсов отказались от терапии элутузумабом для минимизации посещений лечебного учреждения. Общий ответ составил 53% ПО у 10%, ОчХЧО у 7%, ЧО 37%, МинО в 7%, отсутствие ответа с дальнейшей прогрессией зафиксирована у 27%, медиана длительности ответа 7,5 месяца (от 2 до 45 мес.). В подгруппе пациентов, получавших EloRD в качестве второй линии терапии (10 (28%) пациентов), общий ответ составил 70%, полный ответ у 20%, ОчХЧО 20%, ЧО 30%, прогрессия заболевания у 10%. Медиана беспрогрессивной выживаемости в общей группе пациентов составила 5,3 месяца, к 45-му месяцу БПВ 23%. 5 (16,6%) пациентов продолжают лечение без прогрессии более 40 месяцев. Общая выживаемость к 55-му месяцу — медиана не достигнута. Профиль

токсичности относительно благоприятный с развитием гематологических и инфекционных осложнений как наиболее распространенных побочных действий.

Заключение. Элутузумаб в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном — высокоэффективная схема для лечения рецидивирующей множественной миеломы, особенно в качестве второй линии. Использование данной схемы в условиях рутинной клинической практики показало ее эффективность и безопасность.



Кравченко С. К.¹, Мисюрина А. Е.¹, Магомедова А. У.¹, Бабаева Ф. Э.¹, Сычевская К. А.¹, Обухова Т. Н.¹, Двирнык В. Н.¹,
Ковригина А. М.¹, Захарько Е. И.¹, Мисюрин В. А.², Бидерман Б. В.¹

В-КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ, КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Введение. В пересмотренной классификации лимфатических опухолей ВОЗ 2017 года выделена В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности «дабл-»/«трипл-хит» и неспецифицированная (HGBL DH/TH, HGBL NOS). Тем не менее они представляют собой гетерогенную группу опухолей с различным патогенезом, мутационным профилем, для терапии которых должен применяться дифференцированный подход. До трети случаев HGBL DH MYC/BCL2 представлены трансформацией фолликулярной лимфомы (ФЛ), HGBL DH MYC/BCL6 и HGBL NOS могут развиваться вследствие трансформации из лимфомы клеток маргинальной зоны (ЛМЗ).

Цель работы. Проанализировать клинико-лабораторные характеристики больных HGBL DH MYC/BCL2, HGBL DH MYC/BCL6 и HGBL NOS.

Материалы и методы. Результаты: С 2001 по 2021 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» прошло лечение 51 пациент с HGBL NOS, 21 — с HGBL DH MYC/BCL2, 4 — с HGBL TH, 16 — с HGBL DH MYC/BCL6. Все пациенты относились к группе высокого риска согласно международному прогностическому индексу.

Результаты и обсуждение. Длительный анамнез (более 4 мес.) выявлялся наиболее часто у больных HGBL DH MYC/BCL6 — до половины случаев, до трети случаев у больных HGBL DH MYC/BCL2 и TH. Морфологические признаки трансформации из индолентной лимфомы чаще диагностировались у больных HGBL DH MYC/BCL6 (38%) и HGBL DH MYC/BCL2 (28%) против 8% у больных HGBL NOS ($p=0,01$). Моноклональная секреция парапротеина была характерна для больных HGBL DH MYC/BCL6 — 18% и HGBL NOS — 20% и не выявлялась совсем у больных HGBL

DH MYC/BCL2 и TH ($p=0,06$). Группа HGBL DH MYC/BCL2, TH и HGBL NOS была представлена GCB-подтипом опухоли (91 и 75%), в то время как HGBL DH MYC/BCL6 — преимущественно non-GCB (56%), $p=0,003$. Вовлечение костного мозга и лейкемизация выявлены в половине случаев во всех группах. Дискордантное вовлечение костного мозга чаще обнаруживалось у HGBL DH MYC/BCL6 (31%). Приблизительно с одинаковой частотой выявлялось первичное вовлечение ЦНС (до 30%) в группах HGBL DH MYC/BCL2 и HGBL NOS. Вовлечение селезенки было патогномонично для группы HGBL DH MYC/BCL6 — 56% больных в сравнении с двумя другими группами (28 и 24%), $p=0,04$. Мутация в гене TP53 выявлялась чаще у больных HGBL NOS 38% в сравнении с 19 и 18% в других группах, $p=0,2$. Первичная резистентность к терапии первой линии выявлена у половины больных HGBL DH MYC/BCL6, у трети больных HGBL DH MYC/BCL2 и пятой части больных HGBL NOS ($p=0,09$). Возникновение рецидивов было характерно только для последней группы и встречалось с частотой 10%, в 8 из 10% они относились к рецидивам в ЦНС.

Заключение. Необходимо отдельно рассматривать больных HGBL DH MYC/BCL2+HGBL TH, так как эта группа патогенетически связана с фолликулярной лимфомой. Группа HGBL DH MYC/BCL6 и HGBL NOS может быть представлена трансформацией лимфомы из клеток маргинальной зоны. Ввиду гетерогенности В-клеточной лимфомы высокой степени злокачественности «дабл-»/«трипл-хит» и неспецифицированной по клиническому течению, мутационному профилю, патогенезу и ответу на противоопухолевую терапию рационально применение таргетных препаратов, используемых в терапии ФЛ и ЛМЗ.

Кремнева Н. В., Дудина Г. А., Немыкин В. Н.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

ГБУЗ «МКНЦ имени А. С. Логинова» ДЗМ

Введение. С 2006 года широкая доступность антиретровирусной терапии привела к снижению заболеваемости, связанной со СПИДом, и увеличению продолжительности жизни. Лимфома Ходжкина не является СПИД-ассоциированным заболеванием, но у людей, живущих с ВИЧ, риск ее развития в 5–26 раз выше, чем у населения в целом того же возраста и пола.

Цель работы. Оценить клинические особенности течения лимфомы Ходжкина у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. Представлены данные 85 пациентов с ВИЧ-инфекцией и лимфомой Ходжкина в возрасте от 20 до 74 лет, средний возраст больных составил 35 лет. В группе исследуемых пациентов преобладали мужчины — 58 (69%). Проведена ретроспективная оценка клинического течения и результатов лабораторных исследований у 85 больных с ВИЧ-инфекцией и лимфомой Ходжкина, которым проводились курсы лечения программной химиотерапией в отделении гематологии ГБУЗ «МКНЦ имени А.С. Логинова» ДЗМ с 2016 по 2020 г. Лечение проводилось по схемам программной химиотерапии согласно клиническим рекомендациям лечения лимфопролиферативных заболеваний: 4–6 курсов ABVD. Оценка результата лечения — после 4-го курса химиотерапии. В случае получения частичной ремиссии далее вторая линия терапии по протоколу DHAP. При получении полной ремиссии — гематологическое наблюдение. При сохраняющейся остаточной опухоли — лучевая терапия. В случае частичного ответа продолжение лечения BEACOPP-14, BEACOPP-escalated с последующей лучевой терапией. Таргетная терапия брентуксимабом ведоотином проведена 3 пациентам. Двум выполнена АТСК. Всем без исключения больным назначалась АРТ одновременно с противоопухолевым лечением.

Результаты и обсуждение. У большинства пациентов (в 90% случаев) на момент госпитализации наблюдались «В»-симптомы. У троих пациентов наблюдался кожный зуд. Наличие экстранодальных поражений выявлено у 73 пациентов. У 22 пациентов в патологический процесс был вовлечен костный мозг. При PCR-диагностике ВЭБ-положительными оказались 80 (95%) пациентов. Уровень лимфоцитов CD4⁺ до начала противоопухолевого лечения ЛХ составил в среднем 300 кл (от 112 до 600 кл), а определяемая вирусная нагрузка находилась в диапазоне от 600 до 100 000 копий/мл. После окончания ПХТ уровень лимфоцитов CD4⁺ у 71 пациента повысился до 400 кл, в некоторых случаях до 700 кл, а вирусная нагрузка у тех же пациентов значительно снизилась до не определяемой при пороге чувствительности метода 25 копий/мл и ниже. За весь период наблюдения отмечалось 2 (2%) случая рецидива, 12 (14%) случаев резистентного течения ЛХ. Общая выживаемость у ВИЧ-положительных пациентов с лимфомой Ходжкина в течение 12 месяцев составила 86%. Пятилетняя выживаемость — 68%. При этом смерть от прогрессии заболевания зарегистрирована менее чем у 20%.

Заключение. Лечение ВИЧ-инфицированных пациентов с лимфомой Ходжкина стандартной полихимиотерапией на фоне одновременной АРТ с адекватной сопутствующей терапией дает обнадеживающие результаты общей выживаемости. Дальнейшее внедрение в лечение иммунодефицитных пациентов таргетной терапии с последующей аутотрансплантацией гемопоэтических клеток сделает эти результаты сопоставимыми с эффективностью терапии у ВИЧ-неинфицированных пациентов.

Кузнецов С. И.¹, Шестаков Е. А.², Гусаров В. Г.², Фатеев С. А.², Жибурт Е. Б.²

ПЕРЕЛИВАНИЕ КРОВИ В ГОСПИТАЛЕ COVID-19

¹Самарская областная станция переливания крови, ²ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

Введение. Пандемия COVID-19 создала специфические вызовы как производственному, так и клиническому звену службы крови. Сбои в рекрутировании доноров и работе производственного звена службы крови, а также отсутствие плана работы в чрезвычайных ситуациях и гибкости в управлении запасами крови привели к дефициту компонентов крови в клиниках ряда других развитых стран.

Экспертное сообщество рекомендовало в период пандемии усилить ограничения переливания крови:

- сократить переливание эритроцитов пациентам без жизнеугрожающих симптомов,
- ограничить профилактическое переливание тромбоцитов,
- заменять плазму и криопреципитат концентратами протромбинового комплекса и фибриногена,
- в отсутствие универсальной плазмы группы АВ переливать плазму группы А,
- активнее использовать внутривенное железо, эритропоэтин, транексамовую кислоту и десмопрессин.

Цель работы. Выявить особенности трансфузионной терапии в госпитале COVID-19 Пироговского центра.

Материалы и методы. Изучили структуру реципиентов и гемотрансфузий в госпитале COVID-19. Результаты оценивали методами описательной статистики при уровне значимости 0,05.

Результаты и обсуждение. Переливание крови, которое в госпитале COVID-19 выполняли с 10 апреля по 1 июля 2020 года (13 недель), получил 61 (5,3%) пациент, в том числе:

- переливание эритроцитов и плазмы — 9 (0,8%),
- переливание эритроцитов и тромбоцитов — 5 (0,4%),
- переливание только эритроцитов — 35 (3,1%),

— переливание только плазмы — 12 (1,1%).

Всего пациенты с COVID-19 получили 268 компонентов крови (в среднем 4,4 на 1 реципиента), большинство которых были эритроцитами (n=158, 59% всех компонентов). Другие переливаемые компоненты: тромбоциты (n=11, 4%) и плазма (n=99, 37%). Всего в центре получили стационарное лечение 38 277 пациентов. Соответственно, вне госпиталя COVID-19 — 37 136 пациентов, среди которых 710 (1,9%) получили 2348 компонентов крови (в среднем 3,3 дозы на 1 пациента). Трансфузионных реакций не было. Чаще в других отделениях, вне госпиталя COVID-19 переливали эритроциты (n=1514, 65% всех компонентов). Другие переливаемые компоненты: тромбоциты (n=554, 24%) и плазма (n=280, 12%).

Заключение. В период работы госпиталя COVID-19 потребность Пироговского центра в компонентах донорской крови была полностью обеспечена.

В госпитале COVID-19 по сравнению с остальными отделениями:

- была выше доля реципиентов всех компонентов крови, эритроцитов и плазмы ($p < 0,01$);
- чаще переливали 4 дозы и 4–6 доз эритроцитов ($p < 0,01$), больше 11 доз эритроцитов не переливали;
- среди реципиентов эритроцитов доля лиц старше 60 лет на 42,4% превышает аналогичную долю среди остальных пациентов ($p < 0,01$);
- среди реципиентов плазмы значимо снижена доля лиц моложе 45 лет ($p < 0,05$).

Данные о потребности пациентов госпиталя COVID-19 в трансфузионной терапии могут быть использованы в качестве бенчмаркинга для планирования соответствующей работы.

Кузьмина Е. А., Чельшева Е. Ю., Немченко И. С., Петрова А. Н., Быкова А. В., Гурьянова М. А., Шухов О. А., Степанова Е. А., Кохно А. В., Туркина А. Г.

ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ ПРИ ТЕРАПИИ АЛЛОСТЕРИЧЕСКИМ ИНГИБИТОРОМ BCR::ABL1-ТИРОЗИНКИНАЗЫ АСЦИМИНИБОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Развитие нейтропении и тромбоцитопении у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) на фоне терапии ингибиторами тирозинкиназ 1-го и 2-го поколения (ИТК1–2) — серьезная проблема, приводящая к перерывам в терапии, редукции доз ИТК, что снижает возможность достижения оптимального ответа. Причиной цитопении является как токсичность ИТК, так и отсутствие резервов здорового кроветворения. Возможность терапии новым аллостерическим ИТК-асциминибом, обладающим отличным от ИТК1–2 механизмом ингибирования BCR::ABL1-тирозинкиназы, в группе длительно получавших лечение ИТК больных является перспективным подходом.

Цель работы. Оценить степень и динамику нейтропении и тромбоцитопении у больных ХМЛ, получающих асциминиб после неудачи терапии ≥ 3 линий ИТК.

Материалы и методы. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2018 по 2021 г. 31 пациент с ХМЛ получал терапию асциминибом в рамках программы расширенного доступа (n=24) и клинических исследований (n=7). До назначения асциминива пациенты получали от 3 до 6 линий терапии ИТК. Ме длительности ХМЛ до начала лечения асциминибом составила 7 лет (диапазон 2–16 лет). Оценка эффективности лечения проводилась по данным ПЦР в реальном времени (достижение MO2 BCR::ABL1 $\leq 1\%$). Оценка степени

(ст) нейтропении и тромбоцитопении проводилась по данным гемограммы каждые 3 мес. по критериям CTCAE.

Таблица 1

Характеристика гематологической токсичности у 31 пациента с ХМЛ, получавших асциминиб

№ пациента	Возраст, лет	Фаза ХМЛ	Терапия до асциминива					Терапия асциминибом			
			Число линий ИТК	Ответ на терапию на момент перевода на асциминиб	Степень нейтропении	Степень тромбоцитопении	Доза асциминива, мг (мутации BCR::ABL1)	Ответ на терапию после перевода на асциминиб	Степень нейтропении при последней оценке	Степень тромбоцитопении при последней оценке	Длительность терапии асциминибом, мес
1	73	ХФ	3	нет ГО	3	3	80	МО2	1	0	24
2	58	ХФ	3	ПГО	0	2	80	ЧЦО	0	1	30
3	60	ХФ	4	нет ГО	2	2	80	МО2	0	1	3
4	31	ХФ	3	МО2	0	1	80	МО2	0	1	30
5	58	ХФ	4	нет ГО	3	1	400 (мутация T315I)	ПГО	3	1	3
6	62	ФА	3	нет ГО	0	2	80	ПГО	0	2	6
7	70	ХФ	4	МинЦО	0	2	80	ПЦО	0	4 → 0	36
8	64	ХФ	6	нет ГО	0	0	80 (мутация G250E)	ПГО	0	3 → 0	24
9	47	ХФ	3	МЦО	0	0	400 (мутации E255, T315)	ГМО	3 → 0	0	18

МинЦО — минимальный цитогенетический ответ, МЦО — малый цитогенетический ответ, ЧЦО — частичный цитогенетический ответ, ПЦО — полный цитогенетический ответ, ГО — гематологический ответ, ПГО — полный гематологический ответ, МО2 — молекулярный ответ 2, ГМО — глубокий молекулярный ответ, ХФ — хроническая фаза, ФА — фаза акселерации

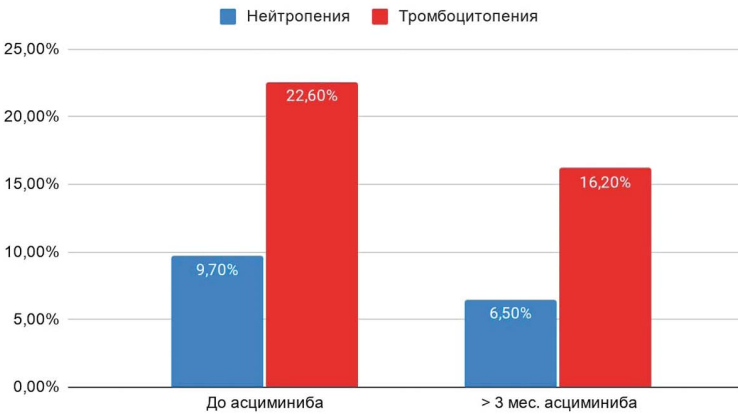
Результаты и обсуждение. Суммарно у 9 (29%) больных (8 с хронической фазой, 1 с фазой акселерации) отмечены гематологические НЯ на фоне приема асциминиба при медиане срока терапии 2 года (от 3 мес. до 3 лет) (табл.). На момент начала терапии асциминибом у 7 из 9 больных уже были гематологические НЯ после предыдущей терапии: у 3 — нейтропения 2–3-й степени (из них у 2 — в сочетании с тромбоцитопенией 1–3-й степени), у 4 — только тромбоцитопения 1–2-й степени. У 2 из 9 пациентов тромбоцитопения 3-й степени и нейтропения 3-й степени появились в первые 3 мес. терапии асциминибом и полностью разрешились после 7–10 дней перерывов; терапия была продолжена в полных дозах. На терапии асциминибом у 2 больных степень ранее имевшейся нейтропии уменьшилась до 0–1-й степени, у 1 — сохранялась на уровне 3-й степени. Степень тромбоцитопении снизилась до 0–1-й степени у 4 больных. В 2 случаях стало возможным отменить стимуляторы тромбоцитопоэза и гранулоцитопоэза, которые активно применялись до асциминиба. При последней оценке у 2 из 9 пациентов сохранялась нейтропения 1 и 3-й степени; тромбоцитопения 1-й степени — у 4 пациентов и 2-й степени — у 1 пациента (рис.). На фоне терапии асциминибом у 8 из 9 больных отмечено улучшение ответа: у 5 из 9 больных без ПГО он был получен; у 4 из 8 без МО2 — был достигнут МО2.

Заключение. Результаты анализа терапии асциминибом у больных ХМЛ с гематологической токсичностью, получавших ≥3 ИТК, свидетельствуют о безопасности и эффективности асциминиба

в этой группе пациентов. Гематологические НЯ, нейтропения и тромбоцитопения выявлены у 29% больных ХМЛ. Никто из больных не прекратил лечение из-за гематологических НЯ, частота цитопении при длительной терапии постепенно снижается. У 4 из 8 пациентов достигнут оптимальный ответ (BCR::ABL1 ≤1%), что является предиктором длительной выживаемости.

Доля больных с гематологической токсичностью среди 31 пациента с ХМЛ, получавших асциминиб

Гематологическая токсичность любой степени



Кузьмина Т. П., Давыдкин И. Л., Хайретдинов Р. К., Наумова К. В., Мордвинова Е. В.

НАРУШЕНИЯ ВАЗОРЕГУЛИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ ПО СХЕМЕ FCR

ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

Введение. За последние десятилетия научный прогресс привел к увеличению продолжительности жизни пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ), однако развитие побочных эффектов химиотерапии требуют тщательного рассмотрения. Эндотелиальная дисфункция (ЭД), возникающая в процессе химиотерапии, способствует ограничению кровотока и перфузии органов и предсказывает развитие сердечно-сосудистых событий.

Цель работы. Оценить состояние функции сосудистого эндотелия у пациентов с ХЛЛ на основании показателей лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), уровня эндотелина-1 (ЭТ-1) и эффективность медикаментозной коррекции выявленных нарушений.

Материалы и методы. В проспективное исследование был включен 61 пациент с впервые выявленным ХЛЛ стадии В по Binet. Проводилась оценка микроциркуляторного русла (МЦР) с помощью методики ЛДФ анализатором «ЛАКК-ОП», оценивался уровень ЭТ-1 исходно (V1), после завершения 3 (V2) и 6 курсов (V3) полихимиотерапии (ПХТ) по схеме FCR. На V2 пациенты были разделены на группы: исследуемая (31 пациент), в которой обнаружены признаки развития эндотелиальной дисфункции после 3 курсов FCR и к лечению был добавлен эналаприл (5 мг 2 раза в сутки), и контрольная (30 пациентов) — без добавления эналаприла. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. У всех пациентов получено письменное информированное согласие.

Результаты и обсуждение. Уровень ЭТ-1 в группах статистически значимо не отличался на V1 и V2, снижаясь в динамике, при этом на V3 он составил 0,89±0,23 фмоль/мл в исследуемой группе и 1,7±0,31 фмоль/мл в группе контроля (p<0,001). Показатель средней величины перфузии (М) снижался в процессе ПХТ, а после добавления эналаприла в исследуемой группе отмечено повышение по сравнению с группой контроля (p<0,001). Коэффициент вариации микрокровотока (Kv) также снижался в процессе ПХТ, что на V3 более выражено в группе контроля (p<0,001). В таблице 1 обобщены и представлены основные параметры, полученные методом ЛДФ. Мы применили логистический регрессионный анализ для восстановления зависимости

Таблица 1. Показатели микроциркуляции, полученные методом лазерной доплеровской флоуметрии

№	Исследуемая группа, n=31	Группа контроля, n=30	p
М, пф.ед.			
V1	16,31±0,85	16,18±0,85	0,415
V2	14,33±0,64	14,67±0,86	0,100
V3	15,03±0,55	13,73±0,68	<0,001
Kv %			
V1	7,68±0,69	7,36±0,67	0,088
V2	6,85±0,69	6,84±0,65	0,953
V3	6,72±0,71	5,21±0,69	<0,001
Ан			
V1	0,63±0,01	0,63±0,01	0,994
V2	0,60±0,01	0,61±0,01	0,823
V3	0,60±0,01	0,60±0,01	0,994
Ам			
V1	0,54±0,04	0,55±0,03	0,525
V2	0,51±0,03	0,51±0,03	0,520
V3	0,50±0,03	0,47±0,03	<0,001
Аэ			
V1	0,60±0,02	0,61±0,02	0,159
V2	0,61±0,02	0,61±0,01	0,475
V3	0,61±0,01	0,64±0,01	<0,001
ИДП			
V1	35,41±1,78	35,68±1,51	0,845
V2	32,77±1,76	32,30±1,48	0,260
V3	32,88±1,75	30,91±1,49	<0,001
РКК			
V1	127,70±4,56	127,50±4,98	0,828
V2	132,60±4,24	131,98±4,39	0,734
V3	135,55±2,68	137,20±2,14	0,029
Sm			
V1	4,91±0,83	4,98±0,24	0,516
V2	4,01±0,83	3,96±0,43	0,712
V3	3,93±0,24	3,50±0,43	<0,001
I			
V1	35,38±2,01	35,86±1,07	0,374
V2	29,97±1,45	30,31±1,94	0,337
V3	27,03±1,05	25,16±1,55	<0,001

Примечание. Количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения М±SD, p — значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах. Сокращения: М — показатель микроциркуляции, Kv — коэффициент вариации микрокровотока, Ан, Ам — нормированные значения амплитуд колебаний микрокровотока, связанные с эндотелиальной, нейрогенной и миогенной регуляциями, ИДП — индекс дыхательной пробы, РКК — резерв кровотока, Sm — индекс относительной перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке, I — индекс удельного потребления кислорода в ткани, V1, 2, 3 — визит 1, 2, 3.

ЭТ-1 на V3 от данных ЛДФ на V2 (табл. 2). Согласно построенным моделям протективными факторами для развития ЭД являются высокие значения показателя M2 с ОШ=0,10 (95%ДИ: 0,01–0,83), $p=0,033$; Kv с ОШ=0,24 (95%ДИ: 0,07–0,80), $p=0,020$; мощности нейрогенных колебаний (Ан) ОШ=0,43 (95%ДИ: 0,21–0,86), $p=0,018$ и Sm с ОШ=0,04 (95%ДИ: 0,003–0,46), $p=0,010$ и существенный вклад в предотвращение ЭД вносит назначение эналаприла.

Заключение. Уровень ЭТ-1 в комплексе с M и Kv являются маркерами эндотелиальной дисфункции. Изменение показателей M, Kv, Ан и Sm на V2 прогнозирует развитие эндотелиальной дисфункции на V3. Эналаприл оказывает эндотелиопротективное действие у пациентов с ХЛЛ в процессе ПХТ.

Таблица 2. Показатели ЛДФ на V2 при развитии и отсутствии развития ЭД на V3 у больных исследуемой группы

	Эндотелиальная дисфункция		p
	Нет M±SD	есть M±SD	
M 2	14,50±0,43	14,35±0,98	0,015
Kv 2	7,01±0,61	6,63±0,73	0,009
An 2	0,525±0,011	0,518±0,016	0,023
Am 2	0,416±0,043	0,429±0,035	0,219
Aз 2	0,520±0,020	0,528±0,018	0,067
ИДП 2	32,77±1,70	32,29±1,38	0,045
РКК 2	133,00±4,10	131,90±4,91	0,447
Sm 2	4,06±0,30	3,81±0,37	0,004
I 2	29,36±1,68	30,39±1,33	0,072

Примечание. Количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения M±SD, p — значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах. Сокращения: M — показатель микроциркуляции, Kv — коэффициент вариации микроциркуляции, Ан, Ам — нормированные значения амплитуд колебаний микроциркуляции, связанные с эндотелиальной, нейрогенной и миогенной регуляциями, ИДП — индекс дыхательной пробы, РКК — резерв кровотока, Sm — индекс относительной перфузионной насыщенности кислорода в микроциркуляции, I — индекс удельного потребления кислорода в ткани.

Куксина Е. В., Хичева Г. А., Купряшов А. А.

ТРАНСФУЗИИ ЭРИТРОЦИТОВ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ КАЧЕСТВА ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИМ ПАЦИЕНТАМ

НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева, Москва

Введение. Применение компонентов донорской крови является достаточно объективным показателем качества кардиохирургической помощи. Определение причин трансфузий должно позволить выявить и устранить слабые места существующей клинической практики.

Цель работы. Выявление факторов, приводящих к трансфузиям, в рамках оценки качества оказываемой медицинской помощи пациентам кардиохирургического профиля.

Материалы и методы. В исследование включены 384 взрослых пациента, последовательно перенесших операции на сердце в течение марта – апреля 2021 г. Анализировалась потребность и причины трансфузий эритроцитов. В качестве причин трансфузий рассматривались: дооперационная анемия (концентрация гемоглобина до операции менее 130 г/л), кровотечение (объем кровопотери более 20% ОЦК либо использование гемостатических компонентов крови), гемоделиция, анемия воспаления, острое повреждение почек. У одного больного было возможно наличие нескольких причин.

Результаты и обсуждение. Переливание эритроцитов было произведено 61 пациенту. Доля больных, потребовавших переливания эритроцитов, среди общего числа оперированных составила 15,9%. Трансфузионный индекс был равен 2,8 дозы, тотальный трансфузионный индекс — 0,45 дозы. Одна – две дозы были перелиты 40 (65,6%) больным, от 3 до 5 доз — 17 (27,9%) больным, от 6 до 10 — 4 (6,6%) больным. Одному (1,6%) больному было перелито

37 доз эритроцитной взвеси. Структура вмешательств у больных, потребовавших трансфузий эритроцитов, представлена изолированными операциями на клапанах — 25 (41%) больных, аортокоронарным шунтированием — 19 (31,1%) больных, сочетанные вмешательства на клапанах и коронарных артериях — 8 (13,1%) больных, операции на восходящей аорте — 7 (11,4%) больных, прочие — 2 (3,3%) больных. Повторные операции выполнены 9 пациентам. Кровопотеря составила 650 [500–1200] мл, у 22 (36,7%) пациентов осуществлялась реинфузия аутоэритроцитов. Четверо (6,6%) были реоперированы по причине хирургических осложнений. Дооперационная анемия стала причиной трансфузий эритроцитов у 43 (69,9%) пациентов, 31 (72,1%) из которых требовал 1–2 дозы, анемия воспаления — у 38 (61,3%) пациентов, кровопотеря — у 23 (38,3%) больных, 12 (52%) из которых требовали от 3 до 5 доз эритроцитной взвеси, острое почечное повреждение — у 5 (8,1%) пациентов, гемоделиция — у троих (4,9%), которая требовалась у всех более 3 доз эритроцитной взвеси.

Заключение. Несмотря на низкий удельный вес больных, потребовавших трансфузий эритроцитов, более 70% из них перенесли рутинные вмешательства. Пусковыми факторами для большинства трансфузий явились дооперационная анемия и кровопотеря, что обращает внимание на необходимость дополнительных усилий по их предупреждению на всех этапах лечения. Развитие у пациентов острого почечного повреждения требует своевременного обсуждения применения препаратов для стимуляции эритропоэза.

Кулемина О. В.¹, Сиordia Н. Т.¹, Яковлева Ю. С.², Лазорко Н. С.³, Сбитякова Е. И.³, Вирц Ю. В.³, Точеная Е. Н.¹, Алексеева Ю. А.¹, Матвиенко Ю. Д.⁴, Ломаиа Е. Г.⁴

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ – ДАННЫЕ ОДНОГО ЦЕНТРА

¹ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, отделение химиотерапии онкогематологических заболеваний и ТКМ № 2, ²НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, гематологическое отделение, ³ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, КДЦ,

⁴ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, НИО иммуноонкологии НИЦ персонализированной онкологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины»

Введение. Длительность жизни пациентов с истинной полицитемией (ИП) ниже общепопуляционной. Основными причинами смерти являются тромбгеморрагические осложнения. Достижение целевого уровня гематокрита <45% является основной задачей в терапии ИП. Препаратами первой линии терапии при ИП являются интерфероны (ИФН) и гидроксимочевина (ГМ).

Цель работы. Оценка эффективности терапии ИФН и ГМ.

Материалы и методы. Под наблюдением находятся n=79 пациентов с ИП, мужчин 37 (47%). Медиана возраста на момент диагноза 62 (17–87) года. Пациентов >60 лет было 44 (56%). До постановки диагноза 32 (41%) пациента имели 44 эпизода тромбозов. Признаки высокого риска тромбозов (возраст >60 лет и/или

тромбозы в анамнезе) имели 57 (72%) пациентов. Кроме того, анамнез сердечно-сосудистых заболеваний имели 49 (62%) пациентов. На момент постановки диагноза 46 (58%) больных испытывали хотя бы один из общих симптомов болезни. Клинико-лабораторные показатели в дебюте заболевания представлены в таблице.

Результаты и обсуждение. В качестве 1-й линии терапии только гемозксфузии, ГМ или ИФН получали соответственно 9 (11%), 65 (82%) и 5 (6%) пациентов. Медиана возраста на терапии ГМ составила 63 (25–87) года. При длительности терапии ГМ >3 мес. стабильный контроль гематокрита не удалось достигнуть у 23/64 (36%) пациентов. При этом 62/65 (95%) получали ГМ в дозах 500–1500 мг.

Хотя бы один эпизод токсичности ГМ наблюдался у 22/65 (34%) пациентов. При медиане наблюдения 28 (1–104) мес. терапию ГМ на последнем визите продолжали 56/65 (86%). Непереносимость терапии ГМ была зарегистрирована у 17/65 (26%). Отмена ГМ в связи с негематологической токсичностью — 12/17 (70%): токсико-аллергический дерматит 3-й степени — 5/12 (42%), боль в животе 3-й степени — 6/12 (50%), трофические язвы на коже — 1/12 (8%). Отмена ГМ в связи с развитием гематологической токсичности в виде тромбоцитопении 3-й степени — 3/17 (18%). Смена ГМ на терапию 2-й линии (ИФН) — 8/65 (12%). Достижения целевого гематокрита на терапии ИФН в 1-й линии — у 4/5 (80%), во второй линии — 5/8 (66%). Медиана возраста на терапии ИФН в 1-й линии составила 31 (17–38) лет, во 2-й линии — 53 (28–61) года. При медиане наблюдения 20 (0,6–41) мес. терапию ИФН в качестве 1-й линии на последнем визите продолжают 3/5 (60%). Причины отмены ИФН: 1/2 (50%) — отсутствие контроля тромбоцитоза в сочетании с непереносимостью в виде плохо купирующегося гриппоподобного синдрома, 1/2 (50%) — отмена на фоне длительного ПГО. Развитие тромботических осложнений на фоне циторедуктивной терапии — 7/70 (10%): на ГМ — 6/70 (9%), на ИФН — 1/70 (1%) при медиане времени от начала терапии до тромбоза 30 (15–85) мес. При этом 5/7 (71%) пациентов на ГМ уже имели тромботический анамнез до постановки диагноза.

Заключение. Стабильный контроль гематокрита на терапии ГМ был достигнут только у 64% пациентов, при этом ни один

из пациентов не получал терапию ГМ ≥ 2000 мг/сут. В качестве 1-й линии проводилась терапия ИФН преимущественно молодым пациентам. Частота отмены терапии в связи с нежелательными явлениями у пациентов на ГМ и ИФН оказалась сопоставима. Тромботические осложнения, возникшие на фоне проводимой циторедуктивной терапии, в большинстве случаев носили характер ретромбозов.

Таблица. Клинико-лабораторные изменения при постановке диагноза у пациентов с ИП

Характеристика		Показатель
Уровень гемоглобина, медиана (г/л)	Все	170 (71–225)
	М	172 (71–225)
	Ж	166 (100–210)
Уровень гематокрита, медиана (%)	Все	53 (26–65)
	М	54 (26–64)
	Ж	52 (35–65)
Уровень эритроцитов, медиана ($\times 10^{12}/л$)	Все	6,5 (4–10)
	М	6,3 (4–8)
	Ж	6 (5–10)
Уровень тромбоцитов, медиана ($\times 10^9/л$)		624 (143–2321)
Уровень лейкоцитов, медиана ($\times 10^9/л$)		12 (5–29)
Пальпаторные размеры селезенки, медиана (см)		2,5 (1–8)
Доля пациентов с пальпируемой спленомегалией, n(%)		8 (10)

Кумукова И. Б., Трахтман П. Е., Балашов Д. Н.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: ИЗЛЕЧЕНИЕ SARS-COV-2-ПНЕВМОНИИ У ПАЦИЕНТА ПОСЛЕ АЛОГЕННОЙ ТГСК В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПЛАЗМЫ РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ

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

Введение. Пациенты после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) имеют тяжелый приобретенный иммунодефицит, связанный как с самой трансплантацией, так и с необходимостью применения иммуносупрессивной терапии для профилактики и лечения реакции «трансплантат против хозяина». В связи с этим пациенты после ТГСК могут иметь более тяжелое и атипичное течение COVID-19-инфекции. Лечение таких пациентов сложное из-за неспособности развивать патоген-специфический иммунный ответ, что может стать предиктором плохого прогноза.

Цель работы. Демонстрация успешного опыта лечения SARS-CoV-2-пневмонии с применением плазмы реконвалесцентов.

Материалы и методы. Описание клинического случая лечения SARS-CoV-2-пневмонии плазмой реконвалесцентов у пациента детского возраста после алло-ТГСК.

Результаты и обсуждение. SARS-CoV-2 был обнаружен при рутинном вирусологическом мониторинге в мазке из ротоглотки без каких-либо клинических симптомов у 9-месячной девочки с ювенильным миеломоноцитарным лейкозом через 3 месяца (+99 дней) после гаплоидентичной ТГСК с применением метода TCR $\alpha\beta$ + и CD19+ деpleции трансплантата. На тот момент для лечения кишечной оРТПХ (2-я степень поражения нижних отделов ЖКТ) пациентка получала терапию буденосонидом и этанерцептом. Терапия буденосонидом была прекращена. На 144-е сутки на фоне иммуносупрессивной терапии (метилпреднизолон 1 мг/кг) по поводу реактивации оРТПХ (III стадия: кожа — 2 ст., ЖКТ — 3 ст.) у ребенка появился сухой кашель,

одышка, SaO₂=86%. Компьютерная томография выявила полисегментарную двустороннюю вирусную пневмонию с участками «матового стекла», поражающую 60% легких. SARS-CoV-2 обнаруживался в мазке из ротоглотки. У пациента отсутствовали Т- и В-лимфоциты и определялась агамма-глобулинемия. Для лечения вирусной пневмонии пациенту были назначены тоцилизумаб (10 мг/кг), внутривенный иммуноглобулин (5 г), антибиотикотерапия (пиперацillin/тазобактам). В +146-й день пациенту проведена первая трансфузия свежзамороженной плазмы (СЗП, 10 мл/кг), полученной от донора-реконвалесцента SARS-CoV-2 (титр антител к SARS-CoV-2Ab 1:160). Через 14 дней выявлено улучшение клинического состояния больной и положительная динамика поражения легких (менее 25%, в стадии текущего разрешения). В дальнейшем было выполнено 2 трансфузии СЗП, полученных от разных доноров-реконвалесцентов (титры антител к SARS-CoV-2Ab — 1:160 и 1:80), что привело к полному клиническому и рентгенологическому выздоровлению. Через 5 дней после последней трансфузии СЗП были обнаружены антитела IgG, специфичные к SARS-CoV-2 в сыворотке пациента, при полном отсутствии В-лимфоцитов и отсутствии синтеза эндогенных иммуноглобулинов. Кроме того, Т-лимфоциты, специфичные к SARS-CoV-2, не были обнаружены через 90 дней после первоначального обнаружения вируса.

Заключение. Терапия плазмой реконвалесцентов является одним из возможных и эффективных методов лечения COVID-19 у пациентов с иммунодефицитом и отсутствием перспектив на формирование адаптивного иммунного ответа.

Кумукова И. Б., Трахтман П. Е., Старостин Н. Н.

УНИВЕРСАЛЬНАЯ РЕДУКЦИЯ ПАТОГЕНОВ В КОМПОНЕНТАХ ДОНОРСКОЙ КРОВИ – БЛИЖАЙШАЯ ПЕРСПЕКТИВА

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

Введение. Технологии редукции патогенов (ТПП) активно используются в рутинной клинической практике для обеспечения безопасности трансфузий. На сегодня ТПП являются единственным методом, обеспечивающим полную инфекционную

безопасность компонентов донорской крови. Более того, использование ТПП позволяет увеличить срок хранения тромбоцитов до 7 дней, а также применять донорскую плазму для клинических целей без ее карантинизации.

Цель работы. Представление данных ретроспективного анализа результатов клинического исследования трансфузий патоген-редуцированных эритроцитных взвесей.

Материалы и методы. Был проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, принимавших участие в исследовании трансфузий патоген-редуцированных эритроцитных взвесей.

Результаты и обсуждение. Ранее мы опубликовали результаты нашего клинического исследования, которое включало определение показателей качества и клиническое использование эритроцитных взвесей, полученных из патоген-редуцированной цельной крови у детей с различными онкологическими и гематологическими заболеваниями. Проведя ретроспективный анализ историй болезни, мы обнаружили, что два пациента в течение одного интервала между блоками химиотерапии получали исключительно патоген-редуцированные компоненты крови, а именно: патоген-редуцированную плазму, концентрат тромбоцитов и эритроцитную взвесь. Все компоненты крови были обработаны ТРП, действие которой основано на комбинированном эффекте рибофлавина и ультрафиолета (Mirasol PRT; Terumo BCT, Lakewood, CO, USA). Характеристики пациентов и количество трансфузий в интервале между блоками химиотерапии представлены в таблице 1. Пациенты получали поддерживающую трансфузионную терапию в соответствии с протоколом учреждения в стандартных дозировках (для эритроцитов — 10 мл/кг, FFP — 15 мл/кг, PLT — 5 мл/кг). Средняя продолжительность трансфузионно-зависимого периода (количество дней от первой до последней трансфузии) у этих пациентов составляло 4 ± 1 (3–5) день, а средний интервал между блоками химиотерапии составлял $24,5 \pm 5$ (21–28) дня. Все переливания были эффективными (табл. 2) и не сопровождалось посттрансфузионными реакциями и осложнениями.

Заключение. На основании полученных данных мы полагаем, что применение универсальной редукции патогенов в донорских компонентах крови может быть использовано в клинической практике. Однако для определения эффективности и безопасности этого подхода необходимы клинические испытания. Мы планируем провести клиническое исследование переливания продуктов крови с пониженным содержанием патогенов по сравнению со стандартной практикой переливания у детей с онкологическими и злокачественными гематологическими заболеваниями, чтобы определить клиническую и экономическую эффективность этого подхода.

Куневич Е. О., Мартынкевич И. С., Волошин С. В.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ МУТАЦИЙ ГЕНА EZH2 ПРИ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЕ

ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России»

Введение. EZH2 — ген, кодирующий одноименную гистон-метилтрансферазу, определяет ключевую роль в формировании зародышевых центров лимфатических фолликулов. Входит в состав рекомбинантного комплекса PRC2, который относится к клеточной системе эпигенетической регуляции транскрипции. Фермент непосредственно блокирует транскрипцию генов, ограничивающих пролиферацию и способствующих выходу В-клеток из реакций зародышевого центра. Мутации гена EZH2 встречаются с частотой 25–30% у больных фолликулярными лимфомами (ФЛ) и связаны с усилением ферментативной активности. Мутации вызывают aberrантное триметилирование лизина в положении 27 гистона 3 (H3K27me3), а распространение метки H3K27me3 по целевым локусам приводит к эпигенетическому подавлению экспрессии генов и сохранению фенотипа, характерного для клеток зародышевого центра. Разработанный недавно пероральный селективный ингибитор EZH2 (тазаметостат) продемонстрировал высокую эффективность как в исследованиях *in vitro*, так и в рамках клинических исследований. Все вышеизложенное позволяет считать мутации гена EZH2 возможным предиктором эффективности стандартной иммунохимиотерапии и одной из основных мишеней терапевтического воздействия у больных ФЛ.

Цель работы. Оценка распространенности и прогностического значения мутаций гена EZH2, ее влияние на эффективность терапии и выживаемость больных ФЛ.

Таблица 1. Характеристики пациентов и трансфузий

	Пол	Возраст, годы	Вес, кг	Диагноз	Кол-во трансфузий ЭВ	Кол-во трансфузий КТ	Кол-во трансфузий СЗП	Трансфузионно-зависимый период, дни	Количество дней между блоками химиотерапии, дни
Пациент 1	мужской	1	8	Нефробластома	1	3	2	5	28
Пациент 2	мужской	4	16	Рабдоидная опухоль	1	3	1	7	21

Таблица 2. Эффективность трансфузий

Эффективность трансфузий ЭВ						
	Концентрация гемоглобина до трансфузии, г/л	Концентрация гемоглобина после трансфузии г/л	Прирост гемоглобина, г/л	Гематокрит до трансфузии, %	Гематокрит после трансфузии, %	Прирост гематокрита, %
Пациент 1	80	93	13	22,7	26,3	3,6
Пациент 2	77	104	27	22,2	29,5	7,3
Эффективность трансфузий КТ						
	Кол-во тромбоцитов до трансфузии, $\times 10^9/\text{л}$		Кол-во тромбоцитов после трансфузии, $\times 10^9/\text{л}$		Прирост тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	
Пациент 1	5; 11; 27;		34; 27; 49;		22,3±6,5	
Пациент 2	17; 20; 15		45; 47; 54		31,3 ±6,6	
Эффективность трансфузий СЗП						
	Фибриноген до трансфузии, г/л	Фибриноген после трансфузии, г/л	Прирост фибриногена, г/л	ПВ до трансфузии, секунды	ПВ после трансфузии, секунды	Снижение ПВ, секунды
Пациент 1	1; 1,15;	2,15; 1,9;	0,95±0,3	22; 18,2;	18,6; 16,1;	2,75±1
Пациент 2	1,5	2,5	1	15	13,8	1,2
	ТВ до трансфузии, секунды	ТВ после трансфузии, секунды	Снижение ТВ, секунды	АЧТВ до трансфузии, секунды	АЧТВ после трансфузии, секунды	Снижение АЧТВ, секунды
Пациент 1	36,1; 31,2;	31,2; 30,1	3±2,7	47,7; 42,6;	42,6; 35;	6,25±1,6
Пациент 2	27,6	25,6	2	38,5	37,5	1

ЭВ — эритроцитная взвесь; КТ — концентрат тромбоцитов; СЗП — свежемороженая плазма; ПВ — протромбиновое время; ТВ — тромбиновое время; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время.

Материалы и методы. Проспективное обсервационное исследование с участием 110 пациентов старше 18 лет с морфологически подтвержденной ФЛ. В независимости от статуса мутации EZH2 (секвенирование 16 и 18 экзонов) все пациенты будут получать стандартные режимы иммунохимиотерапии с включением анти-CD20-моноклональных антител. Безрецидивная и беспрогрессирующая выживаемость определена в качестве первичных точек исследования. В качестве вторичных конечных точек исследования будут оцениваться общая выживаемость, общий процент ответов на лечение и продолжительность ответа.

Результаты и обсуждение. В настоящий момент в исследование включен 81 пациент, средний возраст составил $56 \pm 4,18$ года, соотношение М:Ж — 1:2,8. В 70% была диагностирована ФЛ лимфома 2 цитологического типа, у 76% пациентов отмечалась IV стадия заболевания. По данным стандартной цитогенетики, в 22% случаев выявлена 1 хромосомная аномалия ($n=20$). Молекулярная генетика оценена у 16 пациентов: транслокации, затрагивающие ген BCL2, отмечены у 35% пациентов, изменения гена BCL6 не выявлены, TP53/del17p отмечена у 10% пациентов. Мутации гена EZH2 оценены у 10 пациентов, у всех отмечено отсутствие мутаций.

Заключение. Исследование позволит оценить частоту встречаемости мутаций гена EZH2 при ФЛ и ее влияние на особенности клинического течения заболевания. Результаты исследования продемонстрируют различия в эффективности терапии

ФЛ таргетными лекарственными препаратами и стандартными программами лечения. В итоге это позволит разработать

генетическую стратификацию больных ФЛ на основании молекулярных критериев прогноза течения заболевания.

Куркина Н. В., Скоробогатова Л. Н., Хохлова Л. Н.

СОЛИТАРНЫЕ ПЛАЗМОЦИТОМЫ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ (ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ)

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», Саранск, Россия

Введение. Множественная миелома (ММ) — злокачественное заболевание системы крови, которое характеризуется опухолевой пролиферацией плазматических клеток, сопровождается костными деструкциями, компрессионными переломами позвонков, нередко с компрессией спинного мозга и развитием дисфункции тазовых органов. При данном заболевании, особенно рецидивирующем течении процесса, часто отмечается формирование мягкотканых компонентов в различных отделах костной системы (костная плазмацитома) и поражение мягких тканей (экстраоссальная форма). Нередко это сопровождается атипичным течением ММ, определенными трудностями при диагностике.

Цель работы. Рассмотрение клинических форм мягкотканых компонентов при ММ и специфической диагностики плазмацитом.

Материалы и методы. Проводился анализ амбулаторных карт пациентов с мягкоткаными компонентами ММ. Рассматривали клинические формы плазмацитомы при первичной диагностике и рецидивирующем течении ММ, эффективные методы диагностики.

Результаты и обсуждение. В исследуемой группе пациентов преобладали мужчины — 7 человек против 4 женщин. Медиана возраста составляет 64 года. II стадия отмечалась в 63,6% (7 человек), III стадия — в 36,4%. Только у 2 пациентов в дебюте имелись оссалгии в плоских костях, преобладала локальная симптоматика (чувствительные и двигательные нарушения, экзофтальм). Чаще выявлялись костные формы плазмацитомы с опухолевым ростом из позвонков и грудной клетки, преимущественно в грудной; также отмечалось поражение глазницы (в 2 случаях), верхней челюсти и ребер. У одного больного выявлен деструктивный

процесс в шейном отделе позвоночника с прорастанием мягкотканного компонента в просвет спинномозгового канала и сдавлением спинного мозга. При рецидивирующем течении у 2 пациентов отмечались множественные поражения костей (первичный очаг локализован в грудной, позже сформировались солитарные очаги в верхней челюсти и позвоночнике). Отсутствие специфических для множественной миеломы изменений по результатам лабораторных обследований часто приводило к отсроченной диагностике. Паранеопластическая анемия и секреция парапротеина (по данным иммунохимического исследования) диагностировалась только в 54,4% случаев, плазмоклеточная инфильтрация костного мозга выявлена лишь у 9 больных. Нарушений функции почек не отмечалось, уровень кальция — в пределах нормы. Пункционная биопсия и цитологическое исследование экстраоссальных плазмацитом подтверждало опухолевое поражение мягких тканей плазматическими клетками. Компьютерная томография (КТ) и/или магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяли оценить локализацию процесса, характер, глубину опухолевого поражения.

Заключение. Солитарная плазмацитома с поражением позвоночника и грудной клетки встречается гораздо чаще, а внекостные формы сопровождаются преимущественным поражением мягких тканей головы и шеи. При прогрессировании заболевания и рецидивирующем течении множественной миеломы могут развиваться дополнительные солитарные очаги. Наиболее информативными являются инструментальные методы диагностики (КТ и МРТ), цитологическое исследование пунктата внекостных плазмацитом.

Куркина Н. В., Горшенина Е. И., Чегодаева Л. В.

ОСТРАЯ ПЕРЕМЕЖАЮЩАЯСЯ ПОРФИРИЯ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ПРОЯВЛЕНИЯ И ТЕЧЕНИЯ СЕМЕЙНЫХ СЛУЧАЕВ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», Саранск, Россия

Введение. Острая перемежающаяся порфирия (ОПП) — редкое заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу, характеризующееся избыточным накоплением и выведением порфиринов и их предшественников. Реализация латентного носительства гена и появление характерной симптоматики обусловлены не только наличием мутации генов, но и воздействием экзогенных и/или эндогенных триггеров. В качестве порфириногенов рассматриваются бактериальная и вирусная инфекция, длительная гипогликемия, алкоголизация, инсоляция, стресс, прием некоторых лекарств, хирургическое вмешательство, гормональные изменения у женщин. Поэтому своевременная постановка правильного диагноза и назначение гемина (Нормосанг) позволяет предотвратить необратимые изменения нервной системы и психические расстройства, а также улучшает качество жизни пациентов.

Цель работы. Рассмотреть семейные случаи ОПП, оценить эффективность специфической терапии.

Материалы и методы. Рассмотрены клинические случаи семейной формы ОПП. Изучены особенности проявления заболевания в дебюте, наличие характерных триггеров у каждого из членов семьи. Проведено сравнение тяжести клинических проявлений болезни и эффективность терапии гемом (Нормосанг).

Результаты и обсуждение. Под наблюдением гематолога находились родные сестра (1992 г.р.) и брат (1981 г.р.) с ОПП. При изучении анамнеза жизни прослеживается характерная наследственность заболевания (у мамы после вторых родов развился парез нижних конечностей, лечилась у невролога с диагнозом рассеянный склероз, цереброспинальная форма, тетрапарез с нарушением

функции тазовых органов; умерла в возрасте 46 лет, диагноз ОПП не был верифицирован). Симптомы заболевания у сестры дебютировали раньше, в 14-летнем возрасте, во время очередной менструации. Отмечалась картина кишечной непроходимости, бурый цвет мочи. По экстренным показаниям произведена лапаротомия и ревизия брюшной полости. После хирургического вмешательства отмечался вялый тетрапарез, усиление абдоминальных болей. Учитывая отягощенную наследственность и клинические проявления, для подтверждения диагноза был назначен анализ мочи на дельта-АЛК — уровень значительно увеличен до 288 мг/л. Для купирования приступа ОПП проведена углеводная нагрузка концентрированным раствором глюкозы и плазмаферез, с положительным эффектом. В связи с частыми приступами ОПП (каждые 3–4 месяца) назначена терапия гемом (Нормосанг) 3 мг/кг (препарат вводился 3-кратно) и рекомендована овариосупрессия. С 2015 г. приступов ОПП не было. У брата дебют заболевания (абдоминальная и неврологическая симптоматика, выделение мочи бурого цвета) отмечался в возрасте 35 лет после злоупотребления алкоголем. Ввиду отказа от обследований специфическая диагностика осуществлена только после 4-го приступа ОПП (дельта-АЛК 106,7 мг/л, порфобилиноген 201,6 мг/л). После патогенетической терапии (Нормосанг) симптомы редуцировались, приступы не повторялись.

Заключение. В клинической картине ОПП преобладает неврологическая, абдоминальная и вегетативно-сосудистая симптоматика, типичные порфириногены. Патогенетическая терапия способствует длительному клиническому ответу и отсутствию необратимых изменений нервной системы.

Куртов И. В.¹, Хайретдинов Р. К.², Кривова С. П.², Черенова С. Г.¹, Куртова А. И.³, Давыдкин И. Л.²

ФАКТОРЫ РИСКА И ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ПРИ РЕЦИДИВАХ ТРОМБОЗОВ

¹Клиники ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России, ²ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России, ³ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Введение. В настоящее время длительный прием непрямых антикоагулянтов, новых пероральных антикоагулянтов является выбором у пациентов с доказанной тромбофилией для профилактики и лечения венозных тромбозов. В ряде случаев у пациентов случаются рецидивы тромбозов даже на фоне адекватной антикоагулянтной терапии или терапии антиагрегантами, например при уровне международного нормализованного отношения 2,0–3,0 на фоне варфарина. В данной ситуации необходимо рассмотреть вопрос о дальнейшей тактике лечения данных больных.

Цель работы. Выявить дополнительные факторы риска рецидивов тромбозов и возможность коррекции терапии.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 12 человек с доказанной наследственной или мультигенной тромбофилией. У всех больных в анамнезе были тромбозы глубоких вен нижних конечностей, мезентериальные тромбозы, тромбоэмболии легочной артерии. Возраст больных составил 39,2 года. Из них 4 человека с гетерозиготной мутацией Лейден, 3 человека с гетерозиготной мутацией протромбина, 1 человек с дефицитом протеина С, 2 человека с избытком VIII фактора свертывания крови, 2 человека с эссенциальной тромбоцитемией. Семейный анамнез тромбозов удалось выявить у 3 человек. Все пациенты получали терапию оральными антикоагулянтами в адекватных терапевтических дозировках: 8 человек принимали варфарин (средний уровень МНО — 2,3), 2 человека — ривароксабан в суточной дозе 20 мг, 2 человека апиксабан в суточной дозе 5 мг. Сроки приема антикоагулянтов 4,1 года.

Результаты и обсуждение. У всех пациентов наступили повторные тромботические события: у 7 человек — тромбоз глубоких вен нижних конечностей, у 3 пациентов — тромбоз подключичной вены и большой подкожной вены бедра, у 2 пациентов острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу. При дообследовании системы гемостаза были выявлены дополнительные факторы, ранее у пациентов не диагностированные: антифосфолипидный синдром у 1 пациента, избыток гомоцистеина у 3 пациентов, избыток фактора VIII у 4 пациентов, избыток фактора Виллебранда у 4 пациентов, избыток ингибитора активатора плазминогена 1-го типа у 2 пациентов, у 4 пациентов выявлена гиперагрегация тромбоцитов. У 9 пациентов были выявлены сочетанные изменения системы гемостаза. С учетом полученных результатов в качестве дополнительных методов лечения применялись: плазмаферез при избытке прокоагулянтов или при выявлении антифосфолипидных антител, дополнительное назначение сочетания антиагрегантов при ишемическом инсульте, фолиевая кислота в повышенных дозах при гипергомоцистеинемии, усиление циторедуктивной терапии у пациентов с эссенциальной тромбоцитемией, замена варфарина на новые оральные антикоагулянты.

Заключение. Таким образом, прием антикоагулянтов, в том числе и новых препаратов, не исключает рецидивы тромбоэмболических осложнений. При тромбозах на фоне антикоагулянтной терапии необходим поиск дополнительных факторов риска данных состояний. Коррекция терапии необходима и зависит от выявленных нарушений.

Кюрегян К. К.¹, Асади Мобархан Ф. А.², Исаева О. В.¹, Потемкин И. А.¹, Муллин Е. В.², Кичатова В. С.¹, Михайлов М. И.¹

НАПРЯЖЕННОСТЬ ПОПУЛЯЦИОННОГО ИММУНИТЕТА К ГЕПАТИТУ В СРЕДИ УСЛОВНО ЗДОРОВОГО НАСЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»

Введение. В Российской Федерации вакцинация новорожденных против гепатита В проводится с 1998 года. Это привело к значительному снижению заболеваемости острым гепатитом В и интенсивности циркуляции вируса гепатита В. Однако данные по напряженности иммунитета к гепатиту В остаются ограниченными.

Цель работы. Определение доли лиц с поствакцинальным и постинфекционным иммунитетом среди условно здорового населения регионов страны с разным уровнем заболеваемости гепатитом В.

Материалы и методы. Сыворотки крови условно здорового населения Москвы (1020), Якутии (1072), Тывы (1064) и Хабаровского края (473) из 8 возрастных групп — 1–9, 10–14, 15–19, 20–29, 30–39, 40–49, 50–59 и 60 лет и старше тестировали на анти-НВs и анти-НВс методом иммуноферментного анализа с тест-системами производства АО «Вектор-Бест».

Результаты и обсуждение. Частота выявления анти-НВs среди детей в возрасте до 10 лет варьировала от 56,3% в Якутии до 27,3% в Москве. В этой же возрастной группе частота анти-НВс составила от 10 до 18% в зависимости от региона. Среди детей и подростков от 10 до 19 лет отмечены более низкие

показатели детекции анти-НВs: от 10,8% в Якутии до 46,5% в Якутии. В более старших возрастных группах частота выявления анти-НВs возрастает до 36,6–61,1% в зависимости от региона, но уже сопряжена с выявлением анти-НВс в тех же образцах, что указывает на наличие постинфекционного иммунитета. В Тыве, Якутии и Хабаровском крае частота выявления анти-НВс превышает 30%, начиная с возрастной группы 30–39 лет и старше, достигая пика (более 45–60%) среди лиц в возрасте 60 лет и старше. В Москве показатели выявления анти-НВс достигали пика (25%) среди лиц старше 60 лет, в остальных возрастных группах этот показатель варьировал от 15,7% (20–29 лет) до 23% (50–59 лет).

Заключение. Наличие иммунитета к гепатиту В является важным показателем как для потенциальных доноров крови, так и для реципиентов, обеспечивая эпидемиологическое благополучие по данной инфекции. Полученные результаты свидетельствуют о недостаточно высоких показателях гуморального иммунитета к гепатиту В в обследованных когортах условно здорового населения.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда, номер проекта ID-20-15-00148.

Лазарева Е. Ю., Павленко С. В., Горбова И. В.

ОПЫТ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДОНОРСКОЙ ПЛАЗМЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ COVID-19

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

Введение. Во всех видах донорской плазмы в процессе заготовки сохраняются значимые для процесса воспаления компоненты,

такие как: фибронектин (Фн), альфа 2-макроглобулин (альфа2-Mg), Adamts 13, антитромбин III (Ат III). В антиковидной

плазме (АКП), помимо вышеперечисленных компонентов, имеются вируснейтрализующие иммунные антитела к SARS-CoV-2. Влияние всех компонентов донорской плазмы на процесс воспаления у больных COVID-19 на данный момент является малоизученной проблемой.

Цель работы. Определить влияние компонентов различных видов донорской плазмы на воспалительный процесс при COVID-19.

Материалы и методы. В исследование вошли 50 больных с коронавирусной инфекцией (COVID-19), двусторонней полисегментарной пневмонией, находившихся на лечении с сентября по декабрь 2020 года. Все пациенты получали стандартную терапию, согласно Временным методическим рекомендациям по лечению новой коронавирусной инфекции Минздрава России. АКП выполнены 38 пациентам (30 — с благоприятным исходом заболевания и 8 — с летальным исходом). Свежезамороженная карантинизированная плазма (СЗП) перелита 12 пациентам. Для более доступного понимания проблемы исследование было разделено на две части. В первой части исследования оценивали изменения биохимических, иммунных, клинико-инструментальных показателей пациентов в динамике до и после трансфузии. Отдельно оценивался показатель напряженности гуморального иммунитета к SARS-CoV-2 у доноров АКП и у всех пациентов в динамике до и после трансфузии. Во второй части исследования изучалась динамика изменений показателей изучаемых компонентов донорской плазмы с оценкой их корреляционных взаимосвязей между

биохимическими и иммунными показателями крови пациентов до и после трансфузии. На основании проведенных исследований был выделен наиболее значимый компонент донорской плазмы, влияющий на воспалительный процесс при COVID-19.

Результаты и обсуждение. После трансфузии АКП и СЗП увеличивался показатель напряженности гуморального иммунитета к SARS-CoV-2 с нормализацией клинико-инструментальных показателей и снижением значений показателей реактантов острой фазы воспаления. Показатели Adamts 13, At III, Фн у больных находились в пределах референсных значений. Значение показателя альфа 2-Мг было снижено или находилось ниже референсного значения. После трансфузии любого вида донорской плазмы все эти показатели увеличивались. Последовательно изучались корреляционные взаимосвязи между реактантами острой фазы воспаления, альфа 2-макроглобулином и другими компонентами до и после трансфузии любым видом донорской плазмы. В результате этого были выявлены взаимосвязи разной степени выраженности с показателем альфа 2-макроглобулина.

Заключение. В лечении больных COVID-19 может использоваться как АКП, так и СЗП. Использование карантинизированной СЗП снижает риск передачи гемотрансмиссивных инфекций и затраты на заготовку антиковидной донорской плазмы. Необходимо дальше продолжить изучение альфа2-Мг у больных COVID-19, рассмотреть возможность использования его как препарата крови в лечении этих пациентов.

Лазарева О. В.¹, Чельшева Е. Ю.¹, Виноградова О. Ю.², Ломаев Э. Г.³, Куликовский А. А.¹, Куликовский Д. А.⁴, Бахтина В. И.⁵, Бурнашева Е. В.⁶, Волкова С. А.⁷, Володичева Е. М.⁸, Гаврилова Л. В.⁹, Гломина Н. Н.¹⁰, Голенков А. К.¹¹, Журавков А. В.¹², Клитченко Т. Ю.¹³, Козымина М. Н.¹⁴, Константинова Т. С.¹⁵, Косинова М. В.¹⁶, Кучма Г. Б.¹⁵, Лучинин А. С.¹⁷, Лямкина А. С.¹⁸, Напсо Л. И.¹⁶, Сафуанова Г. Ш.¹⁹, Сендерова О. М.²⁰, Скотова В. С.²¹, Федорова Е. Ю.¹⁵, Чагорова Т. В.²², Шутылев А. А.¹⁵, Куликов С. М.¹, Туркина А. Г.¹

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА 18-ЛЕТНЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ (ХМЛ) В СУБЪЕКТАХ РФ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, ³ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ⁴РНМИУ им. Н.И. Пирогова, ⁵Красноярская краевая клиническая больница, ⁶Клиника Ростовского ГМУ, ⁷Нижегородская ОКБ, ⁸Тулльская ОКБ, ⁹Республиканская клиническая больница № 4 РМ, ¹⁰КГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1», ¹¹МОНИКИ, ¹²ОКБ № 1, ¹³ВОД, ¹⁴Поликлиника № 2, ¹⁵ОКБ, ¹⁶ККБ, ¹⁷НИИ гематологии и переливания крови, ¹⁸ГКБ № 2, ¹⁹РКБ, ²⁰ИОБК, ²¹БОКБ, ²²ПОД

Введение. Результаты длительного наблюдения за пациентами ХМЛ крайне актуальны при обсуждении вопросов качества оказания медицинской помощи пациентам с заболеваниями системы крови. Особый интерес представляют данные, полученные в клинической практике.

Цель работы. Проанализировать общую выживаемость (ОВ) и причины смерти больных ХМЛ, получавших лечение в субъектах РФ в рамках наблюдательного неинтервенционного исследования более 18 лет.

Материалы и методы. Анализируемая когорта составила 678 пациентов из 35 субъектов РФ (критерии включения: международного исследования ELN OSP EUTOS) с диагнозом Ph+/BCR-ABL+ ХМЛ, установленным в 2002–2006 гг., терапия иматинибом ≤6 месяцев с момента установления диагноза. Медиана возраста (Ме) составила 47 (18–81) лет, 47% мужчины. Хроническая фаза (ХФ) ХМЛ — у 631 (93%) пациента, у 41 (6%) — фаза акселерации (ФА), у 6 (1%) — бластный криз (БК). Распределение пациентов по году установления диагноза: 2002 — 16, 2003 — 41, 2004 — 56, 2005 — 223, 2006 — 342. Обновление данных: VI.2021 для 209 пациентов; 2020 — 100 пациентам, в 2019 — 39 пациентам, для 330 — ранее 2018 года. Для 14 пациентов отсутствует дата последнего контакта (в том числе о смерти). Статистический анализ выполнен с помощью пакета SAS 9.4 и включил 661 пациента.

Результаты и обсуждение. Ме срока наблюдения составила 226 (1–232) мес. Лечение ИТК-2 и последующими линиями терапии получали 164 (25%) пациента. Жив 331 (50%) пациент из анализируемой когорты, у 218 (66%) из них получен глубокий молекулярный ответ (МО4), 183 (55%) — МО5, из них 46 (21%) проходили лечение

в г. Москве. Вторые опухоли выявлены у 8 (2%) больных из 331. За 18 лет наблюдения ОВ составила 63% (ДИ95% 58–65%, рис. 1). Наиболее полные данные были предоставлены московскими клиниками. Сравнение: 18-летняя ОВ пациентов, получавших лечение в г. Москве (2 центра, 113 пациентов) и в других регионах (32 центра, 548 пациентов), составила 75% (в Москве) и 60% (в регионах), $p=0,0030$ соответственно. Умерло в анализируемой когорте (661 пациент) 35% (233) больных. Из 233 пациентов 112 (48%) смертей были вызваны прогрессией ХМЛ до ФА и БК (вкл. некомплаентных больных); 3 (1,5%) погибли от инфекционных осложнений после алло-ТГСК, для 50 (21,5%) причины смерти остались невыясненными. Смерть от сопутствующих заболеваний зафиксирована у 68 (29%) больных: ишемическая болезнь сердца/инфаркт миокарда/сердечная недостаточность — 42, ишемический инсульт — 10, вторые опухоли у 10 (4%), несчастные случаи — 1, цирроз печени — 2, ОРВИ, осложненные пневмонией, — 2, 1 погиб от COVID-19. Не обнаружено статистически

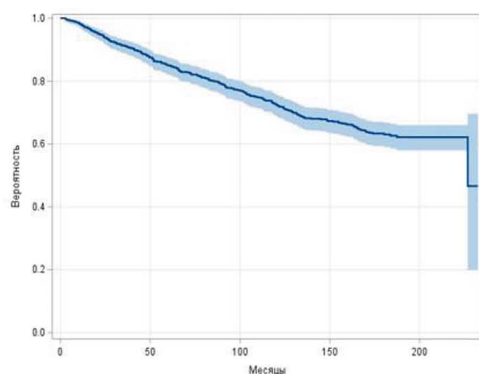


Рисунок 1. Общая выживаемость пациентов ХМЛ (18 лет), по результатам наблюдательного многоцентрового исследования в 35 субъектах РФ.

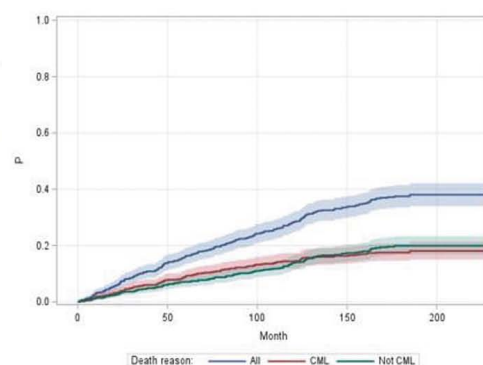


Рисунок 2. Вероятность смерти пациентов с ХМЛ от всех причин (синяя линия), от причин, связанных с прогрессией ХМЛ (красная линия), и от других причин, в том числе неизвестных (зеленая линия).

достоверных различий в оценках вероятности смерти от ХМЛ и от других причин (рис. 2).

Заключение. Результаты многоцентрового исследования OSP EUTOS (35 субъектов РФ) позволяют представить

долговременные сроки наблюдения пациентов ХМЛ, а также сделать организационно-методические выводы и рекомендации, направленные на совершенствование качества оказания помощи профильным пациентам в субъектах РФ.

Левченко О. К., Хоменя Е. А., Коробкова А. А., Джулакян У. Л., Паровичникова Е. Н., Менделеева Л. П.

ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ ПЕРВИЧНОЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ АККРЕДИТАЦИИ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ ГЕМАТОЛОГИЯ НА БАЗЕ ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. С 2021 года в соответствии с Федеральным законом от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», приказом Минздрава России от 2 июня 2016 г. № 334н «Об утверждении Положения об аккредитации специалистов» на базе ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России ежемесячно проводится первичная специализированная аккредитация специалистов по гематологии.

Цель работы. Описание работы методического аккредитационно-симуляционного центра.

Материалы и методы. За период с марта по ноябрь 2021 года аккредитовано 40 специалистов, из них 12 после первичной переподготовки, остальные после окончания ординатуры. Двое аккредитуемых — иностранные граждане (Беларусь и Азербайджан), 24 аккредитуемых — приезжие из разных регионов (Краснодарский, Приморский, Пермский края; Тамбовская, Тульская, Пензенская, Нижегородская, Самарская области; Татарстан, Кабардино-Балкарская Республика).

Результаты и обсуждение. Все аккредитуемые последовательно проходили тестирование и практико-ориентированный этап, который включал в себя выполнение практических навыков

и решение ситуационных задач. Трое аккредитуемых из 40 прошли аккредитацию лишь со второй попытки. Основными проблемами при прохождении аккредитации являлись недостаточная подготовка к тестированию, поспешное и неполное выполнение практических навыков. Банк тестовых заданий по гематологии в настоящее время насчитывает около 3500 тестов, ежедневно происходит его пополнение за счет заданий, прошедших экспертизу. Практические навыки по специальности гематология оцениваются путем последовательного выполнения пяти станций: «определение группы крови», «люмбальная пункция», «базовая сердечно-легочная реанимация», «экстренная медицинская помощь» и «внутривенная инъекция». В последующем планируется расширение практических навыков. Пятая станция будет определяться случайно: «внутривенная инъекция» или «биологическая проба», или «проба на совместимость», или «трепанобиопсия».

Заключение. В настоящее время аккредитационная площадка ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России насчитывает десятки успешно прошедших аккредитацию по специальности гематология, таким образом увеличивая рост специалистов в данной области и повышая качество медицинской помощи.

Левченко О. К., Хоменя Е. А., Бойко Н. В., Джулакян У. Л., Гапонова Т. В., Менделеева Л. П., Паровичникова Е. Н.

ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ПЕРВИЧНОЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ АККРЕДИТАЦИИ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Согласно приказу Минздрава России от 2 июня 2016 г. № 334н «Об утверждении Положения об аккредитации специалистов» на базе ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России ежемесячно проводится первичная специализированная аккредитация (ПСА) специалистов по специальности трансфузиология.

Цель работы. Анализ работы методического аккредитационно-симуляционного центра ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Материалы и методы. За период с марта по ноябрь 2021 года аккредитовано 19 специалистов, прошедших первичную переподготовку. Все аккредитуемые — граждане Российской Федерации, среди них приезжие из разных регионов (Ставропольский край, Карачаево-Черкесская Республика, Калужская, Тульская, Липецкая области).

Результаты и обсуждение. ПСА по специальности трансфузиология включает в себя прохождение тестирования и сдачу практических навыков. Решение ситуационных задач по трансфузиологии не проводится. Учитывая сложившуюся

эпидемиологическую обстановку, первый этап проводился с использованием дистанционных технологий. Основными проблемами при прохождении этапов являлись недостаточная подготовка к тестированию: трое специалистов были вынуждены пересдавать тестирование, в основном это было обусловлено недостаточной подготовкой, а также изменениями в нормативно-правовой базе по трансфузиологии в 2021 году. Учитывая последнее, в настоящее время постоянно проводится экспертная оценка банка тестовых заданий. При прохождении практических навыков наибольшие затруднения представляла станция оказания экстренной медицинской помощи, с помощью которой оценивались знания специалиста по пропедевтике внутренних болезней, выполнению диагностики лечения в ургентных ситуациях, оказанию первой помощи.

Заключение. Таким образом, на базе ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России проводится регулярная аккредитация врачей-трансфузиологов, позволяющая подготовить перспективных специалистов и улучшить качество медицинской помощи.

Левченко О. К., Коробкова А. А., Джулакян У. Л., Троицкая В. В., Менделеева Л. П., Паровичникова Е. Н.

ОБУЧЕНИЕ СПЕЦИАЛИСТОВ В УСЛОВИЯХ МЕТОДИЧЕСКОГО АККРЕДИТАЦИОННО-СИМУЛЯЦИОННОГО ЦЕНТРА ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Работа специалиста с пациентом не всегда полностью безопасна и включает возможность нарушения врачебной деонтологии, неправильно выполненной манипуляции. В связи с этим в настоящее время активно развивается подготовка врачей в симулированных условиях.

Цель работы. Проанализировать значимость симуляторов в процессе обучения специалистов по гематологии и трансфузиологии.

Материалы и методы. В симуляционном центре на базе ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России за 2021 год было

успешно обучено и оценено более 85 специалистов, вступающих в профессию гематология или трансфузиология. В перечень навыков вошли: трепанобиопсия, люмбальная пункция, определение групп крови, проба на совместимость, экстренная медицинская помощь, базовая сердечно-легочная реанимация.

Результаты и обсуждение. Огромный теоретический фундамент по специальностям «гематология» и «трансфузиология» и его практическое применение требует при обучении врачей многократной отработки навыков (количественный вопрос как раз и диктует необходимость применения специальных манекенов и симуляторов), приобретения определенного мастерства при проведении манипуляций. «Искусственный пациент» предоставляет прекрасную возможность для объективной оценки навыков врача. Благодаря выводу на экран компьютера данных о действиях аккредитуемого, к примеру о глубине и частоте компрессий при оказании экстренной медицинской помощи, вероятность неадекватного и необъективного оценивания сводится практически к нулю.

Преимущество обучения в симулированных условиях: прекрасная возможность отработки навыков почти до автоматизма, искоренение вечного спора с религиозными структурами, сокращение поисков учебных ситуаций на людях. Психологически будущему врачу гораздо легче провести первые манипуляции на искусственном материале, отработать теоретические и практические нюансы процедуры, основной набор действий, понять и осознать структуру процесса. Манекен идеален для соединения теории с начальной практикой и, что немаловажно, инфекционно малоопасен. При этом один манекен способен симулировать несколько ситуаций, что позволяет, не меняя «пациента», опробовать наиболее распространенные ситуации, приобрести, закрепить и расширить определенные компетенции.

Заключение. Систематизация знаний специалиста и объективная их оценка возможны с помощью системы поэтапного изучения материала на манекенах и симуляторах и его отработки в условиях методического аккредитационно-симуляционного центра.

Лепик К. В.¹, Михайлова Н. Б.¹, Федорова Л. В.¹, Кондакова Е. В.¹, Цветкова Л. А.¹, Лепик Е. Е.¹, Волков Н. П.¹, Бейнарович А. В.¹,
Степных Л. В.¹, Демченкова М. В.², Смыкова О. Г.¹, Коцелябина П. В.¹, Моисеев И. С.¹, Байков В. В.¹, Кулагин А. Д.¹

ДОЛГОСРОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИММУНОТЕРАПИИ НИВОЛУМАБОМ В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ ПАЦИЕНТОВ С РЕЗИСТЕНТНОЙ И РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМой ХОДЖКИНА: ОПЫТ 5-ЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

¹НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, ²ГБУЗ «Областной онкологический диспансер»

Введение. Внедрение PD-1 ингибитора ниволумаба (ниво) в клиническую практику значительно улучшило результаты лечения пациентов с резистентной и рецидивирующей (р/р) классической лимфомой Ходжкина (кЛХ). Однако проблемы адекватной оценки ответа, продолжительности терапии, прогностических факторов длительности ремиссии и стратегии лечения в случае резистентности сохраняют свою актуальность. Данный ретроспективный анализ суммирует опыт 5-летнего применения ниволумаба в крупнейшей российской популяции пациентов.

Цель работы. Оценка долгосрочных результатов применения ниво и анализ стратегии лечения пациентов после остановки лечения либо в случае развития резистентности.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 116 пациентов, получавших ниволумаб в дозе 3 мг/кг 1 раз в 2 недели. Ответ на терапию оценивался посредством ПЭТ/КТ всего тела согласно критериям LYRIC.

Результаты и обсуждение. Медиана наблюдения на момент анализа составила 60,3 месяца. Характеристики группы представлены в таблице. Объективный ответ констатирован у 67% пациентов, структура лучшего ответа: 34% полный (ПО), 33% частичный, 5% стабилизация, 9% прогрессирование, 20% неопределенный ответ (НО) по критериям LYRIC. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) составила 92,3% (95% ДИ 85,1–96,1%), 5-летняя беспрогрессирующая выживаемость (БПВ) — 24,7% (95% ДИ 15,2–35,4%; медиана 19,1 мес.). Ключевыми факторами благоприятного прогноза в отношении БПВ являлись достижение ПО после 3 месяцев терапии (p<0,001), отсутствие экстранодальных очагов (p<0,001) на момент начала терапии. В программу остановки терапии были включены 23 пациента с ПО. В данной подгруппе 4-летняя ОВ составила 100%, 4-летняя БПВ — 55%. При повторном назначении терапии ниво объективный ответ отмечен у 8/11 пациентов с рецидивом после остановки лечения, у 3/11 отмечался НО. В общей группе дополнительная терапия была назначена 98

(84,5%) пациентам, среди них в 87,7% случаев режимы последующей терапии включали ингибиторы PD-1. Алло-ТГСК выполнена у 26 (22,4%) пациентов. На момент анализа 17 (14,6%) пациентов были живы в ремиссии без назначения дополнительной терапии.

Заключение. Анализ долговременных результатов применения ниволумаба демонстрирует благоприятный прогноз пациентов с р/р кЛХ. В значительном числе случаев у пациентов отмечаются признаки псевдопрогрессирования, что подчеркивает необходимость пересмотра стандартных критериев оценки рентгенологического ответа. В рамках анализа выявлены значимые клинические прогностические факторы. Исследование демонстрирует возможность остановки терапии с длительным сохранением ответа и эффективность повторного назначения ниволумаба в случае рецидива заболевания после остановки лечения. Иммунотерапия ингибиторами PD-1 и аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток являются ключевыми компонентами лечения пациентов, резистентных к монотерапии ниволумабом.

Таблица. Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование

Параметр	Все пациенты (n=116)
Возраст, медиана	33
Пол муж/жен	56/60
Гистологический вариант кЛХ, n (%)	96 (82,3%)
Нодулярный склероз	12 (10,3%)
Смешанно-клеточный вариант	4 (3,4%)
Богатый лимфоцитами	3 (2,6%)
Лимфоидное истощение	
Число предшествующих линий терапии, медиана (диапазон)	5 (3–8)
Предшествующая терапия, n (%)	
Ауто-ТГСК	11 (9,5%)
Брентуксимаб ведотин	29 (25%)
Ауто-ТГСК + брентуксимаб ведотин	33 (28,4%)
Только химиотерапия	43 (37%)
В-симптомы на момент терапии ниво, n (%)	71 (61,2%)
Экстранодальные очаги на момент ниво, n (%)	84 (72,4%)

Лепков С. В.¹, Тумян Г. С.², Суборцева И. Н.³, Коломийцев О. А.², Кокосадзе Н. В.⁴, Бобрик Е. Н.⁵, Захаров О. Д.⁶, Благова М. Н.⁶, Лазарев И. Е.⁷, Борисовская С. В.⁸, Иващенко Р. А.⁸, Савкина К. В.⁸, Мануйлова О. О.⁸, Шустова Н. С.⁸, Купрышина Н. А.³, Эттингер О. А.¹, Семенова А. А.², Никитин И. Г.¹

ГЕПАТИТ С-АССОЦИИРОВАННЫЕ ЛИМФОМЫ МАРГИНАЛЬНОЙ ЗОНЫ И COVID-19: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ИСХОД

¹Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, ²НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, ³ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ⁴НМИЦ онкологии им. П.А. Герцена, ⁵Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, кафедра онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, ⁶ГБУЗ «ГКБ № 40 ДЗМ», ⁷Городской гематологический центр при больнице им. С.П.Боткина, ⁸ГКБ им. В.М. Буянова

Введение. К настоящему времени накопилось достаточно данных, которые убедительно демонстрируют, что наличие злокачественного новообразования гемопоэтической природы значительно ухудшает течение и прогноз новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Было показано, что большое значение для исхода COVID-19 имеет вариант заболевания, тип противоопухолевого лечения и этап его проведения. Нам представляется актуальной и малоизученной проблемой анализ течения COVID-19 у больных с другой вирусной инфекцией, в частности вирусным гепатитом С и ассоциированной с ней неходжкинской лимфомой.

Цель работы. Оценить частоту и влияние COVID-19 на течение и исход больных с гепатит-С-ассоциированной лимфомой маргинальной зоны (HCV+MZL).

Материалы и методы. В исследование были включены 45 больных с HCV+MZL, которые в качестве первой опции лечения лимфомы получали противовирусную терапию. 18 пациентам (группа 1) проводилась вирусостатическая терапия (без интерферона) на основе софосбувира и даклатосвира/лидипасвира. Продолжительность терапии колебалась от 6 до 10 мес. (медиана 7,8 мес.). 27 больных (группа 2) получала терапию интерфероном (INF) и рибавирином в среднем на протяжении 24 мес. (12–36 мес.). Клиническая характеристика больных в группах 1 и 2 значительно не различалась: медиана возраста составила 43 года и 48 лет, 49 и 59% больных в группах были мужчинами, 63 и 74% соответственно имели распространенные III–IV стадии заболевания. Единственное отличие касалось более частого определения спленической HCV+MZL в группе 1 (50 и 30% соответственно).

Результаты и обсуждение. У больных группы 1 (без INF-лечения) за время пандемии коронавирусная инфекция была диагностирована в 8 случаях, еще у 2 при плановом обследовании выявлен высокий титр антител к COVID-19 (всего 10 из 18 больных — 60%). Возраст заболевших колебался от 33 до 58 лет. 7 пациентов (33%) из-за тяжести респираторного синдрома, объема поражения легочной ткани и сопутствующих заболеваний были госпитализированы сроком от 10 до 23 дней (медиана 14 дней). Один больной 47 лет умер на 5-е сутки на фоне нарастающей дыхательной недостаточности. У больных HCV+MZL, получавших лечение INF (группа 2), за время пандемии коронавирусная инфекция была диагностирована в 2 случаях и еще у 1 был выявлен высокий титр антител к COVID-19 (всего 3 из 27 — 11%). Возраст заболевших 47 и 76 лет. У обеих больных инфекция COVID-19 развивалась на фоне рецидива HCV+MZL, потребовавшей назначения ритуксимаба. Одна больная из-за тяжести респираторного синдрома, объема поражения легочной ткани была госпитализирована и умерла на 7-е сутки на фоне нарастающей дыхательной недостаточности. Таким образом, частота инфицирования COVID-19 60 и 11% соответственно по группам ($p>0,001$), при этом у 33 и 4% ($p>0,05$) соответственно определялось среднее и тяжелое течение инфекционного процесса.

Заключение. Больные с гепатит-С-ассоциированными лимфомами имеют высокий риск заболеваемости и тяжелого течения новой коронавирусной инфекции COVID-19. В условиях пандемии терапия альфа-интерфероном у этой категории больных является наиболее безопасной и предпочтительной опцией лечения.

Лесниченко И. Ф., Капустин С. И., Кострома И. И., Грицаев С. В.

СОДЕРЖАНИЕ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ ММП-2 И ММП-9 В КОСТНОМ МОЗГЕ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕВЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России»

Введение. Исследование матриксных металлопротеиназ (ММП), в частности ММП-2 и -9, представляет интерес для гематологов в связи с ролью этих ферментов в процессах роста, инвазии и метастазирования опухоли. Тем не менее вопрос о вовлечении ММП в лейкогенез множественной миеломы (ММ) окончательно не решен. Вместе с тем возрастающее количество лекарственных препаратов, используемых для лечения больных ММ, и соответствующее увеличение числа их комбинаций определяет актуальность поиска новых предикторов, совокупность которых позволяет корректно спрогнозировать течение заболевания и обосновано выбрать интенсивность и вид лечебного пособия.

Цель работы. Мониторинг уровня ММП-2 и -9 в плазме костного мозга (КМ) и периферической крови (ПК) больных ММ для выделения показателя, последующее динамическое изучение которого может выявить сопряженность содержания ММП с эффективностью аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК).

Материалы и методы. Для решения поставленной цели было проведено исследование содержания ММП-2 и -9 в плазме аспирата КМ (ПАКМ) и ПК. Биологический материал заготавливали за 2–3 дня до инициации режима мобилизации и после выполнения ауто-ТГСК. Уровень ММП-2 и -9 определяли с помощью соответствующих иммуноферментных тест-систем (R&D Systems,

USA). Достоверность различий между показателями оценивали методом Манна – Уитни, а корреляцию — методом Спирмена.

Результаты и обсуждение. Проанализированы результаты обследования 71 больного ММ. В группе «до заготовки трансплантата» содержание ММП-2 и -9 в ПАКМ было изучено у 23 и 40 больных соответственно, а в группе «после ауто-ТГСК» — у 10 и 31 больного соответственно. Динамика уровня ММП-9 в ПК была проанализирована у 20 больных в период, предшествующий заготовке трансплантата. Медиана длительности периода от проведения ауто-ТГСК до заготовки биообразцов составила 100 дней (от 30 до 270 дней). Содержание ММП-2 и ММП-9 было обнаружено в биологических средах всех больных. Значимое изменение выявлено только для содержания ММП-9 в ПАКМ: $4,088 \pm 0,546$ нг/мл до заготовки трансплантата и $5,729 \pm 0,725$ нг/мл после ауто-ТГСК: $p=0,045$. Напротив, различие в уровне ММП-2 в исследуемых точках было не значимым: $11,680 \pm 0,746$ и $10,920 \pm 1,643$ нг/мл соответственно; $p=0,983$. Также не было установлено корреляции между содержанием ММП-9 в ПАКМ и ПК: $r=0,390$, $p=0,109$.

Заключение. Результаты пилотного исследования дают основание сосредоточиться на исследовании уровня ММП-9 в ПАКМ больных ММ, динамическое изменение которого может быть сопряжено с глубиной ответа и длительностью периода без прогрессии после ауто-ТГСК.

Липатов И. С., Тезиков Ю. В.

СТРАТИФИКАЦИЯ БЕРЕМЕННЫХ ПО СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ НОВОЙ SARS-COV-2-ИНФЕКЦИИ ПО ДИНАМИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНО-ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Введение. Проблема COVID-19 (C19) приобрела планетарное значение, в связи с чем поиск информативных критериев тяжести заболевания, определяющей тактику ведения пациентов, является своевременным. Процессы гестационной адаптации связаны с активацией сосудистого эндотелия и формированием гиперкоагуляционного статуса, что, несомненно, подвергается трансформации при присоединении C19. Оценка эндотелиально-гемостазиологической дисфункции (ЭГД) у беременных с C19 позволит выделить маркеры степени тяжести инфекционного процесса.

Цель работы. Разработка патогенетически обоснованных критериев степени тяжести C19 у беременных.

Материалы и методы. Обследованы 106 беременных с C19 в III триместре гестации без сопутствующей патологии: I группа — 43 пациентки с легким течением C19; II — 35 со среднетяжелым течением; III — 28 с тяжелым течением. Контролем служили 30 здоровых беременных. В крови беременных определялись: циркулирующие эндотелиальные клетки (ЦЭК, по Н.Н. Петрищеву (2001)), индекс цитотоксичности антиэндотелиальных антител (ИЦ АЭАТ, техника перекрестной пробы с моноцитами), фибронектин (ФН, метод ИФА), максимальная амплитуда агрегации тромбоцитов с коллагеном (МААТ), объем тромбоцитов (Tv), фракция незрелых тромбоцитов (Тн). Применялись методы дескриптивной статистики (M(SD)), корреляционного и ROC-анализов, расчет чувствительности (Se) и специфичности (Sp).

Результаты и обсуждение. Исследованные показатели соответственно легкой, среднетяжелой и тяжелой степени тяжести

C19 контролю составили (M(SD)): ЦЭК (кл/100 мкл) — 33(5), 45(4), 58(6), 24(3); ИЦ АЭАТ (%) — 22(4,5), 35(6,3), 78(9,1), 10(3,1); ФН (мкг/мл) — 382(24), 469(27), 559(32), 305(21); МААТ (%) — 51,2(3,1), 60,7(3,4), 69,8(3,9), 43,4(2,7); Tv (фл) — 8,16(0,29), 8,92(0,33), 9,94(0,35); 7,46(0,25); Тн (%) — 3,5(1,2), 4,9(1,4), 5,4(1,5), 2,9(1,1). Корреляционный анализ объективизировал значение каждого параметра в оценке тяжести течения инфекционного процесса: сильная положительная связь показана для ЦЭК и ФН (k 0,83 и 0,89, $p < 0,001$), средней силы — для ИЦ АЭАТ и МААТ (k 0,71 и 0,62, $p < 0,01$), слабая для Tv и Тн (k 0,33 и 0,31, $p < 0,01$). Пороговые значения наиболее значимых показателей для ранней диагностики тяжелого течения C19 составили: ЦЭК > 49 (AUC=0,915, ОШ=4,86 (95%ДИ 1,52–9,78), $p < 0,001$), что свидетельствует об «отличном» качестве диагностики; ФН > 496 (AUC=0,843, ОШ=3,24 (95%ДИ 1,26–7,15), $p < 0,001$), что соответствует «очень хорошему» качеству информативности. Основные операционные характеристики клинической эпидемиологии для маркеров ЦЭК и ФН составили: Se — 88,1% и 83,5%, Sp — 82,3% и 79,6% — соответственно. Выделение данных маркеров объясняется тем, что эндотелиоциты при C19 повреждаются путем апоптоза, при этом освобождающийся ФН является универсальным маркером гиперкоагуляции.

Заключение. Динамическая оценка маркеров ЭГД — ЦЭК и ФН у беременных с C19 является высокоинформативной и позволяет стратифицировать беременных по степени тяжести C19.

Лобанова Т. И., Усикова Е. В., Воробьев В. И., Капланов К. Д., Ульянова М. А., Кобзев Ю.Н., Птушкин В. В.

КОМБИНАЦИЯ ВЕНЕТОКЛАКСА И ГИПОМЕТИЛИРУЮЩИХ АГЕНТОВ ПРИ ПЕРВИЧНЫХ И ВТОРИЧНЫХ ОМЛ

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

Введение. Исследования I–III фаз продемонстрировали сочетание высокой эффективности и приемлемой токсичности комбинаций гипометилирующих агентов (НМА) и веноклокса (VEN) в первой линии терапии острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) в старшей возрастной группе. Это способствовало изучению эффективности комбинаций НМА+VEN в терапии рецидивов и резистентных (Р/Р) форм ОМЛ, а также в случаях трансформации ХМПЗ/МДС в ОМЛ.

Цель работы. Оценка эффективности и показателей выживаемости у пациентов с ОМЛ в рутинной практике.

Материалы и методы. С октября 2017 г. по декабрь 2021 г. терапию VEN+НМА (DAC/AZA) получили 33 пациента с ОМЛ, 14 (42%) мужчин и 20 (58%) женщин, медиана возраста — 60 лет (23–83 года). В 14/33 (42%) случаях режим назначен при Р/Р ОМЛ и в 20/33 (61%) — в качестве индукционной терапии. У 10/33

(30%) ОМЛ развился из МДС, у 1(3%) диагностирован одномерно с ХЛЛ и у 1 (3%) являлся трансформацией истинной полицитемии. Молекулярно-генетическое исследование выполнено 23/33 (69,69%), мутация FLT3-ITD определена у 5/23 (21,73%). Цитогенетическое исследование выполнено 32/33 (96,96%) пациентам, хромосомные aberrации определены у 18/32 (56,25%). Комплексный кариотип — 9,37% (3/32), моносомия 7 — 15,62% (5/32), трисомия 8 — 15,62% (5/32).

Результаты и обсуждение. Полная ремиссия и полная ремиссия с неполным восстановлением достигнуты у 24 (72,72%) пациентов. В группе первичного ОМЛ ремиссии констатированы в 16/20 (80%), в группе вторичного — 8/12 (67%) ($p=0,3$). Минимальная остаточная болезнь (МОБ) методом проточной ИФТ определена у 18 (54,54%) пациентов, при этом МОБ-негативность констатирована в 78,8% (у 14 из 18 пациентов) случаев, МОБ позитивный статус в 22,2% (у 4 из 18

График 1. Общая выживаемость в группе (n=34)

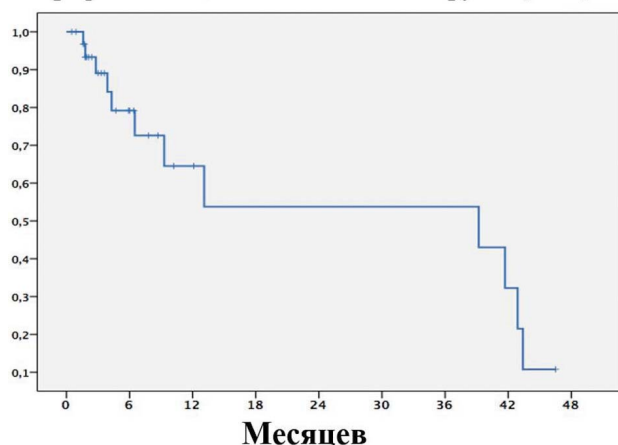
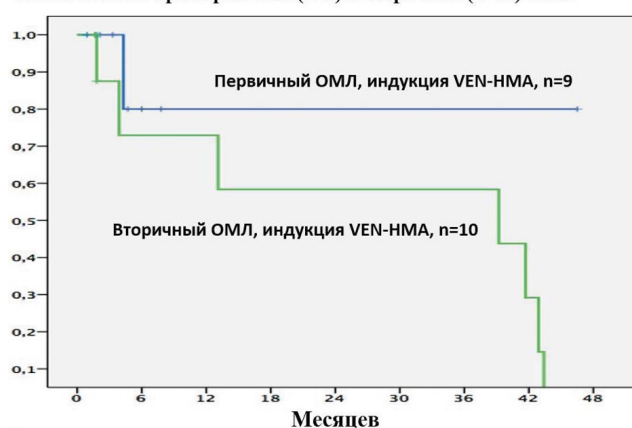


График 2. Терапия VEN-НМА в качестве индукции ремиссии. Общая выживаемость при первичном (n=9) и вторичном (n=10) ОМЛ



пациентов). К началу декабря 2021 г. живы 22 (67%) пациента, умерло 12 (36%) человек: из группы первичного ОМЛ — 5/21 (24%) и 7/11 (64%) в группе вторичного ($p=0,6$). От резистентного рецидива в процессе терапии погиб 1 (3,03%) пациент. Развитие коронавирусной инфекции было констатировано в 10/33 (30%) случаях, из них у 2 (20%) пациентов коронавирусная инфекция стала причиной летального исхода. Аллогенная трансплантация выполнена 5/33 (15%) пациентам. Медиана наблюдения составила 5 месяцев (1–47). Медиана ОВ — 39 месяцев, общая 2-летняя выживаемость — 73% (графики 1, 2).

Лукина К. А., Цветаева Н. В., Латышев В. Д., Яцык Г. А., Киценко А. Е., Лукина Е. А.

МЕТАБОЛИЗМ ЖЕЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНУРИЕЙ: ПЕРЕГРУЗКА ИЛИ ДЕФИЦИТ?

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) — редкое приобретенное клональное заболевание крови, в основе которого лежит комплемент-опосредованный лизис эритроцитов, обусловленный приобретенным генетическим дефектом поверхностных мембран эритроцитов. Следствием внутрисосудистого гемолиза является постоянная или периодическая гемоглобинурия, ведущая к хронической потере железа и развитию железодефицитного состояния. С другой стороны, систематические трансфузии эритроцитов у больных с глубокой анемией могут приводить к развитию посттрансфузионной перегрузки железом.

Цель работы. Оценить состояние метаболизма железа у больных ПНГ на основании анализа лабораторных параметров и данных МРТ в режиме T2*.

Материалы и методы. Исследования проведены у 55 больных ПНГ, которые прошли обследование в НМИЦ гематологии в 2015–2021 гг. (медиана возраста 44 года). Пациенты были разделены на 3 группы: 1) 39 больных, которые не получали патогенетическую терапию экулизумабом, 2) 6 больных получали экулизумаб ранее (по техническим причинам терапия прекращена), 3) 10 больных на постоянной терапии экулизумабом. Для характеристики метаболизма железа: 1) исследовали сывороточные показатели ферритина, железа, трансферрина и ОЖСС; 2) выполняли МРТ печени и почек в режиме T2*.

Результаты и обсуждение. На основании индивидуального анализа лабораторных показателей у больных ПНГ были выявлены 3 типа нарушений обмена железа: дефицит железа, перегрузка железом и разнонаправленные изменения, на основании которых определить тип нарушения обмена железа не представлялось возможным. У половины больных, не получавших патогенетической терапии, сывороточные показатели метаболизма железа находились в пределах нормальных значений, у 33% выявили разнонаправленные изменения. По данным МРТ, в режиме T2* у всех нелеченных больных ($n=29$) выявили признаки перегрузки железом паренхимы почек, у 21% — ткани печени. У 5 (83%) из 6 больных, ранее получавших лечение экулизумабом, выявили лабораторные признаки перегрузки железом и МР-признаки гемосидероза печени. Все эти пациенты ранее получали множественные

Заключение. Комбинация НМА+VEN позволяет достигать МОБ-негативные ремиссии не только в первой линии, но и при терапии Р/Р ОМЛ, в том числе и у пациентов с тяжелым соматическим статусом. Важно отметить, что наряду с низкой токсичностью, продемонстрированной в международных исследованиях, мы отметили относительно низкую летальность при инфицировании COVID-19. Наряду с этим отсутствие плато на кривой ОВ делает необходимым применение алло-ТКМ у пациентов моложе 65–70 лет.

гемотрансфузии. У всех 6 больных выявлены МР-признаки гемосидероза почек. У 7 (70%) из 10 больных, получающих постоянное лечение экулизумабом, выявили разнонаправленные изменения лабораторных показателей. По данным МРТ в режиме T2*, у 75% больных на лечении выявлены признаки перегрузки железом тканей печени.

Заключение. Результаты проведенного анализа свидетельствуют о том, что сывороточные параметры метаболизма железа недостаточно информативны у больных ПНГ, при этом МРТ в режиме T2* — высокоинформативный метод диагностики гемосидероза печени и почек. Все больные с выявленными лабораторными и МР-признаками перегрузки железом имели множественные гемотрансфузии в анамнезе. МР-признаки гемосидероза почек выявлены у 100% больных ПНГ, не получающих лечение экулизумабом. Отложение железа в паренхиме почек, вероятно, играет важную роль в патогенезе острой и хронической почечной недостаточности, нередко осложняющей течение ПНГ.

Таблица.

Параметры	Группа 1 (N=10) На терапии экулизумабом	Группа 2 (N=6) Получали экулизумаб ранее	Группа 3 (N=39) Нелеченные
Ж:М	5:5	4:2	12:27
Возраст, годы	46	37,5	38
Гемоглобин, г/л (медиана)	92,5 (67–137)	76,5 (56–89)	80 (53–136)
ЛДГ, Е/л (медиана)	534,5 (357–3611)	3296 (1580–7444)	2324 (444–9792)
ПНГ-клон %:			
Эритроциты (медиана)	69	36	47
Гранулоциты (медиана)	98	98	93
Моноциты (медиана)	98	98	93
Длительность терапии экулизумабом, мес. (медиана)	52,5 (14–72)	23 (7–38)	-
Обмен железа:			
Норма	0	0	19 (49%)
Перегрузка	3 (30%)	5 (83%)	6 (16%)
Дефицит	0	0	1 (2%)
Разнонаправленные изменения	7 (70%)	1 (17%)	13 (33%)
МРТ в режиме T2*:			
Перегрузка печени	N=8 6 (75%)	N=8 5 (83%)	N=29 6 (21%)
Перегрузка почек	1 (13%)	6 (100%)	29 (100%)

Лямкина А. С.¹, Ковынев И. Б.¹, Перепечеева М. Л.², Гришанова А. Ю.², Березина О. В.¹, Поспелова Т. И.¹, Логвиненко Н. И.¹

УРОВЕНЬ ГЕНА MIR203A ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФАЗАХ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА (ХМЛ)

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ²НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАН

Введение. Микро-РНК играют важную роль в регуляции пролиферации, миграции опухолевых клеток и их чувствительности к химиотерапии. Исследование микро-РНК может предсказать развитие опухоли, однако прогностическая ценность этого маркера нуждается в изучении. Экспрессия miR203 в клеточных линиях солидных опухолей ингибирует пролиферацию и миграцию клеток, повышает чувствительность к апоптозу опухоли и ингибирует онкогенез *in vivo*. В научных работах показано, что низкая экспрессия miR203 наблюдается у пациентов с различными солидными опухолями.

Цель работы. Изучить экспрессию уровня гена miR203a в клиническом материале у пациентов с ХМЛ с различными

результатами противоопухолевой терапии: с большим молекулярным ответом (БМО), полным цитогенетическим ответом (ПЦО) и в прогрессирующих фазах заболевания (в хронической фазе (ХФ) и фазе акселерации (ФА) у пациентов, резистентных к специфической терапии).

Материалы и методы. Исследованы периферическая кровь, костный мозг и внеклеточные микровезикулы у 56 больных ХМЛ, получающих терапию ингибиторами тирозинкиназы в рекомендуемых терапевтических дозах. Пациенты были разделены на 3 группы: а) 28 человек в группе ХФ, БМО (МО $\geq$ 3,0, BCR/ABL<0,1%); б) 15 человек в группе ХФ, ПЦО (Ph+0%, МО<3,0, BCR/ABL>0,1%); в) 10 человек — резистентные к терапии в ХФ без ПЦО и в ФА. Эксперимент

проводился на оборудовании Института молекулярной биологии и биофизики, центр «Протеомный анализ» (Новосибирск, Россия). Общая РНК, включая miRNA, была получена с использованием реагента TRIzol (Ambion, США) в соответствии с инструкциями производителя. РНК транслировали в комплементарную ДНК с помощью miRNA-специфических праймеров структуры шпильки и обратной транскриптазы M-MuLV — RN («Биолабмикс», Россия). Уровень экспрессии miR203a был изучен методом ПЦР в реальном времени с использованием принципа TaqMan на оборудовании iCycler CFX96. В качестве внутреннего стандарта применялась малая ядерная РНК U6. Все реакции проводились в триplete. Данные были проанализированы методом 2-ΔCt. Статистическая обработка данных проведена с помощью программы Statistica (StatSoft, Inc., США).

Результаты и обсуждение. Уровень экспрессии гена miR203a был значительно выше ($p < 0,05$) в микровезикулах у больных

с БМО, чем у больных с прогрессией ХМЛ. При оценке результатов в группе с ПЦО были получены существенные различия между всеми изученными субстратами данной группы и группы с прогрессией ХМЛ. Не было никаких существенных различий между группой, которая достигла БМО, и больными, которые достигли ПЦО, что указывает на значительную роль в прогнозе достижения полного цитогенетического ответа. Также была получена обратная корреляция между уровнем экспрессии гена miR203a в миелоцитах, лимфоцитах и плазме костного мозга ($p < 0,05$) и тяжестью фазы ХМЛ.

Заключение. Результаты демонстрируют, что экспрессия miR203 уменьшается в зависимости от прогрессирования тяжести ХМЛ, что может привести к снижению апоптоза опухолевых клеток, увеличению миграции и устойчивости к противоопухолевой терапии.

Лямкина А. С.¹, Орлов П. С.², Максимов В. Н.², Воропаева Е. Н.², Поспелова Т. И.¹

АНАЛИЗ ДЛИНЫ ТЕЛОМЕР ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ МИЕЛОЛЕЙКОЗЕ

¹Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, ²ФГБУ «НИИ терапии и профилактической медицины» СО РАМН — филиал Федерального исследовательского центра Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; Новосибирский национальный исследовательский государственный университет

Введение. При хроническом миелоидном лейкозе (ХМЛ) в определенной точке и в определенное время BCR-ABL-положительные гемопоэтические стволовые клеточные клетки претерпевают около 10 избыточных клеточных делений по сравнению с их здоровыми аналогами, что может быть подтверждено исследованием длины теломерных фрагментов хромосом. Длина теломер может коррелировать с оставшимся временем от хронической фазы до фазы прогрессии опухоли, то есть ускоренное сокращение теломер можно расценить как признак неблагоприятного прогноза.

Цель работы. Оценить длину теломерных фрагментов хромосом крови (ДТЛкр) в группе больных с ХМЛ по сравнению с пациентами без гемобластоза.

Материалы и методы. Мы провели первичную оценку ДТЛкр хромосом у 27 больных ХМЛ, получавших таргетную терапию (средний возраст пациентов 50,5 года, женщин — 55,6%, мужчин — 44,4%). Группа женщин была более однородной: преобладали пациенты в ремиссии — большой молекулярный ответ и цитогенетический ответ у 53,3% больных, у мужчин преобладали первичные больные с прогрессирующими фазами заболевания — 58,3%. Контрольная группа стратифицирована по полу и возрасту. ДТЛкр исследована на основе методики R.T. Sawthorn и соавт. (2002 г.), применялась количественная полимеразная цепная реакция в реальном времени (qPCR). Данные проверяли на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. Критическое значение уровня статистической значимости принимали = 0,05.

Результаты и обсуждение. Средний уровень ДТЛкр в группе пациентов с ХМЛ был короче на 17%, чем в контрольной

группе, а медиана — на 39,6%. Распределение не соответствовало нормальному, для сравнения использованы непараметрические критерии. ДТЛкр была короче у женщин с ХМЛ, чем в контроле (в среднем на 46,5%, $p < 0,001$; асимптотическая значимость (2-сторонняя) в тесте Манна — Уитни). У мужчин достоверных различий не получено (в среднем при ХМЛ длина больше на 7,2%, но тем не менее медиана при ХМЛ также меньше на 22,9%, чем в контроле). Существует ряд работ, показывающих взаимосвязь между стажем курения и риском развития ХМЛ. Мы провели анализ ДТЛкр у больных с ХМЛ и контрольной группой в зависимости от опыта курения. У курящих женщин ДТЛкр была меньше на 75,7%, чем в контроле ($p = 0,018$). У мужчин таких же данных не получилось: ДТЛкр больше на 22,1%, чем в контроле. В группе некурящих мужчин данные, представленные в зарубежной литературе, подтвердились: ДТЛкр на 51,3% короче, чем в контроле, у женщин — короче на 43,1%. Получены различия в ДТЛкр у мужчин при оценке взаимодействия 2 переменных курение*ХМЛ ($p = 0,024$), различий у женщин не выявлено.

Заключение. Результаты указывают на укорочение ДТЛкр в группе больных ХМЛ по сравнению с пациентами без гемобластоза. Неоднородные результаты у мужчин с ХМЛ, вероятно, связаны с малой группой и преобладанием резистентных форм заболевания. Кроме того, в литературе есть данные, что при прогрессирующих и резистентных формах течения ХМЛ сохраняются агрессивные клоны лейкозных клеток с удлинением теломерами в результате повышенной активности теломеразы. В то же время медиана ДТЛкр у мужчин с ХМЛ меньше, чем в контрольной группе, что соответствует данным литературы.

Макарик Т. В.¹, Сабиров К. Р.¹, Киценко Е. А.², Степанова Е. А.¹, Треглазова С. А.¹, Февралева И. С.¹, Куликов С. М.¹, Судариков А. Б.¹

ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОГО ЗНАЧЕНИЯ МАРКЕРОВ ТРОМБОФИЛИИ У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

Введение. Одной из основных проблем клинического течения миелопролиферативных заболеваний (МПЗ) являются тромботические осложнения, которые проявляются нарушением микроциркуляции, артериальными и венозными тромбозами. По данным литературы, мутации в гене JAK2, которые часто ассоциируются с МПЗ, способствуют развитию венозных тромбозов. Даже при отсутствии признаков явного МПЗ значительная часть пациентов с тромбозами воротной (портальной вены) и тромбозами сосудов головного мозга несет мутацию JAK2 V617F и имеет риск повторных тромбозов. Известно, что наследственные тромбофильные состояния, такие как врожденная недостаточность антикоагулянтов (антитромбин, протеин С и протеин S) и генетические мутации

(фактор V Лейден, протромбин G20210A и др.), играют важную роль в патогенезе венозных тромбозов. Однако исследования, изучающие потенциальный вклад этих мутаций в тромботический риск, предоставили лишь ограниченную информацию.

Цель работы. Оценка прогностического значения маркеров тромбофилии у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями, обусловленными мутацией в гене JAK2, для выбора тактики лечения.

Материалы и методы. Обследовано 50 пациентов с МПЗ (ВОЗ, 2016 г.), прооперированных по поводу осложнений тромбоза воротной вены (кровотечения из варикозных вен желудка и пищевода) в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

В качестве контрольной группы — 72 донора крови и ее компонентов. Выделение ДНК проводили из 5–10 мл крови и костного мозга с использованием стандартной солевой экстракции и с помощью набора реагентов «AmpliSens» (Россия) и в соответствии с инструкцией производителя. Концентрацию и чистоту ДНК оценивали спектрофотометрически. Мутацию JAK2 V617F количественно определяли с помощью «Набора реагентов для обнаружения мутации V617F G/T гена JAK2» («Синтол», Россия) в соответствии с инструкциями производителя. Полиморфизмы G1691A в гене F5 (мутация Лейдена), G20210A и T165M в гене F2, C677T и A1298C в гене MTHFR и (675)4G/5G в гене PAI-1 с помощью разработанной нами мультиплексной аллель-специфической полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (АС-ПЦР-РВ).

Результаты и обсуждение. У 86% пациентов с МПЗ (группа № 1) была обнаружена мутация в гене JAK2. В контрольной группе (№ 2) мутации в гене JAK2 не обнаружено. Распределение частот мутаций G1691A в гене F5 (мутация Лейдена), G20210A и T165M в гене F2, C677T и A1298C в гене MTHFR и (675)4G/5G в гене PAI-1 в группах № 1 и 2 представлено в таблице. В группе № 1 частота гетерозиготной мутации в гене F5 составила 8,9%. Это более чем в 6 раз превышает аналогичное значение в группе № 2. В 1,74 раза частота гомозиготной мутации (675)4G/5G в гене PAI-1 в группе № 1 оказалась больше, чем в группе № 2. Частоты гетерозиготной мутации T165M в гене F2 у пациентов и доноров крови составили 28,9% и 4,4% соответственно. Таким образом, частоты

мутаций генов F5, F2 и PAI1 статистически значимо различаются у пациентов с тромбозами, ассоциированными с МПЗ, и доноров крови и ее компонентов.

Закключение. Информация о наличии маркеров наследственной тромбофилии может иметь прогностическое значение для оценки риска тромботических осложнений у пациентов с МПЗ с мутацией JAK2 V617F.

Таблица. Встречаемость мутаций в генах тромбофилии у пациентов с МПЗ и тромбозами (группа № 1) и доноров крови и ее компонентов (группа № 2)

Мутация	Вид мутации	Частота мутации в группе №, %		ODR / P
		1	2	
F 5 G1691A	гетерозиготная	8,9% (4/45)	1,4 (1/71)	ODR=6,8 (0,7–63,2) P _{Fisher} =0,07
	гомозиготная	0	0	
MTHFR C 677T	гетерозиготная	17,8% (8/45)	49,3% (35/71)	P _χ ² =0,002
	гомозиготная	6,7% (3/45)	8,5% (6/71)	
MTHFR A1298C	гетерозиготная	60% (27/45)	46,5% (33/71)	P _χ ² =0,4
	гомозиготная	4,4% (2/45)	5,6% (4/71)	
PAI 1 (-675)4G/5G	гетерозиготная	37,8% (17/45)	62% (44/71)	P _χ ² =0,04
	гомозиготная	44,4% (20/45)	25,4 (18/71)	
F2 G20210A	гетерозиготная	4,4% (2/45)	2,8% (2/71)	P _χ ² =0,4
	гомозиготная	2,2% (1/45)	0	
F 2 T165M	гетерозиготная	28,9% (13/45)	26,8% (19/71)	P _χ ² =0,8
	гомозиготная	4,4% (2/45)	7,0% (5/71)	

Макаров М. С.

ВЛИЯНИЕ РАЗНЫХ ДОЗ ТИКАГРЕЛОРА НА АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА *IN VITRO*

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

Введение. Препараты-антиагреганты широко используются для предотвращения развития тромботических осложнений. Антитромботический эффект антиагрегантов достигается путем снижения способности тромбоцитов к активации на фоне сохранения их структурной целостности. Подбор эффективной дозы антиагреганта имеет большое значение для клинической практики. В настоящее время все большее распространение получает препарат прямого действия тикагрелор, однако обоснование необходимых дозировок проводится без подробного исследования структурной целостности и функциональной активности тромбоцитов.

Цель работы. Исследовать влияние разных доз тикагрелора на морфофункциональные характеристики тромбоцитов человека.

Материалы и методы. Исследовали тромбоциты венозной крови, взятой у 30 доноров компонентов крови. Анализ тромбоцитов проводили с помощью морфофункционального метода, включающего окрашивание тромбоцитов витальными флуорохромными красителями с последующим их анализом во флуоресцентном микроскопе (Патент РФ № 2485502). В работе исследовали тромбоциты в присутствии 5–100 мг/л тикагрелора. Оценивали морфофункциональную активность тромбоцитов (МФАТ), в баллах (норма 35–60 баллов); долю тромбоцитов с гранулами, не адгезирующих на стекле (%); долю тромбоцитов, способных в процессе адгезии формировать обширную ламеллу (%).

Результаты и обсуждение. Дозы 5 и 10 мг/л тикагрелора не оказывали видимого действия на адгезивную активность тромбоцитов — практически все биологически полноценные тромбоциты с гранулами активно адгезировали на стекле и формировали

ламеллу. При 15 мг/л доля адгезирующих клеток с ламеллой значительно снижалась и составила 27,5±1,9%, доля клеток, не способных адгезировать, — 34,6±2,3% соответственно. В опытах с 25 и 30 мг/л тикагрелора рост ламеллы полностью отсутствовал, одновременно с этим свыше 50% тромбоцитов с гранулами не контактировали со стеклом. Наиболее заметным этот эффект был в опытах с 30 мг/л, где доля тромбоцитов, не адгезирующих на стекле, составила 78,4±2,2%. В присутствии 35 мг/л тикагрелора доля тромбоцитов с гранулами, не способных адгезировать на стекле, значимо не отличалась от аналогичного показателя при 25 мг/л (53,1±2,5%), при этом 10% тромбоцитов формировали ламеллу, т.е. эффект ингибирования роста ламеллы был уже меньше, чем при 25–30 мг/л тикагрелора. В условиях 5–35 мг/л тикагрелора уровень МФАТ тромбоцитов соответствовал норме. При дозах тикагрелора 50–100 мг/л еще до контакта со стеклом в тромбоцитах с гранулами наблюдалось изменение морфологии, снижение МФАТ, т.е. 50–100 мг/л тикагрелора вызывали повреждение тромбоцитов с гранулами. При этом более 80% тромбоцитов с гранулами могли адгезировать на стекле, у 20–30% тромбоцитов с гранулами формировалась ламелла. Таким образом, избыточные дозы тикагрелора уже не оказывают желаемого блокирующего действия на тромбоциты и могут быть токсичными для тромбоцитов.

Закключение. Для блокировки адгезивной активности тромбоцитов без нарушения их структурной целостности наиболее эффективной является доза 30 мг/л тикагрелора. При концентрации тикагрелора 50 мг/л эффективность препарата резко снижается, одновременно с этим происходит повреждение структуры тромбоцитов.

Макунина Э. А., Соловьев М. В., Фирсова М. В., Шерстнев А. А., Абакумова А. В., Мамаева Е. А., Старцев А. А., Сурин В. Л., Ковригина А. М., Менделеева Л. П.

СОПОСТАВЛЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА MAGE-C1 И БЕЛКА MAGE-C1 У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В настоящее время сохраняется необходимость в поиске оптимизированных инструментов для прогнозирования

течения множественной миеломы (ММ) и мониторинга ответа на терапию. Аберрантная экспрессия гена MAGE-C1 и белка

mage-c1 активно изучается в качестве нового маркера опухолевой активности ММ.

Цель работы. Определить экспрессию гена MAGE-C1 методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) и белка mage-c1 иммуногистохимическим (ИГХ) методом и сопоставить результаты двух методов.

Материалы и методы. В проспективное исследование с февраля 2019 г. по ноябрь 2021 г. включено 32 больных ММ (18 мужчин, 14 женщин) в возрасте от 35 до 68 лет (медиана 57). Диагноз устанавливали согласно критериям IMWG. Всем больным в дебюте заболевания определяли уровень экспрессии гена MAGE-C1 методом ПЦР-РВ в образцах костного мозга, обогащенного CD138⁺ клетками, а также экспрессию белка mage-c1 в трепанобиоптатах костного мозга ИГХ-методом. Срок наблюдения составил от 1 до 26 месяцев (медиана 18). В качестве контроля использовались данные, полученные при исследовании костного мозга и трепанобиоптатов 7 здоровых доноров. Максимальное значение экспрессии гена MAGE-C1 у доноров составило 0,06 (2ΔCt). При проведении ИГХ-исследования у 5 доноров не было выявлено плазматических клеток (ПК), экспрессирующих белок mage-c1, у двух других были выявлены единичные ПК с экспрессией данного белка.

Результаты и обсуждение. В качестве порогового значения экспрессии гена MAGE-C1 принят показатель $\geq 0,06$ (2ΔCt). У 8 (25%) больных документирован уровень экспрессии гена MAGE-C1 ниже порогового, у 24 (75%) определялось надпороговое значение экспрессии (0,08–9,44; 2ΔCt). При определении степени экспрессии белка mage-c1 также были выделены 2 группы больных: с низким значением экспрессии (<5% от всех ПК, n=8) и надпороговой экспрессией (>5% от всех ПК, n=24). Кроме того, у 26 больных определена внутриклеточная локализация белка mage-c1: цитоплазматическая — в 24 образцах биоптатов и ядерно-цитоплазматическая — в 2 образцах (рис.). У больных с низкой экспрессией белка mage-c1 медиана экспрессии гена MAGE-C1

приближалась к пороговому уровню, разброс значений от 0,002 до 0,97 (2ΔCt). При надпороговой экспрессии белка mage-c1 медиана экспрессии гена MAGE-C1 достигала 0,53 (2ΔCt), разброс значений от 0,002 до 9,44 (2ΔCt), $p < 0,05$.

Закключение. В рамках проведенного анализа удалось определить, что результаты двух методов сопоставимы. Для дальнейших исследований возможно использование более доступного в клинической практике метода ИГХ. Кроме того, ИГХ-метод позволяет определить внутриклеточную локализацию белка mage-c1, что указывает на целесообразность дальнейшего изучения, поскольку может рассматриваться в качестве дополнительного критерия опухолевой активности.

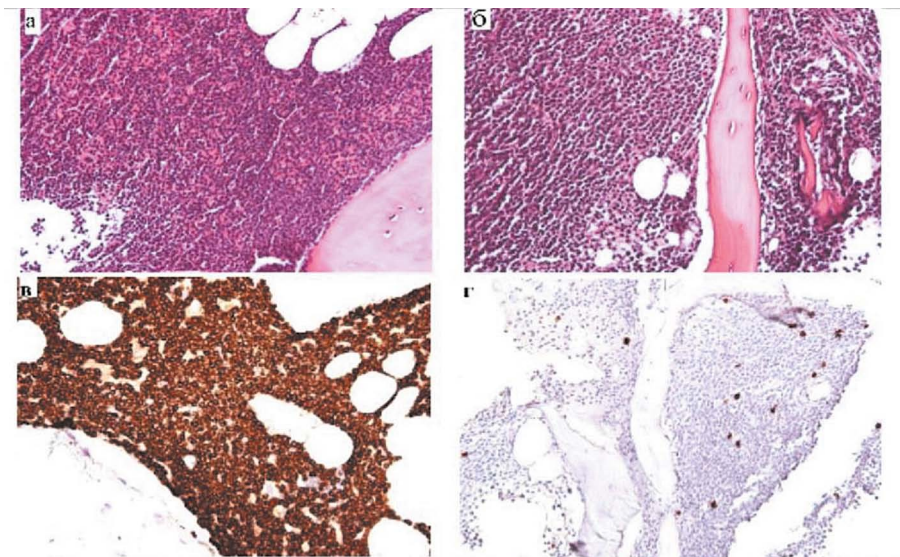


Рисунок. Гистологическая и иммуногистохимическая картины костного мозга двух больных ММ с различной локализацией и выраженностью экспрессии белка mage-c1 (увеличение $\times 200$). А, б (окраска гематоксилином и эозином): диффузная инфильтрация ПК со зрелой морфологией; в, г (окраска антителами к mage-c1): в – клетки плазмноклеточного инфильтрата моноформно экспрессируют mage-c1 (цитоплазматическая реакция), г – среди диффузного плазмноклеточного инфильтрата единичные клетки экспрессируют mage-c1 (ядерно-цитоплазматическая реакция)

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

ЗАВИСИМОСТЬ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ОТВЕТА ОТ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА MAGE-C1 У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Предполагается, что патологическая экспрессия гена MAGE-C1 способствует выживанию aberrantных плазматических клеток, защищая их от лекарственного апоптоза, и может выступать в качестве перспективного маркера рефрактерности при множественной миеломе (ММ).

Цель работы. Определить экспрессию гена MAGE-C1 методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) у больных ММ и оценить корреляцию экспрессии с клинико-лабораторными параметрами и ответом на терапию бортезомиб-содержащими курсами.

Материалы и методы. 85 больным ММ (38 мужчин, 47 женщин) в возрасте от 35 до 82 лет (медиана 58) с февраля 2019 г. по ноябрь 2021 г. были определены значения экспрессии гена MAGE-C1 методом ПЦР-РВ в образцах костного мозга, обогащенного CD138⁺ клетками. Диагностику ММ и оценку ответа после 6 курсов терапии трехкомпонентными схемами, включающими бортезомиб, производили согласно критериям IMWG. Стадия по ISS определена как I у 25 (29,5%) больных, II у 29 (34%), III

у 31 (36,5%). Высокий цитогенетический риск документирован у 23 больных, костные плазмцитомы — у 39, миеломная нефропатия — у 20. Медиана длительности наблюдения составила 11 мес. (4–30 мес.). В качестве контроля исследовались аналогичные костномозговые клетки 7 доноров, максимальное значение экспрессии MAGE-C1 у которых составило 0,06(2ΔCt). В зависимости

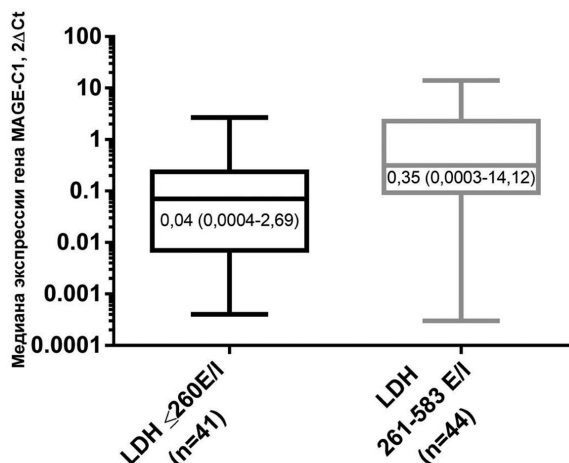


Рис. 1. Корреляционная зависимость активности ЛДГ от экспрессии гена MAGE-C1, $p = 0,0001$

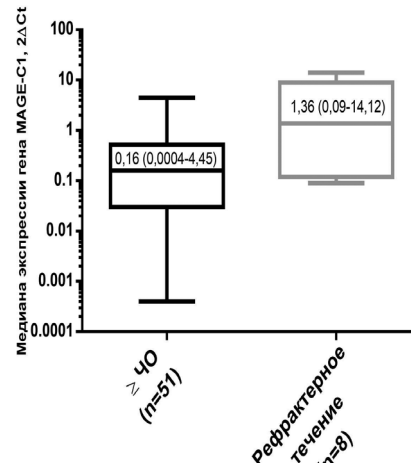


Рис. 2. Противоопухолевый ответ в зависимости от степени экспрессии гена MAGE-C1, $p < 0,0001$

от экспрессии MAGE-C1 больные были разделены на 3 группы: I (n=27) — с низким значением MAGE-C1 $\leq 0,06$ (2ΔCt), II (n=43) — с умеренной экспрессией 0,07–1,0 (2ΔCt), III (n=15) — с гиперэкспрессией $\geq 1,01$ (2ΔCt).

Результаты и обсуждение. В рамках однофакторного анализа было выполнено сопоставление экспрессии гена MAGE-C1 с такими клиничко-лабораторными параметрами, как: стадия по ISS, R-ISS, наличие костных плазмочитом, цитогенетических аномалий высокого риска, активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), уровень гемоглобина, креатинина, сывороточного кальция, альбумина и β2-микроглобулина. Значения экспрессии гена MAGE-C1 у больных с нормальными показателями ЛДГ (≤ 260 Е/л) были достоверно ниже по сравнению с больными, у которых отмечалась высокая активность ЛДГ (261–583 Е/л) [0,04 vs 0,35; 2ΔCt], $p < 0,05$ (рис. 1). Наличие костных плазмочитом значимо чаще документировалось у больных с повышенной экспрессией MAGE-C1, чем

у больных с экспрессией гена MAGE-C1 $\leq 0,06$: 54% vs 22%, $p = 0,04$. Противоопухолевый ответ на индукционную терапию был оценен у 59. У 100% больных со значением экспрессии $\leq 0,06$ (2ΔCt) достигнут $\geq$ частичный ответ (ЧО), тогда как у больных с гиперэкспрессией $\geq$ ЧО достигнут только в 66% случаев; $p = 0,01$. Кроме того, у больных с $\geq$ ЧО уровень экспрессии MAGE-C1 был достоверно ниже, чем у больных с рефрактерностью к бортезомибу [медиана 0,16 vs 1,36 (2ΔCt)]; $p < 0,05$ (рис. 2).

Заключение. Высокая экспрессия гена MAGE-C1 у больных ММ сочетается с повышением ЛДГ и наличием костных плазмочитом, что может отражать опухолевую активность при ММ. В рамках однофакторного анализа выявлено, что у больных со сниженными показателями экспрессии гена MAGE-C1 достижение противоопухолевого ответа $\geq$ ЧО на бортезомиб-содержащие схемы терапии достоверно выше, в то время как гиперэкспрессия исследуемого гена сопровождается рефрактерностью к бортезомибу.

Малолеткина Е. С., Туаева А. А., Лазарева О. В., Гармаева Т. Ц., Паровичникова Е. Н.

АЛГОРИТМ ПРОВЕДЕНИЯ ВЬЕЗДНОГО МЕРОПРИЯТИЯ С ОЦЕНКОЙ КАЧЕСТВА ОКАЗАНИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ (СМП) В СУБЪЕКТАХ РФ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В рамках реализации федерального проекта «Развитие сети НМИЦ и внедрение инновационных медицинских технологий» осуществляется организационно-методическое руководство краевыми, республиканскими, областными, окружными медицинскими организациями (МО) субъектов РФ.

Цель работы. Оценить организацию гематологической службы субъектов РФ и качество оказания медицинской помощи по профилю «гематология» в МО субъектов РФ посредством проведения выездных мероприятий (ВМ).

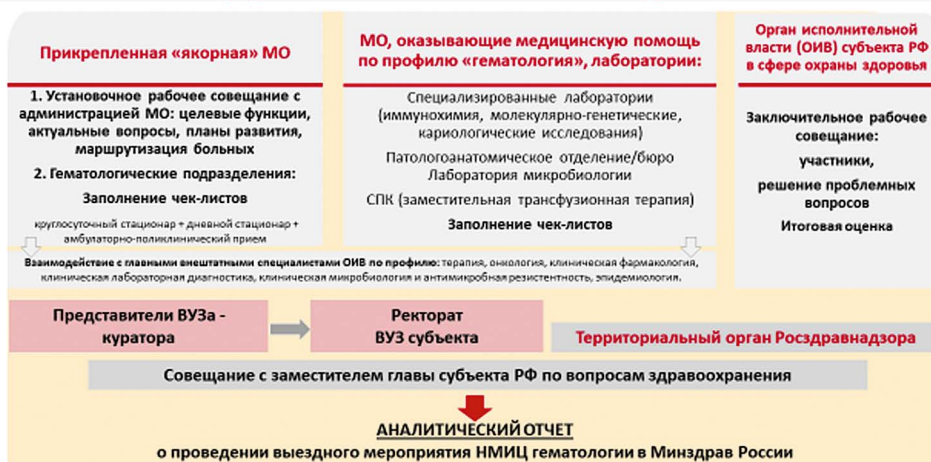
Материалы и методы. Данные чек-листов, разработанных экспертами НМИЦ гематологии, предварительно заполненные органом исполнительной власти в сфере охраны здоровья субъекта РФ (ОИВ), главным внештатным гематологом (ГВС) и другими ответственными лицами (ВУЗ, МО, МИАЦ) в рамках компетенций, об оказании специализированной медицинской помощи (СМП), формы федерального статистического наблюдения, ежегодные отчеты ГВС.

Результаты и обсуждение. ВМ в первую очередь направлены на посещение МО, где оказывают СМП пациентам с заболеваниями системы крови (ЗСК), с проведением установочного совещания с администрацией МО (рис.). Далее осуществляется визит в профильное и смежные отделения всех этапов оказания СМП с объективизацией данных предварительно заполненных чек-листов. Особое внимание уделяется специализированным лабораториям с иммунохимическими, молекулярно-генетическими, цитогенетическими, цитофлуориметрическими методами исследований, лаборатории микробиологии, вирусологии и патолого-анатомическому разделу, где проводится оценка доступности исследований и вопросы маршрутизации пациентов и биологического материала в МО/субъекте РФ/за его пределами. Кроме того, проводится оценка взаимодействия с трансфузиологической службой; кадрового обеспечения субъекта РФ, вопросов лекарственного обеспечения, возможности проведения телемедицинских консультаций, качества ведения регистров: «I4 ВЗН», орфанные заболевания,

раковый регистр и т.д., качества ведения медицинской документации и соблюдения клинических рекомендаций. По окончании ВМ проводится заключительное совещание с ОИВ с участием заместителя главы субъекта РФ, курирующего вопросы здравоохранения, представителей вуза-куратора, вуза-субъекта РФ, территориального органа Росздравнадзора, где обсуждаются предварительные итоги ВМ с перечнем предложений по снижению смертности населения по профилю «гематология», по совершенствованию оказания СМП и маршрутизации пациентов гематологического профиля и биологического материала, а также вопросы кадрового дефицита. Выводы с «дорожной картой» рекомендаций направляются в виде аналитического отчета в Минздрав России с копией в ОИВ.

Заключение. Проведение ВМ являются необходимой и действенной мерой оценки качества оказания СМП в субъектах РФ, поскольку позволяют объективизировать ранее полученную дистанционно информацию, оценить оснащение профильных и смежных отделений медицинским оборудованием, запрашивать необходимую документацию, в том числе медицинскую, интервьюировать сотрудников «якорных» МО субъектов РФ.

Алгоритм проведения выездного мероприятия в субъекте РФ с экспертной оценкой качества оказания гематологической помощи и организации профильной службы с представлением аналитического отчета в Минздрав России



Малышева Н. А.

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КАК ЛИЧНОСТНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВОВЛЕЧЕНИЯ ДОБРОВОЛЬЦЕВ В ДОНОРСТВО КОСТНОГО МОЗГА

ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови» ФМБА России

Введение. В настоящее время одним из наиболее эффективных методов лечения ряда онкогематологических заболеваний является трансплантация донорских клеток костного мозга и при этом потребность в данном виде медицинской помощи непрерывно растет. Но не более 20% пациентов имеют подходящего по генотипу родственного донора, большинству пациентам подбирают неродственных доноров в специальных регистрах. Ключевым условием для успешного проведения трансплантаций является наличие у неродственных доноров костного мозга психологических особенностей, определяющих их согласие на донацию. На сегодня доля отказов от сдачи костного мозга превышает 30%, причем частота отказов от донаций сильно варьирует среди доноров, рекрутированных из числа регулярных доноров крови, и лиц, не связанных с донорством. Очевидно, необходимо учитывать психологические особенности неродственных доноров костного мозга при рекрутинге добровольцев в регистр.

Цель работы. Выявить психологические особенности (определяющие их согласие на донацию) неродственных доноров костного мозга, рекрутированных из числа разных групп добровольцев (регулярные доноры крови и лица, не связанные с донорством).

Материалы и методы. В качестве выборки эмпирического исследования выступили 197 неродственных доноров, рекрутированных из числа разных групп добровольцев:

- неродственные доноры костного мозга, рекрутированные из числа не связанных с донорством крови добровольцев: сотрудники и курсанты учреждений силовых и правоохранительных ведомств РФ; волонтеры и члены благотворительных НКО; доноры костного мозга, рекрутированные из числа прочих

граждан (студенты, сотрудники прочих организаций, безработные) на массовых донорских акциях;

- неродственные доноры костного мозга, рекрутированные из числа регулярных доноров крови и ее компонентов субъектов учреждений службы крови РФ.

В эмпирической части исследования использованы следующие методики: опросник «Большая пятерка» П. Коста и Р. МакКрея (в адаптации А.Б. Хромова); опросник «Шкала совестливости» («Психодиагностический тест») В.М. Мельникова и Л.Т. Ямпольского; опросник «Самооценка склонности к экстремально-рискованному поведению» М. Цуккермана; опросник «Измерение альтруистических установок» М.И. Ясина; тест-анкета «Эмоциональная направленность» Б.И. Додонова; опросник склонности к тщеславию И.П. Ильина; социологическая анкета-опросник донора костного мозга, разработанная сотрудниками отдела развития донорства Кировского НИИ гематологии и переливания крови.

Результаты и обсуждение. В докладе представлены анализ причин недоступности (в т.ч. отказов) разных категорий доноров костного мозга, а также результаты матстатанализа результатов психодиагностических методик.

Заключение. Выявленные результаты исследования о психологических особенностях неродственных доноров костного мозга, рекрутированных из числа разных групп добровольцев, возможны к использованию для разработки практических рекомендаций по организации эффективного рекрутинга добровольцев в базу регистра потенциальных доноров костного мозга в целом и для формирования эффективной стратегии рекрутинга потенциальных доноров костного мозга в регистре в частности.

Мамаев Н. Н., Шакирова А. И., Зубаровская Л. С.

НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФЕНОМЕНА ГИПЕРЭКСПРЕССИИ ГЕНА BAALC У БОЛЬНЫХ ОМЛ

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

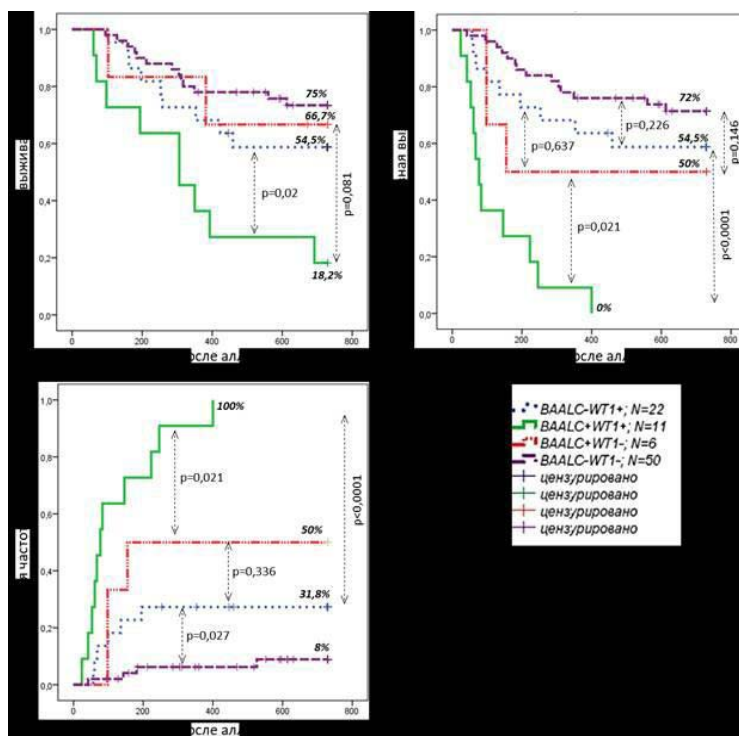
Введение. Как известно, свойственное острому миелоидному лейкозу (ОМЛ) прогностически значимое повышение уровня экспрессии гена BAALC имеет место у 60% больных, а его избирательная экспрессия присуща ранним лейкозным предшественниками (РЛП) с иммунофенотипом CD34⁺CD38⁻. Этот важный момент позволил нам высказать предположение, что за рецидивы лейкозов и их резистентность к терапии, скорее всего, ответственны сами BAALC-экспрессирующие РЛП, а не производимый ими молекулярный продукт. По этой же причине их содержание в костном мозге в динамике может быть определено в режиме реального времени с помощью стандартной количественной полимеразной цепной реакции (РВ-кПЦР).

Цель работы. На примерах специально выбранных цитогенетических и молекулярных вариантов ОМЛ обосновать правомочность существования данной концепции и целесообразность ее дальнейшего изучения и использования в клинике.

Материалы и методы. Исследование выполнено у 25 детей и 53 взрослых, в лечении которых использовали трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Определение уровня экспрессии гена BAALC осуществляли с помощью РВ-кПЦР. Порог для разграничения высоких и низких уровней экспрессии равнялся 31%. В тех же аспиратах костного мозга у всех больных определяли содержание бластных элементов и уровни экспрессии гена WT1, порог которого традиционно равнялся 250 копиям/10⁴ копий гена ABL1.

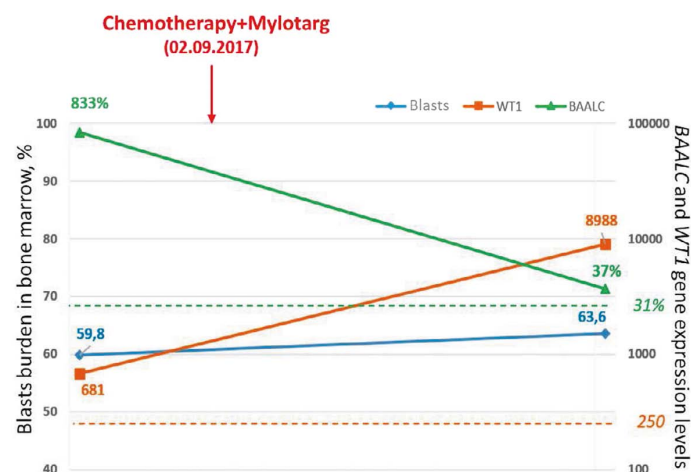
Результаты и обсуждение. Среди 50 леченных ТГСК больных количество BAALC-экспрессирующих РЛП было максимально увеличено при M1, M2, M4 и M5 ФАБ вариантах, причем одинаково часто у взрослых и детей. Они, как правило, отсутствовали при M3 и M7 вариантах. Важным неблагоприятным фактором, ассоциированным с увеличением частоты рецидивов

и укорочением безрецидивной выживаемости, стало сочетанное повышение уровней экспрессии генов BAALC и WT1, причем как перед выполнением трансплантации, так и в посттрансплантационном периоде. Сравнительный анализ содержания



BAALC-экспрессирующих РЛП у леченных трансплантацией больных детей и взрослых с EVI1+ОМЛ показал, что частота встречаемости повышенного содержания этих клеток у детей и взрослых на этапе постановки диагноза и перед трансплантацией была одинаковой. В то же время медиана общей выживаемости у детей была дольше, чем у взрослых (999 против 317 дней соответственно). Объяснение этому видится в ожидаемом нами низком содержании BAALC-экспрессирующих РЛП при детских лейкозах. Наконец, исследование в группе больных с FLT3+ ОМЛ, леченных гемтузумаб озогомицином, обнаружило прямое действие этого препарата на BAALC-экспрессирующие РЛП, что нашло отражении в снижении резко повышенного до лечения уровня экспрессии гена BAALC до порогового.

Заключение. Количественное определение в динамике BAALC-экспрессирующих РЛП с помощью РВ-кПЦР открывает новые возможности не только для понимания патогенеза рецидивов ОМЛ, но и для оценки эффективности проводимой терапии.



Мамаева Е. А., Фирсова М. В., Соловьев М. В., Абакумова А. В., Старцев А. А., Макунина Э. А., Костина И. Э., Ковригина А. М., Менделеева Л. П.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ, ОСЛОЖНЕННОЙ КОСТНЫМИ ПЛАЗМОЦИТОМАМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Множественная миелома (ММ) — это В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. ММ может протекать с развитием костных и/или экстрамедуллярных плазмоцитом. По данным ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, костные плазмоцитомы с разрушением коркового слоя кости и выходом опухоли за пределы кости встречаются у 49,6% пациентов с впервые выявленной ММ (Костина И.Э. и соавт., 2018). В последние годы ряд авторов предлагает выделить отдельную клиническую форму ММ, характеризующуюся формированием костных плазмоцитом и минимальным поражением костного мозга.

Цель работы. Сопоставить клинико-лабораторные параметры заболевания в зависимости от наличия костных плазмоцитом у пациентов с впервые диагностированной ММ.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 40 пациентов с впервые выявленной ММ (13 мужчин, 27 женщин) в возрасте от 24 до 63 лет (медиана 56 лет), которым наряду с рутинными лабораторными исследованиями были выполнены гистологическое и иммуногистохимическое исследования костного мозга, а также низкодозная КТ костей скелета. У 21 пациента в различных костях скелета выявлены костные плазмоцитомы с разрушением коркового слоя и выходом опухолевого пролиферата за пределы кости. Плазмноклеточная природа образования подтверждена гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями биоптата плазмоцитомы. У 19 больных ММ протекала без формирования плазмоцитом. Статистический анализ выполнен с использованием программного пакета Statistica 10, непараметрических критериев χ^2 для качественных переменных и U-критерия Манна – Уитни для количественных переменных. Данные представлены как медиана $\pm$ стандартная ошибка среднего.

Результаты и обсуждение. В таблице представлено сопоставление некоторых клинико-лабораторных параметров в зависимости от наличия костной плазмоцитомы. У пациентов с костными плазмоцитомами отмечено менее выраженное поражение костного мозга: 11% против 33% плазматических клеток в миелограмме ($p=0,001$), при гистологическом и иммуногистохимическом исследованиях трепанобиоптата костного мозга в 50% случаев

опухолевое поражение не выявлено ($p=0,006$). У больных с костными плазмоцитомами концентрация гемоглобина выше таковой у больных без костных плазмоцитом, вероятно, ввиду менее выраженной инфильтрации костного мозга (121 г/л против 106 г/л, $p=0,001$). В когорте больных с костными плазмоцитомами в 28,6% случаев встречалась малосекретирующая форма ММ (секреция парапротеина менее 10 г/л). Среди больных без костных плазмоцитом в 36,8%, по данным инструментальных методов, визуализировался диффузный остеопороз в костях скелета без остеодеструкций, а у пациентов с костными плазмоцитомами во всех случаях отмечен распространенный остеодеструктивный процесс.

Заключение. ММ, протекающая с формированием костных плазмоцитом, характеризуется менее выраженным вовлечением костного мозга и, как следствие, более высокой концентрацией гемоглобина. Также в сравнении с больными без костных плазмоцитом отмечалась низкая секреция парапротеина и более выраженный остеодеструктивный процесс.

Таблица. Сравнение некоторых лабораторных показателей в дебюте ММ в зависимости от наличия костных плазмоцитом

Параметры заболевания при диагностике	Лабораторные показатели в зависимости от наличия костных плазмоцитом в дебюте заболевания		p-критерий
	Наличие костных плазмоцитом (n=21)	Отсутствие костных плазмоцитом (n=19)	
Возраст, медиана	57	55	0,78
% плазматических клеток в пунктате костного мозга	11,0 $\pm$ 4,2	32,8 $\pm$ 4,8	0,001
Частота низкого (<10%) содержания плазматических клеток в пунктате костного мозга	47,6%	10,5%	0,001
Частота наличия опухолевого субстрата ММ в трепанобиоптатах костного мозга	50%	100%	0,006
Частота встречаемости малосекретирующей формы ММ (парапротеин менее 10 г/л)	28,6%	0%	0,02
Секреция парапротеина, г/л	13,6 (следовые значения — 42,2)	38,9 (27,2–67,3)	0,0008
Частота наличия остеодеструкций	100%	63,2%	0,003
Гемоглобин, г/л	121,0 $\pm$ 3,9	106 $\pm$ 3	0,001
Креатинин, мкмоль/л	85 $\pm$ 55	69,1 $\pm$ 25,9	0,075
β_2 -микроглобулин, мг/л	3,02 $\pm$ 0,86	3,65 $\pm$ 1,05	0,43
Альбумин, г/л	40,0 $\pm$ 7,6	37,9 $\pm$ 1,4	0,51
ЛДГ, ЕД/л	325 $\pm$ 44	233 $\pm$ 19	0,36

Мамонов В. Е., Писецкий М. М., Вартикян А. А., Чемис А. Г.

АРТРОДЕЗ ГОЛЕНОСТОПНОГО СУСТАВА ИНДИВИДУАЛЬНЫМ ИМПЛАНТОМ ПРИ АВАСКУЛЯРНОМ НЕКРОЗЕ БЛОКА ТАРАННОЙ КОСТИ У БОЛЬНОЙ В РЕМИССИИ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Развитие остеонекрозов различной локализации — довольно частое осложнение химиотерапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). Поражение эпифизов при лекарственном остеонекрозе быстро приводит к деформации суставного отдела кости и тяжелым вторичным остеоартрозам. Остеонекроз блока таранной кости приводит к тяжелому поражению голеностопного сустава. Выполнение стандартной артродезирующей операции при данной патологии ведет к укорочению конечности, часто к необходимости резекции наружной лодыжки или артродезированию подтаранного сустава. Выполнение эндопротезирования голеностопного сустава при тотальном остеонекрозе блока таранной кости технически проблематично. Однако в настоящее время в связи с появлением аддитивных технологий появилась возможность проведения сложных ортопедических операций с замещением больших костных дефектов с индивидуальным программированием имплантационного материала.

Цель работы. На основании клинического случая показать возможность использования индивидуального дефект-замещающего импланта для артродезирования голеностопного сустава при асептическом некрозе блока таранной кости у пациентки в ремиссии острого лимфобластного лейкоза.

Материалы и методы. Больная Г., 21 год. В возрасте 12 лет установлен диагноз ОЛЛ, проводилась стандартная полихимиотерапия. Достигнута ремиссия заболевания. Как осложнение химиотерапии ОЛЛ у пациентки развились остеонекрозы головок

бедренных костей и блока правой таранной кости. В возрасте 16 и 17 лет в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России перенесла эндопротезирование тазобедренных суставов. В дальнейшем в связи с прогрессированием вторичного остеоартроза правого голеностопного сустава появились показания к артродезу голеностопного сустава (рис. 1). Тотальное разрушение блока таранной кости не позволяло выполнить эндопротезирование, а проведение классического артродеза привело бы к укорочению конечности. С целью замещения костного дефекта блока таранной кости и артродезирования голеностопного сустава с сохранением длины конечности на основании данных мультиспиральной компьютерной томографии был спроектирован и произведен индивидуальный титановый имплант. Оперативное вмешательство выполнено без технических трудностей и осложнений в возрасте 19 лет.

Результаты и обсуждение. В настоящее время срок наблюдения составляет 2 года. Отмечается полная остеоинтеграция импланта (рис. 2). Длина конечности сохранена. Болевой синдром не беспокоит.

Заключение. Таким образом, использование индивидуально-го дефектзамещающего артродезирующего импланта позволило достичь цели лечения — полноценного артродеза голеностопного сустава с минимальными ортопедическими дефектами. Подобная тактика может быть применима у молодых пациентов при развитии лекарственного остеонекроза блока таранной кости после химиотерапевтического лечения ОЛЛ.

Рис. 1



Рис. 2



Мамонов В. Е., Вартикян А. А., Чемис А. Г., Писецкий М. М., Доценко В. В.

ПЕРЕДНЯЯ ДЕКОМПРЕССИЯ И МЕЖТЕЛОВОЙ СПОНДИЛОДЕЗ L5-S1 У ПАЦИЕНТКИ С ЛИМФОМой ХОДЖКИНА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Осложнения остеохондроза поясничного отдела позвоночника, такие как грыжи межпозвонкового диска (ГМПД) с невралжной компрессией, широко распространены, нередко приводят к инвалидизации, связанной с болевым синдромом и неврологическим дефицитом. Осложненная ГМПД требует нейрохирургического лечения до развития необратимых неврологических изменений. Возникновение подобной проблемы у пациентов, получающих химиотерапию гематологического заболевания — лимфомы Ходжкина (ЛХ), связано с необходимостью решения ряда задач: возможности выполнения нейрохирургической операции, на каком сроке ее безопасно выполнить по отношению к химиотерапевтической программе, какой вид нейрохирургического вмешательства выбрать. На сегодня оперативные вмешательства на поясничном отделе позвоночника, выполняемые при осложненных ГМПД можно разделить на те, которые выполняются из заднего доступа, включая микрохирургическое удаление ГМПД, и передние вмешательства, когда ГМПД удаляется со стороны тел позвонков. Выполнение межтелового спондилодеза (МС)

при удалении грыжи диска предупреждает рецидивы и болевого синдром, связанный с нестабильностью сегмента. Передняя декомпрессия и МС обеспечивают минимальный риск неврологических осложнений и стабилизацию сегмента уже в раннем послеоперационном периоде.

Цель работы. На клиническом примере показать возможность выполнения передней декомпрессии спинномозгового канала в сочетании с МС при осложненной ГМПД L5-S1 у пациентки с ЛХ.

Материалы и методы. Пациентка Н., 27 лет. Диагноз: ЛХ стадия II В с поражением средостения, лимфоузлов шеи, по поводу которой проводилась химиотерапия по программе BEACOPP-14. После пятого курса химиотерапии у пациентки развился острый корешковый синдром. По данным МРТ выявлена острая секвестрированная ГМПД L4-L5 с левосторонней латерализацией и стенозом спинномозгового канала, признаками нестабильности сегмента (рис. 1). В неврологическом статусе выраженный корешковый синдром S1 справа с синдромом нестабильности. До окончания программы химиотерапии — всего выполнено 8 курсов

ВЕАСОРР-14 — проводилось консервативное лечение — фиксация поясничного отдела позвоночника в жестком корсете, ходьба с опорой на костыли. Через 4 недели после завершения химиотерапии ЛХ пациентке выполнены из переднего забрюшинного мини-доступа вентральная декомпрессия и МС L5-S1.

Результаты и обсуждение. Цель оперативного вмешательства — субтотальное удаление межпозвонкового диска, передняя декомпрессия корешков спинномозговых нервов, стабилизация сегмента L5-S1 кольцевым титановым имплантом («Конмет», Россия)

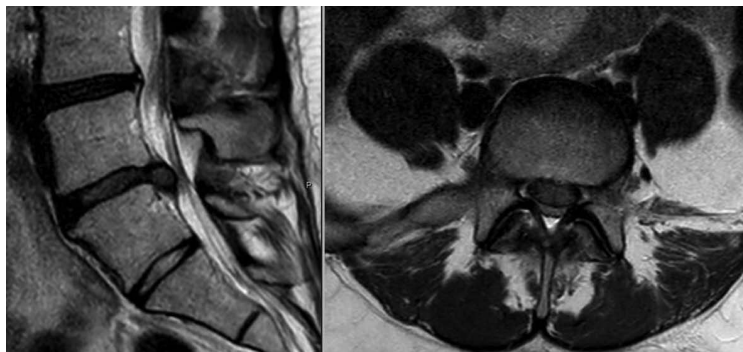


Рис. 1

(рис. 2). В послеоперационном периоде проводилась ранняя вертикализация и активизация пациентки. Корешковый синдром разрешился, клинические проявления нестабильности сегмента регрессировали. Инфекционных и неврологических осложнений не отмечено.

Закключение. На клиническом примере показана возможность выполнения радикальной нейрохирургической операции при осложненной грыже межпозвонкового диска с нестабильностью сегмента в раннем послекурсовом периоде химиотерапии ЛХ.

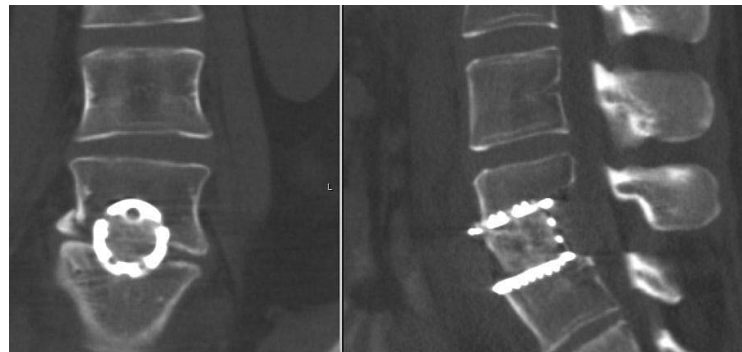


Рис. 2

Марьина С. А., Соболева Н. П., Петрова Н. А., Ускова О. С., Орданина К. А., Ковалева П. А., Двирник В. Н.

IgE-МОНОКЛОНАЛЬНАЯ ГАММАПАТИЯ: АНАЛИЗ СОБСТВЕННЫХ ДАННЫХ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. IgE-моноклональная гаммапатия — редкое состояние. В мировой литературе описано всего около 70 случаев.

Цель работы. Проанализировать частоту выявления IgE-моноклональной гаммапатии в централизованной клинко-диагностической лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России.

Материалы и методы. Проанализированы результаты иммунохимического исследования 27 292 первичных пациентов с парапротеинемией, обследованных в группе гуморального иммунитета централизованной клинко-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России за период с 2004 по 2020 год. Всем пациентам был проведен электрофорез сыворотки крови и мочи, иммунофиксация с панелью антисывороток к иммуноглобулинам G, A, M, каппа и лямбда (κ, λ) легким цепям иммуноглобулинов, определена концентрация иммуноглобулинов G, A, M. Тем пациентам, у которых при стандартном исследовании была выявлена только секреция моноклональных легких цепей иммуноглобулинов, проводилось дополнительное исследование — иммунофиксация с антисыворотками к IgD и IgE.

Результаты и обсуждение. IgE-моноклональная гаммапатия была обнаружена у 9 обследованных, что составило 0,03% от общего количества выявленных в лаборатории парапротеинемий. Медиана возраста пациентов — 56 лет (39–70), из них 4 мужчин и 5 женщин. Парапротеин Ек определялся у 3 пациентов (м/ж 2:1), парапротеин Еλ — у 6 (м/ж 1:2). Все случаи IgE-парапротеинемии сопровождались протеинурией Бенс-Джонса (таблица). Снижение уровня иммуноглобулинов G, A, M наблюдалось у 8 пациентов. Концентрация IgE в сыворотке была определена 3 пациентам. Измерение содержания IgE у таких пациентов имеет свои особенности. В связи с тем что концентрация IgE в сыворотке в норме очень мала — менее 100 кЕ/л (<0,3 мг/л), в случае IgE-парапротеинемии требуется

дополнительное многократное разведение образца, несмотря на то что при стандартной постановке может определяться низкое значение IgE (эффект прозоны). У всех 3 пациентов при стандартной постановке концентрация IgE была менее 5 кЕ/л, а при дополнительном разведении — более 20 000 кЕ/л, в том числе у пациента со следовой Еλ-парапротеинемией.

Закключение. Исследование для исключения редких парапротеинов IgD и IgE должно быть проведено всем пациентам с изолированной секрецией моноклональных легких цепей иммуноглобулинов согласно протоколу диагностики парапротеинемий. В настоящее время нет антисывороток к IgD и IgE для приборов, использующих принцип капиллярного электрофореза, что ограничивает возможности лабораторий, оснащенных только приборами для капиллярного электрофореза. При исследовании концентрации IgE у пациентов с IgE-парапротеинами необходимо применять дополнительное разведение для исключения ложно заниженного результата.

Таблица. Характеристика пациентов с выявленной IgE-парапротеинемией

№ п/п	Год исследования	Город, из которого направлен материал	Возраст, лет	Пол	Моноклональный IgE (тип и количество)	Протеинурия Бенс-Джонса (тип и количество)
1	2004	Донецк	56	м	Ек 26,3 г/л	Влк 0,12 г/сутки
2	2007	Нижний Новгород	52	ж	Еλ 44,9 г/л	ВЛλ 7,62 г/сутки
3	2007	Москва	68	м	Еλ следовой	ВЛλ 1,75 г/сутки
4	2008	Обнинск	70	ж	Еλ 32,0 г/л	ВЛλ 3,05 г/сутки
5	2009	Пенза	39	ж	Еλ следовой	ВЛλ следовой
6	2014	Москва	67	м	Еλ следовой	ВЛλ следовой
7	2015	Казань	42	ж	Ек 19,6 г/л	Влк следовой
8	2018	Тюмень	57	м	Ек 20,8 г/л	Влк 2,34 г/сутки
9	2019	Саранск	42	ж	Еλ 20,3 г/л	ВЛλ 2,05 г/сутки

Меликян А. Л., Суборцева И. Н., Гилязитдинова Е. А., Колошейнова Т. И., Шашкина К. С., Горгидзе Л. А., Куликов С. М.

БЕРЕМЕННОСТЬ У ПАЦИЕНТОК С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ТРОМБОЦИТЕМИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Вопросы планирования семьи для больных эссенциальной тромбоцитемией (ЭТ) являются актуальными в связи с детородным возрастом на момент установления диагноза,

благоприятным прогнозом заболевания. Данные по беременности и рождению детей у женщин с ЭТ остаются разрозненными и редкими. Единых подходов по вопросам ведения пациенток

с ЭТ во время беременности не разработано. Мнения экспертов разнятся и зависят от индивидуального опыта исследователей. Одним из ключевых факторов, влияющих на исход беременности, является развитие и поддержание нормального маточно-плацентарного кровотока.

Цель работы. Описание исходов беременности у женщин с эссенциальной тромбоцитемией, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии».

Материалы и методы. В исследование включены все случаи наступления беременности у женщин с установленным диагнозом ЭТ. С 2014 по 2019 г. собраны сведения о 42 беременностях у 31 пациентки с ЭТ. Средний возраст на момент наступления беременности составил 35 лет, в 12 случаях возраст пациенток от 18 до 30 лет, в 19 случаях — от 31 года до 45 лет.

Результаты и обсуждение. Отягощенный акушерский анализ был у 18 пациенток, анамнез не отягощен в 13 случаях. Мутационный статус: Мутация JAK2 V617F выявлена в 20 (64,5%) случаях, CALR — 8 (25,5%), тройная негативная ЭТ — 3 (9,7%). Группа риска тромботических осложнений согласно шкале Marchioli определена как низкий риск тромботических

осложнений в 27 (87%) наблюдениях, высокий — 4 (13%). Наследственная тромбофилия диагностирована у 12 (38%) пациенток, не выявлено мутаций в полиморфизмах генов тромбофилии — у 19 (62%), АФС -1. По поводу ЭТ лечение получили 24 (72,7%), без терапии 7 (22,3%). Во всех случаях пациентки получали препараты рекомбинантного интерферона альфа-2b. Неблагоприятный исход беременности (невынашивание в первом триместре) наблюдалось в 15 случаях (36%), роды — в 27 (64%).

Заключение. У пациенток с ЭТ нельзя исключить многофакторный механизм невынашивания беременности: отягощенный акушерский анамнез, наследственная тромбофилия, собственно заболевание (эссенциальная тромбоцитемия характеризуется высоким риском тромботических и геморрагических осложнений). Необходим регулярный мониторинг показателей общего анализа крови и мониторинг состояния плода. Ведение больных ЭТ во время беременности должно осуществляться при сотрудничестве гематолога и гинеколога. Терапия интерфероном-альфа может применяться на любых сроках беременности, так как препарат не оказывает тератогенного действия.

Минаева Н. В., Зорина Н. А., Хоробрых М. Н., Шерстнев Ф. С., Исаева Н. В., Парамонов И. В.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПОЛУЧЕНИЯ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПЭТИЧЕСКИХ СТЕВЛОВЫХ КЛЕТОК У НЕРОДСТВЕННЫХ ДОНОРОВ

ФГБУН «КНИИ ГПК ФМБА»

Введение. Для успешного приживления трансплантата требуется содержание в нем CD34⁺ клеток не менее 2×10⁶/кг, но более предпочтительной считается доза не менее 4×10⁶/кг массы тела реципиента. Существуют индивидуальные различия в способности к мобилизации ГСК в ответ на G-CSF у здоровых доноров.

Цель работы. Оценить количественные характеристики трансплантационного материала (ТМ), полученного от неродственных доноров локального регистра ФГБУН «КНИИ ГПК ФМБА», и определить факторы, влияющие на эффективность заготовки гемопоэтических стволовых клеток (ГСК).

Материалы и методы. Проанализированы количественные характеристики ТМ с учетом таких параметров, как возраст, масса тела, группа крови, содержание витамина D у 170 неродственных доноров в период 2015–2021 гг. Мобилизацию ГСК проводили филграстимом в дозе 10 мкг/кг, разделенной на 2 введения, в течение 3–4 дней, лейкоферез осуществлялся с использованием клеточных сепараторов Amicus и Spectra Optia на 4–5-й дни. Характеристики ТМ оценивали методом проточной цитофлуориметрии. Среди доноров было 66 (38,8%) женщин и 104 (61,2%) мужчины. В качестве оптимальной клеточности трансплантата (КТ) принята доза CD34⁺ более 4×10⁶/кг, субоптимальной — (2–4)×10⁶/кг включительно, недостаточной — менее 2×10⁶/кг массы тела реципиента. Количественные значения представлены в виде медианы (Me), первого и третьего квартилей (Q1–Q3).

Результаты и обсуждение. Оптимальное содержание ГСК в трансплантате получено у 109 (64,1%) доноров, субоптимальное — у 46 (27,1%), недостаточное — у 15 (8,8%), что потребовало

проведения повторных аферезов. Медиана содержания CD34⁺/кг в клеточном продукте составила 6,3 (4,8; 9,5), 3,2 (2,4; 3,7), 1,5 (0,9; 1,9), а количество циркулирующих CD34⁺ клеток/мкл в ПК в день афереза составило 71,6±4,3, 38,3±5,2, 26,5±4,3 соответственно. Оптимальная КТ получена при соотношении массы тела в парах реципиент/донор 0,92±0,04, субоптимальная 1,15±0,06, недостаточная 1,29±0,06. Получены достоверные различия между абсолютным количеством CD34⁺ (×10⁶) клеток в ТМ, заготовленным от регулярных доноров крови и лиц, не являющихся таковыми, 309,9 (233,7; 1242,7) и 335,3 (262; 1787,5) соответственно (p<0,001), донорами женского и мужского пола 228 (172,2; 1512,2) и 398,72 (262,9; 1787,5) соответственно (p=0,002). Наибольшее количество CD34⁺ (×10⁶) клеток получено от доноров с О (I) группой крови — 388,15 (306; 1787,5), наименьшее — с А(II) — 286 (208; 1242,7). Абсолютное количество CD34⁺ (×10⁶) клеток в группе доноров с дефицитом витамина D (менее 20 нг/мл), меньше, чем у лиц без дефицита — 426,32 против 296,5, различия статистически незначимы, что, вероятно, связано с небольшой выборкой (n=38). Возраст доноров не влиял на количественные характеристики ТМ.

Заключение. Достаточная КТ за однократный лейкоферез может быть получена у большинства неродственных доноров на 4-е сутки мобилизации. У лиц мужского пола с О (I) группой крови, не являющихся регулярными донорами крови, отмечено большее содержание абсолютного количества CD34⁺ клеток в ТМ. Представляется перспективным продолжение исследований взаимосвязи уровня витамина D и эффективности аферезов ГСК.

Миносян Л. А.

ПЛАНОМЕРНАЯ И ПРОГНОЗИРУЕМАЯ РАБОТА С ДОНОРСКИМИ КАДРАМИ НА КРАЙНЕМ СЕВЕРЕ В ПЕРИОД КОРОНАВИРУСА

Трансфузиологическое отделение ГБУЗ НАО «Ненецкая окружная больница имени Р.И. Батмановой»

Введение. В решении практических задач организация донорского донорства в каждой стране требует проведения специальных исследований с целью выявления и учета ее экономических, национальных и правовых особенностей. Донорам, особенно в Арктической зоне России, необходима особая, своевременная социальная поддержка, так как на данный период в здравоохранении без успешного функционирования подразделения укомплектования донорскими кадрами невозможно оказывать высокотехнологичную и высокоспециализированную медицинскую помощь. На сегодня в современной медицине служба

крови как раз базируется в основном на безвозмездном донорстве, а донорский корпус невозможно представить вне общества и без поддержки государства.

Цель работы. Изучить и проанализировать данные и возможности безвозмездного донорского движения в Заполярье.

Материалы и методы. Из архивных данных (объяснительная записка за 1959 г. к отчету окружной больницы: «основание: фонд 25, опись 1, дело 244, лист 10») в Ненецком АО донорский корпус начал формироваться 4 марта 1959 г. — на базе хирургического отделения был открыт пункт переливания крови (ППК)

в больнице и впервые несколько людей безвозмездно сдали кровь для пострадавшего, который получил тяжелую травму. С 14 апреля 1964 г. ППК был переориентирован в отделение переливания крови (ОПК) со своими штатами. В разные годы ППК, а затем ОПК окружной больницы располагались в различных тесных, приспособленных для скорых нужд, деревянных зданиях и помещениях. В октябре 2016 г. ОПК расположилось на первом этаже в новом современном пятиэтажном здании, продолжая укреплять донорское движение на Крайнем Севере. А в 2020 году ОПК было официально переименовано в Трансфузиологическое отделение. В настоящее время отделение продолжает оставаться единственным подразделением в составе многопрофильной больницы, которое полностью обеспечивает донорскими кадрами НАО и соответственно донорской крови, всеми компонентами донорской крови. Доноры, основные поставщики бесценного сырья — крови, являются ограниченным национальным ресурсом в Заполярье. Поэтому обеспеченность НОБ полноценными и безопасными компонентами донорской крови полностью зависит от уровня

развития донорского движения и отношения руководства региона к донорам — «бойцам невидимого фронта».

Результаты и обсуждение. На период пандемии (2020–2021 гг.) в НАО не потеряли, а, наоборот, увеличили общее число доноров (в 2019 г. — 449 чел.; в 2020 г. — 464 чел.), хотя число первичных доноров при этом несколько уменьшилось. В отделении регулярно проводится день открытых дверей с приглашением молодых людей — потенциальных будущих доноров — на мониторинг и скрининг крови (с изучением антигенов фенотипа: С, с, Сw, D, E, e, Kell), а также антиэритроцитарных антител и экстраагглютининов анти-A1 до донации. В наших акциях принимают участие и работники Администрации округа. Позитивную работу ведут сами награжденные «Почетные доноры России», продолжая оставаться «мобильными», а некоторые уже «закончили второй круг» почетного донора и приближаются к завершению «третьего».

Закключение. Необходимо рассмотреть и принять закон «О награждении орденами и медалями доноров, которые сдали (сдают) кровь более 80 и 120 раз».

Михайлов А. М.¹, Бессмельцев С. С.², Семёнова Н. Ю.², Хмельницкая Н. М.², Один В. И.³, Поляков А. С.³

ИДИОПАТИЧЕСКАЯ, ВИЧ И ГЕРПЕС-ВИРУС-8-НЕГАТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ КАСТЛЕМАНА КАК АУТОИММУННЫЙ ПРОДУКТИВНЫЙ ВАСКУЛИТ

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, ²Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России, ³Кафедра факультетской терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова

Введение. Редкие болезни крайне сложны для системного изучения. Одним из таких заболеваний является болезнь Кастлемана (БК). Она протекает в виде двух гистологических вариантов: гиалиново-васкулярного и плазмноклеточного. Последний часто находили у ВИЧ-инфицированных больных или при инфицировании вирусом герпеса 8-го типа. За последние годы в мире обнаружено значительное количество больных БК без инфицирования этими инфекциями. Эту форму стали называть идиопатической. Учитывая повышенную продукцию иммуноглобулина G4, можно рассматривать БК как аутоиммунную патологию. Для этих заболеваний характерны системные поражения различных тканей, прежде всего сосудов.

Цель работы. Исследовать состояние микроциркуляторного русла в околоузловой ткани биопсированных лимфатических узлов больных гиалиново-васкулярным и плазмноклеточным типами БК и в секционном материале при плазмноклеточном типе болезни.

Материалы и методы. Обследовано 28 больных БК в возрасте от 30 до 65 лет, 13 женщин и 15 мужчин. У 15 человек диагностирован плазмноклеточный тип болезни, причем у 12 — с развитием РОEMS-синдрома в виде демиелинизирующей полинейропатии. Ткани исследовались при окраске с гематоксилин-эозином. Всем больным проводилось обследование на ВИЧ, а при плазмноклеточном типе — гистохимическое исследование на наличие вируса герпеса 8-го типа (проф. В.В. Байков СПбГМУ им. Павлова). Инфекции исключены. Полинейропатию диагностировали электронейромиографией.

Результаты и обсуждение. У всех больных БК, независимо от морфологического типа, в окружающей лимфатической

узел ткани были обнаружены явления продуктивного васкулита. Наиболее выраженным развитием васкулита обнаружено у больных плазмноклеточным типом БК с развитием РОEMS-синдрома с вовлечением в процесс нескольких близлежащих сосудов с формированием причудливых форм. Некоторые сосуды полностью облитерировались. При исследовании секционного материала установлено, что оба больных страдали мультицентрическим вариантом плазмноклеточного типа БК, осложнившегося развитием РОEMS-синдрома. При микроскопии во всех тканях имелись явления тяжелого продуктивного васкулита, наиболее выраженного в ткани почек, с полным склерозом всех клубочков. Данный больной имел течение БК 3 года с быстрым развитием хронической болезни почек, потребовавшей хронического гемодиализа в течение 2 лет. Химиотерапии больной не получал, прижизненная биопсия почки не проводилась. Отмечены васкулиты в ткани легкого, что объясняет выявленные нами ранее нарушения газодиффузии у одного больного, васкулит микрососудистого русла миокарда, васкулит в ткани кишечника, сопровождавшийся поносами и прогрессирующим похудением больного, в ткани печени. У больных гиалиново-васкулярным типом БК патологии внутренних органов клинически не отмечалось, несмотря на васкулит в перинодулярной ткани.

Закключение. Идиопатическая, не связанная с ВИЧ-инфекцией и вирусом герпеса человека 8-го типа, болезнь Кастлемана характеризуется постоянным развитием продуктивного васкулита микроциркуляторного русла, наиболее выраженного во внутренних органах, при плазмноклеточном типе с развитием РОEMS-синдрома, определяющего смертельный исход при данном варианте.

Михайлов Е. С.¹, Глазунова В. В.¹, Тлевцева А. А.¹, Черныш С. А.¹, Гранаткин М. А.¹, Спирин А. В.¹, Салогуб Г. Н.², Доронин В. А.¹, Никитин Е. А.¹, Птушкин В. В.¹

АНАЛИЗ ФАКТОРОВ ВЛИЯНИЯ НА ПРОГНОЗ ПЕРВИЧНОЙ ДИФфуЗНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

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

Введение. Первичные лимфомы центральной нервной системы (ПЛЦНС) — редкий вид экстракраниальных неходжкинских лимфом. В подавляющем большинстве случаев они представлены диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой (ДВККЛ). Результаты лечения ПЛЦНС по-прежнему неудовлетворительны. 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составляет 30%. Прогностическую значимость

имеют следующие факторы (шкалы IELSG, MSKCC): возраст, соматический статус, ЛДГ, вовлечение глубоких структур ЦНС, поражение ликвора. Кроме того, основную часть ПЛЦНС составляет менее благоприятный non-GCB вариант ДВККЛ.

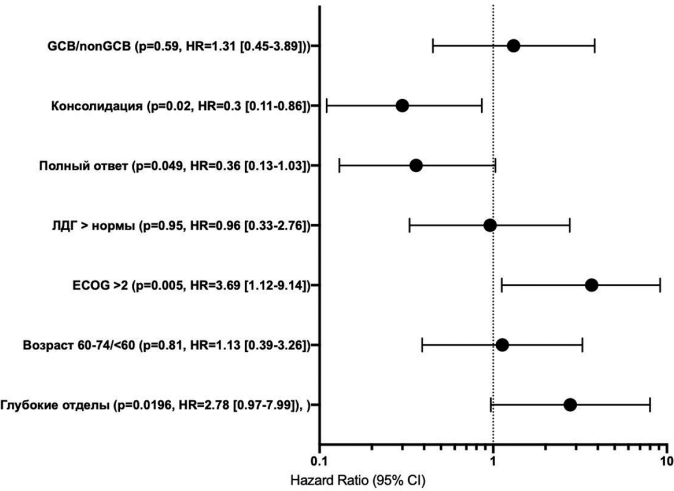
Цель работы. Изучить влияние факторов прогноза на выживаемость пациентов с ПЛЦНС.

Материалы и методы. В настоящее ретроспективное исследование включено 45 пациентов с ПЛЦНС. Во всех случаях гистологическим типом была диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома. Анализ выживаемости проводился путем построения кривых Каплана – Мейера. Проанализировано влияние на ОВ следующих факторов: возраст старше 60 лет, уровень лактатдегидрогеназы выше нормы, ECOG 0–2/3–4, вовлечение глубоких отделов ЦНС, гистологический тип (GCB/nonGCB – алгоритм Hans), а также консолидирующая терапия в первой линии (высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток или лучевая терапия). Кроме того, в статистический анализ было включено достижение полного ответа на терапию первой линии.

Результаты и обсуждение. Медиана наблюдения составила 12 месяцев. Негативное влияние на ОВ оказывали следующие факторы: ECOG>2 (p=0,005, HR=3,69 [1,12–9,14]), вовлечение глубоких отделов ЦНС (структур, расположенных каудальнее базальных ядер) (p=0,0196, HR=2,78 [0,97–7,99]). Не получено статистически значимой разницы ОВ в зависимости от возраста (p=0,81, HR=1,13 [0,39–3,26]) (вероятно, данный факт обусловлен включением в анализ пациентов без значимой сопутствующей патологии (индекс коморбидности Charlson без учета возраста во всех случаях был 0 баллов) и уровня лактатдегидрогеназы (p=0,95, HR=0,96 [0,33–2,76])). Гистологический тип лимфомы не оказал негативного влияния на прогноз (p=0,59, HR=1,31 [0,45–3,89]). ОВ четко коррелировала с достижением полного ответа (p=0,049, HR=0,36

[0,13–1,03]) и проведением консолидирующей терапии (p=0,02, HR=0,3 [0,11–0,86]) в первой линии.

Заключение. ECOG 3–4 и вовлечение глубоких структур ЦНС являются неблагоприятными факторами прогноза ПЛЦНС. Использование консолидирующей терапии (аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток или лучевой терапии) продемонстрировало улучшение показателей общей выживаемости.



Михайлова Н. Б.¹, Никитин Е. А.², Волков Н. П.¹, Иванова М. О.¹, Калашникова О. Б.¹, Лепик К. В.¹, Борзенкова Е. С.¹, Шмидт Д. И.¹, Кондакова Е. В.¹, Кудяшева О. В.¹, Дмитриева Е. А.², Гиндина Т. Л.¹, Власова Ю. Ю.¹, Птушкин В. В.², Моисеев И. С.¹, Кулагин А. Д.¹

АЛЛОГЕННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК (АЛЛО-ТГСК) У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ (ХЛЛ) В ЭРУ НОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

¹НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, ²ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы

Введение. Применение ингибиторов тирозинкиназы Брутона и BCL-2 радикально изменили течение ХЛЛ, включая пациентов высокого риска, что привело к значительному снижению потребности в алло-ТГСК. Тем не менее актуальность ТГСК сохраняется в эру новых препаратов, особенно у молодых пациентов с неблагоприятными хромосомными поломками. Несмотря на успехи в ТГСК, связанные со снижением токсичности режимов кондиционирования (РК) и улучшением профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), риски угрожающих жизни осложнений остаются высокими.

Цель работы. Оценить эффективность и токсичность ТГСК на фоне терапии ибрутинибом (ИБР) путем определения беспрогрессивной и общей выживаемости (БПВ, ОВ), структуры ответов, влияния ИБР на развитие рецидивов и РТПХ после ТГСК.

Материалы и методы. С 2006 по 2021 год в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой было выполнено 33 алло-ТГСК у пациентов с ХЛЛ высокого риска. Показаниями к ТГСК была резистентность к ИХТ (у пациентов с ТГСК до 2014 г.), отсутствие оптимального ответа или утрата ответа на ИБР, наличие комплексных цитогенетических поломок. Характеристика пациентов представлена в таблице. 15 пациентов получили ИБР до алло-ТГСК. Статус на момент ТГСК: ПР – 8 (24,2%), ЧР – 12 (36,4%), стабилизация/прогрессирование (стаб/прогр) – 13 (39,4%). При этом стаб/прогр имелись у 8 из 18 (44,4%) пациентов, не получавших ИБР, и у 5 из 15 (33,3%) пациентов из группы с ИБР.

Результаты и обсуждение. У 29 (88%) пациентов имело место приживление трансплантата, в 3 случаях произошло восстановление собственного гемопоэза и 1 пациент погиб до приживления. После ТГСК структура ответа была следующая: ПР – 24 (80%), ЧР – 1 (3,33%), прогрессирование – 5 (16,7%). Таким образом, произошла конвертация из ЧР/стаб/прогр в ПР у 15 пациентов. 2-летняя ОВ во всей группе составила 73,3%, 2-летняя БПВ – 62,5%. Среди пациентов с «бридж»-терапией ИБР 2-летняя ОВ достигла 100% по сравнению с 54,5% в группе без ИБР (p=0,0068), 2-летняя БСВ – 88,9% (с ИБР) по сравнению с 43,2%

(без ИБР), p=0,0058. Пациенты, находившиеся в ремиссии ХЛЛ (ПР+ЧР) перед ТГСК, имели лучшие показатели выживаемости по сравнению с пациентами с активным ХЛЛ: 2-летняя ОВ – 94,4% по сравнению с 38,5%, (p=0,00073), 2-летняя БСВ – 83,0% по сравнению с 15,1% (p=0,0018). В нашем исследовании не было выявлено влияния неблагоприятных цитогенетических аномалий на ОВ и БСВ. В посттрансплантационном периоде зарегистрировано 7 рецидивов ХЛЛ (в т.ч. у 5 пациентов, не получавших ранее ИБР). Из них 2 пациента достигли ПО на фоне приема ИБР, 1 пациент – ЧР. У 21 (67,7%) пациента развилась оРТПХ, из них у 14 – 3–4 степени. Наличие ИБР до ТГСК не влияло развитие оРТПХ. ХрРТПХ любой степени тяжести имела у 8 пациентов.

Таблица. Характеристика пациентов

Характеристика	Значение
Всего пациентов	33
Пол, м/ж, n (%)	25 (75,8) / 8 (24,2)
Возраст, лет, медиана (диапазон)	49 (32–67)
Del17p до ТГСК (в том числе в комплексном кариотипе), n (%)	9 (27)
Комплексный кариотип без del17p, n	1
Линий предшествующей терапии, медиана (диапазон)	3 (1–8)
Ибрутиниб как «бридж» перед ТГСК, n (%)	15 (45)
Венетоклакс перед ТГСК, n (%)	4 (12)
Немиелоаблативный режим кондиционирования, n (%)	33 (100)
Флюдарабин+бендамустин	14 (45,2)
Другие флюдарабинсодержащие режимы	14 (45,2)
Прочие режимы	5 (9,6)
Донор, n (%)	
Родственный HLA-совместимый	11 (33,3)
Неродственный /в т.ч. с несовместимостью по 1 гену	22 (66,6)/6(18,2)
Гаплоидентичный	0
Показания к ибрутинибу после ТГСК, n (%)	
Профилактика рецидива и РТПХ	10 (30)
Лечение рецидива	2 (6)
Лечение РТПХ	4 (12)
Время наблюдения во всей группе, мес., медиана (диапазон)	26,4 (1,8–179,2)
Время наблюдения за выжившими пациентами, мес., медиана (диапазон)	42,7 (2,7–179,2)

В 4 случаях был назначен ИБР, который привел к полному или частично разрешению хрРТПХ.

Заключение. ТГСК остается актуальной для пациентов с высоким риском и утратой/субоптимальным ответом на фоне ИБР.

Применение ИБР до ТГСК улучшает показатели ОВ и БСВ. ИБР эффективен в лечении хрРТПХ. Необходимо получить больше данных для определения роли ИБР для профилактики рецидивов и развития хрРТПХ.

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

МОДУЛЬНОЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ КОЛЕННОГО СУСТАВА У ПАЦИЕНТА С ТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ ГЕМОФИЛИИ А

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Модульные эндопротезы коленного сустава — импланты, позволяющие замещать части диафизов бедренной и большеберцовой костей.

Цель работы. Модульные эндопротезы коленного сустава — импланты, позволяющие замещать части диафизов бедренной и большеберцовой костей.

Материалы и методы. В 2007 г. пациенту с тяжелой формой А выполнена корригирующая остеотомия левого бедра. В течение года после операции консолидация наступила в порочном положении, отмечалось изменение оси конечности. В дальнейшем деформация прогрессировала, и пациент отметил укорочение конечности. При измерении разница в длине конечности составила 4 см. Выполнение первичного эндопротезирования с использованием эпифизарных моделей эндопротезов не представлялось возможным из-за значительного костного дефекта диафиза бедренной кости.

Результаты и обсуждение. В 2009 г. в связи с прогрессирующей деформацией левого коленного сустава и укорочением левой нижней конечности на 4 см выполнено тотальное эндопротезирование левого коленного сустава с замещением части диафиза бедра. Мы использовали модульный эндопротез коленного сустава, при этом нам удалось удлинить конечность на 3 см. Операция проводилась на фоне гемостатической терапии концентратом фактора VIII. Послеоперационный период проходил гладко, рана зажила первичным натяжением. В результате реабилитации в течение двух недель после операции в левом коленном суставе достигнута подвижность 90°.

Заключение. Использование модульных эндопротезов возможно у больных гемофилией на фоне гемостатической терапии. При необходимости возможно изменять длину конечности, подбирая различные импланты.

Момот А. П.¹, Николаева М. Г.¹, Мамаев А. Н.¹, Момот Д. А.², Неймарк М. И.², Эпп Д. П.²

РАННИЕ СДВИГИ СО СТОРОНЫ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА, ФИБРИНОЛИЗА И ВОСПАЛЕНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЕ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

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

Введение. Коронавирусная инфекция 2019 года (COVID-19), в настоящее время являющаяся всемирной пандемией, представляет собой заболевание, вызванное коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2). Эта инфекция носит подчас непредсказуемый характер по своим исходам, что предопределяет необходимость поиска критериев для раннего выделения группы высокого риска по неблагоприятному исходу с целью интенсификации терапии в соответствующих случаях.

Цель работы. Определить на ранней стадии заболевания маркеры системы гемостаза, фибринолиза и воспалительной реакции, имеющие прогностическое значение у больных с тяжелым течением вирусной инфекции COVID-19.

Материалы и методы. Проведено обследование 143 больных с тяжелым течением вирусной пневмонии COVID-19, находящихся в ОРИТ с КТ 2–3 (выписан 81 человек, умерли 62, летальность во время пребывания в стационаре составила 43,4%). Помимо оценки клинических проявлений инфекции, при поступлении в госпиталь изучались особенности функционирования гемостатических и фибринолитических реакций, а также проявления воспалительной реакции. В частности, помимо рутинной коагулограммы проводилось исследование сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза (число тромбоцитов в крови, фактор 4 тромбоцитов, фактор Виллебранда, металлопротеиназа ADAMTS-13, эндотелин 1), коагуляционного (тканевой фактор, интенсивность генерации тромбина по калиброванной тромбографии, активность

факторов II, V, VIII и XIII), антикоагулянтного (TFPI, анти-тромбин, протеины С и S, АПС-резистентность, тромбомодулин) и фибринолитического (плазминоген, t-PA, u-PA, PAI 1, TAFI, альфа2-антиплазмин, комплекс «плазмин – антиплазмин», D-димер). Наряду с этим оценивались уровни иммуновоспалительных маркеров (IL 1, IL 6, ФНО-альфа, неоптерин).

Результаты и обсуждение. Найдено, что больным с фатальным исходом в первые сутки наблюдения в стационаре были свойственны: более высокое, чем у выживших больных, содержание D-димера (Ме 759,6 нг/мл [95% ДИ 353,7–1145,1] против 369,1 нг/мл [95% ДИ 217,8–593,7 нг/мл], $p=0,0073$); увеличение уровня тромбомодулина (Ме 6,80 нг/мл [95% ДИ 5,86–8,92] против 5,49 нг/мл, [95% ДИ 4,48–5,89 нг/мл], $p=0,017$), уровня фактора Виллебранда (Ме 470,8% [95% ДИ 418,3–546,6%] против 386,0% [95% ДИ 354,3–402,5%], $p=0,0034$), содержания комплекса t-PA-PAI 1 (Ме 54,0 нг/мл, [95% ДИ 14,6–94,0] против 17,7 нг/мл [95% ДИ 12,1–29,9 нг/мл], $p=0,038$), а также уровня IL 6 (Ме 279,0% [95% ДИ 103,1–425,0] против 131,5 нг/мл [95% ДИ 24,9–351,3 нг/мл], $p=0,011$).

Заключение. Представленные данные носят предварительный характер (ведется дополнительный набор материала), но принятие их во внимание позволит, очевидно, приблизиться к персонализированному подходу для лечения тяжелых больных COVID-19, выделяя группу риска по неблагоприятному исходу, нуждающуюся в более интенсивной терапии.

Моор Ю. В., Голышкова О. С., Просвирина Н. В.

КРИТЕРИИ ОТБОРА ДОНОРОВ ДЛЯ ЗАГОТОВКИ АНТИКОВИДНОЙ ПЛАЗМЫ

ГБУЗ НСО «НКЦК», Новосибирск

Введение. С декабря 2019 г. по настоящее время в мире отмечаются случаи заражения новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. Согласно ВМР «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» одним из способов

лечения является использование антиковидной плазмы с вируснейтрализующей активностью плазмы в разведении 1:160, что ставит новые задачи перед учреждениями службы крови по производству иммунной плазмы. Новосибирский клинический центр

крови (НКЦК) с 22 мая 2020 года осуществляет заготовку антиковидной плазмы.

Цель работы. Определить критерии отбора доноров для заготовки антиковидной плазмы с вируснейтрализующей активностью антител в клинически значимом титре.

Материалы и методы. Медицинская информационная система Новосибирской области (МИС НСО), Федеральный регистр лиц, больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Исследование донорской крови на наличие антител к возбудителю коронавирусной инфекции осуществлялось при помощи серологического теста ARCHITECT SARS-CoV-2 IgG-II Quant, Abbott, для качественного и количественного определения антител IgG.

Результаты и обсуждение. В период с 11 января по 30 ноября 2021 г. в НКЦК выполнено 49 393 донации крови, скрининг антител IgG к SARS-CoV-2 проведен для 20 286 донаций, из них антиковидная плазма заготовлена от 3804 донаций (18,75% от общего числа проведенных исследований). Отбор доноров для заготовки антиковидной плазмы осуществлялся согласно требованиям приказа Минздрава России от 28 октября 2020 г. № 1166н с учетом данных МИС НСО и Федерального регистра лиц, больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19. С января по март 2021 г. отбор доноров осуществлялся без учета давности перенесенного заболевания, в период с апреля по ноябрь 2021 г. — давность заболевания учитывалась (не более 12 месяцев) с приоритетом для заготовки иммунной

плазмы после перенесенного заболевания от 1 до 6 месяцев. В изучаемом периоде анализу подвергнуты 20 286 результатов исследования на наличие антител IgG к SARS-CoV-2. За период январь – март 2021 г. проведено 10 536 исследований, из них титр 1:160 и выше выявлен в 1076 случаях (10,21%), заготовлено 644 литра антиковидной плазмы, в 6812 случаях (64,65%) титр антител составил 1:80 и ниже, в 2648 (25,13%) — антитела не выявлены, иммунная плазма не заготавливалась. За период апрель — ноябрь 2021 г. проведено 9750 исследований, из них титр 1:160 и выше выявлен в 2728 случаях (27,98%), заготовлено 682 литра антиковидной плазмы, в 5862 случаях (60,12%) титр антител составил ниже 1:80, в 1160 (11,89%) — антитела не выявлены, иммунная плазма не заготавливалась. При анализе 2728 случаев с клинически значимым титром статистически достоверно больше оказалось доноров с давностью перенесенного заболевания до 6 месяцев — 1859 случаев (68,14%), в 869 случаях (31,85%) — доноры с перенесенной коронавирусной инфекцией в анамнезе с давностью от 6 до 12 месяцев. В группах доноров с титром 1:80 и невыявленными антителами статистически достоверной разницы от сроков перенесенного заболевания не выявлено.

Заключение. Одним из важных критериев отбора доноров для заготовки антиковидной плазмы является давность заболевания, достоверно чаще (68,14%) клинически значимый титр антител определяется у доноров с давностью перенесенного заболевания до 6 месяцев.

Мордвинова Е. В.¹, Кузьмина Т. П.¹, Наумова К. В.²

ВЫЯВЛЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ЭНДОТЕЛИНА-1 В КРОВИ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

¹Клиники ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, ²ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

Введение. Множественная миелома (ММ) — это злокачественное плазмноклеточное новообразование, характеризующееся клональной пролиферацией злокачественных плазматических клеток в костном мозге, моноклональным белком в крови и/или моче и ассоциированное с органной дисфункцией. Является вторым по распространенности гематологическим злокачественным новообразованием. ММ составляет 1% всех раковых заболеваний, ежегодно регистрируется около 86 000 новых случаев по всему миру. Средний возраст постановки диагноза составляет 70 лет. Средняя общая выживаемость для ММ оставалась стабильной на уровне 30 месяцев в течение 1990-х годов, увеличилась до 43 месяцев к 2008 году и далее увеличилась до 60 месяцев для пациентов, диагностированных в 2015 г. Ввиду возраста частота сердечно-сосудистых явлений у пациентов с ММ составляет порядка 72%. Наиболее часто встречающейся сердечно-сосудистой патологией у больных ММ является артериальная гипертензия. На сегодня известно, что ключевым компонентом в патогенезе артериальной гипертензии является эндотелиальная дисфункция. Причиной ее развития среди пациентов с ММ являются и возрастные изменения сердечно-сосудистой системы, и проявления самой ММ, ассоциированной с развитием анемии, синдрома гипервязкости, гиперкальциемии, и последствия противоопухолевой терапии, а также особенности образа жизни (курение, гиподинамия, диета с преобладанием белка, чрезмерное употребление поваренной соли).

Цель работы. Выявить особенности изменения содержания эндотелина-1 в крови у больных множественной миеломой.

Материалы и методы. Исследование было выполнено на базе гематологических отделений № 1 и 2 клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, г. Самара. Было обследовано 43 пациента с впервые выявленной множественной миеломой IIА стадии в сочетании с артериальной гипертензией I-й степени до начала противоопухолевой терапии (1-я группа) и после 3-го курса лечения (2-я группа) по схеме VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон). Третью группу составили 46 пациентов с артериальной гипертензией I-й степени без множественной миеломы. Медиана возраста составила 64, 64 и 62 года соответственно. Лабораторные исследования включали в себя определение содержания в крови эндотелина-1 (ЭТ-1).

Результаты и обсуждение. Повышенное содержание ЭТ-1 в крови наблюдалось и в 1-й, и в 3-й группах. Однако в 1-й группе уровень ЭТ-1 (СО 90,31;95%; ДИ 74,47–114,79) по сравнению с 3-й группой (СО 80,86; 95%; ДИ 69,71–109,95) был статистически значимо выше ($p=0,000066$). Во 2-й группе содержание ЭТ-1 (СО 107,41; 95%; ДИ 88,56–136,52) по сравнению с 1-й группой (СО 90,31;95%; ДИ 74,47–114,79) статистически значимо выше ($p=0,0000001$).

Заключение. Развитие множественной миеломы приводит к более выраженному повышению содержания эндотелина-1 в крови. Противомиеломная терапия по схеме VCD приводит к росту уровня данного биомаркера. Это свидетельствует об усугублении эндотелиальной дисфункции.

Мустьяц В. Г.¹, Никифор Л. А.², Мустьяц Л. З.¹

МЕНЕДЖМЕНТ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ С ПЕРВИЧНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЛИМФАТИЧЕСКОГО ГЛОТОЧНОГО КОЛЬЦА

¹Государственный университет медицины и фармации им. Н. Тестемичану, Институт онкологии, ²Государственный университет медицины и фармации им. Н. Тестемичану

Введение. Пациенты с генерализованными и рецидивирующими неходжкинскими лимфомами (НХЛ) носоглотки испытывают выраженное бремя болезни и неблагоприятное влияние на качество жизни и работоспособность.

Цель работы. Выявление актуальных аспектов диагностики НХЛ с первичным поражением носоглотки, оценка результатов лечения.

Материалы и методы. Аналитическое, когортное исследование включило 66 пациентов с НХЛ носоглотки, находившихся под наблюдением Института онкологии в 2014–2021 гг. Диагноз подтвержден гистопатологическим и иммуногистохимическим исследованиями. Возраст составил 19–86 лет (медиана — 58,4±2,14 года). I стадия НХЛ диагностирована в 10 (15,2%) случаях, II — в 36 (54,5%), III — в 8 (12,1%) и IV — в 12 (18,2%). Проводилась

полихимиотерапия (ПХТ) по схемам CVChlP, R-CVChlP, CHOP, R-CHOP и локорегиональная радиотерапия (ЛРТ) в случаях объёмных или остаточных опухолей. Краткосрочные результаты лечения оценивались по шкале ECOG и частоте полной ремиссии (ПР). Отдалённые результаты были представлены 1- и 5-летней общей выживаемостью (ОВ).

Результаты и обсуждение. НХЛ носоглотки преобладали у женщин (58%) и пациентов старше 60 лет (42,4%). При постановке диагноза шкала ECOG составляла 1–3. Агрессивные НХЛ преимущественно (76,1%) диагностировались в I и II стадиях в связи с ранее проявившимся бременем болезни. Первичный очаг опухоли чаще был локализован в глоточной (33 (50%) случая) и нёбных миндалинах (22 (33,3%) случая). Поражение нёбных миндалин часто встречалось после 60 лет, глоточных миндалин — в 40–59 лет. ПР достигнута в 10 (100%) случаях с I стадией после ПХТ и ЛРТ. ПР получена у 21 (67,7%), частичная (ЧР) — у 7 (22,6%) при II стадии НХЛ после ПХТ и ЛРТ. Во II стадии НХЛ ПР была достигнута у 1 (25%), ЧР — у 2 (50%) больных, получавших ПХТ. В III стадии ПР была зарегистрирована у 1 (20%), ЧР — у 2 (40%)

пациентов, пролеченных ПХТ и ЛРТ. ПР получена в 2 (66,7%) случаях, ЧР — в 1 (33,3%) с III стадией, пролеченной только ПХТ. При НХЛ IV стадии ПР получена в 1 (11,1%) случае, ЧР — в 5 (55,6%) после ПХТ и ЛРТ. У пациентов с IV стадией, получавших только ПХТ, ПР развилась у 1 (33,3%), ЧР — у 2 (66,7%). Достоверные различия в частоте ПР в III (12,5%) и IV (8,3%) стадиях ($p>0,05$) отсутствовали. Независимо от стадии более высокая частота ПР была зарегистрирована после ПХТ и ЛРТ (97,1%) по сравнению с ПХТ (2,9%). Шкала ECOG составила 0–1 при лечении ПХТ и ЛРТ во всех случаях с ПР и ЧР. ОВ составила 79,9% к одному году и 34,5% к 5 годам. Одно- и 5-летняя ОВ была значительно выше в I и II стадиях НХЛ — 96,1 и 64,2% соответственно. В III и IV стадиях 1- и 5-летняя ОВ составила 79,9 и 34,5%.

Заключение. Первичные НХЛ носоглотки характеризовались преимущественным поражением глоточной миндалины у женщин старше 60 лет. Агрессивные НХЛ обычно выявлялись в I и II стадиях из-за прогрессирующего бремени болезни. Показатели ПР и ОВ оказались выше после схемы R-CHOP с последующей ЛРТ.

Мустьяц В. Г.

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ РЕЦИДИВОВ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

Государственный университет медицины и фармации им. Н. Тестемичану, Институт онкологии

Введение. Множественная миелома (ММ) — одна из наиболее частых злокачественных опухолей в структуре заболеваемости новообразованиями системы крови, характеризующаяся на поздних стадиях рецидивирующей эволюцией, неблагоприятным прогнозом и негативными социально-экономическими последствиями. Согласно критериям IMWG у 20% пациентов наблюдаются агрессивные рецидивы, определяемые на основании неблагоприятной цитогенетики.

Цель работы. Оценка эффективности таргетной химиотерапии при рецидивах ММ.

Материалы и методы. Проведено клинико-аналитическое исследование трех случаев: мужчины 55 лет, двух женщин 49 и 65 лет с ММ IIIA стадии. Диагноз установлен в Институте онкологии Молдовы первым двум пациентам в 2007 и 2012 г., более старшей пациентке — в декабре 2017 г. Период от начала заболевания до постановки диагноза составил соответственно 2, 6 и 8 месяцев. Диагноз подтвержден цитологическим, иммуногистохимическим исследованиями костной ткани, костного мозга и иммунологическим анализом ELISA. Стадия ММ в каждом случае определялась в соответствии с Системой стадирования Durie-Salmon и Пересмотренной международной системой стадирования (Revised International Staging System).

Результаты и обсуждение. У пациентов в анамнезе был анемический синдром, боль в костях и связанная с этим значительно сниженная подвижность с показателем 3–4 по шкале ECOG-WHO. Процентное содержание миеломных клеток в аспиратах костного мозга, представленных в основном проплазматичными, колебалось в пределах 21–30–85%. У всех пациентов был тип

IgG и диссеминированная диффузно-очаговая рентгенологическая форма ММ. Два более молодых пациента пролечены химиотерапией первой линии по схеме VAD. Пациентка старшего возраста в связи с сопутствующими заболеваниями получила химиотерапию с циклофосфамидом, винкристином и преднизолоном, а затем — талидомидом и дексаметазоном на фоне терапии антикоагулянтами и дезагрегантами. Двум пациентам ввиду недостаточной эффективности схемы VAD была назначена лучевая терапия зон скелета с выраженным болевым синдромом с целью локального контроля заболевания. Во всех трех случаях достигнуты только нестабильные частичные ответы. Прогрессирование ММ с появлением новых остеолитических очагов произошло у двух более молодых пациентов через 3 года. У старшей пациентки констатировали симптоматический и биохимический рецидив через 1,5 года от начала лечения. Ввиду рефрактерной эволюции проводили лечение схемами CyBorD и BVD с включением ингибиторов протеасом (ИП). У пациентов были получены длительные ответы VGPR. Выживаемость с момента постановки диагноза составила в годовом исчислении 7, 8,6 и 4 (у старшей пациентки). При госпитализации серьезных побочных эффектов зарегистрировано не было. Статус по шкале ECOG-WHO был восстановлен у мужчины до 0, у женщин до 1.

Заключение. Таргетная химиотерапия ИП оказалась эффективной в описанных запущенных рецидивирующих и рефрактерных случаях ММ. Несмотря на исследование, должное в рамках Case Report, можно заключить об эффективности таргетной химиотерапии независимо от возраста, пола, лечения первой линии и продолжительности заболевания.

Мустьяц Л. З., Пынзарь С. Г., Мустьяц В. Г., Сгибнева-Бобейко Н. В.

К ВОПРОСУ ОБ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ТРОМБОЦИТЕМИИ

Государственный университет медицины и фармации им. Н. Тестемичану, Институт онкологии

Введение. Эссенциальная тромбоцитемия является опухолевым заболеванием, основным проявлением которого служит гиперплазия мегакариоцитарного ростка костного мозга с развитием гипертромбоцитоза в крови.

Цель работы. Определение актуальных клинико-диагностических аспектов и оценка результатов лечения эссенциальной тромбоцитемии.

Материалы и методы. За период с 1998 по 2020 год под наблюдением Института онкологии Молдовы находилось 155 пациентов с данной патологией, верифицированных гистопатологическим анализом трепанобиоптата подвздошной кости

и молекулярно-генетическим анализом периферической крови в выборочных случаях. Мужчин было 44 (28,4%), женщин — 111 (71,6%). В 11 случаях лечение проводили α -интерфероном, в остальных — гидроксикарбамидом.

Результаты и обсуждение. У 28 (18,1%) больных диагноз эссенциальной тромбоцитемии был уточнен при плановом обращении к семейному врачу и обнаружении в общем анализе крови гипертромбоцитоза. Клинические проявления болезни имелись у 127 (81,9%) пациентов. Основными симптомами эссенциальной тромбоцитемии являлись кровотечения и тромбозы. Геморрагические проявления были вариабельными, имели различную интенсивность,

локализацию и, как правило, рецидивировали. Наиболее часто наблюдали желудочно-кишечные (18 больных, или 14,2%), десневые и носовые кровотечения (21 больных, или 16,5%), появление экхимозов (10 больных, или 7,9%). Тромбозы локализовались преимущественно в микроциркуляторном русле и реже в крупных сосудах. Симптомами церебральной ишемии служили головная боль и шум в ушах (104 больных, или 81,9%), головокружения (37 больных, или 29,1%), парестезии в пальцах рук и ног (36 больных, или 28,4%). Тромбозами крупных сосудов заболевание эволюционировало в 5 (3,9%) случаях, в нижних конечностях с развитием сухой гангрены в одном случае и тромбоза в 4, коронарных артериях с развитием острого инфаркта миокарда в 7 (5,3%), мозговых артериях в 5 (3,9%) и печеночных венах с синдромом Бадда – Киари в 1 (0,7%). Эритроцитоза и лейкоцитоза в общем анализе крови выявлено не было. Число тромбоцитов варьировало от 470×10^9 до $1500 \times 10^9/l$. Сдвиг в лейкоцитарной формуле всего до единичных миелоцитов

и метамиелоцитов был выявлен в единичных случаях. Лечение α -интерфероном проведено у 11 пациентов, включая 3 беременных женщин. Остальные пациенты получали гидроксикарбамид. Во всех случаях была получена неполная ремиссия. Все беременности на фоне длительно используемого интерферона в терапевтических дозах закончились рождением доношенных здоровых детей. До летального исхода прослежены 10 пациентов. Показатель общей выживаемости через год составил 96,8%, через 3 года — 94,4% и через 5 лет — 91,1%.

Заключение. Желудочно-кишечные, десневые, носовые кровотечения и симптомы церебральной ишемии можно считать наиболее частыми современными клиническими проявлениями эссенциальной тромбоцитемии. Гипертромбоцитоз в крови значительно преобладал над незначительным лейкоцитозом. Лечение α -интерфероном способствует высокой общей выживаемости больных.

Назарова Е. Л., Сухорукова Э. Е., Дьяконов Д. А., Самарина С. В.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ СИНДРОМА РИХТЕРА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ

ФГБУН «КНИИГиПК ФМБА России»

Введение. Прогрессирование и трансформация в лимфому высокой степени злокачественности диагностируется у 2–15% пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ). Большинство случаев трансформации исходного клона ХЛЛ относится к non-GCB-подтипу по иммуногистохимическому алгоритму Hans. Генетические изменения при трансформации Рихтера занимают промежуточное положение между ХЛЛ и ДВККЛ.

Цель работы. Оценить вклад полиморфизма генов иммунного ответа в развитие синдрома Рихтера у больных хроническим лимфолейкозом.

Материалы и методы. Обследовали 5 больных ХЛЛ с прогрессией заболевания, которая подтверждена гистологическими и иммуногистохимическими методами. Материалом для исследования послужила геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической венозной крови. Генотипирование 21 полиморфного участка 15 генов иммунного ответа осуществляли методом полимеразной цепной реакции с аллель-специфичными праймерами и с электрофоретической детекцией продуктов реакции в агарозном геле (НПФ «Литех», Россия). Для сравнения частот аллелей между различными группами использовали двусторонний F-критерий Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Основным механизмом гистологической прогрессии ХЛЛ считается нарушение регуляции клеточного цикла путем инактивации работы генов TP53 и CDKN2A, что наблюдается примерно в половине случаев. Треть наблюдений ассоциируется с трисомией 12-й хромосомы. Несмотря на то что при синдроме Рихтера могут встречаться изменения, наблюдаемые в том числе при *de novo* ДВККЛ, его геномный

профиль уникален. К молекулярно-генетическим факторам риска трансформации ХЛЛ относят экспрессию В-клеточным рецептором опухолевого клона гена IGHV4-39 и CD38 (а именно наличие G-аллеля как варианта генетического полиморфизма), а также отсутствие del13q14. Среди обследованных вышеупомянутые признаки трансформации отсутствовали. В качестве дополнительных генетических критериев синдрома Рихтера оценили участие полиморфизма генов иммунного ответа в развитии прогрессирования заболевания. Данные генотипирования у пациентов с трансформацией сравнивали с частотой обнаружения аллелей и генотипов у больных ХЛЛ без синдрома Рихтера ($n=172$). Обнаружено, что у пациентов с ХЛЛ и гистологической трансформацией в более агрессивный вариант течения лимфопролиферативного заболевания чаще выявлялось носительство мутантных гомозигот генов TLR4 1196C>T ($p=0,03$), TNF- α -308G>A ($p=0,006$), IL1 β 3953C>T ($p=0,01$), аллеля и гомозигот дикого типа гена IL6-174G ($p=0,006$) и IL6-174GG ($p=0,006$). Выявленные генетические особенности могут увеличивать шанс трансформации ХЛЛ в злокачественную лимфому в 13 (95%CI: 1,134–158,794), 21 (95%CI: 1,583–285,302), 9 (95%CI: 1,209–77,002), 14 (95%CI: 1,583–134,555) и 23 (95%CI: 2,814–188,013) раза соответственно.

Заключение. Учитывая важную роль полиморфизма генов в модуляции функционирования иммунной системы, нельзя исключить их дополнительный вклад в процессы трансформации лимфоидных элементов при ХЛЛ. Данное исследование является пилотным. Полученные результаты о роли генов TLR4 1196C>T, TNF α -308G>A, IL1 β 3953C>T, IL6-174G>C в возникновении синдрома Рихтера предстоит подтвердить в выборках большего размера.

Накастоев И. М., Грачев А. Е., Рыжко В. В., Грибанова Е. О.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ANTI-CD38 МОНОКЛОНАЛЬНОГО АНТИТЕЛА В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ИЗ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Несмотря на значительное улучшение результатов терапии больных множественной миеломой (ММ), актуальной проблемой остается лечение пациентов с неблагоприятными прогностическими факторами, такими как цитогенетические аберрации высокого риска, повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), омологенный тип плазматических клеток в костном мозге.

Цель работы. Оценить эффективность индукционной терапии с включением анти-CD38 моноклонального антитела (даратумамаб) у больных ММ из группы высокого риска

Материалы и методы. В исследование включали пациентов с впервые диагностированной ММ с наличием как минимум одного из факторов неблагоприятного прогноза: цитогенетические

аберрации высокого риска; повышенная активность ЛДГ; незрелый тип плазматических клеток в костном мозге. Программа лечения состояла из 4 курсов терапии по схеме — даратумамаб, бортезомиб и дексаметазон (Dara-VD)

Результаты и обсуждение. В исследование было включено 7 больных (6 женщин, 1 мужчина). Медиана возраста составила 59 лет (41–62). Все пациенты имели III стадию по R-ISS. Повышенная активность ЛДГ отмечалась в 4 случаях, у 5 пациентов были обнаружены незрелые плазматические клетки в костном мозге, неблагоприятные цитогенетические аберрации были выявлены у 4 больных. При этом у 5 пациентов наблюдалось сочетание нескольких неблагоприятных факторов. Индукционная терапия, включающая 4 курса

по программе Dara-VD была выполнена 6 больным. Одному пациенту проведение 4-го курса было отложено в связи с развитием новой коронавирусной инфекции COVID-19. Однако у этого больного уже после второго курса Dara-VD была получена иммунохимическая ремиссия. Из осложнений, связанных с введением даратумумаба, у 3 пациентов наблюдалась инфузионная реакция 1–2-й степени на первое введение препарата, на последующие инфузии реакций не было. Все пациенты, включенные в исследование, ответили на терапию: у 4 пациентов был получен очень хороший частичный ответ (ОХЧО), у 3 — частичный ответ (ЧО). В 3 случаях ОХЧО был достигнут после 3-го курса и в 1 — после 2-го курса. ЧО был получен после 1-го курса в 6 случаях и после 2-го курса в одном.

Накастоев И. М., Соловьев М. В., Рыжко В. В., Менделеева Л. П., Грибанова Е. О.

МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА С ПОРАЖЕНИЕМ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА. ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Экстрamedулярное поражение, или экстрamedулярная миелома (ЭМ), встречается приблизительно в 4–16% случаев впервые диагностированной множественной миеломы (ММ) и в 6–20% при развитии рецидива заболевания и приводит к плохим результатам лечения даже при использовании новых препаратов. Частота поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) менее 1%.

Цель работы. Представляем случай поражения ЖКТ в рецидиве ММ.

Материалы и методы. Пациентка 56 лет с диагнозом ММ, протекающая с секрецией λ свободных легких цепей (СЛЦ), распространенным остеодеструктивным процессом, костными плазмочитами правой лучевой кости и левой бедренной кости, III стадия (Durie-Salmon), I стадия (ISS).

Результаты и обсуждение. В июне 2019 г. появилась боль в правом предплечье. При ПЭТ-КТ были выявлены множественные очаги в костях скелета, в том числе в правой лучевой кости. В пунктате костного мозга (КМ) 1,6% плазматических клеток (ПК) с aberrантным фенотипом (CD138⁺CD38⁺CD45⁺CD19⁺CD117⁺CD81⁺CD56⁺CD27⁺). В биоптате КМ увеличенное количество зрелых ПК. При иммунохимическом исследовании (ИХ) выявлено повышение концентрации λ -СЛЦ до 505 мг/л. С октября 2019 г. по февраль 2020 г. было проведено 6 курсов VCD. Достигнута иммунохимическая ремиссия, МОБ-негативный статус в КМ. В марте 2020 г. появились симптомы кишечной непроходимости. Экстренно были выполнены лапаротомия, дезинвагинация и резекция участка тонкого кишечника с образованием стенки кишки, закрывавшей

Заключение. Использование новых препаратов с доказанной эффективностью в отношении пациентов стандартного риска не всегда столь же эффективно у пациентов с неблагоприятным прогнозом. Получение максимально глубокого ответа является важной задачей индукционной терапии, в особенности у пациентов из группы высокого риска. Несмотря на наличие факторов неблагоприятного прогноза, все пациенты, включенные в исследование, ответили на лечение. При этом у 6 из 7 пациентов ЧО был получен уже после 1-го курса. Включение пациентов в протокол лечения продолжается. Окончательные результаты планируется опубликовать после завершения исследования.

ее просвет. При ПЭТ-КТ: во всех отделах тонкой кишки внутрипросветные образования с накоплением контрастного препарата и яркий очаг в головке правой лучевой кости. При гистологическом и ИГХ-исследовании новообразование было представлено плотным диффузным инфильтратом из зрелых ПК, экспрессирующих CD138, MUM1, индекс пролиферативной активности Ki-67 40–60%. При ИХ: повышена концентрация λ -СЛЦ 71 мг/л с нарушением соотношения к/Л. Констатирован рецидив ММ с экстрamedулярным поражением тонкого кишечника. В апреле был проведен курс VRD-PACE. Достигнута иммунохимическая ремиссия. В мае 2020 г. выполнена мобилизация стволовых кроветворных клеток (СКК) по схеме ЦФ+Г-КСФ, заготовлено $7,1 \times 10^6$ /кг CD34⁺ клеток. В июне выполнена ПЭТ/КТ: отмечено отсутствие очагов в тонком кишечнике, регрессия метаболической активности в очаге деструкции головки правой лучевой кости (SUVmax с 27,86 до 2,79). Констатирована вторая полная ремиссия ММ. В июле был проведен 1 курс VRD и в августе 2020 г. выполнена ауто-ТСКК. При контрольном обследовании в ноябре 2020 г. сохранялась строгая полная ремиссия заболевания. Планировалось проведение второй ауто-ТСКК. Однако в декабре 2020 г. пациентка заболела новой коронавирусной инфекцией COVID-19, и в январе 2021 г. она скончалась от осложнений этого заболевания.

Заключение. Описанный случай интересен полученным опытом эффективного лечения больной с ранним агрессивным экстрamedулярным рецидивом редкой локализации. Однако полученные результаты лечения оценить не удалось в связи со смертью больной от COVID-19.

Налбандян С. А., Модел С. В., Новиков В. А., Галстян Г. М.

УСПЕШНЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ «АЛЛАПИНИНА» ПРИ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ЭКТОПИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ВЫСОКИХ ГРАДАЦИЙ В СОПРОВОДИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ С ПРИОБРЕТЕННЫМ СИНДРОМОМ УДЛИНЕННОЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ СИСТОЛЫ СЕРДЦА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Приобретенный синдром удлиненной электрической систолы сердца (LQTS) может развиваться в процессе программной терапии острых лейкозов (ОЛ). Сочетание LQTS с желудочковой эктопической активностью (ЖЭ) высоких градаций — потенциально жизнеугрожающая ситуация, требующая интенсивной терапии и динамического наблюдения. До настоящего времени не создано единого протокола ведения подобных пациентов, а терапия пациентов с токсическим поражением сердца представляет значительные трудности.

Цель работы. Определить эффективность терапии ЖЭ высоких градаций у больных ОЛ и приобретенным LQTS.

Материалы и методы. Исследованы 9 больных ОЛ (5 женщин, 4 мужчин, средний возраст 58 лет) с приобретенным LQTS. Всем больным выполнялась ЭКГ в 12 отведениях. Рассчитывалась продолжительность скорректированной электрической систолы

(QTc) с использованием формулы Базетта. За LQTS считалась QTc, превышающая 500 мс. ЖЭ оценивалась по классификации Лауна – Вольфа и Биггера. Терапия включала в себя исключение препаратов, удлиняющих QT, коррекцию баланса электролитов (Mg, K, Ca), применение селективных β -адреноблокаторов (метопролол), антиаритмических препаратов I «b» класса (лидокаин) и антиаритмических препаратов I «c» класса (лапаконитин гидробромид («Аллапинин»). Контроль аритмии осуществлялся прикратным ЭКГ-мониторингом и ЭКГ в 12 отведениях.

Результаты и обсуждение. У всех больных ОЛ была диагностирована ЖЭ высокой градации. У 5 больных имелись признаки сопутствующей хронической сердечной недостаточности (CH), у 3 больных — острой CH. В результате проводимой терапии клинически значимых изменений ритмовождения отрицательных влияний на функцию проводимости, удлинения QTc не выявлено.

У 7 пациентов отмечался положительный эффект в виде уменьшения класса ЖЭ: до II по Лауну – Вольфу у 4 пациентов и до III — у 3 пациентов. В 2 случаях положительный эффект не был достигнут: у 1 пациента достоверного антиаритмического эффекта не отмечено (исходно IV класс по Лауну – Вольфу при добавлении «Аллапинина» не изменился, но частота аритмических проявлений уменьшилась); у 1 пациента терапия «Аллапином» была прекращена из-за проаритмического эффекта. Фатальных аритмий не зарегистрировано. После регресса проявлений приобретенного LQTS до безопасного уровня терапия «Аллапином» была отменена (с ЭКГ-контролем отсутствия рецидивов не менее месяца).

Наумова К. В.¹, Гриценко Т. А.¹, Ведьманова Е. И.², Давыдкин И. Л.¹, Кузьмина Т. П.¹, Мордвинова Е. В.¹

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ МУЛЬТИФАКТОРНОЙ ТРОМБОФИЛИИ ПОСЛЕ 40 ЛЕТ

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, ²ЛРЦ «Медгард»

Введение. Коагуляция является неотъемлемым свойством крови, у здорового человека нормальный кровоток поддерживается за счет баланса между прокоагулянтными и антитромботическими факторами. Состояние гиперкоагуляции и последующая тромбоэмболия — результат повышенной активности прокоагулянтных факторов или дефицита антикоагулянтов — может быть приобретенным или наследственным. Генетические факторы могут быть идентифицированы у 30% пациентов с ВТЭ, и они в основном связаны с лейденской мутацией FV и мутацией протромбина G2021A. Частота обнаружения гипергомоцистеинемии варьирует от 5 до 10%.

Цель работы. Представить клинический случай развития клинических проявлений мультифакторной тромбофилии после 40 лет.

Материалы и методы. Изучены материалы истории болезни, амбулаторной карты и проведенных дополнительных методов исследования пациентки.

Результаты и обсуждение. Пациентка М, 45 лет, поступила в отделение неврологии ЛРЦ «Медгард» г. Самары с жалобами на пошатывание, неуверенность при ходьбе, чувство онемения в руках и ногах, боли в ногах, общую слабость, плохой аппетит, снижение памяти, внимания. В анамнезе: 2013 г. — флебэктомия справа; 2018 г. — тромбоз глубоких вен правой нижней конечности, в связи с чем получала антикоагулянтную терапию (ривароксабан) около 4 месяцев, после чего прием был отменен из-за развития маточных кровотечений; 2019 г. — появилось чувство онемения в области носогубного треугольника, легкое онемение стоп, пациентка связывала это с тромбозом, за медицинской помощью не обращалась; май

Заключение. Таким образом, применение субтерапевтических дозировок «Аллапинина» при ЖЭ высоких градаций в сопроводительной терапии больных ОЛ с приобретенным LQTS показывает высокую антиаритмическую эффективность и достаточную безопасность применения в отделении интенсивной терапии при условии тщательной оценки показаний и противопоказаний к применению антиаритмических препаратов I «с» класса и постоянного мониторинга электрической активности сердца с возможностью оперативной коррекции кардиальной терапии. А учитывая прямую корреляцию класса ЖЭ с риском аритмической смерти, положительно влияют на общий прогноз.

2020 г. — тромбоз глубоких вен левой нижней конечности слева, получала антикоагулянтную терапию (апиксабан), которую самостоятельно отменила; с мая 2020 г. усиление симптомов онемения в ногах, присоединились симптомы онемения в руках, нарушение походки, лечилась у невролога препаратами альфа-липоевой кислоты — без положительной динамики; с 24 ноября по 7 декабря 2020 г. госпитализация в неврологическое отделение. Пациентка курит около 20 лет по 0,5 пачки в день. Беременность I, протекала без особенностей, роды I в срок. В анализах крови при обследовании в отделении неврологии выявлены изменения: D-димер 2,54 мг/л, гомоцистеин 97,07 мкмоль/л, фолиевая кислота 0,78 нг/мл. Антифосфолипидные антитела (к кардиолипину, β 2-гликопротеину) не выявлены. При проведении УЗДГ вен нижних конечностей: стенки ЗБВВ, ПкВ, ПБВ, ОБВ справа неравномерно утолщены. В их просвете лоцируются гипоехогенные, неоднородные тромботические массы, окклюзирующие просвет, данных за флотацию не выявлено. Пациентка была выписана из отделения неврологии с основным диагнозом: хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия неясной этиологии с положительным эффектом после проведенного лечения. Консультирована гематологом, после дообследования выявлено: мутация F5 Leiden — гетерозигота. В связи с высоким уровнем гомоцистеина было проведено 5 сеансов плазмафереза, после чего выявлено: VIII фактор — 364,7%, IX фактор — 193,9%, фактор Виллебранда — 255,8%.

Заключение. Клинический случай интересен многофакторностью развития тромбофилии и ее клинических проявлений именно в возрасте после 40 лет, в то время как беременность пациентки не осложнялась состоянием гиперкоагуляции.

Немченко И. С., Цыба Н. Н., Туркина А. Г., Меликян А. Л., Ковригина А. М., Обухова Т. Н.

МИЕЛОИДНЫЕ/ЛИМФОИДНЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ С ПЕРЕСТРОЙКОЙ ГЕНА PDGFRB: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Клональная природа гиперэозинофильного синдрома (ГЭС) подтверждается редко — около 10% случаев. Среди клональных новообразований с эозинофилией наибольшее число случаев приходится на PDGFRA-позитивное заболевание — 70%. PDGFRB-позитивные новообразования составляют около 15%. Сочетание аномалий обоих генов не описано. Перестройки гена PDGFRB предполагаются при выявлении хромосомных aberrаций с участием 5(q31–33). При данных заболеваниях наблюдается высокая чувствительность к иматинибу.

Цель работы. Оценить результаты диагностики и лечения иматинибом пациентов с PDGFRB-позитивными новообразованиями.

Материалы и методы. Обследованы 126 пациентов с ГЭС, у которых исключены перестройки PDGFRA. Для диагностики перестроек гена PDGFRB применяли два метода: до 2014 года — качественная обратная-транскриптная полимеразная цепная реакция (ОТ-ПЦР) для определения экспрессии транскрипта ETV6::PDGFRB (n=85); с 2014 года — флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) с использованием ДНК-зонда для выявления перестройки локуса гена PDGFRB/5q31–33 (n=41). Эффективность

терапии иматинибом оценивалась по достижению полного гематологического (ПГО), полного цитогенетического (ПЦО) — исчезновение хромосомных aberrаций, и молекулярного (МО) — отрицательный результат FISH, ответов.

Результаты и обсуждение. Результаты диагностики и терапии представлены в таблице. Вовлечение гена PDGFRB выявлено у 9 пациентов: 6/41 (14,3%) методом FISH, 3/85 (3,5%) — при ОТ-ПЦР. Муж.:жен.=7:2; медиана (МЕ) возраста 46 лет. У всех пациентов наблюдались типичные проявления миелопролиферативного заболевания с эозинофилией в крови и морфологическим субстратом в трепанобиоптате костного мозга. Из 7 случаев, где проводилось стандартное цитогенетическое исследование (СЦИ), аномалии 5(q31–33) были обнаружены у 4 пациентов. В трех случаях (№ 3, 4, 7) aberrация хромосомы 5 была цитогенетически скрытой. Всеми пациентам проводится терапия иматинибом в дозе 400 мг/сут., за исключением пациентки № 7, где первые 4 года доза составляла 100 мг/сут. ПГО достигнут в 5 случаях (62,5%). Из них: ПЦО в 3/3 случаях (100%) на 3 месяца; МО — в 3/4 случаях с ПЦО и/или ПГО (75%) на 6, 9, 9 месяцев (у пациентки № 7 МО

достигнут на сроке 9 месяцев после повышения дозы иматиниба до 400 мг). Неудача терапии (частичный гематологический ответ (ЧГО), а также первичная или вторичная резистентность) отмечены у трех пациентов (37,5%). ME длительности лечения иматинибом — 7 месяцев (2–82 месяца). ME длительности наблюдения за пациентами с ПГО, продолжающими прием иматиниба, — 46 месяцев (6–82 месяца).

Заключение. Исследование методом FISH позволяет выявить структурные нарушения гена PDGFRB независимо

от гена-партнера, что существенно повышает результаты диагностики клональных новообразований с эозинофилией. Данный анализ необходимо выполнять всем пациентам с ГЭС, предварительно исключив наличие перестроек гена PDGFRA. Исследование перестроек гена PDGFRB методом FISH требуется не только при наличии абберации с 5(q31–33), но и при неизменном кариотипе либо других его аномалиях. При PDGFRB-позитивных новообразованиях доза иматиниба должна составлять 400 мг в сутки.

Таблица

№ п-та	Пол	Возраст	Кариотип/метод диагностики перестроек гена PDGFRB	Длительность заболевания до установления диагноза	Терапия до иматиниба	Доза иматиниба (мг), результат, исход заб-я
1	м	34	46,XY,t(5;17)(q33;p13)[18]/46,XY [2]/FISH: транслокация PDGFRB/5q32-33.1 в 21%	9 месяцев	«7+3», гидроксимочевина	400 ПГО, ПЦО, МО
2	м	44	46,XY,t(5;12)(q31;q24)[20]/FISH: транслокация PDGFRB/5q32 в 82%	12 месяцев	Преднизолон, гидроксимочевина	400 ПГО, ПЦО, МО
3	м	17	46,XY[20]/FISH: делеция PDGFRB/5q32 в 82%	22 года	Интерферон-альфа	400 ЧГО, гематологическая токсичность 3–4-й степени, перевод на дазатиниб
4	м	19	45,X,-Y[15]/46,XY[5]/ОТ-ПЦР: ?-PDGFRB	3 месяца	Не было	400–600 Первичная резистентность, БК, смерть от осложненного галлоидентичной ТГСКК
5	м	55	46,XY,t(5;13)(q33;q21)[15]/46,XY [5]/FISH: транслокация PDGFRB/5q32 в 60%	9 месяцев	Не было	400 ПГО. ЦО и МО пока не оценивали
6	м	50	не исслед./ОТ-ПЦР: ETV6-PDGFRB	2 месяца	Преднизолон, интерферон-альфа	400 ЧГО. Вторичная резистентность, смерть на фоне БК
7	ж	46	46,XX[20]/FISH: транслокация PDGFRB/5q32 в 88%	3 года	Не было	ПГО. 100: на 48 мес. МО не получен 400: на 9 мес. МО
8	ж	59	46,XY,t(5;12)(q33;p13)[8]/46,XX [12]/FISH: транслокация PDGFRB/5q32-33 в 83%	3.5 года	Не было	400 ПГО, ПЦО на 6 мес. МО не получен (PDGFRB/5q32 в 1%; ETV6-PDGFRB+)
9	м	55	не исслед./ОТ-ПЦР: ETV6-PDGFRB	3 года		Результаты лечения неизвестны

БК — blastный криз

ТГСКК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови

Никулина Е. Е., Пшеничный А. С., Рисинская Н. В., Северина Н. А., Февралева И. С., Сидорова Ю. В., Судариков А. Б.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МУТАЦИЙ FLT3 И STR-ПРОФИЛЯ НА МАТЕРИАЛЕ АРХИВНЫХ МАЗКОВ КОСТНОГО МОЗГА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Для молекулярно-генетического исследования стандартно используют пунктат костного мозга (КМ) в пробирке с ЭДТА. При недоступности материала, взятого до лечения, встает вопрос об исследовании мутаций на мазках КМ. Особенно это касается срочных исследований, таких как STR-профилеирование ДНК донора/реципиента при алло-ТКМ, определение мутаций при острых лейкозах для стратификации пациентов на группы риска, назначения таргетных препаратов. В работе сравниваем два метода выделения ДНК из клеток, полученных из цитологических мазков КМ, и обсуждаем возможность определения STR-профиля, мутаций, в частности тандемной дупликации FLT3 (FLT3-ITD).

Цель работы. Оценить эффективность экстракции ДНК из архивного цитологического материала разными методами; оценить возможность определения STR-профиля и мутаций FLT3-ITD.

Материалы и методы. Проанализированы 50 образцов (35 неокрашенных и 15 окрашенных мазков) КМ пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), миелодиспластическим синдромом (МДС), наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» на протяжении 2020–2021 гг. С цитологических мазков клетки снимали пипетированием с применением соответствующего буфера. Проводили экстракцию ДНК из смывов клеток. Метод № 1: использовали набор реагентов для экстракции ДНК «АмплиПрайм ДНК-сорб-В» (Россия). Метод № 2: выделение ДНК путем прямого лизиса клеток с протеиназой К. Количество полученной ДНК измеряли на флуориметре Qubit 4.0 (США). Качество исследованной ДНК оценивали по амплификации 19 локусов STR длиной от 75 до 425 пар нуклеотидов при помощи наборов COrDIS Plus. Фрагментный анализ

ПЦР-продуктов для определения мутации FLT3-ITD выполняли на генетическом анализаторе «Нанофор-05».

Результаты и обсуждение. ДНК в концентрации более 0,1 нг/мкл была получена из 64% образцов (32 из 50) при выделении на сорбенте (метод № 1) с диапазоном концентраций от 0,16 до 6 нг/мкл и из 86% образцов (43 из 50) при выделении протеиназой К (метод № 2) с диапазоном концентраций от 14,8 до 1,1 нг/мкл. Качество ДНК, оцененное по определению STR-профилей, выделенной на сорбенте и с протеиназой К при низких и средних концентрациях исходного материала (0,1–2,4 нг/мкл), было одинаковым: амплифицировались локусы STR у разных пациентов

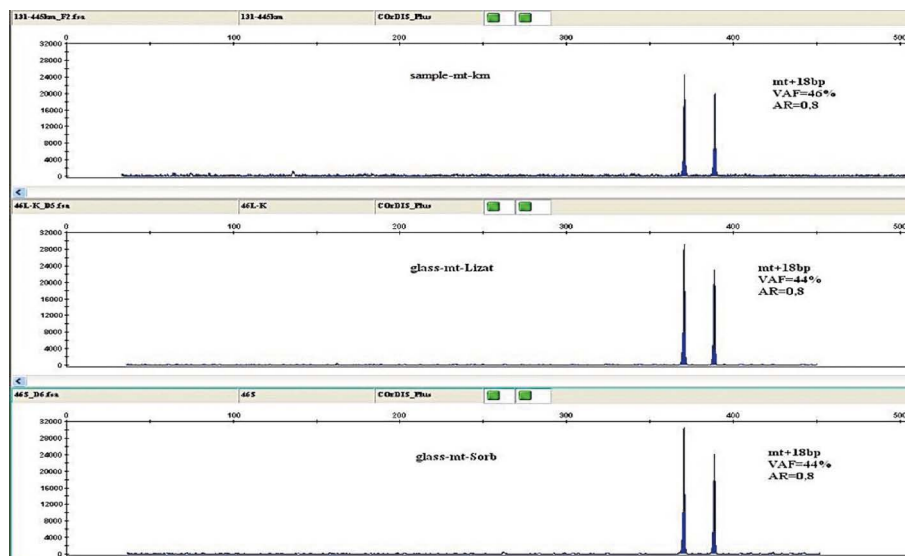


Рис. 1. STR-профиль геномной ДНК у разных пациентов с одинаковыми низкими концентрациями

от 75 до 425 п.н. (рис. 1). Мутация FLT3-ITD на цитологических препаратах КМ была исследована у 18 пациентов. В работу были взяты образцы ДНК с концентрацией от 0,2 нг/мкл и полным STR-профилем. Количество образцов с мутацией составило 6, контрольная группа — 12 образцов без мутаций. Отмечено совпадение результатов при использовании обеих методик в 100% случаев. При этом аллельное отношение и аллельная нагрузка совпадали с уже известными результатами клинических образцов пациентов (рис. 2). Различий в эффективности использования окрашенных и неокрашенных образцов КМ для выделения ДНК не наблюдалось.

Заключение. В ходе исследования показана эффективность определения мутации FLT3-ITD и аллельного отношения при использовании цитологических препаратов при отсутствии нативного биоматериала. Обе методики выделения ДНК — на сорбенте и с протеиназой К — характеризуются хорошей воспроизводимостью и подходят для решения поставленных задач.

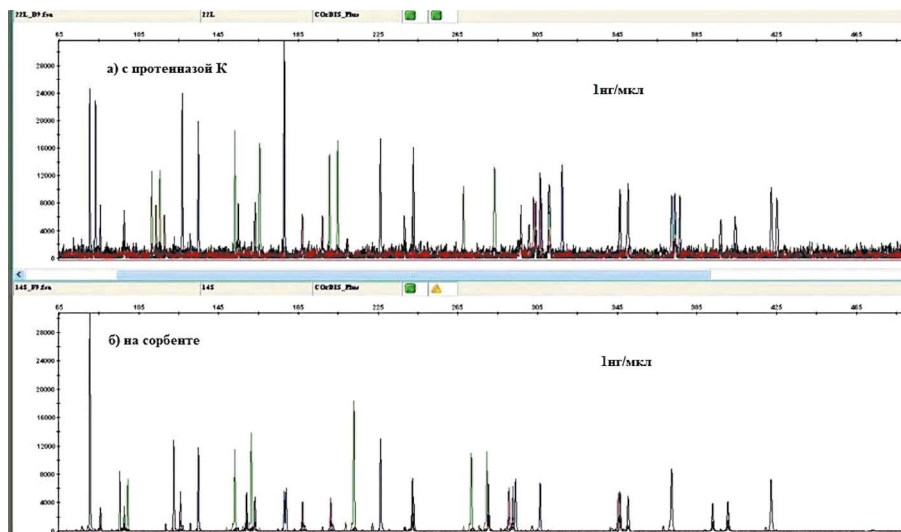


Рис. 2. Клинический образец с мутацией в сравнении с выделенными цитологическими мазками

Никулина О. Ф., Цветаева Н. В., Чавынчек Р. Б., Авербух О. М., Захарько Е. И., Двирнык В. Н., Лукина Е. А.

ТЕРАПИЯ РЕЗИСТЕНТНЫХ ФОРМ АИГА РИТУКСИМАБОМ В РЕДУЦИРОВАННЫХ ДОЗАХ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В 30% случаев пациенты с АИГА имеют резистентность к стандартной иммуносупрессивной терапии. У 45–85% больных с резистентной АИГА гемолиз удается купировать ритуксимабом — моноклональными антителами к CD20 В-лимфоцитов. Наименьшая результативность стандартной терапии ГКС и спленэктомии наблюдается при холодовых формах АИГА. Оптимальные дозы терапии ритуксимабом не установлены. Несмотря на отсутствие избыточной популяции В-лимфоцитов при АИГА, как правило, используются дозы, указанные в инструкции по лечению хронических лимфопролиферативных заболеваний (375 мг/м²/день).

Цель работы. Оценить эффективность редуцированных доз ритуксимаба (РТМ) в лечении больных с резистентными формами АИГА.

Материалы и методы. Исследования проведены у 49 больных с АИГА, из них — 27 мужчин и 22 женщины, в возрасте от 17 до 78 лет (медиана — 49 лет). В соответствии с характеристикой аутоантител пациенты были разделены на 2 группы: АИГА с тепловыми агглютинидами — 35 (70%) больных и АИГА с холодовыми аутоагглютинидами или со смешанным типом антител — 14 (30%) больных. К началу лечения ритуксимабом все больные первой группы были резистентными к 2–3 линиям терапии. У больных с холодовым и смешанным типом антител РТМ использовали как вторую линию терапии (после ГКС-терапии). Продолжительность заболевания варьировала от 2 до 81 мес. (Ме — 28 мес.). Ритуксимаб вводили в фиксированных дозах: 42 больным — 500 мг/день и 7 больным в дозе 200 мг/день — 1 раз в неделю. Число введений определяли

в соответствии с количеством CD19⁺/CD20⁺ В-лимфоцитов в крови на 6–7-й день после первого введения РТМ. При снижении количества CD19⁺/CD20⁺ В-лимфоцитов менее 0,5% курс ограничивали двумя введениями препарата (в 1-й и 8-й дни); при количестве В-лимфоцитов более 0,5% ритуксимаб вводили 4 раза с интервалом 7 дней. Эффективность лечения оценивали по динамике показателей: гемоглобин, ретикулоциты, фракции ретикулоцитов, непрямого билирубина и гаптоглобина. Депрессия CD19⁺/CD20⁺ В-лимфоцитов сохранялась более 6 месяцев.

Результаты и обсуждение. Полная ремиссия ранее резистентной АИГА была достигнута у 28 (56%) больных (Hb >120 г/л, ретикулоциты <2%, IRF и непрямого билирубин — норма); частичная — у 21 (42%). Наиболее длительный ответ отметили у 6 больных с тепловой формой АИГА, у которых ранее была проведена спленэктомия. Период времени от введения РТМ до развития ремиссии составил в среднем 48 дней (p<0,01). Продолжительность ремиссии варьировала от 3 до 74 месяцев (медиана — 23 мес.). При малейших признаках активации гемолиза РТМ вводили в первоначальном режиме с достижением повторного ответа, продолжительность которого увеличивалась до 12–30 месяцев. У 16 больных провели от 2 до 4 противорецидивных курсов РТМ. Безрецидивный период у данных больных составил от 2 до 11 лет наблюдения. У всех 14 пациентов с наличием холодовых аутоантител исчезла непереносимость холода.

Заключение. Проведенный предварительный анализ свидетельствует об эффективности редуцированных доз ритуксимаба в лечении пациентов с резистентными формами АИГА.

Новикова А. А., Клясова Г. А., Грибанова Е. О., Рыжко В. В., Паровичникова Е. Н.

ПНЕВМОНИИ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Пневмония занимает одну из лидирующих позиций в структуре инфекционных осложнений у больных множественной миеломой (ММ) при проведении противоопухолевой терапии.

Цель работы. Изучить частоту и факторы, ассоциированные с развитием пневмонии у больных ММ в период противоопухолевой терапии.

Материалы и методы. В исследование включали больных *de novo* ММ, которым проводилось лечение с января 2013 по июль 2018 г. в НМИЦ гематологии. Диагноз пневмонии устанавливали

на основании компьютерной томографии органов грудной клетки, некоторым больным выполняли бронхоскопию с исследованием жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ).

Результаты и обсуждение. В исследование было включено 174 больных с впервые диагностированной ММ (82 мужчины, 92 женщины) в возрасте от 23 до 87 лет (медиана 61 год). Больным было проведено 1362 курса противоопухолевой терапии, из них инфекционные осложнения были зарегистрированы в период 344 (25%) курсов, а пневмония — 195 (14,3%) курсов. Число больных,

перенесших пневмонию, составило 85 (48,9%) из 174, причем у 45 (25,9%) из них пневмония рецидивировала в период от 2 до 8 курсов. Исследование жидкости БАЛ проводили 32 (37,6%) из 85 больных. Частота пневмоцистной пневмонии составила 3,4% (у 6 из 174), инвазивного аспергиллеза легких — 1,1% (у 2 больных). Пневмоцистная пневмония развилась у больных, имевших при поступлении статус по шкале ECOG 3–4 балла и III стадию ММ по Durie–Salmon и ISS. Инвазивный аспергиллез легких был диагностирован у 2 больных, переведенных в центр из другого стационара, длительно получавших глюкокортикостероидные препараты. Пневмония возникала статистически значимо чаще у больных, имевших при поступлении статус по шкале ECOG 3–4 балла (64,7 vs 25,8%, $p=0,0001$), переведенных на лечение из другого стационара (41,2 vs 12,4%, $p=0,0001$), получавших антибиотики в течение месяца до начала лечения ММ (25,9 vs 8,9%, $p=0,0045$). Факторами, ассоциированными с развитием пневмонии, были III стадия ММ по Durie–Salmon (91,8 vs 70,8%; $p=0,0004$), почечная недостаточность (45,9 vs 19,1%, $p=0,0002$), анемия (62,4 vs 35,9%, $p=0,0008$), активность ЛДГ >378 Е/л (62,4 vs 37,1%, $p=0,0014$), гиперкальциемия (38,8 vs 16,9%, $p=0,0013$), концентрация поликлональных иммуноглобулинов класса G ниже 90 МЕ/мл (91,8 vs 76,4%, $p=0,007$) и С-реактивного белка >10 Е/л (38,8 vs 20,2%, $p=0,008$). Больным, у которых была диагностирована пневмония, статистически значимо чаще проводили три и более линии противоопухолевой терапии, в отличие от больных, не имевших пневмонию (63,5 vs 31,5%, $p=0,0001$). Пневмонию регистрировали статистически значимо реже у больных с ММ I–II стадии по ISS (30,6 vs 55,1%, $p=0,0013$) (табл.). Такие факторы, как возраст больных, иммунохимический вариант ММ, наличие сопутствующих

заболеваний, концентрация иммуноглобулинов класса M ниже 60 МЕ/мл, были статистически не значимы при развитии пневмонии.

Закключение. Пневмония относится к ведущим инфекционным осложнениям у больных ММ при проведении противоопухолевой терапии. Факторами, ассоциированными с развитием пневмонии при поступлении в стационар, являются исходно тяжелый статус пациентов и ММ III стадии, а в процессе лечения — проведение 3 и более линий противоопухолевой терапии.

Таблица. Факторы, ассоциированные с развитием пневмонии у больных ММ в период противоопухолевой терапии

Показатель	Пневмония		p
	Да Всего больных 85, n (%)	Нет Всего больных 89, n (%)	
Статус ECOG 3–4 балла	55 (64,7)	23 (25,8)	0,0001
Перевод из другого стационара	35 (41,2)	11 (12,4)	0,0001
Антибиотики до начала терапии ММ	22 (25,9)	8 (8,9)	0,0045
ММ III стадии по Durie–Salmon	78 (91,8)	63 (70,8)	0,0004
ММ I–II стадии по ISS	26 (30,6)	49 (55,1)	0,0013
Почечная недостаточность	85 (45,9)	17 (19,1)	0,0002
Анемия (концентрация Hb <100 г/л)	53 (64,2)	32 (35,9)	0,0008
ЛДГ >378 Е/л	53 (62,4)	33 (37,1)	0,0014
Гиперкальциемия	33 (38,8)	15 (16,9)	0,0013
Концентрация поликлональных иммуноглобулинов класса G <90 МЕ/мл	78 (91,8)	68 (76,4)	0,007
СРБ >10 Е/л	33 (38,8)	18 (20,2)	0,008
Число линий противоопухолевой терапии ≥3	54 (63,5)	28 (31,5)	0,0001

Новикова Д. В., Кохно А. В., Моисеева Т. Н., Соловьев М. В., Аль-Ради Л. С., Ковригина А. М., Двирных В. Н., Гальцева И. В.

МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ В СОЧЕТАНИИ С MGUS И ПАРЦИАЛЬНОЙ КРАСНОКЛЕТОЧНОЙ АПЛАЗИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. МДС — гетерогенная группа клональных заболеваний системы кроветворения, характеризующаяся цитопеническим синдромом, признаками дисмиелопоэза, клональным и хромосомными изменениями, высокой частотой трансформации в острый лейкоз ~30%. Как правило, с подозрением на МДС к гематологу обращаются пациенты, у которых в течение длительного времени сохраняется нормохромная нормоцитарная анемия без эффекта на терапии препаратами железа и витаминами группы В.

Цель работы. Описать сложности дифференциальной диагностики нормоцитарной нормохромной анемии.

Материалы и методы. Мужчина 53 лет обратился с неспецифическими жалобами на нарастающую общую слабость, повышенную утомляемость и периодическое головокружение. В сентябре 2019 г. в анализах крови Hb 98 г/л, остальные показатели в пределах нормальных значений. Проводимая терапия цианокобаламином и железосодержащим препаратом не оказала эффекта: отмечалось дальнейшее снижение Hb до 80 г/л. При обследовании данных за онкопатологию не получено.

Результаты и обсуждение. При обследовании в ФГБУ «НМИЦ гематологии» были выявлены:

1. Изолированная трансфузионно зависимая анемия тяжелой степени (Hb — 68 г/л, Эр — 2×10^{12} /л, MCV — 100 фл, MCH — 34 пг); СОЭ — 60 мм/ч.

2. Отсутствие данных за гемолиз, в т.ч. и аутоиммунный.

3. Гиперферритинемия 1744 нг/мл, железо — 44 мкмоль/л, НТЖ — 75%, ЭПО — 1592 мЕ/мл.

4. Редукция эритроидного ростка до 0,6% в миелограмме, но его расширение с признаками дизэритропоэза, по данным гистологического исследования костного мозга (КМ).

5. Отсутствие репликации парвовируса В19 в крови и КМ.

6. Кариотип — 46, XY [20].

7. М-градиент Гк (10,1–16,3 г/л) в крови при общем белке 69 г/л.

8. 1% аберрантных плазматических клеток в костном мозге (ИФТ).

9. В-клеточная клональность в КМ.

10. Отсутствие лимфоцитов с аберрантным иммунофенотипом.

11. Отсутствие гепатоспленомегалии, лимфаденопатии.

12. Отсутствие очаговых изменений костной ткани (МРТ).

Учитывая вышеперечисленные данные, был верифицирован диагноз: МДС с линейной дисплазией, группа низкого риска по IPSS-R. Парциальная красноклеточная аплазия (ПККА). Моноклональная гаммапатия неясного генеза (MGUS). Вторичная перегрузка железом. Учитывая вариант МДС, ПККА, трансфузионно-зависимую анемию и наличие М-градиента, с января 2021 г. начата терапия по схеме RD (Леналидомид 25 мг/сут + Дексаметазон 40 мг/сут). После второго курса RD в марте 2021 г. отмечено повышение гемоглобина до 122 г/л без зависимости от трансфузий донорских эритроцитов, а после четвертого курса перестал определяться М-градиент. Всего проведено 12 курсов терапии по схеме RD. При контрольном обследовании в ноябре 2021 г.: Hb — 150 г/л, Эр — $4,53 \times 10^{12}$ /л, Тромб — 127×10^9 /л, Лейк — $4,77 \times 10^9$ /л. Эритрокариоты в КМ — 24%, МОБ-негативная ремиссия (ИФТ), В-клеточная клональность не определяется. В иммунохимическом анализе моноклональной секреции нет.

Закключение. Нормохромная нормоцитарная анемия требует детального обследования для верификации диагноза. Нормальные значения общего белка не исключают необходимости проведения иммунохимического исследования крови и мочи. Выбор тактики терапии необходимо проводить с учетом всех клинико-морфологических особенностей заболевания.

Новикова Д. В., Кохно А. В., Моисеева Т. Н., Аль-Ради Л. С., Ковригина А. М., Двирный В. Н.

ПАРЦИАЛЬНАЯ КРАСНОКЛЕТОЧНАЯ АПЛАЗИЯ, ВЫЗВАННАЯ ПАРВОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ И ВОЗНИКШАЯ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Парвовирус В19 (ПВ19) — инфекционный агент, который передается воздушно-капельным либо гемотрансмиссивным путем. Вирус реплицируется только в эритрокариоцитах, приводя их к гибели и развитию анемии. У здоровых людей после инфицирования ПВ19 анемия и ретикулоцитопения купируются самостоятельно за 3–4 недели, но при иммунодефицитных состояниях (опухоль, СПИД, проведение химиотерапии/иммуносупрессивной терапии) вирус персистирует в организме, что приводит к развитию хронической инфекции.

Цель работы. Описать клинический случай пациентки с лимфомой Ходжкина и диагностированной после ПХТ инфекцией ПВ19.

Материалы и методы. У пациентки 35 лет в феврале 2020 года на основании биопсии образования средостения установлен диагноз: лимфома Ходжкина (ЛХ), NS I типа, IVA стадия с поражением внутригрудных, внутрибрюшных лимфоузлов, левого легкого, грудины, без поражения костного мозга (КМ). С февраля по июнь 2020 г. проведено 5 курсов BEACOPPesc. Лечение с 1-го курса осложнялось анемией средней степени (Hb — 70 г/л), проводились трансфузии эритроцитарной взвеси (ЭВ). По промежуточной ПЭТ/КТ, после 4-го курса достигнут полный метаболический ответ. В июне 2020 г. диагностирована новая коронавирусная инфекция COVID-19, тяжелое течение. В июле 2020 в гемограмме: Hb — 74 г/л, эр — $2,7 \times 10^{12}/л$, MCV — 82 фл, MCH — 27,4 пг, тромб — $367 \times 10^9/л$, лейко — $4,57 \times 10^9/л$, ферритин — 1024 нг/мл. По ПЭТ/КТ, сохранялась ремиссия ЛХ. В августе, декабре 2020 г. выполнены повторные исследования КМ — специфическое поражение не выявлено. Продолжалась заместительная терапия ЭВ до апреля 2021

года. По месту жительства анемия была расценена как проявление МДС, планировалась алло-ТГСК.

Результаты и обсуждение. При обследовании в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в мае 2021 г.: Hb — 84 г/л, эр — $3,0 \times 10^{12}/л$, MCV — 82,7 фл, рет — $5,7 \times 10^9/л$, тромб — $308 \times 10^9/л$, лейко — $5 \times 10^9/л$, в миелограмме: бласты 0%, эритрокариоциты 2%, в трепанобиоптате КМ — гипоплазия кроветворной ткани с редукцией эритроидного роста. Заподозрено инфицирование ПВ19. Репликация РНК ПВ19 обнаружена в КМ и в крови (число копий составило $1,2 \times 10^6/л$), в трепанобиоптате также выявлена экспрессия ПВ19 в эритроблестах, что позволило верифицировать диагноз: парциальная красноклеточная аплазия, ассоциированная с парвовирусом В19. Начата терапия внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ). До применения ВВИГ в мае 2021 г.: Hb — 87 г/л, эр — $3,0 \times 10^{12}/л$, MCV — 82,4 фл, рет — $5,7 \times 10^9/л$, тромб — $398 \times 10^9/л$, лейко — $4,23 \times 10^9/л$. Количество копий ПВ19 в крови — $1,2 \times 10^6/л$. С мая по октябрь 2021 г. введено 135 г иммуноглобулина. Зависимость от трансфузий ЭВ регрессировала в июне 2021 г. При контроле в ноябре 2021 г.: Hb — 133 г/л, эр — $4,47 \times 10^{12}/л$, MCV — 87,2 фл, рет — $81 \times 10^9/л$, тромб — $225 \times 10^9/л$, лейко — $5,0 \times 10^9/л$. В аспирате КМ эритрокариоциты 17%. Количество копий ПВ19 в крови — $4,9 \times 10^4/л$.

Закключение. Необходимо устанавливать истинную причину анемии у пациентов с онкогематологическими заболеваниями во избежание неоправданного риска интенсивной терапии. Парвовирусная инфекция — довольно редкая патология, но именно она может привести к редукции эритроидного ряда и трансфузионной зависимости у пациентов с вторичным иммунодефицитом.

Новикова Т. Ю., Обухова Т. Н., Кохно А. В., Кислицына М. А., Алимова Г. А., Борисова А. Ю., Гребенюк Л. А., Ершов А. А., Паровичникова Е. Н.

ВЫЯВЛЕНИЕ СКРЫТЫХ ГЕНОМНЫХ ДИСБАЛАНСОВ (ВАРИАЦИЙ ЧИСЛА КОПИЙ И ОДНОРОДИТЕЛЬСКИХ ДИСОМИЙ) МЕТОДОМ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ГЕНОМНОЙ ГИБРИДИЗАЦИИ НА МИКРОЧИПАХ У БОЛЬНЫХ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ С ИЗБЫТКОМ БЛАСТОВ И НОРМАЛЬНЫМ КАРИОТИПОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. У 30–40% пациентов с миелодиспластическим синдромом с избытком бластов (МДС-ИБ) определяется нормальный кариотип, однако продолжительность жизни больных и вероятность прогрессии в острый миелоидный лейкоз в данной цитогенетической группе различны. Сравнительная геномная гибридизация на микро칩ах (arrayCGH) позволяет выявлять скрытые геномные дисбалансы, такие как вариации числа копий (CNV-делеции и амплификации), а также однородительские дисомии (ОРД), которые представляют собой потерю гетерозиготности при нормальном количестве копий и не могут быть определены при стандартном цитогенетическом исследовании (СЦИ) и флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH).

Цель работы. Провести исследование методом arrayCGH для оценки возможности выявления скрытых геномных дисбалансов, включая однородительские дисомии, у больных с МДС-ИБ.

Материалы и методы. В исследование включено 11 больных (6 мужчин и 5 женщин в возрасте от 18 до 82 лет (медиана — 63 года), которые наблюдались в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с ноября 2016 по ноябрь 2021 года. Диагноз МДС-ИБ установлен на основании критериев классификации ВОЗ. У всех пациентов по результатам СЦИ в дебюте заболевания был выявлен нормальный кариотип. Методом FISH инверсия/транслокация 3q26/ЕV11, делеция/моносомия 5q, 7q и 17p13/TP53 не были выявлены. ArrayCGH выполнена с использованием гематологических микрочипов OGT 8x60k+SNP (Oxford Gene Technology, Великобритания) на платформе Agilent (Agilent Technologies, США).

Результаты и обсуждение. Методом arrayCGH в 7 случаях из 11 (63%) выявлены CNV (амплификации и/или делеции), в 7 случаях из 11 (63%) наблюдались ОРД. Из 5 больных, у которых наблюдалась прогрессия заболевания, в трех случаях (60%) были выявлены однородительские дисомии и геномные aberrации, в том числе в локусах, характерных для МДС хромосомных нарушений. Так, у одного пациента были выявлены ОРД протяженных участков длинного плеча хромосомы 3 (3q21.1–3q29; 73,66 Mb), длинного плеча хромосомы 7 (7q11.23–7q36.3; 88,7 Mb), короткого плеча хромосомы 9 (9p24.2–9p23; 5,77 Mb), короткого плеча хромосомы 16 (16p13.3–16p12.2; 17,95 Mb), а также делеция длинного плеча хромосомы 12 (12q21–12q23.1; 22,26 Mb). У второго пациента выявлена ОРД длинного плеча хромосомы 1 (1q23.3–1q25.2; 15,53 Mb) и длинного плеча хромосомы 21 (21q11.2–21q22.3; 31,48 Mb) с делецией части гена RUNX1 (21q22.12; 40,85 Kb). У последнего пациента обнаружена протяженная ОРД короткого плеча хромосомы 1 (1p36.32–1p22.3; 85,7 Mb).

Закключение. Цитогенетическое исследование является обязательным у больных МДС для верификации диагноза, определения группы риска и выбора тактики лечения. Метод arrayCGH позволяет выявлять все несбалансированные нарушения кариотипа, в том числе в локусах, характерных для МДС хромосомных нарушений, а также однородительские дисомии, которые не могут быть определены методами СЦИ и FISH, что особенно актуально для пациентов с нормальным кариотипом.

Овсепян В. А., Лучинин А. С.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ДЕЛЕЦИИ 13Q14 В ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»

Введение. В настоящее время данные о прогностическом значении величины изолированной интерстициальной делеции хромосомного региона 13q14 (del13q14) и процента клеток с такой делецией в период постановки диагноза на течение хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) носят противоречивый характер. Опубликованных исследований по этому вопросу недостаточно, чтобы сделать однозначные выводы.

Цель работы. Изучить влияние величины делетированного сегмента изолированной интерстициальной del13q14 и процента клеток с данной делецией в период диагностики на прогноз общей выживаемости больных ХЛЛ.

Материалы и методы. В исследование включены 170 больных ХЛЛ, в том числе 25 — в стадии А и 145 — в стадиях В и С по классификации Binet. Медиана возраста больных составила 64 года (33–82 года). Хромосомные аберрации в выделенных мононуклеарных клетках периферической крови определены методом FISH с использованием наборов коммерческих ДНК-зондов фирм «Leica Biosystems» и «Cytocell Limited» к локусам MYB (6q23.3), ATM (11q22.3), GLI1 (12q13), RB1 (13q14.2), DLEU1 (13q14.3), D13S25 (13q14.3), TP53 (17p13). Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистической программы MedCalc (версия 19.1). Для определения порогового значения процента клеток с del13q14 больных разделяли на 2 группы с точками отсечения от 10 до 85% и с шагом 5%. Анализ общей выживаемости (ОВ) в группах проводился по методу Каплана – Майера с вычислением критерия log-rank. Межгрупповые различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Пациенты с другими, кроме del13q14, хромосомными нарушениями исключены из анализа ОВ.

Результаты и обсуждение. Хромосомные аномалии выявлены у 75% (128/170) больных ХЛЛ. Наиболее распространенным нарушением являлась del13q14, она обнаружена у 52% (88/170) пациентов. Делеции 11q22.3, 17p13 и 6q23 встречались соответственно у 19% (33/170), 9% (15/170) и 4% (6/170) больных, трисомия хромосомы 12 — у 15% (25/170). Изолированная del13q14 встречалась у 34% (57/170) больных ХЛЛ и включала в себя локус D13S25, расположенный дистальнее от центromеры по сравнению с локусами DLEU1 и RB1. У 16% (9/57) пациентов делеция затрагивала локус D13S25 изолированно, у 84% (48/57) — совместно с локусом DLEU1. У 44% (21/48) больных наряду с делетированными локусами DLEU1 и D13S25 присутствовала делеция локуса RB1, занимающего наиболее проксимальное положение к центromере. В качестве порогового значения процента лейкозных клеток с изолированной del13q14 принят 75%, при котором достигнута максимальная величина критерия log-rank. В группе пациентов с del13q14 в 75% клеток и выше медиана ОВ составила 63 мес., в группе больных с делецией 13q14 менее чем в 75% клеток медиана ОВ не достигнута за период наблюдения в 75 мес. (log-rank, $p=0,001$). Анализ ОВ пациентов в группах с разными величинами делетированных сегментов локуса 13q14 не выявил статистически значимых различий ($p>0,05$).

Заключение. Больные ХЛЛ с изолированной del13q14 не менее чем в 75% лейкозных клеток характеризуются более низкой ОВ по сравнению с пациентами с меньшим процентом клеток с указанной аномалией. Величина делетируемого сегмента 14q13 не влияет на ОВ больных ХЛЛ.

Ольховский И. А.¹, Поспелова Т. И.², Горбенко А. С.¹, Столяр М. А.^{1,3}, Сидорова Ю. В.⁴, Сударииков А. Б.⁴, Бахтина В. И.⁵, Михалёв М. А.⁵, Капорская Т. С.⁶, Колесникова М. А.², Лыскова В. А.⁶

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО АНАЛИЗА ЭКСПРЕССИИ МРНК ГЕНОВ WT1, HMGA2, EVI1, BAALC И PRAME В ПРОБАХ ВЕНОЗНОЙ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

¹Красноярский филиал ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²Новосибирский медицинский институт, ³ФИЦ КНЦ СО РАН, ⁴ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ⁵КГБУЗ «Красноярская краевая клиническая больница», ⁶ГБУЗ Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница

Введение. В ряде исследований в крови пациентов с острыми лейкозами показано повышение уровня экспрессии мРНК ряда генов, активность которых характерна для клеток в период эмбрионального развития. Среди них наиболее часто упоминаются мРНК генов WT1, HMGA2, EVI1, BAALC и PRAME, однако в предыдущих публикациях не обсуждается диагностическое значение комбинаций активности данных генов, как и использование этих маркеров в качестве скринингового теста у пациентов с подозрением на онкогематологическое заболевание.

Цель работы. Определение профиля экспрессии мРНК генов WT1, HMGA2, EVI1, BAALC и PRAME в пробах крови пациентов с острыми лейкозами.

Материалы и методы. В исследование включены 143 обезличенные пробы венозной крови пациентов с острыми лейкозами, направленные для выполнения молекулярно-генетических исследований. В качестве группы сравнения были использованы 56 проб пациентов с измененным соотношением клеток крови, не имеющих онкогематологических заболеваний. Тестирование проводили методом мультиплексной ПЦР с использованием наборов, разработанных в Красноярском филиале ФГБУ «НМИЦ гематологии» в рамках государственного задания № АААА-А20-120021890168-5. Для выделения отдельных подгрупп из всей совокупности данных использовали метод нечеткой кластеризации по Fanny.

Результаты и обсуждение. Полученные значения различались в сотни раз, при этом уровни отдельных мРНК не коррелировали между собой либо с уровнем лейкоцитоза и бластных

клеток. ROC-анализ (рис. 1) диагностической эффективности продемонстрировал значения чувствительности 93% и специфичности 71% (AUC — 0,89; $p<0,01$) при разграничении проб пациентов с острым лейкозом и группы сравнения. Кластерный анализ данных по совокупному удельному весу уровня всех пяти мРНК позволил выделить три основных различающихся кластера: в самом компактном оказалось 90 проб пациентов

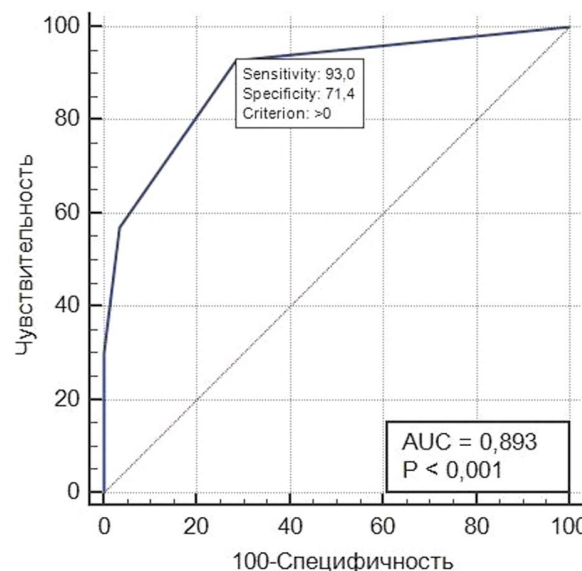


Рис. 1

(64 — ОМЛ, 20 — ОЛЛ, 6 — не уточненных на момент исследования ОЛ); вторая менее компактная группа включала 21 пробу пациентов (14 с ОМЛ, 3 — ОЛЛ, 4 — ОЛ), а третья — 32 пробы (22 пациента с ОМЛ, 3 — с ОЛЛ и 7 — ОЛ) (рис. 2).

Заключение. Высокая чувствительность ПЦР-теста мРНК эмбриональных генов при острых лейкозах, вместе с его доступностью и относительной простотой, дает основания для использования на первичном этапе диагностики, особенно при отсутствии или низком уровне бластных клеток в венозной крови пациентов. Кроме того, высокая гетерогенность полученных значений отдельных комбинаций мРНК позволяет высказать гипотезу о возможной прогностической роли отдельных транскриптомных комбинаций.

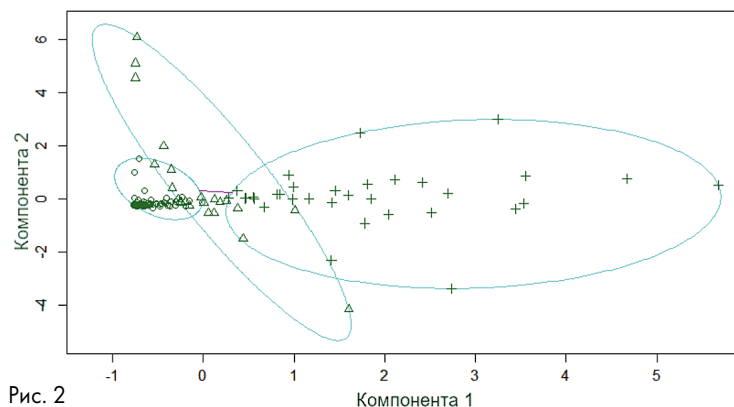


Рис. 2

Ольховский И. А.¹, Почтарь Е. В.², Горбенко А. С.¹, Столяр М. А.^{1,3}, Дмитриева Е. А.⁴, Бахтина В. И.⁵, Михалёв М. А.⁵, Луговская С. А.⁶

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ И ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ROR1 В ЛЕЙКОЦИТАХ КРОВИ ПРИ ХЛЛ

¹Красноярский филиал ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, ³ФИЦ КНЦ СО РАН, ⁴МГГЦ Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы, ⁵КГБУЗ «Красноярская краевая клиническая больница», ⁶ФГБОУ ВО КрасГМУ Минздрава России, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Введение. ROR1-трансмембранная рецепторная тирозинкиназа, член семейства «receptor tyrosine kinase-like orphan receptor (ROR)», не детектируется в тканях взрослого организма, за исключением короткого периода дифференцировки В-лимфоцитов. Ранее показано, что ROR1 способствует активации и выживанию лейкозных клеток и ускоряет прогрессирование заболевания у пациентов с ХЛЛ (Blood, 2016, 128(25):2931–2940). Определение антигена ROR1 предложено включить в панель иммунофенотипических маркеров ХЛЛ (doi: 10.4999/uhod.215209). В предварительном исследовании было продемонстрировано присутствие детектируемого уровня мРНК ROR1 в клетках крови большинства пациентов с ХЛЛ, в отличие от здоровых добровольцев и пациентов с неклональными лейкоцитозами (Горбенко А.С. и др. Разработка метода определения мРНК гена ROR1 в лейкоцитах крови. Лабораторная служба. 2021;10(1):32–37). Вместе с тем соотношение уровня экспрессии антигена и мРНК гена ROR1 в венозной крови при ХЛЛ ранее не исследовалось.

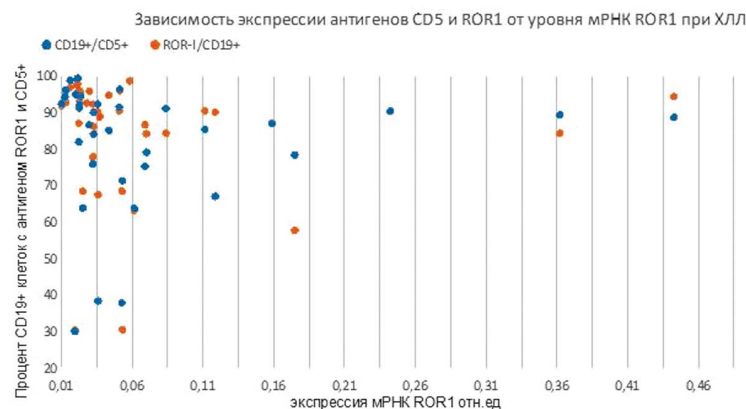
Цель работы. Исследовать ассоциацию экспрессии мРНК и антигена ROR1 у пациентов с ХЛЛ.

Материалы и методы. В работе были использованы образцы крови 40 пациентов МГГЦ (24 женщины, Me возраста 68 лет, и 16 мужчин, Me возраста 66 лет) с подтвержденным диагнозом ХЛЛ. Иммунофенотипическое исследование проводили с использованием 5-цветной панели моноклональных антител (BD) CD19/ROR1/CD20/CD5/CD45 на приборе FACSCanto II (BD Biosciences, США). Для определения уровня экспрессии мРНК ROR1 использовали образцы венозной крови, отобранные в раствор стабилизатора РНК (ООО «Формула гена»), с дальнейшим тестированием методом ПЦР-РВ, разработанным в лаборатории красноярского филиала НМИЦ гематологии.

Результаты и обсуждение. У всех пациентов с ХЛЛ, включенных в данную выборку, в пробах цельной крови определялась экспрессия мРНК ROR1 (от 0,01 до 0,44 отн.ед.; Me=0,03), при этом высокий уровень (более 60%) циркулирующих CD19+CD5+

и CD19+ROR1+ лимфоцитов сочетался с относительно низким уровнем мРНК ROR1 (до 0,1 отн.ед). Вместе с тем в отдельных пробах крови фиксировалось как высокие значения экспрессии антигена ROR1, так и мРНК его гена (рис.). Расчетная удельная экспрессия мРНК ROR1, отражающая интенсивность транскрипции гена ROR1, находилась в диапазоне от 0,04 до 25,6 на 1000 CD19+ROR1+ клеток и вероятно может иметь самостоятельное диагностическое значение. У пациентов, находящихся на терапии, этот показатель был на порядок ниже уровня, регистрируемого при первичной диагностике Me=4,42 и Me=0,44 (p=0,03) соответственно. Однако сделать вывод о преимущественном влиянии отдельных схем терапии в данном пилотном исследовании не представляется возможным в связи с недостаточной выборкой.

Заключение. Дополнение цитометрического определения CD19+ROR1+ клеток молекулярно-генетическим исследованием уровня экспрессии мРНК гена ROR1 может быть перспективно для дальнейшего изучения этого потенциального маркера для первичной диагностики и оценки эффективности терапии пациентов с ХЛЛ.



Омарова Ф. А., Дроков М. Ю., Попова Н. Н., Давыдова Ю. О., Капранов Н. М., Никифорова К. А., Старикова О. С., Масликова У. В., Сайдуллаева И. С., Карасева Л. А., Васильева В. А., Кузьмина Л. А., Гальцева И. В., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.

ВЛИЯНИЕ АНТИТИМОЦИТАРНОГО ГЛОБУЛИНА В СОСТАВЕ СХЕМ ПРОФИЛАКТИКИ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА» С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ЦИКЛОФОСФАМИДА НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ Т-КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Внедрение в схемы профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) посттрансплантационного циклофосфамида (ПТ-ЦФ) позволило значительно улучшить

результаты трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Однако остается не изученной целесообразность иногда применяемой комбинации ПТ-ЦФ

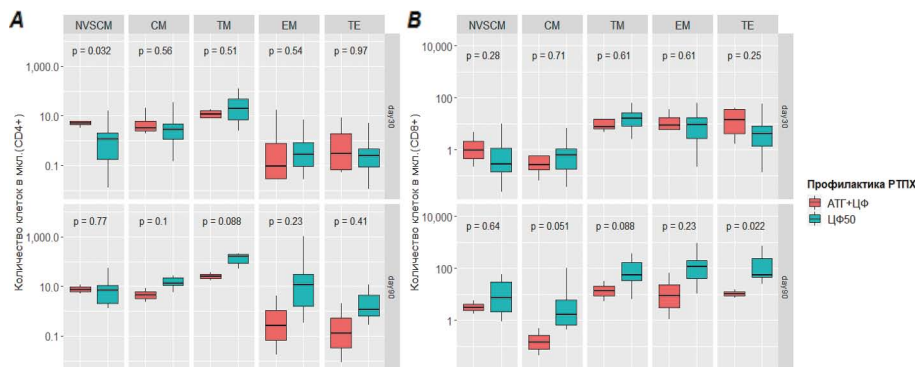
и антицитотоксического глобулина (АТГ), влияние этой комбинации на исходы трансплантации, и особенно на иммунологическое восстановление.

Цель работы. Оценить влияние использования ПТ-ЦФ в комбинации с АТГ и без него в качестве профилактики РТПХ на восстановление Т-клеточного звена иммунной системы у пациентов после алло-ТГСК.

Материалы и методы. В работу было включено 42 пациента, которым алло-ТГСК была выполнена в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Характеристика пациентов указана в таблице. У 5 пациентов с целью профилактики РТПХ использовался ПТ-ЦФ в дозе 50 мг/кг/сут на +3, +4 день после алло-ТГСК в сочетании с АТГ (лошадиный АТГ в дозе 10 мг/кг/сут с -4 по -1 день), у 37 пациентов — ПТ-ЦФ без АТГ. Все пациенты также получали циклоспорин А в дозе 3 мг/кг/сут и микофенолата мофетил в дозе 30–45 мг/кг/сут начиная с +5 дня после алло-ТГСК. С помощью проточной цитометрии нами было выполнено определение абсолютного количества Т-клеток памяти периферической крови (CD8⁺/CD4⁺: Tnv+Tscm, Tcm, Ttm, Tem, Tte). Далее было выполнено сравнение этих показателей между группами, разделенными в зависимости от схемы профилактики РТПХ (ЦФ50 и АТГ+ЦФ) в первые 100 дней (на +30 и на +90 день) после алло-ТГСК. Для оценки различий между двумя независимыми группами был использован критерий Манна – Уитни.

Результаты и обсуждение. Как видно на рисунках А и В, в первые 100 дней нами не было зафиксировано значимых различий в количестве Т-клеток памяти между исследуемыми группами, что говорит нам о том, что АТГ при применении его в комбинации с ПТ-ЦФ не оказывает существенного влияния на иммунологическую реконструкцию у пациентов после алло-ТГСК в сравнении с пациентами, которым использовался только ПТ-ЦФ.

Заключение. При анализе, однако, было отмечено, что сочетание применения АТГ с ПТ-ЦФ ведет к значимому увеличению числа рецидивов, что требует дополнительного изучения иммунологических характеристик у данной категории пациентов.



Характеристика	АТГ+ЦФ, N=5	ЦФ50, N=37	p-значение
Пол, n (%)			0,38
жен	2 (40)	23 (62)	
муж	3 (60)	14 (38)	
Возраст, медиана (МКР)	33 (30–38)	35 (31–42)	0,67
Диагнозы, n (%)			>0,99
Лимфома	0 (0)	1 (2,7)	
ОЛЛ	3 (60)	18 (49)	
ОМЛ	2 (40)	18 (49)	
Вид кондиционирования, n (%)			
RIC	5 (100)	37 (100)	
Трансплантат, n (%)			0,12
КМ	1 (20)	0 (0)	
СКК	4 (80)	37 (100)	
Вид ТКМ, n (%)			0,60
аллогенная неродственная несовместимая	0 (0)	5 (14)	
аллогенная неродственная совместимая	0 (0)	8 (22)	
аллогенная родственная несовместимая (гаплоидентичная)	5 (100)	24 (65)	
oРТПХ, n (%)			>0,99
Да	1 (20)	11 (30)	
Нет	4 (80)	26 (70)	
Рецидив, n (%)			0,040
Да	3 (60)	5 (14)	
Нет	2 (40)	32 (86)	
Смерть, n (%)			0,14
Да	2 (40)	4 (11)	
Нет	3 (60)	33 (89)	

Орлова А. А., Обухова Т. Н., Новикова Т. Ю., Габеева Н. Г., Беляева А. В., Сейдалиева К. Р., Кузнецова С. А., Ковригина А. М., Звонков Е. Е.

СЛУЧАЙ СЛОЖНОЙ Т(8;14;18)(Q24;Q32;Q21), ВАРИАНТ DOUBLE-HIT, У БОЛЬНОЙ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМОЙ С ТРАНСФОРМАЦИЕЙ В В-КЛЕТОЧНУЮ ЛИМФОМУ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Сочетание транслокаций (t) с вовлечением локусов генов BCL2 и MYC в одном опухолевом клоне (double-hit лимфома) ассоциируется с агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом заболевания. В большинстве случаев double-hit лимфом гены BCL2 и MYC перестраиваются с локусами разных генов (тяжелых и легких цепей) или, в случае MYC, с не-IG хромосомными партнерами. В литературе описаны единичные случаи сложной t вышеуказанных генов с одним аллелем IgH.

Цель работы. Представить редкий случай сложной транслокации с вовлечением локусов генов BCL2 и MYC с одним аллелем гена IgH.

Материалы и методы. Больная 37 лет в октябре 2019 г. поступила в НМИЦ гематологии с поражением периферических, висцеральных, забрюшинных л/у, селезенки, костей и к/м. Морфологическая картина и иммунофенотип соответствовали ФЛ 1–2-й градации с низкой пролиферативной активностью (Ki67 15%) и экспрессией MYC ≤5% клеток. Выполнено стандартное цитогенетическое исследование (СЦИ) клеток л/у, FISH-исследование интерфазных ядер отпечатков опухоли и метафазных пластинок культуры клеток с использованием ДНК-зондов break-apart MYC, BCL6, BCL2, dual-fusion t(14;18)(q32;q21) и t(8;14)(q24;q32) (Abbott, Metasystems).

Результаты и обсуждение. При СЦИ в дебюте заболевания хромосомные aberrации не выявлены. FISH-исследование

биоптата опухоли выявило t(14;18)(q32;q21) и t MYC. Из-за недостаточного количества исследуемого материала хромосомный партнер гена MYC не был установлен. Проведена терапии по программе R-mNHL-BFM90 с венетоклаксом и ауто-ТГСК, полная ремиссия достигнута в апреле 2020 г. Через 14 мес. развился генерализованный рецидив. При повторной биопсии л/у морфологическая картина характеризовала трансформацию ФЛ в В-клеточную лимфому высокой степени злокачественности с бластоидной морфологией, высокой экспрессией MYC (до 50%) и Ki-67 40–50%. При СЦИ были выявлены дериваты хромосом 8, 14 и 18 (предположительно, сложная t(8;14;18)(q24;q32;q21) в составе комплексного кариотипа. FISH-исследование подтвердило наличие t(14;18) и t(8;14) с атипичным распределением сигналов (дополнительными сигналами от локуса гена IgH и значительным снижением интенсивности флуоресценции от локуса гена IgH в составе одного из слитных сигналов). При FISH-исследовании на метафазных пластинках на деривате хромосомы 8 был обнаружен слитный ген MYC::IGH::BCL2 (со значительным снижением интенсивности сигнала от локуса гена IgH), на деривате хромосомы 14 — IGH::MYC, на деривате хромосомы 18 — BCL2::IGH. Проведен курс G-DHAP с положительной динамикой. Планируется выполнение алло-ТГСК.

Заключение. Представлен редкий случай сложной t генов BCL2 и MYC с одним аллелем гена IgH. Комбинация СЦИ

и FISH-анализа позволила выявить у больной наличие сложной t(8;14;18)(q24;q32;q21), вариант double-hit, что повлияло на выбор терапии. Вероятно, t(8;14;18)(q24;q32;q21) явилась результатом двухступенчатого механизма, в котором в качестве первичного

генетического события выступила характерная для фолликулярной лимфомы t(14;18), а t между der(14)t(14;18) и хромосомой 8 возникла в ходе опухолевой прогрессии на доклиническом уровне.

Островская Е. А., Буланов А. Ю., Костин А. И., Литвинова Е. П., Полуэктова В. Б., Филатова А. П., Боровкова Н.В.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОНВАЛЕСЦЕНТНОЙ ПЛАЗМЫ В КОМПЛЕКСЕ ТЕРАПИИ COVID-19

ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

Введение. С начала пандемии COVID-19 плазма реконвалесцентов (РП) зарекомендовала себя как ценный дополнительный метод лечения новой коронавирусной инфекции. РП по-прежнему остается темой многих научных исследований и представляет живой интерес для ученых по всему миру, несмотря на то что многие исследования относительно применения и эффективности РП являются достаточно противоречивыми. В РФ заготовка и применение РП инициированы рабочей группой из НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, в связи с чем в данном исследовании будет представлен собственный опыт применения РП.

Цель работы. Оценить эффективность применения РП в комплексном лечении пациентов с COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения.

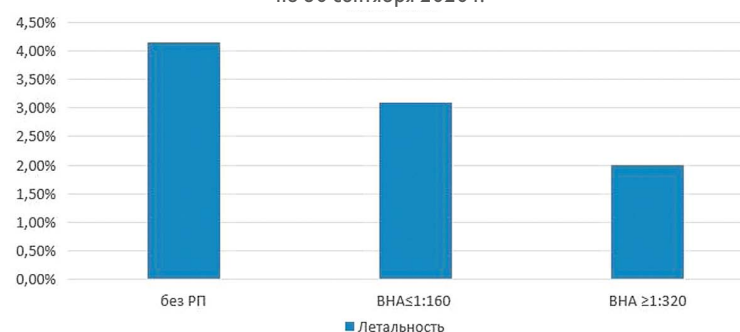
Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения 640 пациентов с коронавирусной инфекцией среднетяжелого и тяжелого течения, госпитализированных в ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» за период с 13 марта по 30 сентября 2020 г. В зависимости от титра полученной плазмы были выделены следующие группы больных: получившие РП с титром вируснейтрализующей активности (ВНА) $\leq 1:160$ и титром ВНА $\geq 1:320$. Эффективность применения РП в группах оценивали на основании исхода заболевания.

Результаты и обсуждение. Группа с применением РП составила 239 пациентов (179 пациентов со среднетяжелым течением и 60 пациентов с тяжелым течением). Больных, получивших РП с титром ВНА $\leq 1:160$, было 129 пациентов со среднетяжелым и 44 с тяжелым течением COVID-19. С титром ВНА $\geq 1:320$ — 50 пациентов со среднетяжелым течением, 16 с тяжелым течением. Общая летальность в группе среднетяжелых больных составила 3,53%, тяжелых — 10,47%. В группе среднетяжелых пациентов

с применением РП летальность составила 2,79 и 15% в группе тяжелых. Исследование показало, что у среднетяжелых больных РП значительно снижает риск смерти: относительный риск смерти в группе среднетяжелых больных составил 1.014 (ДИ 95% 0,980–1,050), а в группе тяжелых пациентов снижения летальности при применении РП получено не было. Летальность у среднетяжелых больных, получивших РП с титром ВНА $\leq 1:160$, составила 4 из 129 больных (3,1%), при использовании титра ВНА $\geq 1:320$ — 1 из 50 (2%), что свидетельствует о значимом преимуществе более высоких титров РП.

Заключение. Применение РП целесообразно у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19. РП у среднетяжелых пациентов значительно снижает риск смерти. Для достижения максимальной эффективности необходимо применение РП с высокими титрами ВНА $\geq 1:320$.

Летальность у среднетяжелых больных с COVID-19 в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского за период с 13 марта по 30 сентября 2020 г.



Охота В. К., Новикова Д. В., Пискунова И. С., Дорохина Е. И., Аль-Ради Л. С., Моисеева Т. Н.

ПАРАВЕРТЕБРАЛЬНАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ ОПУХОЛИ ПРИ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Паравертебральная локализация опухоли при лимфопротеративных заболеваниях крайне редка, частота встречаемости ее среди неходжкинских лимфом (НХЛ) составляет от 0,1 до 6,5%. Среди больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) данный показатель достигает 5%. Клиническая картина в 10% случаев обусловлена симптомами сдавления спинного мозга — интенсивным болевым синдромом и нарастающим неврологическим дефицитом (парапарезы, утрата контроля над функцией тазовых органов, эректильная дисфункция).

Цель работы. Представить спектр лимфопротеративных заболеваний, протекающих с паравертебральным мягкотканым опухолевым поражением по опыту консультативного отделения НМИЦ гематологии.

Материалы и методы. С 2009 по 2021 год в консультативном отделении НМИЦ гематологии наблюдались 11 пациентов с впервые диагностированным генерализованным лимфопротеративным заболеванием с паравертебральной локализацией опухоли на различных уровнях позвоночного столба. Наличие опухоли было визуализировано с помощью компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии и позитронно-эмиссионной томографии. Гистологическая верификация диагноза была проведена по биоптату лимфатического узла у 4 пациентов, при открытой биопсии паравертебральной опухоли у 5 больных,

при трепанобиопсии грудного позвонка у 1 пациента, при морфологическом и цитохимическом исследовании костного мозга — у 1 больного.

Результаты и обсуждение. У 7 из 11 пациентов (63%) была верифицирована лимфома Ходжкина, из них у 4 классическая форма ЛХ, у 3 нодулярное лимфоидное преобладание. У 4 из 11 (37%) пациентов была диагностирована неходжкинская лимфома: 1 случай фолликулярной лимфомы 1–2-го цитологического типа, 2 больных — В-клеточная лимфома из малых лимфоцитов и 1 пациент — волосатоклеточный лейкоз. Лимфопротеративное заболевание дебютировало с болевого синдрома в области позвоночника и нарастающего неврологического дефицита у 6 больных (54%). У 5 (46%) пациентов клиника сдавления спинного мозга паравертебральной опухолью не была, она была обнаружена только при первичном стадировании. Десять пациентов уже получили лечение, один пациент находится на начальном этапе терапии. Лечение всем больным проводилось и проводится согласно Национальным клиническим рекомендациям для распространенных стадий лимфопротеративных заболеваний.

Заключение. Наличие экстранодальной опухоли с паравертебральным расположением при лимфопротеративных заболеваниях является редким проявлением заболевания.

При возможности с целью верификации диагноза целесообразно проведение открытой биопсии экстрадуральной опухоли. Согласно нашим данным, чаще паравертебральная локализация поражения встречалась при лимфоме Ходжкина, более чем

в половине случаев заболевание дебютировало с симптомами компрессии спинного мозга. Результаты терапии у больных, прошедших лечение, сопоставимы с результатами у пациентов без паравертебральной локализации образования.

Очирова О. Е.¹, Уланова И. С.², Алексеева А. Н.¹, Жалсанова Э. Б.¹, Карпова А. Г.¹, Хажеева А. А.¹

ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТА С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ С ДВОЙНОЙ РЕФРАКТЕРНОСТЬЮ В УСЛОВИЯХ ЗАРАЖЕНИЯ НОВОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ SARS-COV-2 В ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЕ

¹ГАУЗ РКБ им. Н.А. Семашко, ²БГУ

Введение. Терапия пациентов с множественной миеломой (ММ) в условиях пандемии COVID-19 претерпела ряд особенностей, отмеченных в резолюции Совета экспертов федеральных и региональных гематологических центров от 2020 г. Сведения в отношении риска тяжелого течения COVID-19 у пациентов с ММ пока ограничены, поэтому актуальным представляется описание случая лечения ММ с двойной рефрактерностью на фоне заражения тяжелого течения инфекции SARS-CoV-2.

Цель работы. Показать успешную терапию резистентного течения множественной миеломы в условиях ковида.

Материалы и методы. Ретроспективные исследования и медицинская документация.

Результаты и обсуждение. У пациента 1969 г.р. в 2013 г. диагностирована миеломная болезнь 3А стадия, множественно-очаговая форма, с поражением костей черепа, ПОП, ребер. Остеодеструктивный синдром (кости таза и черепа). Компрессионные переломы тел Th5, Th6, Th9, Th12, L2–L5. Плазмоцитома L1 позвонка. Проведены 5 курсов ПХТ в режиме «VCD», констатирована стабилизация заболевания с подтверждением экспертов федерального центра, поэтому в апреле 2015 г. успешно проведена ауто-ТГСК, далее терапия бисфосфонатами 1 р/мес. в течение 2 лет, проведение 2 курсов ХТ по схеме Rd, далее был перерыв в лечении. В октябре 2017 г. констатирован рецидив заболевания и проведено 8 курсов реиндукционной ПХТ по схеме VCD, но в конце 2018 г. развился рецидив заболевания и проведено 8 курсов ПХТ Rd с хорошей переносимостью. В конце 2019 г. по ТМ-заключению экспертов НМИЦ гематологии

рекомендовано применение лекарственных препаратов (ЛП) для лечения ММ с двойной рефрактерностью: монотерапия ЛП даратумумаб или помалидомид в сочетании с дексаметазоном, или DNAP/DCER, или M2. Во время плановой госпитализации для ПХТ по схеме VCD возникло тяжелое инфекционное осложнение в виде инфекции кровотока, вызванное *Streptococcus pneumoniae*, купированное назначением антибактериальной терапии. С марта по май 2020 г. пациенту были выполнены 3 введения даратумумаба с удовлетворительной переносимостью, но в мае 2020 года пациент был госпитализирован в ковидный госпиталь с диагнозом: Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, тяжелое течение. Двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелой степени тяжести. Нарушение ФВД 2 ст. ДН 1 ст.; ОРДС. Терапию ОРДС проводили в ОРИТ с положительной динамикой, 13 июня 2020 г. больной был выписан с полным разрешением пневмонии на амбулаторное наблюдение врачом-гематологом для продолжения терапии даратумумабом в монорежиме (8 введений 1 р/нед., 8 введений 1 р/2 нед., 1 раз в месяц).

Заключение. Представленное описание демонстрирует высокую противоопухолевую активность даратумумаба в лечении пациента с множественной миеломой с двойной рефрактерностью при управляемом профиле безопасности на фоне тяжелого течения инфекции COVID-19, актуальность экспертных рекомендаций, своевременность выполнения диагностических тестов на COVID-19, а также возможность современной противоопухолевой лекарственной терапии моноклональными антителами пациентов с ММ в условиях инфекции COVID-19 в субъектах РФ.

Очирова О. Е., Уланова И. С., Алексеева А. Н., Жалсанова Э. Б., Карпова А. Г., Хажеева А. А.

ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

ГАУЗ РКБ им. Н.А. Семашко

Введение. Терапия хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) всегда дифференцированная, но в период пандемии COVID-19 выбор наиболее оптимальных схем лечения с использованием высокоэффективных лекарственных препаратов (ЛП) разных механизмов воздействия у пациентов с длительным рефрактерным течением ХЛЛ представляется актуальным.

Цель работы. Представить клинический случай хронического лимфолейкоза в условиях пандемии COVID-19.

Материалы и методы. Ретроспективные исследования и медицинская документация.

Результаты и обсуждение. Пациентке 1952 г.р. в 2013 г. впервые был установлен диагноз ХЛЛ, стадия В по Binet на основании морфологических и инструментальных методов исследований. Из-за отсутствия показаний специфическое лечение ХЛЛ было начато в 2014 г. (3 курса по программе «СОР») с достижением ответа. Смена терапии на курс FCR произошла в связи с увеличением размеров периферических лимфоузлов и потерей веса по рекомендации экспертов федерального центра г. СПб. После 6 курсов FCR была достигнута ремиссия. В 2016 г. вновь развились массивная лимфаденопатия с лейкоцитозом и абсолютным лимфоцитозом: в 2016–2017 гг. выполнили 6 курсов R-FCM с развитием тяжелых инфекционных осложнений на фоне достигнутого ответа. В 2018–2020 гг. на фоне прогрессивного течения заболевания (КТ ОГК: пневмофиброзные изменения легких и увеличение шейных, пара-трахеальных, подмышечных и других групп лимфоузлов; МРТ глазниц: множественные солидные параорбитальные объемные

образования, распространяющиеся в орбиты и мелкие образования в ретробульбарной клетчатке, лимфаденопатия, утолщение слизистой оболочки в левой верхнечелюстной пазухе), образований век, спленомегалией провели 6 курсов обинутузумабом с удовлетворительной переносимостью. С декабря 2020 г. вновь констатировано ухудшение состояния больной с ростом объемных образований век (по гистологическому заключению биоптата — опухоль, состоящая из мелких лимфоцитоподобных клеток), сужением глазной щели, нарушением зрения, усилением В-симптомов. По заключению экспертов-гематологов НМИЦ им. В.А. Алмазова (г. СПб) рекомендовано проведение лучевой терапии и терапия ибрутинибом/венетоклаком. От лучевой терапии больная отказалась. В мае 2021 г. была начата терапия ибрутинибом в дозе 320 мг/сутки. Отмечено значительное уменьшение размеров образований параорбитальных областей и нормализация клиничко-лабораторных показателей. В июне 2021 г. больная перенесла инфекцию SARS-CoV-2 (КТ-2) в нетяжелой форме с госпитализацией в ковидный госпиталь и приостановкой терапии ибрутинибом на 1 месяц, после чего специфическое лечение было возобновлено.

Заключение. Несмотря на довольно непродолжительный период терапии ибрутинибом прогрессирующего ХЛЛ, на фоне лечения у пациентки отмечена выраженная положительная динамика, послужившая обоснованием выбора в пользу лекарственных препаратов группы ингибиторов тирозинкиназы Брутона на этапе лечения пациентов с ХЛЛ в амбулаторных условиях региона в период пандемии COVID-19.

Панасенко М. Н., Двирник В. Н., Лазарева О. В., Малолеткина Е. С., Наумова И. Н., Марьина С. А., Захарько Е. И., Орел Е. Б., Карпова И. В., Гармаева Т. Ц.

АНАЛИЗ ВОЗМОЖНОСТИ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ПОЛНОЦЕННОГО КОМПЛЕКСА ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ НА ЭТАПАХ ОКАЗАНИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ (СМП) ПАЦИЕНТАМ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ (ЗСК)

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. С целью верификации диагноза, а также выбора тактики терапии и оценки в динамике состояния пациента с онкогематологическим заболеванием необходимо осуществлять комплекс лабораторных исследований в полном объеме в соответствии с клиническими рекомендациями. В 2019–2021 годах были проведены выездные мероприятия (ВМ) в субъекты РФ, в процессе которых осуществлялся сбор и анализ информации о возможностях лабораторно-диагностической службы профильных медицинских организаций (МО), оказывающих СМП по профилю «гематология».

Цель работы. Оценить выполнение полного комплекса лабораторных исследований у пациентов с гемобластомами при первичном обследовании и в процессе терапии по результатам ВМ.

Материалы и методы. Анализ проводился на основании данных разработанных чек-листов, а также при проведении ВМ, во время которого осуществлялся визит в лабораторные подразделения профильных МО. Была выполнена оценка спектра диагностических исследований, технической и кадровой оснащенности, автоматизации и информатизации лабораторий, маршрутизации биологических образцов, финансирования оплаты услуг.

Результаты и обсуждение. Согласно данным чек-листов, анализу медицинской документации было установлено следующее. Цитохимические исследования в полном объеме (включая реакцию на кольцевые сидеробласты) проводятся в 15% субъектов. Достаточное обследование при анемии (феррокинетики, витамин В₁₂, фолаты) — в 47%; исследования системы гемостаза (включая VIII, IX факторы свертывания и агрегацию тромбоцитов) — в 65%,

иммунохимические исследования сыворотки и мочи с типированием парапротеина — в 24%. Иммунофенотипирование (ИФТ) на достаточном, согласно современным рекомендациям, уровне возможно выполнить только в 18% регионов. Цитогенетические (ЦГ) и молекулярно-генетические исследования (МГИ) доступны в 25% субъектов, однако спектр МГИ крайне ограничен: как правило, определение единичных маркеров хронических миелопролиферативных заболеваний. Основными проблемами, препятствующими проведению современной комплексной диагностики гемобластозов, являются выраженный кадровый дефицит «узких» специалистов, нехватка необходимого оборудования и реагентов, отсутствие налаженной коммуникации между сотрудниками лабораторных подразделений и врачами-гематологами, сложная маршрутизация биологических проб пациентов с выполнением высокоточных исследований в различных диагностических учреждениях.

Заключение. Проведенный анализ показал, что во многих субъектах РФ невозможно осуществить полноценную лабораторную диагностику пациентам с ЗСК при установлении диагноза или для оценки эффективности терапии. Ключевыми моментами являются низкая доступность методов прецизионной диагностики (ИФТ, ЦГ, МГИ) и их выполнение в различных МО, отсутствие немедленной обратной связи с лечащим врачом, длительное ожидание результатов, оплата за счет личных средств пациента. Для улучшения диагностических возможностей рекомендуется рассмотреть возможность создания межрегиональных специализированных лабораторий, проводящих весь комплекс высокотехнологичных исследований по профилю «гематология».

Панева М. А.¹, Кириллова Е. Г.², Пелипас И. М.²

ДИАГНОСТИКА ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТА С ВЫРАЖЕННОЙ КОМОРБИДНОСТЬЮ

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, ²БУЗОО «Областная клиническая больница»

Введение. Лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ) представляют собой гетерогенную группу опухолевых поражений лимфатической ткани и костного мозга и отличаются многообразием форм. Применение современных методов исследования позволило достичь успехов в понимании природы опухолей данного типа и улучшении их диагностики. Однако у пациентов с мультиморбидностью своевременная постановка диагноза представляет определенные трудности.

Цель работы. На конкретном клиническом примере показать сложность диагностики ЛПЗ у пациента с множественной коморбидностью.

Материалы и методы. Анализ медицинской документации пациента.

Результаты и обсуждение. Пациент К., 70 лет, известен с ноября 2019 г. Исходно диагноз ЛПЗ трактовался как хронический В-клеточный лимфолейкоз, стадия А по Binet, без показаний к химиотерапии, подтвержден результатами морфологического и ИФТ исследований костного мозга (выявлен небольшой клон лимфоцитов с иммунофенотипом CD19⁺CD5⁺CD23⁺CD20⁺FMc7⁺). Заболевание протекало с умеренной абдоминальной лимфаденопатией, спленомегалией, умеренным лимфоцитозом и незначительным лейкоцитозом, слабоположительной пробой Кумбса, анемией средней тяжести. Обращало внимание наличие гиперпротеинемии за счет гамма-фракции, моноклональной IgA гаммапатии, консолидированных переломов ребер с обеих сторон, по данным лучевых методов исследования. Следует отметить, что у пациента имеется выраженная коморбидность: меланома кожи спины, оперативное лечение в феврале 2018 г., рецидив в августе 2020 г., очаговый туберкулез легких, МБТ(–),

перенесенная новая коронавирусная инфекция в октябре 2020 г. без идентификации вируса, КТ — 4, язвенная болезнь желудка, хронический гепатит С, стадия цирроза (класс А по Чайлд-Пью), фаза репликации, артериальная гипертензия, ИБС, стенокардия 2 ФК, ХСН 2Б ФК2, мочекишечная нефропатия, ХБП 2. С апреля 2021 г. лихорадка, астенизация, периферическая лимфаденопатия, нарастание гепатоспленомегалии, углубление анемии. Для уточнения распространенности опухолевого процесса пациенту проведена ПЭТ-КТ, выполнена трепанобиопсия костного мозга с ИГХ — гиперклеточный костный мозг с очаговыми скоплениями лимфоидных клеток малого и среднего размера, часть с плазмцитоидной дифференцировкой. Клетки лимфоидного инфильтрата экспрессируют CD20 (мембранная экспрессия), BCL-2 (цитоплазматическая реакция), CD5. Реакции с CD10, BCL-6, SOX11, CyclinD1, CD23, LEF1 негативны. Пациент консультирован в ФГБУ «НМИЦ гематологии», диагноз уточнен: лимфома из клеток маргинальной зоны с моноклональной секрецией Ak, BJk, холодовыми агглютинидами, поражением периферических, внутрибрюшных лимфоузлов, селезенки, костного мозга IVA ст. по Ann-Arbor. Рекомендовано проведение курсовой химиотерапии по схеме бендамустин/ритуксимаб с последующим контролем ПЭТ-КТ и ИХИ крови и мочи, противорецидивная терапия конкурирующего онкологического процесса.

Заключение. Таким образом, наличие полиморбидности затрудняет своевременную постановку диагноза ЛПЗ. Однако применение современных методов диагностики, включая морфологическое и ИГХ-исследования, позволяет с высокой точностью определить форму опухолевого поражения, что, в свою очередь, определяет выбор специфического лечения.

Парамонова Е. В.¹, Аракелян А. В.², Шпирко В. О.¹, Лифенцев Д. С.³, Кичигина М. Ю.¹, Тупицына Д. Н.¹, Семенова А. А.¹, Тумян Г. С.¹, Трофимова О. П.¹

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ЛОКАЛЬНЫМИ СТАДИЯМИ ЛИМфомы ХОДЖКИНА

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ²ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), ³ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России

Введение. Прогресс в лечении лимфомы Ходжкина (ЛХ) основан на дифференцированном подходе к терапии больных, разделенных на группы в зависимости от наличия факторов риска (ФР). И если с определением понятий «благоприятный» (I–II стадии без ФР) и «неблагоприятный» (III–IV стадии) прогноз все исследовательские группы единодушны, то характеристика «промежуточного» прогноза различается. Так, немецкая группа (GHSG) рассматривает больных с ПВ+ФР («bulky» > 7 см и/или изолированное экстранодальное «Е» поражение) наравне с распространенными стадиями и проводит им интенсивные BEACOPP-подобные режимы. Все перечисленное создает определенные сложности в трактовке и сопоставлении результатов лечения, а также в определении оптимальной программы терапии больных с локальными стадиями ЛХ.

Цель работы. Изучение эффективности адаптированной терапии больных с локальными стадиями ЛХ с использованием протокола EA(50)COPP-14.

Материалы и методы. В 2009–2019 гг. 114 больных с локальными стадиями ЛХ получали лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России. Согласно рекомендациям GHSG, мы отнесли больных с ПВ + bulky и/или Е стадией в группу с неблагоприятным прогнозом и исключили из данного анализа. Промежуточная группа была представлена 87 больными с локальными I–IIa стадиями с наличием ФР (повышение СОЭ > 50 мм/ч, поражение 3 и более зон, bulky > 7 см, «Е» стадия). Больные получали разные режимы химиотерапии: 4–6 ABVD (n=18), 2EACOPP-14+2ABVD (n=14), 4EACOPP-14 (n=55). Выбор химиотерапии зависел от наличия определенных ФР и промежуточных результатов

ПЭТ/КТ («деэскалация» в группе 2EACOPP-14+2ABVD). Лучевая терапия проведена 77 больным (88%).

Результаты и обсуждение. Медиана возраста составила 26 лет (диапазон 17–52), женщин было больше (71%). Массивное поражение средостения отмечено у 56 (64%), «Е»-стадия определялась у 9 (10%) больных. При медиане наблюдения 40 месяцев 3-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 94%, у 4 (5%) диагностированы рецидивы в сроки от 3 до 17 месяцев. За период наблюдения все больные живы. Промежуточное ПЭТ/КТ после 2 циклов ХТ (ПЭТ2) выполнено 64 больным: у 54 (84%) достигнут полный метаболический ответ, у остальных 10 (16%) сохранялось в опухоли активное накопление РФП, соответствующее 4–5 баллам по шкале Deauville. При этом 3-л ВБП не зависела от данных ПЭТ2 и составила 98 и 90% соответственно (p=0,1). Интересным является тот факт, что «деэскалация» лечения (2EACOPP-14+2ABVD) у ПЭТ2-негативных больных не отразилась на отдаленных результатах лечения — в этой подгруппе рецидивов не было.

Заключение. Больные с локальными I–IIa стадиями ЛХ представляют собой разнородную группу, которая требует разных тактических подходов. Отсутствие статистически значимых различий по ВБП в зависимости от результатов промежуточного ПЭТ/КТ говорит о преимуществе ПЭТ-адаптированной терапии, поскольку продолжение интенсивного режима EACOPP-14 у ПЭТ2-позитивных больных позволяет нивелировать неблагоприятное прогностическое значение данного параметра. С другой стороны, вполне оправдана «деэскалация» лечения у ПЭТ2-негативных пациентов. Планируется дальнейшее накопление клинического материала для получения более достоверных выводов.

Передельская А. Д., Пономарев Р. В., Чавынчек Р. Б., Лукина Е. А.

ЛОЖНАЯ ДИАГНОСТИКА ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ У ПАЦИЕНТА С БОЛЕЗНЬЮ ГОШЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Болезнь Гоше — заболевание из группы наследственных ферментопатий, развивающееся вследствие дефицита активности лизосомного фермента кислой бета-D-глюкоцереброзидазы. Тромбоцитопения относится к типичным проявлениям болезни Гоше и наблюдается у 100% неспленэктомированных пациентов. В то же время тромбоцитопения является неспецифическим симптомом широкого спектра гематологических и негематологических заболеваний, что обуславливает необходимость проведения широкого диагностического поиска для установления диагноза. Отступление от стандартных протоколов обследования при тромбоцитопении, в том числе отказ от исследования костного мозга, может быть причиной грубых диагностических ошибок.

Цель работы. Проанализировать случай ложной диагностики иммунной тромбоцитопении у пациента с болезнью Гоше. Продемонстрировать необходимость комплексного подхода к обследованию пациентов с тромбоцитопенией.

Материалы и методы. У пациента 45 лет с детства наблюдались частые носовые и десневые кровотечения. В возрасте 18 лет в гемограмме впервые выявлена тромбоцитопения $70 \times 10^9/\text{л}$. После проведенного обследования, не включающего исследование костного мозга, по месту жительства установлен диагноз иммунной тромбоцитопении. С возраста 22 лет в связи с углублением тромбоцитопении ($< 50 \times 10^9/\text{л}$) и появлением кожных петехиальных высыпаний ежегодно проводились курсы пульс-терапии дексаметазоном (в течение 8–10 дней) с кратковременным эффектом. В возрасте 41 года по данным УЗИ впервые выявлена спленомегалия (170 мм), отмечено дальнейшее углубление тромбоцитопении (< 20 тыс/мкл), в связи с чем пациент самостоятельно продолжил

проведение пульс-терапии на дому (больной — житель горного села на юге России). В связи с отсутствием эффекта от терапии, появлением развернутого кожного геморрагического синдрома направлен в НМИЦ гематологии для решения вопроса о назначении агонистов тромбоцитарных рецепторов.

Результаты и обсуждение. По результатам проведенного обследования установлен диагноз болезни Гоше I типа, протекающей с двуххростковой цитопенией (анемией и тромбоцитопенией), гепатоспленомегалией с наличием гошером селезенки и необратимым поражением костно-суставной системы (медуллярные остеонекрозы). Диагноз был верифицирован результатами энзимодиагностики и молекулярно-генетического анализа. Среди дополнительных, характерных для болезни Гоше лабораторных изменений определялось снижение показателей липидного обмена (холестерин 2,5 ммоль/л), гиперферритинемия (950 нг/мл) и наличие моноклональной секреции G-каппа 19,3 г/л. Отмечено резкое повышение концентрации высокоспецифичного биомаркера болезни Гоше — гликозилсфингозина (> 58 норм).

Заключение. Диагноз иммунной тромбоцитопении требует исключения других заболеваний, протекающих с тромбоцитопенией. Отступление от комплексной программы обследования пациентов с тромбоцитопенией, включающей исследование костного мозга и оценку размеров селезенки, привело к поздней диагностике болезни Гоше на этапе формирования необратимых осложнений. Назначение заместительной ферментной терапии привело к восстановлению показателей гемоглобина, повышению количества тромбоцитов ($> 50 \times 10^9/\text{л}$) и уменьшению размеров селезенки (170x120 мм).

Перфилова Е. А.¹, Минаев М. С.², Дьяконов Д. А.¹, Росин В. А.¹ОЦЕНКА РОЛИ CD163⁺ МАКРОФАГОВ И CD15⁺ НЕЙТРОФИЛОВ В ПРОГНОЗЕ ТЕЧЕНИЯ НОДУЛЯРНОГО СКЛЕРОЗА ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА¹ФГБУН «КНИИГиП К ФМБА России», ²ГБУЗ КО «ЦГКБ»

Введение. Лимфома Ходжкина (ЛХ) — В-клеточная лимфома с выраженным реактивным полиморфноклеточным микроокружением. Наиболее частым гистологическим вариантом заболевания является нодулярный склероз. В настоящее время внимание ученых направлено на изучение опухолевого микроокружения и поиск новых терапевтических мишеней. Особый интерес представляют макрофагально-гистиоцитарные элементы и нейтрофилы. В отдельных работах отмечено, что увеличение содержания CD163⁺ макрофагов при классической ЛХ коррелирует с рецидивом заболевания и общей выживаемостью пациентов. Тем не менее данные противоречивы, носят описательный характер, а значимость CD163 в качестве маркера-предиктора течения ЛХ не доказана. Роль опухоль-ассоциированных нейтрофилов (TAN) установлена при отдельных солидных опухолях. Однако данные, отражающие значение TAN при лимфопролиферативных заболеваниях, крайне ограничены.

Цель работы. Изучить роль CD163⁺ макрофагов и CD15⁺ нейтрофилов в прогнозе течения нодулярного склероза классической лимфомы Ходжкина.

Материалы и методы. Исследования выполнены на гистологических срезах лимфатических узлов 74 пациентов с нодулярным склерозом классической ЛХ. Все больные наблюдались в клинике ФГБУН «КНИИГиП К ФМБА России» в период с 2011 по 2018 г. Соотношение мужчин и женщин составило 45,9 и 54,1% соответственно; медиана возраста — 36 лет (28–44). Пациенты разделены на 2 группы: первая (n=34) — обследованные, достигшие ремиссии после проведения стандартной полихимиотерапии 1-й линии по схеме BEACOPP (благоприятное течение). Вторую (n=40) — больные с ре-

фрактерностью к химиотерапии или минимальным ответом на лечение и пациенты, которым была проведена ауто- или алло-ТГСК (неблагоприятное течение). Иммуногистохимические реакции проводились по стандартной методике с применением моноклональных антител к маркерам CD15 (клон Carb-3, DAKO), CD163 (клон MRQ-26, «Cell Marque», США). Для статистической обработки данных применялась программа Stadia.

Результаты и обсуждение. Установлено, что доля CD163⁺ макрофагов в группе 1 ниже, чем в группе 2: 6,0% (5,0–7,0) и 16,0% (8,0–19,0) соответственно, $p < 0,001$. При проведении ROC-анализа определено пороговое значение CD163⁺ клеток, равное 7,0%. Низкий уровень экспрессии (<7,0%) CD163⁺ макрофагов чаще встречался у пациентов группы 1, чем группы 2: 77,8 и 22,2% соответственно, $p < 0,001$. Количество CD15⁺ нейтрофилов в группе 1 достоверно отличалось от группы 2: 7,0% (7,0–8,0) и 21,0% (17,0–23,0) соответственно ($p < 0,001$). При проведении ROC-анализа выявлено пороговое значение уровня экспрессии CD15⁺ нейтрофилов, равное 8,0%. Подпороговый уровень (<8,0%) CD15⁺ клеток чаще определялся у больных в группе 1, чем в группе 2: 90,0% и 10,0% ($p < 0,001$). Между полученными показателями экспрессии CD163 и CD15 выявлена статистически значимая сильная прямая корреляционная зависимость (V Крамера=0,566; $p < 0,001$).

Заключение. Повышение количества CD163⁺ макрофагов (>7%) и CD15⁺ нейтрофилов (>8%) связано с плохим ответом на терапию 1-й линии по схеме BEACOPP. Относительное число этих клеток может быть использовано в качестве дополнительного морфологического критерия прогноза течения нодулярного склероза больных ЛХ.

Петинати Н. А.¹, Давыдова Ю. О.¹, Никифорова К. А.¹, Бигильдеев А. Е.¹, Арапиди Г. П.², Кузьмина Л. А.¹, Дризе Н. И.¹, Паровичникова Е. Н.¹

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ КОНЦЕНТРАЦИИ Т-КЛЕТОК И ЦИТОКИНОВ В КРОВИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ ОСТРОЙ РЕАКЦИИ ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ФНКЦ ФХМ

Введение. Мультипотентные мезенхимные стромальные клетки (МСК) активно применяются для лечения и профилактики реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) — частого осложнения трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток (алло-ТГСК). Развитие РТПХ связано с иммунными клетками донора, активация которых в организме реципиента модулируется МСК. Что происходит в организме после введения МСК, изучено недостаточно.

Цель работы. Проследить за динамикой изменения субпопуляций Т-клеток памяти и цитокинов в крови пациентов после введения МСК.

Материалы и методы. Пациенты после алло-ТГСК были рандомизированы на 2 группы, которым вводили и не вводили МСК в день восстановления лейкоцитов до 1000 в мкл. В этот день (день 0) пациентам одной группы вводили МСК. У больных обеих групп в день 0 через 3 и 30 дней забирали периферическую кровь, выделяли лимфоциты и анализировали иммунофенотипически субпопуляции Т-клеток памяти. Концентрацию 27 цитокинов и хемокинов в крови определяли с помощью набора Bio-Plex Pro Human Cytokine Panel.

Результаты и обсуждение. Основные изменения происходят через 30 дней после введения МСК, несмотря на то что введенные МСК в этот момент уже не обнаруживаются в организме. Концентрация всех изученных цитокинов, хемокинов и факторов роста у пациентов была ниже и сильнее варьировала чем у доноров. Это подтверждает неполное восстановление иммунной и кровяной системы в течение как минимум 2 месяцев после алло-ТГСК. К 30-му дню в сыворотке крови пациентов, которым вводили МСК, достоверно повышается концентрация регули-

ющих иммунный ответ про- и противовоспалительных цитокинов — IL-6, IL-8, IL-17, TNF-а и IFN-γ. В группе пациентов, ко-

Таблица. Динамика изменений количества лимфоцитов в субпопуляциях клеток памяти у пациентов после алло-ТГСК и введения МСК

	Number of cells, x 10 ⁶ /L				
	день 0	день 3		день 30	
		Без МСК	МСК	Без МСК	МСК
CD4 ⁺ SCM	2,62±0,63	4,27±1,80	4,46±1,50	1,69±0,52	1,86±0,45
CD4 ⁺ NV	22,09±3,22	33,56±11,24	35,86±9,39	31,97±9,73	34,34±8,41
CD4 ⁺ CM	22,69±4,51	25,87±6,36	27,40±5,27	28,79±7,34	30,30±6,38*
CD4 ⁺ TE	1,32±0,48	1,46±0,54*	1,62±0,47	3,27±1,42	3,55±1,26
CD4 ⁺ TM	35,56±5,41	45,02±10,10	46,96±8,39*	86,67±29,28	89,44±26,18
CD4 ⁺ EM	2,80±1,21	3,32±2,51	3,45±2,10	21,40±13,41	20,08±11,87
CD8 ⁺ SCM	6,14±1,50	24,17±8,41*	29,18±7,65*	11,84±4,34	12,23±3,86
CD8 ⁺ NV	0,79±0,17	5,20±4,64*	5,41±3,88*	0,56±0,23	0,58±0,21
CD8 ⁺ CM	1,55±0,33	6,32±2,74*	7,42±2,44*	2,90±0,77	2,81±0,69
CD8 ⁺ TE	23,64±6,48	133,20±51,50	148,25±43,64*	117,12±33,03	116,64±29,57
CD8 ⁺ TM	16,99±4,23	96,12±44,11	113,47±38,39*	84,22±45,70	80,74±40,97
CD8 ⁺ EM	13,50±3,43	96,18±39,65	103,80±33,50*	291,52±201,9	267,64±180,06
Treg	9,65±1,51	11,67±3,03	12,56±2,54	8,61±2,23	9,26±1,93
CD4 ⁺ HLA-DR ⁺	10,40±2,58	15,31±6,64	15,48±5,57	59,52±28,26	57,67±25,25
CD4 ⁺ PD1 ⁺	6,26±1,14	12,65±3,53	12,32±2,98	44,08±17,92	46,72±16,03
CD4 ⁺ CD25 ⁺	26,39±5,13	33,65±9,58	35,96±8,11	18,88±5,39	20,30±4,68*
CD8 ⁺ HLA-DR ⁺	29,14±10,09	34,69±13,93	34,50±11,69	303,22±171,9	281,48±153,85
CD8 ⁺ CD25 ⁺	3,21±0,66	3,28±1,22	4,00±1,11	2,88±1,05	3,00±0,94
CD8 ⁺ PD1 ⁺	3,06±0,77	4,46±1,71	4,14±1,44	35,23±18,89	32,70±17,00

Достоверные различия ($p < 0,05$) день 0 — день 3 *; день 0 — день 30 ∅; с и без МСК *

торым не вводили МСК, повышается только концентрация IFN-g. К 30-му дню после введения МСК также увеличивается концентрация ростовых факторов G-CSF, GM-CSF, PDGFbb, FGFb и IL-5. Уровни G-CSF и PDGFbb также повышаются у пациентов контрольной группы, однако в меньшей степени. Через 3 суток после введения МСК увеличивается только количество CD8⁺ эффекторных клеток (CD8⁺TE, CD8⁺TM, CD8⁺EM). Через 30 суток после введения МСК увеличивается количество CD4⁺CM и активированных клеток CD4⁺CD25⁺. При этом изменяется направление

и скорость восстановления субпопуляций Т-клеток по сравнению с контрольной группой (табл.). Корреляции между концентрациями провоспалительных цитокинов и представленностью отдельных субпопуляций Т-клеток выявлено не было.

Закключение. Показано, что введение МСК положительно влияет на восстановление иммунной системы пациентов после алло-ТГСК.

Работа была выполнена при поддержке гранта РФФИ 19-29-040-23.

Петинати Н. А., Капранов Н. М., Давыдова Ю. О., Бигильдеев А. Е., Пшеничникова О. С., Карпенко Д. В., Дризе Н. И., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.

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

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

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

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

Материалы и методы. Исследовали вводимые МСК и те же клетки, культивированные в присутствии лимфоцитов стороннего донора или обработанные провоспалительными цитокинами, — IL-1b, IFNg и TNF. С помощью проточной цитометрии определяли иммунофенотип МСК без воздействия, после ко-культивирования с лимфоцитами или воздействия цитокинов, а также долю CD25, CD146, CD69, HLA-DR и PD-1 положительных CD4⁺ и CD8⁺ клеток и распределение различных субпопуляций эффекторных клеток и клеток памяти в лимфоцитах, ко-культивированных с МСК.

Результаты и обсуждение. Выявлены отличия в иммунофенотипе эффективных и неэффективных МСК. В эффективных образцах достоверно выше средняя интенсивность флуоресценции (СИФ) HLA-ABC, HLA-DR, CD105 и CD146. После обработки МСК IFNg или ко-культивирования с лимфоцитами сильнее повышается СИФ HLA-ABC, HLA-DR, CD90 и CD54 в эффективных МСК, что указывает на повышение иммуномодулирующей активности этих клеток. При кокультивировании лимфоцитов с эффективными МСК достоверно меньше снижается пропорция CD4⁺CM, CD8⁺CM и больше увеличивается доля CD8⁺CD146⁺ лимфоцитов, по сравнению с субпопуляциями лимфоцитов, ко-культивированных с неэффективными в профилактике РТПХ

образцами МСК, тогда как пропорция CD8⁺EM лимфоцитов при ко-культивировании с эффективными образцами МСК снижается, а с неэффективными увеличивается. Пропорция CD4⁺CD146⁺ лимфоцитов возрастает только при ко-культивировании с неэффективными образцами.

Закключение. Впервые найдены отличия между эффективными для профилактики РТПХ и неэффективными образцами МСК, указывающие на возможный механизм иммуносупрессирующего действия этих клеток при клиническом применении. Таким образом, показано, что от индивидуальных особенностей популяции МСК зависит их иммуномодулирующая активность.

Работа была выполнена при поддержке гранта РФФИ 19-29-040-23.

Таблица Изменение иммунофенотипа МСК при кокультивировании с лимфоцитами

	1 сутки		4 суток	
	эффективные	неэффективные	эффективные	неэффективные
Изменения в экспрессии поверхностных антигенов на МСК при ко-культивировании с лимфоцитами				
HLA-ABC	1,90±0,11	1,53±0,30	1,90±0,15	1,67±0,33
CD90	0,95±0,04	0,79±0,06*	0,55±0,04	0,49±0,10
HLA-DR	134,37±63,90	654,74±363,49	682,42±326,38	151,88±96,44
CD105	1,08±0,06	0,98±0,14	0,64±0,05	0,42±0,07
CD146	0,82±0,07	0,86±0,30	22,16±16,28	0,81±0,21
CD54	60,59±12,29	44,76±8,84	33,08±5,30	23,19±7,64
CD274	434,64±93,56	1,27±0,28*	573,44±172,78	319,25±233,40
CD73	1,05±0,08	0,56±0,13*	150,36±103,94	1,60±0,54

*Достоверные отличия между эффективными и неэффективными МСК

Петренко А. А., Кислова М. И., Дмитриева Е. А., Никитин Е. А., Виноградова О.Ю., Птушкин В. В.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЕНЕТОКЛАКС-СОДЕРЖАЩИХ СХЕМ У ПАЦИЕНТОВ С ХЛЛ ПРИ РЕФРАКТЕРНОСТИ К ИБРУТИНИБУ

ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ», Москва, Россия

Введение. Оптимальная тактика ведения пациентов с прогрессией на ибрутинибе не разработана. Терапией спасения для этих пациентов является венетоклакс (VEN), однако вопрос о необходимости использования его в сочетании с моноклональными антителами не разрешен. Использование моноклональных антител может быть причиной тяжелых инфекций, поэтому этот вопрос имеет принципиальное значение.

Цель работы. Провести сравнение монотерапии венетоклаксом и его комбинации с моноклональными антителами к CD20 у больных с рефрактерностью к ибрутинибу.

Материалы и методы. В наблюдательное исследование были включены пациенты, у которых во время лечения ибрутинибом наблюдалось прогрессирование в соответствии с критериями iwCLL 2018. Ни один из пациентов не прекращал прием ибрутиниба до перехода на VEN. Согласно внутреннему протоколу прием ибрутиниба продолжался до полного ответа, определяемого как три последовательных с интервалом в 3 месяца отрицательных

результата исследования минимальной остаточной болезни (МОБ (-)) методом проточной цитофлуометрии, или неопределенно долго. Пациенты получали моноклональные антитела на протяжении 6 месяцев, в то время как прием VEN продолжался. Терапия VEN могла быть прекращена, если у пациента определялась МОБ (-) на фоне полной ремиссии, сохраняющаяся в течение 12 месяцев.

Результаты и обсуждение. Всего в исследование включено 66 пациентов, 19 — получали VEN в монорежиме (VENmono), 47 — VEN в комбинации с анти-CD20 моноклональными антителами (VENcombo). Характеристика пациентов представлена в таблице. Среди пациентов в когорте VENcombo: 37 получали обинутузумаб, 10 — ритуксимаб. При сравнении исходных биологических характеристик среди пациентов, получавших VENmono или VENcombo, были отмечены значимые различия в показателе ECOG, а также в частоте синдрома Рихтера (CR). Обе группы обогащены случаями с делецией 17p и комплексным кариотипом. В группе VENmono ВВП была значимо ниже, чем в группе VENcombo (4,5 против 26,8

месяца, $p=0,0095$) (рис. 1А, Б). При детальном анализе группы пациентов с СР можно выделить два кластера — пациенты с ранним, до 4,5 месяцев, и поздним развитием СР (медиана 4,5 месяца, разброс 0,6–13,7 месяца). В связи с тем, что группа VENmono была обогащена случаями с ранним развитием СР, эти пациенты были исключены из анализа ВБП. В полученной модели ВБП не различается в группах пациентов, применяющих VENmono и VENcombo ($p=0,2755$) (рис. 2). Из 66 пациентов 30 достигли полной ремиссии (7 — на монотерапии венетоклаком и 31 — на комбинированном лечении) и 2 — частичную (все из группы комбинированного лечения). МОБ-негативная ремиссия достигнута у 2 (29%) из группы VENmono, в группе VENcombo — 18 (58%) пациентов. У 15 пациентов на момент подачи тезиса все еще определялась МОБ.

Заключение. Таким образом, венетоклакс высокоэффективен при лечении пациентов, с прогрессией на терапии ибрутинибом. Наши данные не позволяют утверждать, что комбинированная терапия венетоклаком и антителами к CD20 имеет преимущество над монотерапией венетоклаком. Различия в частоте СР и в тяжести состояния могут объяснять различие в выживаемости, поскольку исключение случаев СР нивелирует различия в ВБП.

Таблица. Характеристика пациентов

Характеристика	Все пациенты	Венетоклакс монотерапия	Венетоклакс + анти-CD20	p
Всего пациентов	66	19	47	—
Медиана возраста (разброс)	64 (37–86)	64 (50–86)	63 (37–84)	0,2
Мужчины/Женщины	42/24	13/6	30/17	0,2880
Медиана линий предшествующей терапии (разброс)	4 (1–9)	4 (1–8)	3 (1–9)	0,3508
ECOG				
0–1	45 (68%)	9 (47%)	36 (77%)	0,0551
2	12 (18%)	4 (21%)	8 (17%)	0,974
3–4	9 (14%)	6 (32%)	3 (6%)	0,0212
Стадия по Binet				
A	2 (3%)	1 (6%)	1 (2%)	0,9044
B	39 (59%)	9 (47%)	30 (64%)	0,2181
C	25 (38%)	9 (47%)	16 (34%)	0,3123
Делеция 17p	30 (45%)	9 (47%)	21 (45%)	0,9036
Комплексный кариотип (≥ 5 aberrаций)	25/40 (63%)	7/8 (88%)	18/32 (56%)	0,9102
Синдром Рихтера	13 (20%)	7 (37%)	6 (13%)	0,0260
Медиана ВБП, VEN, мес.	7,1	4,5	26,8	0,0095
Медиана ВБП VEN с исключением СР, мес.	11,9	не достигнута	не достигнута	0,2755
Медиана ОВ, мес.	8,3	6,1	23,9	0,0021

Рисунок 1. Выживаемость без прогрессирования (А) и общая выживаемость (Б) на терапии венетоклаксом-содержащими режимами

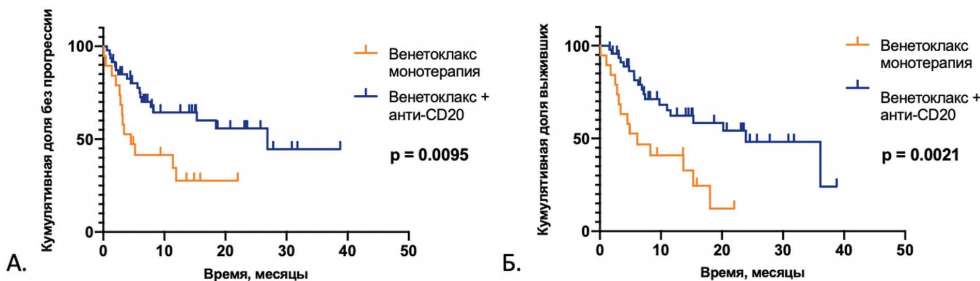
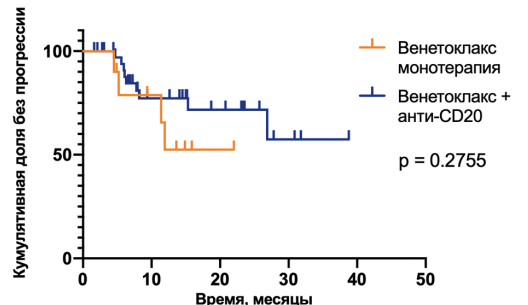


Рисунок 2. Выживаемость без прогрессирования на терапии венетоклаксом-содержащими режимами с исключением синдрома Рихтера



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

ВАРИАНТЫ ГЕМОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ У БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ А

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Применение различных схем гемостатической терапии при эндопротезировании коленных суставов у больных гемофилией и на основании полученных данных ответить на следующие вопросы: 1) Какая терапия наиболее минимизирует интра- и послеоперационную кровопотерю у больных гемофилией при оперативных вмешательствах высокой степени риска таких, как эндопротезирование суставов? 2) Влияют ли варианты терапии у больных гемофилией на течение послеоперационного периода и реабилитацию? 3) Безопасно ли использовать транексамовую кислоту (ТК) и постоянную терапию при гемофилии?

Цель работы. Индивидуальный подбор гемостатической, профилактической терапии при оперативном лечении пациентов с гемофилией А.

Материалы и методы. Было проведено 52 артропластики коленных суставов у пациентов с тяжелой формой гемофилии А, из них у 20 пациентов применялась терапия с коррекцией дефицита фактора VIII в комбинации с ТК и 18 пациентов с изолированной терапией фактором VIII и 14 пациентов с постоянным введением препаратов фактора VIII. В наблюдении участвовали пациенты с тяжелой формой гемофилии А (уровень фактора VIII менее 1%) в возрасте от 26 до 58 лет, средний возраст составил 44 года. Гемостаз фактором VIII осуществлялся по стандартной схеме из расчета, чтобы уровень фактора в крови пациента на момент оперативного лечения был не ниже 100%. ТК применялась из расчета 10–15 мг/кг с интервалом каждые 8 часов в течение первых 4 суток п/о периода, всего 12 введений. Поддержание концентрации

FVIII в крови пациента постоянным введением через помпу рассчитывалось из расчета 4МЕ на 1 кг массы тела в час первые двое суток со дня оперативного лечения, далее проводилась коррекция с постепенным снижением FVIII в крови. У всех пациентов перенесших артропластику гемофилическая артропатия была в терминальной стадии, у 32 пациентов артропатии сопутствовали осложнения (синовиты, анкилозы, контрактуры).

Результаты и обсуждение. Период наблюдения всех пациентов составил не менее 2–4 лет, исход оперативного лечения у 49 пациентов составил хороший результат, у 3 больных удовлетворительный, обусловленный исходными фиброзными анкилозами суставов. В группе пациентов (20), у которых в качестве дополнительной гемостатической терапии применялась ТК, интраоперационно были достигнуты минимальные объемы кровопотери по сравнению с остальными группами. В послеоперационном периоде в первые сутки по дренажам также отмечалось снижение кровопотери до 25% в среднем. По данным коагулограммы с определением уровня фактора VIII в течение 4 суток п/о периода отмечалось снижение потребления фактора VIII, что позволило уменьшить расход фVIII до 30%.

Заключение. Наилучшие показатели при реабилитации в послеоперационном периоде показала группа, в которой применялась классическая схема терапии в комбинации с ТК за счет меньшего п/о периартикулярного отека и гематом. На 2-м месте по показателям эффективности стоит группа, где применялось длительное введение фактора VIII.

Пискунова И. С., Моисеева Т. Н., Аль-Ради Л. С., Пластинина Л. В., Дорохина Е. И.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АКАЛАБРУТИНИБА У ПАЦИЕНТОВ С ХЛЛ В НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Благодаря научным достижениям и открытиям в изучении биологии опухолевых клеток появились новые эффективные препараты для лечения ХЛЛ. На сегодня существуют препараты с разными точками приложения на молекулярном уровне. Одним из таких препаратов является акалабрутиниб, который является селективным ингибитором тирозинкиназы Брутона II поколения.

Цель работы. Продемонстрировать эффективность селективных ингибиторов тирозинкиназы Брутона II поколения у пациентов с ХЛЛ.

Материалы и методы. С февраля 2020 г. в НМИЦ гематологии акалабрутиниб (100 мг 2 р/сут внутрь) был назначен 7 пациентам с ХЛЛ (3 мужчин, 4 женщины). Медиана возраста 61 год (от 50 до 71 года). Диагноз был установлен в соответствии с рекомендациями iwCLL 2018 г. Средний индекс коморбидности (CIRS) у пациентов составил 10 баллов (диапазон от 8 до 14). Шестеро пациентов получили акалабрутиниб в первой линии терапии, один пациент — во второй линии терапии. Среди молекулярно-генетических факторов прогноза у 6 пациентов выявлен немутированный статус генов IGHV, у 1 пациента — мутированный статус; del17p13 выявлена у 2 пациентов, мутация гена TP53 — у 1 пациента, комплексный кариотип у 3 пациентов (табл. 1).

Результаты и обсуждение. У всех пациентов на сроке лечения акалабрутинибом +12 мес. достигнута частичная ремиссия заболевания (общий ответ — 100%), в виде регресса В-симптомов, лимфоцитарного лейкоцитоза, спленомегалии. Частичная ремиссия обусловлена выявлением в крови моноклональных В-лимфоцитов (клеток ХЛЛ) при проточной цитофлуориметрии, несмотря на нормальные параметры крови. Четверо пациентов перенесли коронавирусную инфекцию COVID-19. У троих пациентов терапия акалабрутинибом не прекращалась. У одного пациента

после непродолжительной отмены препарата было отмечено увеличение размеров периферических л/узлов, при возобновлении терапии увеличение л/узлов регрессировало. Из наиболее частых нежелательных явлений при приеме акалабрутиниба было отмечено появление головной боли в первый месяц приема препарата, спонтанных подкожных гематом. Гематологической токсичности, инфекционных осложнений, кардиологических осложнений не отмечено. При медиане наблюдения 18 мес. (16–21 мес.) ни у одного пациента не выявлено прогрессии заболевания.

Заключение. Селективный ингибитор тирозинкиназы Брутона акалабрутиниб продемонстрировал высокую эффективность у коморбидных пациентов (в том числе и у пациентов с неблагоприятными молекулярно-генетическими факторами), хорошую переносимость, минимальную токсичность при наличии частичной ремиссии заболевания.

Таблица. 1. Характеристика пациентов

N	Пол	Возраст (лет)	Линия терапии	Мутационный статус IGHV	Наличие Del17p13/мутTP53/компл. кар	ЛАП	Спленомегалия	Снижение конц. Ig
1	м	70	2 линия	мутированный	-/-/-	+	+	+
2	ж	55	1 линия	не мутированный	+/+/-	+	-	+
3	ж	50	1 линия	не мутированный	+/-/+	+	-	-
4	ж	64	1 линия	не мутированный	-/-/+	+	-	-
5	м	62	1 линия	не мутированный	-/-/-	+	-	+
6	ж	61	1 линия	не мутированный	-/-/-	-	-	-
7	м	71	1 линия	не мутированный	-/+/-	+	+	+

Таблица 2. Ответ на терапию акалабрутинибом

Ответ	Значение
Медиана продолжительности приема акалабрутиниба	18 месяцев (16–21 мес.)
Общий ответ	100%
Прогрессирование заболевания	нет

Погорелов В. М.¹, Уртаев Б. М.², Симанин Р. А.²

ТРОМБОПОЭТИЧЕСКАЯ НЕОДНОРОДНОСТЬ ПРИОБРЕТЕННЫХ КОАГУЛОПАТИЙ

¹Кафедра производственной и клинической трансфузиологии факультета дополнительного профессионального образования Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова, ²Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова

Введение. Создавая человека, природа не придумала ничего специально для здоровья или для болезни; в частном случае болезнь может отличаться от нормы индивидуально избыточным адаптационным ответом организма на болезнетворные факторы внутренней или внешней среды. Смертельные последствия приобретенных коагулопатий начинаются с гиперкоагуляции — по своей сути адаптационного ответа организма на повреждения эндотелия сосудов, органов и тканей.

Цель работы. Гипотеза.

Материалы и методы. Собственные данные и обзор современной литературы.

Результаты и обсуждение. Принципиально отличающиеся этиологией, патогенезом и клиническими проявлениями острая массивная кровопотеря и вирусная инфекция COVID-19, больше всего разнятся скоростью замены гиперкоагуляции гипокоагуляцией: при острой массивной кровопотере это совершается практически мгновенно и заканчивается кровоточивостью, при инфекции гиперкоагуляция пролонгируется, и хотя активные тромбоциты удаляются гепатоцитами, макрофагами селезенки и иммунными комплексами, тромбоцитопоз постоянно стимулируется тромбопоэтином (ТПО), синтезируемым в печени, что приводит к формированию тромбов и тромбозов. В этом отношении при сравнении друг с другом обе модели коагулопатии могут пролить свет на «гримасы» гиперкоагуляции и представить информацию, каким образом физиологическая реакция замыкается в порочный патологический круг. Смертельная опасность

острой кровопотери, как и необходимость возмещения крови, была осознана еще в древности. Сегодня трансфузионное пособие при острой массивной кровопотере — коррекция средствами современной трансфузионной медицины: солевые и коллоидные растворы, компоненты и препараты донорской крови, включая плазму, переносчики газов крови, концентраты тромбоцитов и корректоры гемостаза. Средств этиотропной терапии COVID-19 с доказанной эффективностью нет, как нет и показаний для трансфузии компонентов и препаратов крови больным COVID-19... кроме антиковидной плазмы. Опыт прошедших эпидемий показал, что при отсутствии специфического лечения эффективным подходом могут быть трансфузии плазмы крови реконвалесцентов. Пассивная иммунизация введением антител к инфекционному агенту с помощью такой плазмы нашла применения и у больных COVID-19. Дезагрегантная коррекция COVID-19 — спорный вопрос, даже притом что высокий уровень продукции юных тромбоцитов (aIPF) ассоциируется с тяжестью инфекции и в перспективе может помочь в индивидуализации антитромботического режима при COVID-19.

Заключение. Сравнение двух полярных коагулопатий показывает, что и эритроциты, и тромбоциты, в обычных условиях взаимодействующие и дополняющие друг друга, защищают организм повышением свертывания крови. Но в одном случае эта, по своей сути адаптационная, реакция организма на повреждения тканей и органов, при ее смертельной патологической избыточности приводит к кровоточивости, а в другом — к тромбозам и тромбозамболии.

Полянская Т. Ю., Зоренко В. Ю., Карпов Е. Е., Февралева И. С., Садыкова Н. В., Сампиев М. С., Мишин Г. В., Голобоков А. В., Петровский Д. Ю., Королева А. А., Ковригина А. М., Клясова Г. А., Костина И. Э.

ОСЛОЖНЕНИЯ И ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИЕ ФАКТОРЫ ИХ РАЗВИТИЯ У БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ КРУПНЫХ СУСТАВОВ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Эндопротезирование крупных суставов в настоящее время является единственным эффективным методом лечения терминальной стадии гемофилической артропатии. Частота осложнений после эндопротезирования у больных гемофилией (БГ) выше, чем в общей популяции. Нами проведено исследование, направленное на выявление факторов, predisposing к развитию этих осложнений у БГ.

Цель работы. Показать осложнения и их predisposing факторы развития при эндопротезировании суставов у больных гемофилией с терминальной стадией артропатии.

Материалы и методы. В исследование вошло 223 пациента: 181 с гемофилией А, 28 с гемофилией В и 14 с ингибиторной формой. Средний возраст составил 40 лет. 178 (79,8%) были с хроническим вирусным гепатитом С. 30 пациентов были с перипротезной инфекцией, 10 с асептической нестабильностью компонентов эндопротеза, 13 с переломами. Проводилось стандартное лабораторно-инструментальное обследование, дополнительно исследовали полиморфизм рецептора витамина D (TaqI, ApaI и FokI) и α -цепи коллагена I-го типа (ColAI). 178 пациентам выполнено гистологическое исследование субхондральной костной ткани. Всем пациентам с гнойными осложнениями проводилось микробиологическое исследование инфицированных тканей.

Результаты и обсуждение. В 71% случаев возбудителем перипротезной инфекции был *St. aureus*, 10% *St. mitis*, 9% *Str. oralis*.

При гистологическом исследовании субхондральной костной ткани в 83,2% выявлена выраженная резорбция костной ткани, в 62,2% внутрикостные кровоизлияния. Гомозиготный полиморфизм ApaI и ColAI при переломах встречались 30,8 и 15,4%, у пациентов без перелома и нестабильности в 16,7 и 6,6% соответственно. При нестабильности компонентов эндопротезов гомозиготный полиморфизм встречался в 33,3%, без нестабильности в 17,10%.

Заключение. Выявлено, что у пациентов с переломами и асептической нестабильностью компонентов эндопротеза значительно чаще встречался гомозиготный полиморфизм рецептора витамина D ApaI и α -цепи коллагена I-го типа. Гистологические исследования показали, что в 83,2% случаев имеется резорбция костной ткани. Таким образом возможно предположить наличие генетической predisposition к переломам и развитию асептической нестабильности компонентов, что усугубляется внутрикостными кровоизлияниями у больных гемофилией, для предотвращения которых необходим индивидуализированный подход в гемостатической терапии. Данные микробиологических исследований свидетельствуют о том, что в основном возбудителями перипротезной инфекции являются представители кожной флоры, диссеминация которой происходит при постоянном, пожизненном внутривенном введении факторов свертывания у больных гемофилией.

Пономарев И. А., Ширинли Ш. Н., Пушин Д. М., Ивлеев Д. А., Узлова С. Г., Гурия Г. Т.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ СМЕНЫ АГРЕГАТНОГО СОСТОЯНИЯ КРОВИ С УЧЕТОМ АНАТОМИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ СТРУКТУРЫ СОСУДОВ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Нарушения свертывания крови лежат в основе наиболее частых причин смерти в развитых странах. Ими вызываются такие серьезные патологии, как ишемический инсульт, острый инфаркт, эмболизация легочной артерии. Современные методы медицинской визуализации (МРТ, КТ и ангиография) дают детальную информацию о геометрическом строении потенциально тромбогенных сосудов. Однако сама оценка тромбогенной опасности применительно к каждому конкретному сосуду остается не до конца решенной проблемой [Pushin et al., PloS One 2020, Pushin et al., Radiophysics and Quantum Electronics 2021].

Цель работы. Развитие *in vitro* методики исследования тромбогенности, учитывающей персонализированные особенности строения сосудов.

Материалы и методы. Разработана технология, с помощью которой созданы силиконовые отливки, с высокой точностью воспроизводящие геометрические особенности реальных сосудов. В работе использовались обезличенные данные МРТ-диагностики, предоставленные отделением магнитно-резонансной томографии и ультразвуковой диагностики ФГБУ «НМИЦ гематологии». В качестве объекта исследования использовалась артериовенозная фистула, вариант постоянного сосудистого доступа для гемодиализа. Ее отличают интенсивные потоки и высокая степень тромбогенной опасности. Наряду с этим использовались оригинальные модельные 3D-геометрии для исследования тромбообразования в микроканалах и разветвленных сосудистых сетях. Посредством 3D-печати создавались мастер-модели, воспроизводящие реальную геометрию сосудов с точностью до микрометров. Затем на базе мастер-моделей из биологически нейтрального силикона

изготавливались герметичные отливки, внутренняя поверхность которых повторяла геометрию сосудов. Изготовленные отливки модульным образом включались в экспериментальный контур, в котором реализовывались представляющие интерес режимы течения крови. Процессы смены агрегатного состояния крови детектировались как оптически, посредством цифровой видеосъемки, так и акустически, с помощью ультразвуковых доплеровских методов. Дополнительно состояние тромбоцитов в ряде случаев анализировалось с помощью методов стандартной агрегометрии.

Результаты и обсуждение. Разработанная технология позволяет изготовить герметичные силиконовые отливки, внутренняя поверхность которых воспроизводит заданную геометрию с точностью до микрометров. Контакт крови с материалом отливки сам по себе не вызывает активацию свертывания. При перфузии отливки плазмой крови или цельной кровью удается зафиксировать появление как фибриновых микросгустков, так и тромбоцитарных агрегатов в потоке. Агрегометрия показала, что степень тромбогенности отливки существенно меняется в зависимости от характера течения в ней.

Заключение. Развита методика может использоваться для предварительных оценок тромбогенности сосудистых конфигураций, используемых для оперативных вмешательств (стенды, фистулы и т.д.). Методика может быть использована при *in vitro* испытании новых фармакологических препаратов (как антикоагулянтов, так и фибринолитиков), представляющих интерес для персонализированной коррекции гемостаза у пациентов с нетривиальной гемодинамикой. Работа поддержана грантом РНФ № 19-11-00260.

Попова М. О., Цыганков И. В., Рогачева Ю. А., Чекалов А. М., Лепик К. В., Стельмах Л. В., Михайлова Н. Б., Байков В. В., Кулагин А. Д.

ВЫСОКОДОЗНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ С АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМАМИ НА ФОНЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ

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

Введение. У пациентов с ВИЧ-инфекцией благодаря широкому применению антиретровирусной терапии (АРВТ) противоопухолевая терапия (ПХТ) может быть проведена в полном объеме. Высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) является стандартом терапии рецидива/резистентности большинства лимфом, однако опыт применения ауто-ТГСК у пациентов с ВИЧ-инфекцией ограничен.

Цель работы. Оценка безопасности и эффективности ауто-ТГСК для пациентов с лимфомами на фоне ВИЧ в проспективном исследовании случай-контроль.

Материалы и методы. В период с января 2016 года по январь 2020 года 12 пациентов с лимфомами на фоне ВИЧ-инфекции, которым выполнена ауто-ТГСК, были включены в проспективное исследование методом случай-контроль (группа исследования, n=12). В контрольную группу вошли 48 пациентов, не инфицированных ВИЧ (n=48, 1:4). Медиана возраста составила 34 (19–66) года. Основными заболеваниями в группе исследования были ЛХ — 7 (58,3%) и НХЛ — 5 (41,7%), полная ремиссия на момент ауто-ТГСК — 66,7%. Режим кондиционирования был ВЕАМ с заменой BCNU на бендамустин 160 мг/м²/день в Д-7, Д-6. Вирусная нагрузка ВИЧ подавлена 100%; медиана CD4⁺ клеток составляла 471,5 (210–715) клеток/мкл; все пациенты получали АРВТ. Медиана наблюдения составила 22 (6–49) месяца. Основными конечными точками были общая выживаемость (ОВ), выживаемость без прогрессирования (ВБП) и время до рецидива/прогрессирования (ВДР) в течение 2 лет после ауто-ТГСК. Вторичными конечными

точками были время до восстановления кроветворения, токсичность и летальность, связанная с трансплантацией (ЛСТ). Для анализа токсичности использовались критерии нежелательных явлений СТСАЕ 5.0.

Результаты и обсуждение. Двухлетняя ОВ (n=60) составила 90%: 91,7% — в группе исследования, 89,9% — в контрольной группе (p=0,763). ВБП в группе исследования составила 75% и не отличалась от контрольной группы 70,8% (p=0,777). ВДР в течение двух лет в основной группе составило 14,6%, в контрольной — 16,7% (p=0,643). Полная ремиссия на момент проведения ауто-ТГСК улучшила ВБП (p=0,03) и ВДР (p=0,044) в общей группе. Медиана времени до восстановления лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов составила Д+14,5 (10–25), Д+17 (12–30), Д+15,5 (11–31) соответственно в группе исследования и Д+14 (10–22), Д+15 (10–23), Д+15 (8–31) соответственно в контрольной группе. Восстановление нейтрофилов в исследуемой группе произошло статистически значительно позже, чем в группе сравнения (p=0,04). В соответствии с критериями СТСАЕ разницы в уровне токсичности не было. ЛСТ в течение двух лет в группе исследования составила 8,3%, в контрольной — 6,2% (p=0,8).

Заключение. Основные результаты ауто-ТГСК в исследуемой группе не отличались от контрольной группы. Отмечается замедленное восстановление нейтрофилов у пациентов с лимфомами на фоне ВИЧ-инфекции в сравнении с контрольной группой. Полученные данные являются дополнительным подтверждением того, что ауто-ТГСК является безопасным и эффективным подходом для терапии пациентов с лимфомами на фоне ВИЧ-инфекции.

Попова Н. Н., Дроков М. Ю., Давыдова Ю. О., Капранов Н. М., Омарова Ф. А., Масликова У. В., Никифорова Н. М., Кольгаева Э. И., Миронова Д. А., Сайдуллаева И. С., Карасева Л. А., Васильева В. А., Гальцева И. В., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н.

РОЛЬ СУБПОПУЛЯЦИЙ Т-КЛЕТОК ПАМЯТИ В РАЗВИТИИ РЕЦИДИВА ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Феномен иммунологической памяти лежит в основе адаптивного иммунитета, что позволяет быстро реализовать иммунный ответ против конкретного антигена. Известно, что при опухолевых заболеваниях, в условиях постоянной антигенной стимуляции, происходит сдвиг с Т-клеток памяти на Т-эффекторы, результатом которого является истощение всего пула клеток памяти, главным образом клеток центральной памяти (T_{cm}).

Цель работы. Проанализировать влияние восстановления популяций Т-клеток памяти у пациентов с острыми лейкозами на ранних сроках после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток на развитие рецидива заболевания.

Материалы и методы. В исследование включено 65 пациентов с острыми лейкозами после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. У всех пациентов к +30 дню было констатировано приживление трансплантата, подтверждено 100%-ное донорское кроветворение. Анализ субпопуляций Т-клеток памяти проводили на +30 день методом многоцветной проточной цитометрии (BD FACS Canto II, Becton Dickinson, USA). Произведена оценка абсолютного количества клеток каждой из субпопуляций CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток в периферической крови пациентов: Т-наивные и стволовые клетки памяти (T_{nv}+T_{scm}) — CD45R0-CCR7-CD28⁺; Т-клетки центральной памяти (T_{cm}) — CD45R0⁺CCR7⁺CD28⁺; Т-клетки транзитной памяти (T_{tm}) — CD45R0⁺CCR7-CD28⁺; Т-клетки эффекторной памяти (T_{em}) — CD45R0⁺CCR7-CD28⁻; Т-терминальные эффекторы (T_{te}) — CD45R0-CCR7-CD28⁻. Для того чтобы проанализировать влияние каждой субпопуляции на развитие рецидива заболевания, все пациенты были разделены на две группы — это

больные, у которых развился рецидив после +30 дня (n=14), и больные в ремиссии (n=51).

Результаты и обсуждение. Не было получено статистически значимых различий в абсолютном количестве субпопуляций CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток памяти на +30 день в исследуемых группах (таблица).

Заключение. В совокупности с ранее представленными данными о реконституции субпопуляций Т-клеток памяти на ранних

Таблица. Развитие рецидива острого лейкоза у пациентов после алло-ТГСК в зависимости от количественного состава пула Т-клеток памяти периферической крови на +30 день

Субпопуляция	Абсолютное количество клеток на +30 день после алло-ТГСК, медиана (процентиль 25 — процентиль 75)		Значение p
	Есть рецидив	Нет рецидива	
CD4 ⁺ Т-клетки периферической крови, кл/мкл			
CD4 ⁺	57,62 (16,70-149,22)	40,26 (14,29-87,84)	0,549
Tnv+scm	8,92 (0,58-16,10)	2,49 (0,32-21,22)	0,442
Tcm	8,22 (5,03-30,52)	6,67 (3,99-20,78)	0,807
Ttm	26,06 (10,42-30,81)	25,03 (7,29-46,65)	1,000
Tem	0,40 (0,08-2,31)	0,56 (0,13-1,35)	0,813
Tte	0,38 (0,20-0,55)	0,37 (0,06-1,12)	0,864
CD8 ⁺ Т-клетки периферической крови, кл/мкл			
CD8 ⁺	23,13 (4,99-36,85)	29,02 (10,58-80,25)	0,332
Tnv+scm	0,55 (0,24-3,34)	1,13 (0,16-5,38)	0,661
Tcm	0,17 (0,10-0,77)	0,33 (0,19-1,25)	0,108
Ttm	5,64 (1,85-12,18)	9,59 (3,17-23,43)	0,323
Tem	4,55 (0,54-10,27)	5,43 (1,20-20,97)	0,273
Tte	3,08 (0,71-13,34)	4,32 (0,90-19,89)	0,558

сроках после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, результаты этого исследования показали,

что развитие рецидива острого лейкоза достоверно не зависит от количественного состава пула Т-клеток памяти на +30 день.

Поспелова Т. И.^{1,2}, Березина О. В.^{1,2}, Нечунаева И. Н.², Колесникова М. А.², Мишенин А. В.², Бурундукова М. В.², Мельникова Т. В.², Агакишиев М. М.², Мельниченко Е. В.², Обгольц Ю. Н.², Борковская А. А.², Агеева Т. А.¹, Михин И. П.¹

ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМОЙ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ г. НОВОСИБИРСКА

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ²ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2»

Введение. Подходы к ведению пациентов с фолликулярной лимфомой (ФЛ) определяются российскими клиническими рекомендациями, которые основаны на результатах международных многоцентровых рандомизированных клинических исследований. Но реальная клиническая практика зависит от диагностических возможностей региона, доступности терапии и приверженности пациентов к лечению, что определяет необходимость клинико-демографической оценки ФЛ, а также анализа результатов терапии данного заболевания в конкретном регионе России.

Цель работы. Проанализировать структуру больных, результаты терапии пациентов с фолликулярной лимфомой в Городском гематологическом центре г. Новосибирска (ГГЦ) за 2016–2020 годы.

Материалы и методы. Работа выполнена в ГГЦ г. Новосибирска ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2», где наблюдаются и получают лечение пациенты с системными заболеваниями крови, имеющие городскую прописку. Проведен ретроспективный анализ данных медицинской информационной системы «Барс» пациентов с фолликулярной лимфомой (группа кодов МКБ С82), получивших амбулаторную и стационарную помощь в ГГЦ за период с 2016 по 2020 г.

Результаты и обсуждение. ФЛ составляет до 20% от всех злокачественных лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ) согласно статистике стран Европы и США, а, по данным российского регистра ЛПЗ, доля ФЛ среди неходжкинских злокачественных лимфом (НХЗЛ) — 11% (Бабичева Л.Г., Поддубная И.В., 2020). В нозологической структуре НХЗЛ г. Новосибирска ФЛ составляет 3,7%, что ставит проблему сложной диагностики

данного варианта лимфом. В 2016–2020 гг. в ГГЦ наблюдалось 69 человек с ФЛ. Ежегодно в г. Новосибирске выявляется 4–7 пациентов с ФЛ. Медиана возраста на момент постановки диагноза — 55 лет (от 23 до 82 лет), что характеризует когорту пациентов с ФЛ г. Новосибирска как более молодую по сравнению с данными литературы. Доля ФЛ grade 1 составила 64%, grade 2 — 34%, а grade 3 лишь 2%, что характерно для российской популяции больных, но значительно ниже, чем по данным зарубежной литературы. Диагностика ФЛ в г. Новосибирске практически полностью обеспечивается диагностическими службами медицинских учреждений города. Наиболее частыми протоколами терапии ФЛ являются антрациклинсодержащие схемы с ритуксимабом (R-СНОР/miniСНОР/СНОЕР) — 57,1% случаев. Выбор данной терапии характерен для России и обусловлен доступностью препаратов. Терапию I линии получили 59 пациентов, оптимальный ответ достигнут у 54 (91,5%) человек (полный — 57,6%, частичный — 33,9%), неоптимальный — у 5 (5,1%) больных. Первый рецидив зафиксирован у 12 (20,3%) пациентов (ранний — 7 человек, поздний — 5 больных). Применение иммунохимиотерапии с обинутузумабом ограничено в регионе, ее получили два пациента с ранним рецидивом ФЛ с достижением полного ответа.

Заключение. Структура больных ФЛ, подходы к терапии в г. Новосибирске сопоставимы с данными по России и отражают общие диагностические и терапевтические трудности в регионах. Подобный анализ необходим для ведения актуального регистра больных и эффективного планирования терапии в рамках программы 14ВЗН и регионального бюджета.

Потапенко В. Г., Климович А. В., Щекина Л. А., Улейская Г. И., Медведева Н. В.

РЕПОПУЛЯЦИЯ В-ЛИМФОЦИТОВ ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕНИЯ ТЕРАПИИ РИТУКСИМАБОМ

ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»

Введение. Использование ритуксимаба приводит к глубокой деплеции В-лимфоцитов, что влияет на качество иммунного ответа, в том числе вакцинального. Количество более 20 кл/мкл обеспечивает адекватное формирование иммунной реакции.

Цель работы. Изучить время восстановления количества В-лимфоцитов после лечения ритуксимабом.

Материалы и методы. Проведен анализ количества В-лимфоцитов у больных с различными лимфопролиферативными заболеваниями после завершения ритуксимаб-содержащей терапии. Всего в исследование включено 23 пациента, 12 женщин и 11 мужчин, медиана возраста 63 (23–85) года. Ритуксимаб применялся в дозе 375 мг/м², медиана — 6 (1–22) введений. Все пациенты во время участия в исследовании находились в ремиссии заболевания. Время наблюдения разделено на два периода: 1–12 и 12–24 месяца после завершения лечения. Определение количества В-лимфоцитов проводили на проточном цитофлюориметре BD FACS Canto II с использованием моноклональных антител

к CD19 (Becton Dickinson, США), меченных флуорохромом (апофикоанин-1 сай7). Всего выполнено 28 исследований, у 5 пациентов измерение проводилось дважды.

Результаты и обсуждение. В течение первого года (медиана 6 (1–10) мес.) после завершения лечения в 9 (75%) из 12 измерений отмечено значимое снижение абсолютного количества В-клеток менее 20 кл/мкл: медиана 0 (0–12) кл/мкл. С 12-го по 24-й месяц после завершения лечения (медиана 15 (13–24) мес.) только у одного (7,2%) пациента выявлено снижение В-лимфоцитов до 17 кл/мкл, а у остальных (n=13, 92,8%) зафиксировано повышение абсолютного количества CD19⁺ клеток выше 20 кл/мкл: медиана 80 (20–470) кл/мкл.

Заключение. По результатам анализа малой группы у большинства больных отмечено восстановление количества В-лимфоцитов через год после завершения лечения. Необходимо продолжение наблюдения для определения режима вакцинопрофилактики после окончания химиоиммунотерапии.

Потапенко В. Г.¹, Баумерт Е. В.², Ващенко Р. В.¹, Дорофеева Н. В.¹, Забутова Ю. В.¹, Карягина Е. В.¹, Крылова Л. И.², Климович А. В.¹, Небелицкая О. В.¹, Новицкий А. В.², Рябчикова В. В.¹, Серков А. В.¹, Скороход И. А.¹, Скорюкова К. А.¹, Чагинская Д. А.¹, Котова Н. А.¹, Козыро В. В.¹, Самородова И. А.¹, Медведева Н. В.¹

ПРИМЕНЕНИЕ КАРФИЛЗОМИБА В ПОВСЕДНЕВНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ, РЕФРАКТЕРНЫХ К ТЕРАПИИ ЛЕНАЛИДОМИДОМ И БОРТЕЗОМИБОМ

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», ²ГБУЗ «Городская больница № 15»

Введение. Лечебные возможности для больных с множественной миеломой (ММ), устойчивой к леналидомиду и бортезомибу, ограничены. Карфилзомиб — ингибитор протеасом второго поколения, зарегистрированный для применения при резистентных формах ММ.

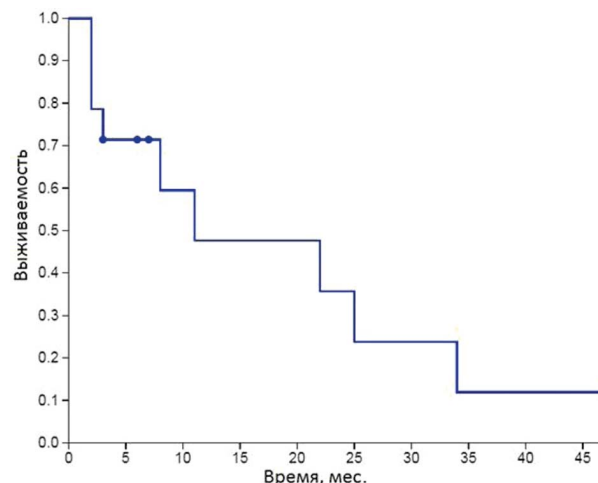
Цель работы. Оценить эффективность и переносимость карфилзомиба в повседневной клинической практике у пациентов с ММ после нескольких линий терапии.

Материалы и методы. Проведен анализ лечения 27 пациентов с ММ. Медиана возраста — 62 (45–78) года, 15 мужчин и 12 женщин. У 20 (77%) — III стадия заболевания, у 5 (19%) — стадия II, у 1 (4%) — стадия I по Durie и Salmon, нет данных по 1 пациенту. Непрерывная в дебюте была у 19 (76%) пациентов, о двух пациентах нет данных. Плазмоцитомы в дебюте были у 13 (52%) из 25 пациентов, нет данных о двух пациентах. Предшествующая терапия включала: леналидомид (n=27, 100%); бортезомиб (n=27, 100%); циклофосфан (n=25, 92,5%); мелфалан (n=8, 27%); элутузумаб (n=1, 3,7%); талидомид (n=2, 7,6%); даратумумаб (n=6, 23%); а также режимы с препаратами платины, доксорубицина, этопозиды (n=10, 37%). Медиана количества цитостатических препаратов до карфилзомиба — 5 (3–10), в том числе таргетных 3 (2–6). У 11 больных (41%) в первой ремиссии проведена высокодозная химиотерапия с поддержкой собственными стволовыми клетками. Карфилзомиб применялся в сочетании с низкими дозами дексаметазона (режим «КарДекс», n=10) и с добавлением леналидомида (режим «КарЛенДекс», n=17). Медиана времени от начала первой линии терапии до назначения карфилзомиба — 35,5 (8–113) месяца.

Результаты и обсуждение. Медиана кол-ва курсов с карфилзомибом — 2 (1–8). Нежелательные явления (НЯ) отмечены у 10 (37%) больных, у части — повторные (15 эпизодов). Наиболее частыми НЯ были инфекционные (n=6, 40%), артериальная гипертензия (n=2, 13,3%), нарушение работы почек (n=2, 13,3%), полинейропатия (n=2, 13,3%); панцитопения (n=1, 7%), кожные проявления (n=1, 7%) и тромбоэмболия легочной артерии (n=1, 7%). Отмены препарата в связи с НЯ не было. При медиане наблюдения 13 месяцев (1–48) медиана общей

выживаемости не достигнута. Эффект зарегистрирован у 15 (55,5%) пациентов: полный ответ (n=4, 26,5%), частичный ответ (n=4, 26,5%), стабилизация (n=4, 26,5%); у 3 (20,5%) пациентов обследование проведено неполностью и на основании положительной лабораторной и клинической динамики диагностировано клиническое улучшение. У остальных пациентов (n=13, 44,5%) констатируется прогрессирование. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 9,5 (2–47) месяца (см. график). Статистически значимых различий в частоте ответа и выживаемости без прогрессирования после «КарДекс» или «КарЛенДекс» не выявлено.

Заключение. Описанные наблюдения применения карфилзомиб-содержащих схем в повседневной клинической практике подтвердили данные клинических исследований об их эффективности у большинства пациентов, в том числе с множественной устойчивостью к таргетным препаратам. Сочетание схемы КарДекс с леналидомидом не привело к повышению эффективности лечения больных с двойной рефрактерностью.



Потапенко В. Г.¹, Климович А. В.¹, Евсеев Д. А.², Зинченко А. В.³, Медведева Н. В.¹

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ГИСТИОЦИТОЗЫ У ВЗРОСЛЫХ

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева», ³ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова»

Введение. Злокачественные гистиоцитозы — редкие заболевания с различным течением.

Цель работы. Анализ группы из 52 взрослых пациентов со злокачественными гистиоцитозами.

Материалы и методы. Для ретроспективного анализа использована медицинская документация пациентов, обратившихся к гематологу (n=23), а также приславших свои документы для консультации (n=29). Диагноз у всех больных установлен на основании критериев ВОЗ.

Результаты и обсуждение. Всего в анализ включено 52 пациента: 26 мужчин и 26 женщин. Медиана возраста при верификации диагноза 37 (5–69) лет. Большая часть (n=41, 79,9%) была с гистиоцитозами из клеток Лангерганса (ГКЛ), у 11 (21,1%) пациентов установлен нелангергансовклеточный гистиоцитоз (НеЛГ). Группа НеЛГ включала: болезнь Розаи – Дорфмана – Дестомбса (n=4), болезнь Эрджейма – Честера (n=2), недетерминированный (n=2), неуточненный (n=1), ALK-позитивный гистиоцитоз (n=1) и мультицентрический ретикулогистиоцитоз (n=1). Группа ГКЛ включала пациентов с изолированным поражением легких (n=12, 29,2%) и с поражением других локализаций (n=29,

70,8%). У 7 (24,1%) из 29 пациентов с внелегочным процессом была одноочаговая форма, у 22 (75,9%) отмечался диссеминированный процесс. При НеЛГ у 1 (9%) — выявлен единственный мягкотканый очаг, у 10 (91%) пациентов зафиксировано многоочаговое поражение. Частота поражения различных органов и тканей при различных гистиоцитозах приведены в таблице.

Таблица. Частота поражения различных органов и тканей при гистиоцитозах

Локализация очага	n, %
Кости	27, 69,2
Кожа	14, 35,8
Легкие	12, 30,7
Центральная нервная система (ЦНС)	7, 17,9
Лимфатические узлы	6, 15,3
Печень	4, 10,2
Мягкие ткани	3, 7,6
Костный мозг	2, 5,1
Селезенка	2, 5,1
Кишечник, почки, суставы, серозные оболочки	4, 10,2

Поражение костей проявлялось остеолитическим процессом с оссалгией (n=7) и дислокацией зубов (n=1), медиана от появления симптомов до верификации диагноза составила 3,5 (2–25) мес. Легочные проявления включали спонтанный пневмоторакс (n=6), кашель (n=4), бессимптомные изменения при КТ (n=3), одышку (n=2) и торакоалгию (n=1); медиана от дебюта до диагноза — 22,5 (2–216) мес. При начале заболевания с кожных высыпаний (n=14), медиана до подтверждения диагноза — 24 (0,5–60) мес. Вовлечение ЦНС в виде поражения гипофиза и развития

несахарного диабета было у 4 пациентов, что предшествовало диагнозу на 61 (24–138) мес.

Заключение. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса относится к наиболее частым злокачественным гистиоцитозам у взрослых. При односистемном поражении преобладают легочные формы. Самые частые внелегочные проявления — поражение костной ткани и кожи. Самый долгий период от появления симптомов до верификации диагноза наблюдается при поражении ЦНС, а наиболее короткий — при вовлечении костей.

Почтарь Е. В.¹, Наумова Е. В.¹, Дмитриева Е. А.², Дегтярева Н. В.³, Луговская С. А.¹

ОЦЕНКА КЛЕТОЧНОГО И НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ

¹ФГБОУ ДПО РМАНПО, ²МГГЦ ГКБ им. С.П. Боткина, ³КДЛ ГКБ им. С.П. Боткина

Введение. Определение субпопуляционного состава Т- и НК-клеток имеет важное значение в оценке клеточного и неспецифического звена иммунитета при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ).

Цель работы. Мониторинг субпопуляционного состава Т-лимфоцитов (Т-лц) и натуральных киллеров (НК) у пациентов с ХЛЛ в динамике терапии.

Материалы и методы. Оценка субпопуляций Т-лц и НК-клеток проводилась у 226 пациентов, из них у 50, не получавших терапию (I группа), 116 — на терапии ибрутинибом (n=59, получавших ибрутиниб от 8–24 недель (IIa группа) и 57 (IIb) — от 25 до 58 недель), 30 (III группа), получавших различные флюдарабин-содержащие схемы. Контрольную группу составили 30 доноров. Иммунофенотипирование выполнялось с использованием 8-цветной панели моноклональных антител, позволяющих определять 16 субпопуляций Т-лимфоцитов и НК-клеток на проточном цитометре FACSCanto II (BD).

Результаты и обсуждение. Результаты исследования представлены в таблице. Оценка субпопуляционного состава лц периферической крови показала, что у пациентов I и III группы отмечалось значительное увеличение по сравнению с донорами абсолютного числа Т-лц ($p<0,0001$) и НК-клеток ($p<0,0001$), а также субпопуляций НК-клеток ($p<0,0001$ и $p=0,0004$). У пациентов IIa–IIb гр. по мере продолжительности приема ибрутиниба происходило снижение абс. числа Т-лц ($p=0,01$, $p<0,0001$), НК-клеток ($p<0,0001$), цитолитических и цитокин-продуцирующих НК-клеток ($p=0,0002$, $p<0,0001$), а также увеличение абс. числа Т-НК-клеток по сравнению с I гр. (рис. 1). Повышение абс. числа Т-лц в I и III гр. происходило за счет цитотоксических Т-лц ($p<0,0001$) и Т-хелперов ($p<0,0001$ и $p=0,0079$). Преимущественно за счет Т-хелперов памяти ($p<0,0001$). У пациентов IIa–IIb гр. по сравнению с I и III гр. наблюдалось снижение абс. числа Т-хелперов ($p<0,0001$), отличия становились выраженными по мере длительности терапии ибрутинибом и постепенно приближались к норме, а значения наивных Т-хелперов снижались ниже нормы ($p=0,0007$, $p<0,0001$). Количество цитотоксических Т-лц во IIa–IIb гр. достоверно снижались по сравнению с I гр., оставаясь выше показателей доноров, приводя к инверсии ИРИ ($p<0,0001$ для обеих подгрупп) (рис. 2). Количество Т-регуляторных клеток достоверно повышено в I и III гр. по сравнению с донорами (0,0109, $p=0,0002$), в то время как во IIa–IIb гр. отмечалось достоверное их снижение по отношению ко всем группам и донорам ($p<0,0001$), более выраженное

при длительном приеме ибрутиниба. В I и III гр. выявлено достоверное повышение абсолютного числа активированных Т-лц ($CD3^+CD25^+$, $CD3^+HLA-DR^+$, $p<0,0001$), в то время как во IIa–IIb гр. отмечалось их достоверное снижение по сравнению с I и III гр., оставаясь выше значений у доноров (рис. 3).

Заключение. Таким образом, при ХЛЛ имеют место существенные изменения количественного состава НК-клеток, Т-лимфоцитов и их субпопуляций в дебюте заболевания и на фоне проводимой терапии.

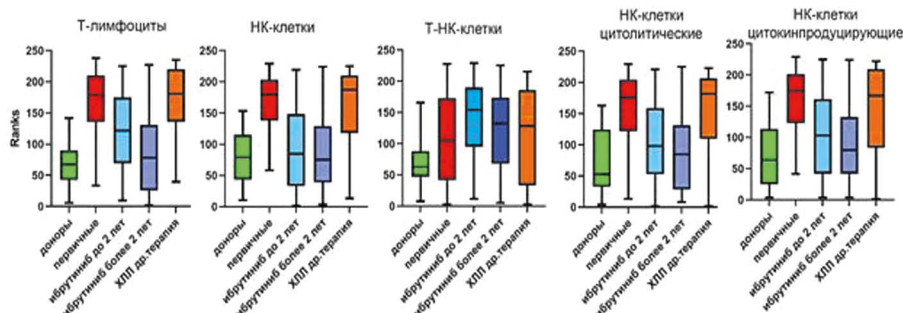


Рис. 1. Соотношение Т-лимфоцитов, Т-НК-клеток, НК-клеток и их субпопуляций в исследуемых группах. Данные представлены в виде медианы и размаха от 24-го до 75-го процентилля.

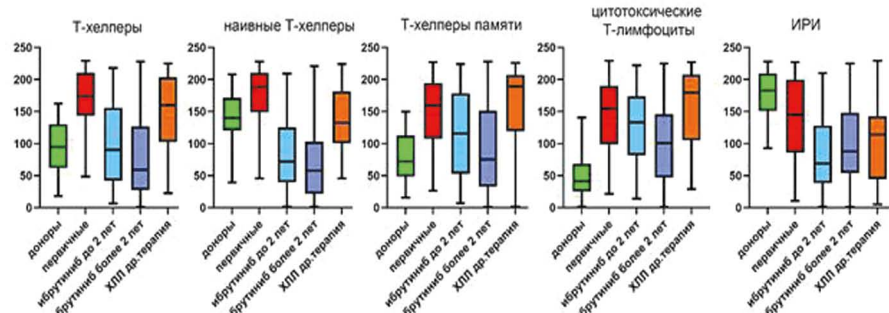


Рис. 2. Соотношение Т-хелперов, Т-хелперов наивных, Т-хелперов памяти, цитотоксических Т-лимфоцитов и ИРИ (иммунорегуляторный индекс) в исследуемых группах. Данные представлены в виде медианы и размаха от 24-го до 75-го процентилля.

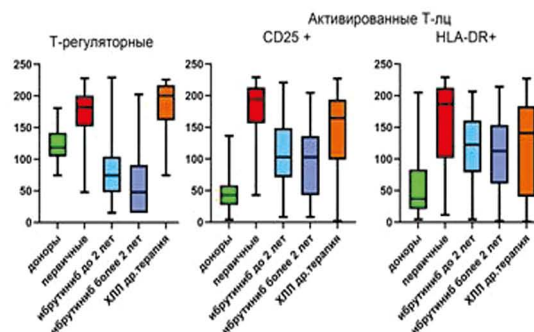


Рис. 3. Соотношение Т-регуляторных клеток, активированных Т-лимфоцитов ($CD25^+$ и $HLA-DR^+$), Данные представлены в виде медианы и размаха от 24-го до 75-го процентилля.

Таблица. Сравнение субпопуляционного состава Т-лимфоцитов и НК-клеток в исследуемых группах пациентов ХЛЛ и доноров

Субпопуляции лимфоцитов	Абсолютное число клеток (*10 ⁹ /л)					Р
	ХЛЛ (I группа) (n=50) Me (P ₁₀ –P ₉₀)	ХЛЛ (IIa группа) (n=59) Me (P ₁₀ –P ₉₀)	ХЛЛ (IIb группа) (n=57) Me (P ₁₀ –P ₉₀)	ХЛЛ (III группа) (n=30) Me (P ₁₀ –P ₉₀)	Доноры (n=30) Me (P ₁₀ –P ₉₀)	
Т-лимфоциты (CD3 ⁺)	3,27 (1,44–8,23)	1,97 (0,91–4,52)	1,5 (0,58–3,39)	3,37 (1,37–8,89)	1,39 (0,97–1,89)	I/D < 0,0001 IIa/D – 0,004 III/D < 0,0001 IIa/I – 0,01 IIb/I < 0,0001 IIa/IIb – 0,035 III/IIa – 0,014 III/IIb < 0,0001
Т-НК-клетки (CD3 ⁺ CD16,56 ⁺)	0,27 (0,05–1,74)	0,54 (0,11–1,62)	0,38 (0,08–1,26)	0,36 (0,002–1,21)	0,15 (0,09–0,38)	IIa/D < 0,0001 IIb/D – 0,0032
НК-клетки (CD3 ⁺ CD16,56 ⁺)	0,73 (0,3–2,80)	0,24 (0,07–0,59)	0,21 (0,07–0,73)	0,83 (0,25–2,26)	0,22 (0,10–0,44)	I/D < 0,0001 II/D < 0,0001 IIa/I < 0,0001 IIb/I < 0,0001 III/IIa < 0,0001 III/IIb < 0,0001
НК-клетки цитолитические (CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺)	0,48 (0,11–2,57)	0,17 (0,04–0,60)	0,14 (0,04–0,56)	0,54 (0,12–1,54)	0,08 (0,03–0,35)	I/D < 0,0001 II/D < 0,0001 IIa/I – 0,0002 IIb/I < 0,0001 III/IIa < 0,0037 III/IIb < 0,0001
НК-клетки цитокинпродуцирующие (CD3 ⁺ CD56 ⁺ CD16 ⁺)	0,44 (0,18–1,43)	0,21 (0,05–0,54)	0,15 (0,04–0,44)	0,41 (0,10–1,21)	0,12 (0,04–0,40)	I/D < 0,0001 II/D – 0,0004 IIa/I < 0,0001 IIb/I < 0,0001 III/III – 0,0015
Т-хелперы/индукторы (CD3 ⁺ CD4 ⁺)	1,54 (0,79–5,25)	0,81 (0,39–2,2)	0,62 (0,3–1,55)	1,34 (0,72–3,96)	0,82 (0,58–1,22)	I/D < 0,0001 II/D – 0,0079 IIa/I < 0,0001 IIb/I < 0,0001 III/IIa < 0,0049 III/IIb < 0,0001
Т-хелперы наивные (CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45RA ⁺)	0,54 (0,22–2,09)	0,14 (0,04–0,44)	0,11 (0,03–0,40)	0,29 (0,14–1,22)	0,32 (0,16–0,66)	IIa/D < 0,0007 IIb/D < 0,0001 IIa/I < 0,0001 IIb/I < 0,0001 III/IIa < 0,0017 III/IIb < 0,0001
Т-хелперы памяти (CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45RO ⁺)	0,93 (0,53–2,54)	0,64 (0,28–1,75)	0,50 (0,23–1,13)	1,29 (0,2–2,45)	0,49 (0,30–0,75)	I/D < 0,0001 II/D < 0,0001 IIa/I – 0,028 IIb/I < 0,0001 III/IIb < 0,0001
Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3 ⁺ CD8 ⁺)	1,44 (0,44–3,50)	1,14 (0,48–3,00)	0,83 (0,27–2,19)	1,88 (0,52–5,39)	0,47 (0,32–0,83)	I/D < 0,0001 IIa/D < 0,0001 IIb/D < 0,0094 III/D < 0,0001 IIb/I < 0,0051 III/IIb < 0,0005
ИРИ (CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺)	1,27 (0,50–2,66)	0,70 (0,41–1,60)	0,81 (0,37–1,66)	1,06 (0,31–2,14)	1,67 (0,96–2,70)	IIa/D < 0,0001 IIb/D < 0,0001 III/D < 0,0002 IIa/I < 0,0002 IIb/I < 0,0147
Т-регуляторные (CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ^{dim-to-neg})	0,13 (0,06–0,35)	0,02 (0,0–0,10)	0,01 (0,0–0,05)	0,21 (0,06–0,69)	0,05 (0,03–0,10)	I/D < 0,0109 IIa/D < 0,0073 IIb/D < 0,0001 III/D < 0,0027 IIa/I < 0,0001 IIb/I < 0,0001 IIa/III < 0,0001 IIb/III < 0,0001
Активированные Т-лимфоциты (CD3 ⁺ CD25 ⁺)	0,40 (0,10–1,27)	0,11 (0,04–0,34)	0,11 (0,03–0,30)	0,28 (0,005–0,88)	0,05 (0,02–0,09)	I/D < 0,0001 IIa/D – 0,0001 IIb/D – 0,0033 III/D < 0,0001 IIa/I < 0,0001 IIb/I < 0,0001 III/IIb < 0,0131
Активированные Т-лимфоциты (CD3 ⁺ HLA-DR ⁺)	0,44 (0,08–1,09)	0,21 (0,09–0,48)	0,19 (0,06–0,39)	0,25 (0,04–0,89)	0,07 (0,04–0,16)	I/D < 0,0001 IIa/D < 0,0001 IIb/D – 0,0005 III/D – 0,0005 IIa/I < 0,0234 IIb/I < 0,0021

Примечание. Данные представлены в виде: Me — медиана, P₁₀ — 10% процентиль, P₉₀ — 90% процентиль, n — объем выборки; p — уровень значимости отличий; «I/D», «IIa/D», «IIb/D», «III/D» — между показателями доноров и пациентов I-й группы, IIa-й группы, IIb-й группы и III-й группы соответственно, «I/IIa» — между показателями пациентов I-й и IIa-й групп, «I/IIb» — между показателями пациентов I-й и IIb-й групп, «I/III» — между показателями пациентов I-й и III-й группами и т.д.

Прасолов Н. В., Соколова М. А., Васильев С. А.

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ПЕРЕНЕСШИХ ТРОМБОЗ АБДОМИНАЛЬНЫХ ВЕН

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Течение Ph-негативных хронических миелопролиферативных заболеваний (ХМПЗ) сопровождается сосудистыми осложнениями, из которых 10–12% составляют венозные

абдоминальные тромбозы. Длительная антикоагулянтная терапия направлена в первую очередь на профилактику рецидива тромбозов, частота которых составляет от 15 до 20%.

Цель работы. Подбор оптимального антикоагулянта для терапии и вторичной профилактики тромбоза абдоминальных вен у пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями.

Материалы и методы. В исследование включено 53 (41 ж/12 м) пациента с ХМПЗ в возрасте от 23 до 67 лет ($44,3 \pm 12,2$). Исходно варфарин получали 3 пациента, прадаксу (дабигатран этексилат) — 5 пациентов, ксарелто (ривароксабан) — 18 пациентов, эликвис (апиксабан) — 17 пациентов, низкомолекулярные гепарины (НМГ) — 10 пациентов. Всем больным выполнялся контроль эффективности терапии с помощью лабораторных тестов: АЧТВ, ТВ, ПВ, МНО, анти-Ха-активности, тромбоэластографии (ТЭГ). Оценивалось состояние гемостаза: выявление дефицитов факторов свертывания, естественных антикоагулянтов, количества тромбоцитов, наличие маркеров тромбофилии. Основными контрольными показателями были: отсутствие осложнений (кровотечений, тромбозов) и достижение должного гипокоагуляционного состояния для каждого пациента, подтвержденного лабораторными и интегральными методами.

Результаты и обсуждение. Избыточный эффект НМГ был зафиксирован у 3 пациентов за счет назначения лечебной дозы клексана $0,6 \pm 0,6$ мл у пациентов с дефицитом факторов протромбинового

комплекса. Выполнена коррекция дозы для обеспечения оптимальной гипокоагуляции. У 5 пациентов, получавших ксарелто, выявлена сниженная (анти-Ха-активность: $0,1-0,3$), а у одного избыточная (анти-Ха-активность: $1,74$) антикоагулянтная активность, что может быть обусловлено особенностями метаболизма препарата у пациентов с сопутствующей печеночной патологией. Полученные данные сопоставимы с результатами графиков формирования сгустка (ТЭГ). У двух пациентов, получавших прадаксу, на фоне терапии выявлено образование язвенных дефектов в желудке, что послужило причиной смены препарата на эликвис, как и у 6 пациентов, получавших исходно ксарелто. После коррекции терапии в группе исследования за время наблюдения (более 12 месяцев) не зафиксированы геморрагические и тромбоэмболические осложнения, 25 (47%) пациентов в качестве антикоагулянта принимают эликвис.

Заключение. Оптимальным антикоагулянтом у пациентов с ХМПЗ, перенесших тромбоз абдоминальных вен, по нашим данным, является эликвис. По-видимому, метаболизм препарата в меньшей степени зависит от функции печени. Количество исследований по применению пероральных антикоагулянтов у этой категории больных ограничено, что требует дальнейших наблюдений.

Прасолов Н. В., Доброва Н. В., Щербакова О. В., Водолазская Т. В.

ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД У ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ВАРФАРИНОМ. ОПЫТ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Пациенты, находящиеся на длительной терапии варфарином, входят в группу риска по тромбоэмболическим осложнениям в период отмены антикоагулянта для выполнения оперативного вмешательства. Необходимо сохранить коагуляционное равновесие для предотвращения геморрагических осложнений во время выполнения оперативного вмешательства, с одной стороны, и тромботических, с другой стороны, особенно у пациентов с механическими клапанами сердца. Варфарин у таких пациентов заменяют на низкомолекулярные гепарины (НМГ) в периоперационном периоде.

Цель работы. Оптимизировать антикоагулянтную терапию гепаринами в периоперационном периоде у пациентов, получавших варфарин.

Материалы и методы. В центре гематологии за последние годы было прооперировано 14 пациентов, находящихся на длительной терапии варфарином, восемь из них — это пациенты с механическими клапанами сердца. Выполнялись абдоминальные вмешательства у 6 пациентов, ортопедические у 8. Исходный уровень МНО составил от 8,0 до 2,8. Варфарин отменялся за несколько дней до выполнения операции, в зависимости от исходного уровня МНО. При достижении МНО, равному $1,5-1,3$, начинали введение НМГ. Контроль эффективности терапии НМГ осуществлялся при значении МНО, равному $0,85-1,05$. Из гепаринов использовали клексан (эноксапарин) или флюксум (парнапарин). Оптимальной дозой считалась та доза НМГ, которая обеспечивала

гипокоагуляцию, по данным тромбоэластограммы (ТЭГ), и/или уровень анти-Ха-активности от $0,8-1,2$ (норма: $0,3-0,8$). Последнее введение НМГ выполнялось за 12 часов до начала операции, а первое через 6 часов от момента окончания операции. В послеоперационном периоде прием варфарина возобновляли при восстановлении функции желудочно-кишечного тракта или через трое суток после ортопедических операций при отсутствии геморрагических осложнений.

Результаты и обсуждение. Суточная доза НМГ у 10 пациентов составила 8000 ЕД анти-Ха-активности для клексана и 8500 ЕД анти-Ха-активности для флюксума. У двух пациентов в связи с выявленной умеренной тромбоцитопенией доза НМГ была ниже — 4000 ЕД анти-Ха-активности. Два других пациента получали 12 800 ЕД анти-Ха-активности за счет флюксума. Увеличение дозы НМГ потребовалось в связи с исходной гиперфибриногенемией (уровень фибриногена более 5 г/л). Дополнительно у пациентов с механическими клапанами сердца во время выполнения оперативного вмешательства вводили 100 мг кетонала (кетопрофен) в качестве антиагреганта.

Заключение. Пациенты, получавшие варфарин, в периоперационном периоде требуют введения различных доз НМГ. Мониторинг эффективности терапии гепаринами позволяет определить безопасную дозу вводимого НМГ, тем самым предотвратить тромбогеморрагические осложнения у этой категории больных.

Прасолов Н. В., Доброва Н. В., Щербакова О. В., Овчинников Н. В., Данишян К. И.

КОНЦЕНТРАТЫ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ СНИЖАЮТ ТРАНСФУЗИОННУЮ НАГРУЗКУ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ В ГЕМАТОЛОГИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Купирование геморрагического синдрома при массивной кровопотере остается насущной проблемой во всех областях хирургии. В течение последних лет во многих исследованиях авторы придерживаются тактики по уменьшению трансфузионной нагрузки за счет введения концентратов факторов свертывания: фибриногена, протромбинового комплекса. Массивная трансфузионная терапия ассоциируется с повышенной заболеваемостью и смертностью.

Цель работы. Оценить эффективность трехфакторного концентрата протромбинового комплекса при массивной кровопотере для снижения трансфузионной нагрузки СЗП.

Материалы и методы. Трехфакторный концентрат протромбинового комплекса (3Ф-КПК) Уман Комплекс Д.И. вводили 52 пациентам с заболеваниями системы крови с гемостатической целью во время выполнения оперативных вмешательств: абдоминальных, ортопедических, торакальных, гинекологических.

Показанием для введения КПК было продолжающееся диффузное кровотечение при восполненных дефицитах фибриногена и тромбоцитов, устраненном избыточном фибринолизе. На момент введения сохранялась гипокоагуляция, по данным лабораторных исследований, только за счет факторов протромбинового комплекса, чаще всего на завершающих этапах операций. По нашим предположениям, для полной остановки кровотечения требовалась дополнительная трансфузия СЗП в объеме от 800 до 1200 мл (10–15 мл/кг веса). Предполагая эффективность от КПК, он был введен в расчетной дозе.

Результаты и обсуждение. После введения КПК практически у всех пациентов зафиксировано замедление кровотечения с последующей остановкой в течение 15–20 минут. Контрольные исследования констатировали нормализацию лабораторных параметров. Эффективность терапии 3Ф-КПК составила 86%.

У двух пациенток зафиксирован рецидив кровотечения в постоперационном периоде (хирургический источник), пяти пациентам потребовалось дополнительное введение КПК в первые постоперационные сутки в связи с поступлением геморрагического отделяемого по дренажам более ≤ 500 мл. Проведенное исследование позволяет предположить эффективность КПК для окончательной остановки кровотечения у пациентов с заболеваниями системы крови и, что немаловажно, сократить трансфузионную нагрузку за счет СЗП.

Заключение. Данная публикация предполагает версию об уменьшении в потребности СЗП при массивных кровотечениях в гематологии за счет введения КПК и предусматривает проведение сравнительного исследования с оперированными пациентами, перенесшими массивную кровопотерю, до внедрения концентрата в клиническую практику.

Приходько И. В.¹, Гурова Э. А.², Гурия Г. Т.¹

КЛАСТЕРИЗАЦИЯ РЕЦЕПТОРОВ ПРИ АКТИВАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²МФТИ

Введение. Проблема кластеризации рецепторов на поверхности тромбоцитов, как и других клеток крови (Т-лимфоцитов, мегакариоцитов и т.д.), привлекает к себе широкое внимание [Montague, S. J. et al. (2020). Imaging Platelet Processes and Function—Current and Emerging Approaches for Imaging in vitro and in vivo. *Frontiers in Immunology*, 11, 78, Oppenheimer, S. (2020). Cell Clusters in Cancer Metastasis: A Mini Review. *American Journal of Applied Scientific Research*, 6(2), 43–45]. По современным представлениям представляется, что формирование рецепторных кластеров значительно ускоряет процесс передачи информации от внеклеточного агента внутрь клетки [Mayer, B. J., & Yu, J. (2018). Protein clusters in phosphotyrosine signal transduction. *Journal of molecular biology*, 430(22), 4547–4556]. Выяснилось, что при кластеризации заметную роль играют нуклеационные процессы [Prikhodko, I. V., & Guria, G. T. (2020). The Role of Heterogeneous Nucleation in the Activation of Blood Cells. *Physics of the Solid State*, 62(1), 17–23].

Цель работы. Понять, как конформационные изменения фактора фон Виллебранда под действием сдвиговых напряжений способны влиять на кластеризацию рецепторов GPIIb при активации тромбоцитов.

Материалы и методы. В качестве модели гидродинамической активации тромбоцитов использовалась чувствительность

последних к динамическим изменениям конформации фактора фон Виллебранда [Pushin, D.M. et al. (2020). Platelet activation via dynamic conformational changes of von Willebrand factor under shear. *PloS One*, 15(6), e0234501]. Совместное воздействие линейных (фактор фон Виллебранда) и точечных активаторов (тромбин) на активацию тромбоцитов оценивалось в рамках модели нуклеации рецепторных кластеров [Prikhodko, I.V., & Guria, G.T. (2021). Dynamic Effects in Nucleation of Receptor Clusters. *Entropy*, 23(10), 1245].

Результаты и обсуждение. Построены параметрические диаграммы, отображающие уровень гидродинамической активации тромбоцитов в зависимости от степени кластеризации рецепторов. Показано, что даже незначительной (фоновой) активации плазменного звена системы свертывания крови может быть достаточно для активации тромбоцитов при физиологических значениях скорости сдвига.

Заключение. Разработанный подход указывает на важную роль кластеризации рецепторов при активации тромбоцитов в интенсивных сдвиговых течениях.

Работа была выполнена при поддержке грантов Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 20-34-90024) и Российского научного фонда (проект № 19-11-00260).

Раджабова А. М., Мартынкевич И. С., Мотыко Е. В., Полушкина Л. Б., Бакай М. П., Кузьева А. А., Потихонова Н. А., Волошин С. В.

FLT3+ ОСТРЫЕ МИЕЛОИДНЫЕ ЛЕЙКОЗЫ: МУТАЦИОННЫЙ СТАТУС И ВЕЛИЧИНА АЛЛЕЛЬНОЙ НАГРУЗКИ

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»

Введение. Прогноз пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) определяет множество факторов: возраст, своевременная диагностика заболевания и характер специфической химиотерапии (ХТ). Однако определяющее значение в прогнозе принадлежит хромосомным aberrациям и генетическим аномалиям, которые позволяют безошибочно стратифицировать на группы риска, тем самым оптимизировать интенсивность цитостатической ХТ и своевременно запланировать проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Наиболее часто встречаемые мутации среди пациентов ОМЛ — FLT3 (ITD и TKD), которые принято рассматривать как потенциальные предикторы неблагоприятного прогноза течения заболевания, влияющие на длительность выживаемости.

Цель работы. Оценить влияние мутационного статуса FLT3 гена и величины аллельной нагрузки (АН) FLT3-ITD на течение острых миелоидных лейкозов.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное и проспективное исследование влияния мутационного статуса FLT3 гена на клинические особенности и течение заболевания у 280 больных ОМЛ. Проанализирована динамика величины АН мутации

в гене FLT3-ITD на фоне проведения стандартных программ ХТ и алло-ТГСК, а также влияние на показатели выживаемости у 91 пациента ОМЛ.

Результаты и обсуждение. В исследуемой группе больных ОМЛ частота встречаемости мутаций гена FLT3 составила 30,5% (FLT3-ITD — 24% (48/199), FLT3-TKD — 5,5% (11/199), сочетание FLT3-ITD и FLT3-TKD — 1,0% (2/199)), остальные — 69,5% (138/199) пациентов не имели мутаций в гене FLT3. Мутации в гене NPM1 достоверно чаще выявлялись в группе пациентов FLT3-ITD — 37 (32,4%) из 114 пациентов ($p=0,0001$). Выделены 2 группы в зависимости от величины АН мутаций в гене FLT3-ITD: с низкой АН ($<0,5$) — $n=50$ (55%) и с высокой АН ($\geq 0,5$) — $n=41$ (45%). Наличие мутаций в гене FLT3 ассоциировано с лейкоцитозом ($p<0,001$) по сравнению с FLT3-негативной группой. Однако у женщин лейкоцитоз отмечался только при мутации FLT3-ITD ($p=0,003$). Пациенты, имевшие высокую АН в гене FLT3, по сравнению с пациентами с низкой АН отличались высоким уровнем лейкоцитов ($p<0,001$) и бластных клеток костного мозга ($p=0,04$). Применение ХТ снижало АН в 1,5 раза ($p<0,001$). Последовательное использование ХТ и алло-ТГСК продемонстрировало еще

большую эффективность ($p < 0,001$). Процент снижения АН FLT3-ITD на фоне ХТ достоверно коррелировал с показателями безрецидивной выживаемости и ОВ, соответственно, $r = 0,45$ ($p < 0,01$) и $r = 0,46$ ($p < 0,01$). Достоверное, двукратное уменьшение АН после ХТ выявлено только у пациентов с полной клинико-гематологической ремиссией заболевания ($p < 0,01$). Результаты общей выживаемости в зависимости от мутационного статуса представлены на рисунках 1 и 2.

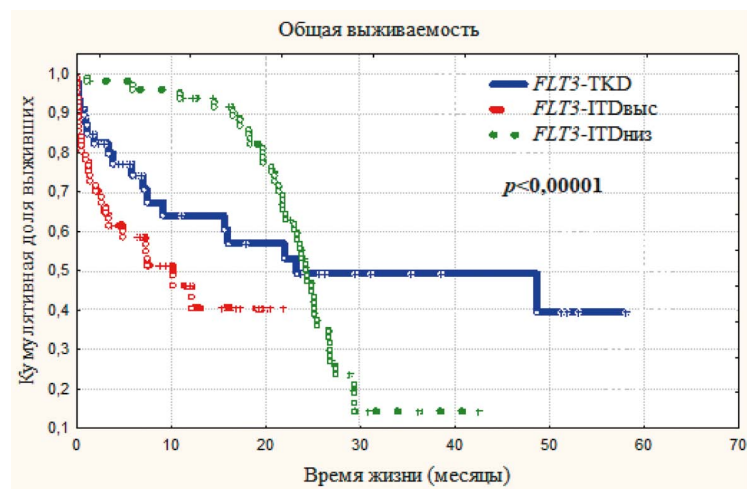


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов ОМЛ в зависимости от мутационного статуса FLT3

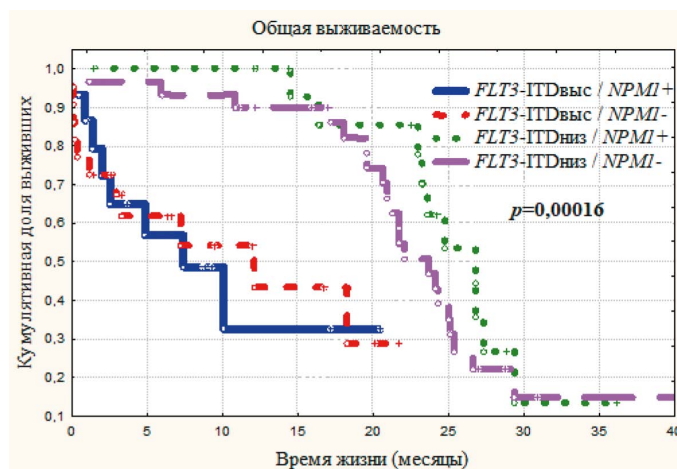


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов с ОМЛ в зависимости от мутационного статуса генов FLT3 и NPM1 и величины аллельной нагрузки FLT3-ITD

Рахмани А. Ф.¹, Ковригина А. М.², Шуваев В. А.¹

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА С МУТАЦИЕЙ ГЕНА FLT3 (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

¹ГКБ им. В.В. Вересаева ДЗМ, Москва, ²ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Мутация гена FLT3 является характерной генетической поломкой и прогностическим неблагоприятным маркером выживаемости у больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ). В настоящее время существует таргетная терапия лейкозов с мутацией гена FLT3, которая включена в стандартные курсы химиотерапии (ХТ) ОМЛ, которая позволяет улучшить результаты лечения в виде увеличения общей выживаемости (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ).

Цель работы. Продемонстрировать эффективность таргетной терапии в сочетании со стандартной ХТ у больного ОМЛ с мутацией гена FLT3.

Материалы и методы. Пациент Ш, 53 лет, с жалобами на боли в костях, лихорадку до 38 °С, слабость, обратился в поликлинику в апреле 2021 г., где при обследовании в клиническом анализе крови (КАК): Нб 70 г/л, Тг 25х10⁹/л, Le 51х10⁹/л, бластные клетки (БК) 36%, миелоциты 2,0%. Госпитализирован 18 апреля 2021 г. в ГКБ им. В.В. Вересаева в отделение гематологии. При обследовании в КАК 19 апреля 2021 г.: Le 72,5х10⁹/л, Нб 77 г/л, Тг 34х10⁹/л, БК 68%, миелоциты 18%. При исследовании костного мозга: БК=73%, иммунофенотип соответствовал острому миелоидному лейкозу (М4 по ФАБ-классификации). Молекулярно-цитогенетическое исследование костного мозга: кариотип 46XY[20], FISH: химерные онкогены стандартной панели «ОМЛ» не обнаружены, мутации в генах миелопролиферативных новообразований (MPL-1, JAK2, CALR) — отрицательные. Обнаружены мутации 12-го экзона NPM1 и FLT3/ITD (аллельная нагрузка=38,23%). Установлен клинический диагноз (1): Острый миелоидный лейкоз

(М4 по ФАБ-классификации). Кариотип 46XY[20], FLT3/ITDlow, NPM1 «+». Благоприятный риск (ELN 2017). На первом этапе лечения проводилась терапия гидроксимочевинной. В связи с отсутствием эффекта (рост Le до 100х10⁹/л) добавлен цитарабин 50 мг — 2 раза в сутки подкожно 5 дней. На этом фоне отмечена положительная динамика в виде снижения Le со 100 до 2,4х10⁹/л. 18 мая 2021 г. получена костномозговая ремиссия (БК 4,3%); продолжена терапия по схеме «малые дозы цитарабина» с последующим добавлением ингибитора FLT3 мидостаурина 50 мг — 2 раза в сутки 14 дней. С 17 мая по 11 сентября 2021 г. проведено 6 курсов ХТ по данной схеме.

Результаты и обсуждение. По данным миелограммы 8 сентября 2021 г., БК 2,3%; КАК: 1% БК, ПЦР (костный мозг) 12 августа 2021 г. аллельная нагрузка FLT3/ITD=0,014%; гистологическое и иммуногистохимическое исследование костного мозга от июня 2021 г. Заключение: морфологические изменения костного мозга наиболее соответствуют гипоплазии кроветворной ткани. Установлен окончательный клинический диагноз (2): Острый миелоидный лейкоз (М4 по ФАБ-классификации). Кариотип 46XY[20], FLT3/ITDlow, NPM1 «+». Благоприятный риск (ELN 2017). Состояние после 6 курсов ХТ по схеме «малые дозы цитарабина + мидостаурин». Полный ответ от 18 мая 2021 г. В настоящий момент полный ответ сохраняется, качество жизни у пациента удовлетворительное.

Заключение. У больного ОМЛ с мутацией гена FLT3 добавление к стандартной ХТ ингибитора FLT3 мидостаурина позволило достичь полного ответа, сохраняющегося по настоящее время.

Ребриков А. Н., Петрова Л. М., Капорская Т. С., Шнайдер А. А., Алексеенко Д. И., Лыскова В. А., Малиюшкина Е. С., Романова Е. В.,
Лужнова Н. Н., Кустанович М. А.

ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ КЛЕТОК ПРИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗАХ НА БАЗЕ
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ ГБУЗ ОРДЕНА «ЗНАК ПОЧЕТА» ИОКБ

ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница»

Введение. Проведение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является одним из важных этапов лечения при острых лейкозах. С 2020 года в Иркутской областной клинической больнице для пациентов стал доступен этот этап терапии.

Цель работы. Проанализировать результаты алло-ТГСК при острых лейкозах на базе гематологического отделения ГБУЗ ИОКБ.

Материалы и методы. Нами был проведен анализ 4 пациентов с острым лейкозом, которым трансплантация проведена от родственного HLA-идентичного донора. Распределение по нозологиям: ОЛЛ Rh+ — 1, ОЛЛ — 1, ОМнЛ — 1, ОМЛ — 1, из них 1 (25%) женщина, 3 (75%) мужчин. Медиана возраста составила 41 год (от 34 до 48 лет). Перед трансплантацией у 3 пациентов была достигнута ремиссия, одному трансплантация была выполнена вне костномозговой ремиссии. Для проведения кондиционирования использовались режимы пониженной интенсивности: Flul80Bu8 (75%), Flul50Treo36 (25%). В качестве источника

трансплантата использовались стволовые клетки периферической крови. Клеточность материала в среднем составила 4,67 млн/кг CD34⁺ клеток (4,26–4,918 млн/кг CD34⁺ клеток). Медиана восстановления ростков: гранулоцитарного на 22-й день, тромбоцитарного на 17-й день. В качестве режима профилактики РТПХ во всех случаях использовался посттрансплантационный циклофосфамид в дозе 50 мг/кг/сут на +3, +4 день в комбинации с циклоспорином и микофенолатом мофетиллом.

Результаты и обсуждение. На момент написания работы живы 2 пациента. У обоих сохраняется ремиссия, полный донорских химеризм. 2 летальных исхода: 1 — рецидив ОЛЛ на +62 день после алло-ТГСК в сочетании с нейтролейкемией, 1 — новая коронавирусная инфекция через 6 месяцев после алло-ТГСК (ОМнЛ). У 1 пациента (25%) развилась острая РТПХ кожи 2-й степени.

Заключение. На базе гематологического отделения ГБУЗ ИОКБ доступна высокотехнологичная медицинская помощь для жителей Иркутской области, к которой в том числе относится трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Рисинская Н. В.¹, Кожевникова Я. А.², Мангасарова Я. К.¹, Никулина Е. Е.¹, Юшкова А. А.¹, Демидова Е. Ю.¹, Сурин В. Л.¹, Магомедова А. У.¹,
Кравченко С. К.¹, Сударинов А. Б.¹

АЛЛЕЛЬНЫЙ ДИСБАЛАНС В ЛОКУСАХ ДИНУКЛЕОТИДНЫХ МИКРОСАТЕЛЛИТОВ РЕГИОНА 16P13.13, РАСПОЛОЖЕННЫХ МЕЖДУ ГЕНАМИ SIPA И SOCS1, ПРИ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЕ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²Факультет фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Москва

Введение. Появление ингибиторов контрольных точек (ИКТ) открыло новые перспективы в терапии рака. Применительно к гемобластомам ИКТ одобрены только для лечения лимфомы Ходжкина и первичной медиастинальной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ПМБКЛ). Именно в силу непредсказуемости успеха иммунотерапии ПМБКЛ поиск маркеров ответа на ИКТ представляется крайне актуальным для данного заболевания. Для солидных опухолей в рекомендациях ESMO в качестве предикторов ответа на терапию ИКТ указываются микросателлитная нестабильность MSI-high, экспрессия PD-1/PDL-1, высокая частота соматических мутаций в опухоли. Ранее авторами при исследовании генома опухолевых клеток ПМБКЛ была отмечена высокая частота мутаций в генах *CIITA* и *SOCS1* (16p13.13), а также потеря гетерозиготности и нестабильность тетрауклеотидных микросателлитов при оценке профиля коротких tandemных повторов. В данной работе мы выбрали два локуса динуклеотидных повторов, расположенных между генами *CIITA* и *SOCS1*, и исследовали мутационные события в них на когорте пациентов с ПМБКЛ и в контрольной группе пациентов с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой (ДВБКЛ).

Цель работы. Исследование аллельного дисбаланса (АД) в локусах динуклеотидных коротких tandemных повторов региона 16p13.13 в опухолевой ДНК пациентов с ПМВКЛ и ДВККЛ.

Материалы и методы. Исследование было проведено для 62 пациентов с ПМВКЛ и 36 пациентов с ДВККЛ, проходящих лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. ДНК была выделена из архивных образцов биоптатов опухоли, взятых при установлении диагноза. Контрольные образцы ДНК выделяли из крови пациентов в ремиссии или из буккального эпителия. Авторами были подобраны праймеры к локусам микросателлитов на 16p13.13 — (CA)_n и (GT)_m. Фрагментный анализ был выполнен на генетическом анализаторе ABI3130. Статистический анализ четырехпольных таблиц (хи-квадрат) применяли для оценки ассоциации АД с диагнозом.

Результаты и обсуждение. Доля гетерозигот по (СА) маркеру составила 69% (68 из 98 пациентов), по (GT) 71% (70 из 98 пациентов). Гомозиготами по двум маркерам оказались 9 человек,

а для 89 (более 90%) — анализ АД информативен хотя бы по одному маркеру. В биоптатах опухоли при данных лимфомах присутствуют и здоровые клетки, поэтому невозможно определить природу аллельного дисбаланса — делеция, количественно нейтральная потеря гетерозиготности или дупликация одного из аллелей. Среди пациентов с ПМВКЛ дисбаланс по маркеру (СА) нашли у 15 пациентов (24%), по маркеру (GT) у 12 пациентов (19%), из них у восьми пациентов АД наблюдали в обоих локусах (13%). Для пациентов с ДВККЛ только у троих пациентов была обнаружен АД (у одного по первому локусу, у одного по второму, у одного по двум локусам одновременно). Различие в частоте найденных событий между ПМВКЛ и ДВККЛ оказалось значимым ($p < 0,05$).

Заключение. Для ПМВКЛ была отмечена значимо повышенная частота мутаций микросателлитов в регионе 16p13.13. Предполагается в дальнейших клинических исследованиях ПМВКЛ проверить связь исхода терапии с изменениями в этих микросателлитных маркерах. Работа поддержана грантом Ракфонда 2/2020.

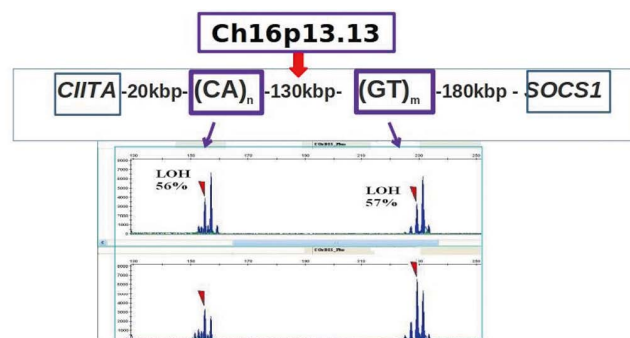
[illegible]

Рисунок 1. Схема расположения локусов (CA)n и (GT)m, последовательности праймеров и пример электрофореграммы с потерей гетерозиготности по обоим локусам (верхний трек – ДНК из биоптата опухоли, нижний трек – контрольная ДНК того же пациента).

Рогачева Ю. А.¹, Маркелов В. В.², Попова М. О.¹, Волкова А. Г.¹, Николаев И. Ю.¹, Пинегина О. Н.², Игнатова С. М.³,
Богомолова Т. С.³, Бондаренко С. Н.¹, Зубаровская Л. С.¹, Клишко Н. Н.^{2,3}, Кулагин А. Д.¹

ИНВАЗИВНЫЙ МИКОЗ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ *PAECILOMYCES* SPP. У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

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

Введение. Инвазивные микозы (ИМ), обусловленные редкими возбудителями, приобретают все большее значение у пациентов с гематологическими заболеваниями. Грибы рода *Paecilomyces* являются сапрофитными грибами и редкими патогенами, которые могут вызывать серьезные инфекции у иммунокомпрометированных пациентов. В настоящее время стандарты лечения ИМ, вызванных *Paecilomyces* spp., отсутствуют.

Цель работы. Изучить эпидемиологию и результаты терапии ИМ, обусловленных *Paecilomyces* spp.

Материалы и методы. С 2012 по 2021 г. в НИИ ДОГиТ согласно критериям EORTC/MSG были зарегистрированы 8 случаев вероятных ИМ, обусловленных *Paecilomyces* spp.

Результаты и обсуждение. Все случаи ИМ, обусловленные *Paecilomyces* spp., зарегистрированы у реципиентов алло-ТГСК, частота после алло-ТГСК в течение 10-летнего периода составила 0,003%. В анализ включены 8 пациентов (муж — n=7; жен — n=1) с острым миелоидным (n=3) и лимфоидным (n=3) лейкозом, апластической анемией (n=1) и хроническим лимфолейкозом (n=1). Медиана возраста — 26 (6–59) лет (ребенок — n=1; взрослый — n=7). Алло-ТГСК в зависимости от донора: совм. родств. (n=1), полностью (n=1) и частично (n=2) совм. неродств., и гапло. (n=4) донор. У 1 пациента ИМ, обусловленный *Paecilomyces* spp., развился после повторной алло-ТГСК, выполненной по причине первичного неприжизнения. На момент проведения алло-ТГСК у 6 реципиентов отсутствовала ремиссия заболевания. Противогрибковая профилактика (ПП) и терапия на момент диагностики ИМ: первичная — флуконазол (n=5), эхинокандины (n=1), вторичная ПП — вориконазол (вори) (n=1) и 1 пациент

с инвазивным аспергиллезом получал лечение вори в комбинации с эхинокандином. ИМ, вызванные *Paecilomyces* spp., развился у 7 пациентов после алло-ТГСК и у 1 пациента — за 9 дней до трансплантации. Медиана дня развития ИМ — Д+46 (9–298) после алло-ТГСК. Органами поражения являлись: легкие (n=7) и диссеминированное поражение (n=1). *Paecilomyces variotii* являлся возбудителем ИМ у 5 пациентов, *Paecilomyces* spp. — у 3. У 3 пациентов наблюдалась комбинация *Paecilomyces* с другими плесневыми грибами (микст-ИМ): *Aspergillus fumigatus* (n=1), *Rhizopus* spp. (n=1), *Fusarium* spp. (n=1). Первая линия терапии включала вори (n=3), позаконазол (n=1), изавуконазол (n=1), липосом. амфотерицин В в монотерапии (n=2) или в комбинации с эхинокандином (n=1). Вторую линию терапии назначали 2 пациентам: вори и вори в комбинации с липосом. амфотерицином В. После установления диагноза ИМ, обусловленного *Paecilomyces* spp., или микст-ИМ 6 пациентов умерли в течение 11–77 дней. Причиной смерти пациентов являлись: прогрессирование основного заболевания (n=4), первичное неприжизнение (n=1), сепсис (n=1). Один пациент, получавший терапию вори, жив на протяжении более чем 8 лет. Пациент, получающий изавуконазол, жив на протяжении 45 дней и продолжает лечение.

Заключение. Инвазивные микозы, обусловленные *Paecilomyces* spp., являются крайне редкими микозами. Встречаются у тяжело иммунокомпрометированных реципиентов алло-ТГСК, преимущественно у взрослых, с частотой 0,003%. У 50% пациентов в сочетании с другими возбудителями ИМ и поражением легких. Прогноз ИМ, обусловленных *Paecilomyces* spp., остается неблагоприятным.

Рогачева Ю. А.¹, Попова М. О.¹, Цыганков И. В.¹, Чекалов А. М.¹, Лепик К. В.¹, Стельмах Л. В.¹, Михайлова Н. Б.¹, Байков В. В.², Кулагин А. Д.³

ИНГИБИТОРЫ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ/РЕФРАКТЕРНЫХ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЛИМФОМ

¹НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, ²ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», г. Иркутск,

³ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», г. Санкт-Петербург

Введение. ВИЧ-инфекция ассоциирована с увеличением риска развития опухолей, включая лимфому Ходжкина (ЛХ) и неходжкинские лимфомы (НХЛ), несмотря на применение современной антиретровирусной терапии (АРВТ). Ниволумаб — это новая опция для терапии спасения у пациентов с рецидивирующими/рефрактерными (р/р) течением ЛХ и НХЛ.

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность использования ниволумаба у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Материалы и методы. В исследование включены 6 (60%) пациентов с ЛХ и 4 (40%) пациента с НХЛ-диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) (n=2) и плазмобластной лимфомой (ПБЛ) (n=2), получившие терапию ниволумабом с 2017 по 2021 год. Мужчины составили 70% (n=7), медиана возраста — 41 (33–49). Медиана количества предшествующих линий терапии составила 2 (2–3). Четыре пациента получали ниволумаб в качестве bridge-терапии перед ауто-ТГСК. После трансплантации ниволумаб был использован у двух пациентов, четверым пациентам ауто-ТГСК не выполнялась. Медиана дозы и количества введений ниволумаба составила 1 мг/кг (0,5–1,5 мг/кг) и 8,5 (2–12) соответственно. Медиана количества CD4⁺ клеток составила 382 кл/мкл (45–490), 90% пациентов получали АРВТ. Один пациент не получал АРВТ из-за острой почечной недостаточности (креатинин 680 мкмоль/л).

Результаты и обсуждение. Общий ответ на терапию ниволумабом во всех когортах составил 80%. Шесть пациентов с ЛХ

получали ниволумаб в качестве монотерапии, медиана курсов составила 4 (2–24), при рецидиве/прогрессировании комбинации с ниволумабом получили 5 пациентов: гемцитабин+бендамустин — 2 (33%), бендамутин — 1 (16,6%), гемцитабин — 1 (16,6%), брентуксимаб ведотин — 1 (16,6%). Общий ответ был зарегистрирован в 100%: полный ответ — 4 (66,7%), частичный ответ — 2 (33,3%). Два пациента с ПБЛ получали монотерапию ниволумабом. В 1 случае достигнута ПЭТ-негативная ремиссия, которая сохраняется после 34 введений ниволумаба. У второго пациента с ПБЛ наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне монотерапии ниволумабом (n=6), в дальнейшем проводилась терапия в комбинации с бортезомибом с достижением неопределенного ответа по ПЭТ-КТ. Два пациента с диагнозом ДВККЛ получали комбинированную терапию. У одного пациента зарегистрирована полная ремиссия по ПЭТ-КТ после 7 курсов комбинированной терапии: ниволумаб, гемцитабин, бендамустин, ритуксимаб. Второй пациент умер в связи с прогрессированием после терапии ниволумаб, бендамутин, гемцитабин. ОВ через 12 месяцев от первого введения ниволумаба составила 90%. Значимой токсичности, согласно критериям СТСАЕ, и иммуноопосредованных эффектов выявлено не было.

Заключение. Предварительные результаты показывают, что терапия р/р ВИЧ-ассоциированных лимфом ниволумабом эффективна и безопасна, но необходимо подтверждение в исследованиях в большей популяции.

Рожков Е. В., Кожемяко О. В., Зейлер Е. И., Рожкова Н. С., Карасева И. А., Лахова Е. А., Жигалина Я. Э.

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПРОИЗВОДСТВА КОНЦЕНТРАТА ПУЛИРОВАННЫХ ПАТОГЕНРЕДУЦИРОВАННЫХ ТРОМБОЦИТОВ

КГБУЗ КСПК

Введение. Потребность медицинских организаций в концентрате тромбоцитов (КТ) неуклонно растет. В мире увеличивается интерес к заготовке пулированного КТ из лейкотромбоцитарного слоя (ЛТС), преимущества которого: низкая себестоимость, низкая частота трансфузионных реакций при использовании добавочного раствора, высокая эффективность, риск передачи инфекций нивелируется патогенредукцией. При обследовании доноров предложено использовать «историческую концентрацию тромбоцитов» — среднее значение трех последовательных концентраций тромбоцитов до донации (в течение 2 лет) в крови доноров. Тромбоцитопения в Хабаровске нередко встречается у соматически здоровых лиц. В течение 2020 г. у регулярных доноров исследовали концентрацию тромбоцитов до донации. Полученная информация использована для повышения качества КТ пулированного патогенредуцированного путем отбора доноров.

Цель работы. Оценить эффективность заготовки пулированных патогенредуцированных КТ из ЛТС крови повторных доноров с известным отсутствием тромбоцитопении в анамнезе.

Материалы и методы. У 1002 доноров, регулярно сдающих кровь (более 2 раз в год), кроме стандартного медицинского обследования исследовался уровень тромбоцитов до донации. Исследование проводилось кондуктометрическим методом на автоматическом гематологическом анализаторе «DrewD3» (DrewScientific, Великобритания/США). Изучили результаты контроля качества 81 единицы КТ пулированных патогенредуцированных: 38 в 2019 г. и 43 в 2020 г. Если в 2019 г. для приготовления пулированных КТ выделяли ЛТС из любых доз цельной крови, то в 2020 г. отбирали для пулирования тромбоцитов дозы крови регулярных доноров, у которых ранее определяли отсутствие тромбоцитопении. Ресуспендирование тромбоцитов выполнялось плазмой одного из доноров, включенных в состав пула. Заключительный этап — патогенредукция (Интерсепт, «Церус», США или «Мирасол», «Терумо», Япония). Учитывали характеристики доноров: возраст, рост, массу, количество донаций в анамнезе. Произведен анализ зависимости количества тромбоцитов донора до донации и количества тромбоцитов в готовом продукте.

Результаты и обсуждение. При анализе исследований уровня тромбоцитов у доноров до донации выявлено, что нормальный

уровень тромбоцитов у доноров встречается в 72,9% случаев. Тромбоцитопения различной степени выраженности имеет место в 27,1% случаев. Среднее количество клеток в пулированном КТ, полученном в 2020 г., на 27% больше аналогичного показателя 2019 г.

Заключение. В процессе производства необходимо исследовать уровень тромбоцитов у регулярных доноров, производить автоматическое разделение крови на компоненты с использованием контейнеров конфигурации Top&bottom для максимального выхода тромбоцитов, пулированные КТ целесообразно готовить из ЛТС крови регулярных доноров с известным отсутствием тромбоцитопении в анамнезе. Данная стратегия позволяет добиться получения наиболее высокого содержания тромбоцитов в готовом пулированном патогенредуцированном концентрате тромбоцитов и максимально реализовать донорский потенциал.

Таблица 1. Характеристики единиц концентратов пулированных тромбоцитов, заготовленных в 2019 и 2020 гг.

Показатель	2019, n=38	2020, n=43
Количество клеток, $\times 10^9/\text{л}$	266,4 $\pm$ 22,6	338,1 $\pm$ 16,5*
pH, ед.	7,0 $\pm$ 0,2	6,9 $\pm$ 0,1
Объем, мл	237,6 $\pm$ 9,4	240,5 $\pm$ 10,1
Концентрация гемоглобина у доноров, г/л	149,0 $\pm$ 2,5	145,1 $\pm$ 2,8*
Возраст, лет	32,5 $\pm$ 2,2	32,3 $\pm$ 1,6
Донаций в анамнезе, ед.	12,4 $\pm$ 2,1	13,1 $\pm$ 1,2
Рост, см	173,5 $\pm$ 1,8	174,2 $\pm$ 1,5
Масса, кг	76,4 $\pm$ 2,7	77,2 $\pm$ 2,0

Примечание: * — $p < 0,05$

Таблица 2. Корреляционные связи показателей обследования единиц концентратов тромбоцитов (n=81)

Пара показателей		r	p
Количество тромбоцитов в дозе	Объем дозы	0,519	<0,001
	Рост	0,317	0,004
Концентрация гемоглобина у доноров	Масса	0,239	0,033
	Количество донаций	0,488	<0,001
Возраст	Рост	-0,308	0,005
	Масса	0,317	0,004

Романенко Н. А., Кайтанджан Е. И., Стельмашенко Л. В., Шилова Е. Р., Киселева Е. Е., Кулешова А. В., Сидоркевич С. В., Чеботкевич В. Н.

АНАЛИЗ ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ SARS-COV-2 (COVID-19) У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России»

Введение. Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 (COVID-19) относится к особо опасным респираторным инфекциям, имеющим летальность 2–5% в популяции. Однако у иммунокомпрометированных пациентов, в том числе больных гемобластомами, получивших плановую химиотерапию и находящихся в постцитостатической цитопении, частота смертельных исходов выше.

Цель работы. Провести анализ течения COVID-19 у больных гемобластомами, получивших химиотерапевтическое лечение.

Материалы и методы. Включено 32 пациента с гемобластомами, находившихся на лечении в гематологической клинике ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России» с марта 2020 г. по февраль 2021 г.; в этот период у них выявлен COVID-19, подтвержденный методом ПЦР. Возраст больных составлял от 31 до 81 года (62,4 $\pm$ 12,3 года). Варианты гемобластозов: с лимфомой Ходжкина был 1 пациент, неходжкинскими лимфомами — 5, хроническим лимфолейкозом — 5, множественной миеломой — 7, хроническим миелоидным лейкозом — 3, острым миелоидным лейкозом — 3, МДС с избытком бластов — 7 и один пациент с первичным миелофиброзом. Дата заболевания новой коронавирусной инфекцией констатировалась с момента положительного теста ПЦР на COVID-19.

Однако у части больных заболевание могло быть и ранее (на 2–3 дня). Наличие пневмонии подтверждалось с помощью рентгенограмм и КТ; мониторировали сатурацию крови пульсоксиметром, термометрию, ЭКГ, частоту дыхания.

Результаты и обсуждение. Из 32 пациентов с документированной инфекцией COVID-19 у 17 (53,1%) определялись высокая лихорадка (39,5–40,2 °C), пневмония, значительное снижение сатурации (менее 91%). Этим больным проводилась антибактериальная, противовирусная терапии, внутривенным иммуноглобулином, глюкокортикоидами, парацетамолом, а при дыхательной недостаточности — увлажненный кислород через нозальные катетеры или маску. Тем не менее на фоне прогрессирования дыхательной недостаточности 7 из 17 больных с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции погибли; летальный исход наступал через 8,6 $\pm$ 5,0 дня (от 3 до 9 дней). У 15 (46,9%) больных температура не повышалась выше 37,5 °C, на рентгенограммах признаков пневмонии не выявлялось, сатурация не падала ниже 94–95% и общее состояние их расценивалось удовлетворительным; они получали симптоматическое лечение. Однако 2 больных умерло на 16-й и 17-й дни (один от быстро нарастающей дыхательной недостаточности, второй от тромбоэмболии легочной артерии).

Заключение. Новая коронавирусная инфекция является особенно опасной особенно в группе иммунокомпрометированных пациентов гемобластозами, летальность которой составила 28,1%. Учитывая высокую смертность, ассоциированную с COVID-19

среди онкогематологических пациентов, для данной категории больных необходимы соблюдение жестких мер карантина, а главное, разработка новых эффективных противовирусных препаратов.

Рудакова Т. А., Моисеев И. С., Барabanщикова М. В., Цветков Н. Ю., Морозова Е. В., Власова Ю. Ю., Смирнова А. Г.,
Бондаренко С. Н., Кулагин А. Д.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ТРАНСФУЗИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК В КАЧЕСТВЕ ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛОЙ ГИПОФУНКЦИИ ТРАНСПЛАНТАТА ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

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

Введение. Тяжелая гипопункция трансплантата (тГФТ) является жизнеугрожающим осложнением после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Одним из терапевтических вариантов является дополнительная трансфузия гемопоэтических стволовых клеток (ГСК).

Цель работы. Оценить эффективность, общую и бессобытийную выживаемость после применения дополнительной трансфузии ГСК у пациентов с тГФТ.

Материалы и методы. В исследование включены 24 пациента (17 мужчин, 7 женщин) с острыми лимфобластными лейкозами (n=6), острыми миелоидными лейкозами (n=4), миелолифферативными заболеваниями (n=4) и миелодиспластическим синдромом (n=4), хроническим миелолейкозом (n=3), неходжкинской лимфомой (n=2), тяжелой апластической анемией (n=1), которым была выполнена дополнительная трансфузия ГСК в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. Медиана возраста больных составила 23 года (18–56). Алло-ТГСК были выполнены от неродственных полностью HLA-совместимых (n=10) и частично HLA-совместимых (n=2) доноров, от родственных HLA-совместимых (n=7) и гаплоидентичных (n=5) доноров. Показанием для дополнительной трансфузии ГСК служила тГФТ (n=19), тГФТ на фоне смешанного химеризма (n=5). Медиана

времени между первой алло-ТГСК и дополнительной трансфузией ГСК составила 104 дня (35–197). Источником ГСК служил костный мозг в 8 случаях, СКПК в 16, селекция CD34⁺ клеток была выполнена в 2 случаях. Медиана количества CD34⁺ клеток составила 2,2 (0,9–7,4) × 10⁶/кг.

Результаты и обсуждение. Восстановление гемопоэза после дополнительной трансфузии ГСК было достигнуто у 13 больных (54%). Медиана времени до восстановления гемопоэза составила 22 дня (8–105). Острая реакция «трансплантат против хозяина» после дополнительной трансфузии ГСК развилась в 8 случаях с кумулятивной частотой 39% (95% ДИ, 22–63). Кумулятивная частота рецидивов за 1 год составила 13% (95% ДИ, 5–36). Время от дополнительной трансфузии ГСК до рецидива варьировало от 14 до 30 дней. Кумулятивная частота безрецидивной летальности составила 28% (95% ДИ, 14–53). Отторжение в 2 случаях (через 29 и 118 дней). Однолетняя ОВ составила 62% (95% ДИ, 39–78).

Заключение. Настоящее ретроспективное исследование подтвердило эффективность и ограничения дополнительных трансфузий ГСК при тяжелой гипопункции трансплантата. Полученные данные являются основой для дальнейших проспективных исследований с целью снижения частоты РТПХ, профилактики отторжения и рецидивов.

Рыбкина Е. Б., Захарько Е. И., Двирнык В. Н., Дрокова Д. Г., Лавришинец К. А., Магомедова А. У.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОМЕТРИИ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ПОРАЖЕНИЯ КОСТНОГО МОЗГА ПРИ В-КРУПНОКЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМАХ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Частота поражения костного мозга (к/м) у пациентов с В-крупноклеточными лимфомами (В-ККЛ) составляет 10–20% (ВОЗ). В литературе обсуждается возможность отказа от трепанобиопсии к/м в случае проведения позитронно-эмиссионной томографии, однако согласно российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний (2018 г.) выполнение гистологического исследования считается обязательным. Проточная цитометрия (ПЦ) может выявить минимальное вовлечение к/м в отсутствие гистологической картины поражения.

Цель работы. Оценить эффективность ПЦ для детекции опухолевой популяции В-лимфоцитов в к/м при В-ККЛ.

Материалы и методы. В исследование включено 47 пациентов с В-ККЛ, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в 2021 г. Возраст 26–86 лет (Me 57), соотношение по полу 31 ж/16 м. Критерии включения: верифицированный диагноз В-ККЛ, наличие гистологического исследования и определения В-клеточной клональности по реаранжировкам генов тяжелой цепи иммуноглобулина (IGH) в образце к/м. Распределение диагнозов: ДВККЛ NOS — 35, в том числе в результате трансформации из индолентных лимфом — 11, первичная медиастинальная В-клеточная крупноклеточная лимфома — 7, агрессивные В-клеточные лимфомы double/triple hit (HGBL) — 3, В-клеточная лимфома, неклассифицируемая, с признаками, промежуточными между ДВККЛ и лимфомой Ходжкина, — 2. Проанализировано 58 образцов к/м, при первичной диагностике и в процессе терапии.

Исследование проведено на проточном цитометре FACS Canto 10-color (Becton Dickinson), с использованием моноклональных антител к Kappa, Lambda, CD19, CD20, CD45, CD38, CD10, CD5, CD22, CD79b. Результат оценивался как позитивный, если выявлялась моноклональная популяция В-лимфоцитов; сравнивался с данными гистологического исследования и определением В-клеточной клональности по реаранжировкам генов IGH методом ПЦР.

Результаты и обсуждение. В 5/58 образцах к/м (4 пациента) определялась моноклональная популяция В-лимфоцитов методом ПЦ и не было признаков гистологического поражения, при этом во всех случаях обнаружена моноклональность по реаранжировкам генов IGH (ПЦ+ИГХ-ПЦР+). Распределение по диагнозам: ДВККЛ — 3, в том числе после предшествующей индолентной лимфомы — 2, HGBL — 1. Также определено 3/58 образца ПЦ-ИГХ+.

Заключение. В комплексной диагностике В-ККЛ исследование методом ПЦ может дать дополнительную информацию в определении минимального поражения к/м. Клиницисты руководствуются данными поражения к/м как при стадировании на момент первичной диагностики заболевания и в ходе терапии, так и с целью определения дальнейшей тактики лечения (поддерживающая терапия либо наблюдение). Кроме того, минимальное поражение к/м, как правило, отмечается при индолентных лимфомах, а не *de novo* В-ККЛ, поэтому имеет и дифференциально-диагностическое значение в комплексе с другими данными. Необходимы дальнейшие наблюдения и оценка значимости данных ПЦ с целью выбора тактики терапии.

Сабиров К. Р.¹, Данишян К. И.¹, Прасолов Н. В.¹, Гржимоловский А. В.¹, Соболева О. А.¹, Сальников В. Э.¹, Соркина О. М.¹, Киценко Е. А.²

ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ КРОВОТЕЧЕНИЙ ИЗ ВАРИКОЗНЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ВНЕПЕЧЕНОЧНОЙ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

Введение. Хронические миелопролиферативные заболевания (ХМПЗ) нередко осложняются тромбозами вен портальной системы с развитием внепеченочной портальной гипертензии (ВПГ). Как правило, наблюдается тотальная окклюзия воротной вены с развитием массивной спленомегалии, выраженного варикоза не только пищевода, но и тела и фундального отдела желудка. Тотальная тромботическая окклюзия вен портальной системы препятствует выполнению сосудистых анастомозов и эндоваскулярных вмешательств. Выраженный варикоз тела и фундального отдела желудка (≥ 12 мм) делает невозможным применение эндоскопического лигирования (ЭЛ). Гастротомия с прошиванием ВВ без выполнения спленэктомии (СЭ) не исключает рецидива варикоза желудка из коллатералей селезеночной вены. Рецидивы кровотечений и нарушения гемостаза повышают летальность у данной категории больных. Циторедуктивная терапия иногда позволяет уменьшить размеры селезенки, однако неэффективна при фиброогнегестивных изменениях в ней на фоне венозной окклюзии. СЭ уменьшает порталный кровоток и предотвращает варикоз желудка.

Цель работы. Провести сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения у пациентов с ХМПЗ и ВПГ.

Материалы и методы. С 2011 по 2021 г. в хирургическом отделении центра оперировано 49 пациентов с ХМПЗ и ВПГ, массивными кровотечениями из варикозных вен (ВВ) пищевода и желудка в анамнезе. У 46 пациентов (93,8%) пациентов наблюдались ВВ как пищевода, так и желудка, у 3 пациентов (6,2%) — изолированный варикоз желудка. Всем пациентам была выполнена СЭ

с интраоперационной эзофагогастродуоденоскопией. При выявлении значительного уменьшения ВВ желудка $n=36$ (73,5%) гастротомия не выполнялась. Контрольные эндоскопии выполнялись через 3–6 месяцев для определения показаний к ЭЛ.

Результаты и обсуждение. Кровопотеря в среднем составила 1450 ± 200 мл, что обуславливало необходимость применения трансфузионной терапии и аппаратной реинфузии. Основным источником кровотечения являлись венозные коллатерали селезенки и забрюшинного пространства. В раннем послеоперационном периоде летальных исходов не отмечено, наблюдались следующие осложнения: внутрибрюшное кровотечение 8,2% ($n=4$), панкреатическая фистула 10,2% ($n=5$), жидкостные скопления в левом поддиафрагмальном пространстве 20,4% ($n=10$), тромбоз крупных коллатералей вен портальной системы 4,1% ($n=2$). У 12 больных (24,5%) СЭ сочеталась с гастротомией и прошиванием ВВ, впоследствии в этой группе рецидива кровотечения не отмечено. У 6 пациентов (12,2%) после СЭ в отдаленном периоде наблюдались немассивные эрозивные кровотечения на фоне нарушения гемостаза. У 8 больных (16,3%) выполнено ЭЛ, чем достигнута эрадикация ВВ. В сроки от 3 мес. до 10 лет 3 пациента (6,2%) умерли из-за трансформации ХМПЗ в острый лейкоз.

Закключение. Спленэктомия и гастротомия с прошиванием вен (по показаниям) является достаточно эффективной мерой вторичной профилактики кровотечения из ВВ желудка при ХМПЗ и ВПГ. Оперативное лечение у данной категории пациентов целесообразно выполнять в специализированных центрах с участием портальных хирургов, гематологов, гемостазиологов.

Садыкова Н. В., Полянская Т. Ю., Карпов Е. Е., Сампиев М. С., Голобоков А. В., Петровский Д. Ю., Зоренок В. Ю.

СИНОВИОРТЕЗ С РИФАМПИЦИНОМ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ ПОСЛЕ ТОТАЛЬНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КОЛЕННОГО СУСТАВА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Кровоизлияния в крупные суставы — один из основных симптомов гемофилии. Рецидивы гемартрозов приводят к развитию постгеморрагического синовита, который, переходя в хроническую фазу, оказывает определяющее влияние на клиническое течение геморрагического диатеза и последующее прогрессирование гемофилической артропатии. Хронический синовит, по современным данным, один из ведущих факторов частого рецидивирования гемартрозов. В настоящее время единственным эффективным методом лечения последней стадии артропатии, сопровождающейся выраженным болевым синдромом и ограничением подвижности, является тотальное эндопротезирование. Несмотря на проведение тотальной синовэктомии при эндопротезировании коленного сустава, в редких случаях у пациентов с гемофилией в послеоперационном периоде сохраняются явления синовита и рецидивы гемартрозов.

Цель работы. Определить эффективность и безопасность синовиортеза с рифампицином крупных суставов как метода лечения повторных гемартрозов у больных гемофилией после проведенного эндопротезирования коленного сустава.

Материалы и методы. Явления хронического синовита с частыми рецидивами гемартрозов после проведенного тотального эндопротезирования коленного сустава были отмечены у 5 пациентов с гемофилией А. Во всех случаях стояние компонентов

эндопротеза было стабильное, правильное, функция сустава удовлетворительная, болей в суставе при физической нагрузке и в покое, вне эпизода кровоизлияния, не отмечалось. Протокол лечения включает 5 инъекций раствора 300 мг рифампицина, приготовленного в соответствии с инструкций к препарату. Заместительную гемостатическую терапию проводили в день пункции концентрата фактора VIII в дозе 50 Ед/кг. Перед введением рифампицина при необходимости выполняется аспирация содержимого сустава.

Результаты и обсуждение. Синовиортез с рифампицином был проведен 5 пациентам после тотального эндопротезирования коленного сустава, в трех наблюдениях отмечено купирование явлений синовита и полное прекращение кровоизлияний в суставы, двоим пациентам потребовалось проведение повторного курса включающего 7 инъекций с рифампицином в сроки от 6 мес. до года после первого этапа лечения и также был достигнут хороший гемостатический эффект. Каких-либо осложнений после проведенного курса не отмечалось.

Закключение. Синовиортез с рифампицином как эффективный и безопасный метод лечения хронического синовита у больных гемофилией может быть проведен пациентам с рецидивирующими гемартрозами после тотального эндопротезирования коленного сустава.

Сайдуллаева И. С., Тихомиров Д. С., Демин М. В., Туполева Т. А., Дроков М. Ю., Дмитрова А. А., Васильева В. А., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.

ВЛИЯНИЕ СОВМЕСТИМОСТИ ПО СИСТЕМЕ HLA НА ВЕРОЯТНОСТЬ РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ГЕРПЕС-ВИРУСОМ ЧЕЛОВЕКА 6-го ТИПА, ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК В ПЕРИОД ПРИЖИВЛЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Развитие вирусной инфекции, вызванной герпес-вирусом человека 6-го типа (ВГЧ-6), происходит у 40–60% пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Несмотря на высокую частоту возникновения данной инфекции после алло-ТГСК от гаплоидентичного донора, открытым остается вопрос, что больше влияет на вероятность развития ВГЧ-6 инфекции: HLA-совместимость донора и реципиента или иммуносупрессия.

Цель работы. Оценить влияние совместимости донора и реципиента по системе HLA на вероятность развития ВГЧ-6 инфекции в период приживления трансплантата.

Материалы и методы. В исследование было включено 40 пациентов, которым была выполнена алло-ТГСК в период с января по сентябрь 2021 года в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Всем пациентам выполнялась профилактика реакции «трансплантат против хозяина» с использованием высокодозного циклофосфида в комбинации с циклоспорином А, микофенолата мофетилем. Характеристика больных представлена в таблице. ВГЧ-6-инфекция констатировалась при обнаружении ДНК ВГЧ-6 методом ПЦР в любом из биоматериалов, полученных от больных в посттрансплантационный период до момента приживления трансплантата. Все пациенты были разделены на две группы:

«Группа 1» — алло-ТГСК от родственного полностью совместимого и неродственного донора, «Группа 2» — алло-ТГСК от гаплоидентичного донора и частично совместимого донора.

Результаты и обсуждение. Вероятность возникновения ВГЧ-6-инфекции при наличии полной совместимости и частичной совместимости отображена на рис. В группе алло-ТГСК от полностью совместимых доноров она составила 61%, а в группе алло-ТГСК от частично совместимых доноров — 78% (p=0.063).

Заключение. Полученные данные показали отсутствие достоверно значимого влияния совместимости донора и реципиента по системе HLA при использовании посттрансплантационного циклофосфида на развитие ВГЧ-6-инфекции. Вероятнее всего, высокая частота наблюдаемой вирусной инфекции ассоциирована с иммуносупрессией.

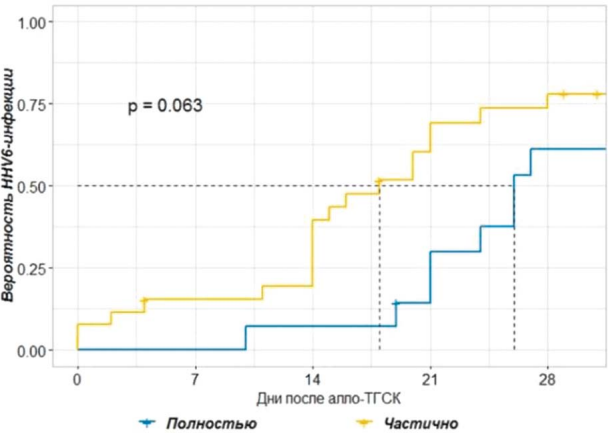


Рис. Вероятность развития ВГЧ-6 инфекции после алло-ТГСК в зависимости от совместимости донора и реципиента по системе HLA

Характеристика	Группа 1, N=14	Группа 2, N=26	p-value*
Пол, n (%)			0,26
жен	8 (57)	10 (38)	
муж	6 (43)	16 (62)	
Возраст, Median (IQR)	37 (34–40)	36 (33–45)	0,81
Диагнозы, n (%)			0,31
АА	0 (0)	1 (3,8)	
Лимфома	0 (0)	2 (7,7)	
МДС	4 (29)	3 (12)	
ОЛЛ	6 (43)	5 (19)	
ОМЛ	3 (21)	12 (46)	
ОПЛ	1 (7,1)	2 (7,7)	
Первичный миелофиброз	0 (0)	1 (3,8)	
Вид кондиционирования, n (%)			
RIC	14 (100)	26 (100)	
Трансплантат, n (%)			
СКК	14 (100)	26 (100)	
Вид ТКМ, n (%)			<0,001
аллогенная неродственная несовместимая	0 (0)	3 (12)	
аллогенная неродственная совместимая	7 (50)	0 (0)	
аллогенная родственная несовместимая (гаплоидентичная)	0 (0)	23 (88)	
аллогенная родственная совместимая	7 (50)	0 (0)	

* Pearson’s Chi-squared test; Wilcoxon rank sum test; Fisher’s exact test

Сальников В. Э., Соболева О. А., Сабиров К. Р., Данишян К. И.

ТЕРАПИЯ РАН ОТРИЦАТЕЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Терапия ран отрицательным давлением (VAC-терапия) признана эффективным методом лечения инфицированных ран. В практике гематолога приходится сталкиваться с местными гнойными осложнениями у пациентов с глубокой иммуносупрессией и опухолевыми процессами разных локализаций. Репаративные процессы у пациентов в агранулоцитозе, на фоне длительной иммуносупрессивной терапии, химиотерапии резко снижены. Представляем наш опыт VAC-терапии у данной категории больных.

Цель работы. Оценка эффективности VAC-терапии у больных с гематологической патологией.

Материалы и методы. За 2021 год VAC-терапия проведена 6 пациентам: 1 — после аллогенной трансплантации стволовых клеток крови по поводу острого лимфобластного лейкоза, с двусторонними ягодичными абсцессами, 1 — с анапластической крупноклеточной лимфомой, ALK-позитивной, поражением правой подмышечной области, распадом, 1 — с приобретенной

ингибиторной гемофилией, пельвиоперитонитом после экстирпации матки по поводу послеродового кровотечения, 1 — с ингибиторной гемофилией А, кишечным свищем, флегмоной передней брюшной стенки, 1 — с МДС, апластическим синдромом, мукоромикозом мягких тканей левого бедра, 1 — с Т-клеточной лимфомой кожи (грибовидным микозом), множественными участками опухолевого распада на фоне химиотерапии и инфицирования опухолевых язв. Оценивалось течение раневого процесса, длительность и эффективность VAC-терапии. Во всех случаях целью терапии отрицательным давлением являлось очищение раны и стимуляция грануляций, после чего возобновлялось открытое ведение раны.

Результаты и обсуждение. Положительный эффект VAC-терапии достигнут во всех случаях. Особенно эффективной данная методика была у пациентов с обширными гнойными затеками в различные анатомические пространства. При ягодичных абсцессах дренированы затеки в подкожную жировую

клетчатку в области больших вертелов и гребней подвздошных костей, при опухоли правой подмышечной области достигнуто адекватное дренирование субпекторального и подлопаточных пространств. При поражении мягких тканей грибковой этиологии отмечено прогрессирование процесса под слоем грануляций. Выполнена повторная санация раневого дефекта. ВАС-терапия была возобновлена при получении отрицательных результатов микробиологического исследования биоптатов с последующей аутодермопластикой. При выраженных нарушениях свертывания преимущество ВАС-терапии состоит в уменьшении частоты санаций раневых дефектов и, таким образом, снижения потребности

в гемостатической терапии. Отрицательное давление стимулирует грануляционный процесс, что позволило сократить продолжительность госпитализации в 2–3 раза по сравнению с ведением без применения ВАС-терапии. перевязки проводили каждые 2–7 дней в зависимости от фазы раневого процесса. Закрытое ведение ран с использованием отрицательного давления снижает бактериальную нагрузку и уменьшает риск диссеминации гнойного процесса, что особенно важно при гранулоцитопении.

Заключение. ВАС-терапия является необходимым методом лечения гнойных ран у пациентов с иммуносупрессией и нарушениями гемостаза.

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

ОПЫТ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОФИЛИЧЕСКОЙ АРТРОПАТИИ ГОЛЕНОСТОПНОГО СУСТАВА У БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Самым характерным, специфичным и тяжелым для гемофилии проявлением являются гемартрозы. Они начинают отмечаться уже в первые месяцы после рождения в результате травм и преследуют больного на протяжении всей его жизни. Рецидивирующие гемартрозы при гемофилии приводят к появлению специфических для этого заболевания изменений в синовиальной оболочке, хряще и костной ткани. Практически во всех случаях появляются признаки воспаления синовиальной оболочки с последующим переходом в хронический гипертрофический синовит. При отсутствии адекватной терапии следует прогрессирование деформации хряща, неизбежным результатом которого является переход в гемофилическую артропатию.

Цель работы. Оптимизировать хирургическую помощь больным с гемофилической артропатией голеностопных суставов.

Материалы и методы. Основными методами хирургического лечения гемофилической артропатии III–IV ст. голеностопного сустава являются артролиз и артрорезирование. В работе представлен опыт проведения операций на голеностопном суставе у больных гемофилией, выполненных в отделении реконструктивно-восстановительной ортопедии для больных гемофилией ФГБУ «НМИЦ гематологии», с 2005 года по 2021 год включительно. Всего с 2005 года по настоящее время в нашем отделении

выполнено 199 оперативных вмешательств у 165 пациентов на голеностопных суставах по поводу гемофилической артропатии. Из них: 146 артролизы голеностопного сустава, 53 — артрорезы голеностопного сустава.

По типу фиксации при артрорезировании:

- у 19 пациентов штифтом;
- у 16 пациентов пластиной и винтами;
- у 15 пациентов винтами;
- у 3 пациентов в аппарате внеочаговой фиксации.

Результаты и обсуждение. Основными показаниями к артрорезированию мы считаем грубые необратимые изменения сустава, являющиеся следствием гемофилической артропатии, сопровождающиеся стойким нарушением функции нижней конечности. Методика артрорезирования голеностопных суставов у больных гемофилией мало чем отличается от такого же ортопедического вмешательства у пациентов с обычными артрозами, за исключением более тщательного местного гемостаза и использования антигемофильных препаратов — концентратов факторов свертывания VIII и IX.

Заключение. Таким образом, артрорезирование голеностопных суставов у больных гемофилией является достаточно перспективным направлением ортопедии.

Сарпова М. В., Ванеева Е. В., Дьяконов Д. А., Росин В. А., Самарина С. В.

АССОЦИАЦИЯ ЭКСПРЕССИИ БЕЛКА P53 С ДЕЛЕЦИЕЙ ГЕНА TP53 И ВЫЖИВАЕМОСТЬЮ БОЛЬНЫХ ДИФFUЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМой

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»

Введение. Значительная роль в патогенезе и устойчивости к лечению диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ) отводится гену TP53. Его продукт — протеин p53 — относится к ключевым опухолевым супрессорам. Он способен регулировать транскрипцию большой группы генов, белковые продукты которых индуцируют остановку клеточного цикла для репарации поврежденной ДНК или апоптоз в стрессовых условиях. Нарушение функционирования p53 может приводить к накоплению неопластических клеток с повышенной приспособляемостью и устойчивостью к различным терапевтическим воздействиям. Литературные данные о прогностическом значении экспрессии белка p53 и ассоциации его с абберациями TP53/17p13 неоднозначны, что указывает на актуальность и целесообразность дальнейших исследований.

Цель работы. Определить связь экспрессии белка p53 с делецией TP53/17p13 и выживаемостью больных ДВККЛ.

Материалы и методы. В исследование включены 75 пациентов с впервые установленным диагнозом ДВККЛ, получавших лечение по схеме R-CHOP. Подсчет относительного содержания опухолевых элементов, экспрессирующих p53, осуществляли с применением иммуногистохимического (ИГХ) и морфометрического методов на биопсийных образцах. Делецию 17p13/TP53 определяли

с помощью анализа флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH). Статистическую обработку выполняли с использованием программного обеспечения STADIA. Пороговый уровень p53-позитивных опухолевых клеток вычисляли с помощью ROC-анализа. Оценку ассоциации между экспрессией белка p53 и наличием делеции 17p13 проводили с применением критерия Фишера (F). Корреляционную зависимость оценивали методом Крамера (V). Пятилетнюю общую (ОВ) и беспрогрессивную выживаемость (БПВ) рассчитывали методом Каплана — Мейера (log-rank test).

Результаты и обсуждение. Пороговое значение доли p53-позитивных опухолевых клеток при ИГХ исследовании соответствовало 43%. На основании этого значения высокая экспрессия маркера ($\geq 43\%$) установлена у 33 (44%) больных. Делеция 17p13/TP53 обнаружена у 8 (11%) обследованных. Частота встречаемости поломки 17p13 преобладала у больных с высокой экспрессией p53 по сравнению с группой лиц с низким значением экспрессии белка: 87,5 и 12,5% соответственно ($p=0,018$, OR=11,04). Между высоким уровнем экспрессии p53 ($>43\%$) и наличием делеции 17p13/TP53 выявлена прямая корреляционная зависимость ($p=0,018$, $V=0,3$). Пятилетняя ОВ пациентов с долей p53-позитивных клеток $>43\%$ определена значимо ниже, чем у лиц с ее подпороговым значением: 54,5% против 81,0% соответственно ($p=0,014$;

HR=2,79, 95% ДИ=1,18–6,59). У больных с делецией 17p13 ОВ значительно ниже по сравнению с лицами без данной аномалии: 12,5 и 76,1% соответственно ($p<0,001$; HR=4,639; 95% ДИ=1,895–11,355). Пятилетняя БПВ пациентов с высокой экспрессией p53 в опухолевых клетках значимо ниже, чем в группе с подпороговым значением маркера: 45,5% против 66,7% ($p=0,022$; $p=0,027$, HR=2,20,

95% ДИ=1,09–4,43). Различий в БПВ пациентов в зависимости от наличия/отсутствия исследуемой цитогенетической аберрации не выявлено.

Заключение. Таким образом, высокая экспрессия p53 ассоциирована с наличием делеции 17p13/TP53 и низкой пятилетней выживаемостью больных ДВККЛ.

Свитина С. П., Сидорова Ж. Ю., Дрижун Ю. С., Грицаев С. В., Капустин С. И.

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМАХ МОБИЛИЗАЦИИ ПЕРЕД ПРОВЕДЕНИЕМ АУТО-ТГСК

ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России»

Введение. Предтрансплантационная подготовка является одним из ключевых факторов эффективности аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), которая с успехом используется в лечении пациентов с множественной миеломой (ММ). Участие некоторых цитокинов в регуляции кровотока и иммунного ответа у больных ММ позволяет предположить их возможную связь с результатами терапии. Исследование генетических особенностей пациентов при различных подходах к мобилизации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) позволит индивидуализировать предтрансплантационную подготовку и снизить вероятный риск неудачи заготовки оптимального количества клеток, достаточного для проведения ауто-ТГСК.

Цель работы. Изучить особенности аллельного полиморфизма генов иммунной системы IL-6, TNF- α , IL-1B, IL-10 у больных ММ при различных режимах мобилизации перед проведением ауто-ТГСК.

Материалы и методы. Обследовано 65 пациентов с ММ, из них 36 женщин и 29 мужчин. Средний возраст составил $54,4 \pm 7,7$ года (диапазон 26–69 лет), всем пациентам выполнена ауто-ТГСК. Мобилизация ГСК с использованием монорежима Г-КСФ (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор) была проведена 12 пациентам, химиотерапии в комбинации с Г-КСФ — 50 пациентам (19 — циклофосфан + Г-КСФ; 31 — винорелбин + Г-КСФ). Плериксафор в комбинации с Г-КСФ использовался у 3 больных. По количеству клеток CD34⁺, заготовленных в день первого сеанса лейкоцитафереза, были сформированы две группы. В первую включен 41 (63,1%) пациент с количеством клеток выше

субоптимального для ауто-ТГСК уровня $2,5 \times 10^6/\text{кг}$. Во вторую группу вошли 24 (36,9%) больных, у которых число заготовленных клеток было ниже данного показателя. Полиморфизм генов IL-6 (G-174C), IL-1B (T-31C), IL-10 (C-592A) и TNF- α (G-308A) определяли методом ПЦР с последующим рестрикционным анализом. Статистическая обработка результатов проведена с использованием программы GraphPad Prism5.0. Различия в распределении аллелей и генотипов оценивались с помощью точного критерия Фишера.

Результаты и обсуждение. Анализ распределения аллелей и генотипов TNF- α , IL-6, IL-1B и IL-10 не выявил статистически значимых различий между группами больных с различными режимами мобилизации. При разделении пациентов на группы с разным количеством заготовленных CD34⁺ клеток, в первой группе больных частота встречаемости генотипа IL-6 (-174GG) практически в 2 раза превышала таковую во второй группе: 37,5% против 20,5% соответственно, OR=2,3 (0,7–7,2), $p=0,16$. В первой группе также зафиксировано двукратное увеличение доли носителей аллеля -308A гена TNF- α : 26,0% против 12,5%, OR=2,5 (0,7–9,3), $p=0,19$.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о возможном влиянии полиморфизма генов IL-6 и TNF- α на эффективность процедуры заготовки ауто-трансплантата при различных режимах мобилизации. Для уточнения значения указанных генов в прогнозировании результатов предтрансплантационной подготовки необходимы дальнейшие исследования с расширением группы пациентов.

Северина Н. А., Сидорова Ю. В., Рисинская Н. В., Бидерман Б. В., Пшеничный А. С., Рыжикова Н. В., Лукьянова И. А., Кашлакова А. И., Сударики А. Б.

АНАЛИЗ МУТАЦИЙ ГЕНА NPM1 ПРИ ОСТРОМ МИЕЛОИДНОМ ЛЕЙКОЗЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Мутации гена NPM1 в 30% случаев выявляются при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ). Это надежный маркер для оценки динамики редукции опухолевого клона, минимальной остаточной болезни (МОБ) и мониторинга рецидива. Мутация обусловлена вставкой 4 нуклеотидов (нп), что приводит к потере 2 функционально важных аминокислотных остатков триптофана (W288 и W290) в С-концевой области нуклеофосмина и сдвигу рамки считывания. В результате образуется лейцин-богатый мотив (L-xxx-V-xx-V-x-L), представляющий собой сигнальную последовательность для экспорта белка из ядра в цитоплазму. «Золотой стандарт» исследования мутаций гена NPM1 — метод фрагментного анализа (ФА). С помощью аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (АС-ПЦР) выявляются стандартные вставки А, В или D типа, составляющие 90–95% всех вставок, характеризующиеся определенным местом и последовательностью. Вставки типа А, В и D не ассоциированы с изменением частоты полной ремиссии, общей и безрецидивной выживаемости. В 5–10% встречаются нестандартные вставки и интронные полиморфизмы, вызывающие затруднение при интерпретации данных ФА, АС-ПЦР и оценке МОБ.

Цель работы. Разработка подходов для более эффективного определения типа и характера мутаций в гене NPM1 для исключения ошибок в диагностике.

Материалы и методы. В исследование включено 80 образцов ДНК пациентов с ОМЛ, наблюдающихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в 2019–2021 гг., у которых при первичном исследовании методом ФА на генетическом анализаторе «Нанофор05» (ИАП РАН, Россия) была выявлена мутация гена NPM1. Наличие или отсутствие стандартной вставки подтверждали методом АС-ПЦР. В случае низкой эффективности амплификации с А, В, D специфичными праймерами или ее отсутствия образцы исследовали методом NGS на высокопроизводительном секвенаторе MySeq (Illumina, США).

Результаты и обсуждение. В 62 из 80 образцов тип вставки (А, В или D) был установлен методом АС-ПЦР, в 18 из 80 — нет. Эти 18 образцов были исследованы методом NGS. В 2 образцах из 18 была выявлена интронная делеция, приводящая к появлению дополнительного пика на фореграмме. В 16 из 18 образцов выявлены нестандартные вставки: в 12 образцах из 16 вставка была представлена включением 4 дополнительных нуклеотидов. В 4 образцах из 16 произошла «делеция+инсерция», но вставка осталась равной +4 нп. Стандартные вставки составили 78,5% (62 из 78): А типа 61,5% (48 из 78), В — 4,5% (2 из 78), D — 12% (15,5 из 78). Нестандартные вставки составили 20,5% (16 из 78), что больше, чем по литературным данным. 14 из 16 нестандартных вставок приводят к образованию

лейцин-богатого мотива, как и стандартные. В 4 из 16 случаев один остаток триптофана был сохранен (W280), что, по данным литературы, приводит к частичному сохранению ядрышковой локализации нуклеофосмина, влияние на прогноз при ОМЛ не изучено.

Семенова А. А., Исинова Г. А., Троицкая В. В., Фидарова З. Т., Соколов А. Н., Ковригина А. М., Яцык Г. А., Паровичникова Е. Н.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТРИОКСИДА МЫШЬЯКА (АТО) И ПОЛНОСТЬЮ-ТРАНСРЕТИНОВОЙ КИСЛОТЫ (АТРА) В ТЕРАПИИ ЭКСТРАМЕДУЛЛЯРНЫХ РЕЦИДИВОВ ОСТРОГО ПРОМИЕЛОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА (ОПЛ)

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Около 10% рецидивов острого миелоидного лейкоза являются экстрамедуллярными. Чаще всего такие рецидивы развиваются при М4 и М5 вариантах ОМЛ. Однако в последнее время в литературе все чаще сообщается об экстрамедуллярных рецидивах ОПЛ, но единый подход к их терапии пока не разработан.

Цель работы. Представить опыт применения АТРА и АТО у больных с экстрамедуллярным рецидивом ОПЛ.

Материалы и методы. Больной А., 22 лет, в 2014 г. был установлен диагноз ОПЛ и проведена терапия по протоколу AIDA. Ремиссия была достигнута после 1-го курса. В июле 2017 г. больную стали беспокоить боли в правом ухе, появилась клиника пареза лицевого нерва справа. По данным КТ и МРТ были выявлены объемное образование в мягких тканях на уровне правого сосцевидного отростка, правого наружного слухового хода и множественные увеличенные лимфоузлы шеи и головы справа. Выполнена биопсия образования, субстрат которого был представлен опухолевыми промиелоцитами, также при молекулярном исследовании был обнаружен химерный транскрипт PML/RARA, тип bcr1. Поражение костного мозга было исключено: бласты — 0,4%, химерный транскрипт PML/RARA не выявлялся. Нейролейкемия была исключена. Больной М., 60 лет, диагноз ОПЛ был установлен в декабре 2006 г., за 2 года были проведены 14 курсов программной химиотерапии с использованием различных химиопрепаратов и третиноина. Ремиссия была достигнута в феврале 2007 г. В январе 2019 г. у больной появились боли в области крестца с иррадиацией в левую ногу. По данным КТ пояснично-крестцового отдела позвоночника

Заключение. Применение АС-ПЦР и NGS при анализе мутаций в гене NPM1 в дополнение к ФА позволяет эффективно выявить нестандартные вставки, подобрать аллель-специфичные праймеры в случае необходимости исследования МОБ и избежать ложно положительных результатов.

был выявлен деструктивно-склеротический опухолевый процесс в области крестца и крестцовых частей обеих подвздошных костей. Была выполнена биопсия образования: гистологическая картина соответствовала субстрату клеток ОПЛ. При FISH-исследовании биоптата выявлялась t(15;17). При исследовании костного мозга выявлялся ген PML/RARA, тип bcr1. Таким образом, был диагностирован экстрамедуллярный и молекулярный рецидив ОПЛ. Вовлечение ЦНС было исключено.

Результаты и обсуждение. Больным был проведен 1 индукционный (60 дней) и 5 консолидационных курсов АТРА+АТО. На фоне 1-го курса болевая и неврологическая симптоматика постепенно регрессировала, отмечалась значительная редукция размеров опухолевых образований, по данным МРТ. У больной А. после 1-го курса консолидации отмечалась полная редукция образования. Больной М. в связи с отсутствием полной редукции опухоли после завершения терапии АТРА-АТО была проведена дистанционная гамма-терапия (СОД — 24 Гр). В качестве высокодозной консолидации больной А. было рекомендовано выполнение ауто-ТГСК, однако она отказалась от ее выполнения. Больной М. ауто-ТГСК не была выполнена в связи с возрастом, поэтому в обоих случаях в течение 1 года проводилась поддерживающая терапия по протоколу AIDA. На настоящий момент у обеих больных сохраняется ремиссия ОПЛ (длительность ремиссии 55 и 22 месяца соответственно).

Заключение. Применение АТРА и АТО у больных с экстрамедуллярным рецидивом ОПЛ позволяет достичь стойкой ремиссии с регрессией опухолевого образования.

Семочкин С. В.¹, Аршанская Е. Г.², Бидерман Б. В.³, Савосина Н. А.⁴, Марьин Д. С.⁴, Судариков А. Б.³

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ИЛИ РЕФРАКТЕРНЫМ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ ПО ПРОТОКОЛУ RSMU-CLL-2013

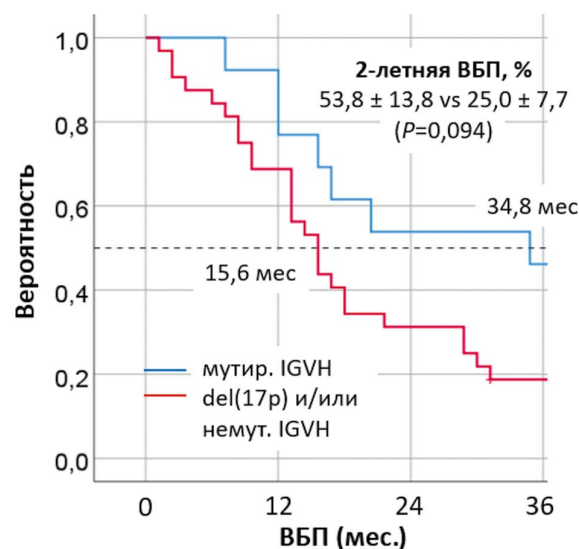
¹ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ²ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, ³ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ⁴ГБУЗ ГКБ № 52 ДЗМ

Введение. В отсутствие del(17p) и/или мутаций гена TP53 иммунохимиотерапия хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) остается методом выбора как первой, так и последующих линий терапии. Ранее мы инициировали клиническое исследование по применению комбинации бендамустина и ритуксимаба (BR) в качестве поддерживающего лечения у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным (Р/Р) ХЛЛ, достигших ответа на индукционной терапии по данной программе. Идея исследования заключалась в возможности пролонгирования выживаемости без прогрессирования (ВБП) по сравнению со стандартной терапией. На момент инициации исследования в 2013 году новые таргетные препараты (ибрутиниб, венетоклакс) не были доступны.

Цель работы. Оценить отдаленные результаты применения пролонгированной терапии BR у пациентов с Р/Р ХЛЛ.

Материалы и методы. В исследование RSMU-CLL-2013 (NCT03847727) включались взрослые пациенты с Р/Р ХЛЛ, получившие ≥1 линий терапии. Критериями исключения была предыдущая терапия бендамустином или известная рефрактерность к ритуксимабу. Планировалось, что все пациенты получат 6 стандартных циклов BR, а далее в случае достижения ответа — еще 4 цикла поддерживающей терапии BR. Индукционные циклы повторяли каждые 28 дней, поддерживающей терапии — каждые 3

мес. В работе использованы критерии оценки ответа iwCLL (2018). Первичной целью исследования был анализ ВБП.



Результаты и обсуждение. В период с 20 ноября 2013 г. по 1 декабря 2016 г. лечение было инициировано 50 пациентам с Р/Р ХЛЛ. Медиана возраста больных на момент включения в исследование составила 66,4 (разброс 37,4–83,7) года. Медиана количества линий предшествующей терапии — 2 (разброс 1–5). Результаты FISH-исследования известны по 45 (90%), а мутационного статуса IGVH по 38 (76%) больным. Делеция 17p была выявлена у 15 (33%), del(13q) — 28 (62%), трисомия хромосомы 12 — 6 (13%) и del(11q) — 10 (22%) из 45 пациентов. Преобладал немутированный вариант IGVH — 28 (74%) из 38 случаев. Ответ на терапию оценен у 47 (94%) человек. Полной ремиссии (ПР) достигли 9 (19,1%), частичной (ЧР) — 20 (42,6%). Все случаи ПР были МОБ-позитивными. Поддерживающую терапию получили 15 (52%) из 29 пациентов, достигших ответа. Медиана ВВП по всем пациентам составила 16,8 мес. Среди ответивших пациентов, получивших поддержива-

ющую терапию, медиана ВВП составила 40,8 мес. против 18,0 мес. ($p=0,19$) для не получивших ее в результате различных причин. Для пациентов с del(17p) медиана ВВП составила 14,4 мес. против 18,0 мес. ($p=0,019$) при ее отсутствии, а в случае del(17p) и/или немутированного варианта IGVH 15,6 мес. против 34,8 мес. ($p=0,094$) при их отсутствии (рис.). При медиане наблюдения за выжившими пациентами 6,6 (Q25 5,7; Q75 7,1) года 5-летняя ОВ составила $49,3 \pm 7,2\%$ (медиана 58,8 мес.). Из 9 пациентов умерших на протяжении 2020–2021 годов 6 случаев были обусловлены COVID-19.

Заключение. Схема BR по-прежнему может рассматриваться в качестве варианта лечения пациентов с Р/Р ХЛЛ без del(17p)/TP53 с мутированным вариантом IGVH генов. Продленная терапия BR ассоциируется с лучшими показателями выживаемости, однако значимость этой находки в условиях доступности новых таргетных препаратов уже не столь высока.

Сердюк О. Д., Величко С. В., Кравцова И. В., Персиянова Н. В.

БИСПЕЦИФИЧЕСКИЕ АНТИТЕЛА В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ГЕМАТОЛОГА

ГБУЗ «КОД № 1» МЗ Краснодарского края

Введение. Лечение рецидивов В-ОЛЛ остается актуальной проблемой. Не всегда современная цитостатическая терапия позволяет добиться ремиссии в рецидиве заболевания. Появление препарата блинатумаб дает шанс достичь ремиссии при рецидиве В-ОЛЛ с последующим проведением аллогенной ТКМ.

Цель работы. Описание опыта терапии при рецидиве В-ОЛЛ препаратом блинатумаб.

Материалы и методы. Лечение проводилось в условиях круглосуточного стационара гематологического отделения. Доза препарата рассчитывалась согласно инструкции по применению препарата. Оба пациента имели массу тела более 45 кг. 1–7-й дни препарат вводился в дозировке 9 мкг/сутки путем длительной инфузии. Дни 8–28 в дозе 28 мкг/сутки. За час до начала цикла с целью премедикации внутривенно вводился дексаметазон в дозе 20 мг.

Результаты и обсуждение. Пациент Г., 1992 г.р. Острый В-лимфобластный лейкоз, Common B-ALL (B-II). С марта 2017 г. терапия по протоколу ALL 2009 (индукция ремиссии, консолидации I–V). Костномозговая ремиссия I от 17 мая 2017 г. Нейролейкоз от 7 марта 2017 г. (санация). С 5 октября 2017 г. курсы поддерживающей терапии (25 курсов). Поздний изолированный (костномозговой) рецидив от мая 2021 г. Консультирован в федеральном центре. Рекомендовано проведение иммунотерапии блинатумабом. При достижении ремиссии показана аллогенная трансплантация костного мозга. С 21 июня по 19 июля 2021 г. проведен 1-й цикл. Перенес удовлетворительно. Контрольная миелограмма — бластов 4,4%. Пациент Ш., 1996 г.р. Острый В-лимфобластный лейкоз (Common B-ALL), рецидивирующее течение. Диагноз установлен

в июле 2016 года, на сроке беременности 10 недель. Произведено прерывание беременности. С 21 июля по 1 сентября 2016 г. терапия по протоколу ALL-2009. Достигнута ремиссия. В октябре 2017 г. прервала лечение. Ноябрь 2018 года — беременность. Ремиссия сохранялась. Август 2019 г. — срочные роды. Декабрь 2019 г. выявлено образование молочной железы. Биопсия. ПГИ/ИГХ март 2020 г. — В-лимфобластная лимфома/лейкоз. Прибыла на лечение в июне 2020 г. Выявлен костно-мозговой рецидив. Терапия по программе Нурег-CVAD/HMA. 21 июля 2020 г. констатирована костномозговая ремиссия II. С 22 июля 2020 г. пациентка лечение прервала. Сентябрь 2020 г. — второй ранний костномозговой рецидив. Возобновлена терапия Нурег-CVAD/HMA. Проведены циклы 1–4. После 1-го цикла костно-мозговая ремиссия. По окончании 4-го цикла перерыв в лечении — COVID-19, внебольничная двусторонняя очаговая пневмония. После выздоровления проведены 5-й и 6-й циклы. 23 марта 2021 г. ранний костно-мозговой рецидив. С 1 по 28 апреля 2021 г. проведен 1-й цикл препаратом блинатумаб. Достигнута костномозговая ремиссия IV. На сегодняшний день обоим пациентам выполнена аллогенная трансплантация костного мозга.

Заключение. 1. Препарат блинатумаб эффективен в терапии рецидивов В-ОЛЛ. Имеет хорошую переносимость. 2. Возможно проведение терапии в условиях специализированного гематологического стационара лечебного учреждения III уровня. 3. Терапия блинатумабом дает шанс достижения ремиссии и возможность проведения аллогенной трансплантации костного мозга даже в самых прогностически неблагоприятных случаях у предлеченных пациентов.

Силаев М. А.¹, Данишян К. И.¹, Шутлов С. А.¹, Шавлохов В. С.², Прасолов Н. В.¹, Батров П. А.¹

ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ СРЕДОСТЕНИЯ У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ГБУЗ ГП № 115 ДЗМ филиал № 3

Введение. За последние 20 лет возрастает количество больных с опухолевыми поражениями средостения. Число лимфатических опухолей увеличилось более чем в два раза. В структуре онкологических заболеваний новообразования средостения составляют 7%. Лимфопролиферативные заболевания Т- и В-клеточного происхождения составляют примерно 25% от общего числа злокачественных опухолей средостения, из них более 80% приходится на долю В-крупноклеточных лимфом. Биопсия периферических лимфатических узлов является самым первым этапом диагностики у пациентов с лимфатическими опухолями средостения. Однако при отсутствии периферической лимфоаденопатии показана биопсия опухоли средостения с помощью различных хирургических диагностических методов, таких как трансторакальная биопсия опухоли «толстой срезающей иглой», медиастиноскопия, торакоскопия и диагностическая торакотомия. Учитывая инвазивный характер данных методик и нередко тяжелое состояние

пациентов, с целью безопасного выполнения вмешательства необходим правильный выбор одного из них, непосредственно для каждого больного с определенной локализацией опухоли.

Цель работы. Использование дифференцированного подхода к выбору хирургических методов в диагностике опухолей средостения в зависимости от рентгенологической картины, клинических проявлений и сопутствующей патологии.

Материалы и методы. В период с 2010 по ноябрь 2021 г. с целью верификации опухолей средостения 330 пациентам в возрасте от 15 до 79 лет (медиана 34 года) выполнены инвазивные хирургические вмешательства.

Результаты и обсуждение. Трансторакальная биопсия опухоли «толстой срезающей иглой» в 30 случаях (9%), медиастиноскопия 107 (32%), торакоскопия 151 (46%), диагностическая торакотомия 42 (13%). За последние 5 лет количество диагностических торакотомий уменьшилось в 4 раза.

При иммуногистологическом исследовании большую часть опухолей составили лимфатические опухоли (61%), представленные в 32% неходжкинскими лимфомами (первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома), в 29% лимфомой Ходжкина. В 13% выявлено гранулематозное воспаление (саркоидоз 11%, туберкулез 2%). Метастазы рака выявлены в 8% (легкого, мочевого пузыря, почки, мезотелиома), в 5% тимомы смешанного строения, в дальнейшем радикально удалены. Реактивные (воспалительные) изменения имели место в 3%, явления лечебного патоморфоза в 3%, герминогенные опухоли 2%, опухоль Кастлемана 2%, очаги миелоидной саркомы 2% и в 1% медиастинальная

лимфома. Отмечено 1 интраоперационное осложнение с летальным исходом (0,3%) при диагностической торакоскопии, вследствие смещения средостения у первичного больного с массивной опухолью средостения, прораставшей в легкое, перикард, грудную стенку, с синдромом сдавления ВПВ. Других серьезных осложнений, связанных непосредственно с хирургическим вмешательством, не отмечено.

Заключение. Дифференцированный подход к выбору хирургических методов в диагностике опухолей средостения определяет точность морфологического и иммуногистохимического исследования, а также успех последующего лечения.

Силин А. П.

ВОЛОСАТОКЛЕТОЧНЫЙ ЛЕЙКОЗ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Иркутский государственный медицинский университет

Введение. В литературе имеются единичные наблюдения, когда у пациенток с волосатоклеточным лейкозом (ВКЛ) имелась беременность.

Цель работы. Описание клинического случая сочетания ВКЛ и беременности.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ 20-летней динамики ВКЛ и курации пациентки Н., 1966 г.р.

Результаты и обсуждение. Диагноз ВКЛ был установлен в 2002 г. по клиническому анализу крови, миелограмме (иммунофенотип лимфоцитов костного мозга. CD103⁺, CD19⁺, CD20⁺, CD22⁺, CD11c⁺, FMC 7⁺, CD25⁺), трепанобиопсии. Анамнез болезни прослеживается с августа 2001 г., когда больная перенесла левосторонний гайморит (катарально-отечный); успешно пролечена. В октябре отметила бледность кожи и слизистых; Нв был 86 г/л, принимала препараты железа с улучшением. В апреле 2002 г. возникла угроза прерывания беременности, в гинекологическом отделении Нв оказался 45 г/л, переведена в гематологическое отделение 16 апреля 2002 г. Из анамнеза жизни: болела редко, в основном ОРВИ; мастопатия около 5 лет. Родов — 1. Объективно: кожа бледно-смуглая, синячок на животе. Лимфоузлы не пальпируются. Тоны сердца ритмичные, систолический шум над всеми точками аускультации, ЧСС 96 в мин., АД 130/70 мм рт. ст. Печень у края реберной дуги, селезенка +2 см. Щитовидная железа II–III степени. Левая молочная железа с мелкими уплотнениями. В гемограмме от 16 апреля 2002 г.: эр. $1,0 \times 10^{12}/л$; Нв 34 г/л; тромбоц. $30 \times 10^9/л$; лейкоц. $0,9 \times 10^9/л$; лф. 70%; СОЭ 75 мм/ч. Биохимия крови: норма, кроме сывороточного железа 64,5

мкмоль/л. Маркеры гепатитов — отр. Миелограмма: костномозговой пунктат очень беден клеточными элементами; лимфоциты 34%. Трепанат подвздошной кости: кроветворный костный мозг с аплазией гранулоцитарного, эритроидного ростков, редкие мегакариоциты; слабый ретикулиновый склероз, пролиферация лимфоцитов (малые, пролимфоциты); жировая ткань в небольшом количестве. Данные УЗИ: площадь селезенки 85 см²; диффузные изменения в щитовидной железе; беременность 12–13 недель, признаков гипертонуса матки нет. Большой перелиты эритроцитарная масса (общий объем 1100 мл) и тромбоконцентрат (4 дозы). Начато лечение реафероном по 3 млн МЕ/сутки. Течение беременности проходило без осложнений, анализ крови и размеры селезенки нормализовались. Роды кесаревым сечением, ребенок здоров (период наблюдения — 19 лет). В дальнейшем рецидивы ВКЛ (с панцитопенией и спленомегалией) регистрировались в 2006, 2008 и 2009 гг. Назначение реаферона купировало обострения. От лечения кладрибином отказывалась. В 2012 г. диагностирован рак правой почки; оперирована, диагноз: T1N0M0, 1 ст., 2 кл. группа. После еще одного обострения ВКЛ с 2017 г. констатирована ремиссия. Последний визит в июле 2021 г. Жалоб нет; селезенка по УЗИ — в норме. В гемограмме: Нв 132 г/л, тромбоц. $171 \times 10^9/л$, лейкоциты — $3,91 \times 10^9/л$; лф 42%, СОЭ 23 мм/час.

Заклучение. Таким образом, заболевание ВКЛ у нашей больной по факту длится 20 лет. Беременность на фоне ВКЛ в 2002 г. нормально разрешилась. Реаферон показал свою эффективность. Рак почки, вероятно, возник на фоне иммунодефицита.

Скверчинская Е. А.¹, Букатин А. С.^{2,3}, Беседина Н. А.³, Иванов А. С.⁴, Миндукшев И. В.¹

ДОЦЕТАКСЕЛ, НО НЕ ПАКЛИТАКСЕЛ, ИЗМЕНЯЕТ СПОСОБНОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ ПРОХОДИТЬ МИКРОКАНАЛЫ, *IN VITRO*

¹ИЭФБ РАН (СПб), ²ИАП РАН (СПб), ³АУ РАН (СПб), ⁴СПбПУ

Введение. Доцетаксел (Таксотер) и паклитаксел (Таксол) относятся к группе противоопухолевых препаратов таксанового ряда. Механизм антипролиферативного действия обоих препаратов обусловлен ингибированием деполимеризации микротрубочек, что предотвращает митоз и подавляет рост раковых клеток. Доцетаксел и паклитаксел применяют при химиотерапии солидных опухолей, и оба препарата обладают серьезными побочными эффектами, включая анемию. Эритроциты являются самой многочисленной и самой долгоживущей в циркуляции популяцией клеток крови. Соответственно, в течение курсовой химиотерапии массив эритроцитов с накопленными нарушениями может возрастать. Нарушение деформируемости эритроцитов изменяет параметры транзита микрососудов и капилляров, то есть тех участков, где осуществляется основной газообмен.

Цель работы. Сравнительный анализ действия паклитаксела и доцетаксела на биофизические показатели эритроцитов, *in vitro*.

Материалы и методы. Цельную нормализованную кровь здоровых доноров (RBC $4,0 \times 10^9/мл$; n=9) инкубировали 24 ч с паклитакселом 70 мкг/мл (Paclitaxel-Ebewe, Австрия) и доцетакселом 40 мкг/мл (Camitotic, Румыния), что соответствовало максимальным терапевтическим дозам. Цитологический анализ проводили методом

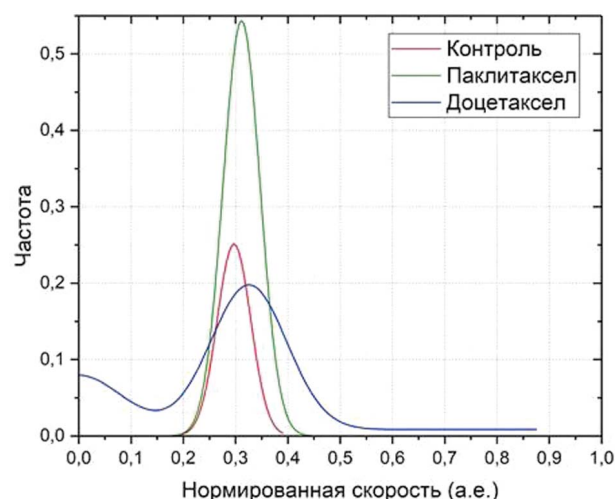


Рис. Профиль распределения скоростей эритроцитов в микроканалах, все скорости нормированы на скорость потока. В видеофайлах обработано 5149 эритроцитов

проточной цитометрии; нарушения деформируемости — методом лазерной дифракции (осмотический тест); микрореологические параметры эритроцитов оценивали по способности проходить микроканалы $2,5 \times 8 \times 200$ мкм микрофлюидного устройства. Движение эритроцитов записывалось высокоскоростной камерой, затем проводился анализ изображений с помощью скрипта MATLAB, который фиксировал моменты входа и выхода каждой клетки из микроканала, и вычислялась скорость транзита (алгоритм IDL tracking).

Результаты и обсуждение. По данным проточной цитометрии, действие препаратов снижало активность внутриклеточных эстераз на 15–21% ($p < 0,01$; тест с кальцеином-ам) и вызывало повышение уровня аннексин-положительных клеток на 1,3–1,6% ($p < 0,03$); без значимых различий между препаратами. Инкубация с таксанами приводила к усилению осмотической ригидности эритроцитов, что говорит о нарушении деформируемости ($p < 0,023$). Доцетаксел существенно повышал объем клеток ($91,1 \pm 6,3$ фл vs контроль $83,6 \pm 2,4$ фл, $p < 0,016$), и оба препарата

изменяли форму эритроцитов с дискоцитов на сферостоматоциты. Средние значения скоростей прохода эритроцитов по микроканалам практически не различались, но анализ показал, что в контроле и при действии паклитаксела распределение скоростей оставалось нормальным (гауссовым); а доцетаксел вызывал появление второй моды — субпопуляции эритроцитов (13%) с низкой скоростью прохода микроканалов, что может быть обусловлено также действием Cremophor EL в составе доцетаксела.

Заключение. Доцетаксел оказывает более негативное влияние на биофизические параметры эритроцитов по сравнению с паклитакселом. Существенное нарушение транзита эритроцитов, обработанных доцетакселом, по микроканалам должно расцениваться как расстройство микрореологии. Дальнейшее выяснение различий в действии препаратов будет способствовать разработке рекомендаций по минимизации развития анемий при химиотерапии.

Работа выполнена при поддержке РФФИ Стабильность №20-34-70111.

Склянная Е. В., Борт Д. В., Эль-Хатиб М. А.

ВЛИЯНИЕ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ/ТРОМБОЦИТОЗА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»

Введение. Тромбоцитопения/тромбоцитоз встречаются у пациентов с острым инфарктом миокарда с частотой от 5 до 25%. Наличие тромбоцитопении/тромбоцитоза может быть связано с повышенным риском развития как ишемических осложнений, так и геморрагических. Даже небольшая ТП в любой момент после госпитализации является мощным предиктором нежелательных событий, в т.ч. смерти и увеличения продолжительности госпитализации, по сравнению с пациентами, имеющими нормальный уровень тромбоцитов.

Цель работы. Изучение эффективности тромболитической терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда на фоне тромбоцитоза/тромбоцитопении.

Материалы и методы. Было обследовано 114 больных в острой фазе инфаркта миокарда. В зависимости от уровня тромбоцитов все пациенты были разделены на 3 группы: 1 — уровень тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$; 2 — уровень тромбоцитов более $400 \times 10^9/\text{л}$; 3 — группа контроля. В первые 24 часа после тромболитической терапии всем пациентам выполнялась urgentная коронароангиография. Эффективность тромболитической терапии оценивалась по шкале оценки коронарного кровотока TIMI. Обработку результатов выполняли на персональном компьютере с использованием программы MedStat.

Результаты и обсуждение. В первую группу вошли 16 пациентов с острым инфарктом миокарда и тромбоцитопенией. Степень восстановления кровотока TIMI 3 была зарегистрирована у 3 пациентов (18,75%); TIMI 2 — у 1 (6,25%); TIMI 1 — у 6 (37,5%) и TIMI 0 — у 6 пациентов (37,5%). Во вторую группу вошли 39 пациентов с острым инфарктом миокарда и тромбоцитозом. Кровоток TIMI 3 имел место у 30 пациентов (76,93%); TIMI 2 — у 3 (7,69%); TIMI 1 — у 3 (7,69%) и TIMI 0 — у 3 пациентов (7,69%). В третью группу вошли 59 пациентов с острым инфарктом миокарда и нормальным уровнем тромбоцитов. Восстановление кровотока до TIMI 3 был у 24 пациентов (40,73%); TIMI 2 — у 17 (28,8%); TIMI 1 — у 6 (10,17%) и TIMI 0 — у 12 пациентов (20,3%). Распределение по типу кровотока TIMI достоверно различалось между группами ($p < 0,001$). Полное восстановление кровотока достоверно чаще регистрировалось при ОКС на фоне тромбоцитоза, а реже — при ОКС на фоне тромбоцитопении.

Заключение. Эффективность тромболитической терапии у пациентов с ОКС зависит от исходного уровня тромбоцитов у пациента: наиболее эффективна у пациентов с ОКС на фоне тромбоцитоза, наименее — на фоне тромбоцитопении.

Смирнова С. Ю., Моисеева Т. Н., Аль-Ради Л. С., Новикова Д. В., Суборцева И. Н., Двирник В. Н., Ковригина А. М.

ПРИМЕНЕНИЕ КЛАДРИБИНА У ПАЦИЕНТКИ С АГРЕССИВНЫМ СИСТЕМНЫМ МАСТОЦИТОЗОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Системный мастоцитоз (СМ) — редкое клональное заболевание, характеризующееся аномальной пролиферацией тучных клеток (ТК) в различных органах и тканях. Большинство случаев мастоцитоза являются вялотекущими — кожный мастоцитоз или индолентный СМ. Агрессивные формы СМ (АСМ) чрезвычайно редки, но часто приводят к летальному исходу. Стандартов лечения АСМ на сегодняшний день не существует.

Цель работы. Описание клинического случая лечения пациентки с АСМ.

Материалы и методы. Пациентка А, 1967 г.р., в октябре 2019 г. после в/м введения цефазолина развился отек Квинке. С февраля 2020 г. первый эпизод анафилактической реакции (АР), купирован введением антигистаминных препаратов (Аhi). Далее отмечались приступы АР с частотой 1 р/2 нед., с увеличением частоты приступов до ежедневных без видимого провоцирующего агента, потеря веса 20 кг. При обследовании в сентябре 2020 г.: аллергопробы в норме, серологические маркеры заболеваний

соединительной ткани не выявлены, триптаза сыворотки крови 163 нг/л; в костном мозге (КМ) — количество неопластических ТК более 30%, мутация KITD816V не выявлена, BCR/ABL p210 — отрицательный. Установлен диагноз АСМ. Проводилась терапия: метипред (Мрг) с октября 2020 г. по июнь 2021 г., иматиниб (Ima) с ноября 2020 г. по июнь 2021 г., Аhi без выраженного эффекта.

Результаты и обсуждение. При обследовании в июне 2021 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России анемия 90 г/л, тромбоцитопения $130 \times 10^9/\text{мкл}$, в КМ 18% ТК, мутация KITD816V, PDGFRa и PDGFRb не выявлены, триптаза сыворотки крови от июня 2021 г. более 200 мкг/л, при гистологическом исследовании КМ — участки гиперклеточности, представленные крупными скоплениями из преимущественно крупных ТК с ядрами неправильной формы, при УЗИ — спленомегалия 160×60 мм, внутрибрюшная лимфаденопатия до 20 мм. Учитывая отсутствие эффекта при применении Ima, Мрг, Аhi в течение более 6 мес., мы выбрали в качестве очередного этапа лечения кладрибин (Cl) в стандартной дозе $0,14$ мг/кг/сут № 5 подкожно. С июня 2021 г.

начата терапия С1. Положительный ответ на проводимую терапию был достигнут уже после 1-го курса — купированы все клинические проявления АСМ. После 2-го курса, по данным контрольного полного обследования, — уменьшение концентрации триптазы до 34 мкг/л и количества ТК в КМ до 3,2%, уменьшение размеров селезенки до 138х50 мм, лимфоузлов до 13 мм. После 4 курсов — дальнейшая положительная динамика: триптаза сыворотки 19 мкг/л, количество ТК в КМ 0,8%, размеры селезенки 130х40 мм, лимфаденопатии нет. К настоящему времени пациентке проведено 5 курсов терапии С1, переносимость удовлетворительная. После

4-го и 5-го курсов отмечалось развитие нейтропении, в связи с чем протекторный период был увеличен.

Заключение. На сегодняшний день нет стандартов лечения СМ, орфанность заболевания не позволяет провести контролируемые исследования, сравнивающие различные подходы к терапии. Выбор наиболее подходящей терапии должен быть обоснован клинической картиной и молекулярными данными. По данным литературы, общий ответ АСМ на терапию С1 составляет около 40–50%. В нашем случае длительность ремиссии будет определена при дальнейшем динамическом наблюдении.

Смолянинова А. К., Габеева Н. Г., Звонков Е. Е.

ДЛИТЕЛЬНАЯ РЕМИССИЯ У ПАЦИЕНТКИ С Фолликулярной лимфомой ПОСЛЕ аутологичной трансплантации СТВОЛОВЫХ КРОВЕТВОРНЫХ КЛЕТОК В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Фолликулярная лимфома (ФЛ), одна из самых распространенных индолентных лимфатических опухолей, характеризуется длительной общей выживаемостью (ОВ), превышающей 10–15 лет. Схема R-CHOP/R-V предлагается как стандарт первой линии терапии. В то же время ФЛ характеризуется гетерогенным клиническим течением: 20% больных прогрессируют в течение 24 мес. и в этой группе 5-летняя ОВ не превышает 50%. Аутологичная трансплантация стволовых кроветворных клеток (ауто-ТГСК) не рекомендуется в рутинной практике в первой линии терапии в связи с отсутствием преимуществ в ОВ. Однако пациенты с ФЛ высокого риска РП24 после ауто-ТГСК в первой линии могут получить преимущества и в общей выживаемости. Поиски точных прогностических моделей для индивидуального подбора терапии являются актуальной темой текущих исследований.

Цель работы. Описание нашего первого опыта применения ауто-ТГСК в первой линии у пациентки с ФЛ с факторами неблагоприятного прогноза.

Материалы и методы. Пациентка 45 лет в 2008 году обратилась на увеличение периферических лимфоузлов. По результатам обследования был установлен диагноз ФЛ 1–2 градации

с поражением всех групп лимфоузлов с формированием конгломератов костного мозга. Лечение на первом этапе включало 4 курса R-CHOP. После 2 курсов ПХТ было достигнуто сокращение размеров опухоли менее чем на 50%, после 4 курсов — на 50–60%, а в костном мозге сохранялось специфическое поражение. В дальнейшем пациентка получила высокодозную консолидацию (2 курса R-DHAP и ауто-ТГСК), после чего была достигнута полная ремиссия опухоли.

Результаты и обсуждение. Срок наблюдения за пациенткой составляет 14 лет: сохраняется полная ремиссия опухоли, в том числе с отсутствием минимальной резидуальной болезни в костном мозге, по данным ПЦР. Развитие поздней токсичности (и в том числе вторых опухолей) у больной не отмечалось.

Заключение. Современные рекомендации для ФЛ в основном рассчитаны на пациентов старшей возрастной группы с индолентным течением заболевания. В то же время для когорты молодых больных, особенно с факторами риска, такими как отсутствие ремиссии после стандартной программы R-CHOP, проведение ауто-ТГСК в первой линии терапии может быть эффективной терапевтической опцией.

Смыкова О. Г.¹, Семенова А. А.², Федорова Л. В.¹, Маркелов В. О.¹, Лепик К. В.¹, Кондакова Е. В.¹, Стельмах Л. В.¹, Байков В. В.¹, Михайлова Н. Б.¹, Моисеев И. С.¹, Тумян Г. С.², Кулагин А. Д.¹

ИММУНОТЕРАПИЯ РЕЗИСТЕНТНЫХ И РЕЦИДИВИРУЮЩИХ АГРЕССИВНЫХ В-КЛЕТОЧНЫХ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ: РОССИЙСКОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

¹НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург, Россия,

²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Введение. Пациенты с резистентными и рецидивирующими В-клеточными неходжкинскими лимфомами (р/р В-НХЛ) имеют крайне неблагоприятный прогноз, а возможности терапевтических опций у данной группы больных ограничены. В опубликованных исследованиях иммуноконъюгат полатузумаб ведотин в комбинации с бендамустином и ритуксимабом (Pola-BR) и биспецифическое моноклональное антитело глофитамаб продемонстрировали высокую эффективность у пациентов с р/р В-НХЛ.

Цель работы. Оценить безопасность и эффективность Pola-BR и глофитамаба в терапии р/р В-НХЛ в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В анализ включено 45 пациентов с р/р В-НХЛ. Терапию Pola-BR получили 37 пациентов с диагнозами: диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВБКЛ) — 78% (n=29), первичная медиастинальная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) — 19% (n=7), лимфома серой зоны — 3% (n=1) пациентов. Медиана возраста — 49 (19–69) лет. Медиана количества линий предшествующей терапии — 3 (2–10) линии. Большинство пациентов 76% (n=28) имели первичную химиорезистентность, у 14% (n=5) была ауто-ТГСК и у 10% (n=4) анти-CD19 CAR-T-клеточная терапия до начала Pola-BR. Стадия III–IV была у 89% (n=33) пациентов, ECOG 2–4 у 49% (n=18) пациентов. Терапию глофитамабом получили 15 пациентов с диагнозами:

ДВБКЛ — 80% (n=12), ПМВКЛ — 13% (n=2), фолликулярная лимфома — 7% (n=1) пациентов. Медиана возраста — 60 (36–68) лет. Медиана количества линий предшествующей терапии — 4 (3–8) линии. Большинство пациентов — 67% (n=10) — имели первичную химиорезистентность, у 20% (n=3) была ауто-ТГСК и у 47% (n=7) Pola-BR до начала терапии глофитамабом. Стадия заболевания III–IV была у 79% (n=73) пациентов, ECOG 2–4 у 27% (n=4) пациентов. Ответ на терапию оценивался с помощью ПЭТ-КТ в соответствии с критериями Lugano 2014.

Результаты и обсуждение. Объективный ответ (ОО) после Pola-BR был достигнут у 59,5% (n=22) пациентов, полный ответ (ПО) у 48,6% (n=18), частичный ответ (ЧО) у 10,8% (n=4) пациентов, при этом у двух (50%) из четырех пациентов с рецидивом после терапии CAR-T-клетками был достигнут полный ответ. При медиане наблюдения 14,1 (6–21,5) мес. однолетняя общая (ОВ) и беспрогрессивная (ВБП) выживаемость составили 52,7 и 36,2% соответственно. Нежелательные явления 3–4-й степени включали в себя анемию (19%), нейтропению (41%) и тромбоцитопению (16%), у 6% пациентов была фебрильная нейтропения, у 2 пациентов, у которых в анамнезе был вирусный гепатит В (ВГВ), отмечалась реактивация ВГВ, случаев периферической нейропатии не наблюдалось. Среди пациентов, получавших глофитамаб, ответ оценивали у 9 пациентов. ОО был достигнут у 66,7% (n=6)

пациентов, ПО у 44,4% (n=4), ЧО у 22,2% (n=2) пациентов. На фоне тарпии глофитамабом у 15% пациентов развилась нейтропения 4 ст., у большинства пациентов — 62% — отмечался синдром высвобождения цитокинов (СВЦ) 1–2 ст., СВЦ 3–4 ст. не наблюдался ни у одного пациента.

Заключение. Результаты реальной клинической практики соотвествуют опубликованным данным и демонстрируют, что Pola-BR и глофитамаб имеют управляемый профиль токсичности и являются перспективными методами иммунотерапии пациентов с p/p B-NHL.

Соколова М. А., Треглазова С. А., Макарик Т. В., Соловьева Т. И., Васильев С. А., Моисеева Т. Н., Кохно А. В.

ТРОМБОТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ РН-НЕГАТИВНЫМИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ С МУТАЦИЯМИ ГЕНА ASXL1

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Течение Рн-негативных миелопролиферативных заболеваний (МПЗ): истинной полицитемии (ИП), эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ) и первичного миелофиброза (ПМФ) — сопровождается частыми неблагоприятными сосудистыми явлениями, включая тромбозы и кровотечения. Данные состояния могут затрагивать 35–42% пациентов с ИП, 10–30% — ЭТ и 6–12% — ПМФ, особенно пациентов с мутацией V617F гена Jak2. Использование прогностической модели по определению сосудистого риска у больных МПЗ не всегда предотвращает возникновение тромбозов в процессе всего периода наблюдения, несмотря на проводимое антикоагулянтное и циторедуктивное лечение. В связи с этим другие мутации, связанные с миелоидными новообразованиями, могут также представлять интерес как факторы риска тромботических осложнений у больных МПЗ.

Цель работы. Оценка влияния мутаций 12-го экзона гена ASXL1 на риск развития тромботических событий у больных миелопролиферативными заболеваниями.

Материалы и методы. Исследована когорта из 101 больного с МПЗ с подтвержденным диагнозом по современным критериям ВОЗ (2016 г.). Среди них: 44 больных с ИП, 27 — ЭТ и 30 — ПМФ. Средний возраст пациентов составил 50 лет (от 21 до 65). Мужчин — 36, женщин — 65. Для определения влияния мутаций ASXL1 на развитие тромботических событий была исследована вся когорта МПЗ с использованием метода секвенирования по Сэнгеру.

Результаты и обсуждение. При среднем (медиана) периоде наблюдения 48 месяцев (от 12 до 149) у 31 (30,6%) из 101 пациента до и после постановки диагноза состоялись тромбозы, которые

распределились следующим образом: у 18 (40,9%) из 44 больных с ИП, у 9 (33%) из 27 больных с ЭТ и у 4 (13%) из 30 с ПМФ. Среди всех отобранных пациентов (с МПЗ) у 31,6% (32/101) были обнаружены мутации гена ASXL1. Было отмечено, что наличие мутаций гена ASXL1 зависело от возраста для всей группы МПЗ (p=0,04). Присутствие мутаций гена ASXL1 в группе больных ЭТ и ПМФ с тромбозами не отразило какой-либо связи с тромботическими событиями. В группе 44 пациентов с ИП (18 с тромбозами и 26 без тромбозов), сопоставимых по возрасту (медиана возраста в группе ИП: с тромбозами 50 лет; без тромбозов 49 лет), было отмечено, что наличие мутации может оказывать влияние на развитие тромбозов в группе больных ИП. Более углубленный анализ группы пациентов с ИП показал, что мутации гена ASXL1 определялись у 57,1% (8/14) пациентов с ИП с тромбозами по сравнению с 42% (6/14) пациентов с ИП без тромбозов (p=0,034). Исходя из полученных результатов, можно предположить, что наличие мутаций гена ASXL1 увеличивает риск развития тромбозов у больных с ИП, при этом прогностическая ценность данных мутаций должна быть определена в более расширенной когорте пациентов.

Заключение. Таким образом, определение мутаций 12-го экзона гена ASXL1 может иметь большое прогностическое значение для выявления пациентов с высоким риском возникновения тромбозов, особенно у пациентов с истинной полицитемией. Пациентам с миелопролиферативными заболеваниями, возможно, потребуются более тщательное наблюдение, стратификация лечения с целью снижения высоких показателей тромботических событий.

Солдатова Г. С.¹, Поспелова Т. И.², Чечерина А. А.¹

ГИПЕРАММОНИЕМИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

¹Новосибирский государственный университет, ²Новосибирский государственный медицинский университет

Введение. Гипераммониемия — избыточное накопление в крови токсичного продукта обмена вещества — аммиака (NH₃), физиологический уровень которого в организме не превышает 60 Мкм/л. Основной процесс обезвреживания NH₃ происходит в печени, где из него образует не токсичное для организма соединение — мочевины. При нарушении детоксикационной функции печени происходит избыточное накопление NH₃ в крови, проникая через гематоэнцефалический барьер, он оказывает повреждающее действие в отношении астроцитов, что проявляется снижением концентрации внимания, лабильностью поведения, замедлением моторики и речи, нарушением памяти, в совокупности данные проявления носят название «эцефалопатия». Одним из основных методов лечения лимфопролиферативных заболеваний является полихимиотерапия (ПХТ), которая имеет неблагоприятные воздействия не только на опухолевые ткани, но и может приводить к повреждению печени со снижением ее детоксикационной функции с накоплением избыточного количества промежуточных продуктов обмена, в частности аммиака. На сегодняшний день одним из основных препаратов для коррекции уровня гипераммониемии является L-орнитин-L-аспартат (LOLA, Гепа Мерц), который стимулирует уреагенез в печени.

Цель работы. Изучение уровня гипераммониемии у больных лимфомами и клинической эффективности L-орнитина-L-аспартата на этапах ПХТ.

Материалы и методы. Обследовано 48 пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, из них 38 больных с неходжкинскими лимфомами и 10 пациентов — с лимфогранулематозом. I группа — 31 больной, средний возраст 49,4±13,2 года, в качестве сопроводительной терапии во время курса ПХТ принимали LOLA по 3 г 3 раза в день в течение месяца, II группа сравнения — 17 больных, средний возраст 55,7±12,2 года, без терапии LOLA. Эффективность лечения оценивалась спектрофотометрическим методом с определением концентрации иона аммония в капиллярной крови.

Результаты и обсуждение. До начала курса ПХТ у всех больных был зафиксирован повышенный уровень NH₃ крови. Средняя концентрация NH₃ в I группе до начала цитостатической терапии была 121,65±8,76 Мкм/л с приемом LOLA и 130,41±10,86 Мкм/л в группе сравнения. Сразу после завершения курса ПХТ в каждой из групп был вновь зафиксирован повышенный уровень аммиака, при этом в группе с приемом LOLA произошло его незначительное снижение (до 114,45±6,86 Мкм/л), что не было отмечено в группе сравнения, где даже произошло повышение концентрации NH₃ (135,76±11,37 Мкм/л). После окончания приема LOLA в I группе произошло достоверное снижение концентрации NH₃ до 98,97±8,56 Мкм/л (p<0,05) по сравнению с первым обследованием. Во II группе сравнения без сопроводительной терапии через месяц наблюдения также отмечено снижение NH₃ в сопоставлении с обследованием сразу после ПХТ, но достоверной

значимости, как и при сравнении с первым обследованием до начала ПХТ, установлено не было.

Заключение. У пациентов с лимфомами развивается гипергаммониемия как до начала ПХТ, так и после ее проведения.

Сопроводительная терапия LOLA на курсе ПХТ, продолжение ее в течение месяца после ПХТ позволяет предотвратить прогрессирование гипергаммониемии и, как следствие, снизить риск развития энцефалопатии и улучшить качество жизни пациентов.

Соловкова Н. Р., Сараева Н. О.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДАРАТУМУМАБА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

ГБУЗ «Иркутская орден «Знак Почета» областная клиническая больница»

Введение. Множественная миелома (ММ), или плазмноклеточная миелома (в редакции ВОЗ 2017 г.) — это В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки (ПК), продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. Заболеваемость ММ составляет приблизительно 1% среди всех злокачественных опухолей и до 10–15% всех опухолей кроветворной и лимфоидной тканей. Болеют преимущественно люди старшей возрастной группы. Средний возраст вновь заболевших — 63,7 года, распространенность заболевания среди населения моложе 40 лет не превышает 2%. В России в 2017 г. заболеваемость ММ составила 7,8 на 100 тыс. населения. В Иркутской области в 2017 году первичная заболеваемость ММ была 4,62 на 100 тыс. населения. В настоящее время имеется большое количество препаратов для лечения множественной миеломы, одним из таких является даратумумаб (моноклональное анти-CD38-антитело).

Цель работы. Оценить эффективность лечения пациентов с множественной миеломой препаратом даратумумаб.

Материалы и методы. Проанализированы данные 17 пациентов в возрасте от 46 до 74 лет, медиана 62,8 года. Их них женщин было 13 человек, мужчин 4 человека. Пациенты получали в качестве противорецидивного лечения третьей и последующих линий терапии препарат даратумумаб в виде монотерапии и в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном.

Результаты и обсуждение. Лечение пациентов проводилось в стандартной дозе 16 мг/кг веса в/в 1 раз в неделю в 1–8-ю недели (всего 8 доз), 1 раз в 2 недели в 9–24-ю недели (всего 8 доз), 1 раз в 4 недели с 25-й недели. Первую группу составили пациенты, получающие даратумумаб в монорежиме (n=10); вторую группу — пациенты, получающие даратумумаб в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном (n=7). В первой группе пациентов после 6 циклов терапии у 3 пациентов (30%) достигнута очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР); стабилизация — у 3 человек (30%); прогрессия заболевания отмечена у 3 человек (30%). У одной пациентки на фоне приема даратумумаба (1-е введение) развилось нежелательное явление (НЯ) в виде острой дыхательной недостаточности, потребовавшее отмены препарата. Во второй группе пациентов, получающих комбинированную терапию, ответ получен у 71,4%. Полная ремиссия достигнута у 1 человека (14,2%); ОХЧР — у 2 пациентов (28,6%); частичная ремиссия — у 2 человек (28,6%); прогрессия заболевания — у 2 больных (28,6%).

Заключение. Таким образом, эффективность лечения во второй группе пациентов, получающих лечение даратумумабом в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном, в 2,3 раза выше по сравнению с первой группой пациентов, получающих лечение даратумумабом в монорежиме.

Старикова О. С., Дроков М. Ю., Капранов Н. М., Гальцева И. В., Хамаганова Е. Г., Никифорова К. А., Давыдова Ю. О.,
Васильева В. А., Михальцова Е. Д., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.

РОЛЬ РАЗЛИЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ Т-ХЕЛПЕРОВ В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА» У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АЛЛО-ТГСК ПО ПОВОДУ ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Хроническая РТПХ (хрРТПХ) — самое частое позднее осложнение алло-ТГСК, являющееся основной причиной снижения показателей безрецидивной выживаемости и качества жизни. Различные популяции Т-хелперов (Th) играют важную роль в патогенезе хрРТПХ.

Цель работы. Исследование и сравнение содержания субпопуляций Th в костном мозге (КМ) и периферической крови (ПК) пациентов с острыми лейкозами после алло-ТГСК.

Материалы и методы. В работе проанализировано 24 пары образцов КМ+ПК от 17 пациентов, страдающих ОЛ (9 — лимфобластным, 8 — миелоидным) и перенесших алло-ТГСК от родственного гаплоидентичного донора (14 пациентов) или неродственного донора (3 пациента). Медиана возраста составила 40 лет (от 20 до 58). У 3 из 17 пациентов констатировано развитие хрРТПХ. Образцы КМ и ПК забирались в контрольные сроки после алло-ТГСК — в работу вошло 13 пар образцов, заготовленных на +90 день после алло-ТГСК, и 11 пар образцов, полученных на +180 день. Анализ производился методом многоцветной проточной цитометрии на приборе «CytoFLEX» (Beckman Coulter) — исследовалась экспрессия CD25, CD3, CD4, CD8, CD45RA, CCR7, CD39, HLA-DR,

TIGIT, PD-1, CD45RA, CD197, CD226, CXCR3, CCR6, CCR4, CCR10, CXCR3, CXCR5. На основании чего выделялись популяции Th 1 типа, Th 17 типа, Th 17.1 типа, Th 2 типа, Th22 типа, Th 3 типа (Т-регуляторные клетки), Т-фолликулярные хелперы (Tfh), а также Tfh-Th1-подобного фенотипа, Tfh-Th17-подобного фенотипа, Tfh-Th17.1-подобного фенотипа (Tfh_Th17.1), Tfh-Th2-подобного фенотипа.

Результаты и обсуждение. На +180 день после алло-ТГСК в ПК пациентов, страдающих хрРТПХ, выявлено статистически значимо меньшее относительное содержание Tfh (0,069%), чем у пациентов без признаков хрРТПХ (0,171%) (p=0,048). А также значимо меньшее относительное содержание Tfh_Th17 (у пациентов с хрРТПХ — 0,008%, без хрРТПХ — 0,039%, p=0,028).

Заключение. Tfh участвуют в формировании герминальных центров в фолликулах периферических лимфоидных органов, где способствуют пролиферации и дифференцировке В-лимфоцитов (в том числе формированию В-клеток памяти), созреванию аффинности антител, переключению изотипов иммуноглобулинов. Вероятно, этот процесс нарушается при развитии хрРТПХ. Этот вопрос представляется нам крайне интересным и требует дальнейшего изучения на большей выборке.

Старикова О. С., Дроков М. Ю., Капранов Н. М., Гальцева И. В., Хамаганова Е. Г., Никифорова К. А., Давыдова Ю. О.,
Васильева В. А., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.

СРАВНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ Т-РЕГУЛЯТОРНЫХ КЛЕТОК В КОСТНОМ МОЗГЕ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АЛЛО-ТГСК ПО ПОВОДУ ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Ряд исследований демонстрирует, что в физиологических условиях количество Т-регуляторных клеток (Treg) в костном мозге (КМ) превосходит их число в периферической крови (ПК), что обусловлено более сильной экспрессией в КМ функционального фактора стромального происхождения (CXCL12) — лиганда для CXCR4, обеспечивающего хемотаксис Treg в КМ. Есть работы, показывающие более высокое содержание Treg в КМ больных острыми лейкозами (ОЛ) до выполнения алло-ТГСК, чем у пациентов, страдающих другими онкологическими заболеваниями. Также при сравнении субпопуляций Treg в КМ и ПК детей, страдающих ОЛ, было продемонстрировано большее количество Treg памяти в КМ, чем в ПК.

Цель работы. Исследование и сравнение содержания Treg в КМ и ПК пациентов с острыми лейкозами (ОЛ) после алло-ТГСК.

Материалы и методы. В работе проанализировано 24 пары образцов КМ+ПК от 17 пациентов, страдающих ОЛ (9 — лимфобластным, 8 — миелоидным) и перенесших алло-ТГСК от родственного гаплоидентичного донора (14 пациентов) или неродственного донора (3 пациента). Медиана возраста составила 40 лет (от 20 до 58). Образцы КМ и ПК забирались в контрольные сроки после алло-ТГСК — в работу вошло 13 пар образцов, заготовленных

на +90 день после алло-ТГСК, и 11 пар образцов, полученных на +180 день. Анализ производился методом многоцветной проточной цитометрии на приборе «CytoFLEX» (Beckman Coulter). Исследовалась экспрессия CD25, CD3, CD4, CD8, CD45RA, CCR7, CD39, HLA-DR, TIGIT, PD-1, CD45RA, CD197, CD226, CXCR3, CCR6, CCR4, CCR10, CXCR3, CXCR5, — на основании чего выделялась популяция Treg, субпопуляции Treg фенотипа, подобного Т-хелперам — 1 типа, 2 типа, 17 типа, 17.1 типа и 22 типа, а также субпопуляции Treg по степени зрелости: наивные, центральной памяти (СМ), транзитной памяти, эффекторной памяти и терминальные эффекторы.

Результаты и обсуждение. У пациентов на +90 день после алло-ТГСК выявлено большее относительное содержание Treg фенотипа СМ в ПК (0,077%) в сравнении с КМ (0,034%) ($p=0,017$). Статистически значимых различий в содержании других исследуемых популяций не выявлено.

Заключение. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что после выполнения алло-ТГСК различия между содержанием Treg в КМ и ПК нивелируются, что может обуславливать реализацию реакции «трансплантат против лейкоза». Этот вопрос представляется нам крайне интересным и требует дальнейшего изучения на большей выборке.

Старикова О. Г., Тихомиров Д. С., Овчинникова Е. Н., Солдатова Т. А., Туполева Т. А., Гапонова Т. В.

РОСТ ИММУННОЙ ПРОСЛОЙКИ ДОНОРОВ КРОВИ К COVID-19, ИММУНИЗИРОВАННЫХ В РЕЗУЛЬТАТЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ИНФЕКЦИИ ЛИБО ВАКЦИНАЦИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

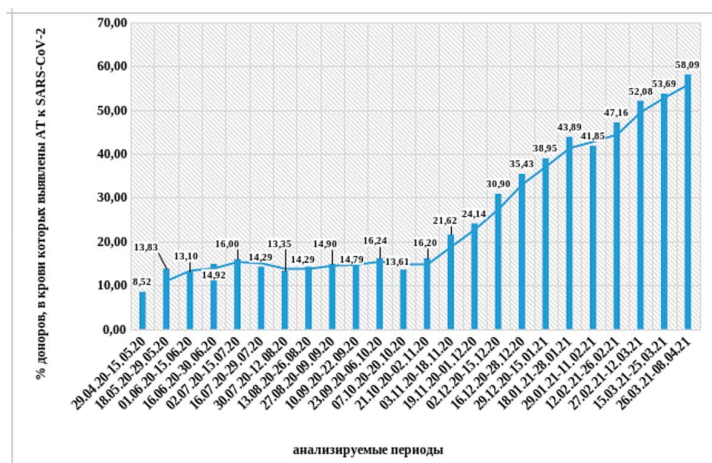
Введение. Новая коронавирусная инфекция, впервые выявленная в конце 2019 г. в городе Ухань, стала причиной пандемии, объявленной ВОЗ 11 марта 2020 г., охватившей не менее 188 стран. Высокая смертность среди людей с хроническими заболеваниями, большой процент тяжелых форм и неустановленное число бессимптомных носителей стали причиной высокой нагрузки на систему здравоохранения в целом и на службу переливания крови в частности.

Цель работы. Оценить динамику нарастания гуморального иммунного ответа у безвозмездных доноров крови и ее компонентов.

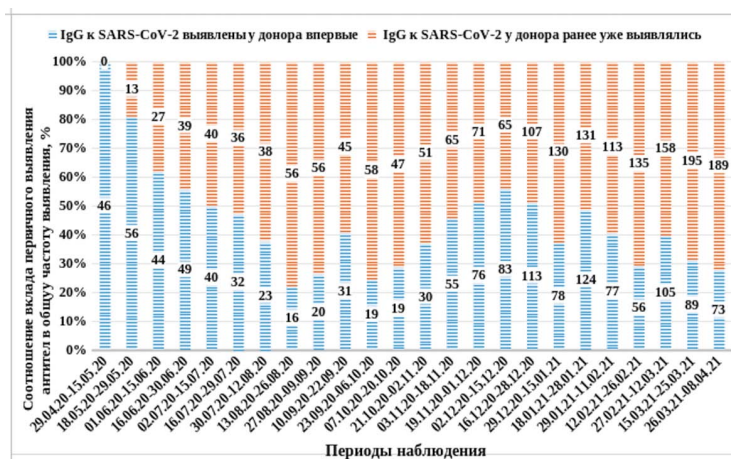
Материалы и методы. Включены результаты тестирования 12 314 образцов крови доноров, прошедших донацию в период с 29 апреля 2020 г. по 8 апреля 2021 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Тестирование проводилось методом

иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов «SARS-CoV-2-IgG-ИФА» производства НМИЦ гематологии, ООО «ХЕМА» Россия.

Результаты и обсуждение. За период наблюдения частота выявления антител к коронавирусу выросла с 8,52% в начале тестирования до 58,09% в конце изучаемого периода. Для оценки роста иммунной прослойки среди доноров были проанализированы двухнедельные периоды времени (с учетом выходных дней). Такой подход позволяет избежать учета одного и того же донора дважды, а количество донаций совпадает с количеством обследованных лиц (рис. 1). На диаграмме можно выделить 2 временных периода (май – ноябрь 2020 г. и ноябрь 2020 г. – апрель 2021 г.), в которых частота выявления противовирусных антител и скорость их прироста у доноров достоверно отличается: в первом периоде частота выявления антител колеблется в пределах 15%



Рисунки 1 и 2. Динамика иммунной прослойки доноров крови к COVID-19. Рисунки 1 и 2 представляют собой диаграммы, иллюстрирующие динамику иммунной прослойки доноров крови к COVID-19.



Рисунки 1 и 2. Динамика иммунной прослойки доноров крови к COVID-19. Рисунки 1 и 2 представляют собой диаграммы, иллюстрирующие динамику иммунной прослойки доноров крови к COVID-19.

(от 13,1% начиная со второго периода и до 16,00%), а во втором — устойчиво растет с 16,20 до 58,09%. Вероятнее всего, это связано как с началом второй волны распространения инфекции с ноября 2020 г., так и с началом активной кампании по массовой вакцинации среди населения, начатой в декабре 2020 г. Для оценки истинной скорости нарастания иммунной прослойки был проанализирован вклад первичного выявления анти-SARS IgG у доноров в общую частоту детекции противовирусных антител. Данные представлены на рисунке 2. На диаграмме видно, что такой вклад сильно колеблется в течение изучаемого периода. Тем не менее анализ этих колебаний демонстрирует очевидное наличие связи

как с эпидемиологической обстановкой в Москве и России, так и с массовой вакцинацией среди населения.

Закключение. Показана сильная корреляция между эпидемиологической обстановкой и ростом частоты выявления противовирусных антител у доноров. Полученные данные однозначно указывают на необходимость дальнейшего мониторинга среди донорского контингента. Иммунная прослойка населения России растет с каждым днем. И, возможно, в скором времени это приведет к снижению числа вновь инфицированных и заболевших в тяжелой форме, а также к уменьшению нагрузки на систему здравоохранения.

Старцев А. А., Соловьев М. В., Двирник В. Н., Панасенко М. Н., Фирсова М. В., Макунина Э. А., Абакумова А. В., Мамаева Е. А., Менделеева Л. П.

СОПОСТАВЛЕНИЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПАРАМЕТРОВ И КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИРКУЛИРУЮЩЕГО БЕЛКА ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА SLAMF7 У БОЛЬНЫХ ММ В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. SLAMF7 (Signaling lymphocytic activation molecule factor — CD319), мембранный белок семейства сигнальных лимфоцитарных молекул активации, в норме экспрессируется на иммунных клетках, на опухолевых плазматических клетках экспрессия SLAMF7 усиливается. Поверхностный домен SLAMF7 расщепляется ферментами, и его растворимая часть циркулирует в крови и может быть обнаружена в сыворотке методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). В исследованиях было показано, что растворенный белок SLAMF7 определялся у больных ММ, но не у здоровых доноров и пациентов с моноклональной гаммапатией неопределенного значения. Однако патофизиологическая роль циркулирующего белка SLAMF7 и взаимосвязь с клинико-диагностическими характеристиками у больных ММ изучены недостаточно.

Цель работы. Оценить концентрацию растворенного SLAMF7 у больных ММ в дебюте заболевания.

Материалы и методы. В проспективное исследование с июня по сентябрь 2021 г. включено 18 больных ММ (8 женщин, 10 мужчин) в возрасте от 26 до 70 лет (медиана 54) с впервые диагностированной ММ. Диагноз устанавливали в соответствии с критериями Международной рабочей группы по изучению множественной миеломы 2014 г. (IMWG 2014 г.). Стадия заболевания по системе ISS в момент диагностики была расценена как I у 8 больных (45%), II — у 5 (27,5%), III — в 5 случаях (27,5%). По системе R-ISS: I ст. — 5 больных (27,5%), II ст. — 5 (27,5%), III ст. — 6 (34%), в 2 случаях (11%) — определить невозможно. Концентрация растворенного SLAMF7 в сыворотке оценивалась методом ИФА. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы SPSS.

Результаты и обсуждение. Циркулирующий белок SLAMF7 детектировали в сыворотке крови у 39% больных (n=7) в диапазоне значений от 1,14 до 5,43 нг/мл (медиана 2,8), в 61% (n=11) случаев растворимый SLAMF7 не обнаружен. Проведено сопоставление клинико-лабораторных параметров и детекции растворенного SLAMF7 у больных ММ в дебюте заболевания (таблица). При обнаружении растворенного SLAMF7 в сыворотке крови выявлялись следующие статистически значимые (p<0,05) зависимости — у больных из группы детектируемой концентрации растворенного белка SLAMF7 чаще выявлялась анемия (p=0,023), высокие показатели азотемии (p=0,001), отмечалась повышенная активность ЛДГ (p=0,027), увеличивалась концентрация вовлеченных СЛЦ (p=0,004), и концентрация β2-микроглобулина

(p=0,006), а при цитологическом исследовании костного мозга процент плазматических клеток был выше, что отражает активность опухолевого процесса. Проведенный корреляционный анализ в группе больных с циркулирующим SLAMF7 показал, что при нарастании концентрации растворенного SLAMF7 повышается активность ЛДГ (0,55, p=0,029), увеличивается концентрация вовлеченных СЛЦ (0,65, p=0,018) и снижается концентрация гемоглобина (-0,76, p=0,009).

Закключение. Свободно циркулирующий растворенный белок SLAMF7 детектируется в дебюте заболевания у 39% больных ММ. Выявлена взаимосвязь между циркуляцией растворенного белка SLAMF7 и активностью опухолевого процесса в дебюте ММ.

Таблица. Сопоставление клинико-лабораторных параметров и концентрации растворенного SLAMF7 у больных ММ в дебюте заболевания

Параметры	Клинико-лабораторные показатели в зависимости от наличия растворенного SLAMF7 в крови (медиана, разброс значений)		Р-значение
	Не обнаружен (n=11)	Обнаружен (n=7)	
Возраст	53	55	0,999
Пол (м/ж)	6/5	3/3	NS
DS (II/III)	1/10	1/6	0,161
DS подстадия (A/B)	9/2	4/3	NS
ISS (I/II/III)	5/4/2	3/1/3	0,294
R-ISS (I/II/III/неизвестно)	3/2/3/3	2/2/3/0	0,216
Гемоглобин (г/л)	119 (73–141)	98 (76–146)	0,023
Лейкоциты (x10 ⁹ /л)	5,93 (4,2–8)	7,71 (3,15–11,3)	0,101
Тромбоциты (x10 ⁹ /л)	215 (101–339)	201 (123–337)	0,142
Концентрация общего белка (г/л)	99,5 (79–150)	79,9 (57–110)	0,354
Концентрация общего кальция (ммоль/л)	2,35 (1,23–2,62)	2,6 (2,23–2,76)	0,711
Концентрация креатинина (мкмоль/л)	80 (52–260)	87,5 (45–399)	0,001
Концентрация альбумина (г/л)	39 (22,9–44)	41,8 (33–47,2)	0,325
Активность ЛДГ (Е/л)	150 (118–269)	217 (173–519)	0,027
β2-микроглобулин (мг/л)	2,77 (1,73–3,74)	3,8 (1,73–38,8)	0,006
М-градиент (г/л)	35,7 (2,6–82,7)	15,2 (0–40,8)	0,044
Концентрация вовлеченной СЛЦ (мг/л)	63 (25–6475)	436 (26–354500)	0,004
Экскреция белка Бенс-Джонса (г/сут)	0,1 (0–4,4)	0,7 (0–2,6)	0,110
Плазматические клетки в миелограмме (%)	11,6 (1–46,8)	20,8 (0,4–50)	0,006
Цитогенетические аномалии высокого риска (+/-/неизвестно)	4/4/3	2/5/0	NS
Костные плазмцитомы (+/-)	8/3	5/2	0,906
Экстрamedуллярные плазмцитомы (+/-)	2/9	1/6	0,566

Степанова В. Н., Маслова О. Б., Шукман С. А.

ДИНАМИКА ЗАГОТОВКИ КОНЦЕНТРАТА ТРОМБОЦИТОВ С 2019 ПО 2021 ГОД С УЧЕТОМ ИЗМЕНИВШИХСЯ ПОТРЕБНОСТЕЙ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ ИНФЕКЦИИ COVID-19

ГБУЗ СОКСПК

Введение. Задача учреждений службы крови — бесперебойное, с учетом потребностей медицинских организаций,

обеспечение качественными, безопасными и эффективными компонентами донорской крови, в том числе и концентратом

тромбоцитов. Основными потребителями КТ в Самарской области являлись гематологические и онкологические отделения больниц, которые периодически перепрофилировали свои койки с учетом эпидемиологической ситуации в городе. Соответственно менялась потребность в трансфузиях и заготовке донорских тромбоцитов.

Цель работы. Анализ опыта работы ГБУЗ «СОКСПК» за период с 2019 по 2021 г. в связи с потребностями медицинских организаций города и области в трансфузиях КТ.

Материалы и методы. На ГБУЗ СОКСПК используются несколько технологий приготовления тромбоцитов: аппаратный аферез тромбоцитов, пулирование тромбоцитов из ЛТС, концентрат тромбоцитов из единицы крови. Для обеспечения качества и безопасности КТ используются методы: фильтрационная элиминация лейкоцитов; использование взвешивающих растворов; редукция патогенов и аллогенных лейкоцитов в КТ на аппарате Intercept. Изучена динамика изменений структуры показателей заготовки тромбоконцентрата. 2019 год: 859 процедур тромбоцитоза, заготовлено 1707 доз КТ (в том числе полученный методом афереза патогенредуцированный — 24 дозы) и 2403 дозы из единицы крови; 2020 год: 869 процедур тромбоцитоза, заготовлено 1751 доза КТ (в том числе: полученный методом афереза в плазме 1375 доз, полученный методом афереза в добавочном растворе SSP — 376 доз) и 856 доз из единицы крови; 10 месяцев 2021 года: 535 процедур тромбоцитоза, заготовлено

1275 доз КТ (в том числе: полученный методом афереза в плазме 80 доз, полученный методом афереза в добавочном растворе SSP — 1051 доза, полученный методом афереза патогенредуцированный — 144 дозы), КТ из единицы крови пулированный в добавочном растворе — 99 доз, КТ из единицы крови пулированный патогенредуцированный — 238 доз и тромбоциты из единицы крови — 171 доза.

Результаты и обсуждение. В 2020–2021 гг. в условиях пандемии инфекции COVID-19 потребность медицинских организаций в трансфузиях КТ практически не изменилась. Плановые заявки медицинских организаций обеспечиваются за счет КТ, заготовленного методом афереза или из единицы крови пулированного в добавочном растворе, с дополнительным проведением инактивации. На случай экстренных заявок в ночное время в выходные и праздничные дни используется пулированный КТ.

Заключение. С 2021 года в службе крови Самарской области принципиально изменился подход к заготовке КТ с помощью современных технологий. Освоен и внедрен метод заготовки пулированных тромбоцитов. Заготовка производится на добавочном растворе SSP+, что позволяет улучшать сохранность тромбоцитов, снижает риск аллергических реакций и уменьшает титр анти-ABO и других антител. Растет количество патогенредуцированных доз КТ, но экономическая целесообразность этого метода не позволяет использовать его на постоянной основе. Заготовка тромбоцитов из единицы крови с мая 2021 года не производится.

Столяр М. А.¹, Тимерман А. Д.²

УРОВЕНЬ МИКРОРНК miR-155 В ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ ЗАВИСИТ ОТ УРОВНЯ ЛИМФОЦИТОВ

¹Красноярский филиал ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ФГАОУ ВО «Сибирский федеральный университет»

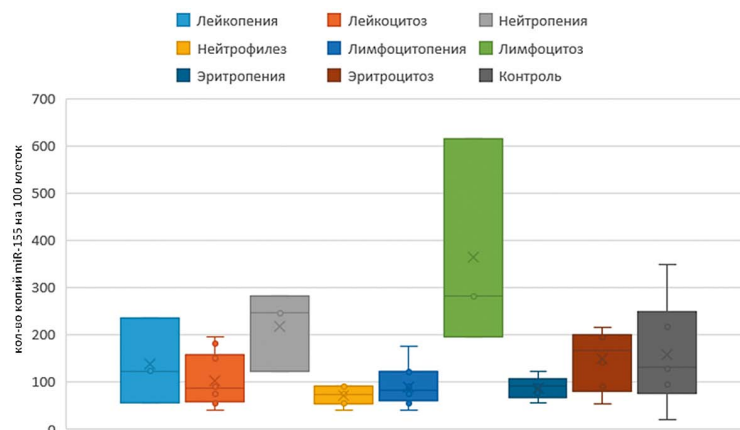
Введение. МикроРНК miR-155 участвует в регуляции процессов кроветворения и играет важную роль в формировании клеточного иммунитета за счет вовлечения в дифференцировку Th1- и Th2-клеток. МикроРНК miR-155 экспрессируется как в лимфоидных, так и в миелоидных клетках. Ранее было показано, что miR-155 вовлечена в патогенез ХЛЛ, ОМЛ, ХЛЛ и лимфом, описаны изменения ее уровня в плазме крови и мононуклеарной фракции, однако остается неясным, какие клетки являются основными источниками miR-155 при тестировании проб цельной крови.

Цель работы. Определить зависимость уровня микроРНК в крови от соотношения основных клеточных элементов.

Материалы и методы. В исследование были включены обезличенные пробы крови 25 пациентов с патологической гемограммой, из которых 11 проб преимущественно с лейкоцитозом ($Me=13,65 \times 10^9$ кл/л), 3 с лейкопенией ($Me=2,7 \times 10^9$ кл/л), 8 с нейтрофилизом ($Me=13,44 \times 10^9$ кл/л), 3 с нейтропенией ($Me=1,67 \times 10^9$ кл/л), 3 с лимфоцитозом ($Me=3,1 \times 10^9$ кл/л), 12 с лимфоцитопенией ($Me=0,7 \times 10^9$ кл/л), 6 с эритропенией ($Me=3,17 \times 10^{12}$ кл/л) и 6 эритроцитозом ($Me=5,23 \times 10^{12}$ кл/л), а также 6 проб крови здоровых добровольцев. Выделение микроРНК осуществлялось методом фенол-хлороформной экстракции, определение уровня miR-155 производилось методом ПЦР в реальном времени на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad) с использованием тест-системы, разработанной в Красноярском филиале ФГБУ «НМИЦ гематологии». Результаты были пересчитаны из пороговых циклов ПЦР (Ct) в количество копий молекул микроРНК miR-155 в соответствии с калибровочным графиком и нормированы (число копий на 100 клеток). Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась непараметрическим критерием Манна – Уитни.

Результаты и обсуждение. Выявлено увеличение микроРНК miR-155 у пациентов с лимфоцитозом и с нейтропенией. Лимфопения и нейтрофилиз, напротив, характеризовались сниженным уровнем miR-155 (рис.). Также было показано, что уровень miR-155 в общей фракции лейкоцитов прямо коррелирует с количеством лимфоцитов. Значимых различий по уровню miR-155 между пациентами с эритроцитозом и эритропенией обнаружено не было.

Заключение. Результаты исследования демонстрируют, что основным источником микроРНК miR-155 в пробах цельной крови является лимфоцитарная фракция клеток. Интерпретация результатов исследования диагностической эффективности уровня экспрессии miR-155 в пробах крови должна учитывать различия количества лимфоцитов в сравниваемых группах.



Студёнов Г. В., Воронцова Н. А., Сенникова Ж. В., Попов А. А., Уварова Е. Е., Клычбаев Т. С., Гаджиева Р. А.

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА ТРАНСФУЗИЙ КОМПОНЕНТОВ КРОВИ В АКУШЕРСКОМ СТАЦИОНАРЕ III А УРОВНЯ

ГАЗ3 «Оренбургская областная клиническая больница № 2»

Введение. Переливание компонентов крови — ответственная операция трансплантации. Показания к переливанию крови

должны быть строго обоснованы. У реципиента возможно развитие различных реакций и осложнений.

Цель работы. Оценить практику переливания крови и ее компонентов в акушерском стационаре в современных условиях.

Материалы и методы. В работе представлен анализ всех случаев переливания препаратов крови за 9 месяцев 2021 года в Областном перинатальном центре ГАУЗ «ОКБ № 2».

Результаты и обсуждение. Основной объем проводимых трансфузий в акушерском стационаре приходится на беременных, рожениц и родильниц. За данный период родоразрешены 4444 беременные. Трансфузия препаратов крови по различным показаниям выполнена 109 пациенткам (2,5% от общего числа родов). Из них в 30% случаев потребовалась повторная трансфузия. Всего было перелито 66 218 мл ЭВУЛТ 98 (92%) женщинам, 47 940 мл СЗП 53 (48,6%) пациенткам, 120 доз криопреципитата 15 (14%) роженицам, 10 ЕД тромбоконцентрата в 2 (14,8%) случаях. Переливание препаратов крови проводилось в плановом и экстренном порядке. В отделении акушерской патологии беременности 8 беременным проведено плановое переливание ЭВУЛТ по поводу тяжелой анемии накануне родоразрешения, одной беременной переливание ЭВУЛТ проводилось трижды в связи с тяжелой гемолитической анемией. Еще одной беременной, по поводу коагулопатии неясного генеза, трижды проведено переливание СЗП перед родоразрешением. К сожалению, акушерская практика зачастую требует внеплановых лечебных мероприятий. Показаниями для переливания в экстренном порядке были:

— для эритроцитосодержащих препаратов — в 52 случаях (53%) анемия тяжелой степени, в 46 (47%) — массивная кровопотеря;

— для СЗП — массивное кровотечение у 39 (83%) женщин и ДВС-синдром у 14 пациенток (18%);

— для криопреципитата — массивное кровотечение у 15 родильниц;

— для концентрата тромбоцитов — исходная тяжелая тромбоцитопения у двух рожениц (1,8%).

Объем кровопотери в родах, риски кровотечения и вероятность гемотрансфузий напрямую коррелирует со способом родоразрешения. Среди тех, кому проводилась гемотрансфузия, 49 пациенток (45%) родоразрешены через естественные родовые пути, у 60 (55%) проведена операция кесарева сечения (в плановом порядке — 36%, в экстренном порядке — 64%). Объем кровопотери во время операции составил от 480 до 3000 мл. При развитии массивного кровотечения у 20 пациенток переливание препаратов крови проводилось в условиях нарастания объема кровопотери и вынужденного расширения объема операции: перевязка маточных и яичниковых сосудов, наложение компрессионных швов, удаление матки. В послеродовом отделении в позднем послеродовом периоде переливание ЭВУЛТ было проведено 13 родильницам по поводу тяжелой анемии в общем объеме 7235 мл. Из них было 5 послеоперационных пациенток с исходной анемией и интраоперационной кровопотерей от 500–1100 мл.

Заключение. В практике врача — акушера-гинеколога переливание препаратов крови по-прежнему остается незаменимым средством спасения жизни женщин при массивных акушерских кровотечениях. Экстренные ситуации требуют безотлагательных решений по переливанию различных компонентов.

Суборцева И. Н.¹, Меликян А. Л.¹, Чабаева Ю. А.¹, Куликов С. М.¹, Меньшакоев С. Н.², Новоселов К. П.³, Сычева Т. М.⁴, Сендерова О. М.⁵, Касимова Т. Ю.⁶, Мясников А. А.⁷, Костылева М. Б.⁸, Андреевская Е. А.⁹, Саврилова А. М.¹⁰, Королева Е. В.², Васильева А. С.³, Князева Е. А.³, Степочкин И. С.³, Полевая В. П.⁴, Лагута В. С.⁷, Паровичникова Е. Н.¹

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РЕГИСТРА БОЛЬНЫХ МИЕЛОФИБРОЗОМ И ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИЕЙ С КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫМИ СИМПТОМАМИ В УСЛОВИЯХ РУТИННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ В РФ

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, ²ГБУЗ Тверской области «ОКБ», ³ГБУЗ «Новгородская областная клиническая больница», ⁴ГБУЗ АО Александр-Маринская областная клиническая больница № 1, ⁵ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», ⁶ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, ⁷ГБУЗ РК «РБ им. В.А. Баранова», ⁸ГБУЗ УР «Первая Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики», ⁹ГБУЗ «ККБ», г. Чита, ¹⁰ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»

Введение. Миелопролиферативные новообразования (МПН) характеризуются наличием конституциональных симптомов, высоким риском тромбозов и возможной трансформацией в острый миелоидный лейкоз. Наличие конституциональных симптомов является неблагоприятным прогностическим фактором, который включен в прогностические шкалы по определению ожидаемой общей выживаемости больных миелофиброзом (МФ) (IPSS, DIPSS, DIPSS+). Методы лечения МПН направлены на профилактику развития угрожающих жизни осложнений (например, тромбоза), и выбор терапевтической тактики основан на оценке риска тромботических осложнений в случае истинной полицитемии (ИП), определении ожидаемой продолжительности жизни в случае первичного миелофиброза (ПМФ). При выборе метода лечения необходимо учитывать не только детальную оценку прогноза, риск сосудистых осложнений, но и выраженность конституциональных симптомов, наличие спленомегалии. В Российской Федерации недостаточно данных относительно тяжести и проявлений конституциональных симптомов, а также по оценке эффективности терапии МПН.

Цель работы. Описать терапевтические методы, применяемые для контроля заболевания у пациентов с МФ и ИП, а также описать проявления и тяжесть симптомов заболевания в рамках стандартной клинической практики.

Материалы и методы. В исследовании принимают участие 44 центра в РФ. С декабря 2020 г. по сентябрь 2021 г. в регистр включено 435 пациентов с МПН: МФ — 207, ИП — 206, диагноз не указан — 22 случая. В группе больных МФ: ранняя стадия ПМФ — 44%, фиброзная стадия ПМФ 40%, пост-ИП МФ 13%,

пост-ЭТ МФ 3%. Во всей группе диагноз установлен до 2001 г. в 2,7% случаев, с 2001 по 2008 г. — 3,8%, с 2008 по 2017 г. — 47,0%, после 2017 г. — 46,5%.

Результаты и обсуждение. Соотношение мужчины:женщины у больных МФ 1:2 (68:139), у больных ИП 1:1,8 (72:134). На момент установления диагноза медиана возраста больных МФ 53 года (51 — 51 год), ИП 54 года (52–58 лет). Группа риска больных ИП согласно шкале Marchioli определена как низкий в 51% случаев, промежуточный — 39%, высокий — 10%. Группа риска больных МФ согласно индексу IPSS определена как низкий — 24%, промежуточный-1 — 34%, промежуточный-2 — 26%, высокий — 16%; согласно прогностическому индексу DIPSS низкий — 25%, промежуточный-1 — 47%, промежуточный-2 — 23%, высокий — 5%. Прогноз по индексу DIPSS+ определялся только у 32 пациентов, кому было выполнено цитогенетическое исследование. Распределение по группам риска: низкий — 19%, промежуточный-1 — 16%, промежуточный-2 — 31%, высокий — 34%. Информация о проводимой терапии первой линии доступна только для 107 пациентов: терапию гидроксикарбамидом получали 84,12%, препараты рекомбинантного интерферона альфа-2b — 3,74%, пегилированный интерферон альфа-2a — 0,93%, бусульфид — 0,93%, руксолитиниб — 9,35%, другие препараты — 0,93%.

Заключение. В настоящее время получены предварительные данные. Дальнейшее формирование регистра позволит структурировать накопленную информацию. Ожидается, что анализ собранной информации позволит оптимизировать тактику ведения больных ИП, МФ с конституциональными симптомами.

При поддержке «Новартис».

Судницына Ю. С.¹, Скверчинская Е. А.², Ружникова Т. О.², Зубина И. М.³, Суглобова Е. Д.³, Миндукшев И. В.², Борисов Ю. А.³

V СТАДИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК АССОЦИИРОВАНА С МУЛЬТИФАКТОРНЫМ СНИЖЕНИЕМ ДЕФОРМИРУЕМОСТИ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭРИТРОЦИТОВ

¹ЦТП ФХФ РАН, ²ИЭФБ РАН, ³СПСПГМУ им. ак. И.П. Павлова

Введение. В условиях уремии в эритроцитах наблюдаются такие структурные и функциональные нарушения, как сниженная антиоксидантная активность, повышенная адгезионная способность к эндотелию, нарушение асимметрии бислоя и белкового состава мембраны, т.е. факторы, потенциально дестабилизирующие выполнение основной газотранспортной функции эритроцитов и приводящие в том числе к преждевременной элиминации клеток или внутрисосудистому гемолизу и, опосредованно, к развитию и усугублению нефрогенной анемии. Однако механизмы развития перечисленных нарушений исследованы не в полной мере. Детальное изучение свойств эритроцитов и механизмов воздействия на них травмирующих факторов имеет большое значение для коррекции схем лечения анемий различной этиологии.

Цель работы. Охарактеризовать биофизические и функциональные изменения эритроцитов в условиях хронической болезни почек V стадии (ХБП V) и экстракорпорального гемодиализа (ГД).

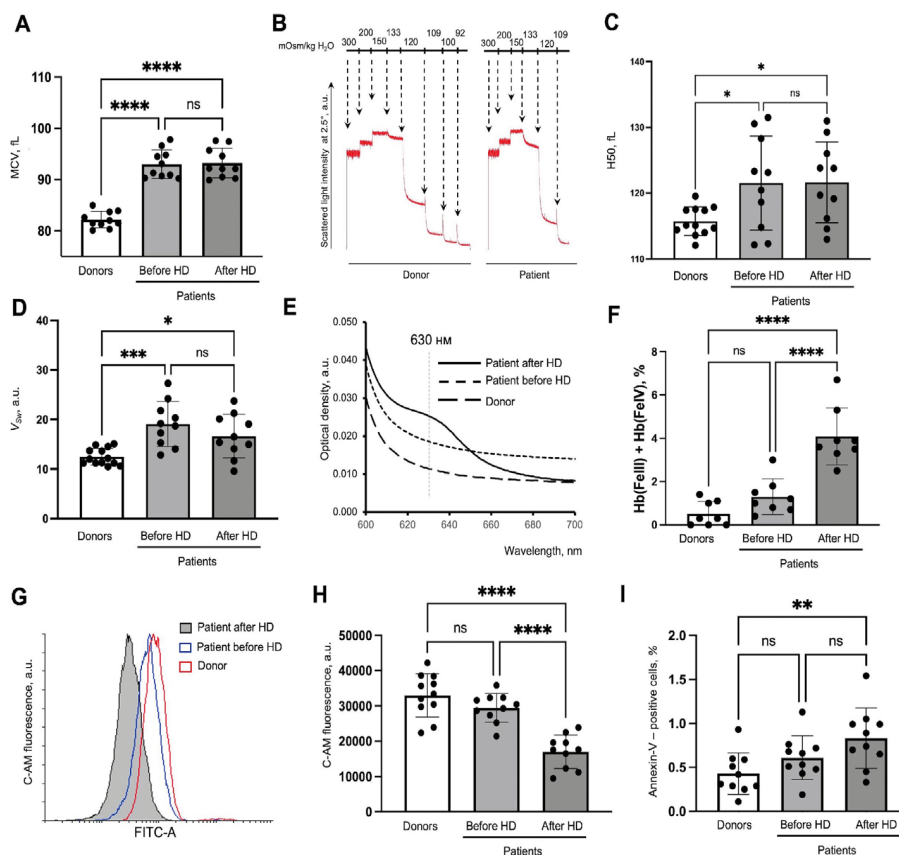
Материалы и методы. Методами лазерной дифракции, проточной цитометрии и спектрофотометрии были исследованы влияние ХБП V и сеанса 4-часового ГД на деформационные (осмотическая и аммонийная резистентность, ОРЭ и АРЭ) и функциональные (активность внутриклеточных эстераз; экстернализация фосфатидилсерина, ФС; состояние гемоглобина, Нб) показатели эритроцитов пациентов в сравнении с эритроцитами здоровых доноров.

Результаты и обсуждение. 1. Уремическая интоксикация и постоянное нахождение эритроцитов в окружении гипертонической плазмы, а не сам сеанс ГД вызывают нарушение деформационных характеристик эритроцитов, отчасти приводящее к анемическому синдрому. Несмотря на циклическое нахождение в гипертонической плазме, средний объем эритроцитов пациентов (до и после сеанса ГД) был на 13% выше в сравнении с донорами (рис. А). Эритроциты пациентов (до и после ГД) были менее осмотически резистентны по сравнению с клетками доноров (рис. В, С). Снижение ОРЭ может быть вызвано макроцитарной анемией в условиях циклической гипертонической плазмы и, вероятно, является причиной выявленного повышенного содержания свободного Нб в плазме пациентов. Аммонийный стресс-тест показал, что параметр, характеризующий функцию белка полосы 3 — скорость увеличения объема (V_{sw}), у пациентов был значимо выше, чем у здоровых доноров (рис. D). По-видимому, уремия дестабилизирует функцию

этого белка. 2. Сеанс ГД приводит к возникновению маркерных признаков апоптоза, ассоциированного со слабым окислительным стрессом. В эритроцитах пациентов (после ГД vs. до ГД) было отмечено повышенное образование феррильных форм Нб (рис. Е, F), повышение экстернализации ФС (рис. I) и впервые показано снижение эстеразной активности (рис. G, H), вызванное сеансом ГД. Выявленные изменения, вероятно, играют важную роль в прогрессии нарушения функций эритроцита и усугублении почечной анемии при ХБП V.

Заключение. Таким образом, совокупность воздействия уремии и ХГД, по-видимому, вызывает мультифакторное снижение функций эритроцитов пациентов ГД, что, по-видимому, способствует усугублению почечной анемии.

Исследование выполнено при поддержке РФФИ в рамках проекта № 19-315-60015 (ЮС) и ГЗ АААА-А18-118012290371-3 (ЮС, ЕС, ТР, ИМ).



Тандилова К. С., Клясова Г. А., Хрульнова С. А., Троицкая В. В., Кузьмина Л. А., Галстян Г. М., Кравченко С. К., Грибанова Е. О., Звонков Е. Е., Савченко В. Г., Паровичникова Е. Н.

ПРЕДИКТОРЫ ИСХОДА ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ENTEROBACTERALES С ПРОДУКЦИЕЙ КАРБАПЕНЕМАЗ, У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Инфекции, вызванные *Enterobacteriales* с продукцией карбапенемаз, характеризуются тяжелым течением у больных с заболеваниями системы крови.

Цель работы. Изучить предикторы исхода инфекции, вызванной *Enterobacteriales* с продукцией карбапенемаз, у больных с заболеваниями системы крови.

Материалы и методы. В проспективное исследование были включены больные с заболеваниями системы крови и впервые диагностированной инфекцией, вызванной *Enterobacteriales*

с продукцией карбапенемаз, находившиеся на лечении в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (2014–2019 гг.). Наличие генов карбапенемаз blaOXA-48, blaKPC, blaNDM, blaVIM, blaIMP определяли методом ПЦР в режиме реального времени (АмплиСенс©, Россия). Сиквенс-типы (sequence type, ST) устанавливали при анализе результатов мультилокусного сиквенс-типирования (MLST) в соответствии с аллельными профилями базы данных Института Пастера. Выживаемость определяли на 30-й день от даты диагностики инфекции, критериями

излечения инфекции явились нормотермия ≥ 5 дней, регресс источников инфекции, отмена антибиотиков.

Результаты и обсуждение. В исследование были включены 63 пациента (35 мужчин, 28 женщин, медиана возраста — 46 лет, острый лейкоз — 47,6%, неходжкинские лимфомы — 27%, противоопухолевая терапия — 34(54%), трансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови — 18(28,6%), аллогенная—16). Преобладали инфекции кровотока (71,4%), у 42,2% отмечали диссеминацию в другие органы; 19% — пневмония, 7,9% — инфекция мочевыводящих путей, 1,6% — инфекция кожи и мягких тканей. Возбудители инфекции были представлены 3 видами: *K. pneumoniae* 61 (96,8%), *E. coli* 1 (1,6%), *S. marcescens* 1 (1,6%). Гены карбапенемаз включали: blaOXA-48 (87,3%), blaNDM (4,8%), blaOXA-48+blaNDM (3,2%), blaKPC (3,2%). При МЛСТ было детектировано 10 сиквенс-типов среди *K. pneumoniae* с преобладанием ST395 (40%) и ST23 (30%). Общая выживаемость составила 56,9% (рис. А) и была достоверно ниже при инфекции кровотока с диссеминацией (27,8% против 83,3% при пневмонии), рис. Б. Выживаемость была выше среди больных, получавших терапию цефтазидим/авибактам-содержащими режимами (75% против 43,6%, $p=0,04$), рис. В. При инфекции, вызванной *K. pneumoniae*, принадлежшими к ST23, показатели выживаемости на 30-й день были хуже (38,9% против 75%), рис. Г. Предиктором выживаемости на 30-й день явилось восстановление гранулоцитопоза (ОР 0,284; $p=0,028$), а наличие септического шока (ОР 2,584; $p=0,035$) на момент диагностики инфекции было фактором неблагоприятного исхода. Излечение инфекции было достигнуто у 29 (46%) из 63 больных. Предиктором излечения от инфекции явилось

использование режимов противомикробной терапии на основе цефтазидима/авибактама (ОР 0,096; $p=0,002$).

Закключение. При инфекции, вызванной *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз, преобладали инфекции кровотока. В большинстве случаев возбудителем инфекции являлись ОХА-48-продуцирующие *K. pneumoniae*. Предиктором неблагоприятного исхода на 30-й день было развитие септического шока на момент манифестации инфекции; протективным фактором — восстановление гранулоцитопоза; предиктором излечения — использование режимов противомикробной терапии, включающих цефтазидим/авибактам.

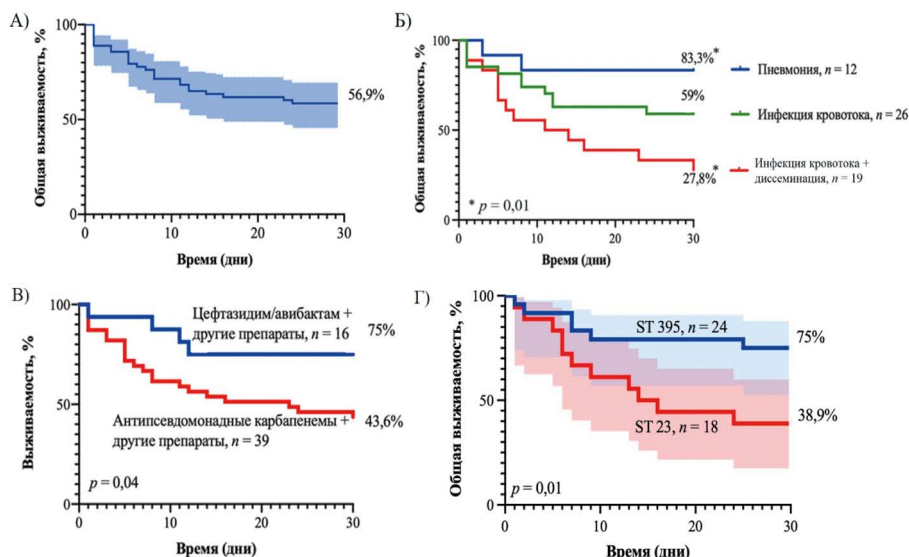


Рисунок. Выживаемость на 30-й день: А) все больные, Б) в зависимости от локализации инфекции, В) в зависимости от режима противомикробной терапии; Г) в зависимости от сиквенс-типа (ST) возбудителя инфекции

Танкаева Х. С.¹, Лачуева М. К.², Абдулаев И. А.², Хизбулаева Н. С.², Жибурт Е. Б.³

ИЗМЕНЕНИЕ РАБОТЫ СЛУЖБЫ КРОВИ ДАГЕСТАНА В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ

¹ГБУ РД «Республиканская станция переливания крови», ²ГБУ РД «РСПК», ³НМХЦ им. Н.И. Пирогова

Введение. Дается предварительная оценка Республики Дагестан по количеству жителей, по доле заболевших COVID-19. Отмечена особенность потребления компонентов крови в Республике Дагестан по сравнению с общероссийскими показателями: 1) снижение отношения выданных объемов эритроцитов и плазмы; 2) относительно небольшое количество выданных тромбоцитов; 3) повышенная потребность в криопреципитате; 4) лечение пациентов с талассемией.

Цель работы. С целью выявления закономерности заготовки и выдачи крови и ее компонентов в начальный период пандемии

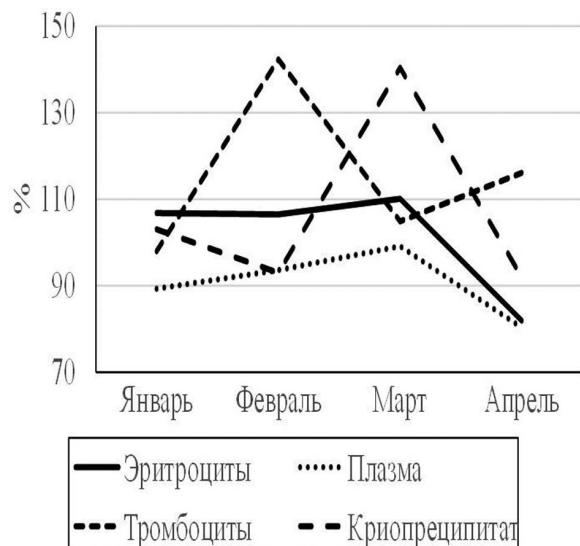


Рис. Изменение работы службы крови Дагестана в условиях пандемии

COVID-19 в Республике Дагестан, подверглись оценке ежемесячные показатели заготовки и выдачи крови и ее компонентов перед объявлением режима повышенной готовности и сразу после него.

Материалы и методы. Дается развернутая характеристика мер и условий, позволивших справиться с обеспечением компонентами крови лечебных учреждений в условиях карантина. Представлены способы усиления агитационной работы, в частности по переводу доноров плазмы в доноров тромбоцитов и доноров цельной крови, персонализации режима приглашения доноров, введения практики доставки доноров транспортом РСПК, взаимодействия РСПК и других организаций.

Результаты и обсуждение. Выявлен рост заготовки компонентов крови в 1-м квартале 2020 г. по сравнению с аналогичным периодом 2019 г. и резкое падение сразу после введения режима повышенной готовности. Обнаружен высокий относительный спрос на тромбоконцентрат при сниженной донорской активности. Перечислены предпринятые меры для обеспечения потребности.

Закключение. Дается отзыв о деятельности РСПК. Представляются результаты деятельности как показателей успешного решения задач, вставших перед РСПК в связи с пандемией COVID-19.

Таблица. Выдача компонентов крови в 2019–2020 гг. в РД, доз

	Январь		Февраль		Март		Апрель	
	2019	2020	2019	2020	2019	2020	2019	2020
Эритроциты	842	899	781	832	771	849	829	679
Плазма	1044	932	909	851	803	796	943	757
Тромбоциты	304	298	208	296	243	255	274	318
Криопреципитат	271	279	229	213	193	271	201	185

Танкаева Х. С.¹, Шестаков Е. А.², Мельниченко В. Я.², Жибурт Е. Б.²

ВНЕДРЕНИЕ ПЕРЕЛИВАНИЯ ПАТОГЕНРЕДУЦИРОВАННЫХ ТРОМБОЦИТОВ В МНОГОПРОФИЛЬНОЙ КЛИНИКЕ

¹Республиканская станция переливания крови, ²Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова

Введение. Потребность в переливании донорских тромбоцитов возрастает, что обуславливает интерес к эффективности их применения в многопрофильной клинике. Аферезные тромбоциты получают от материально заинтересованных регулярных доноров, что увеличивает риск донации в период диагностического окна гемотрансмиссивных инфекций. Оптимальным и эффективным методом профилактики передачи инфекции от донора к реципиенту при данном способе заготовки является инактивация патогенов в контейнере с концентратом донорских тромбоцитов. Основным потребителем тромбоцитов в Пироговском центре являются пациенты онкогематологического профиля, реже — пациенты хирургического профиля с тромбоцитопениями и/или дисфункцией тромбоцитов различного генеза. С февраля 2019 года в Пироговском центре внедрено переливание полученных по федеральной программе тромбоцитов, патогенредуцированных амотосаленом и ультрафиолетом А.

Цель работы. Оценить клиническую эффективность переливания патогенредуцированных тромбоцитов.

Материалы и методы. Изучили результаты переливаний 4 видов концентратов тромбоцитов, приготовленных методом афереза:

— аппарат COM.TEC (Fresenius Kabi, Германия), добавочный раствор SSP+ (Macopharma, Франция), инактивация патогенов амотосаленом и ультрафиолетом А (Intercept, Cerus, США), $2,5 \times 10^{11}$ тромбоцитов, 269 доз,

— аппарат MCS+ (Haemonetics, США), $2,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов, 48 доз,

— аппарат COM.TEC (Fresenius Kabi, Германия), $3,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов, 305 доз,

— аппарат COM.TEC (Fresenius Kabi, Германия), инактивация патогенов рибофлавином и ультрафиолетом В (Intercept, Cerus, США), $3,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов, 52 дозы.

Результаты и обсуждение. 674 переливания тромбоцитов получили 310 пациентов, в том числе 178 женщин (57,4%). Трансплантацию кроветворных стволовых клеток получили 253 пациента (81,6%). Кровотечение наблюдали у 29 человек (9,4%). 97 пациентов получили переливание эритроцитов (311 доз). 7 пациентов получили переливание плазмы (от 2 до 19 доз, всего 67 доз). Два фактора улучшают логистику и обуславливают повышенную доступность патогенредуцированных тромбоцитов. Во-первых, использование добавочного раствора позволяет переливать тромбоциты без учета АВО-фенотипа. Соответственно, доля АВО-неидентичных трансфузий патогенредуцированных тромбоцитов на 9% выше, чем в контрольной группе ($p < 0,007$). Во-вторых, остаточный срок хранения патогенредуцированных тромбоцитов в среднем на 0,7 дня больше, чем в контрольной группе. В исследуемых группах нет отличий интервалов между переливаниями тромбоцитов и последующими трансфузиями тромбоцитов и эритроцитов. Трансфузионных реакций не наблюдали.

Заключение. Переливание тромбоцитов позволяет благополучно, без кровотечений, преодолеть период цитопении онкогематологическим пациентам, реципиентам стволовых кроветворных клеток. Внедрение интерсепт-патогенредуцированных тромбоцитов в добавочном растворе не ухудшает эффективность гемостатической терапии и улучшает логистику концентратов тромбоцитов, что позволяет понизить количество тромбоцитов, являющееся показанием для профилактического переливания тромбоцитов.

Тезиков Ю. В., Липатов И. С.

ИНФОРМАТИВНОСТЬ ЛЕЙКОЦИТАРНЫХ ИНДЕКСОВ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У БЕРЕМЕННЫХ

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Введение. В условиях пандемии COVID-19 (С19) клиническую ценность представляют широко доступные тесты, отражающие реакцию иммунной системы в зависимости от тяжести инфекционного процесса. Дискуссия о количественном состоянии моноцитарного и лейкоцитарного звена у беременных с С19 может решиться путем оценки лейкоцитарных индексов (ЛИ), интегративно определяющих состояние врожденного иммунитета, воспалительного статуса, системного ответа на вирусную и цитокинную альтерацию, эндогенную интоксикацию и общую сенсибилизацию.

Цель работы. На основе оценки информативности ЛИ разработать ранние диагностические критерии, характеризующие трансформацию среднетяжелой степени тяжести С19 у беременных в тяжелую форму.

Материалы и методы. Беременные с С19 без сопутствующей соматической и инфекционной патологии в III триместре гестации составили группы сравнения: I — 345 со среднетяжелым течением (IA — 327 беременных без ухудшения состояния, IB — 18 (5,2%) с трансформацией в тяжелую форму); II — 25 с исходно тяжелым течением; III (контрольную) — 45 женщин с физиологической гестацией. Проводилась дифференциально-критериальная оценка цитогрaмм общего анализа крови с развернутой лейкоформулой с расчетом 4 интегральных коэффициентов: индекса сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК), индекса аллергизации (ИА), лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), индекса прогнозирования (ИП — отношение ЛИИ до начала заболевания к ЛИИ при проявлениях заболевания). Информативность ЛИ

оценивалась ROC-анализом, тестами клинической эпидемиологии (чувствительность (Se), специфичность (Sp), предсказательная вероятность положительного (+PV) и отрицательного (-PV) результатов, диагностическая точность метода (P)).

Результаты и обсуждение. ЛИ в IA, IB, II, III группах составили соответственно: ИСЛК — $2,1 \pm 0,25$, $2,9 \pm 0,3$, $3,1 \pm 0,3$, $1,8 \pm 0,2$; ИА — $1,0 \pm 0,08$, $1,5 \pm 0,2$, $1,6 \pm 0,18$, $0,7 \pm 0,05$; ЛИИ — $1,7 \pm 0,22$, $1,8 \pm 0,24$, $2,8 \pm 0,31$, $1,1 \pm 0,09$; ИП — $0,65 \pm 0,06$, $0,61 \pm 0,07$, $0,39 \pm 0,05$. Отсутствие статистически значимых различий между IB и II группами по ИСЛК ($p = 0,65$) и ИА ($p = 0,43$) позволило выделить данные показатели в качестве дополнительных критериев для ранней диагностики тяжелого течения С19. По ЛИИ и ИП между беременными IB и II групп получены статистически значимые различия ($p < 0,001$), что свидетельствует об отсутствии возможности своевременной диагностики тяжелого течения С19 по данным тестам. С помощью ROC-анализа рассчитаны пороговые значения для ранней диагностики тяжелого течения С19 в III триместре гестации: ИСЛК $> 2,6$; ИА $> 1,3$. Оценка информативности ИСЛК и ИА составила соответственно: Se 83 и 78%; Sp 85 и 80%; +PV 82 и 78%; -PV 77 и 74%; P 81 и 79%, что свидетельствует о высокой диагностической ценности выделенных критериев.

Заключение. Выявленная закономерность изменения общего реактивного потенциала организма беременных с С19 при трансформации среднетяжелого течения в тяжелое с применением ИСЛК и ИА дает возможность использовать данные критерии в качестве дополнительных при оценке тяжести состояния.

Тихомиров Д. С., Старкова О. Г., Солдатова Т. А., Крылова А. Ю., Мисько О. Н., Игнатова Е. Н., Гаврилина О. А., Туполева Т. А., Гапонова Т. В.

ДИНАМИКА ВЫЯВЛЕНИЯ МАРКЕРОВ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У СОТРУДНИКОВ ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В период пандемии COVID-19 система здравоохранения испытывает особенно тяжелые нагрузки. Основная масса медицинских работников не уходит в режим самоизоляции или дистанционной работы и активно иммунизируется. В сообщении представлена динамика выявления маркеров инфицирования у сотрудников ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в период пандемии.

Цель работы. Оценить динамику выявления маркеров инфицирования SARS-CoV-2 и маркеров специфической иммунизации у сотрудников медицинской организации.

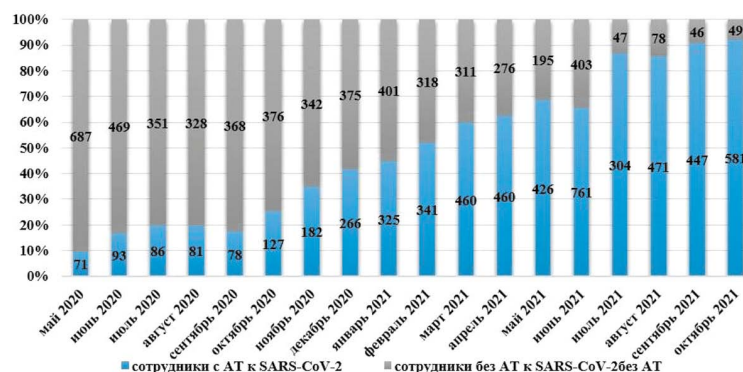
Материалы и методы. В исследование включены результаты обследования 2340 сотрудников ФГБУ «НМИЦ гематологии». Тестирование на антитела к SARS-CoV-2 проводилось раз в месяц, ПЦР-исследование — от 1 до 4 раз в месяц и немедленно при контакте с инфицированным или при появлении симптомов респираторной инфекции. Мониторинг результатов оценивался ежемесячно. Среднее число исследований в месяц составляло 1019 (от 587 до 1270) для ПЦР-исследований и 610 (от 351 до 1164) для исследований на антитела.

Результаты и обсуждение. Доля позитивных сигналов по вирусной РНК статистически значимо колебалась в пределах от 0,42% до 6,30% (рис. 1). Наиболее неблагоприятным месяцем оказался ноябрь 2020 года (до 6,3%), что совпадает со временем второй волны коронавируса в РФ. Этому подъему предшествовал месяц



с наименьшим количеством позитивных сигналов — август 2020 года (0,42%), что может быть объяснено результатами введения всех карантинных мер и отпускным периодом. Однако третья и начало четвертой волны не привели к статистически значимому росту доли инфицированных сотрудников НМИЦ гематологии, что, вероятно, связано со строгим соблюдением карантинных мер и надлежащей работой обсервационного отделения центра. С февраля 2021 года в РФ стартовала кампания по проведению массовой вакцинации, что вкупе с нарастанием иммунной прослойки в результате перенесенной инфекции отразилось на динамике гуморального иммунитета. Данные представлены на рисунке 2. С начала пандемии наблюдается устойчивый рост доли сотрудников, обладающих антителами к RBD вирусного S-белка, а кумулятивный гуморальный иммунитет к ноябрю 2021 года составляет порядка 92%.

Заключение. Динамика выявления маркеров новой коронавирусной инфекции у сотрудников ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России имеет общие тенденции с данными в общероссийской популяции. Однако третья и начало четвертой волны не привели к статистически значимому росту доли инфицированных сотрудников НМИЦ гематологии, что, вероятно, связано со строгим соблюдением карантинных мер и надлежащей работой обсервационного отделения центра. Кумулятивный гуморальный иммунитет среди работников центра к ноябрю 2021 года составляет порядка 92%.



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

СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ МЕТАЛЛОЗА У ПАЦИЕНТА С ГЕМОФИЛИЕЙ А ПОСЛЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ МОДУЛЬНОГО ЭНДОПРОТЕЗА КОЛЕННОГО СУСТАВА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Металлоз — это хроническая инфильтрация металлосодержащими продуктами износа металлоконструкций, сопровождающаяся реактивными хроническими воспалительными изменениями в перипротезных костных и мягких тканях.

Цель работы. Мы представляем случай металлоза с клиническими системными проявлениями у пациента с гемофилией А, который возник в результате перелома интрамедуллярной ножки модульного эндопротеза.

Материалы и методы. Пациент Г. 67 лет, с гемофилией А. Эндопротезирование правого коленного сустава выполнено по поводу гемофилической артропатии. Через 2 года развился гнойный перипротезный артрит, по поводу чего проведено двухэтапное ревизионное эндопротезирование правого коленного сустава. Через 3 года после ревизионного эндопротезирования у пациента при неловком движении появились жалобы на боль, ограничение движений и рецидивирующие гемартрозы правого коленного сустава. На рентгенограммах правого коленного сустава отмечается

линия перелома нижней трети интрамедуллярной ножки бедра модульного эндопротеза. Также в подколенной области отмечается знак «Облако» — аморфная, пушистая плотность в перипротезных мягких тканях. Пациенту выполнено ревизионное эндопротезирование правого коленного сустава.

Результаты и обсуждение. При ревизии суставная поверхность надколенника и внутренняя поверхность капсулы сустава покрыты тонкой пленкой с черно-металлическим отблеском. Инфильтрация металлических частиц в перипротезные костные и мягкие ткани возникла в результате перелома интрамедуллярной ножки модульного эндопротеза за счет пары трений металлических поверхностей в зоне перелома. Металлические частицы не являются биологически инертными, их накопление в перипротезных мягких тканях вызывает хроническую воспалительную реакцию.

Заключение. Осаждение металлических частиц в перипротезных костных и мягких тканях может проявляться в виде

общих клинических симптомов, таких как боль, отек, ограничение движений и нестабильность компонентов эндопротеза. В связи с тем что металлоз у больных гемофилией вызывает

прогрессирующее разрушение сустава, единственным эффективным методом лечения является повторное хирургическое вмешательство.

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

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА ПРИ ПОСЛЕРОДОВОМ КРОВОТЕЧЕНИИ

ГБУ РО «Перинатальный центр»

Введение. Развитие массивной кровопотери в послеродовом периоде всегда сопровождается нарушениями системы гемостаза. Развитие геморрагического шока приводит к нарушениям микроциркуляции, гипоксии органов и тканей и появлению «шоковых» органов и полиорганной недостаточности.

Цель работы. Оценка эффективности проводимой коррекции системы гемостаза при послеродовом кровотечении (ПРК).

Материалы и методы. Проведено обследование 87 пациенток с развившимся послеродовым кровотечением в объеме 1–1,5 л (1-я группа — 77 женщин) и 2-я группа с объемом кровопотери более 2 л (10 пациенток).

Результаты и обсуждение. Анализ проведенных исследований отметил, что у женщин 1-й группы при начавшемся ПРК введение транексамовой кислоты (ТК) в дозе 1 г и проведение инфузионной терапии сбалансированными кристаллоидами в объеме 1,5–2 л оказалось достаточным для стабилизации гемодинамики. У женщин 2-й группы в связи с продолжающимся кровотечением, явлениями гипокоагуляции (фибриноген менее 1 г/л, по данным тромбоэластограммы — гипокоагуляция) и гемодинамическими показателями в пределах: АД 90–100/40–55 и частоты сердечных сокращений 98–110 ударов в минуту вводилась ТК в дозе 1 г с повторным введением до 3–4 г, а также проводилась более объемная инфузионная терапия (3–5 л кристаллоидных и коллоидных

растворов). Кроме этого, пациенткам 2-й группы в 10 случаях вводилась свежезамороженная плазма (СЗП) в объеме 1 л, 5 женщинам криопреципитат, у 3 использовался протромбиновый комплекс, а у 2 — рекомбинантный активированный фактор VII. Проведение данной терапии позволило стабилизировать состояние женщин 2-й группы, причем показатели гемостаза нормализовались в течение 3–7 часов после остановки кровотечения. Все пациентки 1-й группы были переведены из АРО через 2–3 часа, а 2-й группы — через 20–27 часов в удовлетворительном состоянии без выраженных нарушений гемостаза. Необходимо отметить, что своевременная диагностика послеродового кровотечения и адекватная интенсивная и инфузионная терапия оказывают огромное значение на прогноз и развитие различных осложнений.

Заключение. Анализ проведенных исследований свидетельствует об эффективности использования ТК в дозе 1 г в течение первых 1–3 часов при начавшемся послеродовом кровотечении, позволяет устранить и уменьшить риск различных осложнений. Однако при продолжающемся кровотечении необходимо проведение комплексной интенсивной терапии: увеличение дозы ТК до 3–4 г и введение факторов свертывания (СЗП, криопреципитат, концентрат протромбинового комплекса), а для усиления эффективного свертывания крови — рекомбинантный активированный фактор VII.

Треглазова С. А., Соколова М. А., Макарик Т. В., Никулина Е. Е., Абдуллаев А. О., Моисеева Т. Н., Кохно А. В., Сударикив А. Б.

МУТАЦИИ ГЕНА ASXL1 В СОЧЕТАНИИ С МУТАЦИЯМИ ГЕНОВ JAK2 И CALR У ПАЦИЕНТОВ С МПЗ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Миелопролиферативные заболевания (МПЗ): истинная полицитемия (ИП), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ), первичный миелофиброз (ПМФ) характеризуются «драйверными мутациями» в генах JAK2, CALR и MPL1. Клинические особенности этих заболеваний, в том числе и вероятность прогрессии в острый лейкоз, могут быть связаны с мутациями в других генах. В частности, с неблагоприятным прогнозом могут быть ассоциированы мутации 12-го экзона гена ASXL1, кодирующего ядерный белок, участвующий в эпигенетической регуляции экспрессии генов.

Цель работы. Определить частоту сочетания мутаций 12-го экзона гена ASXL1 с мутациями генов JAK2 и CALR у пациентов с МПЗ.

Материалы и методы. В исследование включены образцы от 98 пациентов с подтвержденным диагнозом МПЗ по критериям ВОЗ 2017 года, из них 45 пациентов с ИП, 26 — ЭТ и 27 — ПМФ. Медиана возраста составила 48 лет (24–79). Соотношение мужчин/женщин — 34/64. Для определения наличия мутаций 12-го экзона гена ASXL1 использован метод секвенирования по Сэнгеру. Также оценивали статус по трем основным клональным маркерам, характерным для МПЗ (точечные мутации JAK2 V617F и MPL W515L/K методом АС ПЦР РВ, 9-й экзон гена CALR-фрагментным анализом).

Результаты и обсуждение. Из 98 пациентов у 28 (28,5%) выявлены мутации гена ASXL1 (таблица). Распределение по диагнозам было следующим: у 10 (22%) из 45 пациентов с ИП, у 11 (41%) из 27 с ПМФ и у 7 (27%) из 26 с ЭТ. При ПМФ мутации ASXL1 встречались в 2 раза чаще, чем у при ИП или ЭТ. Сочетание с мутацией V617F в гене JAK2 идентифицировано у 7 из 11 (64%) пациентов с ПМФ, у 1 из 7 — с ЭТ (14%). Сочетание мутаций в генах ASXL1 и CALR выявлено в трех случаях ПМФ и трех — ЭТ. Наиболее частая мутация (p.G646Wfs*12 c.1934dup) обнаружена

Таблица 1

ID	Диагноз	ASXL1 12 экзон	Тип мутации	JAK2 V617F %	CALR*
29732	ПМФ	p.G646Wfs*12 c.1934dup	Insertion — Frameshift	От 50 до 78	
37037	ПМФ	p.G646Wfs*12 c.1934dup	Insertion — Frameshift	18	
37111	ПМФ	p.G646Wfs*12 c.1934dup	Insertion — Frameshift		1
37586	ПМФ	p.G646Wfs*12 c.1934dup	Insertion — Frameshift	33	
33582	ПМФ	p.G652S (Miss) c.1954G>A	Insertion — Frameshift	6	
40101	ПМФ	p.G646Wfs*12 c.1934dup	Insertion — Frameshift		
30562	ПМФ	p.G646Wfs*12 c.1934dup	Insertion — Frameshift	100	
42772	ПМФ	p.L775* c.2324del	Insertion — Frameshift	46	
37792	ПМФ	p.N986S c.2957A>G	Substitution — Missense		1
49919	ПМФ	p.G646Wfs*12 c.1934dup	Insertion — Frameshift	20	
34597	ПМФ	p.L1395V c.4183C>G	Substitution — Missense		2
36526	ЭТ	p.G646Wfs*12 c.1934dup	Insertion — Frameshift		
37886	ЭТ	p.G646Wfs*12 c.1934dup	Insertion — Frameshift		1
29875	ЭТ	p.G646Wfs*12 c.1934dup	Insertion — Frameshift		2
36497	ЭТ	p.M1249V c.3745A>G	Substitution — Missense	27	
31583	ЭТ	p.M1249V c.3745A>G	Substitution — Missense		2
47478	ЭТ	p.G646Wfs*12 c.1934dup	Insertion — Frameshift		
37848	ЭТ	p.G646Wfs*12 c.1934dup	Insertion — Frameshift		
36957	ИП	p.Q588* c.1762C>T	Substitution — Nonsense	55	
37664	ИП	p.G646Wfs*12 c.1934dup	Insertion — Frameshift	38	
16355	ИП	p.M1249V c.3745A>G	Substitution — Missense	80	
17382	ИП	p.E1102D c.3306G>T	Substitution — Missense	50	
45611	ИП	p.P808H c.2423C>A	Substitution — Missense	66	
17725	ИП	p.N986S c.2957A>G	Substitution — Missense	100	
50048	ИП	p.G646Wfs*12 c.1934dup	Insertion — Frameshift	100	
27261	ИП	p.G646Wfs*12 c.1934dup	Insertion — Frameshift	От 15 до 33	
37641	ИП	p.G646Wfs*12 c.1934dup	Insertion — Frameshift	57	
36970	ИП	p.G646Wfs*12 c.1934dup	Insertion — Frameshift	3	

9 exon: del 52bp-1, ins 5 bp-2

у 7 пациентов с ПМФ, у 5 — с ИП и у 5 — с ЭТ. Эта мутация встречалась в сочетании с JAK2 V617F в 10 случаях и с мутацией гена CALR — в трех. Четверо пациентов исследуемой когорты (3 ЭТ и 1 ПМФ) имели «трипл-негативный» статус, т.е. не было выявлено ни одного из трех клональных маркеров МПЗ, при этом во всех четырех случаях идентифицирована мутация с.1934dupG p.Gly646fs гена ASXL1.

Заключение. Мутации 12-го экзона гена ASXL1 встречаются у пациентов как с мутацией V617F гена JAK2 в 23,5% (18/76), так и с мутациями 9-го экзона гена CALR обоих типов в 42% (6/14). Прогностическая значимость данных сочетаний может быть определена на более длительном отрезке наблюдения. Для «трипл-негативных» пациентов мутация с.1934dupG p.Gly646fs гена ASXL1, вероятно, может считаться диагностическим маркером МПЗ.

Троицкая В. В., Семенова А. А., Паровичникова Е. Н., Фидарова З. Т., Лукьянова И. А., Галстян Г. М., Гаврилина О. А., Соколов А. Н., Двирник В. Н., Обухова Т. Н., Судариков А. Б., Глинщикова О. А.

РЕЗУЛЬТАТЫ НЕХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ *DE NOVO* ОСТРЫМ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Применение нехимиотерапевтических методов лечения ОПЛ с использованием триоксида мышьяка (АТО) и третиноина (АТРА) позволяет достичь ремиссии более чем у 90% больных *de novo* ОПЛ с меньшей по сравнению с химиотерапевтическим лечением токсичностью. Однако остается высоким показатель ранней летальности у больных с инициальным лейкоцитозом более 10×10^9 /л.

Цель работы. Оценить эффективность и токсичность протокола АТРА+АТО у больных *de novo* ОПЛ.

Материалы и методы. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» с 2014 по ноябрь 2021 г. в исследовательский протокол АТРА+АТО был включен 71 больной *de novo* ОПЛ в возрасте 17–76 лет (медиана — 41 г.), м/ж — 30/41. Из них согласно классификации ELN к группе низкого риска были отнесены 70,4% больных (n=50), к группе высокого — 29,6% (n=21). Больным были проведены индукционный курс длительностью 30–60 дней (АТО 0,15 мг/кг в/в+АТРА 45 мг/м² р.о.) до достижения морфологической ремиссии в группе низкого риска и 60 дней в группе высокого, а также курсы консолидации (4 — для низкого и 5 — для высокого риска). В начале индукции с целью циторедукции больным из группы высокого риска вводили идарубин 8–12 мг/м² (1–3 введения), а при нарастании лейкоцитоза с клинически значимыми оссалгиями — цитарабин 100 мг/м² (1–3 введения).

Результаты и обсуждение. Индукционный курс в полном объеме завершен у 65 больных (91,5%). Из них молекулярная ремиссия достигнута у 63 (96,9%): у 54 (83,1%) — после индукции, 7 (10,7%) — после 1-го курса консолидации, 2 (3,1%) — после

2-го курса консолидации. Ранняя летальность составила 5,6% (n=4), смерть в ремиссии — 1,4% (n=1). Все летальные случаи отмечены у больных из группы высокого риска. Транзиторное нарастание лейкоцитоза было отмечено у 62/71 (87,3%) больных в 1,1–69 раз (медиана — 7,7) от исходного, в связи с чем 5 больным с целью циторедукции выполняли введение цитарабина. Дифференцировочный синдром был диагностирован у 22,5% больных (n=16) на 1–20-й дни (медиана — 4,5) индукционной терапии. Инфекционные осложнения наблюдались у 88,7% (n=63) больных. В отделение реанимации были переведены 13 больных (18,3%). Признаки кардиальной токсичности терапии наблюдалась у 29,6% больных (n=21) (удлинение интервала QT у 19 больных, миграция водителя ритма — 1, инверсия зубца Т — 1), гепатотоксичность — 26,8% (n=19), острый панкреатит — 16,9% (n=12). После достижения ремиссии терапия проводилась в условиях дневного стационара. В настоящее время живы 66 больных (93%), срок наблюдения 1–54 мес. (медиана — 16,7 мес.), случаи развития рецидива не были отмечены, ОВ — 94,2% и БРВ — 98,4%.

Заключение. Терапия ОПЛ, основанная на применении АТО и АТРА, с минимальным цитостатическим воздействием у пациентов из группы высокого риска позволяет достичь у всех пациентов стойкую молекулярную ремиссию без развития рецидивов вне зависимости от группы риска. Основная проблема терапии ОПЛ — ранняя индукционная летальность у пациентов из группы высокого риска, что требует совершенствования сопроводительной терапии и, вероятно, модификации программы.

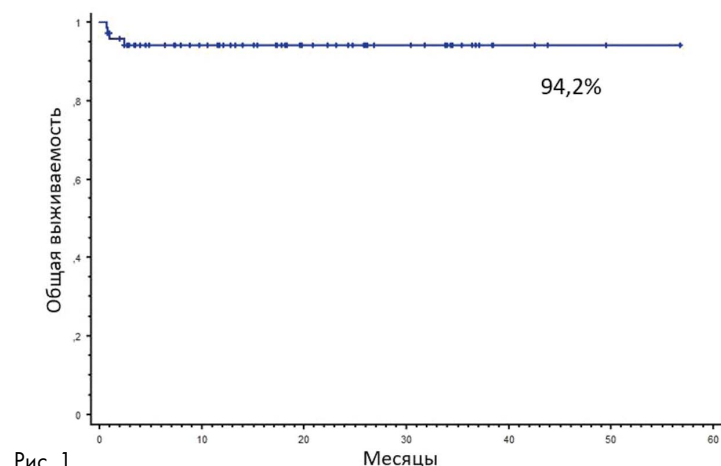


Рис. 1

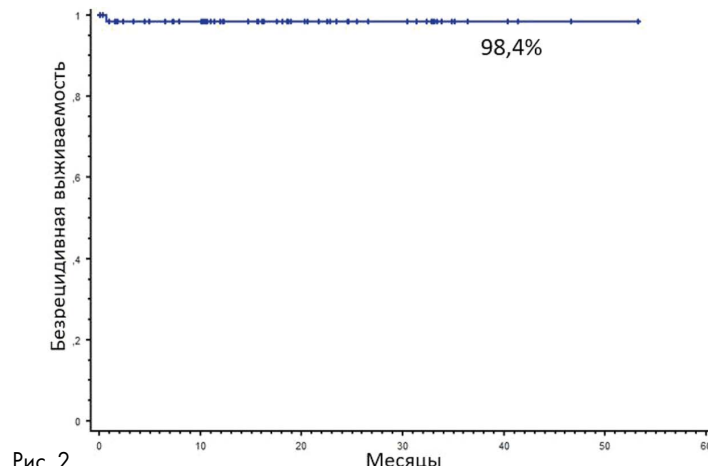


Рис. 2

Тюриков Ю. М., Харук А. И.

ГАБРИГЛОБИН -IGG, 20 ЛЕТ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ

ОБУЗ «Ивановская областная станция переливания крови»

Введение. Впервые выпуск лекарственного препарата Габриглобин (иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения) был осуществлен в 2001 году ООО «Иммуно-Гем», владельцем регистрационного удостоверения и разработчиком технологии производства совместно с ОБУЗ «Ивановская областная станция переливания крови». Действующее

начало — иммуноглобулин преимущественно класса G (IgG), обладающий активностью антител различной специфичности. Вначале лекарственный препарат был произведен в сухой форме. Спустя 5 лет произведены экспериментальные серии лекарственного препарата в жидкой форме. После успешного проведения клинических испытаний препарат Габриглобин®-IgG нашел

широкое применение при лечении тяжелых заболеваний различного профиля.

Цель работы. В 2008 году получено регистрационное удостоверение на выпуск Габриглобина®-IgG в форме «раствор для инфузий». В 2009 году производился выпуск Габриглобина®-IgG в сухой и жидкой форме. В связи с запросом медицинских организаций и удобством применения лекарственного препарата в растворе для инфузий было принято решение о прекращении выпуска сухого габриглобина®-IgG.

Торговое наименование: Габриглобин®-IgG

Международное непатентованное, или группировочное, или химическое наименование: иммуноглобулин человека нормальный.

Лекарственная форма: раствор для инфузий.

Материалы и методы. Ведется постоянная работа по усовершенствованию технологического процесса выпуска препарата Габриглобин®-IgG. Качество препарата соответствует нормативным требованиям. Внедрена и активно работает система фармаконадзора.

Результаты и обсуждение. Габриглобин®-IgG нашел широкое применение в качестве заместительной терапии при первичных и вторичных иммунодефицитах (врожденная гипо- и агамма-глобулинемия, множественная миелома, хронический лимфоидный лейкоз, врожденный синдром приобретенного иммунодефицита

человека (СПИД) у детей и многие другие заболевания). Особое место в повседневной практике клинических подразделений стационаров занимает применение Габриглобина®-IgG при тяжелых формах бактериальных и вирусных инфекций. Это пневмонии, сепсис, состояния пациентов после перенесенных ДТП, послеоперационные осложнения. Препарат Габриглобин®-IgG доказал свою эффективность при лечении пациентов с тяжелой формой новой коронавирусной инфекции. Кроме внутривенного иммуноглобулина ОБУЗ «ИОСПК» выпускает целый ряд препаратов крови: Альбумин 10%, раствор для инфузий, выпуск с 1972 г.; Альбумин, раствор для инфузий 20%, выпуск с 2009 г.; Иммуноглобулин человека антирезус Rho(D), раствор для внутримышечного введения 300 мкг/доза, выпуск с 1979 года. ОБУЗ «ИОСПК» является единственным производителем антирезусного иммуноглобулина в Российской Федерации. Иммуноглобулин человека антистафилококковый, раствор для внутримышечного введения 100 МЕ, выпуск с 1981 года. Иммуноглобулин человека нормальный, раствор для внутримышечного введения, выпуск с 1975 года.

Заключение. Спрос на препарат велик, но производственные возможности ограничены в связи с недостаточным количеством производственных мощностей. Планы: увеличение объемов производства Габриглобина®-IgG с использованием большего количества производственных площадок.

Ужакин В. В., Токарева В. В., Касьянов Е. В., Гасанов Н. П., Харитонов Ю. В., Безверхий А. А.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА ПЛАЗМАФЕРЕЗА (ПА) У БЕРЕМЕННЫХ С ВЫСОКИМ УРОВНЕМ АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ (АФА)

ГБУ РО «Перинатальный центр»

Введение. Одной из основных проблем во время беременности является рост числа нарушений системы гемостаза. Коррекция нарушений гемостаза во время беременности является чрезвычайно актуальной задачей сохранения беременности. Высокий уровень АФА является важным механизмом в структуре репродуктивных потерь и других осложнений беременности, поражая сосуды любого калибра (от капилляров до аорты). Особенно важно учитывать влияние АФА при наличии в анамнезе акушерской патологии (привычное невынашивание, неразвивающаяся беременность, антенатальная гибель плода, задержка развития плода). В литературе имеются данные об эффективности использования метода ПА, позволяющего существенно снизить уровень АФА.

Цель работы. Провести анализ эффективности метода ПА у беременных с высоким уровнем АФА.

Материалы и методы. Исследования проводились у 87 беременных на разных сроках беременности (18–28 недель). Возраст беременных от 22 до 38 лет. Основным показанием для назначения сеансов ПА являлось повышение уровня АФА (волчаночные и антикардиолипидные антитела классов IgG и/или IgM) крови при повторном обследовании выше нормальных величин, а также отсутствие эффекта от проводимой комплексной

терапии (фраксипарин, клексан, аспирин). Курс лечения состоял из 3–5 сеансов ПА, объем плазмозамещения составлял 30% объема циркулирующей крови. Плазмозамещение осуществлялось раствором стерофундина. Сеансы ПА проводили на аппарате «Наемонетикс». Все беременные отмечали хорошую переносимость данного метода лечения. Осложнений при проведении сеансов ПА не отмечалось.

Результаты и обсуждение. Анализ проведенных исследований показал, что у всех беременных наблюдались исходные нарушения системы гемостаза различной степени выраженности: повышение уровня фибриногена, удлинение ПВ, укорочение АЧТВ, повышение РФМК, а также повышение уровня АФА. После проведенного курса ПА у всех беременных снизился уровень АФА до нормальных значений, причем у 75 — после 3 сеансов, а у 12 — потребовалось проведение 5 сеансов ПА. Необходимо отметить, что снижение уровня АФА сопровождалось нормализацией показателей гемостаза. К концу беременности у всех обследуемых отмечался уровень АФА в пределах допустимых значений.

Заключение. Проведенные исследования позволяют отметить высокую эффективность метода ПА, способствуя снижению уровня АФА до нормальных величин коррекции нарушений гемостаза.

Февралева И. С., Глинщикова О. А., Судариков А. Б.

КАК ИЗБЕЖАТЬ ПОЛУЧЕНИЯ ЛОЖНООТРИЦАТЕЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРИ ПЦР-АНАЛИЗЕ НА COVID-19

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Сегодня, в пандемию COVID-19, самым востребованным в мире молекулярно-генетическим анализом является полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией в режиме реального времени (ОТ-ПЦР) на SARS-CoV-2. Однако врачи отмечают, что около 40% результатов теста на COVID-19 при наличии клинических проявлений заболевания отрицательны. Ложноотрицательный анализ — это несвоевременное назначение адекватного лечения и десятки людей, контактировавших с неизолированным инфицированным человеком. Несмотря на то что в мире существует множество официальных высокочувствительных тест-систем для ОТ-ПЦР COVID-19, поиск новых

надежных методов, минимизирующих получение ложноотрицательных результатов, продолжается.

Цель работы. Разработать систему для ПЦР-диагностики COVID-19, контролирующую прохождение всех стадий анализа для исключения получения ложноотрицательного результата.

Материалы и методы. Мазок из носоглотки брали ватным тупфером, который затем помещали в пробирку Эппендорф с 300 мкл PBS. 100 мкл полученной суспензии переносили для выделения РНК набором «Рибопреп» Амплисенс. ОТ-ПЦР с выделенной РНК проводили в совмещенном режиме реактивами фирмы «Синтол». Последовательности праймеров

для выявления контрольной РНК и COVID-19 приведена в таблице.

Результаты и обсуждение. Анализ на COVID-19 обычно состоит из 4 этапов. 1-й этап — взятие материала; 2-й этап — выделение РНК; 3-й этап — обратная транскрипция выделенной РНК; 4-й этап — ПЦР кДНК. Причиной ложноотрицательного результата может быть некачественный мазок или вообще пустой тупфер, плохое выделение РНК, инактивация обратной транскриптазы или Таq-полимеразы в пробе. Для контроля прохождения всего процесса в коммерческих системах к суспензии для выделения РНК добавляется контрольная ДНК, которая проходит вместе с РНК вируса все стадии процесса. В качестве внешнего положительного контроля может быть добавлен какой-нибудь РНК-содержащий вирус (например, бактериофаг MS-2). Если по окончании процесса будет получена амплификация контрольной ДНК/РНК, то в образце гарантированно прошли 2-я, 3-я и 4-я стадия процесса. Однако если не удалось взять материал от больного или имела место попытка фальсификации пробы, мы этого не увидим и получим ложноотрицательный результат. Мы предлагаем систему, контролирующую все 4 стадии процесса. Если мазок был успешно взят, то в суспензию вместе с вирусом попадут клетки слизистой. РНК, выделенная из них, пройдет стадию обратной транскрипции и амплификацию. В нашу систему для ОТ-ПЦР входят праймеры для выявления РНК вируса и РНК гена ABL1 человека. Их дизайн таков, что они могут работать только с кДНК гена ABL1, но не с его ДНК. Поэтому появление амплификации кДНК гена ABL1 в пробе будет свидетельствовать об успешном прохождении всех стадий — успешном мазке, выделении РНК, обратной транскрипции и ПЦР. При отсутствии амплификации РНК вируса можно гарантировать истинно отрицательный результат (рис.). Эти праймеры можно

применять для внутреннего контроля прохождения ОТ-ПЦР любых РНК-вирусов, например HCV и ВИЧ.

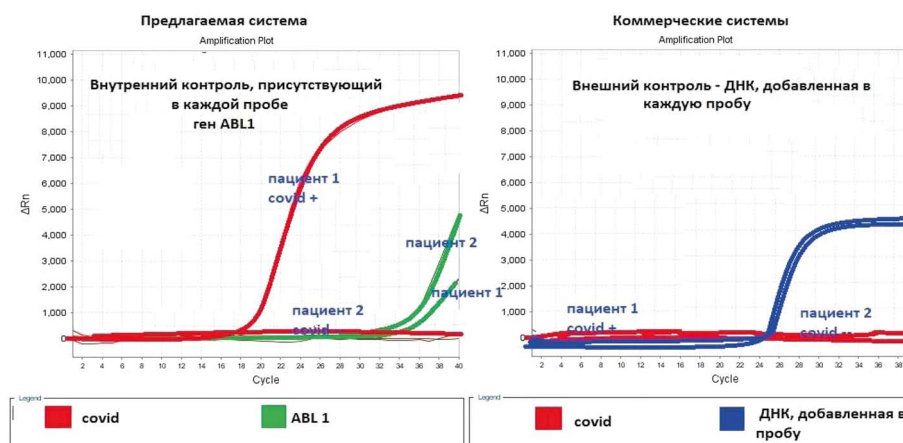
Закключение. Разработан метод ПЦР-диагностики SARS-CoV-2, позволяющий исключить ошибки, приводящие к ложноотрицательным результатам на всех стадиях анализа.

Таблица. Последовательности праймеров для выявления РНК COVID-19 и внутреннего контроля ОТ-ПЦР

Название праймера	Последовательность праймеров (5'-3')
NUC прямой *	CGCTTCTCGGAATGTCG
NUC обратный *	TTGGATCTTTGTCATCCAATTG-3'
Зонд NUC *	R6G-AACGTGGTTGACCTACACAGST-(RTQ1)
ABL1 K прямой **	GTCCACACTGCAATGTTTGTG
ABL1 K обратный **	GAGTCCAAACGAGCGGCTTCACTC
Зонд ABL1 K **	FAM-CCAGTAGCATCTGACTTTGAGCCTCAG-RTQ1

* — Праймеры NUC взяты из статьи «Improved Molecular Diagnosis of COVID-19 by the Novel, Highly Sensitive and Specific COVID-19-RdRp/HeL Real-Time Reverse Transcription-PCR Assay Validated In Vitro and with Clinical Specimens», J Clin Microbiol. 2020 Apr 23;58(5): 00310-20

** — Праймеры ABL1 K, предложенные авторами для внутреннего контроля анализа на COVID-19, амплифицирующие только кДНК, но не геномную ДНК



Февралева И. С., Глинщикова О. А., Сидорова Ю. В., Якутик И. А., Судариков А. Б.

К ВОПРОСУ О ПОДБОРЕ ПРАЙМЕРОВ КОНТРОЛЬНОГО ГЕНА ДЛЯ АДЕКВАТНОЙ ОЦЕНКИ ЭКСПРЕССИИ ХИМЕРНЫХ ТРАНСКРИПТОВ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Оценка уровня экспрессии химерных транскриптов, являющихся маркерами онкогематологических заболеваний, осуществляется по соотношению между пороговыми циклами амплификации химерного транскрипта и контрольного гена при исследовании методом ПЦР на кДНК. Рутинные методы выделения РНК не гарантируют отсутствие примесей геномной ДНК, которая в дальнейшем участвует в амплификации. Это приводит к завышению экспрессии контрольного гена и, как следствие, к заниженной оценке относительного количества химерной РНК, а также к завышенной оценке чувствительности метода. Использование обработки выделенной РНК ДНКазой существенно усложняет и удорожает анализ, а также может приводить к деградации целевых последовательностей. В настоящем сообщении мы описываем простое и эффективное решение данной проблемы.

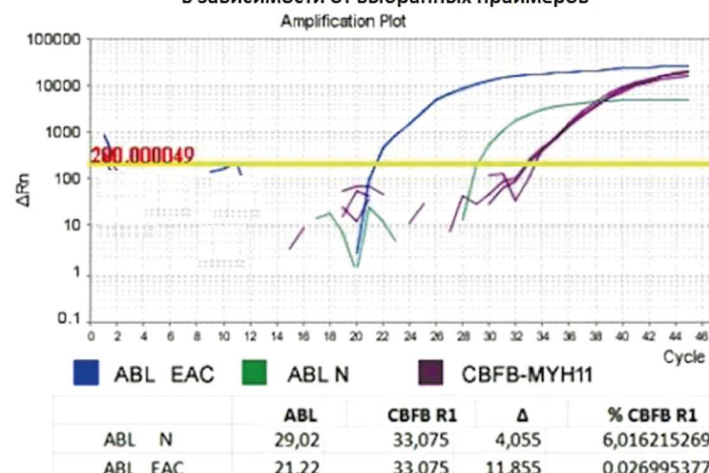
Цель работы. Разработать метод для количественной оценки экспрессии химерных транскриптов в ОТ-ПЦР по отношению к контрольному гену ABL1, не чувствительный к примеси геномной ДНК.

Материалы и методы. Тотальную РНК из лейкоцитов периферической крови или клеток костного мозга больных выделяли по методу Хомчинского. Для ОТ-ПЦР использовали набор реагентов «Reverta L» (ЦНИИ эпидемиологии) и реактивы фирмы «Синтол».

Результаты и обсуждение. В работе использовали праймеры для гена ABL1, фланкирующие фрагмент ДНК длиной в 139 708 нуклеотидов, содержащий 2 интрона (табл.). Такая длина исключает его амплификацию в ПЦР. В то же время кДНК этого фрагмента имеет длину всего 100 нуклеотидов. Праймеры же, рекомендуемые

ассоциацией Europe Against Cancer (ЕАС) и широко используемые в составе коммерческих диагностических наборов, фланкируют относительно короткий фрагмент ДНК гена ABL1 длиной 687 нуклеотидов и фрагмент кДНК длиной 124 нуклеотида. При этом примесь геномной ДНК коамплифицируется с кДНК транскрипта в ПЦР, что занижает расчетное относительное количество химерного транскрипта. На рисунке показано сравнение результатов оценки уровней экспрессии химерного транскрипта CBFB::MYH11 у больного с ОМЛ, полученных с праймерами

Соотношение пороговых циклов транскрипта и гена ABL1 в зависимости от выбранных праймеров



ABL-EAC и предложенными нами (ABL-N). Было протестировано 40 проб кДНК, полученных при разном выделении РНК, в том числе 8 архивных со сроком хранения более 6 мес. Показано, что пороговые циклы амплификации в пробах со свежее выделенной РНК по методу Хомчинского с праймерами ABL-EAC и ABL-N совпадают. Однако в архивной кДНК и РНК из замороженных лейкоцитов пороговый цикл амплификации с праймерами ABL-N значительно падает. Снижается и уровень химерных транскриптов. При этом амплификация с праймерами ABL EAC гена ABL1 сохраняется. Это свидетельствует о деградации в архивных образцах РНК и кДНК, в то время как уровень геномной ДНК снижается незначительно. Таким образом, есть принципиальные различия при подсчете уровня химерного транскрипта относительно экспрессии гена ABL1, измеренной с использованием праймеров EAC и описанных нами.

Заключение. Предложенные праймеры для амплификации контрольного гена ABL1 позволяют, в отличие от рекомендуемых

EAC, получать адекватное соотношение пороговых циклов амплификации химерного транскрипта и контрольного гена независимо от наличия примесей геномной ДНК в препаратах РНК, выделенных из клеток.

Таблица. Последовательности праймеров для выявления РНК гена ABL1 и длины фланкируемых ими фрагментов в геноме человека и кДНК

Название	Последовательность праймеров (5'-3')	Длина ДНК, нукл	Длина кДНК, нукл
ABL1 EAC прямой*	TGGAGATAACACTCTAAGCATAACTAAAGGT	687	124
ABL1 EAC обратный*	GATGTAGTTGCTTGGGACCCA		
Зонд ABL1 EAC*	R6G-CCATTTTGGTTTGGGCTTCACACCATT-RTQ1		
ABL1 N прямой**	GTCCACACTGCAATGTTTTGTG	139708	100
ABL1 N обратный**	GAGTTCCAACGAGCGGCTTCATC		
Зонд ABL1 N**	FAM-CCAGTAGCATCTGACTTTGAGCCTCAG-RTQ1		

* ABL EAC – праймеры, предложенные ассоциацией EAC
** ABL N – праймеры, предложенные авторами, амплифицирующие только кДНК, но не геномную ДНК

Фёдорова А. В., Клясова Г. А., Хрульнова С. А.

ДЕТЕКЦИЯ *ENTEROCOCCUS* spp., ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ГЕМОКУЛЬТУРЫ, ПРИ РАЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СИСТЕМЫ КРОВИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Частота детекции *Enterococcus* spp. у больных опухолями системы крови может варьировать в зависимости от варианта гематологического заболевания.

Цель работы. Изучить частоту *Enterococcus* spp., выделенных из гемокультуры, при разных опухолях системы крови.

Материалы и методы. Частота детекции *Enterococcus* spp. из гемокультуры была изучена в ходе проспективного многоцентрового исследования (2016–2020 гг.) у больных при разных гемобластозах. Резистентность к ванкомицину у *Enterococcus* spp. определяли методом серийных микроразведений в бульоне (CLSI, 2020 г.). Гены резистентности к ванкомицину (*vanA* и *vanB*) определяли методом ПЦР.

Результаты и обсуждение. Всего было исследовано 145 эпизодов инфекций кровотока, вызванных *Enterococcus* spp. Среди заболеваний системы крови преобладали острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) и составили 42,7% (n=62), далее следовали неходжкинские лимфомы (НХЛ) — 22,1% (n=32), острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ) — 14,5% (n=21). Другие заболевания крови составили 20,7% (n=30). Среди 145 *Enterococcus* spp. были 118 (81,4%) *E. faecium* и 27 (18,6%) *E. faecalis*. Изоляты *E. faecium* преобладали при всех вариантах гематологических заболеваний, составляли от 73,3% до 87,1% при ОМЛ (табл.). Резистентными к ванкомицину были 31,4% (n=37) *E. faecium*, из которых 81,1% (n=30) имели генотип устойчивости *vanA* и 18,9% (n=7) — генотип *vanB*. Инфекции кровотока, вызванные ванкомицин-резистентными *E. faecium*, были детектированы достоверно чаще при ОМЛ (32,3%) в сравнении с ОЛЛ (9,5%, p=0,05). Частота детекции из гемокультуры

генотипа резистентности *vanA* среди ванкомицин-резистентных *E. faecium* была значимо выше при ОМЛ (27,4%) в сравнении с ОЛЛ (4,8%, p=0,03).

Заключение. При всех заболеваниях системы крови, вызванных *Enterococcus* spp., преобладали *E. faecium*, частота детекции которых была несколько чаще у больных ОМЛ (87,1%). Ванкомицин-резистентные *E. faecium* достоверно чаще регистрировали у больных ОМЛ (32,3%) в сравнении с больными ОЛЛ (9,5%).

Таблица. Частота детекции *Enterococcus* spp. из гемокультуры у больных с разными гематологическими заболеваниями

Показатель	ОМЛ, n=62	НХЛ, n=32	ОЛЛ, n=21	Другие, n=30
<i>E. faecium</i> (n=118)	54 (87,1%)	26 (81,3%)	16 (76,2%)	22 (73,3%)
Ванкомицин-резистентные <i>E. faecium</i> , (n=37)	20 (32,3%)	8 (25%)	2 (9,5%)	7 (23,3%)
Генотип резистентности к ванкомицину <i>vanA</i> (n=30)	17 (27,4%)	7 (21,9%)	1 (4,8%)	5 (16,7%)

Федуленко Д. А.¹, Жибурт Е. Б.², Евсеев О. В.¹

РЕЗУЛЬТАТЫ СКРИНИНГА НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ ГЕМОТРАНСМИССИВНЫХ ВИРУСОВ У ДОНОРОВ КРОВИ

¹ГКУЗ «Центр крови Ленинградской области», ²НМХЦ имени Н.И. Пирогова

Введение. Одной из главных задач трансфузиологии является инфекционная безопасность. Серологические методы исследования позволили значительно сократить риск передачи гемотрансмиссивных вирусов реципиенту, однако не решили окончательно проблему «серологического окна». Внедрение NAT-тестирования в рутинную практику обследования доноров снизило остаточный риск передачи возбудителей. Но не ясен вопрос частоты выявления нуклеиновых кислот вирусов гемотрансмиссивных инфекций у доноров, а также частоты выявления образцов крови в «серологическом окне».

Цель работы. Исследовать частоту выявления нуклеиновых кислот вирусов гемотрансмиссивных инфекций в период «серологического окна» в образцах крови доноров.

Материалы и методы. Для исследования были взяты данные обследования доноров Центра крови Ленинградской области

с 2011 по 2021 год. Было обследовано 122 576 доноров. Доноры обследованы в установленном законодательством порядке на выявление ДНК гепатита В, РНК гепатита С и РНК ВИЧ, методом полимеразной цепной реакции в минипулах из 6 образцов. При получении положительного результата образцы были обследованы повторно дважды в единичных постановках. Обследованные были разделены на первичных и повторных доноров. У всех доноров учитывали возраст. У повторных — количество дней после предыдущей донации и количество донаций в анамнезе.

Результаты и обсуждение. Положительные результаты NAT-тестирования при отрицательных серологических тестах (т.е. в «период окна») были получены у 44 доноров. Частота выявления маркеров гемотрансмиссивных инфекций

при NAT-тестировании — 4,67 случая на 10 000 первичных доноров, и 3,05 случая на 10 000 повторных доноров. ДНК гепатита В чаще была выявлена у первичных доноров. Частота выявления РНК гепатита С у первичных и повторных доноров не отличается. РНК ВИЧ была выявлена у повторных доноров. В целом ДНК гепатита В была выявлена чаще, чем РНК гепатита С, а РНК ВИЧ — реже РНК гепатита С. Доноры, у которых была обнаружена ДНК гепатита В, на 16,5 года старше лиц, у которых выявлена РНК гепатита С. Отличий у повторных доноров по количеству дней от последней донорации и количеству донораций не выявлено.

Заключение. 1. У первичных доноров частота выявления нуклеиновых кислот гемотрансмиссивных инфекций выше, чем у повторных доноров. 2. Чаще у доноров в Ленинградской области выявляется ДНК гепатита В, затем по частоте РНК гепатита С и ВИЧ соответственно. 3. Возраст доноров с выявленной ДНК гепатита В позволяет предполагать выявление скрытых (оккультных) форм гепатита В. 4. Частота выявления маркеров гемотрансмиссивных инфекций среди доноров Ленинградской области на 1–2 порядка выше аналогичных результатов данных международного исследования.

Хайретдинов Р. К., Данилова О. Е., Гиматдинова Г. Р., Давыдкин И. Л., Кузьмина Т. П.

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКОАКТИВНОЙ АНТИВИРУСНОЙ ТЕРАПИЕЙ И БЕЗ НЕЕ

ФГБОУ ВО СамГМУ

Введение. Ишемические сердечно-сосудистые осложнения все чаще возникают в период наблюдения за пациентами с длительно протекающей ВИЧ-инфекцией. В условиях реальной клинической практики актуален вопрос о том, с чем связаны осложнения: с инфекцией или применением ВААРТ.

Цель работы. Изучить изменения маркеров эндотелиальной дисфункции, связанных с развитием атеросклероза у ВИЧ-инфицированных пациентов, и оценить роль инфекции или ВААРТ в условиях данных изменений.

Материалы и методы. Ретроспективно было изучено 56 ВИЧ-инфицированных пациентов (средний возраст $38,5 \pm 4,5$ года, мужчин $n=41/25\%$) до и через 3, 6, 12 и 24 месяца после начала ВААРТ ингибиторами протеазы ($n=28$) или ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы ($n=28$), сравнивая с контрольной здоровой группой пациентов ($n=28$), а также с первично выявленными ВИЧ-инфицированными пациентами ($n=10$), не получавшими ВААРТ, сопоставимыми по полу и возрасту. Исходное количество $CD4^+$ клеток у ВИЧ-инфицированных пациентов составляло $206,6 \pm 196,6$ клеток / мкл без существенных различий между пациентами, получавшими ННИОТ, и пациентами, получавшими ИП ($p=0,16$). Вторая сравниваемая группа, для которой не было начато лечение ВААРТ, имела количество $CD4^+$ клеток $630,2 \pm 261,6$ клеток / мкл и значительно более низкую вирусную нагрузку, чем 56 пациентов,

получавших лечение (исходный уровень ($3,87 \pm 0,75$ против $4,96 \pm 0,52 \log_{10}$ копий / мл плазмы, $p<0,001$)).

Результаты и обсуждение. Во время лечения ВААРТ уровни sP-селектина и VWF в плазме постепенно снижались, но не до нормального уровня, через 24 месяца (sP-селектина с $395 \pm 12,1$ до $294 \pm 21,5$ ng/ml; VWF $195 \pm 11,6$ до $172 \pm 14,1$ u/dl) Во второй группе пациентов с ВИЧ-инфекцией, которым не требовалась антиретровирусная терапия, уровни sP-селектина и VWF в плазме на момент постановки диагноза также были выше, чем в контрольной здоровой группе, но оставались повышенными после 12 месяцев инфицирования и отличались от наблюдаемого у пациентов, получавших ВААРТ. Уровни VWF в группе негативных ВИЧ-инфицированных пациентов, не нуждающихся в ВААРТ, также были выше по сравнению со здоровым контролем ($193,1 \pm 41,4$ против $106,2 \pm 8,5$ ($p<0,05$)). Однако, в отличие от пациентов, получавших ВААРТ, у этих пациентов уровни VWF оставались повышенными после 12 месяцев отсутствия лечения инфекции.

Заключение. Исходя из полученных данных, можно сделать выводы о том, что непосредственно ВИЧ-инфекция, а не ее фармакологическое лечение, вызывает увеличение растворимых маркеров эндотелиальной дисфункции. Кратковременное лечение ВААРТ снижает некоторые параметры эндотелиальной дисфункции без различий между ИП и ННИОТ.

Хамаганова Е. Г., Гапонова Т.В., Паровичникова Е.Н.

ПРЕДЛОЖЕНИЯ ПО РОССИЙСКОМУ ИНФОРМАЦИОННОМУ РЕСУРСУ ДЛЯ ПОИСКА НЕРОДСТВЕННЫХ ДОНОРОВ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Секвенирование нового поколения (NGS — next generation sequencing) значительно увеличило скорость прочтения последовательностей ДНК, производительность HLA-типирования и существенно снизило стоимость типирования. NGS позволяет получить полную последовательность большинства генов HLA — выполнять типирование на уровне аллельного разрешения. Совпадение на аллельном уровне (включая полиморфизмы в нетранслируемых областях генов) больного и донора улучшает результаты трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) по сравнению с результатами алло-ТГСК с подбором на уровне высокого разрешения. Подбор донора с учетом низко экспрессируемых HLA-генов (DRB3/DRB4/DRB5/DQA1/DQB1/DPA1/DPB1) также улучшает результаты алло-ТГСК.

Цель работы. Анализ результатов HLA-типирования доноров регистра «НМИЦ гематологии», проведенного с помощью NGS, и экспонирования результатов в информационном ресурсе BMDS.info.

Материалы и методы. С января 2020 г. по октябрь 2021 г. лабораторией тканевого типирования ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России методом NGS HLA-генотипировано 5900 доноров регистра «НМИЦ гематологии» при использовании платформы MiSeq (Illumina, США). 3550 доноров генотипировано

с помощью 8-локусного (A/B/C/DRB1/DRB3/DRB4/DRB5/DQB1) набора AllType NGS Amplification Kits (One Lambda, США), остальные — с помощью 11-локусного (A/B/C/DRB1/DRB3/DRB4/DRB5/DQA1/DQB1/DPA1/DPB1) набора того же производителя. Анализ полученных последовательностей HLA-генов проводили при помощи компьютерной программы TypeStream Visual Software (TSV) (One Lambda, США).

Результаты и обсуждение. Для HLA-генов класса I — HLA-A, -B, -C в подавляющем большинстве случаев результаты типирования получены на уровне отдельного аллеля, например A*01:01:01:01 или B*44:03:02. Выявлено значительное число аллелей, отличающихся от имеющихся в базе данных аллелей HLA-генов — IPD-IMGT/HLA, однонуклеотидными заменами. Несколько аллелей генов HLA-B и -C отличались заменами в UTR-областях генов и не могли быть отдифференцированы друг от друга, например B*18:01:01:02/05 или C*07:01:01:01/16. Для HLA-генов класса II результаты типирования варьировали по уровню разрешения от высокого до аллельного. Результаты типирования всех доноров были внесены в базу данных BMDS.info (НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой) в соответствии с возможностями данного информационного ресурса, т.е. по пяти HLA-генам — A, B, -C, -DRB1, -DQB1 с максимально возможным разрешением на уровне 3-го поля (т.е., по последовательностям экзонов).

Заключение. В настоящее время не вся важная, имеющая клиническое значение информация о результатах HLA-типирования доноров гемопоэтических стволовых клеток регистра может быть

экспонирована в российском информационном ресурсе BMDS.info, что необходимо учесть в будущем российском информационном ресурсе по поиску неродственных доноров.

Хамитов Р. Г.¹, Аюпова Р. Ф.¹, Абсалямова Л. А.¹, Жибурт Е. Б.²

СОПОСТАВЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ РАЗНЫХ НАБОРОВ РЕАГЕНТОВ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ АНТИТЕЛ К SARS-COV-2

¹РСПК, ²НМХЦ им. Н.И. Пирогова

Введение. В период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной SARS-CoV-2, внимание и клиницистов, и работников КДЛ привлечено к исследованию специфических антител (АТ) к этому вирусу. Многолетний опыт диагностики инфекционных болезней указывает, что специфические АТ к SARS-CoV-2 (антиковидные антитела) — это признак перенесенной инфекции; свидетельство напряженности иммунитета; критерий отбора доноров-реконвалесцентов.

Цель работы. Выявить и сопоставить результаты разных наборов реагентов для выявления антител к SARS-CoV-2.

Материалы и методы. Для сопоставления чувствительности и специфичности двух наборов реагентов, поступивших в лабораторию службы крови для скрининга антиковидных антител, обследовали 39 реконвалесцентов и 5 сотрудников лаборатории, не болевших COVID-19. Параллельно использовали два набора реагентов: SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ (Вектор-Бест, Новосибирская область) и Anti-SARS-CoV-2 ELISA (IgG) (Евроиммун (Euroimmun), Германия). Оба набора реагентов схожи: по составу: в качестве антигена содержат SI-белок вируса SARS-CoV-2; технологии выполнения исследования: предполагают разведение сыворотки Вектор-Бест — в 100 раз, а Евроиммун — в 101 раз; способу оценки результатов: используют коэффициент позитивности (КП)*. При оценке результатов используют сходные величины КП: $\geq 1,1$ — положительный результат (АТ присутствуют); $0,8-1,1$ — пограничный; $< 0,8$ — отрицательный (АТ отсутствуют). Сопоставление результатов выполняли с использованием описательной статистики и корреляционного анализа, значимым считали отличие при уровне значимости 0,05.

Результаты и обсуждение. Антитела к SARS-CoV-2 выявлены у 90% доноров-реконвалесцентов. Совпадение положительных

коэффициентов позитивности наблюдали в 35 образцах реконвалесцентов (табл.). У 4 реконвалесцентов и 4 сотрудников получены отрицательные результаты при применении обоих наборов реагентов. У одного сотрудника, не болевшего в течение нескольких лет, при исследовании получен дискордантный результат: положительный результат (1,22) набором Евроиммун и отрицательный при исследовании набором Вектор-Бест (0,38).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют, что значения коэффициента позитивности образцов, тестированных набором Вектор-Бест, значимо выше такового, полученного при применении набора Евроиммун (t-критерий — 24,8, $p < 0,01$). Выявлено наличие значимой положительной корреляции между значениями КП, полученными при тестировании разными наборами реагентов ($rS=0,586$, $p < 0,01$). Установлено, что коэффициент позитивности обоих тестов не коррелирует с возрастом реконвалесцента.

Таблица. Коэффициенты позитивности образцов, положительных в 2 тест-системах, $n=35$

№ образца	Вектор-Бест	Евроиммун
1–28	14,23	5,48 (1,75) *
29	12,37	4,57
30	11,85	4,27
31	10,5	1,42
32	9,88	1,1
33	9,15	4,95
34	8,35	3,34
35	5,3	1,25

* — медиана (стандартное отклонение)

Хичева Г. А., Куксина Е. В., Купряшов А. А.

ПРИЧИНЫ И ИСХОДЫ МАССИВНЫХ ТРАНСФУЗИЙ ЭРИТРОЦИТОВ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева

Введение. Широко распространено мнение, что трансфузии в кардиохирургии способны нивелировать любые послеоперационные осложнения: кровопотерю, сердечную и дыхательную недостаточность, инфекцию и т.д. У ряда больных совокупные осложнения определяют высокую потребность в компонентах крови. Однако возникает вопрос: могут ли массивные трансфузии существенно изменить прогноз для больного?

Цель работы. Анализ причин массивных трансфузий эритроцитов, а также их влияния на результаты лечения больных, перенесших операцию на сердце.

Материалы и методы. В исследование включено 37 взрослых пациентов (мужчин/женщин 24 (64,9%)/13 (35,1%)), перенесших вмешательства на сердце и потребовавших массивных трансфузий эритроцитов. Медиана возраста составил 60 [50,0–65,5] лет.

Под массивной трансфузией понималось переливание 10 и более доз донорских эритроцитов за весь госпитальный период. Анализировались причины трансфузий эритроцитов, а также клинические результаты лечения больных.

Результаты и обсуждение. Дооперационная анемия отмечалась у 13 (41,1%) пациентов. Медиана EuroScore составила 8 баллов, а медиана функционального класса сердечной недостаточности была равна 3. Однако данные переменные не имели прогностического значения в отношении летальности. Структура вмешательств у больных, потребовавших массивных трансфузий эритроцитов, представлена изолированными операциями на клапанах — 14 (36%) больных, аортокоронарным

шунтированием — 6 (16,7%) больных, сочетанные вмешательства на клапанах и коронарных артериях — 6 (16,7%) больных, операции на восходящей аорте — 5 (13,5%) больных, прочие — 6 (16,7%) больных. Повторные операции выполнены 8 (21,6%) пациентам, экстренными были 5 (13,5%) вмешательства. Кровопотеря составила 1600 [575–3300] мл, лишь у 10 (28,6%) пациентов осуществлялась реинфузия аутоэритроцитов. У четверти (9) больных операции закончились переходом на ЭКМО. У 11 (50%) человек выполнена реторакотомия с целью ревизии полости перикарда и остановки кровотечения. Летальность составила 83,3% ($n=31$). Послеоперационный период осложнился развитием инфекционных осложнений у 28 (75,5%) человек, острой почечной недостаточности — у 22 (59,5%) человек, сердечной недостаточности — у 18 (48,6%) человек, неврологических осложнений — у 12 (32,4%) человек, дыхательной недостаточности — у 6 (16,2%) человек, острого коронарного синдрома — у 5 (13,5%) человек, тромбозов — у троих (8,1%). Продолжительность ИВЛ составила 432 [203,3–960,5] часа, срок нахождения в отделении реанимации 20 [8–51,5] суток.

Заключение. Массивные гемотрансфузии не были связаны с большими объемами оперативного лечения. Основной их причиной являлась кровопотеря, которая в том числе была обусловлена низкой приверженностью к использованию кровесберегающих технологий. Последствия кровопотери не могут быть полностью устранены трансфузиями, что указывает на необходимость максимального предупреждения безвозвратной кровопотери.

Ходжаев Г. Г., Махиня С. А., Прасолов Н. В., Данишян К. И.

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИ АССИСТИРОВАННАЯ ГИСТЕРЭКТОМИЯ – ОПТИМАЛЬНЫЙ МЕТОД УДАЛЕНИЯ МАТКИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. На сегодняшний день для выполнения гистерэктомий применяются следующие доступы: лапаротомный, влагалищный, лапароскопический. Каждый из них имеет ряд преимуществ и недостатков. В своей практике мы внедрили комбинированный доступ: лапароскопически ассистированная гистерэктомия.

Цель работы. Оценить безопасность лапароскопически ассистированной гистерэктомии.

Материалы и методы. По данной методике выполнена 21 операция у пациенток с миомой матки, аденомиозом, элонгированной или гипертрофированной шейкой матки, карциномой *in situ* шейки матки, новообразований придатков матки в менопаузальном периоде, тотальным пролапсом стенок влагалища или полным выпадением матки с образованием выраженного цисто-, уретро- и ректоцеле. К выбору подходили в зависимости от размеров матки с учетом локализации миоматозных узлов и ее подвижности; учитывали перенесенные ранее оперативные вмешательства на органах малого таза, глубину и емкость влагалища, наличие пролапса и связанных с ним нарушений мочеиспускания в виде стрессового недержания мочи. Возраст пациенток составил от 40 до 91 года ($68 \pm 12,4$). Техника операции включала 2 этапа: диагностическая лапароскопия, разделение спаек, пересечение и лигирование связочного аппарата матки, мобилизация мочевого пузыря; трансвагинальная экстирпация матки с кольпоперинеолеваторопластикой, в ходе которой мы устраняли цистоуретроцеле, укрепляли тазовое дно, формировали промежность.

Результаты и обсуждение. Продолжительность операций варьировала от 1 часа 40 мин до 3 час. Средняя интраоперационная кровопотеря составила $300 \pm 54,2$ мл. Применение лапароскопически ассистированной влагалищной гистерэктомии позволило нивелировать недостатки открытых операций: меньшая инвазивность, отсутствие большого разреза обеспечили отсутствие осложнений, выраженного болевого синдрома в послеоперационном периоде и хороший косметический эффект. Отсутствие прямого контакта с кишечником способствовало быстрому восстановлению его моторики. Сократилось время послеоперационного пребывания пациенток в стационаре до 3–5 дней. Учитывая возраст пациенток, выполнялась профилактика венозно-тромбоэмболических осложнений: компрессионный трикотаж, ранняя активизация, назначение низкомолекулярных гепаринов флюксум (парнапарин натрия) в профилактической дозе. Каких-либо осложнений в периоперационном периоде не зафиксировано. Ни в одном случае перехода на лапаротомию не потребовалось.

Заключение. Малоинвазивная технология, минимальные риски интраоперационных осложнений, хороший пластический и косметический эффект, короткий послеоперационный и реабилитационный периоды показали очевидные преимущества и безопасность лапароскопически ассистированной влагалищной экстирпации матки перед другими хирургическими доступами.

Ходжаева Н. Н.¹, Содиков Н. М.²

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ У ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ НГА (ФЕРМЕНТОПАТИЯ, ДЕФИЦИТ Г-6 ФДГ)

¹Кафедра детских болезней № 2 ГОУ ТГМУ им. Абулаи ибни Сино, ²Медицинский центр Фараби

Введение. На данный момент наиболее распространенной ферментопатией, связанной с дефектом процессов фагоцитоза, является дефицит Г-6 ФДГ эритроцитов. По современным данным считается, что 1/20 всех людей имеют дефект в структуре данного фермента. Дефицит Г-6 ФДГ связан с точечной мутацией в гене G6PD, локализованном в Xq28, 21 kb по NCBI.

Цель работы. Оценить состояние ферментного статуса лимфоцитов у детей, страдающих НГА (ферментопатия, дефицит Г-6 ФДГ).

Материалы и методы. Под нашим наблюдением был 51 пациент с НГА (ферментопатия, дефицит Г-6 ФДГ), находившийся в НМИЦ РТ «Шифобахш» в детском гематологическом отделении. Наряду с общепринятыми методами исследования провели исследования ферментного и иммунного статуса.

Результаты и обсуждение. Ферментный статус лимфоцитов оценивался по показателю средней активности фермента. Цитохимические параметры больных с НГА (ферментопатия, дефицит Г-6 ФДГ) приведены в таблице. Анализируя данные таблицы, было выявлено, что у больных с НГА (ферментопатия, дефицит Г-6 ФДГ) наблюдалось статистически достоверное снижение показателей активности обеих дегидрогеназ по сравнению с нормой. Вместе с тем были выявлены изменения и в структуре популяции лимфоцитов. Так, у детей с НГА легкой степени тяжести имело место снижение средней активности альфа-ГФДГ по сравнению с этими же показателями в контрольной группе ($p < 0,005$), что указывало на то, что основная масса клеток имела активность ниже типичной. У детей с НГА средней тяжести было обнаружено уменьшение ферментативной активности (СДГ и альфа-ГФДГ) по сравнению с контрольной и первой группами больных ($p < 0,001$). Снижение всех показателей клеточной популяции по активности СДГ было выявлено у детей с НГА (ферментопатия, дефицит Г-6 ФДГ) тяжелой степени. При сравнении изучаемых

параметров лимфоцитов периферической крови пациентов трех групп между собой была отмечена существенная разница в показателях ферментативной активности обоих ферментов. Таким образом, проведенное цитохимическое исследование выявило заметную депрессию активности ключевых ферментов цикла Кребса (СДГ и альфа-ГФДГ), указывающую на наличие выраженных метаболических нарушений в организме вследствие длительной гемической гипоксии и нарушений гомеостаза железа. Комплексное исследование специфического и неспецифического звеньев иммунитета у детей с НГА (ферментопатия, дефицит Г-6 ФДГ) во всех группах выявило снижение содержания, как абсолютных, так и относительных показателей Т-лимфоцитов и их субпопуляций (CD4, CD8, CD16), что свидетельствовало о том, что генетически детерминированный анемический процесс способствовал негативным изменениям в популяции иммунокомпетентных клеток. Исследование неспецифического иммунитета по фагоцитозу и фагоцитарному индексу нейтрофилов констатировало снижение этих показателей у больных с НГА (ферментопатия, дефицит Г-6 ФДГ), что свидетельствовало о снижении бактерицидной способности гранулоцитов.

Заключение. Таким образом, выявленные нами нарушения обосновывают целесообразность применения иммуномодуляторов наряду с метаболитами в комплексной терапии детей с НГА, ферментопатией (дефицит Г-6-ФДГ).

Таблица. Цитохимические показатели детей с НГА (ферментопатия, дефицит Г-6 ФДГ)

Показатели	I группа больных (анемия легкой степени) (n=12)	II группа больных (анемия средней тяжести) (n=18)	III группа больных (тяжелая степень анемии) (n=21)	Здоровые дети (n=30)
СДГ	$12,93 \pm 0,19^{**}$	$10,52 \pm 0,17^{**}$	$8,25 \pm 0,21^{**}$	$17,31 \pm 0,16$
α-ГФДГ	$9,01 \pm 0,24^{**}$	$6,01 \pm 0,19^{**}$	$4,98 \pm 0,13^{**}$	$12,89 \pm 0,18$

** – достоверность разницы по сравнению с нормой

Цветева Н. В., Никулина О. Ф., Хаспекова С. Г., Мазуров А. В., Васильев С. А.

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ХРОНИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОЙ ИТП. НОВЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ВЫБОРА ОПТИМАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Описан редкий случай хронической, резистентной иммунной тромбоцитопении (ИТП) с выработкой аутоантител против гликопротеина (ГП) IIb–IIIa, ингибирующих агрегацию тромбоцитов.

Цель работы. Представить возможности мониторинга и диагностики сложных случаев хронической, резистентной тромбоцитопении.

Материалы и методы. Агрегацию тромбоцитов измеряли турбодиметрическим методом, связывание антител с тромбоцитами определяли с помощью радиоиммунного и иммуноферментного анализа.

Результаты и обсуждение. Больная С., в возрасте 32 лет, в 2008 г. впервые обратилась в клинику в связи с геморрагическим синдромом (петехии, синяки, носовые кровотечения). В анамнезе жалобы на меноррагии в подростковом возрасте, нормальная беременность и роды в 23 года. При обследовании были исключены антифосфолипидный синдром и нарушения плазменного гемостаза. На фоне нормального содержания тромбоцитов ($215 \times 10^9/\text{л}$) отсутствовала АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов и связывание моноклонального антитела (моноАТ) против IIb–IIIa (при нормальном связывании моноАТ против ГП IIb), в связи с чем был установлен диагноз тромбастении Гланцманна, который впоследствии не подтвердился. Через год (2009 г.) больная вновь обратилась в клинику в связи с развитием геморрагического синдрома. Была зафиксирована глубокая тромбоцитопения с высоким содержанием мегакариоцитов в костном мозге. В ходе обследования было зарегистрировано повышение уровня тромбоцит-ассоциированных иммуноглобулинов и наличие циркулирующих аутоантител, реагирующих с тромбоцитами донора. В связи с этим был

установлен диагноз ИТП. В течение следующих двух лет проводилась терапия глюкокортикостероидами, затем ритуксимабом, выполнена спленэктомия. Лечение приводило к кратковременному повышению количества тромбоцитов ($(27\text{--}63) \times 10^9/\text{л}$) с последующей быстрой потерей ответа и рецидивом геморрагического синдрома. Плазма пациентки ингибировала связывание с тромбоцитами донора моноАТ против ГП IIb–IIIa с сохранением нормального связывания моноАТ против ГП IIb. Плазма больной также блокировала АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов донора; максимальные эффекты (100%-ное ингибирование в разведении 1/10) наблюдались на фоне глубокой тромбоцитопении и менее выраженные на фоне подъема тромбоцитов. С 2011 г. в связи с резистентной ИТП начато лечение ромиплостимом в дозе 250 мкг (3 мкг/кг) с последующим повышением количества тромбоцитов до $(45\text{--}350) \times 10^9/\text{л}$, несмотря на сохранение высокого уровня тромбоцит-ассоциированных иммуноглобулинов. Необычным феноменом явилось образование разнокалиберных экхимозов на руках, ногах и лице, от 2 до 10 см в диаметре на фоне нормального количества тромбоцитов. Терапия ромиплостимом продолжается до настоящего времени. В последние 2–3 года спонтанный геморрагический синдром отсутствует.

Заключение. У больной с хронической ИТП наличие аутоантител к ГП IIb–IIIa, блокирующих агрегацию тромбоцитов, существенно осложнило течение ИТП и привело к ошибочному диагнозу тромбастении Гланцманна. Терапия агонистами тромбопоэтина на фоне резистентности к другим видам лечения позволяет предупреждать развитие спонтанного геморрагического синдрома.

Работа поддержана РФФИ (грант № 20-015-00246).

Цыганков И. В.¹, Попова М. О.¹, Чекалов А. М.¹, Рогачева Ю. А.¹, Волков Н. П.¹, Лепик К. В.¹, Демченкова М. В.², Ефиркина А. Ю.², Шнейдер Т. В.³, Копейкина Ю. М.³, Степанова С. А.³, Потапенко В. Г.⁴, Климович А. В.⁴, Медведева Н. В.⁴, Колесникова М. А.⁵, Поспелова Т. И.⁵, Михайлова Н. Б.¹, Байков В. В.¹, Кулагин А. Д.¹

ПЛАЗМОБЛАСТНАЯ ЛИМФОМА У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

¹НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, ²ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», ³ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», ⁴СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», ⁵Городской гематологический центр

Введение. Плазмобластная лимфома (ПБЛ) относится к редким вариантам лимфом. Стандарты терапии ПБЛ не разработаны, исходы остаются неудовлетворительными. Наибольший опыт противоопухолевой химиотерапии (ПХТ) и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) для терапии ПБЛ накоплен у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Цель работы. Изучить эпидемиологию и оценить результаты терапии ПБЛ у пациентов с ВИЧ-инфекцией в многоцентровом исследовании.

Материалы и методы. В исследование включено 26 пациентов с ПБЛ и ВИЧ-инфекцией, получивших лечение или наблюдавшихся в 5 российских центрах в 2012–2019 гг. Медиана наблюдения за пациентами составила 18,5 месяца (3,8–56,5). Общую выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) анализировали в течение 24 месяцев от момента начала терапии первой линии с использованием метода Каплана – Мейера.

Результаты и обсуждение. ПБЛ составила 9,5% от всех лимфом у ВИЧ-инфицированных пациентов, включенных в многоцентровое ретроспективное исследование по изучению эпидемиологии лимфом у пациентов с ВИЧ-инфекцией в РФ. Медиана возраста составила 41 год (32–61), женщины — 53,8% (n=14). Распространенная стадия заболевания (3–4 Ann Arbor) у 88,4% (n=23) пациентов. В-симптомы в дебюте заболевания — 65,4% (n=17), поражение костного мозга — 30,8% (n=8), поражение ЦНС — 30,8% (n=8), экстракраниальное поражение, преимущественно слизистых оболочек и костей лицевого скелета — у 65,4%

(n=17) пациентов. ECOG 1–2 — 53,8% (n=14). Статус ВИЧ-инфекции на момент начала ПХТ: медиана вирусной нагрузки ВИЧ — 53 копии/мл; медиана уровня CD4+ клеток — 153,5 клеток/мкл (0–374); все пациенты получали АРВТ. В качестве первой линии терапии чаще использовались ЕРОСН-подобные режимы (n=13, 50%). У 4 пациентов (15,4%) в схеме ПХТ препарат винкристин был заменен на бортезомиб. Медиана количества курсов ПХТ составила 3 (1–6), ауто-ТГСК как консолидация первой ремиссии (n=1). Лучевая терапия проводилась 3 пациентам (13,6%). Общий ответ на терапию первой линии составил 55%. ОВ составила 57%, ВБП составила 33%. В анализ терапии второй линии вошли 11 пациентов с рецидивом/прогрессированием после первой линии терапии и 2 пациентов с недостаточным эффектом первичной терапии. Основным режимом второй линии была ПХТ DHAP (n=6, 46,2%), ауто-ТГСК — n=1. Иммунотерапия ниволумабом в качестве последующих линий терапии проводилась 2 пациентам. Общий ответ на терапию второй линии составил 38,5%. ОВ составила 38%, ВБП — 31%. Причины смерти пациентов с рецидивирующим/резистентным течением ПБЛ: прогрессирование заболевания (66,7%, n=6), инфекции: туберкулез (n=1), гепатит С (n=1) и сепсис (n=1).

Заключение. ПБЛ у инфицированных ВИЧ диагностируется в продвинутой стадии заболевания. Общий ответ на терапию первой линии составляет 55%, второй линии — 38,5%. ОВ от начала терапии первой линии составляет 57%, ВБП — 33%, после второй линии ОВ — 38%, ВБП — 31%. Факторов, значимо

влияющих на ОВ и ВБП, не выявлено. Требуется проспективные многоцентровые исследования для улучшения результатов

терапии с включением новых лекарственных средств и определения места ТГСК.

Чеботарев Д. И., Ковригина А. М., Меликян А. Л.

ИССЛЕДОВАНИЕ МОРФОЛОГИИ МЕГАКАРИОЦИТОВ И ПРИЗНАКОВ ОСТЕОСКЛЕРОЗА В ТРЕПАНОБИОПТАХ КСТНОГО МОЗГА ПАЦИЕНТОВ С РАЗНЫМИ СТАДИЯМИ ПЕРВИЧНОГО МИЕЛОФИБРОЗА И ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ТРОМБОЦИТЕМИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Первичный миелофиброз (ПМФ) характеризуется высоким риском прогрессии фиброза стромы и остеосклероза, что отличает его от эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ) и диктует необходимость точной диагностики на ранних стадиях. В классификации ВОЗ редакции 2017 года впервые выделена новая нозологическая единица — префиброзная/ранняя стадия ПМФ, дифференциальная диагностика которой с ЭТ вызывает объективные трудности. Остеосклероз является патогномоничным признаком ПМФ. Изучение вариантов атипичной морфологии клональных мегакариоцитов и состояния трабекулярной кости на ранних стадиях ПМФ и ЭТ представляет несомненный интерес.

Цель работы. Охарактеризовать морфологию мегакариоцитов по признаку ядерно-цитоплазматического соотношения, трабекулярной кости и степень фиброза стромы с применением гистохимических исследований с окрасками по Гомори и «Трихром по Массону» 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 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 и гистохимическое исследования с использованием окрасок по Гомори и «Трихром по Массону».

Результаты и обсуждение. При морфологическом исследовании мегакариоцитов (МКЦ) было выделено два варианта атипичной морфологии, определяющихся в трепанобиоптатах КМ всех групп пациентов. В трепанобиоптатах КМ пациентов с ПМФ преобладали атипичные МКЦ с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, крупными дольками ядер; в трепанобиоптатах КМ пациентов с ЭТ преобладали атипичные МКЦ с низким и обычным ядерно-цитоплазматическим соотношением широкой зоной зрелой цитоплазмы, мелкими дольками ядер ($p < 0,001$). Гигантские ЭТ-подобные формы мегакариоцитов обнаруживались как в трепанобиоптатах КМ группы пациентов с ЭТ (65% трепанобиоптатов), так и в группах с пре-ПМФ (45%) и ф-ПМФ (50% трепанобиоптатов). При оценке степени остеосклероза гистохимический метод исследования с использованием окраски «Трихром по Массону» позволил визуализировать депозиты незрелого остеоида с неровной внешней границей в составе трабекулярной кости более чем на 30% костных балок в 45% трепанобиоптатов КМ пациентов с пре-ПМФ, что не наблюдалось в группе ЭТ. Во всех трепанобиоптатах КМ на единичных костных балках визуализировались очажки незрелого остеоида, покрытые активированной надкостницей.

Закключение. Использование критерия морфологической оценки варианта атипичии МКЦ, а также рутинное применение гистохимической окраски «Трихром по Массону» позволяет оптимизировать существующие критерии дифференциальной диагностики пре-ПМФ и ЭТ.

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

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА НА ФОНЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

¹НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, ²ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», г. Иркутск,

³ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», г. Санкт-Петербург, ⁴Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 31», г. Санкт-Петербург, ⁵НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова, химиотерапевтическое отделение онкологии, гематологии и трансплантации костного мозга, г. Санкт-Петербург, ⁶Городской гематологический центр, г. Новосибирск, ⁷Республиканская клиническая больница им. В.А. Баранова, отделение гематологии, г. Петрозаводск, ⁸Волгоградский областной клинический онкологический диспансер, отделение гематологии, г. Волгоград, ⁹Отделение гематологии и химиотерапии СЗГМУ им. И.И. Мечникова клиники Э.Э. Эйхвальда, г. Санкт-Петербург

Введение. Лимфома Ходжкина (ЛХ) не относится к ВИЧ-ассоциированным лимфомам, однако вероятность ее развития увеличивается у длительно выживающих больных на фоне приема антиретровирусной терапии (АРВТ). Данные об эпидемиологии ЛХ на фоне ВИЧ-инфекции в Российской Федерации ограничены, и в настоящий момент отсутствует единый подход к терапии данной когорты пациентов.

Цель работы. Изучить эпидемиологию и оценить результаты терапии ЛХ на фоне ВИЧ-инфекции в многоцентровом исследовании.

Материалы и методы. В исследование было включено 45 пациентов с ЛХ на фоне ВИЧ-инфекции, получавших лечение в 9 российских центрах в период с 2007 по 2021 г. Медиана наблюдения составила 9 месяцев (1–129). Анализ общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) проводился в течение двух лет от момента постановки диагноза с использованием метода Каплана – Мейера.

Результаты и обсуждение. Медиана возраста составила 39 лет (25–66), мужчины — 25 (55,6%), женщины — 20 (44,4%). Гистологические варианты ЛХ в большинстве случаев были представлены нодулярным склерозом (56%) и смешанноклеточным

вариантом (41%). Распространенная стадия заболевания (3–4 Ann Arbor) наблюдалась у 72,7% пациентов, В-симптомы в дебюте заболевания — 68,2%. Большинство пациентов (97,7%) получали АРВТ. Медиана количества CD4⁺ клеток/мкл в дебюте ЛХ составила 352,8 (50–692). Общесоматический статус на момент начала ПХТ ECOG 0–1 — 34 (82,9%), ECOG ≥ 2 — 7 (17,1%). В качестве первой линии терапии пациенты с локализованными стадиями ЛХ получали терапию по схеме ABVD (75%) и BEACOPP (25%), с распространенными стадиями — ABVD (61,3%) и BEACOPP (38,7%). Медиана курсов терапии первой линии составила 4 (1–10). Лучевая терапия в терапии первой линии была выполнена 4 пациентам. Структура ответа на терапию первой линии: полный ответ — 51,4%, частичный ответ — 25,7%, стабилизация заболевания — 2,9%, прогрессирование заболевания — 20%. Терапию второй и третьей линии получили 14 и 8 пациентов соответственно. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток была выполнена 6 пациентам. ОВ в группе исследования составила 81%, ВБП — 38% (медиана ВБП — 23 мес.). Уровень CD4⁺ клеток в дебюте ЛХ менее 250/мкл был ассоциирован со статистически значимым ухудшением ОВ в течение 1 года (50% vs 100%, $p = 0,014$). Такие факторы, как пол, возраст, стадия заболевания,

общесоматический статус ECOG, наличие В-симптомов в дебюте заболевания, схема терапии, статистически значимо не влияли на результаты терапии первой линии.

Заключение. Многоцентровое исследование позволило охарактеризовать ЛХ при ВИЧ-инфекции и оценить

эффективность первой линии терапии, которая оказалась ниже, чем в общей популяции. Полученные данные могут стать основой для дальнейших проспективных исследований, направленных на улучшение результатов лечения ЛХ у ВИЧ-инфицированных больных.

Челышева Е. Ю., Гурьянова М. А., Шухов О. А., Петрова А. Н., Быкова А. В., Немченко И. С., Цыба Н. Н., Тихомиров Д. С., Кохно А. В., Туркина А. Г.

РЕЗУЛЬТАТЫ ВАКЦИНАЦИИ ВЕКТОРНОЙ ВАКЦИНОЙ СПУТНИК V ПРОТИВ COVID-19 У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Данные об эффективности и безопасности вакцинации против COVID-19 при онкогематологических заболеваниях крайне актуальны. Мы запланировали сбор этой информации у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ).

Цель работы. Оценить результаты вакцинации векторной вакциной Спутник V у больных ХМЛ.

Материалы и методы. У больных ХМЛ, получивших вакцинацию против COVID-19 вакциной ГамКовидВак (Спутник V) и обратившихся за консультацией в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, проспективно собиралась информация о нежелательных явлениях (НЯ), уровне антител (АТ) после вакцинации и сведения о перенесенном COVID-19. Как минимум через 3 недели после 2-го введения вакцины пациентам было рекомендовано исследование АТ. В «НМИЦ гематологии» использовался набор реагентов «SARS-CoV-2-IgG-ИФА», определяющий IgG к SARS-CoV-2 S1 субъединице (RBD) полуколичественным методом при иммуноферментном анализе (ELISA). Результаты считались положительными при коэффициенте позитивности (КП)>1,1. Другие сертифицированные тесты для определения АТ к S белку SARS-CoV-2 также были допустимы.

Результаты и обсуждение. В течение 11 мес. (с 18 декабря 2020 г. по 13 ноября 2021 г.) вакцинацию получили 95 больных с хронической фазой ХМЛ; медиана (Ме) возраста 54 года (от 29 до 89 лет), 40 (42%) мужчины, Ме длительности ХМЛ 8 лет (диапазон от диагностики до 20 лет). У 75(79%) проводилась терапия ИТК, 20(21%) были без терапии: 3(3%) в процессе диагностики и 17(18%) в ремиссии без лечения. У 57 (60%) был глубокий молекулярный ответ (МО), у 17(18%) — большой МО,

у 7(7%) МО2, у 14 (15%) не было МО2. Суммарно 17 (18%) пациентов перенесли COVID-19 до вакцинации. После вакцинации у 35 (37%) больных НЯ не было, у 7 (7%) нет данных. У 53 (56%) были НЯ, включая сочетание нескольких: боль/дискомфорт в месте инъекции у 30 (31,5%), слабость/сонливость у 29 (30,5%), лихорадка и/или озноб у 28 (29%), другие НЯ у 10 (12%) (головная боль, сердцебиение, миалгии, сыпь, транзиторное ухудшение зрения, герпес). Все общие реакции купировались в течение 1–2 дней. Всего тест на АТ был положительным у 66 (93%) из 77 оцененных больных при Ме 31 день (от 5 до 179) после вакцинации. В НМИЦ гематологии АТ выявлены у 48 (94%) из 55 пациентов, Ме КП составила 6,9 (от 1,106 до 12). Отмечена очень слабая обратная корреляция уровня АТ со сроком после вакцинации (коэф. корр. -0,32) и возрастом (коэф. корр. -0,28) (рис. 1, 2). Ме возраста 7 больных с КП<1 составила 58 лет (от 40 до 70), у 3 из них АТ определялись другими тест-системами, незначительно выше порога детекции. После вакцинации 7 (7%) больных перенесли COVID-19 в период появления нового дельта штамма, 2 из 7 после ревакцинации (66 и 67 лет), у 1 из 7 был второй эпизод COVID-19 (47 лет). У 6 из 7 течение заболевания было легким, у 1 пациентки — средней тяжести (67 лет, КП 1,106).

Заключение. Вакцинация Спутником V (ГамКовидВак) у больных ХМЛ показала сопоставимую безопасность и эффективность с результатами 3-й фазы клинического исследования в общей популяции и может быть рекомендована в период продолжающейся пандемии. Отсутствие или низкий уровень АТ у части пациентов в возрасте около 60 лет требует внимательного соблюдения неспецифических мер защиты для данной категории.

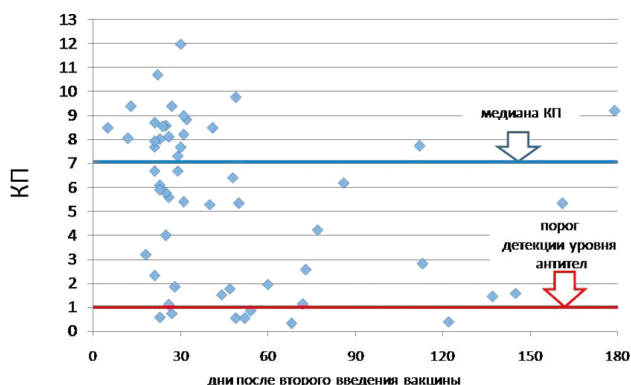


Рисунок 1. Уровень антител IgG к S белку SARS CoV2 у 55 больных ХМЛ на разных сроках после вакцинации против COVID 19

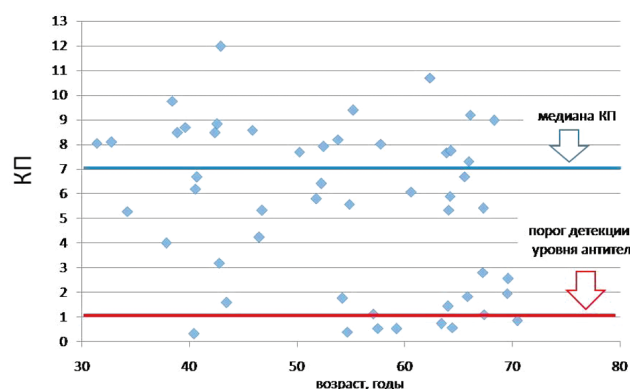


Рисунок 2. Уровень антител IgG к S белку SARS CoV2 после вакцинации против COVID 19 у 55 больных ХМЛ разного возраста

Чемоданов И. Г.¹, Гореликова Л. Г.¹, Старых В. А.¹, Скоромный А. А.¹, Жибурт Е. Б.²

ПЕРЕЛИВАНИЕ КОМПОНЕНТОВ ДОНОРСКОЙ КРОВИ В РЕСПУБЛИКЕ КРЫМ

¹Центр крови Республики Крым, ²Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова

Введение. В Республике Крым, как в России в целом и в других развитых странах, деятельность производственного звена службы крови направлена на обеспечение потребности лечебных организаций в эффективных и безопасных средствах гемотрансфузионной терапии, что обуславливает современные тенденции заготовки крови:

- централизация сложных и материалоемких процессов,

- повышение селективности компонентов крови (лейкодеплеция, добавочные растворы),
- повышение безопасности компонентов крови (НАТ-тестирование, инаktivация патогенов),
- сокращение издержек (пулирование тромбоцитов и криопреципитата).

Важным приоритетом работы Республики Крым является совершенствование организации оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями. До 2024 года планируется переоснащение современным оборудованием 6 первичных сосудистых отделений и регионального сосудистого центра; дооснащение и переоснащение специализированных отделений, оказывающих медицинскую помощь больным с онкологическими заболеваниями, и открытие 6 центров амбулаторной онкологической помощи. Высокотехнологичную медицинскую помощь ежегодно будут получать более 12 тысяч человек.

Цель работы. Определить закономерности эволюции выдачи компонентов крови в клиники Республики Крым, ее связь с динамикой развития донорства и донаций крови и ее компонентов.

Материалы и методы. Изучили количество и структуру доноров и донаций крови и ее компонентов в 2011–2020 гг., а также выдачу гемокомпонентов в службе крови Республики Крым (до 2019 г. состоящей из Центра крови, 2 его филиалов и от 6 до 17 отделений переливания крови, а в 2020 году в результате реорганизации — из Центра крови и 4 филиалов). Результаты анализировали с использованием описательных статистик и корреляционного анализа при уровне значимости 0,05.

Результаты и обсуждение. Изменение потребности в компонентах крови медицинских организаций Республики Крым

в 2011–2020 гг. обусловили увеличение в течение 10 лет выдачи эритроцитов — на 13,1%, а тромбоцитов — на 330,3%. Внедрение технологий менеджмента крови пациента привело к сокращению потребности в плазме на 16,6%. Перевод с 2014 года пациентов с гемофилией на терапию препаратами факторов свертывания крови привел к сокращению выдачи криопреципитата более чем на 90%. Понимание клиницистами значимости фибриногена в заместительной терапии коагулопатий привело к росту выдачи криопреципитата в 2018–2020 гг. на 410,5%. В структуре доноров наиболее стабильна доля доноров крови: колебания этого показателя составили 6,6%. Доля доноров плазмы сократилась на 91,0%, а доля доноров клеток увеличилась на 67,4%. Предложен критерий эффективности использования крови — доля доз эритроцитов, выданных в клинику, от всех доз заготовленной крови. Этот показатель в исследуемый период увеличился с 49,8% (2012 год) до 83,2% ($p < 0,001$).

Заключение. Развитие высокотехнологичной медицинской помощи в Крыму обуславливает потребность здравоохранения в современных лейкодеплецированных компонентах крови: эритроцитная взвесь, патогенредуцированные концентрат тромбоцитов, плазма и криопреципитат. Для удовлетворения этой потребности необходимо программно-целевое развитие производственного звена службы крови.

Черепанова В. В., Одинцова С. В., Курышева М. А., Родионова О. А.

ЧАСТОТА ПАРАПРОТЕИНЕМИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ГОРОДСКОМ НЕФРОЛОГИЧЕСКОМ ЦЕНТРЕ

ГБУЗ больница № 33, г. Нижний Новгород

Введение. Парампротеинемические гемобластозы — гетерогенная группа опухолевых заболеваний лимфоидной системы крови, характеризующаяся созреванием В-лимфоцитов до плазматических клеток, синтезирующих моноклональные иммуноглобулины или только легкие и тяжелые цепи. К парампротеинемическим гемобластозам относятся доброкачественные моноклональные гаммапатии (MGUS), солитарные плазмцитомы, множественная миелома (ММ), первичный AL-амилоидоз, макроглобулинемия Вальденстрема, болезнь тяжелых цепей, острый плазмобластный лейкоз, болезнь депозитов свободных легких или тяжелых цепей, РОЕМ-синдром. Актуальность проблемы обусловлена их лидирующими позициями среди гемобластозов по частоте заболеваемости и смертности.

Цель работы. Определить частоту парампротеинемических заболеваний в городском нефрологическом центре.

Материалы и методы. С 2019 по октябрь 2021 г. на лечении в городском нефрологическом центре г. Нижнего Новгорода наблюдалось 12 155 пациентов. Для диагностики ММ использовали международные критерии (IMWY). Концентрацию СЛЦ определяли нефелометрическим методом на автоматическом анализаторе Hitachi-911 (Япония). Для диагностики амилоидоза, который можно заподозрить на основании клинических данных, проводили биопсии слизистой прямой кишки, двенадцатиперстной кишки, желудка, кожного лоскута с окрашиванием препаратов ткани конго-красным с последующей микроскопией в поляризованном свете.

Результаты и обсуждение. Плазмноклеточная миелома, впервые выявленная с признаками миеломной нефропатии, имела место у 16 пациентов (из них 10 на заместительной почечной терапии); MGUS обнаружена у 6 человек; амилоидоз (по результатам биопсии): AL-амилоидоз — у 20 (из них 7 на заместительной почечной терапии); амилоидоз неуточненный у 15 человек. AL-амилоидоз в нашем наблюдении развивался при ревматоидном артрите, серонегативных спондилоартропатиях, при хронических нагноениях. У пациентов с неуточненным амилоидозом — 15 пациентов (подтвержден окрашиванием препаратов биопсированной ткани красителем конго-красный с последующей микроскопией в поляризованном свете), не было симптомокомплекса CRAB, не обнаружено клональных плазматических клеток в костном мозге, не выявлено моноклональной секреции. Биопсия почки у этих пациентов проведена только у одного пациента. Количественное определение свободных легких цепей иммуноглобулинов (Freelite) и иммуногистохимическое исследование типа амилоидоза у этих больных не представлялось возможным.

Заключение. Проблема парампротеинемических гемобластозов является одной из наиболее актуальных в современной онкогематологии, и они до сих пор остаются некурабельными заболеваниями. В условиях городского нефрологического центра диагностировать первичный AL-амилоидоз представляется трудной задачей, которую возможно решить только совместно с гематологами при расширении диагностических возможностей клиники.

Чечулова А. В.¹, Капустин С. И.², Свитина С. П.², Дрижун Ю. С.², Солдатенков В. Е.², Бураков В. В.², Томченко А. И.¹, Сорока В. В.¹

МАРКЕРЫ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ И РИСК ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

¹ГБУ Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, ²ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России»

Введение. Венозные тромбозы (ВТ) составляют значительную медико-социальную проблему у лиц пожилого и старческого возраста. Известно, что старение является одним из самых сильных и наиболее распространенных факторов риска ВТ. В то же время роли наследственных факторов риска ВТ у пациентов пожилого и старческого возраста уделено недостаточно внимания.

Цель работы. Установить наиболее часто встречающиеся генетические факторы риска тромбоза глубоких вен (ТГВ) у пациентов пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы. Было обследовано 76 пациентов старше 60 лет с инструментально подтвержденным ТГВ нижних конечностей без активного онкологического процесса, которым

проводилось молекулярно-генетическое типирование полиморфизма 8 генов, кодирующих плазменные факторы гемостаза: α -субъединицы фактора (F) I (Thr312Ala), β -субъединицы FI (-455 G/A), FII (20210 G/A), FV (1691 G/A), FXII (46 C/T), A-субъединицы FXIII (Val34Leu), PAI-1 (-675 4G/5G), TPA (311 п.н. I/D). Мужчин было 37 (48,7%), женщин — 39 (51,3%), средний возраст группы составил 69,1±6,2 года. Контрольную группу (КГ) составили доноры крови без тромботических эпизодов в анамнезе (n=191). Пациенты с ТГВ были распределены на две возрастные группы согласно классификации ВОЗ: пожилого (60–74 лет), n=67 (88,2%) и старческого (75–90 лет) возраста, n=9 (11,8%). Межгрупповые различия оценивали с использованием точного критерия Фишера. Определяли коэффициент «отношение шансов» (odds ratio, OR) с 95%-ным доверительным интервалом (confidence interval, CI) и p-значением с использованием статистического пакета SPSS (версия 23,0; SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Различия показателей считались статистически значимыми при p<0,05.

Результаты и обсуждение. Гетерозиготные варианты FV 1691GA (FV Leiden) и FII 20210GA в 3,8 и в 3,5 раза чаще встречались у пациентов с ТГВ старше 60 лет, чем в контроле (14,5%

против 4,4%; OR=3,8; 95% CI: 1,5–9,7; p=0,004 и 5,3% против 1,6%; OR=3,5; 95% CI: 0,7–15,6; p=0,098, соответственно). Среди пациентов с ВТ была также значительно выше доля лиц с генотипом FXIII 34 Val/Val (61,8% против 47,1% в КГ; OR=1,9; 95% CI: 0,9–3,1; p=0,03), тогда как гетерозиготы по гену FXIII встречались в группе больных в 1,5 раза реже, чем в КГ (32,9% против 47,7%; OR=0,5; 95% CI: 0,3–0,9; p=0,029). При сравнении групп пациентов в зависимости от возраста гетерозиготы по FV 1691 G/A (22,2% против 13,4%; OR=1,8; 95% CI: 0,3–10,3; p=0,58) и гетерозиготы по α - и β -субъединицам фибриногена (66,7% против 37,3%; OR=3,4; 95% CI: 0,7–14,5; p=0,093 и 44,4% против 28,4%; OR=2,0; 95% CI: 0,5–8,3; p=0,23) чаще обнаруживались среди лиц старческой возрастной группы. Напротив, гетерозиготы по TPA Del/Ins почти в 4 раза чаще встречались среди пожилых пациентов с ТГВ (40,3% против 11,1%; OR=5,4; 95% CI: 0,7–45,3; p=0,089).

Заключение. Гетерозиготный вариант FV 1691GA является фактором риска ТГВ у пациентов старше 60 лет, в том числе для старческой возрастной группы. Для уточнения значимости других изученных генетических вариантов в патогенезе ВТ необходимы дополнительные исследования.

Чумак А. А., Андреева Я. С., Богатырёва О. В., Савина Т. С., Трифонова Т. А., Бинева Э. Н., Кулькова Д. М., Зинкин В. Ю., Момотюк К. С., Майорова О. А.

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ СКРИНИНГА АНТИТЕЛ К HLA У ДОНОРОВ-ЖЕНЩИН АНТИКОВИДНОЙ ПЛАЗМЫ И ДОНОРОВ ТРОМБОЦИТОВ

ГБУЗ «Центр крови им. О.К. Гаврилова ДЗМ»

Введение. Острое повреждение легких, связанное с переливанием крови (TRALI), — это опасное осложнение, обусловленное HLA- и HNA-антителами донора. В связи с тем что беременность является одной из ключевых причин формирования HLA-антител, их мониторинг у доноров-женщин представляется эффективной мерой профилактики TRALI. Эта проблема стала особенно актуальной ввиду применения плазмы реконвалесцентов для терапии COVID-19, так как данные пациенты имеют дополнительный риск острого респираторного дистресс-синдрома.

Цель работы. Оценить уровень HLA-аллоиммунизации у доноров-женщин антиковидной плазмы и доноров тромбоцитов в Центре крови им. О.К. Гаврилова ДЗМ.

Материалы и методы. За 2020–2021 гг. скрининг антител к HLA класса I и II (технология Lumindex) был выполнен 2911 донорам-женщинам антиковидной плазмы и 492 донорам тромбоцитов женского пола. Группа контроля включала 30 женщин с отрицательными результатами скрининга и идентификации антител к HLA (SAB), а также 50 мужчин, не имевших трансфузий в анамнезе. Уровень HLA-аллоиммунизации сравнивали в группах в зависимости от наличия беременности в анамнезе, исхода и давности последней с использованием критерия хи-квадрат, а для оценки ассоциации с числом беременностей применяли корреляционный анализ. Уровень достоверности был p<0,05.

Результаты и обсуждение. Среди 2911 доноров-женщин, переболевших COVID-19, общий уровень HLA-аллоиммунизации составил 26%. При этом у женщин, не имевших беременностей, этот показатель (n=1004, 12,7%) не отличался от группы контроля (n=80, 6,3%). У женщин с беременностями в анамнезе частота

выявления HLA-антител была достоверно выше (n=1746, 33,4%), чем у группы контроля и нерожавших. Процент аллоиммунизированных женщин коррелировал с числом беременностей, достигая максимума в группах с тремя и более беременностями: 12,7% (0), 23,2% (1), 33,0% (2), 41,8% (3), 40,9% (4 и более). Исход последней (роды/кесарево либо прерывание) также сказывался на частоте выявления анти-HLA: 35,9% vs. 23,8% соответственно (p<0,05). Давность последней беременности не влияла на показатель аллоиммунизации: 37,4% — менее 5 лет назад, 34,6% — от 5 до 10 лет и 31% — более 10 лет. Частота HLA-антител разных классов среди иммунизированных лиц не отличалась, за исключением группы нерожавших женщин (n=128), из которых большинство (78,1%) имели антитела к HLA II класса, тогда как у 12 и 10% были антитела к HLA I класса и обоим классам соответственно. В целом выявление HLA-антител в этой группе может быть связано как с высокой чувствительностью метода, так и с невыявленными акушерскими потерями на ранних сроках. Реальная значимость этих данных остается вопросом будущих исследований. Изучение женщин-доноров тромбоцитов (n=492) не выявило достоверных отличий в структуре HLA-аллоиммунизации по сравнению с донорами антиковидной плазмы.

Заключение. Наличие беременности в анамнезе, в особенности закончившейся родами, а также количество беременностей увеличивает риск HLA-аллоиммунизации независимо от времени, прошедшего с момента последней. Тщательный отбор доноров наряду с мониторингом антител к HLA у отдельных групп доноров может быть стратегией выбора для профилактики TRALI.

Шамаева Г. В., Просвирина Н. В., Моор Ю. В.

ПРЕИМУЩЕСТВА ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПО ПРОФИЛЮ ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ В УСЛОВИЯХ ДНЕВНОГО СТАЦИОНАРА ГБУЗ НСО «НКЦК»

ГБУЗ НСО «НКЦК», Новосибирск

Введение. Трансфузионная заместительная терапия компонентами донорской крови у пациентов с онкологическими и гематологическими заболеваниями остается актуальной в настоящее время, являясь одним из методов коррекции анемии и тромбоцитопении у данной категории пациентов. Эффективное лечение анемии приводит к улучшению качества жизни и повышению

выживаемости больных со злокачественными опухолями, к замедлению прогрессирования процесса и повышению эффективности противоопухолевой терапии.

Цель работы. Оценить преимущества оказания трансфузиологической помощи пациентам с анемией и тромбоцитопенией в амбулаторных условиях в учреждениях службы крови.

Материалы и методы. Медицинская информационная система Новосибирской области (МИС), истории болезни пациентов, Журнал госпитализаций, отчетная форма 14ДС.

Результаты и обсуждение. Отделение организации трансфузиологической помощи осуществляет работу в формате дневного стационара и занимается оказанием плановой трансфузиологической помощи пациентам гематологического и онкологического профиля с анемией и тромбоцитопенией при различных формах МДС, на фоне онкологических заболеваний в рамках ОМС с 2017 г. Пациенты поступают в дневной стационар с целью коррекции анемического синдрома и вторичной тромбоцитопении перед/после курсов полихимиотерапии, для подготовки к оперативному вмешательству. Пациенты с МДС, не нуждающиеся в специализированном лечении, госпитализируются для коррекции анемического синдрома или тромбоцитопении. Трансфузии всех эритроцитсодержащих компонентов осуществляются после индивидуального подбора в непрямом антиглобулиновом тесте. Используются эритроцитсодержащие компоненты, лейкоредуцированные со сроком хранения не более 14 сут. За период 2017–2021 гг. проведено 4056 трансфузий 936 пациентам. Средний прирост гемоглобина составил 43 ± 12 г/л, средний прирост тромбоцитов $(72 \pm 24) \times 10^9$ /л за 2–3 трансфузионных дня и в 833 случаях (88,99%) позволил достичь «целевого» уровня и планировать дату последующей госпитализации. Межтрансфузионный период колеблется от 3 недель до 3 месяцев (средний показатель $4,2 \pm 1,1$ недели).

Заключение. В структуре нозологий дневного стационара преобладают пациенты с анемией на фоне онкологических заболеваний, включая онкогематологию. Оказание медицинской помощи в амбулаторных условиях у трансфузионнозависимых пациентов позволяет планировать последующую госпитализацию с учетом длительности межтрансфузионного периода, осуществлять своевременную коррекцию анемии и тромбоцитопении,

уменьшать колебания уровня гемоглобина, выраженность геморрагического синдрома, сохранять качество жизни пациентов на приемлемом уровне и их социальную активность. Создание дневных стационаров для оказания трансфузиологической помощи в учреждениях службы крови позволяет обеспечивать реципиентов компонентами крови, индивидуально подобранными в условиях специализированной лаборатории, не подвергнутыми длительной транспортировке, на этапе которой существует риск нарушения «холодовой цепи». Совместное нахождение в одной медицинской организации и непосредственное общение доноров и реципиентов оказывает положительное влияние на мотивацию доноров продолжать донорскую функцию.

Таблица 1

Период	Количество случаев	Количество трансфузий, дозы	Эритроцитсодержащие компоненты крови		Концентрат тромбоцитов	
			доз	%	доз	%
2017	118	571	372	66	199	34
2018	175	724	603	83	121	17
2019	207	818	742	91	76	9
2020	206	920	767	83	153	17
2021	230	1023	909	89	114	11
Итого	936	4056	3393		1140	

Таблица 2

Годы	Структура гемобластозов									
	ОЛ	ХМЛ	НХЛ	ММ	ХЛЛ	ЛХ	ПМФ	МПЗ	ИП	Хр.ЭМ
2017	4		2	10	4					
2018	11	2	7	1	1	3	2			
2019	4	3	1	12	4	7	17			2
2020	7	5	6	17	2	1	20			2
10 мес. 2021	6		12	5			41	4	2	

Шапошникова Е. В.¹, Лапшина Л. В.²

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ДЕБЮТА АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

¹Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, ²КГБУЗ «Красноярский межрайонный родильный дом № 4»

Введение. Течение беременности у пациенток с антифосфолипидным синдромом (АФС) сопряжено с высоким риском тромботических осложнений и перинатальных потерь. Своевременная диагностика на исключение приобретенной тромбофилии высокого риска на прегравидарном этапе у женщин с отягощенным акушерским анамнезом и проведение профилактических мероприятий при последующей беременности — основа предотвращения повторных репродуктивных потерь.

Цель работы. Провести ретроспективную оценку клинического дебюта у пациенток репродуктивного возраста с верифицированным диагнозом первичный АФС при изучении течения беременности, родов и перинатальных исходов.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 17 женщин с отягощенным репродуктивным анамнезом, послужившим показанием для дообследования на приобретенные и врожденные тромбофилии высокого риска (IgM и IgG к кардиолипину, β_2 -гликопротеину; волчаночный антикоагулянт, активность антитромбина, протеин С, протеин S; генетический анализ на мутацию гена фактора V (мутация Лейден F5 G1691A) и гена фактора II (протромбина) F2 G20210A).

Результаты и обсуждение. Возраст женщин исследуемой группы находился в пределах от 25 до 37 лет, составляя в среднем $31,11 \pm 3,76$ года. В 100% случаев (17/17) был установлен диагноз первичного АФС в соответствии с критериями ISTH (2006). Лабораторные критерии АФС, анализированные дважды с интервалом не менее 12 недель, показали наличие а/тел к β_2 -гликопротеину в среднем или высоком титре у 64,7% пациенток (11/17). Антитела к кардиолипину встречались в 23,5% случаев (4/17),

сочетание антител к кардиолипину и наличие волчаночного антикоагулянта диагностировано у 11,8% (2/17) женщин. Пациентки с выявленной врожденной тромбофилией высокого риска в сочетании с АФС в исследование не вошли. Ретроспективный анализ исходов предыдущих беременностей показал, что в 23,5% случаев (4/17) в прошлом имела место антенатальная гибель плода в сроках 26–30 недель беременности, обусловленная тяжелой плацентарной недостаточностью с формированием синдрома ранней задержки роста плода. Два и более прерывания беременности в сроке до 10 недель диагностировано у 29,4% пациенток (5/17): среди которых — 3 пациентки (17,6%) имели в анамнезе 3 прерывания беременности и 2 пациентки (11,8%) — 4 самопроизвольных выкидыша. У 1 женщины (5,8%) имел место ишемический инсульт в бассейне левой СМА. Тяжелая преэклампсия, послужившая показанием для досрочного родоразрешения была диагностирована у 41,2% женщин (7/17), причем в 17,6% случаев (3/17) имела место преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.

Заключение. Диагностика АФС на этапе беременности является сложной задачей, обусловленной отсутствием времени для соблюдения критериев постановки диагноза и возможности проведения профилактических мероприятий, а также сроком беременности, при котором пациентка встала на учет. Основной акцент делается на ретроспективный анализ исхода предыдущих беременностей на прегравидарном этапе, что позволяет выявить возможную связь неблагоприятного исхода беременности с наличием приобретенной тромбофилии высокого риска и определить оптимальную тактику ведения последующей беременности с целью повышения живорождения.

Шапошникова И. В., Крылова Т. В., Иваногло Н. М.

ЗАГОТОВКА АНТИКОВИДНОЙ ПЛАЗМЫ В ГБУЗ «ПОКЦК»

ГБУЗ «Пензенский областной клинический центр крови»

Введение. Одним из методов лечения пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции является переливание антиковидной плазмы. Применение плазмы, содержащей антитела к SARS-CoV-2, основано на концепции пассивной иммунизации и рекомендовано Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» утвержденными Министерством здравоохранения Российской Федерации.

Цель работы. Проанализировать результаты заготовки и применения плазмы, содержащей антитела к SARS-CoV-2, за период с июня 2020 по октябрь 2021 г.

Материалы и методы. Отбор и медицинское освидетельствование доноров осуществляется общим порядком на основании приказа Минздрава России от 28 октября 2020 г. № 1166н «Об утверждении порядка прохождения донорами медицинского обследования и перечня медицинских противопоказаний (временных и постоянных) для сдачи крови и (или) ее компонентов и сроков отвода, которому подлежит лицо при наличии временных медицинских показаний, от донорства крови и (или) ее компонентов». Для профилактики возникновения у реципиентов плазмы синдрома острого посттрансфузионного повреждения легких (TRALI) для клинического применения отбирается плазма только от доноров-мужчин. Процесс патогенредукции проводится с применением метиленовой сини на аппарате MacotronicV4.

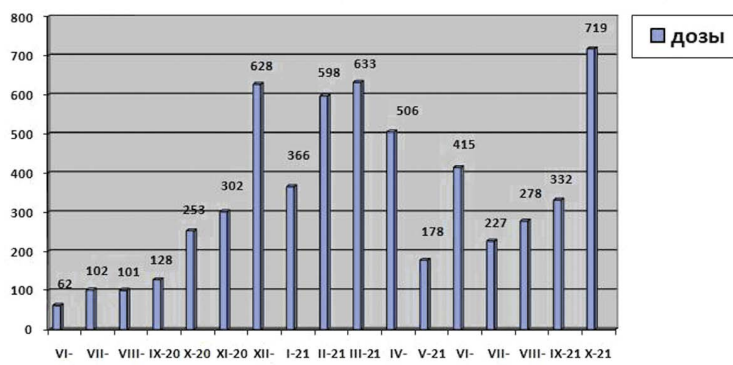
Образец от каждой дозы заготовленного компонента дополнительно тестируется на антитела к SARS-CoV-2.

Результаты и обсуждение. В связи с высокой потребностью в лечебные учреждения выдавалась только антиковидная плазма, подвергшаяся патогенредукции. Но с октября 2021 года появилась возможность выдавать свежемороженную карантинизированную плазму, содержащую антитела к SARS-CoV-2. Всего за 2020 и по октябрь 2021 года заготовлено 1365,04 л / 5828 доз. Количество заготовленных доз варьирует в зависимости от эпидемиологической обстановки и наличия расходных материалов для патогенредукции. Основными активными потребителями данного компонента являются лечебные учреждения Пензенской области, в которых пациентам с новой коронавирусной инфекцией оказывается специализированная медицинская помощь. Проанализирована медицинская документация 197 пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, подтвержденной методом ПЦР, реципиентов плазмы, содержащей антитела к SARS-CoV-2. Из них 83 мужчины и 114 женщин в возрасте от 35 до 89 лет, 65 пациентов со средней тяжестью (1-я группа), 71 — с тяжелым течением заболевания (2-я группа) и контрольная группа — 61 человек — со схожими характеристиками. Все они имели сопутствующую патологию (ишемическую болезнь сердца, гипертоническую болезнь, сахарный диабет, ожирение). Реципиенты получали 1–2 дозы плазмы в составе комплексной терапии (1 доза ~ 233 мл).

Заключение. Переливание плазмы патогенредуцированной, содержащей антитела к SARS-CoV-2, не вызывало посттрансфузионных реакций и осложнений, в составе комплексной терапии влияло на снижение степени воспалительной реакции. Но, конечно, клиническое применение антиковидной плазмы требует дальнейшего изучения.

№	Показатели	1 группа	2 группа	контроль
1	Т° тела при поступлении (°C)	38±3,2	38±3,8	38±2,1
2	SpO ₂ при поступлении (%)	92,6±3,8	84,4±4,2	88,2±4,8
3	Объем поражения легких (%)	43,4±10,6	56,8±8,8	48,5±9,8
4	ДН-0 (%) ДН-1 ДН-2	49,2 44,6 6,2	0 49,3 50,7	36,3 51,3 12,4
5	СРБ до переливания антиковидной плазмы	107,6±58,3	148,6±67,2	129,6±32,2
6	СРБ после переливания антиковидной плазмы	18,2±15,8	29,1±19,5	79,6±12,3
7	Летальный исход (%)	2	12	0

Динамика заготовки антиковидной плазмы в 2020 – 2021 гг. (дозы)

Шатохин Ю. В.¹, Кудинова Э. Е.², Снежко И. В.¹, Рябикина Е. В.¹, Герасимова О. В.¹, Дегтерева Е. В.¹, Палухин С. И.², Ищенко И. В.²

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ HLA-DRB1, DQB1 У ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ДОНОРОВ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК ПОПУЛЯЦИИ РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

¹ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, ²ГБУ РО СПК

Введение. Исследование полиморфизма генов системы HLA в популяции ростовского полиэтнического региона России является актуальной задачей для клинической медицины, особенно в решении проблем поиска неродственного донора для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК).

Цель работы. Изучить частоту распределения специфичностей и гаплотипов генов HLA-DRB1, DQB1 у жителей ростовской популяции, представленных потенциальными донорами регистра ГСК, идентифицирующих себя русскими. Провести межпопуляционный анализ с русскими популяциями России и популяциями народов ближнего и дальнего зарубежья.

Материалы и методы. Гены HLA-DRB1, DQB1 определены у 694 доноров крови, рекрутированных в российский регистр потенциальных доноров ГСК, идентифицирующих себя русскими в 3-м поколении. Выделение ДНК из венозной крови, постановка PCR-SSP, детекция с помощью электрофореза проводилась реактивами фирмы «Protrans» по протоколу производителя. Частоту специфичностей генов (qf), гаплотипов (HF), величину неравновесного сцепления (D') определяли с использованием

компьютерной программы Arlequin версия 3.А Полученные нами результаты сравнивали с 8 популяциями русских и других народов, представленных в исследуемом регионе, — украинцы, белорусы, армяне, татары, турки, калмыки, молдаване, казахи, удмурты (печатные данные, allelefrequencies.net).

Результаты и обсуждение. Высокая частота отмечена в аллельных семействах гена HLA DRB1*11 (0,159), DRB1*15(0,142), DRB1*07 (0,132), DRB1*13 (0,131), DRB1*01 (0,106), DRB1*04 (0,103). С низкой частотой встречались HLA DRB1*16, *03, *08; редко — DRB1*12, *14, *10, *09. Частота аллельных семейств гена HLA DQB1 представлена следующим образом — DQB1*03 (0,354), DQB1*06 (0,238), DQB1*05 (0,203), DQB1*02 (0,178), DQB1*04 (0,27). Наиболее характерными в ростовской популяции оказались гаплотипы DRB1 *11 — DQB1*03 (HF — 0,154, D' — 0,96), DRB1 *15 — DQB1*06 (HF — 0,134, D' — 0,93), DRB1 *01 — DQB1*05 (HF — 0,104, D' — 1,0), DRB1 *04 — DQB1*03 (HF — 0,097, D' — 0,9). В ростовской популяции частота аллельного семейства DRB1*01 оказалась сниженной, а DRB1*11 — повышенной по сравнению со всеми анализируемыми русскими популяциями России.

Заключение. Частота аллельных семейств генов HLA — DRB1, DQB1, 2 локусных гаплотипов у потенциальных доноров ГСК, считающих себя русскими, характерна для европейских популяций. Особенности в частоте гена HLA-DRB1 ростовской популяции, вероятнее всего, являются следствием смещения

с другими этносами, проживающими в регионе. Полученные данные важны для успешного поиска неродственного донора ГСК для реципиента из любого региона России, их можно использовать в качестве контрольной группы в исследованиях «HLA и болезни».

Шебуняева Я. Ю.¹, Поспелова Т. И.¹, Горева О. Б.², Гришанова А. Ю.², Вавилин В. А.², Воронцова Е. В.³

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ЦИТОХРОМА P450 У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ²ФИЦ ФТМ, НИИ молекулярной биологии и биофизики, Новосибирск., ³ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»

Введение. В литературе накоплено огромное количество клинических свидетельств успешной терапии больных лимфомой Ходжкина (ЛХ), связанных с применением полихимиотерапии (ПХТ). Печень — основной орган, обезвреживающий ксенобиотики за счет функционирования ферментов первой фазы метаболизма — цитохромов P450. Функционально значимые полиморфные варианты генов цитохромов CYP1A1 и CYP3A4, принимающих непосредственное участие в биотрансформации химиотерапевтических агентов, могут приводить к изменению ферментативной активности.

Цель работы. Изучение ассоциации полиморфизмов генов цитохромов P450 CYP1A1 и CYP3A4 больных ЛХ с различной эффективностью ПХТ.

Материалы и методы. Были обследованы 77 пациентов с ЛХ, получивших лечение по протоколам BEACOPP, ABVD на базе гематологических отделений ГКБ № 2 и ГНОКБ г. Новосибирска. Оценка эффективности терапии проводилась после 4–6 курсов ПХТ. Все пациенты были разделены на 2 группы: с достижением полной/частичной ремиссии и с прогрессирующим/рефрактерным течением или рецидивом заболевания. Полиморфизмы CYP1A1 rs4646421 C/T, CYP3A4 rs4987161 T/C, CYP3A4 rs28371759 T/C, CYP3A4 rs2740574 A/G определяли методом ПЦР с детекцией в реальном времени в образцах периферической крови на базе ЦКП «Протеомный анализ» ФИЦ ФТМ.

Результаты и обсуждение. Среди пациентов у 59 человек (76,6%) были диагностированы III/IV (74,6%) и II с неблагоприятными факторами риска (25,4%) стадии ЛХ. Полная/частичная ремиссия (ПЭТ-КТ) была достигнута у 43 больных (72,9%). У 16 пациентов (27,1%) было выявлено прогрессирующее/

рефрактерное течение (11,9%) или рецидив (15,2%) заболевания. В общей группе частота аллеля CYP1A1 rs4646421 T составляла 14,29%. В группе больных с полной/частичной ремиссией частота этого аллеля не отличалась от частоты в общей группе — 12,77%, а в группе с прогрессирующим/рефрактерным течением или рецидивом была в 1,6 раза выше (22,22%). Для полиморфизма CYP1A1 rs4646421 частоты генотипов в общей группе составляли CC (76,62%), CT (18,18%) и TT (5,19%) и значимо не отличались от частот у пациентов, достигших полной/частичной ремиссии, — CC (78,72%), CT (17,02%) и TT (4,26%). В группе больных с рецидивом или прогрессирующим/рефрактерным течением частота гомозигот CC (66,67%) была ниже, а гетерозигот CT (22,22%) и гомозигот TT (11,11%) — выше, чем в общей группе и в группе больных, достигших ремиссии. Частота встречаемости аллеля CYP3A4 rs2740574 G в общей группе составляла 3,9%, в группе с полным и частичным ответом на ПХТ — 6,38%. Однако в группе пациентов с прогрессирующим/рефрактерным или рецидивирующим заболеванием данный аллель не встречался. Частоты генотипов CYP3A4 rs2740574 в общей группе составили AA (92,21%), AG (7,79%) и GG (0%), у больных, достигших ремиссии, — AA (87,23%), AG (12,77%) и GG (0%). Все пациенты с прогрессирующим/рефрактерным течением или рецидивом имели генотип AA. При исследовании полиморфизмов CYP3A4 rs4987161 и CYP3A4 rs28371759 было выявлено, что все больные ЛХ имели генотипы TT.

Заключение. Выявленные тенденции указывают на необходимость дальнейшего изучения метаболизма ПХТ, что позволит минимизировать развитие нежелательных явлений и повысить качество оказания медицинской помощи.

Шемякина Е. Л.¹, Волкова С. А.², Фокина Е. С.³, Зорина Н. А.³

АУТО-ТГСК У ПАЦИЕНТА ПОСЛЕ 4/6 ЛИНИЙ/ПЕРЕКЛЮЧЕНИЙ ТЕРАПИИ ПРИ ПЕРВИЧНОМ РЕФРАКТЕРО-РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ ТЕЧЕНИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ (РР ММ) С ПЛАЗМОЦИТОМОЙ БОЛЬШИХ РАЗМЕРОВ

¹ГБУЗНО ГКБ № 12, поликлиника № 1, ²ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, ³ФГБУН «КНИИГ и ПК ФМБА России»

Введение. Увеличение общей выживаемости пациентов с ММ достигнуто благодаря разработке и внедрению различных классов противоопухолевых препаратов и трансплантационных технологий.

Цель работы. Представить терапевтическую стратегию лечения молодого пациента с РРММ.

Материалы и методы. Нами продолжается наблюдение и лечение пациента — мужчины 1970 г.р с РРММ IgG каппа и плазмочитомой в области правой плечевой кости, получившего за 22 мес. с момента постановки диагноза до достижения максимального ответа на терапию 4/6 линий/переключений непрерывного лечения в условиях дневного стационара поликлиники и ауто-ТГСК в условиях федерального трансплантационного центра. В июле 2019 г. при резком движении у пациента возник патологический перелом правой плечевой кости. В августе обнаружено объемное образование правого плечевого сустава, биопсия выявила опухоль из плазматических клеток с клональной экспрессией каппа цепей. В октябре 2019 г. обнаружена гиперпротеинемия до 111 г/л и моноклональная секреция IgG каппа 31,4 г/л без значимых изменений других показателей крови. Объемное образование правого плечевого сустава визуально достигало размеров головки ребенка. По МСКТ

выявлены: остеолитический очаг в теле Th1 (10x11 мм), в головке и верхней трети плечевой кости справа с мягкотканым компонентом (142x132x123 мм). С учетом планирования ауто-ТГСК 18 ноября 2019 г. начато лечение по программе VCD, с прогрессией после 2 курсов (ОБ 149 г/л, М гр 59,5 г/л). 2-я линия с 23 января 2020 г. — курс PAD. М гр — 59,9 г/л, по МСКТ: увеличение размеров плазмочитомы 227,6x182,4x182,4 мм. Констатирована рефрактерность к бортезомибу. В 3-й линии с 18 февраля 2020 г. проведено RCP № 2 без достижения частичного ответа — ОБ 104,8 г/л, М гр 31,6 г/л, с переключением на триплет IRD с 13 апреля 2020 г. В результате — прирост М гр до 35,5 г/л. Комбинация DRd как 4-я линия с 18 мая 2020 г. С учетом пандемии COVID-19 введение даратумумаба осуществлено в условиях дневного стационара. После 7 мес. терапии DRd достигнут охЧР (М гр 2,6 г/л, ОБ 64 г/л), уменьшение плазмочитомы до 126x92x107,2 мм. 15 декабря 2020 г. пациент проконсультирован в ФГБУН «КНИИГ и ПК ФМБА России» и в марте 2021 г. после DRd-PACE произведен аферез ПССК. ПЭТ-КТ от 29 июня 2021 г. показала уменьшение размеров плазмочитомы до 76x115x95 мм, SUV max 2,6. Ауто-ТГСК — CD34⁺ в объеме 119 мл осуществлена 3 августа 2021 г. Восстановление клеток

периферической крови на +18 день, выписан на +23 день. В качестве консолидации эффекта с 15 сентября 2021 г. — 2 курса RD, с ноября 2021 г. — монотерапия ревлимидом в дозе 15 мг.

Результаты и обсуждение. В настоящее время клинический и б/х анализ крови без отклонений от нормы. Пациент в процессе решения вопроса о проведении 2-й ауто-ТГСК или протезирования правого плечевого сустава.

Шервашидзе М. А., Коркина Ю. С., Валиев Т. Т.

МИНИМАЛЬНАЯ ОСТАТОЧНАЯ БОЛЕЗНЬ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР У ДЕТЕЙ С В-ЛИНЕЙНЫМ ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Введение. Достижение полной клинико-гематологической ремиссии (ПКГР) для пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) является важным прогностическим фактором, определяющим выживаемость больных. Тем не менее выявление опухолевой популяции клеток, находящихся за пределами возможностей светооптического уровня диагностики, становится не менее значимым предиктором выживаемости. Неслучайно определение минимальной остаточной болезни (МОБ) стало риск-стратифицирующим критерием в современных протоколах терапии ОЛЛ у детей и взрослых.

Цель работы. Оценка показателей общей (ОВ), безрецидивной (БРВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ) при В-линейном ОЛЛ с учетом достижения ПКГР и МОБ-статуса.

Материалы и методы. С ноября 2010 г. по сентябрь 2021 г. в исследование включен 131 пациент с впервые установленным диагнозом В-линейный ОЛЛ. Средний возраст больных — 5,4 года. Терапия проводилась по протоколу ALL-IC BFM 2009. Пациентов мужского пола было 60 (45,8%), женского — 71 (54,2%). Цитологический ответ по костному мозгу и МОБ методом проточной цитометрии определялись на 33-й день лечения. Стратификация по группам риска соответствовала критериям протокола.

Результаты и обсуждение. ПКГР на 33-й день терапии зарегистрирована у 124 (94,7%) больных, 5 (3,8%) пациентов не достигли ремиссии и 2 (1,5%) погибли на этапе индукции. При оценке частоты достижения ПКГР в зависимости от группы риска В-линейного ОЛЛ установлено, что в группе стандартного риска (СтР) все пациенты — 25 (100%) — вышли в ПКГР, в группе среднего риска (СР) — 74 (96,1%) — достигли ПКГР,

Заключение. Преимущественно амбулаторное лечение с адекватным контролем за результатами и своевременной коррекцией терапии с применением всего доступного арсенала противомиеломных терапевтических возможностей, включая ауто-ТГСК, позволило достигнуть терапевтических целей у пациента с клинически агрессивным течением заболевания.

а 3 (7,4%) — нет. В группе высокого риска (ВР) 25 (92,6%) больных оказались в ПКГР к 33-му дню, однако у 2 (7,4%) ее достичь не удалось. При оценке уровня МОБ на 33-й день лечения МОБ-негативный статус был констатирован у 48 (36,6%) пациентов, а МОБ-позитивный — у 79 (60,3%). Среди больных группы СтР МОБ-позитивный статус отмечен у 17 (68%), а МОБ-негативный — у 8 (32%). В группе СР МОБ-позитивный статус был у 45 (58,4%) больных, у остальных 32 (41,6%) — МОБ-негативный статус. В группе ВР большинство детей — 21 (77,8%) — сохранили МОБ-позитивный статус и всего 6 (22,2%) смогли выйти в МОБ-негативный статус. 5-летняя ОВ у больных с ПКГР к 33-му дню терапии составила 91,1±2,9%, тогда как при отсутствии ПКГР — 60±21,9%. БРВ у больных в ПКГР — 84±3,7%, вне ПКГР — 60±21,9%. БСВ больных, достигших ПКГР, — 80,4±4,2% и 60±21,9% для не достигших ПКГР пациентов. ОВ больных с МОБ-негативным статусом на 33-й день лечения составила 88,4±5,6%, у больных с МОБ-позитивным статусом 90,5±3,4%. 5-летняя БРВ при МОБ-негативном и МОБ-позитивном статусе также были примерно одинаковыми (80,4±7,4% и 83,8±4,3% соответственно) равно, как и БСВ — 80,4±7,4% и 79,3±4,8% при МОБ-негативном и МОБ-позитивном статусе соответственно.

Заключение. Достижение ПКГР полностью коррелирует с МОБ-статусом пациента. Стратификация больных на прогностические группы риска с учетом уровня МОБ позволяет своевременно рестратифицировать больных на более интенсивную ветвь терапии, в результате чего удалось достичь показателя 5-летней ОВ 90,5±3,4% у больных В-линейным ОЛЛ при проведении протокола ALL-IC BFM 2009.

Шерстнев А. А., Ковригина А. М.

CD4⁺ Т-КЛЕТОЧНОГО ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЗ МЕЛКИХ И СРЕДНИХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Первичное кожное CD4⁺ Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание из мелких и средних клеток (ПК CD4⁺ Т-ЛПЗ) — одна из новых нозологических форм классификации ВОЗ 2017 г., включает кожные поражения в виде солитарных узлов, крайне редко — в виде множественных пятен на коже лица, шеи и верхней части туловища. Прогноз заболевания благоприятный, возможна спонтанная ремиссия после иссечения. Дифференциальный диагноз следует проводить с первичными Т-клеточными лимфомами, а также кожной лимфоидной гиперплазией (псевдолимфомой кожи) и первичной кожной лимфомой из клеток маргинальной зоны. Проблема диагностики обусловлена неоднородностью группы, а также возможностью развития в коже разнообразных доброкачественных лимфоидных гиперпластических процессов, симулирующих злокачественные опухоли.

Цель работы. Охарактеризовать морфологические и иммуногистохимические особенности ПК CD4⁺ Т-ЛПЗ.

Материалы и методы. В исследование включено 17 пациентов (мужчин:женщин 1,1:1,0), медиана возраста — 53 года (23–75 лет). На материале биоптатов кожи из очага поражения («пятно» или «узел») проведено гистологическое и иммуногистохимическое исследование.

Результаты и обсуждение. Диагноз ПК CD4⁺ Т-ЛПЗ установлен с учетом анамнестических, клинико-лабораторных данных,

локализации очага поражения: у 9 пациентов (52,9%) — на коже головы, у 3 (17,6%) — коже туловища, у 1 (5,9%) — коже конечностей, у 4 больных локализация очага осталась неизвестной. При проведении гистологического исследования отмечен нодулярный или нодулярно-диффузный инфильтрат из клеток небольшого и среднего размера в ретикулярном слое дермы и гиподерме в 10 (58,8%) случаях, в ретикулярном слое дермы — в 6 (35,3%), во всех слоях дермы — в 1 (5,9%) случае. В 2 биоптатах кожи обнаружены лимфоидные фолликулы с центрами размножения, в 7 (11,8%) — фокусы стирания эпидермально-дермального соединения по типу лихеноидного дерматита. По результатам иммуногистохимического исследования, в субстрате преобладала Т-клеточная лимфоидная популяция CD4⁺ клеток небольшого и среднего размера с иммунофенотипом Tfh (PD-1, ICOS) и низким уровнем пролиферативной активности. ПЦР-исследование на наличие клональной реаранжировки генов γ-цепи TCR проведено 8 пациентам, из них у 3 (37,5%) обнаружена моноклональность. У 2 (11,8%) больных позднее диагностирован рецидив заболевания.

Заключение. Проведенное исследование позволило изучить и обобщить клинические (солитарный очаг, индолентное течение), морфологические и иммуногистохимические критерии диагноза ПК CD4⁺ Т-ЛПЗ.

Ширяева Ю. К.¹, Гармаева Т. Ц.¹, Лазарева О. В.¹, Лапин В. А.², Чабая Ю. А.¹, Буханик А. А.¹, Куликов С. М.¹, Паровичникова Е. Н.¹,
Савченко В. Г.¹

АНАЛИЗ ОРГАНИЗАЦИИ ОКАЗАНИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ, В ТОМ ЧИСЛЕ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ (СМП/ВМП), В ЯРОСЛАВСКОЙ ОБЛАСТИ (ЯО) С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПИЛОТНЫХ ДАННЫХ ЕДИНОЙ ИНФОРМАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ «ГЕМАТОЛОГИЯ» (ЕИСГ)

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

Введение. В рамках организационно-методической помощи профильным медицинским организациям (МО) 3-го уровня субъектов РФ с 2018 года ведется разработка веб-платформы учета и регистрации гематологических пациентов ЕИСГ.

Цель работы. Оценить возможности использования экспериментального образца ЕИСГ для сбора, хранения и выгрузки данных по профильным пациентам для оценки ряда количественных и качественных показателей оказания СМП/ВМП по профилю «гематология».

Материалы и методы. Было проведено пилотирование ЕИСГ в 2 профильных МО ЯО в 2020–2021 гг. В систему загружены медицинские данные пациентов с заболеваниями системы крови — 5158 карт. Отработана процедура по верификации диагнозов пациентов врачом-гематологом с помощью разработанного кодификатора «Диагностические группы учета» (ДГУ) — целевого инструмента статистического учета и анализа больных заболеваниями системы крови, конструктора надстройки иерархических групп разных уровней (до 7–8-го порядка с молекулярно-генетическими характеристиками) и классификаций, возможностью сопоставления/редактирования взаимосвязей с общепринятыми МКБ-10, ВОЗ 2016–2017 и другими классификациями.

Результаты и обсуждение. Всего было верифицировано по ДГУ 2197 диагнозов профильных больных (42,6%). По предварительно загруженным данным была проведена выборочная сверка предварительного диагноза в картах учета пациентов — 504 (10%). При анализе полученных данных было показано примерно схожее распределение нозологических форм/диагнозов по кодам МКБ-10:

почти 40% составили пациенты с гемобластомами, что обусловлено моделью оказания СМП/ВМП в ЯО (гематологическая служба региона базируется в многопрофильной МО 3-го уровня без деления целевой популяции). При анализе предварительных диагнозов больных по кодам МКБ-10 доля опухолевых и неопухолевых заболеваний составила 36 и 57% соответственно. Ранее, при сравнении кодов диагнозов опухолевых и неопухолевых заболеваний системы крови по ДГУ, были выявлены выраженные различия (85 и 12% соответственно), что является прямым признаком, подтверждающим необходимость использования ДГУ с целью более точного единообразного кодирования диагнозов. Получены данные по уровням распределения детализации верифицированного диагноза, которые косвенно могут свидетельствовать о соответствии выполняемых лабораторно-диагностических мероприятий с учетом маршрутизации пациентов и логистики биологических образцов в федеральные центры. Следует отметить, что была выделена группа неуточненных/неопределенных диагнозов по ДГУ.

Заключение. Проведена инвентаризация данных пациентов, предварительно «загруженных» в систему: не осуществляли проспективную регистрацию первичных пациентов. Подтверждена необходимость проведения обязательной процедуры по верификации диагноза врачом-гематологом на основе ДГУ. ЕИСГ является базовым инструментом, обеспечивающим реализацию системы учета, регистрации, диспансерного наблюдения больных по профилю «гематология», наряду с данными территориальных органов ФОМС и формированием единого регистра больных заболеваниями системы крови в субъектах РФ.

Штыркова С. В., Клясова Г. А., Данишян К. И.

ДИАГНОСТИКА ПЕРИАНАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЕВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Периаанальные инфекционные поражения, развивающиеся в условиях тяжелой иммуносупрессии, существенно отличаются от классических анарректальных абсцессов у иммунокомпетентных больных.

Цель работы. Изучить клинические признаки периаанальной инфекции (ПИ) у пациентов с гемобластомами.

Материалы и методы. В проспективное исследование (2016–2020 гг.) были включены пациенты с ПИ и опухолевыми заболеваниями системы крови. Были изучены клинические, рентгенологические, микробиологические признаки ПИ.

Результаты и обсуждение. Проанализировано 158 эпизодов ПИ у 133 пациентов (м/ж 65/68; медиана возраста 45 лет (18–74)). Постоянным клиническим признаком ПИ явилась анарректальная боль, которая встречалась во всех наблюдениях. Гипертермия $\geq 38^\circ\text{C}$ выявлена в 74,1%. Воспалительные изменения параректальных тканей отмечены в 145 (91,8%) из 158 эпизодов ПИ: инфильтраты в 98 (62%), абсцессы в 33 (20,9%), некрозы в 14 (8,9%). Образование полостей в параректальной клетчатке у пациентов с тяжелой нейтропенией отмечено в 12 (7,6%) случаях. Визуализация патологического очага с помощью МРТ/КТ

была необходима в 39 (24,7%) случаях. Несоответствие клинических данных и изменений, зарегистрированных при МРТ/КТ, было отмечено в 9 (5,7%) эпизодах. Заболевания анального канала явились предикторами развития ПИ у большинства пациентов: инфицирование анальных трещин стало причиной развития ПИ в 52,5% эпизодов, параректальных свищей в 19,6%, эрозий и язв периаанальной кожи в 11,4%. Энтеробактерии составили 108 (67%) из 162 патогенов, выделенных из прямой кишки в момент ПИ. Резистентные микроорганизмы: 61 (37,6%) — энтеробактерии БЛРС, 16 (9,9%) — энтерококки, устойчивые к ванкомицину. Инфекции кровотока зарегистрированы в 28 эпизодах, совпадение микроорганизмов, выделенных из прямой кишки и крови, получено в 13 (8,2%) эпизодах ПИ.

Заключение. Диагноз периаанальной инфекции может быть установлен на основании совокупности клинических признаков. Наиболее частыми признаками ПИ являются анарректальная боль и поражение параректальных тканей, выявленное клинически или при помощи методов визуализации (МРТ/КТ/УЗИ). Визуализация необходима для верификации наличия анарректальных абсцессов и свищей.

Шутов С. А., Данишян К. И.

ПРОБЛЕМЫ «УПРАВЛЯЕМОСТИ» ГЕМОСТАЗА ПРИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ У ПАЦИЕНТОВ С ИНГИБИТОРНОЙ ФОРМОЙ ГЕМОФИЛИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Наличие ингибиторов к факторам свертывания крови осложняет течение заболевания у 15–32% больных гемофилией. Любое оперативное вмешательство у пациентов этой группы сопряжено с высоким риском развития тяжелых геморрагических осложнений как во время операции, так и в послеоперационном периоде, что требует обеспечения надежного гемостаза и четкого лабораторного контроля эффективности проводимой гемостатической терапии.

Цель работы. Обозначить актуальные проблемы обеспечения гемостаза при выполнении хирургического вмешательства у больных ингибиторной формой гемофилии.

Материалы и методы. Выполнен анализ 5 хирургических вмешательств у больных ингибиторной формой гемофилии. Все операции выполнены в ФГБУ «НМИЦ гематологии» в период 2016–2020 гг. Медиана возраста составила 46 лет. Все хирургические вмешательства были выполнены на органах брюшной полости: 4 операции с использованием лапароскопического доступа (1 холецистэктомия, 2 герниопластики, 1 уретеролитотомия) и 1 «открытое» оперативное вмешательство — герниопластика. Гемостатическая терапия осуществлялась АИКК и rFVIIa.

Результаты и обсуждение. Осложнения в послеоперационном периоде были зафиксированы в 4 случаях — у трех больных

были геморрагические осложнения, у 1 больного — тромботические. Геморрагические осложнения наблюдались в первые сутки после операции и требовали коррекции гемостатической терапии. Решающим фактором критического тромбоза селезеночной артерии одного из пациентов явилось повышение коагуляционного потенциала крови при введении rFVIIa на фоне истощения фибринолитической системы (удлинение XIIa-зависимого фибринолиза с 25 до 75 минут) и снижения активности антитромбина III, участвующего в инактивации FVIIa, до 81%.

Заключение. Применение стандартных протоколов гемостатической терапии не обеспечивает надежного и безопасного гемостаза при ингибиторной форме гемофилии. При назначении гемостатической терапии больным гемофилией необходимо учитывать индивидуальные особенности каждого конкретного пациента: компенсаторные механизмы свертывающей системы, коморбидную патологию, изменение клинической ситуации. Для персонализированного подбора схемы гемостатической терапии и контроля системы гемостаза в реальных физиологических условиях необходимо до хирургического вмешательства и на протяжении периоперационного периода оценивать результаты всех возможных гемостазиологических тестов как рутинных, так и интегральных, для снижения риска геморрагических и тромботических осложнений.

Шутов С. А., Данишян К. И., Галстян Г. М.

ТЯЖЕЛЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ СТЕРНАЛЬНОЙ ПУНКЦИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Риск фатальных осложнений при выполнении стеральной пункции составляет около 0,05%. В среднем расстояние от грудины до восходящего отдела аорты у мужчин колеблется от 4,2 до 47,6 мм (медиана — 23,6 мм), у женщин от 5,2 до 38,4 мм (медиана — 21,3 мм). В 3,6–4,3% случаев это расстояние не превышает 10 мм. Кроме того, в грудной клетке могут встречаться скрытые отверстия, частота которых колеблется от 3,1 до 27,4%. При выполнении стеральной пункции через эти отверстия возможно повреждение перикарда, сердца и крупных сосудов, что, как правило, приводит к летальному исходу.

Цель работы. Определить пути снижения риска тяжелых геморрагических осложнений стеральной пункции.

Материалы и методы. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» в течение последних двух лет было выполнено два хирургических вмешательства, имевших целью ликвидировать потенциально фатальное осложнение стеральной пункции. Клиническое наблюдение 1. Больная М., 51 г., диагноз «хроническое миелопролиферативное заболевание — первичный миелопатический фиброз, фиброзная стадия» был установлен в 2017 г. С целью цитогенетического исследования костного мозга была пунктирована рукоятка грудины в области II межреберья иглой I4G с ограничителем на 1,5 см. В момент пункции было зафиксировано струйное поступление крови, через несколько минут коллапс: бледность кожных покровов, тризм жевательных мышц, снижение артериального давления до 60/40 мм рт. ст. Госпитализирована в отделение реанимации. По данным КТ органов грудной клетки и Эхо-ЭКГ выявлено скопление крови со сгустками в полости перикарда,

пропитывание клетчатки переднего средостения. Нестабильность гемодинамических показателей, т.е. клинические проявления тампонады сердца, явилась показанием для выполнения экстренного хирургического вмешательства. Была выполнена торакотомия слева, рассечение перикарда, ревизия и санация полости перикарда. Послеоперационный период протекал без осложнений. Клиническое наблюдение 2. Больной Р., 21 г., диагноз «апластическая анемия, сверхтяжелая форма» был установлен в 2021 г. Через сутки после выполнения стеральной пункции в стандартной точке по данным Эхо-ЭКГ был обнаружен массивный гомогенный перикардальный выпот, сдавление предсердия на 50%, правого желудочка на 20%, дилатация нижней полой вены, снижение систолической функции левого желудочка до 47%. Поскольку признаков тампонады сердца не было, для удаления крови была выполнена пункция перикарда в IV межреберье по среднеключичной линии. Рецидива гемоперикарда зафиксировано не было. Была продолжена специфическая терапия основного заболевания.

Результаты и обсуждение. Несмотря на то что стеральная пункция выполнялась в обоих случаях опытными специалистами с соблюдением всех необходимых технических условий, были зафиксированы тяжелые осложнения геморрагического характера, что потребовало выполнения хирургических вмешательств.

Заключение. Для профилактики фатальных осложнений при планировании стеральной пункции целесообразно перед процедурой выполнение одного из видов лучевого исследования грудной клетки для выявления анатомических особенностей строения грудины и топографического расположения сосудов.

Щербакова О. В., Водолазская Т. В., Прасолов Н. В., Мишин Г. В.

РАЗВИТИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРТЕРМИИ У ПАЦИЕНТА С ГЕМОФИЛИЕЙ А

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Злокачественная гипертермия (ЗГ) — это фармакогенетическое гиперметаболическое состояние скелетной мускулатуры у предрасположенных пациентов в ответ на общую анестезию

с использованием ингаляционных анестетиков и деполяризующих миорелаксантов (сукцинилхолина). ЗГ развивается у пациентов с аутосомно-доминантным нарушением внутриклеточного

кальциевого гомеостаза в скелетной мускулатуре, связанное с дефектом риадинового рецептора (RyR1), приводящее к неконтролируемому гиперметаболизму мышечной ткани, под воздействием триггерных факторов, к которым относятся галогенсодержащие ингаляционные анестетики (энфлюран, изофлюран, севофлюран, десфлюран и др.) и сукцинилхолин.

Цель работы. Описание случая злокачественной гипертермии.

Материалы и методы. Рассмотрен клинический случай развития злокачественной гипертермии у пациента 17 лет, страдающего наследственным дефицитом VIII фактора, которому планировалась операция: артролиз правого голеностопного сустава по поводу деформирующего артроза в условиях эндотрахеальной анестезии. Ранее оперативных вмешательств и общих анестезий не было.

Результаты и обсуждение. Пациенту была выполнена индукция анестезии (фентанил + пропофол), миоплегия — рокурний, интубация трахеи, начата ИВЛ с подачей ингаляционного анестетика севофлюрана 2об%. В течение пяти минут развилась тахикардия до 120 в минуту, гипертермия до 38 градусов, резкое повышение CO_2 от нормальных значений до 60 мм рт. ст., по данным

капнографии, не поддающееся коррекции за счет изменений параметров ИВЛ. Подача ингаляционного анестетика прекращена. Выполнена замена дыхательного контура, введен дексаметазон, выполнены мероприятия по охлаждению пациента и форсированный диурез. От оперативного вмешательства было решено отказаться. Пациент находился на продленной ИВЛ в течение двух часов. Состояние стабилизировалось, клиническая симптоматика полностью регрессировала. В описанном случае степень достоверности причинно-следственной связи клинического события с применением препарата севофлюран расценена как возможная. С целью выявления и оценки информации о случае развития ЗГ проводится молекулярно-генетическое исследование.

Заключение. ЗГ — одно из немногих наследственных заболеваний, для которых врач-анестезиолог является первым специалистом в плане диагностики и дифференциальной диагностики, поскольку клиническая картина этого патологического состояния развивается интраоперационно. Быстрое устранение пускового агента — севофлюрана — из дыхательного контура позволило перевести ЗГ в abortивную форму течения и избежать фатальных осложнений.

Щербинин А. А.¹, Решетова А. И.², Бадаев Р. Ш.², Заммиева Д. Б.², Бабенечкая Д. В.², Гиршова Л. Л.², Будаева И. Г.², Точеная Е. Н.², Вабищевич Р. И.², Петров А. В.², Жукова Н. О.², Кулемина О. В.², Стругов В. В.², Сиordia Н. Т.², Ломаи Е. Г.², Алексеева Ю. А.², Моторин Д. В.²

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ТЕРАПИИ ГЕМТУЗУМАБ ОЗОГАМИЦИНОМ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕДУЮЩЕЙ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С ОМЛ

¹Областной онкологический диспансер, ²НМИЦ им. В.А. Алмазова

Введение. Становится предпочтительным использовать гемтузумаб озогамидин (ГО) в качестве усиления стандартной химиотерапии ОМЛ. Однако остается недостаточно данных о безопасности применения ГО, особенно перед аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), в связи с повышенным риском развития веноокклюзионного заболевания печени / синдрома синусоидальной обструкции (ССО/ВОО), связанным с использованием ГО.

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность применения ГО в редуцированной дозе (3 мг/м²) перед аллогенной ТГСК у пациентов с CD33⁺ ОМЛ и CD33⁺ миелоидной саркомой.

Материалы и методы. Используя базу данных отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний с блоком трансплантации костного мозга №2 в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», был проведен ретроспективный анализ результатов ТГСК у 17 пациентов от 24 до 60 лет с CD33⁺ ОМЛ (n=16) и CD33⁺ миелоидной саркомой (n=1), перенесших ТГСК в период с 2014 по 2020 год, получивших в ходе предтрансплантационной терапии по меньшей мере одну дозу ГО либо в виде монотерапии, либо в сочетании с другими химио- (ХТ) и/или иммунотерапевтическими агентами. На момент начала терапии ГО пациенты имели различный статус по основному заболеванию: 7 пациентов находились в рецидиве заболевания (5 пациентов с первым рецидивом, 2 пациента со вторым рецидивом), у 10 пациентов было констатировано рефрактерное течение заболевания. Медиана срока между последней проведенной ХТ и введением ГО составила 44 дня. Статус пациентов по заболеванию на момент ТГСК: 5 пациентов находились в MRD-негативной

полной ремиссии (ПР), 3 пациента — в MRD-позитивной ПР, 2 пациента — в MLFS и 6 пациентов в прогрессии. Медиана срока между последним введением ГО и аллогенной ТГСК составила 51 день. У всех пациентов ГО вводился в суточной дозе 3 мг/м² (максимально 5 мг) по схеме Д1 (Д4, Д7).

Результаты и обсуждение. Восстановление гемопоэза произошло у 12 пациентов (71%). При этом медиана восстановления уровня тромбоцитов более 20 000 кл/мкл составила 27 дней (13–119 дней), уровня лейкоцитов более 1000 кл/мкл — 15 дней (13–54 дня), уровня нейтрофилов более 500 кл/мкл — 15 дней (13–50 дней). Острая РТПХ 1–4 в посттрансплантационном периоде отмечалась у 7 пациентов. При этом острая РТПХ 3–4 у 2 пациентов. Ранняя летальность (в первые 30 дней после аллогенной ТГСК) составила 24% (n=4). Общая летальность за все время наблюдения составила 59% (n=10). В период между введением первой дозы ГО и алло-ТГСК, а также после алло-ТГСК ни у одного из пациентов не отмечалось ССО/ВОО. Медиана ОВ составила 377 дней (201–553 дня, ДИ 95%). Однолетняя ОВ составила 50,5% (рис. 1). Медиана БРВ составила 115 дней (80–150 дней, ДИ 95%). Однолетняя БРВ составила 32,9% (рис. 2).

Заключение. Применение ГО в редуцированной дозе (3 мг/м²) перед аллогенной ТГСК представляется нам эффективной и безопасной опцией у пациентов с CD33⁺ ОМЛ и CD33⁺ миелоидной саркомой. Влияние ГО на эффективность и безопасность последующей аллогенной ТГСК требует дальнейшего изучения. Редукция дозы ГО привела к значительному уменьшению его гепатотоксичности и снижению частоты ССО/ВОО.

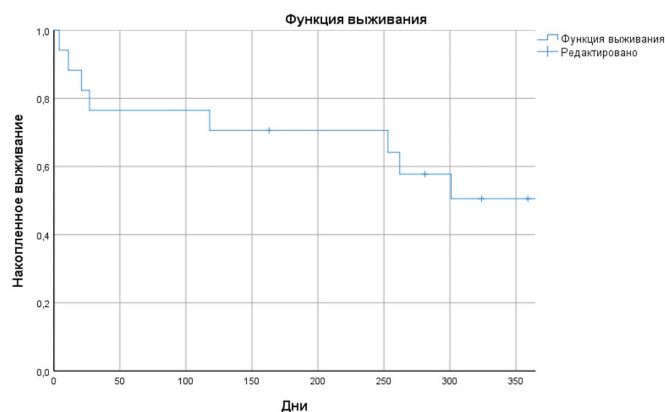


Рис. 1. Однолетняя общая выживаемость

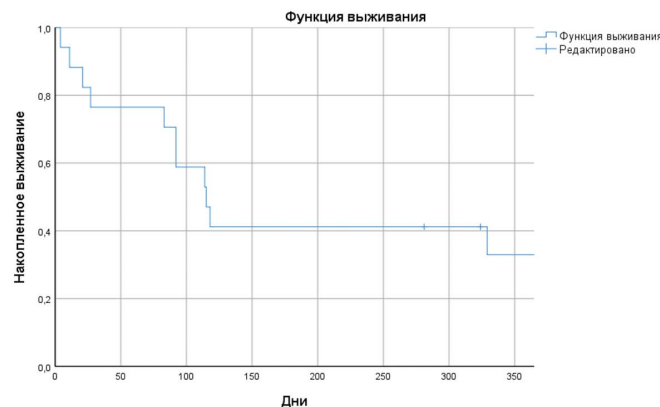


Рис. 2. Однолетняя безрецидивная выживаемость

Щецова О. О., Королева Д. А., Звонков Е. Е.

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БРЕНТУКСИМАБ ВЕДОТИНА В КОМБИНАЦИИ С КУРСОМ ХИМИОТЕРАПИИ ABD У ПАЦИЕНТА С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА (ЛХ). ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Примерно 20% пациентов с ЛХ старше 60 лет. Учитывая тяжелую коморбидность в этой группе больных, применение стандартной химиотерапии ограничено, что, возможно, является основной причиной неблагоприятных результатов у этих пациентов. Перспективно использование комбинации ПХТ и таргетной терапии с целью сохранения эффективности и снижения токсичности.

Цель работы. Представить собственный опыт применения брентуксимаб ведотина в комбинации с курсом химиотерапии по программе ABD у пожилого пациента с лимфомой Ходжкина.

Материалы и методы. Пациент Ж., 66 лет. В 2016 г. впервые появилась выраженная потливость в ночные часы, боли в грудной клетке, одышка, повышение температуры тела до 38,5 °С. При обследовании по данным ПЭТ/КТ были выявлены очаги патологического накопления РФП в периферических и внутригрудных лимфоузлах с формированием ретростернального конгломерата до 8,0 x 5,7 x 8,7 см, SUVmax до 23,85 (рис. 1). По данным гистологического и иммуногистохимического исследований биоптата лимфоузла был установлен диагноз лимфомы Ходжкина, вариант нодулярный склероз, NS II типа, EBV-, CD20-. Учитывая возраст пациента, сопутствующую патологию, наличие экспрессии CD30⁺ опухолевыми клетками, было проведено 4 курса по программе BV-ABD (с введением брентуксимаб ведотина в дозе 100 мг/сутки в 0 и 14 дни курса).

Результаты и обсуждение. Уже после 1-го курса получен эффект в виде уменьшения размеров лимфоузлов на 30%. После 4 курсов была достигнута полная ПЭТ-негативная ремиссия (рис. 2). Проведение курсов ХТ в сочетании с брентуксимабом осложнялось развитием инфекционных осложнений: двухсторонняя

пневмония, стоматит. Гематологической токсичности зарегистрировано не было. При сроке наблюдения 36 месяцев у пациента сохраняется полная ремиссия заболевания.

Заключение. Опыт применения брентуксимаб ведотина в комбинации с курсом химиотерапии BV- ABD у пациента с лимфомой Ходжкина оказался успешным. Для этой группы больных оправдано применение схем ХТ с минимальным цитостатическим воздействием и интеграция таргетных препаратов в первую линию терапии.

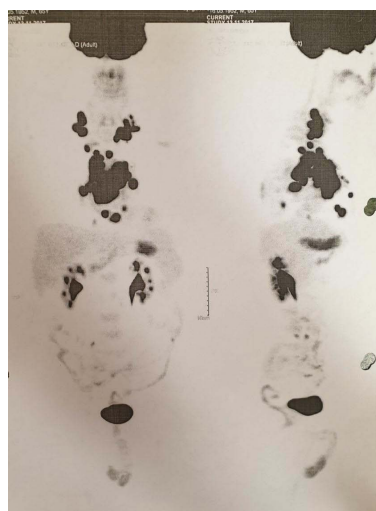


Рис. 1



Рис. 2

Эль-Хатиб М. А.¹, Складная Е. В.¹, Старченко С. В.², Макарова М. В.², Сидорова О. В.²

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ АНТРАЦИКЛИНОВЫМИ АНТИБИОТИКАМИ

¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», ²Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака

Введение. Антрациклиновые антибиотики широко применяются в лечении онкологических заболеваний. Но кардиотоксичность, обусловленная их применением, в значительной степени лимитирует их использование. Одним из возможных механизмов токсического действия на сердце является активация системы перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Цель работы. Изучение динамики показателей ПОЛ и антиоксидантной системы (АОС) у пациентов различных возрастных групп, получающих терапию антрациклиновыми антибиотиками.

Материалы и методы. Обследовано 155 пациентов (88 мужчин и 67 женщин), не имевших патологии сердечно-сосудистой системы в анамнезе, получавших антрациклины в составе различных схем полихимиотерапии по поводу онкогематологических заболеваний. Больные были разделены на две группы в зависимости от возраста — 1-ю группу составили 67 больных в возрасте от 21 до 44 лет, 2-ю — 88 пациентов в возрасте от 45 до 74 лет. Пациентам проводилась оценка состояния системы ПОЛ, а также ферментативного и неферментативного звеньев АОС дважды: до начала лечения и после окончания антрациклин-содержащей химиотерапии.

Результаты и обсуждение. Исходно между пациентами различных возрастных групп до проведения химиотерапии были выявлены статистически значимые различия в состоянии системы ПОЛ. Концентрация диеновых конъюгатов в группе пациентов пожилого возраста была достоверно ($p=0,0299$) выше на 0,33 мкмоль/л (95% CI: 0,03–0,68) — 6,58 [5,82; 7,31] мкмоль/л против 5,91 [5,41; 7,04]. Значимых различий в концентрации

малонового диальдегида между двумя группами до лечения не выявлено ($p=0,072$). Показатели активности АОС достоверно отличались в двух группах. Активность каталазы и супероксиддисмутазы (SOD) в группе молодых пациентов была достоверно выше на 20,43 мкКат/л (95% CI: 12,33–28,77; $p=0,003$) — 108,89 [83,99; 125,39] против 87,52 [70,18; 101,98] и 49,5 Ед/мл (95% CI: 39,11–60,56; $p<0,0001$) — 230,67 [200,73; 255,35] против 174,65 [154,75; 203,88] соответственно. Уровень восстановленного глутатиона (GSH) также был исходно достоверно выше на 160,1 мкмоль/л (95% CI: 67,1–1146,5; $p<0,0001$) в группе молодых пациентов — 1073,77 [814,87; 1278,77] против 985,91 [806,47; 1173,44]. При повторном исследовании в обеих группах выявлено достоверное ($p<0,001$) увеличение показателей ПОЛ. При повторном исследовании состояния АОС выявлено повышение активности каталазы на 19,3 мкКат/л (95% CI: 11,16–27,01; $p<0,0001$), SOD на 49,82 Ед/мл (95% CI: 33,65–64,78; $p<0,0001$), уровня GSH на 217,98 мкмоль/л (95% CI: 98,86–328,57; $p=0,0004$) в группе молодых лиц. При этом в группе пациентов пожилого возраста значимых изменений показателей АОС на фоне химиотерапии выявлено не было ($p>0,05$).

Заключение. У пациентов как молодого, так и пожилого возраста, получающих терапию антрациклиновыми антибиотиками, происходит развитие окислительного стресса, проявляющееся в нарастании концентрации первичных и вторичных продуктов ПОЛ. В группе молодых лиц на фоне терапии антрациклинами происходит активация АОС, причем как ферментативного, так и неферментативного звеньев, напротив, в группе пожилых пациентов активации АОС не происходит.

Эль-Хатиб М. А., Складная Е. В., Зинкович М. И.

ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ СЕРДЦА И БИОМАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП НА ФОНЕ ТЕРАПИИ АНТРАЦИКЛИНОВЫМИ АНТИБИОТИКАМИ

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

Введение. Антрациклины широко используются в лечении онкогематологических заболеваний. Однако кардиотоксичность на фоне их применения значимо снижает качество и продолжительность жизни больных, излечившихся от основного заболевания.

Цель работы. Оценка изменений внутрисердечной гемодинамики, а также уровней тропонина I и N-терминального пропептида натрийуретического гормона (NT-proBNP) при достижении средних кумулятивных доз антрациклинов (250 мг/м² по доксорубину) у пациентов различных возрастных групп.

Материалы и методы. В исследование включены 155 пациентов, не имевших патологии сердечно-сосудистой системы в анамнезе, получавших антрациклины в составе различных схем полихимиотерапии. Больные разделены на две группы в зависимости от возраста — 1-ю группу составили 67 больных от 21 до 44 лет, 2-ю — 88 пациентов от 45 до 74 лет. Пациентам дважды выполнялась трансторакальная эхокардиография и определение уровней кардиальных биомаркеров.

Результаты и обсуждение. Исходно и в динамике значимых различий в структурных параметрах сердца не выявлено ($p > 0,05$). Среди показателей, оцениваемых посредством импульсно-волновой доплерографии, выявлены значимые различия ($p < 0,001$). У молодых лиц исходно пик E был достоверно ($p < 0,0001$) выше на 18,2 см/с (95% CI: 12,4–23,1), после проведения химиотерапии — на 17,3 см/с (95% CI: 11,4–23,4) ($p < 0,0001$). Пик E' в группе молодых лиц был достоверно ($p < 0,0001$) выше на 7,13 см/с (95% CI: 6,04–8,38) — до лечения и на 7,19 см/с (95% CI: 6,02–8,47) — после

лечения ($p < 0,0001$). Отношение E/E' было значимо ($p < 0,0001$) ниже у молодых больных на 2,96 усл. ед. (95% CI: 2,22–3,81) до химиотерапии и на 3,06 усл. ед. (95% CI: 2,31–3,84) — после лечения ($p < 0,0001$). При этом терапия антрациклинами не привела к появлению значимых отличий ($p > 0,05$) показателей в динамике. Исследование концентраций тропонина I и NT-proBNP показало отсутствие достоверных ($p > 0,05$) различий между группами исходно. Частота встречаемости уровней биомаркеров выше референтных пределов исходно составила 32,8% (22 чел.) и 61,1% (41 чел.) случаев соответственно в группе молодых лиц и 36,4% (32 чел.) и 51,3% (45 чел.) случаев соответственно в группе пациентов старшего возраста. Отличий по частоте встречаемости повышения тропонина I ($p = 0,64$) и NT-proBNP ($p = 0,21$) выше референтных пределов между группами не было. При повторном исследовании в обеих группах выявлено значимое ($p < 0,0001$) увеличение концентраций тропонина I и NT-proBNP, но достоверных межгрупповых различий не было ($p > 0,05$).

Заключение. На фоне введения антрациклинов значимых изменений структурных показателей и параметров диастолической функции не выявлено. Межгрупповые различия значений E и E' обусловлены естественными физиологическими процессами старения и проявляются нарушением диастолической податливости стенок ЛЖ вследствие возрастных изменений состава и структуры соединительнотканного матрикса. Терапия антрациклинами у всех больных приводила к значимому повышению сыровоточных концентраций тропонина I и NT-proBNP, но достоверных межгрупповых различий при этом не выявлено.

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

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ИНВАЗИВНОГО МИКОЗА КОСТЕЙ ЛИЦЕВОГО ОТДЕЛА ЧЕРЕПА У ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ И ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ SARS-COV-2

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ²НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ³СЗГМУ им. И.И. Мечникова; ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Введение. Увеличилась частота инвазивных микозов (ИМ) с поражением орофациальной области. Традиционные фоновые иммунодефицитные состояния дополнило состояние после новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.

Цель работы. Анализ группы риска, течения, диагностики и хирургического лечения пациентов с ИМ с поражением орофациальной области.

Материалы и методы. С 2010 по 2021 г. в НИИДОГиТ им. Р.М. Горбачевой — 3 случая ИМ у гематологических пациентов, 6 случаев в клиниках ПСПбГМУ Павлова И.П., 5 из них у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

Результаты и обсуждение. Пациенты с ИМ с поражением костей лицевого отдела черепа ($n = 9$) имели следующие фоновые состояния: реципиенты алло-ТГСК ($n = 3$); пациенты взрослого возраста, получавшие продолжительное время высокие дозы ГКС, в связи с тиреоидитом ($n = 1$), для лечения COVID-19 вместе с высокопоточной назальной оксигенотерапией ($n = 5$). Частота ИМ с поражением костей лицевого отдела черепа у реципиентов алло-ТГСК в клинике НИИДОГиТ им. Р.М. Горбачевой в период наблюдения составила менее 0,1%. Основными клиническими проявлениями ИМ были: лихорадка выше 38 °C — 37,5%, гиперемия и локальный отек лица — 100%, нарушение носового дыхания — 25%, боль/давление и чувство переполнения в области лица — 100%, локальное онемение лица — 75%. Всем пациентам выполнялся объективный и эндоскопический осмотр полости

носа, компьютерная томография черепа, биопсия с гистологическим, микробиологическим, микологическим исследованием биоптата: прямая микроскопия с окраской калькофлюор белым и культуральное исследование. У 1 пациентки выявлено поражение нижней челюсти и тканей шеи; у 8 — верхней челюсти, у 2 — скуловой кости, у 2 — костей носа, у 8 — придаточных пазух носа. КТ-признаки ИМ были: полное снижение пневматизации пазух носа — 100%, деструкция костной ткани — 100%. Диагноз ИМ был установлен на основании микологического исследования в 100% случаев: мукормикоз ($n = 6$), аспергиллез ($n = 1$), сочетание мукормикоза и аспергиллеза ($n = 2$). Культура возбудителя была получена у 4 пациентов: *Rhizopus* spp — 25% ($n = 1$), *Rhizomucor* — 25% ($n = 1$), *Aspergillus fumigatus* — 25% ($n = 1$), сочетание *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus* и *Rhizopus arrizus* — 25% ($n = 1$). У 75% пациентов применялась системная противогрибковая терапия с учетом чувствительности возбудителей. Хирургическое лечение: некрэктомия (37,5%); резекция верхней челюсти, скуловой кости, костей носа в пределах здоровых тканей (62,5%).

Заключение. ИМ с поражением костей лицевого отдела черепа и мягких тканей являются редким осложнением у гематологических пациентов, однако появилась новая группа риска — COVID-19 с применением ГКС и высокопоточной назальной оксигенотерапии. Для успеха важен мультидисциплинарный подход, контроль основного заболевания, хирургическая тактика и лекарственная терапия, определяются конкретным

возбудителем. Хирургическое лечение приводит к возникновению дефектов, ухудшающих качество жизни и социальную адаптацию. Требуется учет случаев ИМ после COVID-19, обеспечение

лекарственной терапией и проспективное исследование для определения оптимальной лечебной тактики.

Ярош И. В.¹, Мисюрин В. А.², Рудакова А. А.², Лыжко Н. А.², Газизова А. Р.³, Дмитриева М. В.², Бармашов А. Е.², Тихонова Н. А.³, Алексеева А. В.³

ЛИПОСОМАЛЬНАЯ СИСТЕМА ДОСТАВКИ БЕЛКОВ С ПРОТЕОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ В ЦИТОПЛАЗМУ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК В КАЧЕСТВЕ АЛЬТЕРНАТИВЫ CAR-T-КЛЕТКАМ

¹ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, ³ООО «Генотехнология», Москва

Введение. В настоящее время CAR-T-клетки завоевывают рынок противоопухолевых вакцин. При несомненной эффективности CAR-T-клетки обладают рядом неустрашимых недостатков. В числе этих недостатков — высокая стоимость, длительный срок производства и очень короткий срок хранения, необходимость транспортировки в жидком азоте и высокий риск побочных эффектов во время применения. Необходимо отметить, что для выполнения своих функций CAR-T-клетки используют протеазу гранзим В (Гр В). Гр В является мощнейшим белком-инициатором каспазного каскада и запуска апоптоза в клетке, в том числе в опухолевой. Благодаря этому Гр В сам по себе может использоваться как противоопухолевое средство. Цель настоящего исследования — разработать контейнеры для доставки Гр В и других протеолитических белков в опухолевую клетку.

Цель работы. Разработать принципиально новую систему доставки белков с протеолитической активностью на основе липосом в цитоплазму опухолевых клеток в качестве альтернативы CAR-T-клеткам.

Материалы и методы. В нашем исследовании использовались мышиный Гр В и трипсин, который обладает значительно меньшей стоимостью по сравнению с Гр В. Эти белки были нагружены в липосомы по протоколу, предложенному Бенгхемом. Липосомы, содержащие трипсин, были добавлены в культуральную среду с клетками меланомы mel Kog и A875, клетками рака

молочной железы SK-BR-3. Цитотоксический тест проводился методом МТТ. Для статистического анализа использовался критерий Уилкоксона.

Результаты и обсуждение. Эффективность включения Гр В и трипсина в липосомы составляла более 90%. Размер полученных липосом составлял от 270 до 320 нм. Клетки линий mel Kog, A875 и SK-BR-3 погибали в присутствии липосом с трипсином (p менее 0,01 для всех линий). Цитотоксичность 0,05 мг/мл липосомального трипсина на линии mel Kog составила 22%, 10% на линии A875 и 9% на линии SK-BR-3. Наблюдалось дозозависимое снижение цитотоксичности липосомального трипсина. IC50 определить не удалось, так как не наблюдалось гибели 50% клеток. Ввиду малого количества Гр В мыши цитотоксичность его липосомальной формы была исследована только на линии mel Kog и показала цитотоксическую реакцию на уровне 10% при концентрации 25 пг/мл. При снижении концентрации липосомального Гр В также снижалась цитотоксичность ($p=0,0325$).

Заключение. Эксперименты показали принципиальную возможность включения протеолитических белков в состав липосомы. Полученные липосомы обладали цитотоксической активностью против опухолевых линий. В будущем мы планируем использовать большую концентрацию Гр В для нахождения IC50 его липосомальной формы.

Яцык Г. А., Грибанова Е. О., Соркина О. М., Гаврилина О. А., Волков Н. В., Модел С. В., Паровичникова Е. Н.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ МОДИФИЦИРОВАННОГО ПРОТОКОЛА СКАНИРОВАНИЯ ГРУДНОЙ ПОЛОСТИ, СРЕДОСТЕНИЯ И МИОКАРДА С КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ У БОЛЬНОЙ С Т-ЛИМФОБЛАСТНОЙ ЛИМФОМОЙ/ЛЕЙКОЗОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Известно, что Т-лимфобластные лимфомы миокарда встречаются редко, диагностика на ранних стадиях развития крайне важна из-за развивающихся угрожающих жизни нарушений ритма. По этой причине проведение полихимиотерапии у этой категории пациентов требует особой осторожности и мультидисциплинарного подхода.

Цель работы. Изучить степень распространенности опухоли, объема вовлечения структур сердца, инфильтрации опухолью правого предсердия и миокарда левого желудочка.

Материалы и методы. Исследование выполнено на магнитно-резонансном томографе Ingenia производства компании Philips, с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла, по модифицированному протоколу грудной полости, средостения и миокарда с использованием 32-канальной катушки dS FlexCoverage Anterior. Встроенной катушки dS FlexCoverage Posterior. Применялись импульсные последовательности: sSSH_BH, BFFE_M2D, PSIR_TFE, sBTFE_BH, PD_TSE, sSSH_FB по короткой и длинной оси сердца с синхронизацией по ЭКГ. В качестве контрастного усиления внутривенно вводили гадовист в дозе 0,1 ммоль/кг.

Результаты и обсуждение. Больной 1981 года рождения, в связи с нарастающей одышкой проведено обследование. 30 декабря 2020 г. выполнены: биопсия шейного лимфатического узла, трепанобиопсия, по результатам которых установлен диагноз: Т-лимфобластная лимфома с иммуногистохимическими

признаками экстрамедуллярного субстрата Т-ОЛЛ из ранних предшественников. По данным магнитно-резонансной томографии были выявлены: увеличенные парааортальные лимфатические узлы до 25x47 мм, в переднем средостении справа опухолевое образование размерами 50x110 мм, которое инфильтрировало перикард, вовлекало в процесс стенку правого предсердия на протяжении 18 мм (рис. 1а). По заднебоковой стенке левого желудочка визуализировалось опухолевое образование размерами 14x31 мм, которое инфильтрировало миокард на протяжении 9 мм (рис. 2а). С 14 января 2020 г. начата терапия по протоколу ОЛЛ-2016. В процессе проведения терапии зарегистрированы 2 эпизода фибрилляции предсердий 20 и 24 января 2020 года. ЧСС достигала 180 в минуту. Синусовый ритм был восстановлен добавлением к терапии антиаритмических препаратов. При выполнении контрольных исследований отмечалось сокращение размеров опухоли. По данным магнитно-резонансной томографии от 1 декабря 2021 г. отмечалась полная регрессия ранее выявляемых увеличенных парааортальных лимфатических узлов, уменьшение размеров медиастинального опухолевого образования до 6x37 мм (рис. 1б), опухолевого образования по заднебоковой стенке левого желудочка до 4x19 мм, восстановление физиологического постконтрастного усиления от миокарда и формирование спайки (рис. 2б).

Заключение. Магнитно-резонансная томография с применением модифицированного протокола сканирования

грудной полости, средостения, миокарда с контрастным усилением позволяет определить объем опухолевого поражения, степень вовлеченности в процесс анатомических структур

средостения, сердца, проводить мониторинг изменений на различных этапах терапии, фиксировать остаточные изменения.

На рисунке 1 стрелочками отмечена опухоль, вовлекающая в процесс стенку правого предсердия, и полная регрессия опухоли через 11 месяцев.

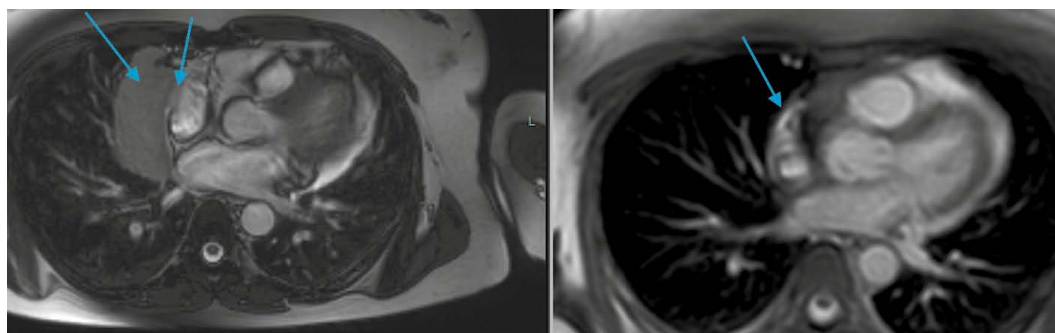


Рис. 1. МРТ средостения в аксиальной проекции: а) стрелками отмечены медиастинальная опухоль и участок измененной стенки правого предсердия (МРТ от 25 января 2021 г.); б) полная регрессия опухоли (не визуализируется на МРТ от 1 декабря 2021 г.)

На рисунке 2 (а) стрелочками показана опухоль, инфильтрирующая перикард и левый желудочек; на рисунке (б) — значительное сокращение размеров опухоли в области задней стенки миокарда левого желудочка, формирование спайки.

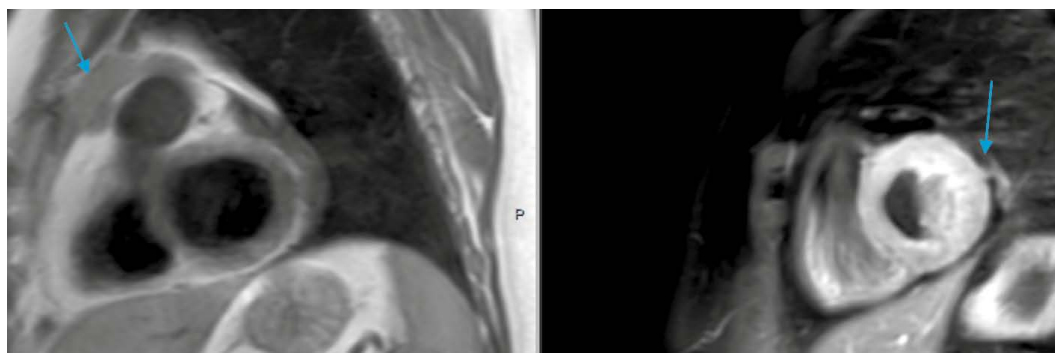


Рис. 2. МРТ по короткой оси сердца: а) до начала терапии 25 января 2021 г.; б) через 11 месяцев 1 декабря 2021 г.